



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0052584
(51)^{2020.01} C07D 403/04; A61K 31/4178; C07D (13) B
403/14; A61K 31/404; A61P 11/00

(21) 1-2020-02700 (22) 20/11/2014
(62) 1-2016-01882
(86) PCT/US2014/066706 20/11/2014 (87) WO2015/077503 28/05/2015
(30) 61/907,965 22/11/2013 US; 62/038,121 15/08/2014 US
(45) 27/10/2025 451 (43) 25/05/2022 410A
(73) SABRE THERAPEUTICS LLC (US)
442 Littlefield Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America
(72) HUTCHINSON, John, Howard (US); LONERGAN, David (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ AUTOTAXIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ NÀY

(21) 1-2020-02700

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là các chất ức chế autotaxin, phương pháp điều chế các hợp chất này, dược phẩm và thuốc chứa các hợp chất này được sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh, hoặc các rối loạn liên quan đến hoạt tính autotaxin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là các chất ức chế autotaxin, phương pháp điều chế các hợp chất này, dược phẩm và thuốc chứa các hợp chất này để sử dụng trong điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh, hoặc các rối loạn liên quan đến hoạt tính autotaxin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit lysophosphatidic (LPA) là một chất điều biến lipid có chức năng, ví dụ, làm chất chất gây giãn phân, chất hóa ứng động, và yếu tố sống sót cho nhiều loại tế bào. Sự truyền tín hiệu LPA được cho là có liên quan đến, ví dụ, bệnh ung thư và các bệnh xơ hóa.

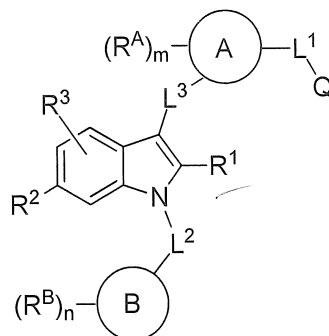
Các công bố đơn quốc tế số WO 2012-166415 A1 (Amira Pharmaceuticals, Inc, 06/12/2012) và WO 2012-024620 A2 (Amira Pharmaceuticals, Inc, 23/02/2012) đã bộc lộ các hợp chất là chất ức chế autotaxin có cấu trúc gốc 1-((aryl hoặc heteroaryl có 6 cạnh được thế axit carboxyl)thio)-3-hetaryl-indol được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh, các bệnh, hoặc các rối loạn liên quan đến hoạt tính autotaxin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất ức chế autotaxin (ATX). Theo một số phương án, các chất ức chế autotaxin được sáng chế đề xuất hữu ích làm các chất để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh trong đó ATX và/hoặc LPA có tham gia vào, có liên quan đến nguyên nhân gây bệnh hoặc bệnh học của các bệnh nêu trên, hoặc theo cách khác nó thường đi kèm với ít nhất một triệu chứng của bệnh. Việc ức chế hoạt tính sinh lý của ATX và/hoặc LPA sẽ hữu ích trong nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh. Con đường truyền tín hiệu ATX-LPA được cho là có liên quan đến các bệnh xơ hóa và ung thư.

Các hợp chất được sáng chế đề xuất được sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh trong đó hoạt tính autotaxin góp phần tạo ra triệu chứng hoặc sự tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Theo một khía cạnh, các phương pháp, các hợp chất, dược phẩm, và thuốc được mô tả trong sáng chế chứa các chất ức chế autotaxin.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong sáng chế là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó:



Công thức (I)

trong đó,

R^1 là -F, -Cl, -Br, -CN, vinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alkyl), -N(C_1 - C_4 alkyl)₂, -O- C_1 - C_4 alkyl, hoặc -S- C_1 - C_4 alkyl;

R^2 là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰ S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, C_1 - C_4 hydroxyalkyl, C_1 - C_4 heteroalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế;

Vòng A là aryl đơn vòng, aryl hai vòng, heteroxycloalkyl đơn vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc heteroaryl hai vòng;

mỗi R^A là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰ S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_1 - C_6 heteroalkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

L^1 không có mặt, C_1 - C_6 alkylen, C_1 - C_6 floalkylen, hoặc C_3 - C_6 xycloalkylen;

Q là -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 alkyl), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, tetrazolyl, -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂ hoặc nhóm đẳng cấu sinh học của axit carboxylic;

L^2 không có mặt, C_1 - C_4 alkylen, hoặc C_3 - C_7 xycloalkylen;

L^3 là -S-, S(=O), S(=O)₂, hoặc -O-;

Vòng B là aryl đơn vòng, aryl hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc heteroaryl hai vòng;

mỗi R^B độc lập là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₁-C₆heteroalkyl, C₃-C₁₀xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₀heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₄alkylen-(phenyl được thế hoặc không được thế), heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, C₁-C₄alkylen-(heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế), heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế, hoặc C₁-C₄alkylen-(heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế);

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁹ là C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế; hoặc

hai nhóm R¹⁰ gắn với cùng nguyên tử N cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

Đối với phương án bất kỳ hoặc tất cả các phương án, các nhóm thế được chọn trong số các tập con của các phương án được liệt kê ở đây. Ví dụ, theo một số phương án, X là -O-, -S-, -S(=O)-, hoặc -S(=O)₂-. Theo các phương án khác, X là -O- hoặc -S-. Theo các phương án khác, X là -S-, -S(=O)-, hoặc -S(=O)₂-. Theo một số phương án, X là -S-.

Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, -Br, -CN, vinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -O-CH₃, hoặc -S-CH₃.

Theo một số phương án, R¹ là vinyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl, hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, hoặc -Br.

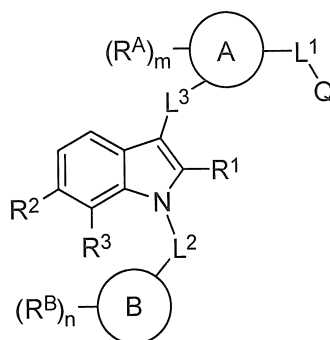
Theo một số phương án, L^2 không có mặt, hoặc C_1 - C_4 alkylen; L^3 là -S-, S(=O), hoặc S(=O)₂.

Theo một số phương án, L^2 không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, hoặc -CH(CH₃)-.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, xyclopropyl-1,1-diyl, xyclobutyl-1,1-diyl, xyclopentyl-1,1-diyl hoặc xyclohexyl-1,1-diyl; Q là -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆alkyl), -C(=O)NHSO₂R⁹ hoặc tetrazolyl.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt hoặc -CH₂-; Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc của Công thức (II) sau đây:



Công thức (II)

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl, naphtyl, heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl hai vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl hai vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S; vòng B là phenyl, naphtyl, heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl hai vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl hai vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl, naphtyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl,

quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl hoặc naphtyl.

Theo một số phương án, vòng A là furanyl, pyreryl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng A là furanyl, pyreryl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl.

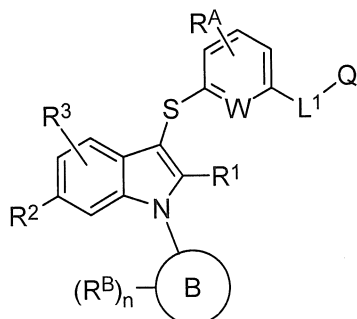
Theo một số phương án, vòng A là quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₁-C₆heteroalkyl.

Theo một số phương án, L³ là -S-.

Theo một số phương án, L² không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II) có cấu trúc theo Công thức (III) sau đây:



Công thức (III)

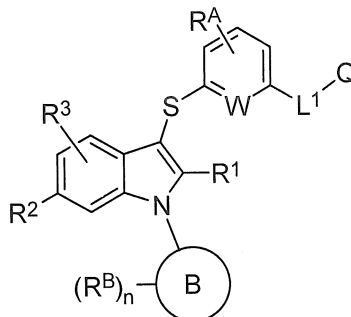
trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt; và Q là $-\text{CO}_2\text{H}$.

Theo một số phương án, được mô tả trong sáng chế là hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó:



Công thức (III)

trong đó,

R^1 là $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$;

R^2 là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{floalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{deuteroalkyl}$, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$;

R^3 là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{floalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{deuteroalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkoxy}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_4\text{floalkoxy}$;

W là CH, CF hoặc N;

mỗi R^A là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{floalkyl}$;

L^1 không có mặt, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkylen}$, hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkylen}$;

Q là $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CN}$, tetrazolyl, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ hoặc nhóm đẳng cấu sinh học của axit carboxylic;

Vòng B là heteroaryl đơn vòng;

mỗi R^B độc lập là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{floalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{deuteroalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{heteroalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{xycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{heteroxycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkylen}$ (phenyl được thế hoặc không được thế), heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkylen}$ -(heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế),

heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế, hoặc C₁-C₄alkylen-(heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế);

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁹ là C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R¹⁰ độc lập là H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế; hoặc

hai nhóm R¹⁰ gắn với cùng nguyên tử N cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, R¹ là -Cl, -Br, -CN, hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl. Theo một số phương án, R¹ là -Cl.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, xyclopropyl-1,1-diyl, xyclobutyl-1,1-diyl, xyclopentyl-1,1-diyl hoặc xyclohexyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆alkyl), -C(=O)NHSO₂R⁹ hoặc tetrazolyl.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, L¹ không có mặt hoặc là -CH₂-; và Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, vòng B là heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S.

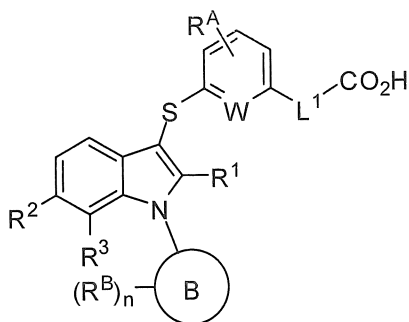
Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, hoặc C₁-C₆floalkyl.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt; và Q là -CO₂H.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

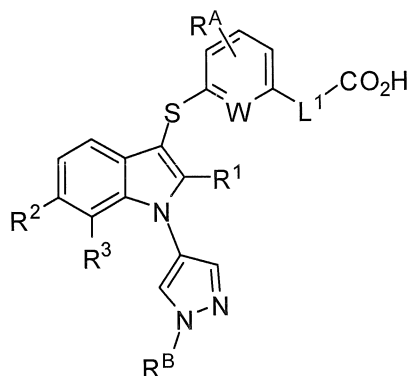
Theo một số phương án, R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃; R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.

Theo một số phương án, R^2 là Cl; R^3 là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) có cấu trúc sau đây:



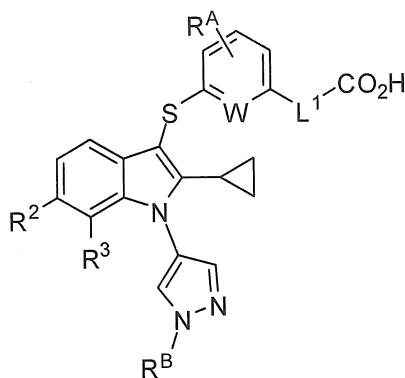
hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, hoặc C₁-C₆floalkyl;

R^B là H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, hoặc C₁-C₆deuteroalkyl; R^1 là -Cl, -Br, -CN, hoặc xyclopropyl; R^2 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, hoặc C₁-C₄floalkoxy; và R^3 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, hoặc C₁-C₄floalkoxy.

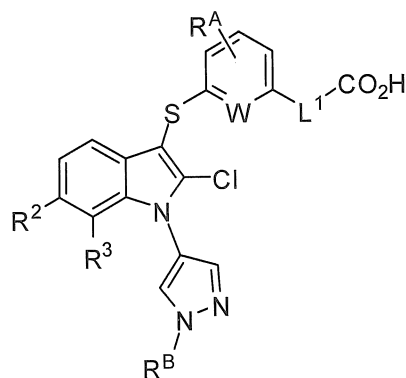
Theo một số phương án, R^1 là -Cl, hoặc -Br. Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, hoặc -CD₃.

Theo một số phương án, R^B là C₁-C₆alkyl.

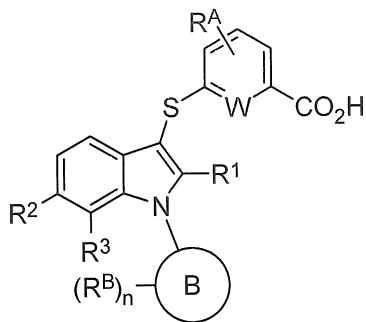
Theo một số phương án, R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃; R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.

Theo một số phương án, R^2 là Cl; R^3 là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), Công thức (II), hoặc Công thức (III) có cấu trúc theo Công thức (IV) sau đây:



trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dùng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R² là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R² là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH.

Theo một số phương án, R² là Cl.

Theo một số phương án, R³ là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R³ là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH.

Theo một số phương án, R³ là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, vòng B là phenyl, naphtyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, vòng B là phenyl hoặc naphtyl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl.

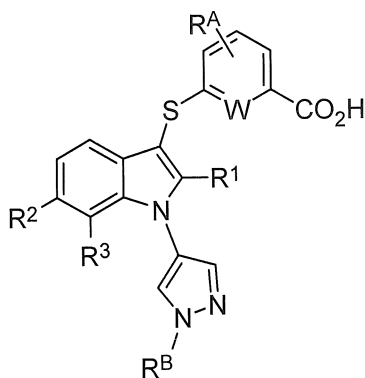
Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl.

Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl; và mỗi R^B độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, hoặc C_1 - C_6 deuteroalkyl; n bằng 1.

Theo một số phương án, vòng B là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc theo Công thức (V) sau đây:



Công thức (V)

trong đó,

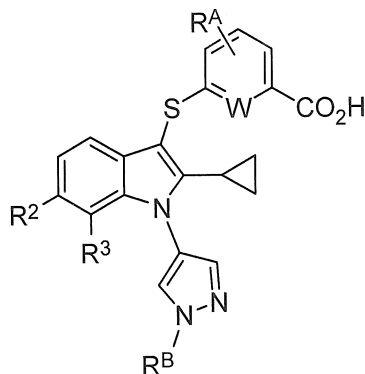
W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_1 - C_6 heteroalkyl; R^B là H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, hoặc C_1 - C_6 deuteroalkyl; R^1 là -F, -Cl, -Br, -CN, C_3 - C_6 xycloalkyl, -NH₂, hoặc -O- C_1 - C_4 alkyl; R^2 là H, halogen, -CN, -OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy, hoặc C_1 - C_4 hydroxyalkyl; R^3 là H, halogen, -CN, -OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 floalkoxy, hoặc C_1 - C_4 hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R^1 là -F, -Cl, -Br, -CN, xyclopropyl, -NH₂, hoặc -O-CH₃. Theo một số phương án, R^1 là -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một số phương án, R^1 là C₃-C₆xycloalkyl. Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (V) có cấu trúc theo Công thức (VI) sau đây:



Công thức (VI)

trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, hoặc -CD₃. Theo một số phương án, R^A là H.

Theo một số phương án, R^B là C₁-C₆alkyl. Theo một số phương án, R^B là -CH₃, -CH₂CH₃, hoặc -CH₂CH₂CH₃, hoặc -CH(CH₃)₂.

Theo một số phương án, R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH. Theo một số phương án, R^2 là Cl.

Theo một số phương án, R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH. Theo một số phương án, R^3 là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, hoặc solvat của nó là:

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-1);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-3);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-4);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-7);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-2);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-10);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-16);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-13);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-34);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-92);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-119);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-120);

axit 3-((1-(1-(2-(carbamoxyloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-121);

axit 3-((1-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-122);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-ureidoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-123);

axit 3-((1-(1-(3-carboxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-124);

axit 3-((1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-125);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-49);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-126);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(etyl-*d*₅)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-127);

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-31);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-1);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-2);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-3);

axit 3-((1-(1-(6-aminoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-128);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(hex-5-yn-1-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-129);

axit 3-((1-(1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-130); hoặc

3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(6-(3-(3',6'-dihydroxy-3-oxo-3*H*-spiro[isobenzo furan-1,9'-xanthen]-5-yl)ureido)hexyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-131).

Tổ hợp bất kỳ của các nhóm được nêu trên cho các biến khác nhau được dự định bao gồm trong sáng chế. Trong toàn bộ bản mô tả này, các nhóm và các nhóm thế của chúng sẽ được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này lựa chọn để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong sáng chế là dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, và ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này được bào chế để dùng cho động vật có vú bằng cách dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, dùng qua đường miệng, xông hít, dùng qua mũi, dùng cho da, hoặc dùng cho mắt. Theo một số phương án, dược phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang, dịch lỏng, huyền phù, gel, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ, hoặc thuốc xức.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc các tình trạng bệnh được mô tả trong sáng chế bao gồm sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng có tác dụng điều trị của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, hoặc chứng xơ hóa, hoặc các tổ hợp của chúng ở động vật có vú bao gồm sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng có tác dụng điều trị của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng có tác dụng điều trị của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó. Theo một số phương án, bệnh ung thư này có thể chữa khỏi bằng cách điều trị bằng chất ức chế autotaxin. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú được chất thứ hai ngoài hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa chứng xơ hóa ở động vật có vú bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú cần điều trị lượng có tác dụng điều trị của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó. Theo các phương án khác, chứng xơ hóa có thể chữa khỏi bằng cách điều trị bằng chất ức chế autotaxin. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú được chất thứ hai ngoài hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó: (a) được sử dụng toàn thân cho động vật có vú; và/hoặc (b) được sử dụng bằng đường miệng cho động vật có vú; và/hoặc (c) được sử dụng trong tĩnh mạch cho động vật có vú; và/hoặc (d) được sử dụng bằng cách xông hít; và/hoặc (e) được sử dụng bằng cách dùng qua mũi; hoặc và/hoặc (f) được sử dụng bằng cách tiêm vào động vật có vú; và/hoặc (g) được sử dụng khu trú cho động vật có vú; và/hoặc (h) được sử dụng bằng cách dùng cho mắt; và/hoặc (i) được sử dụng bằng đường trực

tràng cho động vật có vú; và/hoặc (j) được sử dụng khu trú hoặc không theo đường toàn thân cho động vật có vú.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác bao gồm việc sử dụng đơn lẻ lượng hữu hiệu của hợp chất này, kể cả các phương án khác trong đó hợp chất này được sử dụng một lần một ngày cho động vật có vú hoặc hợp chất này được sử dụng cho động vật có vú nhiều lần trong cả một ngày. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng theo lịch sử dụng liều liên tục. Theo một số phương án, hợp chất này được dùng theo lịch sử dụng liều hằng ngày liên tục.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên liên quan đến việc điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh phụ thuộc vào ATX là các phương án khác bao gồm sử dụng ít nhất một chất bổ sung ngoài việc sử dụng hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án khác nhau, mỗi chất được dùng theo thứ tự bất kỳ, kể cả đồng thời.

Theo phương án bất kỳ được mô tả trong sáng chế, động vật có vú là người.

Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được dùng cho người.

Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được dùng qua đường miệng.

Sáng chế đề xuất sản phẩm của quá trình sản xuất, bao gồm vật liệu bao gói, hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, bên trong vật liệu bao gói này, và nhãn dán chỉ ra rằng hợp chất này hoặc chế phẩm, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, N-oxit được dụng, sản phẩm chuyển hóa có tác dụng làm thuốc, tiền được chất được dụng, hoặc solvat được dụng của nó, được sử dụng để ức chế hoạt tính của autotaxin, hoặc để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh có lợi nhờ tác dụng ức chế hoạt tính của autotaxin.

Các mục đích, dấu hiệu và ưu điểm khác của hợp chất, phương pháp và chế phẩm được mô tả trong sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, nên hiểu rằng, phần mô tả chi tiết và các ví dụ cụ thể, mặc dù chỉ ra các phương án cụ thể, nhưng được đưa ra chỉ để minh họa, do các thay đổi và cải biến khác nhau nằm trong phạm vi và tinh thần của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả chi tiết sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Autotaxin và LPA

Autotaxin (ATX, NPP2, hoặc ENPP2), glycoprotein khoảng 120kDa, là nucleotit pyrophosphatase/phosphodiesterase (NPP) được tiết ra có hoạt tính lysophospholipase D mà chuyển hóa lysophosphatidylcholin (LPC) ngoại bào và các lysophospholipid khác thành axit lysophosphatidic (LPA). Hợp chất ATX được coi là chịu trách nhiệm chính trong việc sản sinh LPA tuần hoàn.

LPA tác động thông qua tập hợp các thụ thể kết cặp protein G đặc hiệu (specific G protein-coupled receptor - GPCR), như LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6, LPA7, LPA8, theo kiểu tự tiết và cận tiết để tạo ra nhiều đáp ứng sinh học khác nhau. Ví dụ, các lysophospholipid, như axit lysophosphatidic (LPA), được biết là ảnh hưởng đến các chức năng sinh học như tăng sinh, biệt hóa, khả năng sống, di chuyển, bám dính, xâm chiếm, và tạo hình thái tế bào. Ngoài ra, LPA được biết là có vai trò trong các quá trình như hoạt hóa tiểu cầu, co thắt cơ trơn, sự hình thành sợi ứng suất actin, và di chuyển tế bào.

ATX và LPA được phát hiện trong nhiều dịch sinh học khác nhau như huyết thanh, huyết tương, dịch não tủy, tinh dịch, nước tiểu, và nước bọt, cả ở động vật và người, gợi ý rằng chúng là các chất chỉ thị sinh học tiềm năng để dự báo một số bệnh. Ví dụ, nồng độ và hoạt tính ATX trong huyết thanh tăng lên ở bệnh nhân mắc các bệnh gan mạn tính và ở phụ nữ có thai. Ngoài ra, nồng độ ATX được phát hiện là thấp hơn ở bệnh nhân ung thư hậu phẫu do tổn thương hậu phẫu hoặc tình trạng dinh dưỡng kém. Ngoài ra, hợp chất ATX đã được biết là thiết yếu để phát triển bình thường. Ví dụ, chuột thiếu hụt ATX chết vào ngày phôi 9,5 với các khiếm khuyết rõ ràng ở mạch máu trong cả bao noãn hoàn và phôi. Ngoài ra, vào ngày phôi 8,5, phôi thiếu hụt ATX được phát hiện là có túi niệu dị hình, khuyết tật ống thần kinh, và nếp nhăn não không đối xứng.

Bệnh ung thư

ATX được chứng minh là làm tăng khả năng vận động tế bào, hình thành mạch máu mới, tăng sinh và xâm lấn của khối u. Nó được điều hòa tăng trong nhiều dòng khối u khác nhau, như ung thư vú, thận, gan, u nguyên bào đệm, buồng trứng và tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng hợp chất được mô tả trong sáng chế.

ATX là enzym tiền di căn bắt đầu được phân lập từ môi trường có điều kiện của các tế bào u melanin của người. Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức ATX thường được quan sát thấy trong các mô khối u ác tính như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận, u lympho Hodgkin, caxinôm tế bào tạo huyết, bệnh ung thư tuyến tụy và u nguyên bào đệm. LPA còn góp phần vào quá trình tạo u bằng cách làm tăng khả năng vận động và xâm lấn của tế bào.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" như được dùng ở đây, chỉ sự phát triển bất thường của tế bào có xu hướng tăng sinh theo cách không kiểm soát được và, trong một số trường hợp, di căn (lan rộng). Các loại bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn (như khối u trong bàng quang, ruột, não, vú, nội mạc tử cung, tim, thận, phổi, gan, dạ con, mô bạch huyết (u lympho), buồng trứng, tuyến tụy hoặc cơ quan nội tiết khác (tuyến giáp), tuyến tiền liệt, da (u melanin hoặc bệnh ung thư tế bào nền) hoặc khối u máu (như bệnh bạch cầu và u lympho) ở giai đoạn bệnh bất kỳ có hoặc không di căn.

Chứng xơ hóa

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị chứng xơ hóa bằng hợp chất được mô tả trong sáng chế.

“Chứng xơ hóa,” như được dùng ở đây, chỉ sự tích tụ các thành phần nền ngoại bào xuất hiện sau chấn thương, viêm, sửa chữa mô, phản ứng miễn dịch, tăng sản tế bào, và tạo u.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm chứng xơ hóa trong mô bao gồm việc cho tế bào hoặc mô xơ hóa tiếp xúc với hợp chất được mô tả trong sáng chế, với lượng đủ để làm giảm hoặc ức chế chứng xơ hóa. Theo một số phương án, chứng xơ hóa bao gồm tình trạng xơ hóa.

Theo một số phương án, việc làm giảm chứng xơ hóa, hoặc việc điều trị tình trạng xơ hóa, bao gồm việc làm giảm hoặc ức chế một hoặc nhiều trong số: sự hình thành hoặc lắng đọng protein nền ngoại bào; số loại tế bào tiền xơ hóa (ví dụ, số nguyên bào sợi hoặc số tế bào miễn dịch); hàm lượng collagen tế bào hoặc hydroxyprolin trong thương tổn xơ; sự biểu hiện hoặc hoạt tính của protein xơ hóa; hoặc làm giảm chứng xơ hóa liên quan đến đáp ứng viêm.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là chứng xơ hóa nguyên phát. Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là nguyên phát. Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa liên quan đến bệnh (ví dụ, thứ phát); độc tố; chấn thương (ví dụ, nguy hại từ môi trường); việc điều trị bằng thuốc, hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa của phổi (chứng xơ hóa phổi), tình trạng xơ hóa gan (chứng xơ hóa thận), tình trạng xơ hóa tim hoặc hệ mạch (chứng xơ hóa tim), tình trạng xơ hóa thận (chứng xơ hóa thận), tình trạng xơ hóa da, tình trạng xơ hóa đường dạ dày ruột, hoặc dạng kết hợp của các tình trạng nêu trên.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa của phổi. Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa của phổi được chọn từ một hoặc nhiều trong số các tình trạng xơ hóa sau: chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa phổi nguyên phát (IPF), viêm phổi kẽ thông thường (usual interstitial pneumonitis - UIP), bệnh phổi kẽ, viêm phế nang xơ hóa vô căn (cryptogenic fibrosing alveolitis - CFA), viêm tiểu phế quản, hoặc giãn phế quản. Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa phổi được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế là do việc điều trị ung thư (ví dụ, thứ phát).

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa gan.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa tim.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa thận.

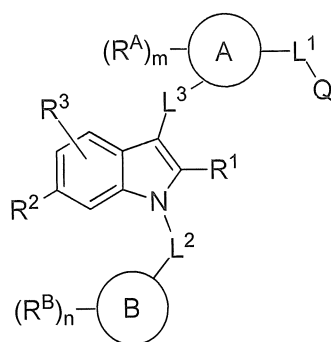
Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa da.

Theo một số phương án, tình trạng xơ hóa là tình trạng xơ hóa đường dạ dày ruột.

Các hợp chất

Các hợp chất được mô tả trong sáng chế, bao gồm muối được dụng, các tiền được chất, các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính và các solvat được dụng của chúng, là các chất ức chế autotaxin.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong sáng chế là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó:



Công thức (I)

trong đó,

R^1 là -F, -Cl, -Br, -CN, vinyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})_2$, $-O-C_1-C_4 \text{ alkyl}$, hoặc $-S-C_1-C_4 \text{ alkyl}$;

R^2 là H, halogen, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, $C_1-C_4\text{alkyl}$, $C_1-C_4\text{floalkyl}$, $C_1-C_4\text{deuteroalkyl}$, $C_1-C_4\text{hydroxyalkyl}$, $C_1-C_4\text{heteroalkyl}$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế;

Vòng A là aryl đơn vòng, aryl hai vòng, heteroxycloalkyl đơn vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc heteroaryl hai vòng;

mỗi R^A là H, halogen, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, $C_1-C_6\text{alkyl}$, $C_1-C_6\text{floalkyl}$, $C_1-C_6\text{deuteroalkyl}$, $C_1-C_6\text{heteroalkyl}$, $C_3-C_{10}\text{xycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, $C_2-C_{10}\text{heteroxycloalkyl}$ được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

L^1 không có mặt, $C_1-C_6\text{alkylen}$, $C_1-C_6\text{floalkylen}$, hoặc $C_3-C_6\text{xycloalkylen}$;

Q là $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{alkyl})$, -OH, -CN, $-B(OH)_2$, $-C(=O)NHSO_2R^9$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-SO_2NHC(=O)R^9$, -CN, tetrazolyl, $-OP(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(OH)_2$ hoặc nhóm đẳng cấu sinh học của axit carboxylic;

L^2 không có mặt, $C_1-C_4\text{alkylen}$, hoặc $C_3-C_7\text{xycloalkylen}$;

L^3 là -S-, $S(=O)$, $S(=O)_2$, hoặc -O-;

vòng B là aryl đơn vòng, aryl hai vòng, heteroaryl đơn vòng hoặc heteroaryl hai vòng;

mỗi R^B độc lập là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₁-C₆heteroalkyl, C₃-C₁₀xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C₂-C₁₀heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, C₁-C₄alkylen-(phenyl được thế hoặc không được thế), heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, C₁-C₄alkylen-(heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế), heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế, hoặc C₁-C₄alkylen-(heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế);

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁹ là C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế; hoặc

hai nhóm R¹⁰ gắn với cùng nguyên tử N cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

Đối với phương án bất kỳ hoặc tất cả các phương án, các nhóm thế được chọn trong số các tập con của các phương án được liệt kê ở đây. Ví dụ, theo một số phương án, X là -O-, -S-, -S(=O)-, hoặc -S(=O)₂-. Theo các phương án khác, X là -O- hoặc -S-. Theo các phương án khác, X là -S-, -S(=O)-, hoặc -S(=O)₂-. Theo một số phương án, X là -S-.

Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, -Br, -CN, vinyl, xyclopropyl, xyclobutyl, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -O-CH₃, hoặc -S-CH₃.

Theo một số phương án, R¹ là vinyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl, hoặc xyclobutyl.

Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, hoặc -Br.

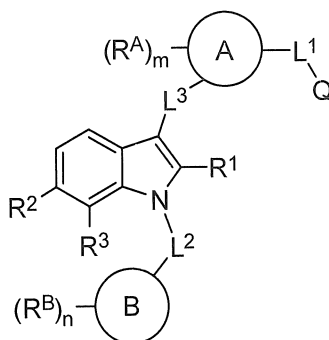
Theo một số phương án, L^2 không có mặt, hoặc là C_1 - C_4 alkylen; L^3 là -S-, S(=O), hoặc S(=O)₂.

Theo một số phương án, L^2 là không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, hoặc -CH(CH₃)-

Theo một số phương án, L^1 là không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, xyclopropyl-1,1-diyl, xyclobutyl-1,1-diyl, xyclopentyl-1,1-diyl hoặc xyclohexyl-1,1-diyl; Q là -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆alkyl), -C(=O)NHSO₂R⁹ hoặc tetrazolyl.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt hoặc là -CH₂-; Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc theo công thức (II) sau đây:



Công thức (II)

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl, naphtyl, heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl hai vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl hai vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S; vòng B là phenyl, naphtyl, heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S, heteroaryl hai vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl hai vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl, naphtyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl,

quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, vòng A là phenyl hoặc naphtyl.

Theo một số phương án, vòng A là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng A là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng A là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl.

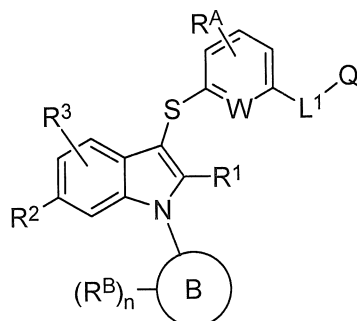
Theo một số phương án, vòng A là quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆fluoroalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₁-C₆heteroalkyl.

Theo một số phương án, L³ là -S-.

Theo một số phương án, L² không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II) có cấu trúc theo công thức (III) sau đây:



Công thức (III)

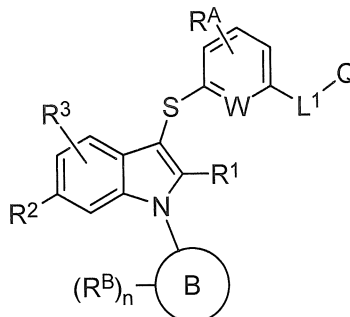
trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt; và Q là $-\text{CO}_2\text{H}$.

Theo một số phương án, được mô tả trong sáng chế là hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó:



Công thức (III)

trong đó,

R^1 là $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^2 là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^3 là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

W là CH, CF hoặc N;

mỗi R^A là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 floalkyl;

L^1 không có mặt, C_1 - C_6 alkylen, hoặc C_3 - C_6 xycloalkylen;

Q là $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 alkyl), $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CN}$, tetrazolyl, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ hoặc nhóm đẳng cấu sinh học của axit carboxylic;

vòng B là heteroaryl đơn vòng;

mỗi R^B độc lập là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_1 - C_6 heteroalkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_2 - C_{10} heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế, phenyl được thế hoặc không được thế, C_1 - C_4 alkylen-(phenyl được thế hoặc không được thế), heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, C_1 - C_4 alkylen-(heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không

được thế), heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế, hoặc C₁-C₄alkylen- (heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế);

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R⁹ là C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R¹⁰ độc lập là H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₃-C₆xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế; hoặc

hai nhóm R¹⁰ gắn với cùng nguyên tử N cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, R¹ là -Cl, -Br, -CN, hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl. Theo một số phương án, R¹ là -Cl.

Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₂CH₃)₂-, xyclopropyl-1,1-diyl, xyclobutyl-1,1-diyl, xyclopentyl-1,1-diyl hoặc xyclohexyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆alkyl), -C(=O)NH₂SO₂R⁹ hoặc tetrazolyl.

Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc -C(CH₂CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc -C(CH₂CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, hoặc -C(CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ không có mặt, hoặc là -CH₂-.

Theo một số phương án, L¹ là -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc -C(CH₂CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ là -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc -C(CH₂CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ là -CH₂-, -CH(CH₃)-, hoặc -C(CH₃)₂-. Theo một số phương án, L¹ là -CH₂-.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt hoặc là -CH₂-; và Q là -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₆alkyl).

Theo một số phương án, vòng B là heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử nitơ và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử O hoặc S.

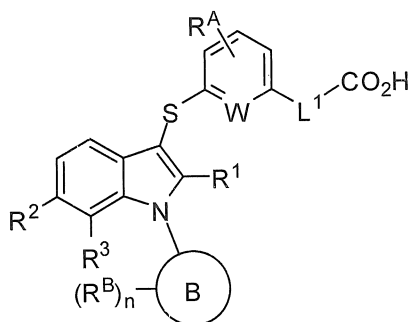
Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, mỗi R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, hoặc C₁-C₆flualkyl.

Theo một số phương án, L¹ là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl; và Q là -CO₂H.

Theo một số phương án, L¹ không có mặt; và Q là -CO₂H.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

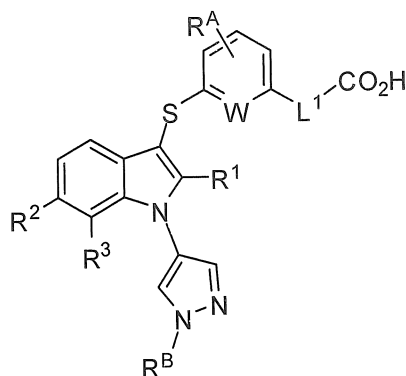
Theo một số phương án, R² là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃; R³ là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.

Theo một số phương án, R² là Cl; R³ là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) có cấu trúc sau đây:



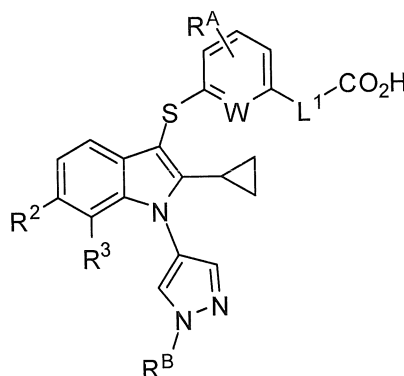
hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, hoặc C₁-C₆floalkyl;

R^B là H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, hoặc C₁-C₆deuteroalkyl; R^1 là -Cl, -Br, -CN, hoặc xyclopropyl; R^2 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, hoặc C₁-C₄floalkoxy; và R^3 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, hoặc C₁-C₄floalkoxy.

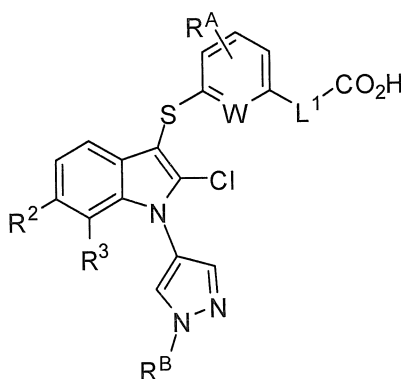
Theo một số phương án, R^1 là -Cl, hoặc -Br. Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (III) có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, hoặc -CD₃.

Theo một số phương án, R^B là C₁-C₆alkyl.

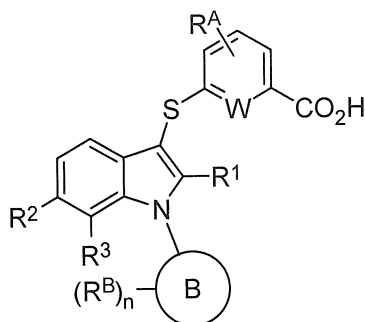
Theo một số phương án, R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃; R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.

Theo một số phương án, R^2 là Cl; R^3 là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, L^1 là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl.

Theo một số phương án, L^1 không có mặt.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), Công thức (II), hoặc Công thức (III) có cấu trúc theo công thức (IV) sau đây:



trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^2 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH.

Theo một số phương án, R^2 là Cl.

Theo một số phương án, R^3 là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH.

Theo một số phương án, R^3 là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, vòng B là phenyl, naphtyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, vòng B là phenyl hoặc naphtyl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl.

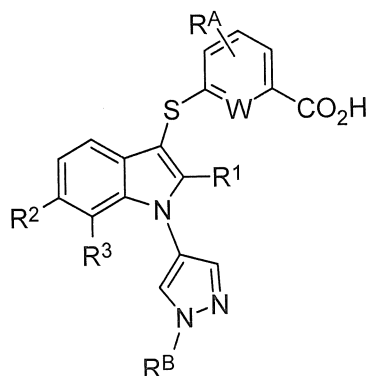
Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl.

Theo một số phương án, vòng B là pyrazolyl; và mỗi R^B độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, hoặc C_1 - C_6 deuteroalkyl; n bằng 1.

Theo một số phương án, vòng B là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

Theo một số phương án, vòng B là quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, indolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, purinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, hoặc azaindolyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc theo công thức (V) sau đây:



Công thức (V)

trong đó,

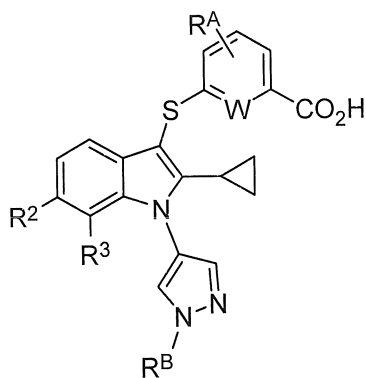
W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, halogen, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, C₁-C₆deuteroalkyl, C₁-C₆heteroalkyl; R^B là H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆floalkyl, hoặc C₁-C₆deuteroalkyl; R¹ là -F, -Cl, -Br, -CN, C₃-C₆xycloalkyl, -NH₂, hoặc -O-C₁-C₄alkyl; R² là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl; R³ là H, halogen, -CN, -OH, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄deuteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, hoặc C₁-C₄hydroxyalkyl.

Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, -Br, -CN, xyclopropyl, -NH₂, hoặc -O-CH₃. Theo một số phương án, R¹ là -F, -Cl, hoặc -Br. Theo một số phương án, R¹ là -Cl. Theo một số phương án, R¹ là C₃-C₆xycloalkyl. Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (V) có cấu trúc sau đây Công thức (VI):



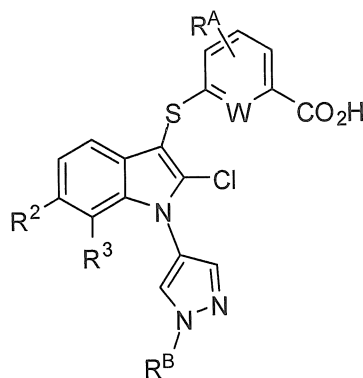
Công thức (VI)

trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (V) có cấu trúc theo Công thức (VII) sau đây:



Công thức (VII)

trong đó,

W là CH, CF hoặc N;

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

Theo một số phương án, R^A là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, hoặc -CD₃. Theo một số phương án, R^A là H.

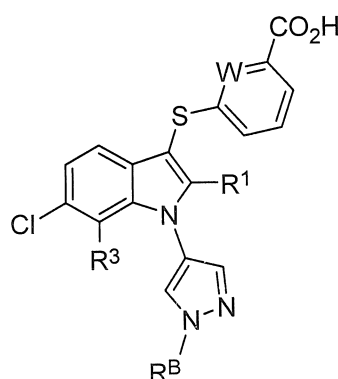
Theo một số phương án, R^B là C₁-C₆alkyl. Theo một số phương án, R^B là -CH₃, -CH₂CH₃, hoặc -CH₂CH₂CH₃, hoặc -CH(CH₃)₂.

Theo một số phương án, R² là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH. Theo một số phương án, R² là Cl.

Theo một số phương án, R³ là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, hoặc -CH₂OH. Theo một số phương án, R³ là H, F, hoặc Cl.

Theo một số phương án, W là CH, CF hoặc N. Theo một số phương án, W là CH. Theo một số phương án, W là CH hoặc CF. Theo một số phương án, W là CF. Theo một số phương án, W là N.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) có cấu trúc sau đây:



trong đó,

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

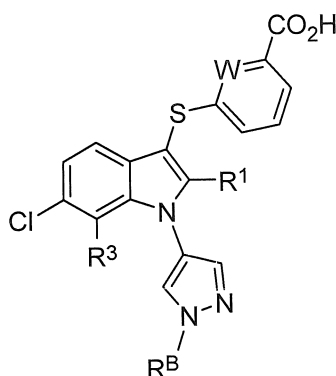
Theo một số phương án, R¹ là -Cl hoặc xyclopropyl. Theo một số phương án, R¹ là -Cl. Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl.

Theo một số phương án, R^1 là như được nêu trong các Bảng 1 và 2. Theo một số phương án, R^3 là như được nêu trong các Bảng 1 và 2. Theo một số phương án, R^B là như được nêu trong các Bảng 1 và 2. Theo một số phương án, R^1 , R^3 và R^B là như được nêu trong các Bảng 1 và 2. Theo một số phương án, L^1 là như được nêu trong Bảng 2.

Cách kết hợp bất kỳ của các nhóm được nêu trên cho các biến khác nhau được dự định bao gồm trong sáng chế. Trong toàn bộ bản mô tả này, các nhóm và các nhóm thể của chúng sẽ được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này lựa chọn để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Các hợp chất được lấy làm ví dụ bao gồm các hợp chất sau đây:

Bảng 1:



Hợp chất số	R ^B	R ¹	W	R ³
1-1	1-propyl	-Cl	CH	H
1-2	1-propyl	-Br	CH	H
1-3	1-propyl	-CN	CH	H
1-4	1-propyl	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-5	1-propyl	-NH ₂	CH	H
1-6	1-propyl	-OMe	CH	H
1-7	1-propyl	-Cl	CH	F
1-8	1-propyl	-Br	CH	F
1-9	1-propyl	-CN	CH	F
1-10	1-propyl	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-11	1-propyl	-NH ₂	CH	F
1-12	1-propyl	-OMe	CH	F
1-13	1-propyl	-Cl	CF	F
1-14	1-propyl	-Br	CF	F

Hợp chất số	R ^B	R ¹	W	R ³
1-15	1-propyl	-CN	CF	F
1-16	1-propyl	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-17	1-propyl	-NH ₂	CF	F
1-18	1-propyl	-OMe	CF	F
1-19	ethyl	-Cl	CH	H
1-20	ethyl	-Br	CH	H
1-21	ethyl	-CN	CH	H
1-22	ethyl	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-23	ethyl	-NH ₂	CH	H
1-24	ethyl	-OMe	CH	H
1-25	ethyl	-Cl	CH	F
1-26	ethyl	-Br	CH	F
1-27	ethyl	-CN	CH	F
1-28	ethyl	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-29	ethyl	-NH ₂	CH	F
1-30	ethyl	-OMe	CH	F
1-31	ethyl	-Cl	CF	F
1-32	ethyl	-Br	CF	F
1-33	ethyl	-CN	CF	F
1-34	ethyl	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-35	ethyl	-NH ₂	CF	F
1-36	ethyl	-OMe	CF	F
1-37	metyl	-Cl	CH	H
1-38	metyl	-Br	CH	H
1-39	metyl	-CN	CH	H
1-40	metyl	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-41	metyl	-NH ₂	CH	H
1-42	metyl	-OMe	CH	H
1-43	metyl	-Cl	CH	F
1-44	metyl	-Br	CH	F
1-45	metyl	-CN	CH	F
1-46	metyl	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-47	metyl	-NH ₂	CH	F
1-48	metyl	-OMe	CH	F
1-49	metyl	-Cl	CF	F
1-50	metyl	-Br	CF	F
1-51	metyl	-CN	CF	F
1-52	metyl	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-53	metyl	-NH ₂	CF	F
1-54	2-propyl	-Cl	CH	H
1-55	2-propyl	-Br	CH	H
1-56	2-propyl	-CN	CH	H
1-57	2-propyl	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-58	2-propyl	-NH ₂	CH	H
1-59	2-propyl	-OMe	CH	H
1-60	2-propyl	-Cl	CH	F

Hợp chất số	R ^B	R ¹	W	R ³
1-61	2-propyl	-Br	CH	F
1-62	2-propyl	-CN	CH	F
1-63	2-propyl	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-64	2-propyl	-NH ₂	CH	F
1-65	2-propyl	-OMe	CH	F
1-66	2-propyl	-Cl	CF	F
1-67	2-propyl	-Br	CF	F
1-68	2-propyl	-CN	CF	F
1-69	2-propyl	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-70	2-propyl	-NH ₂	CF	F
1-71	1-propyl	-Cl	N	H
1-72	1-propyl	-Br	N	H
1-73	1-propyl	-CN	N	H
1-74	1-propyl	c-C ₃ H ₅	N	H
1-75	1-propyl	-NH ₂	N	H
1-76	1-propyl	-OMe	N	H
1-77	1-propyl	-Cl	N	F
1-78	1-propyl	-Br	N	F
1-79	1-propyl	-CN	N	F
1-80	1-propyl	c-C ₃ H ₅	N	F
1-81	1-propyl	-NH ₂	N	F
1-82	1-propyl	-OMe	N	F
1-83	ethyl	-Cl	N	H
1-84	ethyl	-Br	N	H
1-85	ethyl	-CN	N	H
1-86	ethyl	c-C ₃ H ₅	N	H
1-87	ethyl	-NH ₂	N	H
1-88	ethyl	-OMe	N	H
1-89	ethyl	-Cl	N	F
1-90	ethyl	-Br	N	F
1-91	ethyl	-CN	N	F
1-92	ethyl	c-C ₃ H ₅	N	F
1-93	ethyl	-NH ₂	N	F
1-94	ethyl	-OMe	N	F
1-95	metyl	-Cl	N	H
1-96	metyl	-Br	N	H
1-97	metyl	-CN	N	H
1-98	metyl	c-C ₃ H ₅	N	H
1-99	metyl	-NH ₂	N	H
1-100	metyl	-OMe	N	H
1-101	metyl	-Cl	N	F
1-102	metyl	-Br	N	F
1-103	metyl	-CN	N	F
1-104	metyl	c-C ₃ H ₅	N	F
1-105	metyl	-NH ₂	N	F
1-106	metyl	-OMe	N	F

Hợp chất số	R ^B	R ¹	W	R ³
1-107	2-propyl	-Cl	N	H
1-108	2-propyl	-Br	N	H
1-109	2-propyl	-CN	N	H
1-110	2-propyl	c-C ₃ H ₅	N	H
1-111	2-propyl	-NH ₂	N	H
1-112	2-propyl	-OMe	N	H
1-113	2-propyl	-Cl	N	F
1-114	2-propyl	-Br	N	F
1-115	2-propyl	-CN	N	F
1-116	2-propyl	c-C ₃ H ₅	N	F
1-117	2-propyl	-NH ₂	N	F
1-118	2-propyl	-OMe	N	F
1-119	H	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-120	-CH ₂ CH ₂ OH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-121	-CH ₂ CH ₂ OC(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-122	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-123	-CH ₂ CH ₂ NHC(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-124	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-125	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-126	-CH ₂ CF ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-127	-CD ₂ CD ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-128	-(CH ₂) ₆ NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-129	-(CH ₂) ₄ CCH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-130	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-131	-(CH ₂) ₆ NHC(O)N-florescein	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-132	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NHCH ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-133	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH(CH ₃) ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-134	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-135	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	N	F
1-136	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NHCH ₃	c-C ₃ H ₅	N	F
1-137	- CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH(CH ₃) ₂	c-C ₃ H ₅	N	F
1-138	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	N	F

Các hợp chất trong Bảng 1 có tên như sau:

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic
(hợp chất số 1-1);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-2);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-3);

- axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-4);
- axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-5);
- axit 3-((6-clo-2-methoxy-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-6);
- axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-7);
- axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-8);
- axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-9);
- axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-10);
- axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-11);
- axit 3-((6-clo-7-flo-2-methoxy-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-12);
- axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-13);
- axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-14);
- axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-15);
- axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-16);
- axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-17);
- axit 3-((6-clo-7-flo-2-methoxy-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-18);
- axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-19);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic
(hợp chất số 1-20);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic
(hợp chất số 1-21);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-22);

axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic
(hợp chất số 1-23);

axit 3-((6-clo-2-methoxy-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-24);

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)benzoic
(hợp chất số 1-25);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-26);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-27);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-28);

axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-29);

axit 3-((6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-30);

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-31);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-32);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-33);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-34);

axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-35);

axit 3-((6-clo-2-methoxy-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-36);

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-37);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-38);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-39);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-40);

axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-41);

axit 3-((6-clo-2-methoxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-42);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-43);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-44);

axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-45);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-46);

axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-47);

axit 3-((6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-48);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-49);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-50);

axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-51);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-52);

axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-53);

axit 3-((2,6-diclo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-54);

axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-55);

axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-56);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-57);

axit 3-((2-amino-6-clo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-58);

axit 3-((6-clo-2-methoxy-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-59);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-60);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-61);

axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-62);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-63);

axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-64);

axit 3-((6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (hợp chất số 1-65);

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-66);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-67);

axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-68);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-69);

axit 3-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-70);

axit 6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-71);

axit 6-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-72);

axit 6-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-73);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-74);

axit 6-((2-amino-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-75);

axit 6-((6-clo-2-methoxy-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-76);

axit 6-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-77);

axit 6-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-78);

axit 6-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-79);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-80);

axit 6-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-81);

axit 6-((6-clo-7-flo-2-methoxy-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-82);

axit 6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-83);

axit 6-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic
(hợp chất số 1-84);

axit 6-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic
(hợp chất số 1-85);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-86);

axit 6-((2-amino-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic
(hợp chất số 1-87);

axit 6-((6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-88);

axit 6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic
(hợp chất số 1-89);

axit 6-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-90);

axit 6-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-91);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-92);

axit 6-((2-amino-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-93);

axit 6-((6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-94);

axit 6-((2,6-diclo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic
(hợp chất số 1-95);

axit 6-((2-bromo-6-clo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-96);

axit 6-((6-clo-2-xyano-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-97);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-98);

axit 6-((2-amino-6-clo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-99);

- axit 6-((6-clo-2-methoxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-100);
- axit 6-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-101);
- axit 6-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-102);
- axit 6-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-103);
- axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-104);
- axit 6-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-105);
- axit 6-((6-clo-7-flo-2-methoxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-106);
- axit 6-((2,6-diclo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-107);
- axit 6-((2-bromo-6-clo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-108);
- axit 6-((6-clo-2-xyano-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-109);
- axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-110);
- axit 6-((2-amino-6-clo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-111);
- axit 6-((6-clo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-112);
- axit 6-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-113);
- axit 6-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-114);
- axit 6-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-115);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-116);

axit 6-((2-amino-6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-117);

axit 6-((6-clo-7-flo-1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-methoxy-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-118);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-119);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-120);

axit 3-(1-(1-(2-(carbamoxyloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-121);

axit 3-(1-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-122);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-ureidoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-123);

axit 3-(1-(1-(3-carboxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-124);

axit 3-(1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-125);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-126);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-($^2\text{H}_5$)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic; (hợp chất số 1-127);

axit 3-(1-(1-(6-aminohexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-128);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(hex-5-ynyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-129);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-130);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(6-(3-(3',6'-dihydroxy-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthen]-5-yl)ureido)hexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-131);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(4-(metylamin)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-132);

axit 3-(6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(4-(dimetylamin)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-133);

axit 3-(1-(1-(4-amino-3,3-dimetyl-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flobenzoic (hợp chất số 1-134);

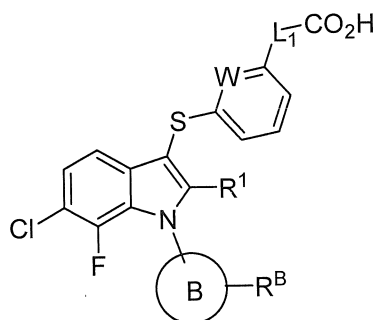
axit 6-(1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-135);

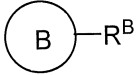
axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(4-(metylamin)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-136);

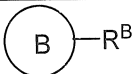
axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(4-(dimetylamin)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-137);

axit 6-(1-(1-(4-amino-3,3-dimetyl-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (hợp chất số 1-138).

Bảng 2:



Hợp chất số		R ¹	W	L ¹
2-1	pyridin-3-yl	-Cl	CF	không có mặt
2-2	pyridin-3-yl	-Br	CF	không có mặt
2-3	pyridin-3-yl	c-C ₃ H ₅	CF	không có mặt
2-4	pyridin-3-yl	-CN	CF	không có mặt
2-5	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	CH ₂
2-6	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	CH ₂
2-7	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	CH ₂
2-8	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	CH ₂
2-9	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	C(CH ₃) ₂
2-10	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	C(CH ₃) ₂

Hợp chất số		R ¹	W	L ¹
2-11	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₃) ₂
2-12	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	C(CH ₃) ₂
2-13	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-14	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-15	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-16	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-17	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	CH ₂
2-18	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	CH ₂
2-19	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	CH ₂
2-20	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	CH ₂
2-21	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	C(CH ₃) ₂
2-22	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	C(CH ₃) ₂
2-23	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₃) ₂
2-24	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	C(CH ₃) ₂
2-25	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-26	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Br	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-27	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-28	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-CN	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-29	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	CH ₂
2-30	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	C(CH ₃) ₂
2-31	1-etyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-32	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	CH ₂
2-33	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	C(CH ₃) ₂
2-34	1-propyl-1H-pyrazol-4-yl	-Cl	N	C(CH ₂ CH ₂) ₂

Các hợp chất trong Bảng 2 có tên như sau:

axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-1);

axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-2);

axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-3);

axit 3-((6-clo-2-xyano-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất số 2-4);

axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-5);

axit 2-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-6);

- axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-7);
- axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-8);
- axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-9);
- axit 2-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-10);
- axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-11);
- axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-12)
- axit 1-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-13);
- axit 1-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl) xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-14);
- axit 1-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-15);
- axit 1-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl) xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-16);
- axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-17);
- axit 2-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-18);
- axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-19);
- axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất số 2-20);
- axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-21);
- axit 2-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-22);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-23);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-24)

axit 1-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-25);

axit 1-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl) xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-26);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-27);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl) xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-28);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)axetic (hợp chất số 2-29);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-30);

axit 1-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-31);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)axetic (hợp chất số 2-32);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic (hợp chất số 2-33);

axit 1-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất số 2-34).

Theo một khía cạnh, các hợp chất được sáng chế đề xuất ở dạng muối được dụng. Cũng như vậy, các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của các hợp chất này mà có cùng kiểu hoạt tính được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như các dạng được solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol, và các dung môi tương tự khác. Các dạng solvat của các hợp chất được đề xuất ở đây cũng được xem là được bao gồm trong sáng chế.

“Dược dụng,” như dược dùng ở đây, chỉ nguyên liệu, như chất mang hoặc chất pha loãng, không làm mất hoạt tính sinh học hoặc các tính chất của hợp chất này, và tương đối không độc, nghĩa là, nguyên liệu này được dùng cho cá thể mà không gây ra các tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách gây hại đến thành phần bất kỳ của chế phẩm chứa hợp chất này.

Thuật ngữ “muối dược dụng” chỉ dạng của dược chất chứa dạng cation của dược chất này kết hợp với anion thích hợp, hoặc theo các phương án khác, dạng anion của dược chất kết hợp với cation thích hợp. Handbook of pharmaceutical acceptable salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of pharmaceutical acceptable salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Các muối dược dụng thường dễ tan hơn và tan nhanh hơn trong dạ dày và dịch ruột hơn so với các loại không ion hóa và do đó, nó có thể được dùng ở dạng liều rắn. Ngoài ra, do độ tan của chúng thường tỷ lệ với độ pH nên có thể hòa tan chọn lọc trong một phần hoặc phần khác của đường tiêu hóa và khả năng này có thể được xử lý thành tác dụng giải phóng chậm và kéo dài. Tương tự, do phân tử tạo muối có thể ở trạng thái cân bằng với dạng trung tính, nên việc đi qua các màng sinh học có thể được điều chỉnh.

Theo một số phương án, muối dược dụng thu được bằng cách cho hợp chất được mô tả trong sáng chế phản ứng với axit. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong sáng chế (nghĩa là, dạng bazơ tự do) có tính bazơ và được cho phản ứng với axit hữu cơ hoặc axit vô cơ. Các axit vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, và axit metaphosphoric. Các axit hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit 1-hydroxy-2-naphtoic; axit 2,2-dicloaxetic; axit 2-hydroxyetansulfonic; axit 2-oxoglutaric; axit 4-axetamidobenzoic; axit 4-aminosalixylic; axit axetic; axit adipic; axit ascorbic (L); axit aspartic (L); axit benzensulfonic; axit benzoic; axit camphoric (+); axit camphor-10-sulfonic (+); axit capric (axit decanoic); axit caproic (axit hexanoic); axit caprylic (axit octanoic); axit cacbonic; axit xinamic; axit xitric; axit xyclamic; axit dodexylsulfuric; axit etan-1,2-disulfonic; axit etansulfonic; axit formic; axit fumaric; axit galactaric; axit gentisic; axit glucoheptonic (D); axit gluconic (D);

axit glucuronic (D); axit glutamic; axit glutaric; axit glyxerophosphoric; axit glycolic; axit hippuric; axit isobutyric; axit lactic (DL); axit lactobionic; axit lauric; axit maleic; axit malic (- L); axit malonic; axit mandelic (DL); axit metansulfonic; axit naphtalen-1,5-disulfonic; axit naphtalen-2-sulfonic; axit nicotinic; axit oleic; axit oxalic; axit palmitic; axit pamoic; axit phosphoric; axit proprionic; axit pyroglutamic (-L); salixylic; axit sebacic; axit stearic; axit suxinic; axit sulfuric; axit tartaric (+L); thioxyanic; axit toluensulfonic (*p*); và axit undexylenic.

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong sáng chế được điều chế dưới dạng muối clorua, muối sulfat, muối bromua, muối mesylat, muối maleat, muối xitrat hoặc muối phosphat. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong sáng chế được điều chế dưới dạng muối hydroclorua.

Theo một số phương án, muối được dụng thu được bằng cách cho hợp chất được mô tả trong sáng chế phản ứng với bazơ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong sáng chế có tính axit và được cho phản ứng với bazơ. Trong các trường hợp này, proton axit của hợp chất được mô tả trong sáng chế được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion lithi, natri, kali, magie, canxi, hoặc nhôm. Trong một số trường hợp, các hợp chất được mô tả trong sáng chế kết hợp với bazơ hữu cơ, như, nhưng không giới hạn ở, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, meglumin, N-metylglucamin, dicyclohexylamin, tris(hydroxymetyl)metylamin. Trong các trường hợp khác, các hợp chất được mô tả trong sáng chế tạo muối với các axit amin như, nhưng không giới hạn ở, arginin, lysin, và các axit amin tương tự khác. Các bazơ vô cơ chấp nhận được được sử dụng để tạo muối với các hợp chất chứa proton axit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhôm hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, lithi hydroxit, và các hydroxit tương tự khác. Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được điều chế dưới dạng muối natri, muối canxi, muối kali, muối magie, muối meglumin, muối N-metylglucamin hoặc muối amoni. Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được điều chế dưới dạng muối natri.

Cần hiểu rằng khi đề cập đến muối được dụng cũng sẽ bao gồm các dạng cộng dung môi. Theo một số phương án, các solvat chứa các lượng theo hệ số tỷ lệ hoặc không theo hệ số tỷ lệ của dung môi, và được tạo thành trong quá trình kết tinh với các dung môi được dụng như nước, etanol, và các dung môi tương tự khác. Các hydrat

được tạo thành khi dung môi này là nước, hoặc các alcoholat được tạo thành khi dung môi là rượu. Các solvat của các hợp chất được sáng chế đề xuất dễ dàng được điều chế hoặc được tạo thành trong các quy trình được mô tả trong sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất được sáng chế đề xuất tùy ý tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như được solvat hóa.

Các phương pháp và các chế phẩm được mô tả trong sáng chế đều sử dụng *N*-oxit (nếu thích hợp), các dạng tinh thể (cũng được biết là dạng đa hình), hoặc muối được dụng của các hợp chất được mô tả trong sáng chế, cũng như các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của các hợp chất này mà có cùng kiểu hoạt tính.

Theo một số phương án, vị trí trên các gốc hữu cơ (ví dụ, các nhóm alkyl, các vòng thơm) của các hợp chất được sáng chế đề xuất dễ tham gia vào nhiều phản ứng chuyển hóa khác nhau. Việc kết hợp các nhóm thế thích hợp vào các gốc hữu cơ sẽ làm giảm, giảm thiểu hoặc loại bỏ con đường chuyển hóa này. Theo các phương án cụ thể, nhóm thế thích hợp để làm giảm hoặc loại bỏ tính dễ tham gia phản ứng chuyển hóa của vòng thơm là, bằng cách chỉ lấy ví dụ, halogen, đoteri, nhóm alkyl, nhóm haloalkyl, hoặc nhóm deuterioalkyl.

Theo phương án khác, các hợp chất được sáng chế đề xuất được đánh dấu đồng vị (ví dụ, bằng đồng vị phóng xạ) hoặc bằng cách khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng gốc mang màu hoặc gốc phát ánh sáng huỳnh quang, chất đánh dấu phát quang sinh học, hoặc chất đánh dấu phát quang hóa học.

Các hợp chất được mô tả trong sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, giống với các hợp chất được thể hiện bằng các công thức và các cấu trúc khác nhau được đề xuất ở đây, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo và clo, như, ví dụ, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Theo một khía cạnh, các hợp chất được đánh dấu đồng vị được mô tả trong sáng chế, ví dụ các hợp chất mà được kết hợp chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C , có thể được sử dụng trong thử nghiệm phân bố được chất và/hoặc thử nghiệm phân bố cơ chất ở mô. Theo một khía cạnh, việc thay thế bằng các đồng vị như đoteri tạo ra một số lợi ích nhất định về mặt

điều trị nhờ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, như, ví dụ, thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong sáng chế có một hoặc nhiều trung tâm lập thể và mỗi trung tâm lập thể này tồn tại độc lập ở cấu hình R hoặc S. Các hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không quay (atropisomer), và các dạng epime cũng như hỗn hợp thích hợp của chúng. Các hợp chất và phương pháp được sáng chế đề xuất bao gồm tất cả các chất đồng phân *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E), và *zusammen* (Z) cũng như hỗn hợp thích hợp của chúng.

Các chất đồng phân lập thể đơn lẻ thu được, nếu muốn, bằng cách phương pháp như, tổng hợp chọn lọc lập thể và/hoặc phân tách các chất đồng phân lập thể bằng các cột sắc ký không đối xứng. Theo một số phương án nhất định, các hợp chất được sáng chế đề xuất được điều chế dưới dạng các chất đồng phân lập thể riêng lẻ của chúng bằng cách cho hỗn hợp racemic của hợp chất này phản ứng với chất phân tách hoạt quang để tạo ra một cặp muối/hợp chất đồng phân không đối quang, tách riêng các chất đồng phân không đối quang và thu hồi các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt quang học. Theo một số phương án, việc phân tách các chất đồng phân đối ảnh được tiến hành bằng cách sử dụng các dẫn xuất đồng phân không đối quang đồng hóa trị của các hợp chất được mô tả trong sáng chế. Theo phương án khác, các chất đồng phân không đối quang được phân tách bằng các kỹ thuật phân tách/phân giải dựa trên độ tan khác nhau. Theo các phương án khác, việc phân tách các chất đồng phân lập thể được tiến hành bằng sắc ký hoặc bằng cách tạo thành các muối là các chất đồng phân không đối quang và phân tách bằng kỹ thuật tái kết tinh, hoặc sắc ký, hoặc kết hợp các kỹ thuật nêu trên. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Theo một số phương án, các chất đồng phân lập thể thu được bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể.

Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được điều chế dưới dạng các tiền dược chất. "Tiền dược chất" chỉ chất được chuyển hóa thành dược chất gốc *in vivo*. Các tiền dược chất thường hữu ích do, trong một số trường hợp, chúng dễ dùng hơn so với dược chất gốc. Ví dụ, chúng có độ sinh khả dụng khi dùng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Ngoài ra hoặc theo cách khác, tiền dược chất cũng có độ tan trong dược phẩm được cải thiện so với dược chất gốc.

Theo một số phương án, việc thiết kế tiền dược chất làm tăng độ tan trong nước hiệu quả. Ví dụ, mà không giới hạn, về tiền dược chất là hợp chất được mô tả trong sáng chế, được dùng dưới dạng este (“tiền dược chất”) nhưng sau đó được thủy phân chuyển hóa để tạo ra gốc có hoạt tính. Ví dụ khác về tiền dược chất là peptit ngắn (polyaxitamin) liên kết với nhóm axit trong đó peptit này được chuyển hóa để lộ ra nhóm có hoạt tính. Theo một số phương án nhất định, khi dùng *in vivo*, tiền dược chất được chuyển hóa hóa học thành dạng có hoạt tính sinh học, dược lý, hoặc tác dụng điều trị của hợp chất này. Theo một số phương án nhất định, tiền dược chất được chuyển hóa bằng enzym bằng một hoặc nhiều bước và quy trình thành dạng có hoạt tính sinh học, dược lý, hoặc tác dụng điều trị của hợp chất này.

Các tiền dược chất của các hợp chất được mô tả trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este, các ete, các cacbonat, các thiocacbonat, các dẫn xuất N-axyl, dẫn xuất N-axycloxyalkyl, dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ N-Mannich, bazơ Schiff, các thể liên hợp axit amin, các este phosphat, và các este sulfonat. Xem ví dụ tài liệu: Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 và Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs” in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; và Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, từng tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một số phương án, nhóm hydroxyl trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế được sử dụng để tạo ra tiền dược chất, trong đó nhóm hydroxyl được kết hợp vào axycloxyalkyl este, alkoxycacbonoxyloxyalkyl este, alkyl este, aryl este, phosphat este, đường este, ete, và các chất tương tự khác. Theo một số phương án, nhóm hydroxyl của các hợp chất được mô tả trong sáng chế là tiền dược chất trong đó hydroxyl này sau đó được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra nhóm axit carboxylic. Theo một số phương án, nhóm carboxyl được sử dụng để tạo ra este hoặc amit (nghĩa là, tiền dược chất), sau đó được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra nhóm axit carboxylic. Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được điều chế dưới dạng các tiền dược chất alkyl este.

Các dạng tiền dược chất của các hợp chất được sáng chế đề xuất, trong đó tiền dược chất được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất được mô tả trong sáng chế như được nêu ở đây được bao gồm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ. Trong một

số trường hợp, một số các hợp chất được mô tả ở đây là tiền dược chất cho dẫn xuất hoặc hoạt chất khác.

Ngoài ra hoặc trong các phương án khác, các hợp chất được sáng chế đề xuất được chuyển hóa khi dùng cho sinh vật cần để tạo ra sản phẩm chuyển hóa mà sau đó được dùng để tạo ra tác dụng mong muốn, bao gồm tác dụng điều trị mong muốn.

“Sản phẩm chuyển hóa” của hợp chất được mô tả trong sáng chế là dẫn xuất của hợp chất mà được tạo thành khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ “sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính” chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất mà được tạo thành khi hợp chất này được chuyển hóa. Thuật ngữ “được chuyển hóa”, như được dùng ở đây, dùng để chỉ toàn bộ các quy trình (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phản ứng thủy phân và các phản ứng được enzym xúc tác) mà theo đó một hợp chất cụ thể được thay đổi bởi sinh vật. Do đó, các enzym có thể tạo ra những thay đổi cấu trúc đặc biệt cho hợp chất. Ví dụ, xytocrom P450 xúc tác rất nhiều phản ứng oxy hóa và khử khác nhau trong khi enzym uridin diphosphat glucuronyltransferaza lại xúc tác cho việc chuyển phân tử axit glucuronic đã hoạt hóa thành các rượu thơm, các rượu béo, các axit carboxylic, các amin và các nhóm sulphydryl tự do. Các sản phẩm chuyển hóa của các hợp chất được mô tả trong sáng chế tùy ý được xác định bằng cách sử dụng hợp chất cho vật chủ và phân tích các mẫu mô thu được từ vật chủ này, hoặc bằng cách ủ các hợp chất này với các tế bào gan *in vitro* và phân tích các hợp chất tạo thành.

Tổng hợp các hợp chất

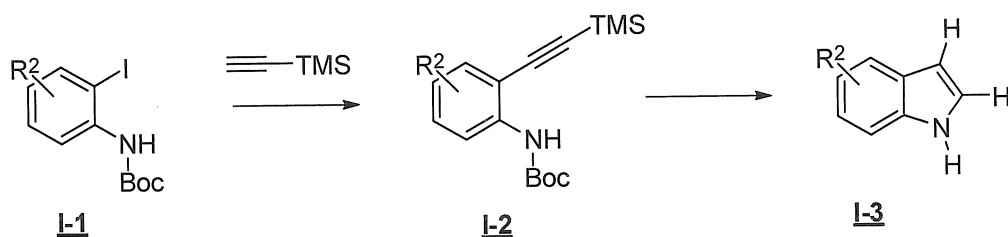
Các hợp chất được sáng chế đề xuất được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp chuẩn hoặc sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này kết hợp với phương pháp được mô tả trong sáng chế.

Các indol dễ dàng được điều chế bằng cách tổng hợp hóa học sử dụng hệ phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu: “Practical methodologies for the synthesis of indols” Humphrey and Kueth, *Chem. Rev.*, 2006, 106, 2875-2911. Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa học hữu cơ chuẩn như các kỹ thuật được mô tả trong, ví dụ, March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc. Các điều kiện phản ứng khác cho các biến đổi tổng hợp được mô tả trong sáng chế có thể được sử dụng như thay đổi dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, cũng như các chất phản ứng hóa học khác nhau và các điều

kiện phản ứng khác. Các nguyên liệu ban đầu có thể mua được trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được. Nhiều hợp chất indol và 2-oxindol được tạo chức có thể mua được trên thị trường.

Theo một số phương án, quy trình điều chế các hợp chất indol bắt đầu với trình tự các bước được thể hiện trong Sơ đồ 1.

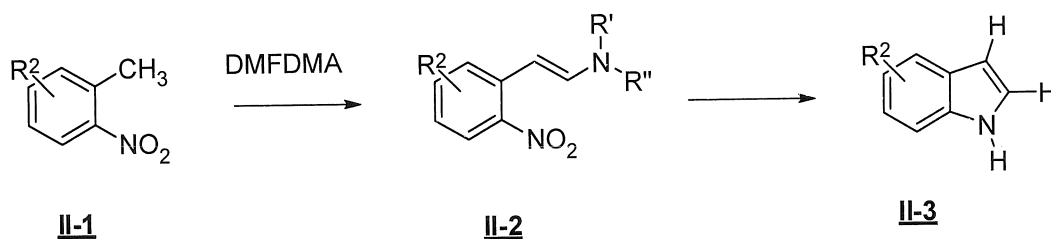
Sơ đồ I



Theo một số phương án, 2-iodoanilin được bảo vệ bằng nhóm Boc (I-1) được xử lý bằng TMS-axetylen sử dụng các điều kiện tạo cặp chéo Sonogashira để tạo ra alkyn I-2 mà, khi xử lý bằng bazơ thì đóng vòng tạo ra các indol có công thức chung I-3.

Theo các phương án khác, việc điều chế các hợp chất indol bắt đầu với trình tự các bước được thể hiện trong Sơ đồ II.

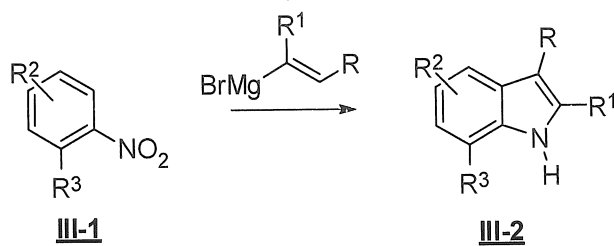
Sơ đồ II



Việc tổng hợp indol Leimgruber-Batcho được mô tả trong Sơ đồ II. *O*-nitrotoluen được thể II-1 có thể được cho phản ứng với dimetylformamit dimetyl axetal (DMFDMA) để tạo ra sản phẩm trung gian vinyl II-2. Sau đó phản ứng đóng vòng khử sử dụng, ví dụ, niken borua và hydrazin tạo ra indol có công thức chung II-3.

Theo các phương án khác, việc điều chế các hợp chất indol bắt đầu với trình tự các bước được thể hiện trong Sơ đồ III.

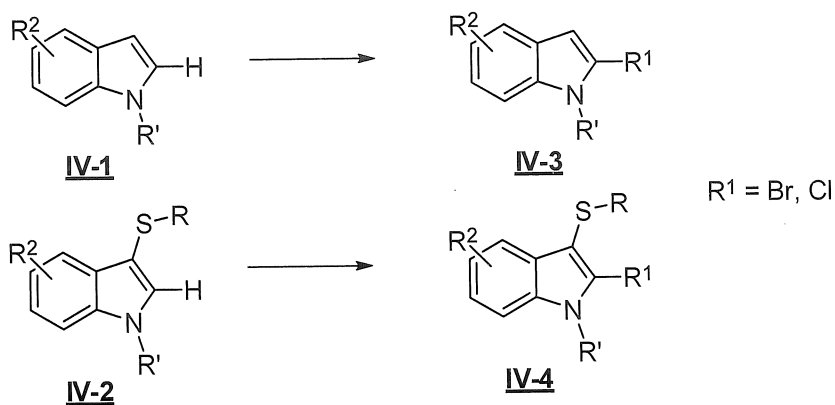
Sơ đồ III



Việc tổng hợp indol Bartoli được thể hiện trong Sơ đồ III và cần nitrobenzen được thế ở vị trí ortho (III-1). Việc xử lý III-1 bằng chất thử vinyl magie Grignard tạo ra indol có công thức chung III-2.

Theo một số phương án, các indol 2-H được tạo chức như được thể hiện trong Sơ đồ IV.

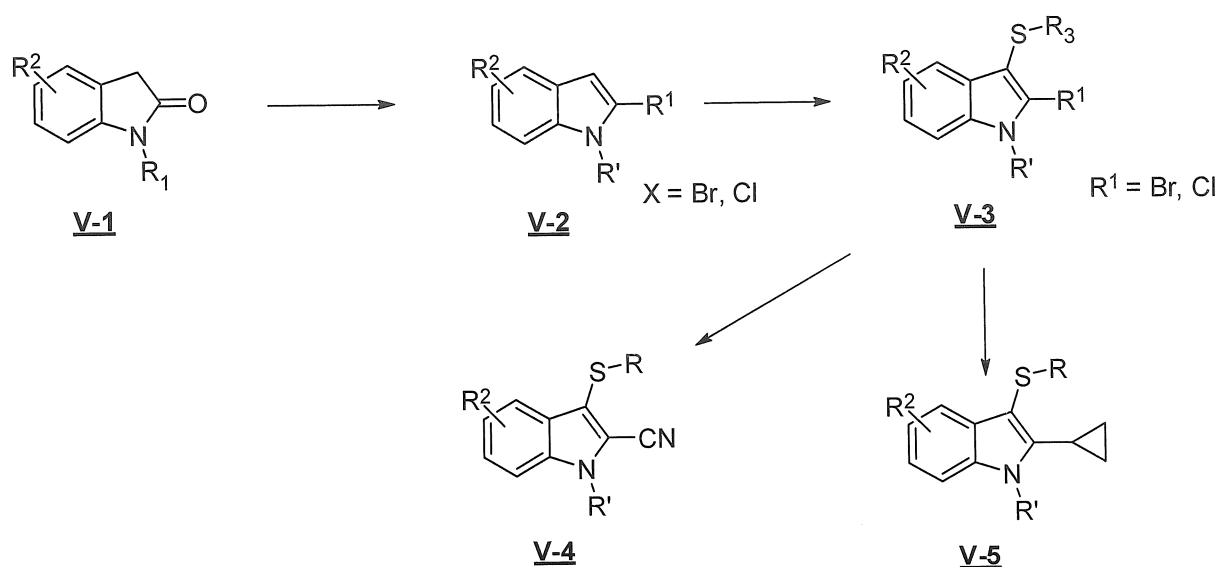
Sơ đồ IV



Theo một số phương án, việc xử lý các indol 2-H có công thức chung IV-1 hoặc IV-2 với NCS hoặc NBS trong dung môi trơ tạo ra 2-clo hoặc brom indol có công thức chung IV-3 hoặc IV-4.

Theo phương án khác nữa, 2-oxindol được sử dụng để điều chế các hợp chất được mô tả trong sáng chế như được thể hiện trong Sơ đồ V.

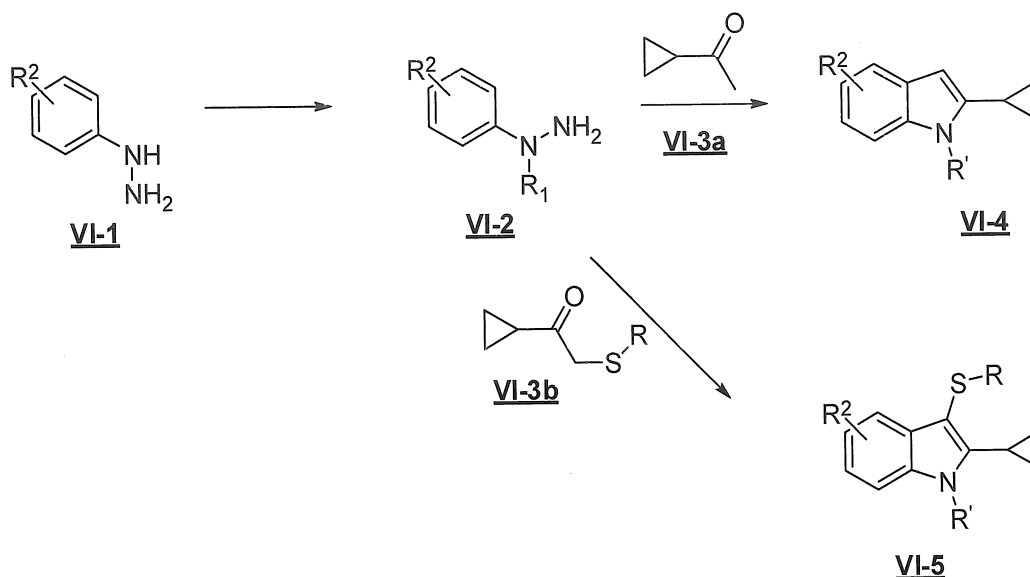
Sơ đồ V



Theo một số phương án, 2-oxindol như V-1 được xử lý bằng POCl_3 hoặc POBr_3 để tạo ra dẫn xuất 2-clo hoặc 2-brom V-2. Theo một số phương án, hợp chất V-2 sau đó được tạo chức ở C-3 của indol để đưa vào nhóm 3-thioete bằng phản ứng với arylthiol được thể thích hợp khi có mặt NCS để tạo ra các hợp chất có cấu trúc V-3. Theo các phương án khác, nhóm thế 2-halo sau đó được chuyển hóa thành V-4 chứa nhóm thế 2-xyano. Theo một số phương án, việc chuyển đổi này được thực hiện sử dụng chất thử kim loại hữu cơ như, ví dụ, $\text{Zn}(\text{CN})_2$ khi có mặt chất xúc tác paladi như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ và các phối tử như xantphos. Các nguồn CN thay thế có thể được sử dụng như CuCN ở nhiệt độ cao. Cách khác để điều chế các 2-xyanoindol bao gồm loại nước của amit bậc một tương ứng. Theo một số phương án, việc đưa vào nhóm 2-xyclopropyl được thực hiện bằng cách xử lý V-3 bằng axit xyclopropylboric trong điều kiện tạo cặp kiểu Suzuki để tạo ra V-5.

Theo một số phương án, các hợp chất indol được sáng chế đề xuất được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ VI.

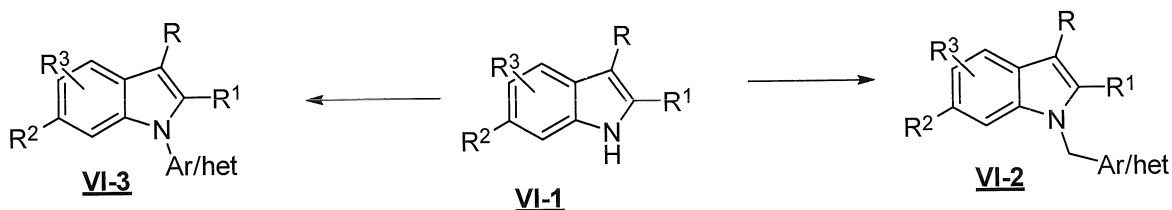
Sơ đồ VI



Theo một số phương án, phản ứng indol Fisher sử dụng hydrazin VI-1 hoặc VI-2 và xyclopropylketon VI-3a được sử dụng để điều chế 2-xyclopropyl indol có công thức chung VI-4 (Sơ đồ VI). Theo một số phương án, 2-xyclopropyl indol được thế 3-thio VI-5 được điều chế bằng cách sử dụng xyclopropylketon VI-3b.

Các indol N-H có công thức chung VII-1 còn có thể được biến đổi thêm như được thể hiện trong Sơ đồ VII.

Sơ đồ VII



Việc xử lý bằng bazơ như NaH sau đó alkyl hóa bằng chất ái điện tử (ví dụ, $\text{BrCH}_2\text{CONR}'\text{R}''$ hoặc $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ hoặc ClCH_2Aryl) sau đó có thể tạo ra các hợp chất có công thức chung VII-2. Các biến đổi hóa học sau đó có thể được tạo ra cho các nhóm thế N trong indol sử dụng các biến đổi hóa học chuẩn. Việc aryl hóa hoặc heteroaryl hóa trực tiếp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng kiểu Ullman để tạo ra VII-3.

Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được tổng hợp như được nêu trong các ví dụ.

Một số thuật ngữ

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây khi được dùng trong sáng chế sẽ có nghĩa được nêu dưới đây. Việc sử dụng thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác như “bao gồm”, và “được bao gồm,” không mang tính giới hạn. Các phân tiêu đề được dùng trong sáng chế chỉ để tạo bố cục và không được coi là làm giới hạn đối tượng được mô tả.

Như được dùng ở đây, C_1-C_x bao gồm C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . Ví dụ, nhóm được ký hiệu là " C_1-C_4 " thể hiện rằng có một đến 4 nguyên tử cacbon trong gốc này, nghĩa là các nhóm này chứa 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon hoặc 4 nguyên tử cacbon. Do đó, ví dụ, " C_1-C_4 alkyl" thể hiện rằng có một đến 4 nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, *nghĩa là*, nhóm alkyl này được chọn trong số metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, và *t*-butyl.

Nhóm “alkyl” chỉ nhóm hydrocacbon béo. Nhóm alkyl là mạch nhánh hoặc mạch thẳng. Theo một số phương án, nhóm “alkyl” có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, nghĩa là C_1-C_{10} alkyl. Bất cứ khi nào có mặt trong bản mô tả này, khoảng số như “1 đến 10” đề cập đến mỗi số nguyên trong khoảng đã nêu; *ví dụ*, “1 đến 10 nguyên tử cacbon” nghĩa là nhóm alkyl bao gồm 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v., lên tới và bao gồm 10 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao gồm sự xuất hiện của thuật ngữ “alkyl” khi khoảng số không được ký hiệu. Theo một số phương án, alkyl là C_1-C_6 alkyl. Theo một khía cạnh, alkyl là metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, hoặc *t*-butyl. Các nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, butyl bậc ba, pentyl, neopentyl, hoặc hexyl.

Nhóm “alkylen” chỉ gốc alkyl hóa trị hai. Các nhóm alkyl hóa trị một bất kỳ nêu trên có thể là alkylen bằng cách lấy đi nguyên tử hydro thứ hai ra khỏi alkyl. Theo một số phương án, alkelen là C_1-C_6 alkylen. Theo các phương án khác, alkylen là C_1-C_4 alkylen. Các nhóm alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, và các nhóm tương tự khác.

“Deuteroalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó 1 hoặc nhiều nguyên tử hydro của alkyl được thay thế bằng đoteri.

Thuật ngữ “alkenyl” chỉ loại nhóm alkyl trong đó có mặt ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một phương án, nhóm alkenyl có công thức $-C(R)=CR_2$, trong

đó R chỉ các phần còn lại của nhóm alkenyl, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án, R là H hoặc alkyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl bao gồm $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$, và $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ một loại nhóm alkyl trong đó có mặt ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án, nhóm alkenyl có công thức $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$, trong đó R chỉ các phần còn lại của nhóm alkynyl. Theo một số phương án, R là H hoặc alkyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkynyl bao gồm $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

Nhóm “alkoxy” chỉ nhóm $(\text{alkyl})\text{O}-$, trong đó alkyl là như được xác định ở trên.

Thuật ngữ “alkylamin” chỉ nhóm $-\text{N}(\text{alkyl})_x\text{H}_y$, trong đó x bằng 0 và y bằng 2, hoặc trong đó x bằng 1 và y bằng 1, hoặc trong đó x bằng 2 và y bằng 0.

Thuật ngữ “thơm” chỉ vòng phẳng có hệ điện tử π chuyển vị chứa $4n+2$ điện tử π , trong đó n là số nguyên. Thuật ngữ “thơm” bao gồm cả nhóm carboxylic aryl (“aryl”, ví dụ, phenyl) và heterocyclic aryl (hoặc “heteroaryl” hoặc “dị vòng thơm”) (ví dụ, pyridin). Thuật ngữ này bao gồm nhóm đơn vòng hoặc đa vòng nhân ngưng tụ (nghĩa là, các vòng có chung cặp nguyên tử cacbon liền kề).

Thuật ngữ “carboxyclic” hoặc “vòng cacbon” chỉ vòng hoặc hệ vòng trong đó các nguyên tử tạo ra khung của vòng đều là nguyên tử cacbon. Do đó, thuật ngữ này giúp phân biệt carboxylic với các vòng “dị vòng” hoặc “các dị vòng”, trong đó khung của vòng chứa ít nhất một nguyên tử không phải là nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, ít nhất một trong hai vòng của hệ vòng cacbon hai vòng là vòng thơm. Theo một số phương án, cả hai vòng của hệ vòng cacbon hai vòng đều là vòng thơm.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ “aryl” chỉ vòng thơm trong đó mỗi nguyên tử tạo vòng này là nguyên tử cacbon. Theo một khía cạnh, aryl là phenyl hoặc naphthyl. Theo một số phương án, aryl là phenyl. Theo một số phương án, aryl là $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{aryl}$. Phụ thuộc vào cấu trúc, nhóm aryl là gốc đơn hoặc gốc đôi (nghĩa là, nhóm arylene).

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ gốc đơn vòng hoặc đa vòng béo, không thơm, trong đó mỗi nguyên tử tạo vòng này (nghĩa là, các nguyên tử khung) là nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, các xycloalkyl là các hợp chất vòng spiro hoặc có cầu nối. Theo một số phương án, các xycloalkyl tùy ý được ngưng tụ với vòng thơm, và điểm gắn là ở cacbon không phải là nguyên tử cacbon vòng thơm. Các nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm có 3 đến 10 nguyên tử trong vòng. Theo một số phương án, các nhóm

xycloalkyl được chọn trong số xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, xyclooctyl, spiro[2.2]pentyl, norbornyl và bicycle[1.1.1]pentyl. Theo một số phương án, xycloalkyl là C₃-C₆xycloalkyl.

Thuật ngữ “halo” hoặc, theo cách khác là “halogen” hoặc “halua” chỉ flo, clo, brom hoặc iot. Theo một số phương án, halo là flo, clo, hoặc brom.

Thuật ngữ “floalkyl” chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử flo. Theo một khía cạnh, floalkyl là C₁-C₆floalkyl.

Thuật ngữ “heteroalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử khung của alkyl được lựa chọn từ nguyên tử không phải là nguyên tử cacbon, ví dụ, oxy, nitơ (ví dụ -NH-, -N(alkyl)-, lưu huỳnh, hoặc hỗn hợp của chúng. Heteroalkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử ở nguyên tử cacbon của heteroalkyl. Theo một khía cạnh, heteroalkyl là C₁-C₆heteroalkyl.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc “heteroxyclic” chỉ các vòng thơm dị vòng (cũng được biết là các heteroaryl) và các heteroxycloalkyl (cũng được biết là các nhóm dị vòng béo) chứa một đến bốn nguyên tử khác loại trong (các) vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại trong (các) vòng được chọn từ O, S và N, trong đó mỗi nhóm dị vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử trong hệ vòng của nó, và với điều kiện vòng bất kỳ không chứa hai nguyên tử O hoặc S liên kề. Các nhóm dị vòng không thơm (cũng được biết là các heteroxycloalkyl) bao gồm các vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử trong hệ vòng của nó và các nhóm dị vòng thơm bao gồm các vòng có 5 đến 10 nguyên tử trong hệ vòng của nó. Các nhóm dị vòng bao gồm các hệ vòng ngưng tụ benzo. Ví dụ về các nhóm dị vòng không thơm là pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, oxazolidinonyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, piperazinyl, aziridinyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, pyrolin-2-yl, pyrolin-3-yl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl, indolin-2-onyl, isoindolin-1-onyl, isoindoline-1,3-dionyl, 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-onyl, 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-onyl, isoindoline-1,3-dithionyl, benzo[d]oxazol-2(3H)-onyl, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-

onyl, benzo[d]thiazol-2(3H)-onyl, và quinolizinyl. Ví dụ về các nhóm dị vòng thơm là pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, và furopyridinyl. Các nhóm nêu trên được gắn C (hoặc liên kết C) hoặc được gắn N trong tất cả các trường hợp có thể. Ví dụ, nhóm thu được từ pyrol bao gồm cả pyrol-1-yl (được gắn N) hoặc pyrol-3-yl (được gắn C). Ngoài ra, nhóm thu được từ imidazol bao gồm imidazol-1-yl hoặc imidazol-3-yl (cả hai đều được gắn N) hoặc imidazol-2-yl, imidazol-4-yl hoặc imidazol-5-yl (tất cả đều được gắn C). Các nhóm dị vòng bao gồm các hệ vòng ngưng tụ benzo. Các dị vòng không thơm tùy ý được thế bằng một hoặc hai gốc oxo (=O), như pyrrolidin-2-on. Theo một số phương án, ít nhất một trong hai vòng của dị vòng hai vòng là vòng thơm. Theo một số phương án, cả hai vòng của dị vòng hai vòng đều là vòng thơm.

Các thuật ngữ “heteroaryl” hoặc, theo cách khác, “dị vòng thơm” chỉ nhóm aryl bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng được lựa chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ minh họa về các nhóm heteroaryl bao gồm các heteroaryl đơn vòng và các heteroaryl hai vòng. Các heteroaryl đơn vòng bao gồm pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrolyl, pyridazinyl, triazinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, và furazanyl. Các heteroaryl đơn vòng bao gồm indolizin, indol, benzofuran, benzothiophen, indazol, benzimidazol, purin, quinolizin, quinolin, isoquinolin, xinolin, phtalazin, quinazolin, quinoxalin, 1,8-naphthyridin, và pteridin. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 0-4 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 1-4 nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 0-4 nguyên tử N, 0-1 nguyên tử O, và 0-1 nguyên tử S trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl chứa 1-4 nguyên tử nitơ, 0-1 nguyên tử O, và 0-1 nguyên tử S trong vòng. Theo một số phương án, heteroaryl là C₁-C₉heteroaryl. Theo một số phương án, heteroaryl đơn vòng là C₁-C₅heteroaryl. Theo một số phương án, heteroaryl đơn vòng là heteroaryl có 5 cạnh hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án, heteroaryl hai vòng là C₆-C₉heteroaryl.

Nhóm “heteroxycloalkyl” hoặc “dị vòng béo” chỉ nhóm xycloalkyl bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl được ngưng tụ với an aryl hoặc heteroaryl. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là oxazolidinonyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, piperidin-2-onyl, pyrrolidin-2,5-dithionyl, pyrrolidin-2,5-dionyl, pyrrolidinonyl, imidazolidinyl, imidazolidin-2-onyl, hoặc thiazolidin-2-onyl. Thuật ngữ “dị vòng béo” cũng bao gồm tất cả các dạng vòng của hydratcacbon, bao gồm nhưng không giới hạn ở các monosacarit, các disachari và các oligosacarit. Theo một khía cạnh, heteroxycloalkyl là $C_{2-C_{10}}$ heteroxycloalkyl. Theo khía cạnh khác, heteroxycloalkyl là C_4-C_{10} heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl chứa 0-2 nguyên tử N trong vòng. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl chứa 0-2 nguyên tử N, 0-2 nguyên tử O và 0-1 nguyên tử S trong vòng.

Thuật ngữ “liên kết” hoặc “liên kết đơn” chỉ liên kết hóa học giữa hai nguyên tử, hoặc hai gốc khi các nguyên tử nối với nhau bằng liên kết được coi là một phần của cấu trúc con lớn hơn. Theo một khía cạnh, khi nhóm được mô tả trong sáng chế là liên kết, thì nhóm này không có mặt theo đó cho phép liên kết được tạo thành giữa các nhóm đã biết còn lại.

Thuật ngữ “gốc” chỉ phần đặc hiệu hoặc nhóm chức của phân tử. Các gốc hóa học thường được thừa nhận là các hợp chất hóa học nằm trong hoặc gắn vào phân tử.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” hoặc “được thế” có nghĩa là nhóm được đề cập đến tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm khác riêng lẻ và độc lập được lựa chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alkyl), -C(=O)N(alkyl)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alkyl), -S(=O)₂N(alkyl)₂, alkyl, xycloalkyl, floalkyl, heteroalkyl, alkoxy, floalkoxy, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxit, arylsulfoxit, alkylsulfon, và arylsulfon. Theo một số phương án, các nhóm thế tùy ý độc lập được lựa chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄alkyl), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄alkyl), -C(=O)N(C₁-C₄alkyl)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄alkyl), -S(=O)₂N(C₁-C₄alkyl)₂, C₁-C₄alkyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₁-C₄floalkyl, C₁-C₄heteroalkyl, C₁-C₄alkoxy, C₁-C₄floalkoxy, -SC₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, và -S(=O)₂C₁-C₄alkyl. Theo một số phương án, nhóm thế tùy ý độc lập được

lựa chọn từ halogen, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, và -OCF₃. Theo một số phương án, các nhóm được thể được thể bằng một hoặc hai nhóm nêu trên. Theo một số phương án, nhóm thể tùy ý trên nguyên tử cacbon béo (không vòng hoặc vòng) bao gồm oxo (=O).

Thuật ngữ “chấp nhận được” trong nội dung đề cập đến dạng bào chế, chế phẩm hoặc thành phần, như được dùng ở đây, có nghĩa là không có tác động bất lợi lâu dài đến sức khỏe chung của đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ “điều biến” như được dùng ở đây, chỉ sự tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp sao cho làm thay đổi hoạt tính của đích, bao gồm, ví dụ, làm tăng hoạt tính của đích, ức chế hoạt tính của đích, hạn chế hoạt tính của đích, hoặc kéo dài hoạt tính của đích.

Thuật ngữ “chất điều biến” như được dùng ở đây, chỉ phân tử tương tác với đích trực tiếp hoặc gián tiếp. Các tương tác này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tương tác của chất chủ vận, chất chủ vận một phần, chất đối kháng, chất chủ vận ngược, chất phân hủy hoặc các hỗn hợp của các chất nêu trên. Theo một số phương án, chất điều biến là chất đối kháng. Theo một số phương án, chất điều biến là chất phân hủy.

Thuật ngữ “sử dụng” ở dạng động từ, danh từ, danh động từ và các dạng khác, như được dùng ở đây, chỉ các phương pháp có thể được sử dụng để cho phép phân phối các hợp chất hoặc các chế phẩm tới vị trí cần tác động sinh học. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sử dụng bằng đường miệng, đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (kể cả trong tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), sử dụng khu trú và qua đường trực tràng. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này đã biết các kỹ thuật dùng có thể được sử dụng cho các hợp chất và phương pháp được mô tả trong sáng chế. Theo một số phương án, các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng.

Thuật ngữ “sử dụng đồng thời” hoặc các thuật ngữ tương tự khác, như được dùng ở đây, có nghĩa là bao gồm việc sử dụng các dược chất đã chọn cho một bệnh nhân duy nhất, và được dự định bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này được sử dụng bằng đường sử dụng giống hoặc khác nhau hoặc ở thời điểm trùng hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng có tác dụng điều trị,” như được sử dụng ở đây, chỉ lượng thích hợp của chất hoặc hợp chất được sử dụng, sẽ làm giảm tới một mức độ nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Kết quả này bao gồm làm giảm và/hoặc loại bỏ các dấu hiệu, triệu chứng hoặc nguyên nhân gây ra bệnh, hoặc tạo ra các thay đổi mong muốn bất kỳ khác cho hệ thống sinh học. Ví dụ, “lượng hữu hiệu” để điều trị là lượng chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả trong sáng chế cần thiết để làm giảm các triệu chứng bệnh ở mức có ý nghĩa lâm sàng. Lượng “hữu hiệu” thích hợp trong từng trường hợp bất kỳ tùy ý được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như nghiên cứu tăng dần liều.

Thuật ngữ “tăng cường” ở dạng động từ hoặc danh động từ như được dùng ở đây, có nghĩa là làm tăng hoặc kéo dài tác dụng mong muốn cả về hiệu lực hoặc thời gian tác dụng. Do đó, liên quan đến việc làm tăng tác dụng của các dược chất, thuật ngữ “tăng cường” chỉ khả năng làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của dược chất khác, cả về hiệu lực hoặc thời gian tác động, trên hệ thống. “Lượng có tác dụng tăng cường” như được dùng ở đây, chỉ lượng thích hợp để tăng cường tác dụng của chất trị liệu khác trong hệ thống mong muốn.

Thuật ngữ “hỗn hợp thuốc” như được dùng ở đây, chỉ sản phẩm thu được từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt chất và bao gồm cả hỗn hợp được cố định hoặc không được cố định của các thành phần hoạt chất. Thuật ngữ “hỗn hợp được cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và đồng hoạt chất, cả hai được sử dụng đồng thời cho bệnh nhân ở dạng một dược phẩm duy nhất hoặc một liều duy nhất. Thuật ngữ “hỗn hợp không được cố định” nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và đồng hoạt chất, được sử dụng cho bệnh nhân dưới dạng các dược phẩm riêng biệt theo cách đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt mà không giới hạn khoảng thời gian cụ thể giữa các thời điểm sử dụng, trong đó việc sử dụng này tạo ra mức hiệu quả của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Việc sử dụng lần lượt cũng áp dụng cho liệu pháp phối hợp, ví dụ sử dụng ba hoặc nhiều thành phần hoạt chất.

Thuật ngữ “kit” và “sản phẩm” được dùng với nghĩa như nhau.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” bao gồm các động vật có vú. Ví dụ về các động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thành viên bất kỳ của lớp

động vật có vú: người, động vật linh trưởng không phải là người như tinh tinh, và các loài vượn và các loài khỉ khác; các động vật nuôi trong nông trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; các vật nuôi như chó, mèo; các động vật thí nghiệm bao gồm các loại gặm nhấm như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang; và các động vật tương tự khác. Theo một khía cạnh, động vật có vú là người.

Thuật ngữ “điều trị” ở dạng động từ, danh từ, hoặc danh động từ như được dùng ở đây, bao gồm việc làm giảm, loại bỏ hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, kiểm soát bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, ngăn cản sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm thoái lui bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm tình trạng bị gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh này, hoặc làm ngừng các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh với mục đích phòng ngừa và/hoặc điều trị.

Dược phẩm

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được bào chế thành dược phẩm. Dược phẩm được bào chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính dược dụng tạo thuận lợi cho việc xử lý các hoạt chất thành các chế phẩm được sử dụng làm dược phẩm. Dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào đường sử dụng được chọn. Tổng kết về các dược phẩm được mô tả ở đây được tìm thấy trong, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. và Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến phần mô tả này.

Theo một số phương án, các hợp chất được sáng chế đề xuất được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất mang, tá dược hoặc các chất pha loãng dược dụng, trong dược phẩm. Việc sử dụng các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ cho phép phân phối các hợp chất đến vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân phối qua đường ruột (bao gồm ống thông qua miệng, dạ dày hoặc tá tràng, thuốc đạn sử dụng cho trực tràng và dung dịch thụt rửa trực tràng), các đường sử dụng ngoài đường tiêu

hóa (tiêm hoặc truyền, bao gồm trong động mạch, trong tim, trong da, trong tá tràng, trong tủy xương, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong mạch, trong tĩnh mạch, trong dịch thủy tinh, ngoài màng cứng, và dưới da), xông hít, qua da, qua niêm mạc, dưới lưỡi, ngâm trong má, và khu trú (bao gồm biểu bì da, da, thực rửa, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, trong mũi, âm đạo), mặc dù đường sử dụng thích hợp nhất phụ thuộc vào tình trạng bệnh và rối loạn ở người nhận. Ví dụ, các hợp chất được mô tả trong sáng chế có thể được sử dụng tại chỗ cho khu vực cần điều trị, ví dụ, truyền tại chỗ khi mổ, sử dụng khu trú như ở dạng kem bôi hoặc thuốc mỡ, tiêm, sử dụng qua ống thông hoặc cấy ghép. Việc sử dụng này cũng có thể được thực hiện bằng cách tiêm trực tiếp vào vị trí mô hoặc cơ quan bị bệnh.

Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng được trình bày dưới dạng các đơn vị rời rạc như viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi đơn vị này chứa một lượng xác định trước của thành phần hoạt chất; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc chất lỏng không chứa nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Theo một số phương án, thành phần hoạt chất được trình bày ở truyền tĩnh mạch nhanh, thuốc ngọt hoặc bột nhão.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm các viên nén, các viên nang lỏng khít được làm từ gelatin, cũng như các viên nang mềm, kín, làm từ gelatin và chất hóa dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nén có thể được tạo ra bằng cách dập hoặc đúc, tùy ý cùng với một hoặc nhiều thành phần hỗ trợ. Các viên nén dập có thể được tạo ra bằng cách dập thành phần hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt trong máy thích hợp, tùy ý trộn với các tá dược dính, các chất pha loãng trợ, hoặc tá dược trơn, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp hỗn hợp các hợp chất ở dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trợ thích hợp.

Theo một số phương án, các viên nén được bao ngoài hoặc khóa và được bào chế để tạo ra đặc tính giải phóng chậm hoặc có kiểm soát của thành phần hoạt chất trong viên nén. Tất cả các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng nên ở các liều thích hợp để sử dụng như vậy. Các viên nang lỏng khít có thể chứa các thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với các chất độn như lactoza, tá dược dính như tinh bột, và/hoặc các tá dược trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất làm ổn định. Trong các viên

nang mềm, các hoạt chất có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong các chất lỏng thích hợp như dầu béo, parafin lỏng hoặc polyetylen glycol lỏng. Theo một số phương án, các chất làm ổn định được bổ sung vào. Lõi của viên bao đường được tạo ra với các lớp bao thích hợp. Để thực hiện điều này, dung dịch đường cô đặc có thể được sử dụng, có thể tùy ý chứa gồm arabic, bột talc, polyvinyl pyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Thuốc nhuộm hoặc chất tạo màu có thể được bổ sung vào các viên nén hoặc các lớp bao của viên bao đường để nhận diện và mô tả các hỗn hợp khác nhau của các liệu hoạt chất.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong các ống thuốc tiêm hoặc trong vật chứa đa liều, có bổ sung chất bảo quản. Các chế phẩm có thể có các dạng liều như huyền phù, dung dịch, hoặc nhũ tương trong tá dược lỏng chứa dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa các tá dược bào chế như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Các chế phẩm có thể được trình bày trong các vật chứa đơn liều hoặc đa liều, ví dụ trong các ống tiêm kín và các lọ thủy tinh kín, và có thể được bảo quản ở dạng bột hoặc trong điều kiện đông khô (khô lạnh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước muối hoặc nước vô trùng không chứa chất gây sốt, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và huyền phù được sử dụng để tiêm ngay có thể được bào chế từ các bột, hạt vô trùng và các viên nén loại này đã mô tả ở trên.

Các dược phẩm được sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước (dạng dầu) chứa hoạt chất, mà có thể chứa chất chống oxy hóa, các chất đệm các chất kìm vi khuẩn và các chất tan mà làm cho chế phẩm này đẳng trương với máu của người nhận dự kiến; và các huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm các chất tạo huyền phù và các chất làm đặc. Các dung môi hoặc các tá dược lỏng ưa lipid thích hợp bao gồm các dầu béo như dầu vừng hoặc các este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc các triglyxerit, hoặc các liposom. Các huyền phù tiêm chứa nước có thể chứa các hợp chất làm tăng độ nhớt của huyền phù như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù này cũng có thể chứa các chất làm ổn định thích hợp hoặc

các chất làm tăng độ tan của các hợp chất để cho phép tạo ra các dung dịch có độ đậm đặc cao.

Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng thuốc tiêm giải phóng kéo dài. Các chế phẩm tác dụng kéo dài này có thể được sử dụng bằng cách cấy ghép (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ các hợp chất có thể được bào chế cùng với nguyên liệu là polyme hoặc các nguyên liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ, dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc các nhựa trao đổi ion hoặc dưới dạng các dẫn xuất ít tan, ví dụ các muối ít tan.

Để sử dụng trong má hoặc dưới lưỡi, các chế phẩm có thể có dạng viên nén, thuốc hình thoi, viên ngậm hoặc gel được bào chế theo cách thông thường. Các chế phẩm này có thể chứa thành phần hoạt chất trong chất nền được bổ sung hương liệu như sucroza và acacia hoặc tragacanth.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế trong các chế phẩm sử dụng qua đường trực tràng như thuốc đạn hoặc dung dịch thuốc sử dụng trong trực tràng, ví dụ, chứa chất nền bào chế thuốc đạn thông thường như bơ ca cao, polyetylen glycol, hoặc các glyxerit khác.

Dược phẩm có thể được sử dụng khu trú, nghĩa là bằng cách sử dụng không qua đường toàn thân. Việc sử dụng này bao gồm bôi ngoài hợp chất theo sáng chế lên biểu bì hoặc khoang má và nhả hợp chất này vào tai, mắt và mũi, sao cho hợp chất này không đi vào dòng máu một cách đáng kể. Ngược lại, việc sử dụng toàn thân chỉ việc sử dụng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, trong màng bụng và trong cơ.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng khu trú bao gồm chế phẩm lỏng hoặc bán lỏng thích hợp để thấm qua da đến vị trí viêm như gel, dầu xoa bóp, thuốc xức, kem, thuốc mỡ hoặc bột nhão, và dạng giọt thích hợp để sử dụng cho mắt, tai hoặc mũi. Thành phần hoạt chất có thể chứa, để sử dụng khu trú, từ 0,001% đến 10% w/w, ví dụ từ 1% đến 2% khối lượng của chế phẩm.

Dược phẩm để sử dụng bằng cách xông hít được phân phối thuận lợi từ máy thổi, lọ khí dung áp lực hoặc các phương tiện thuận tiện khác để phân phối sol khí. Lọ áp lực có thể chứa chất đẩy thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí áp lực, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách tạo ra van để phân phối lượng được định liều. Theo cách khác, để sử dụng bằng cách xông hít hoặc thổi, dược phẩm có thể

ở dạng chế phẩm bột khô, ví dụ hỗn hợp bột của hợp chất này và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Chế phẩm bột có thể ở dạng liều đơn vị, ví dụ, viên nang, đầu đạn, gelatin hoặc vi thuốc từ đó bột có thể được sử dụng với sự hỗ trợ của máy xông hoặc máy thổi.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được nêu cụ thể ở trên, các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong sáng chế có thể bao gồm các chất khác phổ biến trong lĩnh vực này tùy theo loại dạng bào chế cần quan tâm, ví dụ các hợp chất và chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm chất tạo mùi vị.

Phương pháp định liều và phác đồ điều trị

Theo một phương án, các hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh ở động vật có vú mà sẽ được lợi từ việc ức chế hoặc làm giảm hoạt tính autotaxin. Phương pháp điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh bất kỳ được mô tả trong sáng chế ở động vật có vú cần điều trị, bao gồm việc sử dụng cho động vật có vú này được phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong sáng chế hoặc muối được dụng, sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính, tiền dược chất, hoặc solvat được dụng của nó, ở lượng có tác dụng điều trị bệnh.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị phòng bệnh và/hoặc chữa bệnh. Trong một số ứng dụng điều trị, các chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân đã bị mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, với lượng đủ để chữa khỏi hoặc ít nhất là làm ngừng phần nào ít nhất một trong số các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Lượng hiệu quả cho ứng dụng này phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng và giai đoạn bị bệnh hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và đáp ứng với thuốc, và ý kiến của thầy thuốc điều trị. Lượng có tác dụng điều trị được xác định tùy ý bằng phương pháp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tăng dần liều và/hoặc thử nghiệm lâm sàng khoảng liều.

Trong ứng dụng phòng bệnh, chế phẩm chứa các hợp chất được sáng chế đề xuất được sử dụng cho bệnh nhân dễ mắc hoặc theo cách khác là có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Lượng này được xác định là "lượng hoặc liều có tác dụng phòng bệnh". Trong ứng dụng này, lượng chính xác cũng phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe của bệnh nhân, cân nặng, và các yếu tố tương tự khác. Khi được sử dụng ở bệnh nhân, lượng hữu hiệu cho ứng dụng này sẽ phụ thuộc vào mức

độ nghiêm trọng và giai đoạn bị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp điều trị trước đó, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân và đáp ứng với thuốc, và ý kiến của thầy thuốc điều trị. Theo một khía cạnh, các phương pháp điều trị phòng bệnh bao gồm sử dụng cho động vật có vú trước đó đã bị ít nhất một triệu chứng của bệnh cần điều trị và hiện đang thuyên giảm, được phẩm chứa hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để ngăn ngừa sự tái phát của triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo một số phương án trong đó tình trạng bệnh của bệnh nhân không cải thiện, dựa trên quyết định của bác sỹ việc sử dụng các hợp chất sẽ được sử dụng thường xuyên, tức là, trong khoảng thời gian kéo dài, kể cả trong suốt cuộc đời của bệnh nhân để làm dịu hoặc theo cách khác là kiểm soát hoặc hạn chế các triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân.

Theo một số phương án trong đó tình trạng của bệnh nhân không cải thiện, liều của thuốc được sử dụng được làm giảm tạm thời hoặc được dừng tạm thời trong khoảng thời gian nhất định (*nghĩa là*, “thời gian nghỉ dùng thuốc”). Theo các phương án cụ thể, khoảng thời gian nghỉ dùng thuốc nằm trong khoảng từ 2 ngày đến 1 năm, bao gồm bằng cách chỉ lấy ví dụ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 10 ngày, 12 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 28 ngày, hoặc nhiều hơn 28 ngày. Việc giảm liều trong thời gian nghỉ dùng thuốc là, bằng cách chỉ lấy ví dụ, 10% đến 100%, bao gồm bằng cách chỉ lấy ví dụ 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, và 100%.

Khi có sự cải thiện các tình trạng bệnh của bệnh nhân, liệu duy trì được sử dụng nếu cần. Sau đó, theo các phương án cụ thể, liều dùng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai, được giảm xuống, phụ thuộc vào triệu chứng, đến mức độ mà tại đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đã cải thiện được duy trì. Tuy nhiên, theo một số phương án nhất định, bệnh nhân cần phương pháp điều trị gián đoạn trên cơ sở lâu dài tùy theo sự tái phát bất kỳ của các triệu chứng

Lượng hoạt chất đã cho tương ứng với lượng này thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và tính nghiêm trọng của nó, đặc điểm (*ví dụ*, cân nặng, giới tính) của đối tượng hoặc vật chủ cần được điều trị, nhưng tuy nhiên được xác định trong những trường hợp cụ thể xung quanh trường hợp này, bao gồm, *ví*

du, chất cụ thể được sử dụng, đường sử dụng, tình trạng bệnh lý được điều trị, và đối tượng hoặc vật chủ được điều trị.

Tuy nhiên, nói chung, liều được sử dụng để điều trị cho người trưởng thành thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 5000 mg mỗi ngày. Theo một khía cạnh, liều được sử dụng để điều trị cho người trưởng thành nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg mỗi ngày. Theo một phương án, liều mong muốn được trình bày thuận tiện ở liều đơn hoặc liều được chia nhỏ được sử dụng đồng thời hoặc ca csh nhau các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều liều con mỗi ngày.

Theo một phương án, liều hàng ngày thích hợp đối với các hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 50 mg/kg thể trọng. Theo một số phương án, liều hàng ngày hoặc lượng có tác dụng trong dạng liều là thấp hơn hoặc cao hơn các khoảng được chỉ ra trong bản mô tả, trên cơ sở nhiều biến liên quan đến phác đồ điều trị cho cá thể. Theo các phương án khác nhau, liều đơn vị và liều hàng ngày được biến đổi phụ thuộc vào nhiều biến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt tính của hợp chất được sử dụng, bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, cách thức sử dụng, các yêu cầu của từng người bệnh, tính nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, và đánh giá của bác sĩ.

Độc tính và tác dụng điều trị bệnh của phác đồ điều trị này được xác định bằng các quy trình được chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc động vật thử nghiệm, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xác định LD₅₀ và ED₅₀. Tỷ lệ liều giữa độc tính và tác dụng điều trị là chỉ số điều trị và được biểu diễn bằng tỷ lệ giữa LD₅₀ và ED₅₀. Theo một số phương án nhất định, dữ liệu thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu trên động vật được sử dụng để bào chế khoảng liều hàng ngày có tác dụng điều trị và/hoặc lượng liều đơn vị có tác dụng điều trị để sử dụng cho động vật, bao gồm người. Theo một số phương án, lượng liều hàng ngày của các hợp chất được mô tả trong sáng chế nằm trong khoảng các nồng độ tuần hoàn bao gồm giá trị ED₅₀ với độc tính tối thiểu. Theo một số phương án, khoảng liều hàng ngày và/hoặc lượng liều đơn vị thay đổi trong khoảng này phụ thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng và đường sử dụng được sử dụng.

Theo một số phương án, độc tính cho gan có thể được đánh giá thích hợp trong các thử nghiệm *in vivo*. Theo một số phương án, độc tính cho gan được đánh giá

bằng cách theo dõi sự tăng nồng độ chất chỉ thị gan ALT, AST, AlkP và bilirubin. Ví dụ, trong nghiên cứu độc tính cho gan chó thích hợp, hợp chất (1-34) thể hiện các chất chỉ thị gan tăng cao không mong muốn trong khi hợp chất (1-13) không thể hiện các tác dụng tương tự. Theo một số phương án, không quan sát thấy sự tăng chất chỉ thị gan ALT, AST, AlkP và bilirubin đối với hợp chất (1-13) khi được sử dụng liều 100mpk trong thời gian 5 ngày.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dùng của chúng: (a) được sử dụng toàn thân cho động vật có vú; và/hoặc (b) được sử dụng bằng đường miệng cho động vật có vú; và/hoặc (c) được sử dụng trong tĩnh mạch cho động vật có vú; và/hoặc (d) được sử dụng bằng cách tiêm cho động vật có vú; và/hoặc (e) được sử dụng khu trú cho động vật có vú; và/hoặc (f) được sử dụng không toàn thân hoặc khu trú cho động vật có vú.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác bao gồm một lần sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất này, bao gồm các phương án khác trong đó (i) hợp chất này được sử dụng một lần một ngày; hoặc (ii) hợp chất này được sử dụng cho động vật có vú nhiều lần trong khoảng thời gian kéo dài một ngày.

Theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên là các phương án khác bao gồm nhiều lần sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất này, bao gồm các phương án khác trong đó (i) hợp chất này được sử dụng liên tục hoặc không liên tục: dưới dạng liều đơn; (ii) thời gian giữa nhiều lần sử dụng là mỗi 6 giờ một lần; (iii) hợp chất này được sử dụng cho động vật có vú mỗi 8 giờ một lần; (iv) hợp chất này được sử dụng cho động vật có vú mỗi 12 giờ một lần; (v) hợp chất này được sử dụng cho động vật có vú mỗi 24 giờ một lần. Theo các phương án khác hoặc phương án thay thế, phương pháp này bao gồm thời gian dừng thuốc, trong đó việc sử dụng hợp chất này được dừng tạm thời hoặc liều của hợp chất này được sử dụng bị giảm tạm thời; khi kết thúc thời gian dừng thuốc, việc sử dụng liều hợp chất này được bắt đầu lại. Theo một phương án, độ dài của thời gian dừng thuốc thay đổi từ 2 ngày đến 1 năm.

Trong một số trường hợp, thích hợp để sử dụng ít nhất một hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dùng của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác. Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất chống ung thư.

Theo một phương án, tác dụng điều trị bệnh của một trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế được tăng cường bằng cách sử dụng tá dược (*nghĩa là*, chính tá dược này có lợi ích điều trị bệnh tối thiểu, nhưng khi kết hợp với dược chất khác, lợi ích điều trị chung cho bệnh nhân được tăng cường). Hoặc, theo một số phương án, lợi ích cho bệnh nhân được gia tăng bằng cách sử dụng một trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế với một chất khác (mà cũng bao gồm phác đồ điều trị) mà cũng có lợi ích điều trị.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, được sử dụng đồng thời với dược chất thứ hai, trong đó hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và dược chất thứ hai điều biến các khía cạnh khác nhau của bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị, nhờ đó tạo ra lợi ích chung lớn hơn so với việc sử dụng một mình dược chất.

Trong trường hợp bất kỳ, bất kể bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị, lợi ích chung cho bệnh nhân đơn giản là sự cộng hợp của hai dược chất hoặc bệnh nhân được nhận lợi ích hiệp đồng.

Theo một số phương án nhất định, các liều có tác dụng điều trị bệnh khác nhau của các hợp chất được mô tả trong sáng chế sẽ được sử dụng để bào chế dược phẩm và/hoặc trong các phác đồ điều trị khi các hợp chất được mô tả trong sáng chế được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung, như thuốc có tác dụng điều trị bệnh bổ sung, tá dược hoặc các chất tương tự khác. Liều có tác dụng điều trị của thuốc và các chất khác để sử dụng trong phác đồ điều trị kết hợp tùy ý được xác định bằng phương pháp tương tự với phương pháp được đưa ra ở trên đối với chính hoạt chất. Hơn thế nữa, các phương pháp ngăn ngừa/điều trị được mô tả trong sáng chế bao gồm việc sử dụng liều theo nhịp, nghĩa là, cung cấp liều thấp hơn, thường xuyên hơn để giảm thiểu tác dụng phụ gây độc. Theo một số phương án, phác đồ điều trị kết hợp bao gồm phác đồ điều trị trong đó việc sử dụng hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, được bắt đầu trước, trong, hoặc sau khi điều trị bằng chất thứ hai được mô tả trong sáng chế, và liên tục cho đến thời điểm bất kỳ trong quá trình điều trị bằng chất thứ hai hoặc sau khi kết thúc việc điều trị bằng chất thứ hai. Phương án này cũng bao gồm các phương pháp điều trị trong đó hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất thứ hai đang được sử dụng kết hợp

được sử dụng đồng thời hoặc ở thời điểm khác nhau và/hoặc cách nhau các khoảng thời gian giảm hoặc tăng trong giai đoạn điều trị. Việc điều trị kết hợp còn bao gồm các phương pháp điều trị định kỳ mà bắt đầu và dừng ở các thời điểm khác nhau để giúp quản lý lâm sàng bệnh nhân.

Được hiểu rằng phác đồ liều để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện (các) tình trạng bệnh lý cần được giảm nhẹ, được thay đổi theo các yếu tố khác nhau (ví dụ bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý mà người bệnh mắc phải; tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, và tình trạng y học của đối tượng). Do đó, trong một số trường hợp, phác đồ liều được sử dụng thực tế thay đổi và, theo một số phương án, lệch với phác đồ liều được đưa ra ở đây.

Đối với các liệu pháp kết hợp được mô tả trong sáng chế, liều của các hợp chất được sử dụng đồng thời có thể thay đổi phụ thuộc vào loại đồng được chất được sử dụng, phụ thuộc vào loại thuốc cụ thể được sử dụng, phụ thuộc vào bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị và v.v.. Theo các phương án bổ sung, khi được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều được chất khác, hợp chất được sáng chế đề xuất được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều được chất khác, hoặc lần lượt.

Trong các liệu pháp kết hợp, nhiều được chất (một trong các được chất này là một trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế) được sử dụng theo thứ tự bất kỳ hoặc thậm chí là đồng thời. Nếu việc sử dụng là đồng thời, thì nhiều được chất, bằng cách chỉ lấy ví dụ, được cung cấp dưới dạng liều đơn, được hợp nhất, hoặc dưới dạng đa liều (ví dụ, dưới dạng một viên thuốc hoặc dưới dạng hai viên thuốc riêng biệt).

Các hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, cũng như các liệu pháp kết hợp, được sử dụng trước, trong hoặc sau khi xuất hiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, và việc xác định thời gian sử dụng chế phẩm chứa hợp chất thay đổi. Do đó, theo một phương án, các hợp chất được đề xuất theo sáng chế được sử dụng để phòng ngừa và được sử dụng liên tục cho đối tượng có xu hướng phát triển các tình trạng bệnh hoặc các bệnh để ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Theo phương án khác, các hợp chất và chế phẩm được sử dụng cho đối tượng trong quá trình bắt đầu có triệu chứng hoặc sớm nhất có thể sau khi bắt đầu có triệu chứng. Theo các phương án cụ thể, hợp chất được mô tả trong sáng chế được sử dụng ngay khi có thể sau khi khởi phát bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được phát hiện hoặc nghi ngờ, và trong khoảng thời gian cần cho việc điều trị bệnh. Theo một số phương

án, khoảng thời gian cần thiết cho việc điều trị thay đổi, và khoảng thời gian điều trị này được điều chỉnh để phù hợp với nhu cầu cụ thể của mỗi đối tượng. Ví dụ, theo các phương án cụ thể, hợp chất được mô tả trong sáng chế hoặc chế phẩm chứa hợp chất này được sử dụng trong thời gian ít nhất 2 tuần, từ khoảng 1 tháng đến khoảng 5 năm.

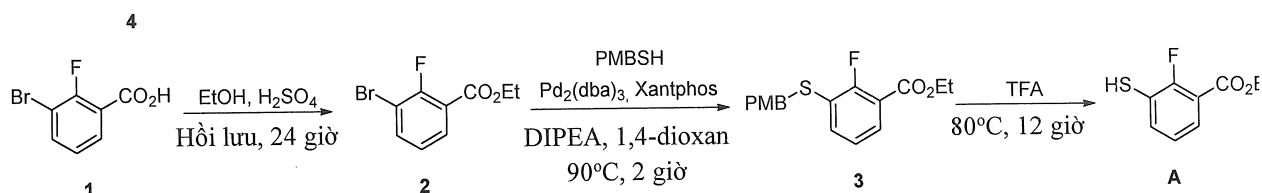
Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, được sử dụng kết hợp với liệu pháp hóa trị, liệu pháp phong bế hormon, xạ trị, các kháng thể đơn dòng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Liệu pháp hóa trị bao gồm việc sử dụng các chất chống ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo được nêu ở đây.

Tổng hợp etyl 2-flo-3-mercaptobenzoat (Chất trung gian A):



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-bromo-2-flobenzoat (2):

Bổ sung H₂SO₄ đặc (3 mL) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-bromo-2-flobenzoic 1 (25,0 g, 114,15 mmol) trong etanol (400 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được cặn. Cặn này được pha loãng bằng EtOAc (500 mL), rửa bằng nước (300 mL), nước muối (300 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 2 (26,0 g, 92%) là chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88-7,84 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp etyl 2-flo-3-((4-metoxymethyl)thio)benzoat (3):

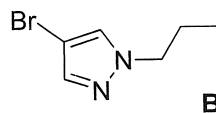
1,4-dioxan (250 mL) được khử khí bằng cách sục bằng khí N₂ trong 30 phút và bổ sung vào đó dung dịch chứa hợp chất 2 (13,2 g, 53,4 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL; đã được khử khí), (4-metoxymethyl)metanthiol (PMBSH) (8,2 g, 53,4 mmol), xantphos (1,54 g, 2,66 mmol), diisopropyl etyl amin (19,6 mL, 106,8 mmol) và Pd₂(dba)₃ (1,22 g, 1,33 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành

phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan (450 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dung dịch tạo ra được lọc qua xelit và rửa bằng hexan (100 mL). Phần dịch lọc được rửa bằng nước (250 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 3-4% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 3 (15 g, 88%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (ESI): 89,7%; m/z 318,9 ($\text{M} - \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,22 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp ethyl 2-flo-3-mercaptobenzoat (A):

Dung dịch đã được khuấy của hợp chất 3 (30,0 g, 93,75 mmol) trong TFA (54,5 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong 12 giờ trong khí quyển trơ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước đá lạnh (100 mL), bazơ hóa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 3% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất A (11,7 g, 62%) là sirô màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,20 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 91,8%; m/z 199,0 ($\text{M} - \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 2,60 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

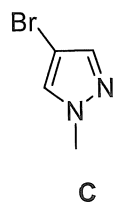
Tổng hợp 4-bromo-1-propyl-1H-pyrazol (Chất trung gian B):



Dung dịch của 4-bromo-1H-pyrazol (25,0 g, 170,10 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung từng giọt vào NaH (10,2 g, 255,0 mmol; 60% trong dầu) trong THF (200 mL) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển trơ và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng và việc khuấy được tiếp tục trong 45 phút nữa. Iodopropan (31,8 g, 204,12 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C ; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được

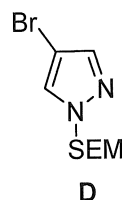
theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được đập tắt bằng nước (40 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 2-5% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất trung gian B (4-bromo-1-propyl-1*H*-pyrazol; 27,3 g, 86%) là dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ESI): *m/z* 189 (M + H⁺).

Tổng hợp 4-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol (Chất trung gian C):



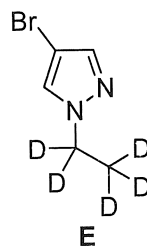
Theo quy trình đối với chất trung gian B nhưng sử dụng EtI thay cho iodopropan, chất trung gian C được điều chế là chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

Tổng hợp 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazol (Chất trung gian D):



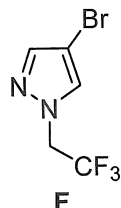
Theo quy trình đối với chất trung gian B nhưng sử dụng SEM clorua thay cho iodopropan, Chất trung gian D được điều chế là chất lỏng màu vàng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).

Tổng hợp 4-bromo-1-(etyl-*d*₅)-1*H*-pyrazol (Chất trung gian E):



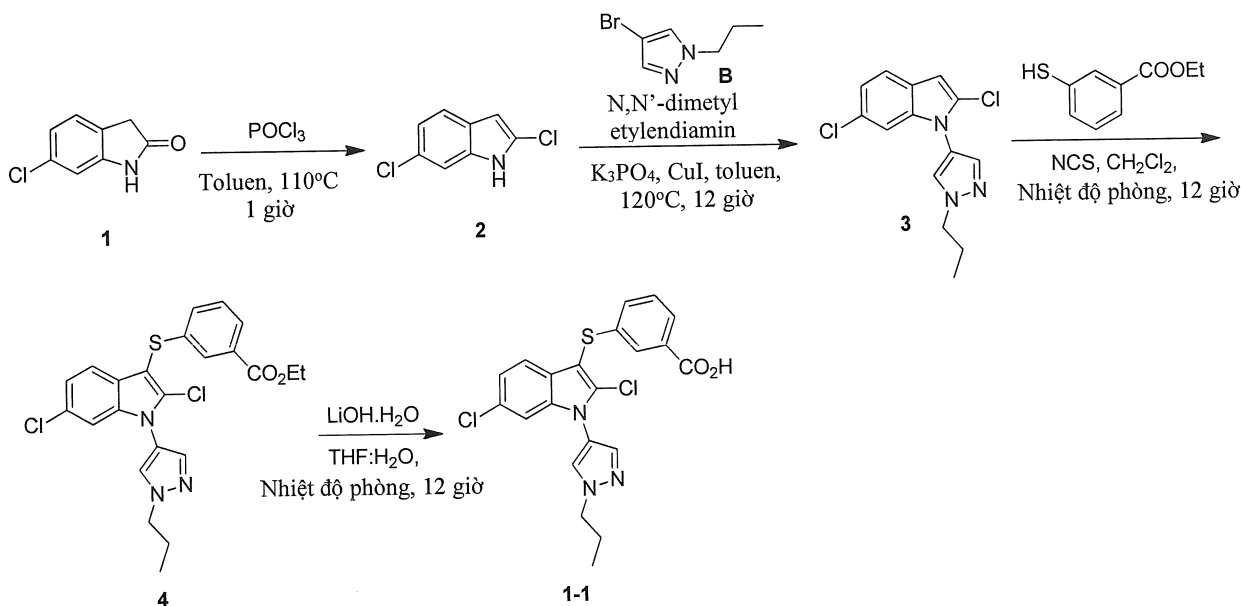
Theo quy trình đối với chất trung gian B nhưng sử dụng ethyl iodua- d_3 thay cho iodopropan, chất trung gian E được điều chế là dầu không màu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,44 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

Tổng hợp 4-bromo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol (Chất trung gian F):



Theo quy trình đối với chất trung gian B nhưng sử dụng 1,1,1-triflo-2-iodoetan thay cho iodopropan và Cs_2CO_3 /DMF thay cho NaH/THF, chất trung gian F được điều chế là dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,67 (q, 2H).

Ví dụ 1: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (Hợp chất 1-1)



Bước 1: Tổng hợp 2,6-diclo-1H-indol (2):

Bổ sung *N,N*-dimethylanilin (362 mg, 2,99 mmol) và POCl_3 (918 g, 5,98 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-cloindolin-2-on 1 (500 mg, 2,99 mmol) trong toluen (25 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng; được gia nhiệt đến 110°C và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NaHCO_3 10% (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và

cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 5% EtOAc/ Hexan tạo ra hợp chất 2 (350 mg, 63%) là chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (br s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H); MS (ESI): m/z 184 ($\text{M} - \text{H}^+$)

Bước 2: Tổng hợp 2,6-diclo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol (3):

Bổ sung 4-bromo-1-propyl-1*H*-pyrazol (chất trung gian B; 422 mg, 2,27 mmol), kali phosphat (1 g, 4,72 mmol), *N,N'*-dimetyletylen diamin (66,7 mg, 0,75 mmol) và CuI (36 mg, 0,18 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (350 mg, 1,89 mmol) trong toluen (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng; được gia nhiệt đến 120°C và khuấy trong 12 giờ trong bình được đậy kín. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 5-7% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 3 (200 mg, 36%) là dầu không màu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 59,4%; m/z 294,2 ($\text{M} + \text{H}^+$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,66 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp ethyl 3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio) benzoat (4):

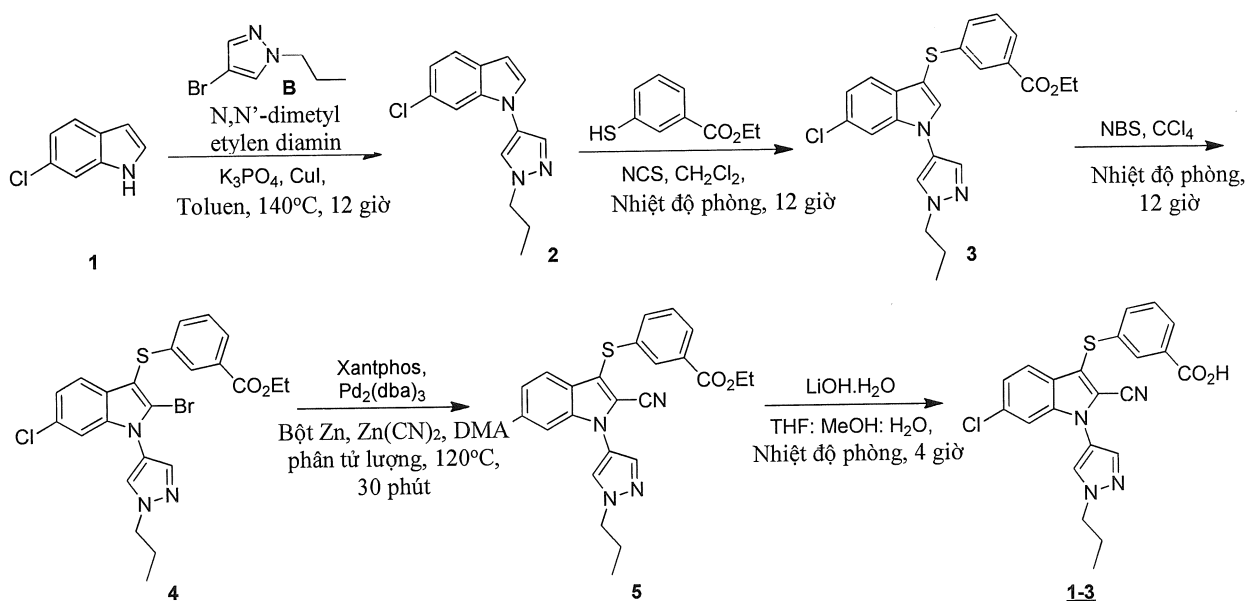
Bổ sung NCS (109 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 3-mercaptobenzoat (124,9 mg, 0,68 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất 3 (200 mg, 0,68 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 4 (15 mg, 5%) là dầu không màu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J = 7,0$ Hz,

2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,37-1,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 92,7%; m/z 475,8 ($M + H^+$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 5,03 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 4: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic:

Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,3 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 4 (15 mg, 0,031 mmol) trong $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C ; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (20 mL), được axit hóa bằng axit xitric và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-1 (10 mg, 71%) là chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 446,3 (M^+); HPLC: 98,8%; (cột: Acquity BEH C-18 ($50 \times 2,1$ mm, $1,7 \mu\text{m}$); RT 2,94 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút).

Ví dụ 2: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (Hợp chất 1-3)



Bước 1: Tổng hợp 6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol (2):

Bổ sung *N,N'*-dimetyletylen diamin (233 mg, 2,64 mmol), kali phosphat (3,50 g, 16,55 mmol) và 4-bromo-1-propyl-1*H*-pyrazol (Chất trung gian B; 1,23 g, 6,62 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-1*H*-indol 1 (1,0 g, 6,62 mmol) trong toluen (25 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và sau đó khử khí trong môi trường argon trong 15 phút. Bổ sung CuI (126 mg, 0,66 mmol) vào dung dịch này và đậy kín bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm thu được chất thô. Chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/Hexan 10-15% tạo ra hợp chất 2 (1,5 g, 88%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93,3%; *m/z* 260,2 (*M* + *H*⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,04 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 2: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio) benzoat (3):

Bổ sung NCS (271 mg, 2,03 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 3-mercaptobenzoat (372 mg, 2,03 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 45 phút. Bổ sung hợp chất 2 (500 mg, 1,93 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (40 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 10-15% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 3 (700 mg, 83%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 72,2%; *m/z* 440,4 (*M* + *H*⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,87 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp ethyl 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio) benzoat (4):

Bổ sung NBS (44,85 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (100 mg, 0,22 mmol) trong CCl₄ (10 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 10-15% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 4 (55 mg, 47%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93,3%; *m/z* 520,8 (M⁺ + 2); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 5,02 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

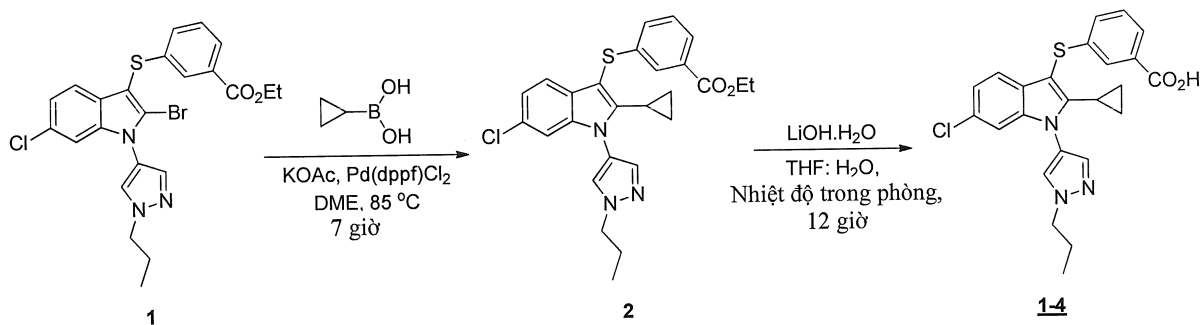
Bước 4: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl) thio) benzoat (5):

Bổ sung bột kẽm (5,02 mg, 0,07 mmol), ZnCN₂ (67,8 mg, 0,58 mmol), xantphos (89,5 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (70,85 mg, 0,07 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 4 (200 mg, 0,38 mmol) trong DMA (20 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng; gia nhiệt đến 120°C trong vi sóng trong 30 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/ Hexan 10-15% tạo ra hợp chất 5 (60 mg, 33%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 92,5%; *m/z* 465 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,92 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 5: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio) benzoic:

Bổ sung LiOH.H₂O (16,3 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **5** (60 mg, 0,12 mmol) trong THF:MeOH:H₂O (3:1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (15 mL), được axit hóa bằng axit xitric đến độ pH ~ 2,0. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-3 (20 mg, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 96,4%; *m/z* 435,4 (M - H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,19 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút); HPLC: 94,6%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,78 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

Ví dụ 3: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xycloropropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (Hợp chất 1-4)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xycloropropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat (2):

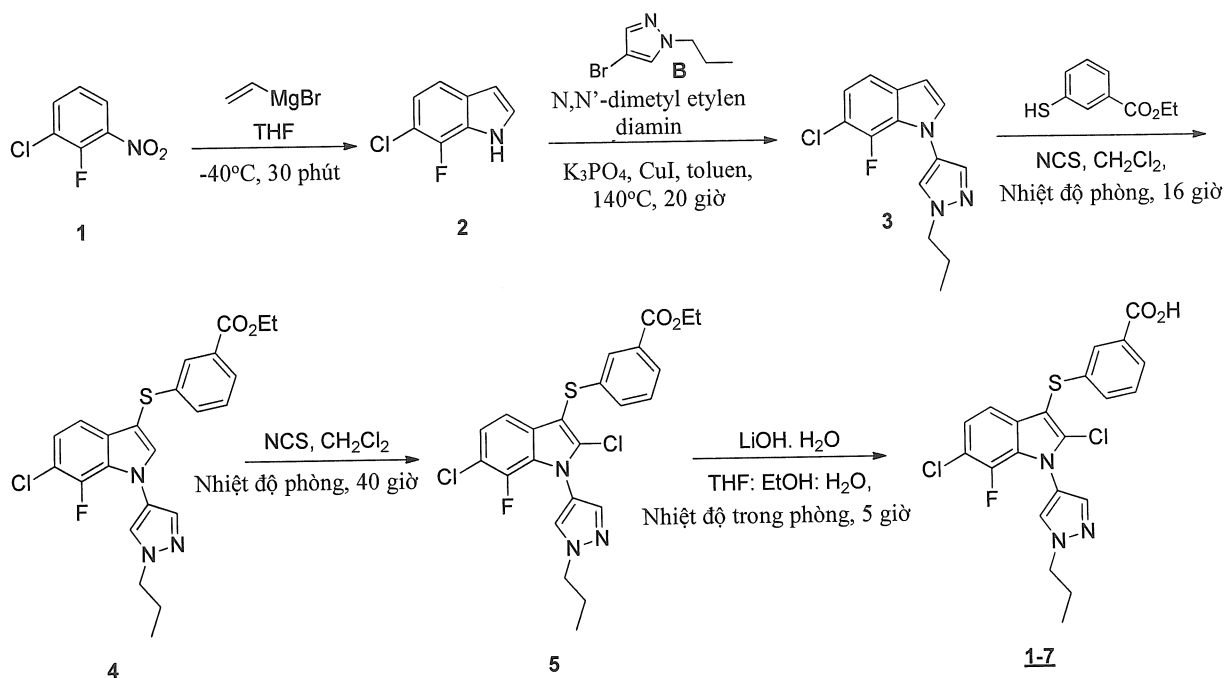
Bổ sung axit xyclopropyl boronic (16,6 mg, 0,19 mmol), KOAc (56,8 mg, 0,58 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat 1 (Ví dụ 2, Bước 3; 100 mg, 0,19 mmol) trong DME (20 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và được khử khí trong 15 phút. Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (28,3 mg, 0,038 mmol) vào dung dịch này, gia nhiệt đến 85°C và khuấy trong 7 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành

phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 8-10% EtOAc/Hexan để tạo ra 43 mg hợp chất 2 có độ tinh khiết là 51%. Nguyên liệu không tinh khiết được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất tinh khiết 2 (25 mg, 27%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,76-1,75 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,87-0,84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 89,7%; *m/z* 480,5 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,83 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic:

Bổ sung LiOH.H₂O (6,5 mg, 0,15 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (25 mg, 0,05 mmol) trong THF:H₂O (1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (15 mL), được axit hóa bằng axit xitric và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được nghiền mịn với *n*-pentan (2 x 5 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-4 (10 mg, 43%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,01-0,97 (m, 5H), 0,85-0,82 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 452,3 (M + H⁺); HPLC: 86,9%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 3,00 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút).

Ví dụ 4: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (Hợp chất 1-7)



Bước 1: Tổng hợp 6-clo-7-flo-1H-indol (2):

Bổ sung vinyl magie bromua (1M trong dung dịch THF; 170 mL, 170,94 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1-clo-2-flo-3-nitrobenzen **1** (10,0 g, 56,98 mmol) trong THF (100 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng, làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C và khuấy trong 30 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL), chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl (40 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được chất thô. Chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/ Hexan 2% tạo ra hợp chất **2** (1,1 g, 11,4%) dưới dạng dầu màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (br s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H).

Bước 2: Tổng hợp 6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol (3):

Bổ sung *N,N'*-dimetyl etylen diamin (229 mg, 2,60 mmol), kali phosphat (3,44 g, 16,27 mmol), 4-bromo-1-propyl-1H-pyrazol (Chất trung gian B; 1,21 g, 6,50 mmol), CuI (124 mg, 0,65 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **2** (1,1 g, 6,48 mmol) trong toluen (15 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng, khử khí trong môi trường argon trong 15 phút; gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 20 giờ trong bình đậy kín. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (30 mL), lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất

giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 8-10% EtOAc/ Hexan tạo ra hợp chất 3 (1,3 g, 72%) là chất lỏng màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93,5%; m/z 278,2 ($\text{M} + \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,08 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat (4):

Bổ sung NCS (48,2 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-mercaptobenzoat (66 mg, 0,36 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 50 phút. Bổ sung hợp chất 3 (100 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 9% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 4 (100 mg, 61%) là sirô không màu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 1H), 4,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LC-MS: 94,6%; m/z 458,4 ($\text{M} + \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,91 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 4: Tổng hợp etyl 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat (5):

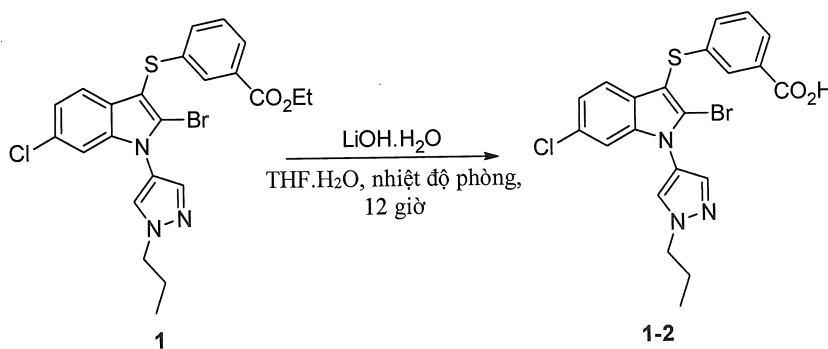
Bổ sung NCS (87 mg, 0,65 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 4 (150 mg, 0,32 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy 16 giờ, bổ sung NCS (87 mg, 0,65 mmol) một lần nữa ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ nữa. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (15 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 7% EtOAc/*n*-Hexan tạo ra hợp

chất **5** (100 mg, 62%) là chất rắn màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,33 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97,6%; m/z 492,4 ($\text{M} + \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 5,07 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 5: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic:

Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25,6 mg, 0,61 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **5** (100 mg, 0,20 mmol) trong THF:EtOH: H_2O (3:1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (10 mL), rửa bằng Et_2O (2 x 10 mL). Lỏng trong nước được axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (15 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được nghiền mịn với *n*-pentan (2 x 5 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-7 (60 mg, 64%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,90 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 4H), 4,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 464,2 ($\text{M} + \text{H}^+$); HPLC: 99,1%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, $1,7 \mu$); RT 2,94 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

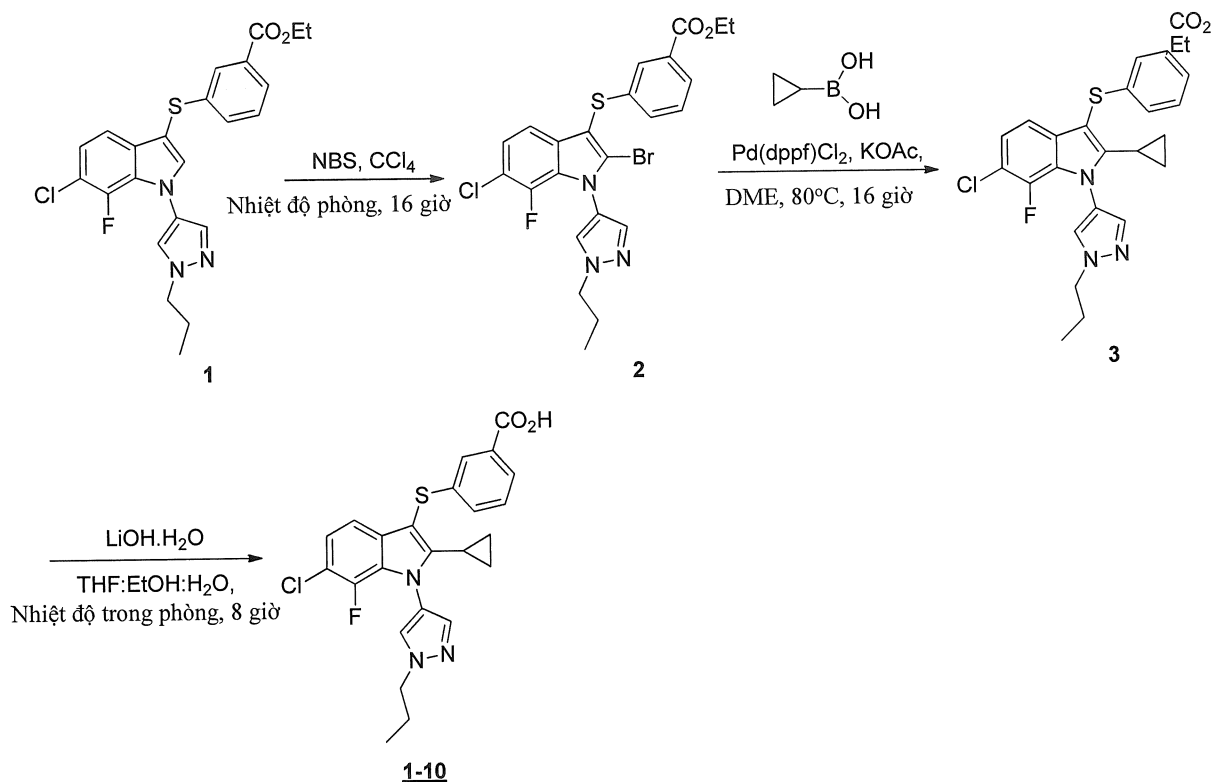
Ví dụ 5: Tổng hợp axit 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio) benzoic (Hợp chất 1-2)



Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 0,40 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat **1** (Ví dụ 2, Bước 3; 70 mg, 0,13 mmol) trong THF: H_2O (1:1, 10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt

độ 0°C; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (15 mL), được axit hóa bằng axit xitric đến độ pH ~ 2,0. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-2 (50 mg, 76%) là chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 90,8%; *m/z* 488,8 (M - H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,35 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút); HPLC: 96,4%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,96 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

Ví dụ 6: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic (Hợp chất 1-10)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat (2):

Bổ sung NBS (391 mg, 2,18 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 3-((6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat 1 (Ví dụ 4, Bước 3; 500 mg, 1,09 mmol) trong CCl₄ (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và

khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 10% EtOAc/ Hexan tạo ra hợp chất 2 (360 mg, 62%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (br s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97,6%; *m/z* 536,8 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 5,03 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoat (3):

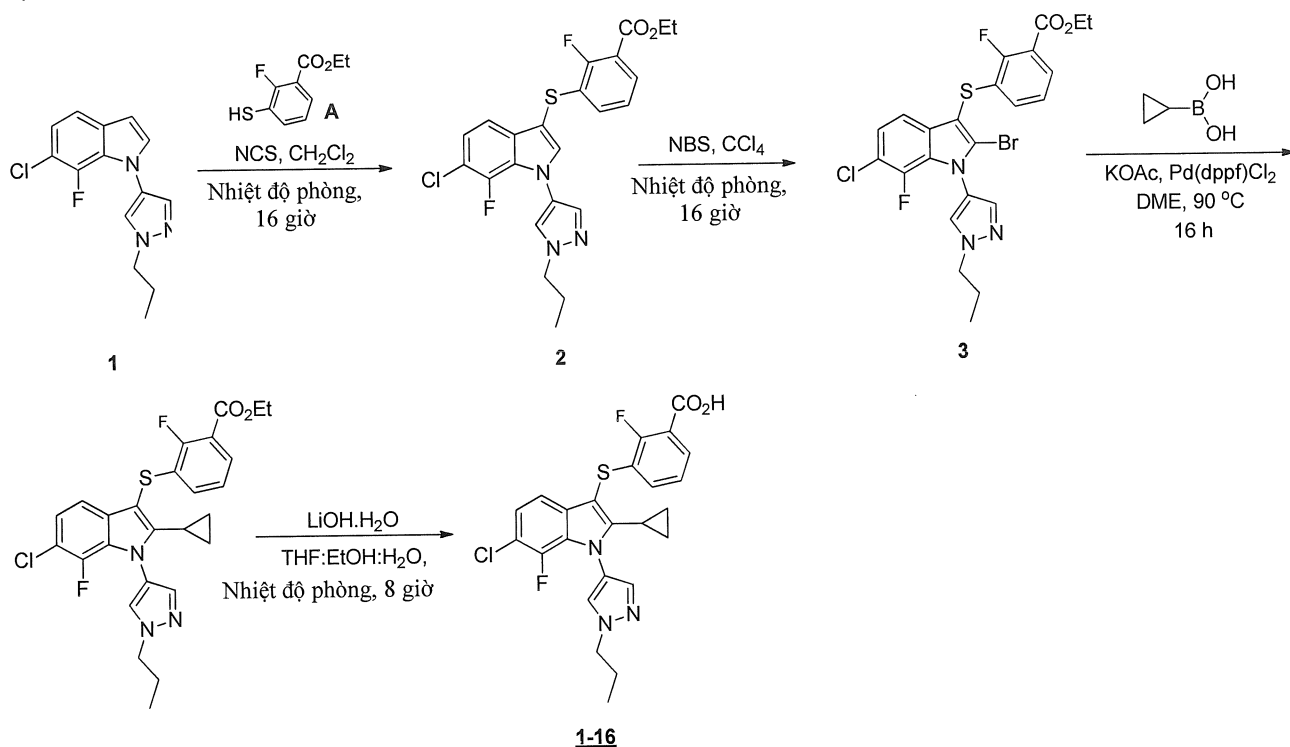
Bổ sung KOAc (197 mg, 2,01 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (98 mg, 0,13 mmol), axit xylopropylboronic (57,8 mg, 0,67 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (360 mg, 0,67 mmol) trong DME (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khử khí trong môi trường Ar trong 20 phút; gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (40 mL), được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (25 mL), nước muối (25 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel và sau đó là HPLC điều chế để tạo ra hợp chất tinh khiết 3 (50 mg, 15%) là chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,99-0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,87-0,84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 99,7%; *m/z* 498,5 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 5,11 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)benzoic:

Bổ sung LiOH.H₂O (12,6 mg, 0,30 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (50 mg, 0,10 mmol) trong THF:EtOH:H₂O (3:1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở

nhệt độ phòng và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (20 mL), axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH~2 và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được nghiền mịn với *n*-pentan (2 x 5 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-10 (25 mg, 53%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,90 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 3H), 4,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 470,7 (M + H⁺); HPLC: 97,8%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 3,00 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

Ví dụ 7: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-16)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

Bổ sung NCS (72 mg, 0,54 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-flo-3-mercaptobenzoat (Chất trung gian A; 108 mg, 0,54 mmol) trong CH₂Cl₂ (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất 1 (Ví dụ 4,

Bước 2; 150 mg, 0,54 mmol) vào dung dịch này và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 25 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 10% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 2 (130 mg, 50%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97,6%; *m/z* 476,7 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,84 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung NBS (150 mg, 0,84 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (200 mg, 0,42 mmol) trong CCl₄ (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC và LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 10-15% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 3 (100 mg, 43%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 98,1%; *m/z* 556,2 (M⁺ + 2); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,94 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

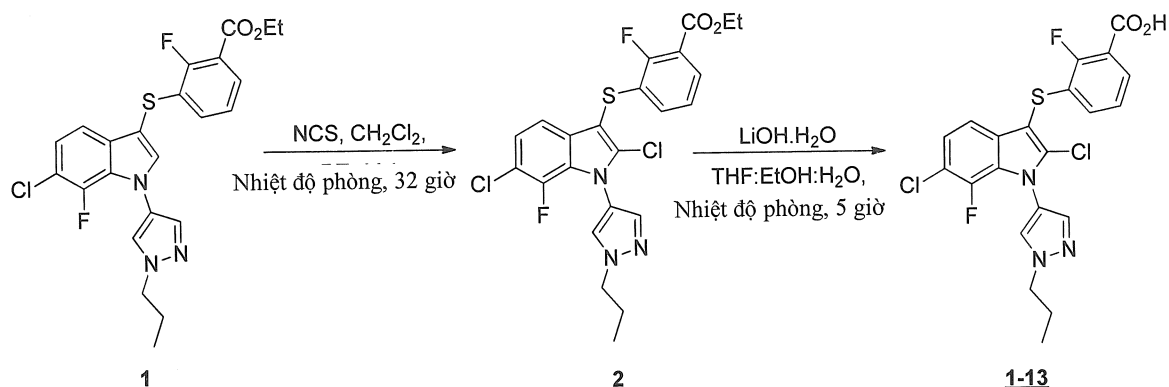
Bổ sung axit xyclopropylboronic (40,4 mg, 0,47 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (69 mg, 0,09 mmol), KOAc (138 mg, 1,41 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (260 mg, 0,47 mmol) trong DME (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng; gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi

hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 7-9% EtOAc/Hexan để tạo ra 70 mg hợp chất 4, hợp chất này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất tinh khiết 4 (20 mg, 9%) là siro màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,87-0,84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 99,9%; *m/z* 516,5 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 5,00 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 4: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic:

Bổ sung LiOH.H₂O (7,3 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 4 (30 mg, 0,058 mmol) trong THF:EtOH:H₂O (3:1:1, 2,5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (10 mL), rửa bằng Et₂O (2 x 10 mL). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được nghiền với *n*-pentan (5 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-16 (25 mg, 89%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,87-1,76 (m, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 5H); MS (ESI): *m/z* 488,4 (M + H⁺); HPLC: 99,7%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,88 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút).

Ví dụ 8: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-13)



Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((2,6-dichloro-7-fluoro-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

Bổ sung NCS (33,7 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 3-((6-chloro-7-fluoro-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat 1 (Ví dụ 7, Bước 1; 100 mg, 0,21 mmol) trong CH₂Cl₂ (3 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Sau khi khuấy 8 giờ, bổ sung thêm NCS (33,7 mg, 0,25 mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy một lần nữa trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 9-11% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất 2 (50 mg, 47%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 98,8%; *m/z* 510,4 (M + H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,94 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

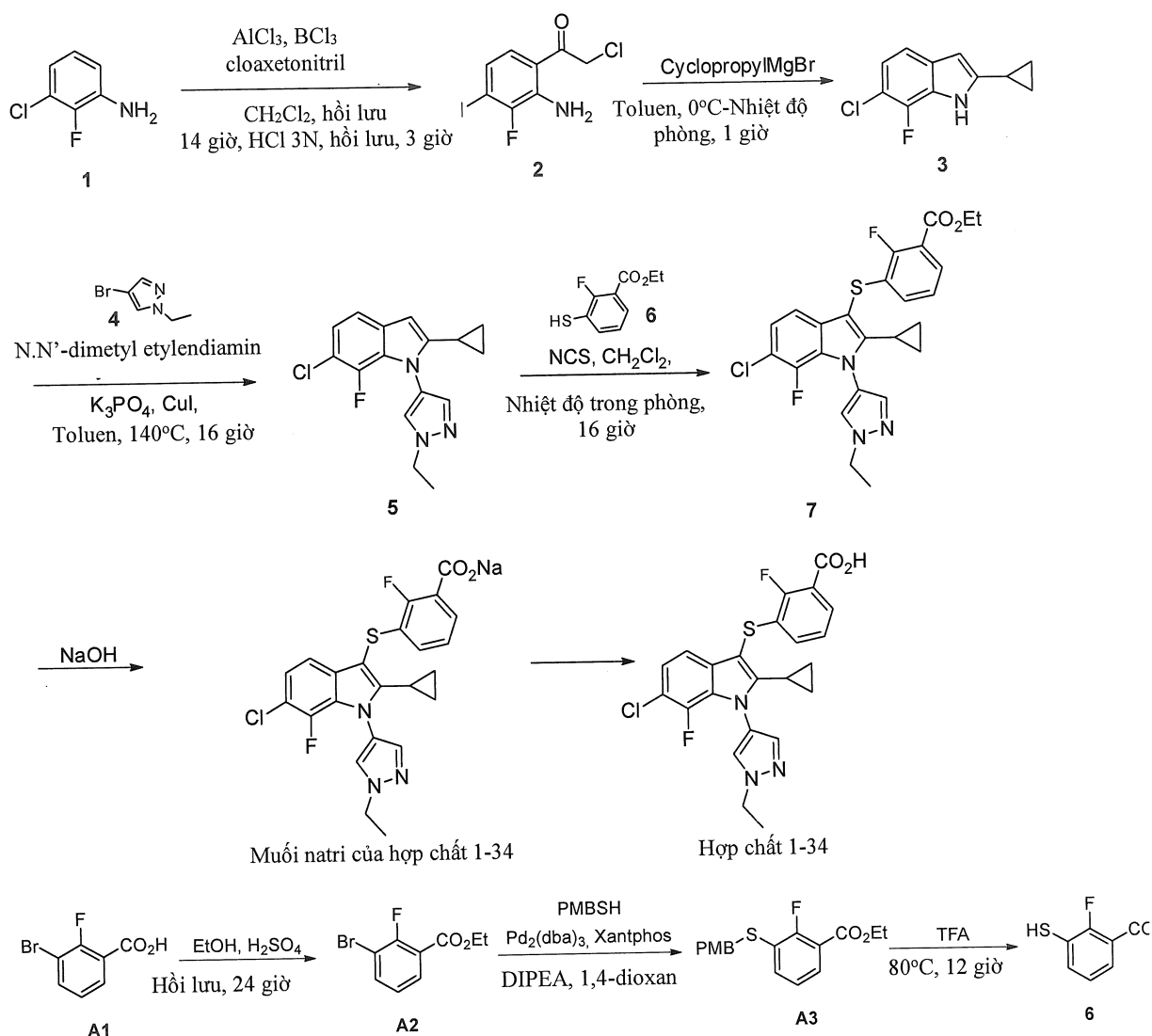
Bước 2: Tổng hợp axit 3-((2,6-dichloro-7-fluoro-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic:

Bổ sung LiOH.H₂O (12,3 mg, 0,29 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (50 mg, 0,09 mmol) trong THF:EtOH:H₂O (3:1:1, 5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (10 mL), axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô

bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được nghiền với n-pentan (2 x 5 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-13 (15 mg, 34%) là chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,24 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI): 480,1 ($\text{M} - \text{H}^+$); HPLC: 97,0%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,86 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

Ví dụ 9: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-34):

Cách 1



Bước 1: Tổng hợp 1-(2-amino-4-clo-3-flophenyl)-2-cloetan-1-on (2):

Bổ sung 3-clo-2-floanilin 1 (9,0 g, 6,18 mmol) tiếp theo là dung dịch chứa cloaxetonitril (11,6 g, 153,64 mmol) trong CH_2Cl_2 (20 mL) vào dung dịch được khuấy

chứa AlCl_3 (10,0 g, 75,01 mmol) và BCl_3 (1M trong n-hexan) (74 mL, 75,01 mmol) trong CH_2Cl_2 (80 mL) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút; được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và duy trì trong 14 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống 0°C , bổ sung dung dịch HCl 3N trong nước (100 mL) và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước (50 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 150 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách nghiền với n-pentan tạo ra hợp chất **2** (4,5 g, 33%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,35 (br s, 2H), 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H).

Bước 2: Tổng hợp 6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol (3):

Bổ sung xyclopropyl magie bromua (0,5 M trong THF; 102,0 mL, 50,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **2** (4,5 g, 20,3 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 75 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 1% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất **3** (2,7 g, 63%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,55 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H); LC-MS (ESI): 91,6%; m/z 208,1 (M - H^+); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,32 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol (4):

Bổ sung dung dịch chứa 4-bromo-1H-pyrazol (50 g, 0,34 mol) trong THF (100 mL) vào dung dịch được khuấy chứa NaH (34,0 g, 0,85 mol; 60% trong dầu khoáng) trong THF (400 mL) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này một lần nữa được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từ từ EtI (63,67 g, 0,408 mol) trong

5 phút. Dung dịch tạo thành được để ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước đá lạnh (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 250 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 4-6% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 4 (43 g, 72%) là chất lỏng màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,15 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 175,0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 4: Tổng hợp 6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol (5):

Bổ sung 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol 4 (4,0 g, 22,8 mmol), kali phosphat (11,0 g, 51,2 mmol), $\text{N,N}'$ -dimetyletylendiamin (722 mg, 8,2 mmol) và Cu(I)I (390 mg, 2,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (4,3 g, 20,5 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Dung dịch phản ứng này được sục bằng argon trong 15 phút và sau đó đậy kín bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (40 mL), nước muối (40 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 9% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 5 (3,9 g, 63%) là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,4, 6,4$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H); LC-MS (ESI): 98,6%; m/z 304,3 ($\text{M} + \text{H}^+$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,23 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 5: Tổng hợp etyl 3-bromo-2-flobenzoat (A2):

Bổ sung H_2SO_4 đặc (3 mL) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-bromo-2-flobenzoic A1 (25,0 g, 114,15 mmol) trong etanol (400 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được cặn. Cặn này được pha loãng bằng EtOAc (500 mL), rửa bằng nước (300 mL), nước muối (300 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất A2 (26,0 g, 92%) là chất

lông màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88-7,84 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 6: Tổng hợp etyl 2-flo-3-((4-metoxymethyl)thio)benzoat (A3):

1,4-dioxan (250 mL) được khử khí bằng cách sục bằng khí N_2 trong 30 phút và bổ sung dung dịch chứa hợp chất A2 (13,2 g, 53,4 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL; đã được khử khí), (4-metoxymethyl)metanthiol (PMBSH) (8,2 g, 53,4 mmol), xantphos (1,54 g, 2,66 mmol), diisopropyl ethyl amin (19,6 mL, 106,8 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,22 g, 1,33 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng hexan (450 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dung dịch tạo ra được lọc qua xelit và rửa bằng hexan (100 mL). Phần dịch lọc được rửa bằng nước (250 mL) làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 3-4% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất A3 (15 g, 88%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS (ESI): 89,7%; m/z 318,9 ($\text{M} - \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,22 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 7: Tổng hợp etyl 2-flo-3-mercaptobenzoat (6):

Dung dịch đã được khuấy của hợp chất A3 (30,0 g, 93,75 mmol) trong TFA (54,5 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và khuấy trong 12 giờ trong khí quyển trơ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC; sau khi hoàn thành phản ứng, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước đá lạnh (100 mL), bazơ hóa bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế qua sắc ký cột silicagel bằng cách sử dụng 3% EtOAc/Hexan để tạo ra hợp chất 6 (11,7 g, 62%) là sirô màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,66 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,20 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 91,8%; m/z 199,0 ($\text{M} - \text{H}^+$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 2,60 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 8: Tổng hợp ethyl 3-(((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (7):

Bổ sung NCS (1,9 g, 14,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 2-flo-3-mercaptopbenzoat 6 (2,8 g, 14,0 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung hợp chất 5 (3,9 g, 12,8 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 mL) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 80 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách nghiền với n-pentan (2 X 50 mL) để tạo ra 7 (5,2 g, 81%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66-7,7,60 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,40 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,56 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H); MS (ESI): m/z 502,5 (M + H⁺); HPLC: 97,5%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 3,44 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút.

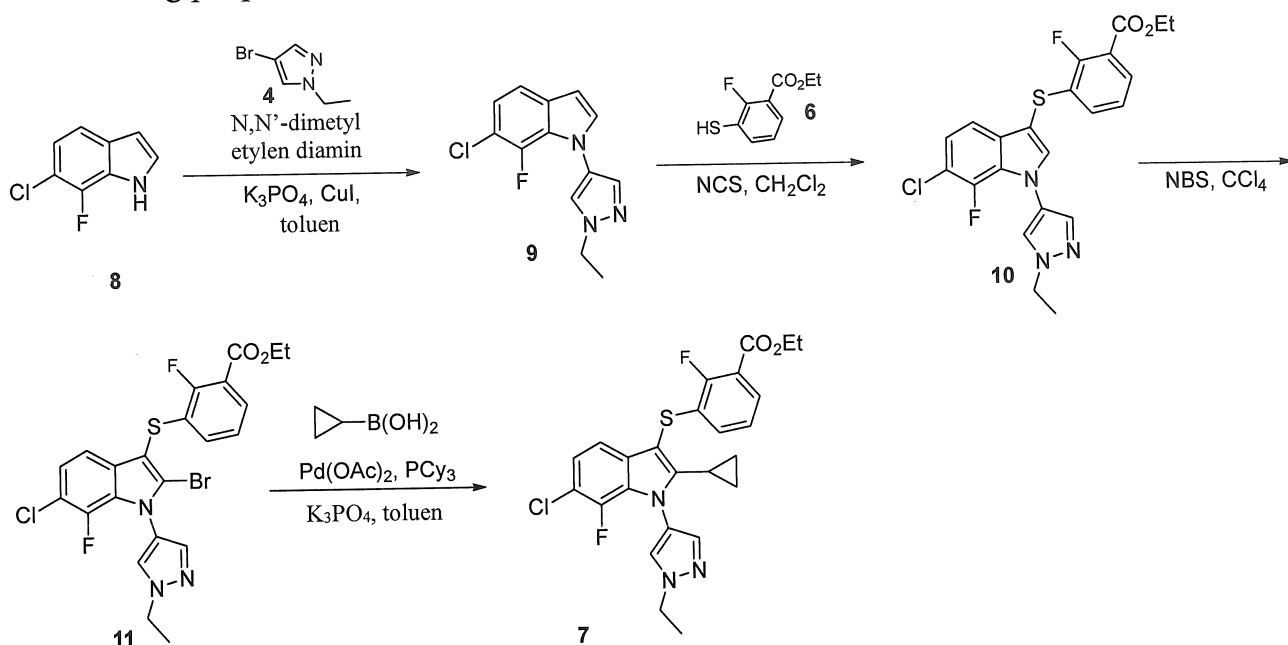
Bước 9: Tổng hợp muối natri của axit 3-(((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Muối natri của hợp chất 1-34):

Bổ sung NaOH 1,0 M (10,25 mL, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 7 (5,14 g, 10,2 mmol) trong THF/MeOH (3: 1)(56 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm NaOH 1,0 M (0,23 mL, 0,2 mmol) vào phản ứng này và gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra muối natri của axit thô (5,12 g, 100%) là chất rắn màu hồng nhạt. Chất rắn thô (600 mg) trong THF/EtOH (4: 1) (6 mL) và vài giọt nước. Hỗn hợp này được lọc và cô dưới áp suất giảm và các chất kết tủa tạo thành. Chất rắn được lọc ra và rửa bằng THF/EtOH (9: 1) để tạo ra muối natri của axit 3-(((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (muối natri của hợp chất 1-34; 449 mg) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H); LC-MS: 474 (M⁺).

Bước 9: Axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-34):

Bổ sung dung dịch axit xitric bão hòa vào muối natri của hợp chất 1-34 (50 mg, 0,10 mmol) được tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 (1 mL) và nước (1 mL) cho đến khi độ pH=3. Huyền phù này được khuấy cho đến khi dung dịch trong. Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm thu được nguyên liệu thô tạo ra hợp chất B là chất rắn màu trắng (33 mg, 70%) ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,22-7,06 (m, 3H), 6,80 (t, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 2H); LC-MS: 474 (M^+).

Phương pháp khác để tạo ra hợp chất trung gian 7:



Bước 1: Tổng hợp 6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol (9):

Bổ sung 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol 4 (Bước 3 nêu trên; 414 mg, 2,36 mmol), kali phosphat (1,25 g, 5,91 mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (84 mg, 0,95 mmol) và Cu(I)I (45 mg, 0,24 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-clo-7-flo-1H-indol 8 (400 mg, 2,36 mmol) trong toluen (10 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Dung dịch thu được được súc bằng argon và đậy kín bình phản ứng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng hexan (10 mL) và lọc qua tấm xelit ngắn. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (2x10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp

chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 8-10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 9 (224 mg, 36%) là chất lỏng đặc màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,60-6,59 (m, 1H), 4,22 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 94,7%; m/z 264,1 ($M + H^+$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 3,87 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 2: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-1-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (10):

Bổ sung NCS (156 mg, 1,16 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa ethyl 2-flo-3-mercaptobenzoat 6 (Bước 7 nêu trên; 212 mg, 1,06 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C và để khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từ từ hợp chất 3 (280 mg, 1,06 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (15 mL) và rửa bằng nước (2 x 20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 8-10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 10 (300 mg, 61%) là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,64 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,39 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,57 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 98,6%; m/z 462,3 ($M + H^+$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,70 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp ethyl 3-((2-bromo-6-clo-1-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (11):

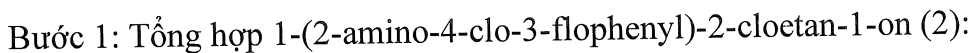
Bổ sung NBS (178 mg, 0,99 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 10 (200 mg, 0,43 mmol) trong CCl_4 (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 5-7% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 11 (180 mg, 77%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,70-7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$

Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 7,00-6,98 (m, 2H), 4,40 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,27 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): 99,5%; m/z 542,4 ($M^+ + 2$); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,80 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 4: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (7):

Dung dịch chứa hợp chất 11 (150 mg, 0,27 mmol) trong toluen (10 mL) trong khí quyển trơ được sục bằng argon ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Bổ sung axit xyclopropylboronic (48 mg, 0,55 mmol), trixyclohexyl phosphin (16 mg, 0,05 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 0,02 mmol) và kali phosphat (202 mg, 0,01 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong argon. Dung dịch tạo thành được sục lại bằng argon ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC & LC-MS; sau khi hoàn thành phản ứng, phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (2×10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (sắc ký silicagel; 6% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất 7 là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66-7,7,60 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 92,9%; m/z 502,5 (M^+); (cột: X Select CSH C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,85 phút; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút); HPLC: 93,1%; (cột: Acquity BEH C-18 ($50 \times 2,1$ mm, $1,7 \mu$); RT 3,44 phút; ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút).

Ví dụ 10: Tổng hợp axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (Hợp chất 1-92)



-102-

Bước 2: Tổng hợp 6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol (3):

Bổ sung xyclopropyl magie bromua (0,5 M trong THF; 102,0 mL, 50,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (4,5 g, 20,3 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 75 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký cột silicagel; 1% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất 3 (2,7 g, 63%) là chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,55 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H); LC-MS (ESI): 91,6%; m/z 208,1 (M - H⁺); (cột: X Select CSH C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,32 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 3: Tổng hợp 6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol (5):

Bổ sung 4-bromo-1-etyl-1H-pyrazol 4 (Ví dụ 2, Bước 3; 4,0 g, 22,8 mmol), kali phosphat (11,0 g, 51,2 mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (722 mg, 8,2 mmol) và Cu(I)I (390 mg, 2,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (4,3 g, 20,5 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Dung dịch phản ứng này được sục bằng argon trong 15 phút và sau đó đậy kín bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước (40 mL), nước muối (40 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký cột silicagel; 9% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 5 (3,9 g, 63%) là chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,56 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H); LC-MS (ESI): 98,6%; m/z 304,3 (M + H⁺); (cột: X Select C-18, 50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,23 phút; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 4: Tổng hợp metyl 6-((4-metoxymethyl) thio) picolinat (8):

Bổ sung (4-metoxypheyl) metanthiol (5,7 g, 37,0 mmol), xantphos (1,1 g, 1,9 mmol), diisopropyl etyl amin (13,6 mL, 74,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (847 mg, 0,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 6-brompicolinat 7 (8 g, 37,2 mmol) trong 1, 4-dioxan (110 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng, khử khí trong argon trong 15 phút; gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký cột silicagel; 10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 8 (8 g, 75%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); LC-MS: 95,7%; 290,3 ($\text{M}^+ + 1$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 4,10 phút 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 5: Tổng hợp metyl 6-mercaptopicolinat (6):

Dung dịch đã được khuấy của hợp chất 8 (6 g, 20,7 mmol) trong axit triflo axetic (50 mL) trong khí quyển trơ được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng EtOAc (500 mL), rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (3 x 250 mL). Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 6 (3,5 g, hợp chất thô) là chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS: 61,1%; 170 ($\text{M}^+ + 1$); (cột: X Select C-18, $50 \times 3,0$ mm, $3,5 \mu\text{m}$); RT 1,41 phút 5 mM NH_4OAc : ACN; 0,8 mL/phút).

Bước 6: Tổng hợp metyl 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinat (9):

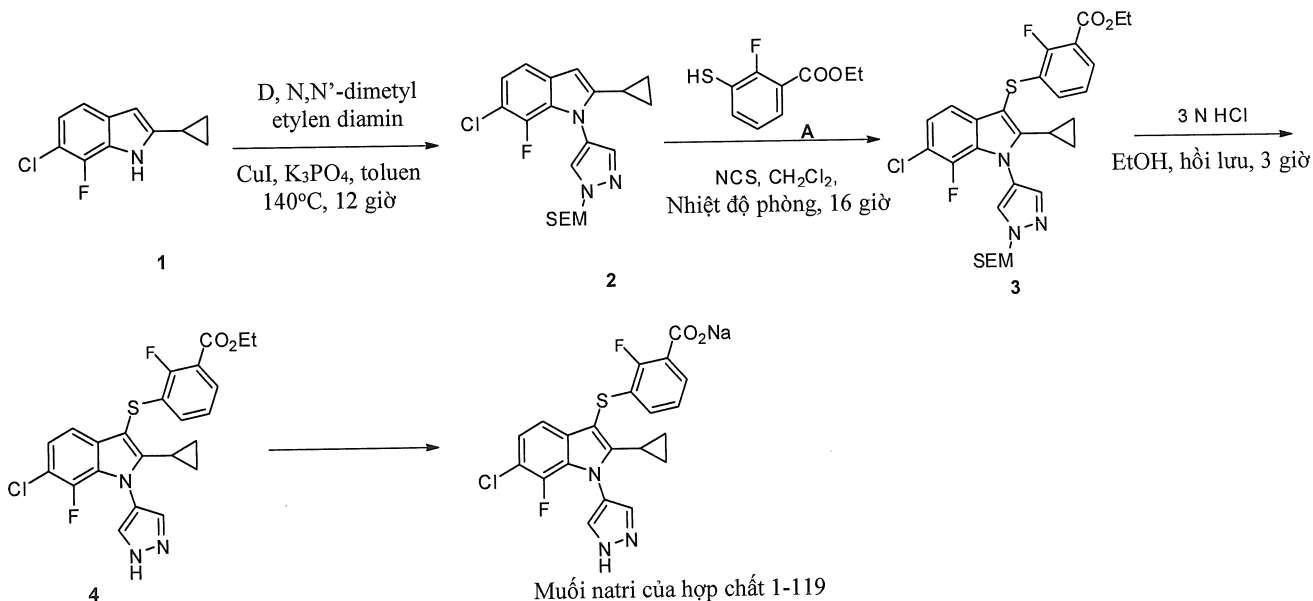
Bổ sung NCS (2,49 g, 18,63 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 6-mercaptopicolinat 6 (3,15 g, hợp chất thô) trong CH_2Cl_2 (50 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung vào dung dịch này indol 5 (5,6 g, 18,47 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng này được pha loãng CH_2Cl_2 (100 mL) rửa bằng nước (3 x 100 mL). Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký cột silicagel; 10% EtOAc/ Hexan) để tạo ra hợp chất 9 (2,8 g, 32%) là chất rắn màu

nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,28 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,09-1,08 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 2H); LC-MS: 98,4%; m/z 471,4 ($M + H^+$); (cột: X-select CSH C-18, (50 $\times$ 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,25 phút. 5,0 mM NH_4OAc (trong nước): ACN; 0,8 mL/phút); HPLC: 98,1%; (cột: Acquity BEH C-18 (50 $\times$ 2,1 mm, 1,7 μ); RT 3,02 phút. ACN: 0,025% TFA (trong nước); 0,5 mL/phút).

Bước 7: Tổng hợp muối natri của axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)picolinic (muối natri của hợp chất 1-92):

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (6,03 mL, 6,03 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 9 (2,81 g, 5,97 mmol) trong THF: nước (4:1) (40 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi này được loại bỏ để tạo ra hợp chất 1-92 (2,83 g, 100%) là chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS: 457 ($M^+ + 1$).

Ví dụ 11: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-119)



Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-((2-(trimethylsilyl)etoxy) methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Theo quy trình của Ví dụ 9, các bước 3 và 4 nhưng sử dụng chất trung gian D thay cho chất trung gian B trong Bước 3, hợp chất nêu ở đề mục 3 thu được là sirô màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,79

(t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (q, 2H), 3,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,06-1,05 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 0,89-0,87 (m, 2H), 0,03 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 604,6 ($M + H^+$).

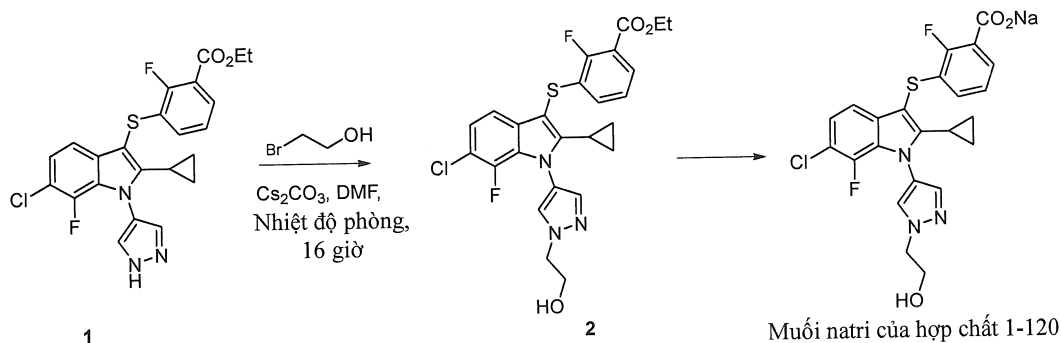
Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

Bổ sung 3 N HCl (4 mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (140 mg, 0,23 mmol) trong EtOH (17 mL) ở nhiệt độ phòng và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (TLC), độ pH của hỗn hợp này được trung hòa bằng Et₃N (2 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được nghiền với *n*-pentan, được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4 (90 mg, 90%) là chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,21 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,34 (q, 2H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,93-0,90 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 474,9 ($M + H^+$).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-119)

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (0,063 mL, 0,063 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4 (30 mg, 0,063 mmol) trong THF: nước (3:1) (4 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ tạo ra muối natri của hợp chất 1-119 (29 mg, 100%) là chất rắn màu trắng nhò. LC-MS: m/z 446 ($M+1$).

Ví dụ 12: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-florobenzoic (Hợp chất 1-120)



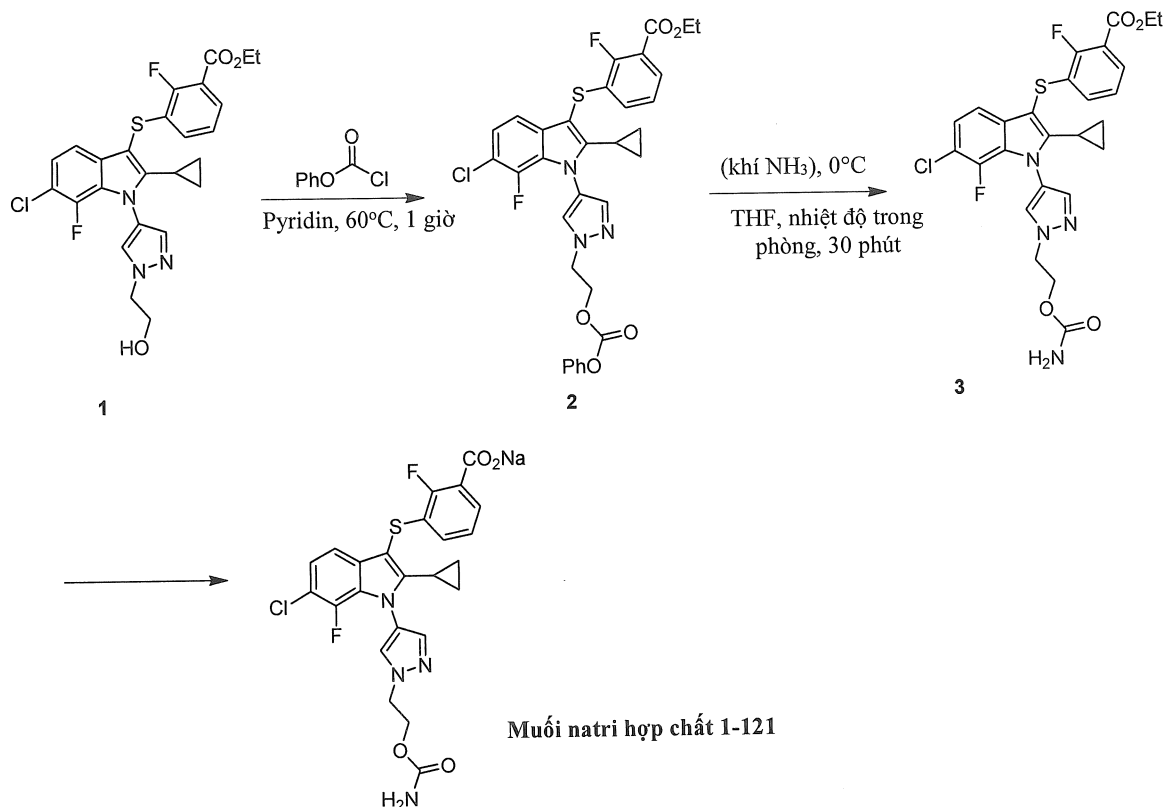
Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

Bổ sung Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,05 mmol) và 2-brometan-1-ol (152 mg, 1,27 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 11, Bước 3; 480 mg, 1,01 mmol) trong DMF (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (silicagel; 55% EtOAc/ Hexan) để thu được hợp chất 2 (100 mg, 19%) là sirô không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,62 (dt, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (dt, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,72 (br s, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,08-1,04 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H); LC-MS: m/z 518,7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 2: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-120)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 2 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-120 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z 490 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 13: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(2-(carbamoxyloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-121)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-phenoxy cacbonyl)oxy)etyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

Bổ sung phenyl cloformat (18 mg, 0,11 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 12, Bước 1; 50 mg, 0,096 mmol) trong pyridin (2 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C; được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20 mL), axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1*N* (5 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (silicagel; 30% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 2 (20 mg, 32%) là dầu màu vàng. LC-MS (ESI): *m/z* 638,5 (M + H⁺).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((1-(1-(2-(carbamoyloxy)etyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

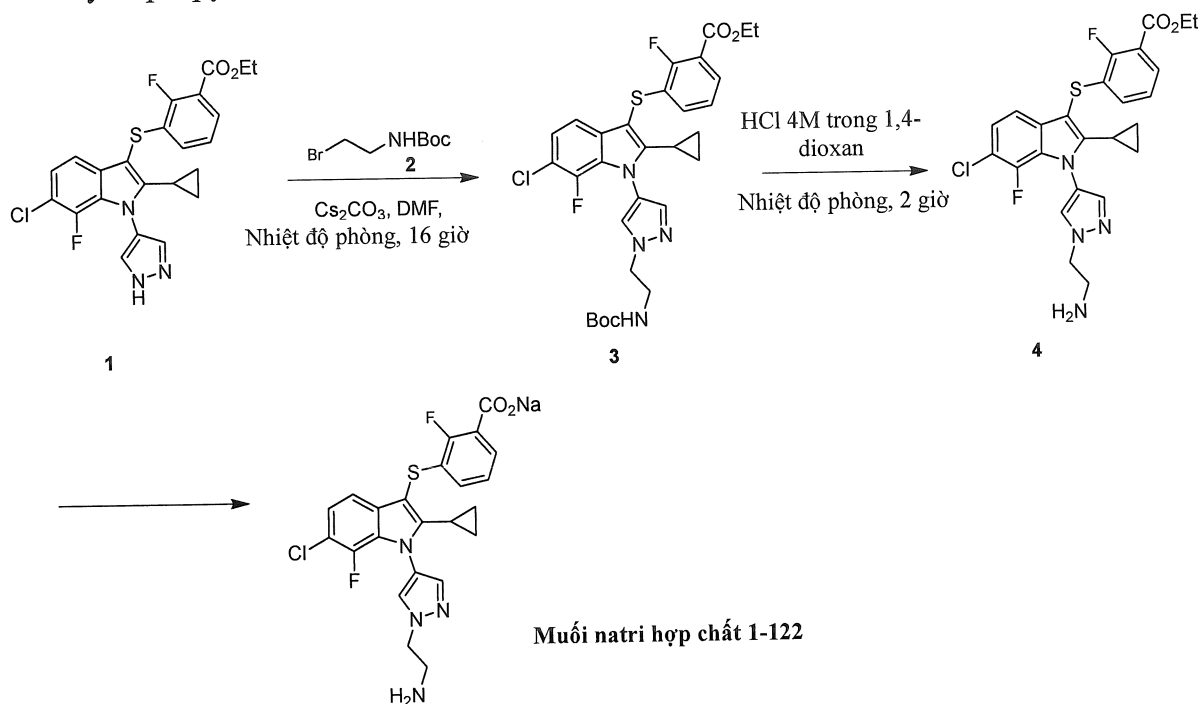
Khí amoniac được cho đi qua dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (20 mg, 0,031 mmol) trong THF (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút; làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hợp chất thô được tinh chế bằng cách nghiền với *n*-pentan (2 x 5 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 3 (6 mg, 35%) là dầu màu nâu nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20

(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,54-4,47 (m, 4H), 4,42 (q, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 2H); LC-MS: m/z 561,7 ($M + H^+$).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(2-(carbamoxyloxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-121)

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (0,009 mL, 0,009 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (5 mg, 0,009 mmol) trong THF: nước (3:1) (4 mL) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ tạo ra muối natri của hợp chất 1-121 (5 mg, 100%) là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: m/z 533 ($M+1$).

Ví dụ 14: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(2-aminoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-122)



Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((1-(1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung Cs_2CO_3 (310 mg, 0,95 mmol) và *tert*-butyl (2-brometyl)carbamate 2 (213 mg, 0,95 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 11, Bước 3; 300 mg, 0,63 mmol) trong DMF (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô được tinh chế (silicagel;

30% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 3 (200 mg, 51%) là sirô không màu. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,71 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,65-2,04 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,06-1,03 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H); LC-MS: 517,4 (Des-Boc) ($\text{M} + \text{H}^+$).

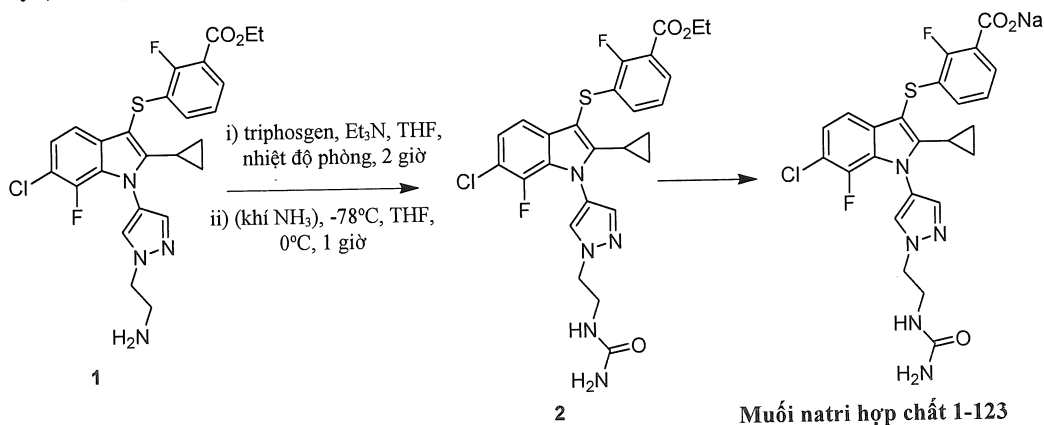
Bước 2: Tổng hợp ethyl 3-((1-(1-(2-aminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

Dung dịch chứa hợp chất 3 (200 mg, 0,32 mmol) trong HCl 4,0 M trong 1,4-dioxan (5 mL) trong khí quyển trơ được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn này được pha loãng bằng nước (5 mL), bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (5 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 4 (130 mg, 81%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,84-1,80 (m, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92-0,91 (m, 2H), 0,84-0,82 (m, 2H); MS: m/z 517,6 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(2-aminoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-122)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 4 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-122 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhò. LC-MS: m/z 489 ($\text{M} + 1$).

Ví dụ 15: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1-(1-(2-ureidoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-123)



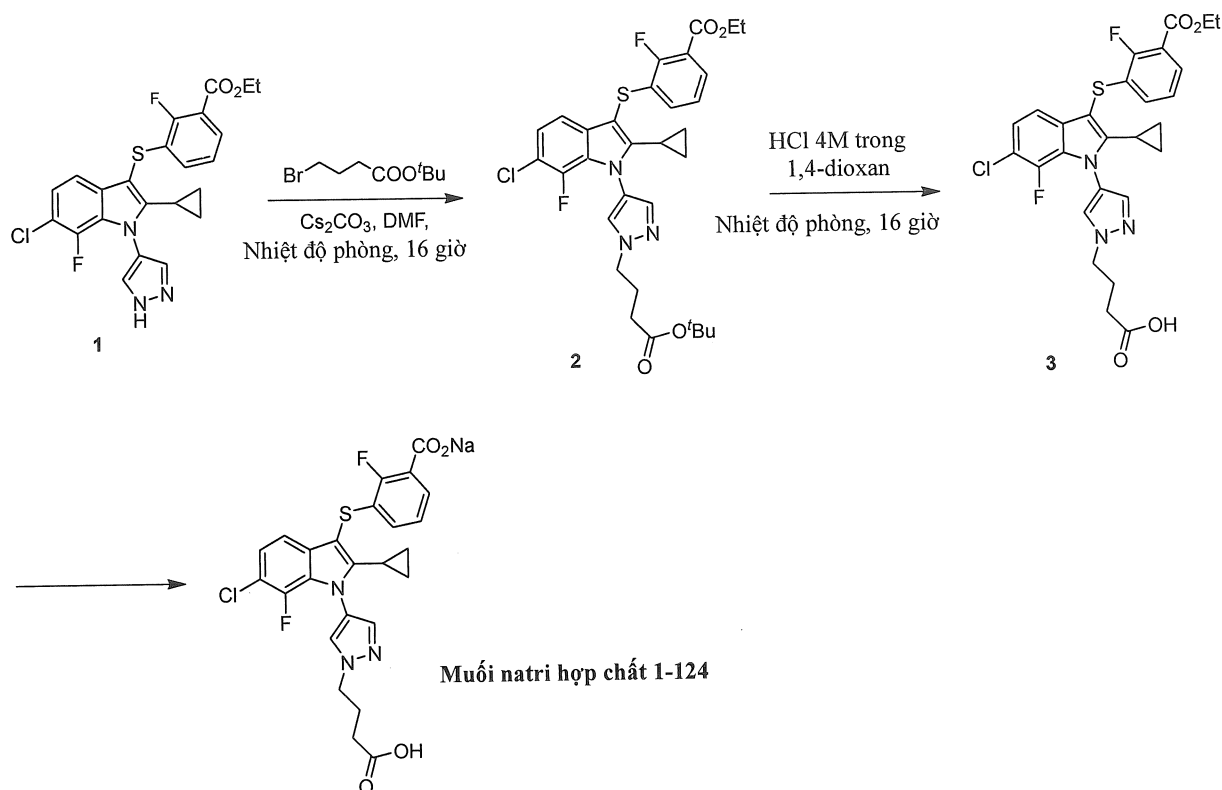
Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-ureidoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2)

Bổ sung Et₃N (0,04 mL, 0,31 mmol) và triphosgen (18,3 mg, 0,06 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 14, Bước 2; 80 mg, 0,15 mmol) trong THF (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C, khuấy trong 1 giờ, làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Khí amoniac được cho qua dung dịch chứa isoxyanat thô này ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút; được để ấm đến 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng cách nghiền với Et₂O (2 x 5 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 2 (30 mg, 34%) là chất rắn màu trắng nhờ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,19 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,04-6,03 (m, 1H), 5,53 (br s, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92-0,91 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 2H); MS: *m/z* 560,6 (M + H⁺).

Bước 2: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2-ureidoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-123)

Theo quy trình của Ví dụ 13, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 2 thay cho chất trung gian 3 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-123 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: *m/z* 532 (M+1).

Ví dụ 16: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(3-carboxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-124)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((1-(1-(4-(tert-butoxy)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-chloro-2-cyclopropyl-7-fluoro-1H-indol-3-yl)thio)-2-fluorobenzoat (2):

Bổ sung Cs_2CO_3 (206 mg, 0,63 mmol) và *tert*-butyl 4-brombutanoat (141 mg, 0,63 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 11, Bước 3; 200 mg, 0,42 mmol) trong DMF (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước đá lạnh (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (sắc ký silicagel; 20% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 2 (180 mg, 70%) là dầu màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,28-2,19 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 618,6 ($M + \text{H}^+$).

Bước 2: Tổng hợp axit 4-(4-(6-chloro-2-cyclopropyl-3-((3-(etoxycarbonyl)-2-fluorophenyl)thio)-7-fluoro-1H-indol-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl)butanoic (3):

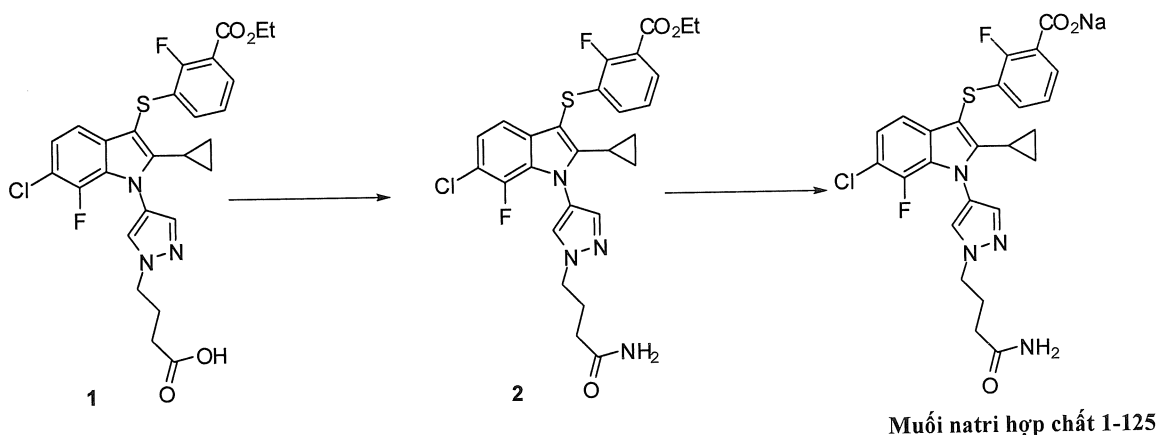
Dung dịch chứa hợp chất 2 (100 mg, 0,29 mmol) trong HCl 4,0 M trong 1,4-dioxan (2 mL) trong khí quyển trơ được khuấy ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ phòng

trong 16 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và cặn này được pha loãng bằng nước (5 mL), bazơ hóa bằng dung dịch nước NaHCO_3 (5 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng cách xử lý bằng axit-bazơ để tạo ra hợp chất 3 (50 mg, 56%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,75 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,89-0,88 (m, 2H), 0,82-0,81 (m, 2H); MS: m/z 560,7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(3-carboxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xycloropropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-124)

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (0,036 mL, 0,036 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (10 mg, 0,018 mmol) trong THF: nước (3:1) (4 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ tạo ra muối natri của hợp chất 1-124 (10 mg, 100%) là chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z 532 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 17: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xycloropropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-125)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xycloropropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

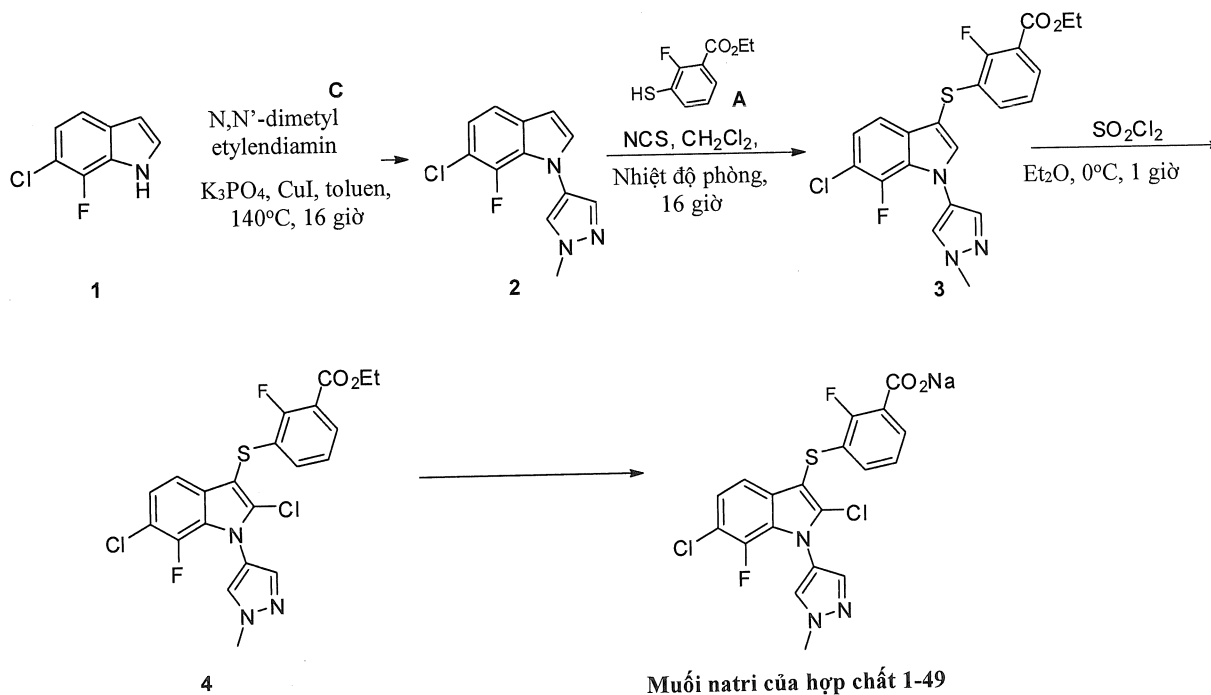
Bổ sung EDCI.HCl (36 mg, 0,40 mmol), HOBT (61,5 mg, 0,40 mmol), NMM (0,07 mL, 0,67 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 16, Bước 2; 150 mg, 0,26 mmol) trong DMF (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy

trong 10 phút. Bổ sung NH_4Cl (17,1 mg, 0,32 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (silicagel; 2% MeOH/ CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất 2 (15 mg, 10%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,84 (dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (br s, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,20 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,08-2,02 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 2H); MS: m/z 559,6 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 2: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-125)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 2 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-125 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z 531 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 18: Tổng hợp muối natri của axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-49)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Theo quy trình của Ví dụ 9, các bước 3 và 4 nhưng sử dụng chất trung gian A thay cho chất trung gian B trong Bước 3, hợp chất nêu ở đề mục 3 thu được là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,28 (d $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,40 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z 448,4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

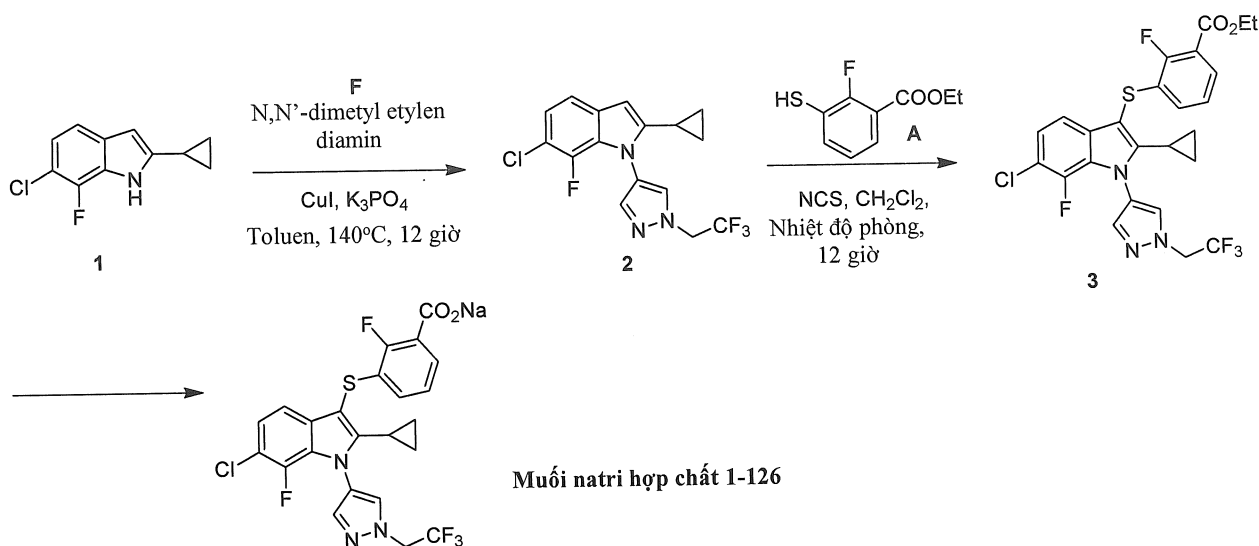
Bước 2: Tổng hợp ethyl 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

Bổ sung SO_2Cl_2 (87 mg, 0,65 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (150 mg, 0,33 mmol) trong Et_2O (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 15% $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$) để tạo ra 4 (35 mg, 22%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,68 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,08-6,79 (m, 2H), 4,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 482,4 (M^+).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-49):

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 4 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-49 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu nâu vàng. LC-MS: m/z 454 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 19: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-126)



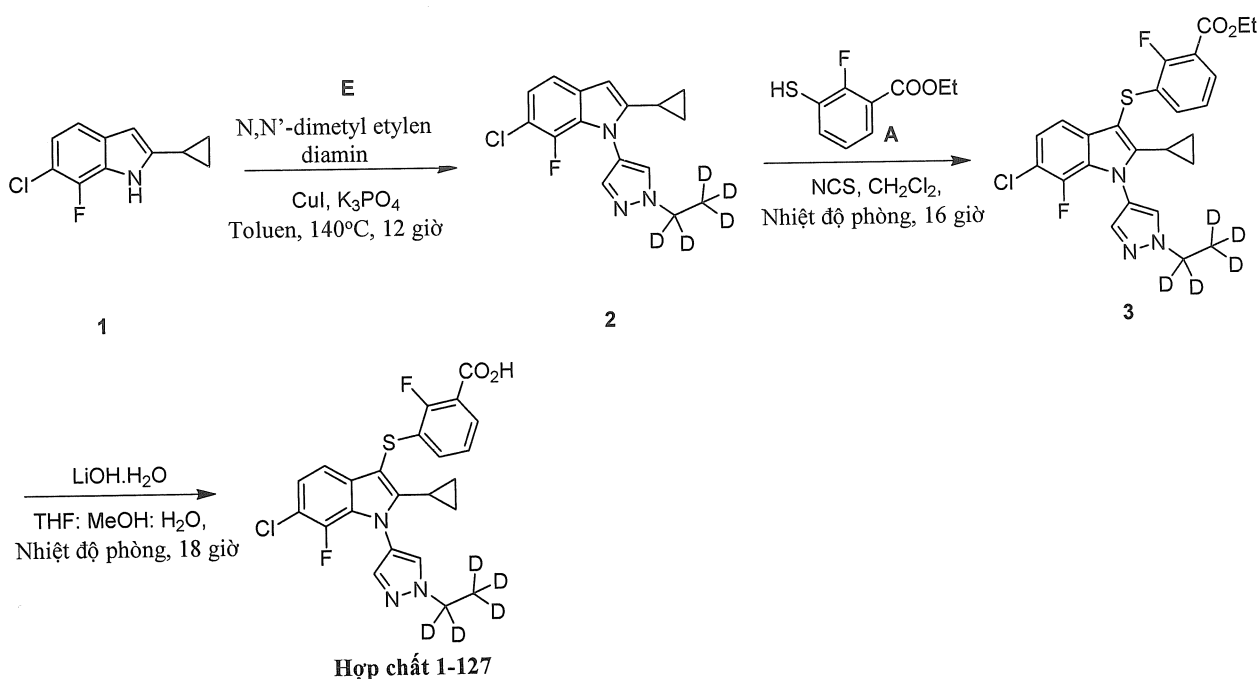
Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xycloropropyl-7-flo-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Theo quy trình của Ví dụ 9, các bước 3 và 4 nhưng sử dụng chất trung gian F thay cho chất trung gian B trong Bước 3, hợp chất nêu ở đề mục 3 thu được là chất rắn màu trắng nhợt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,02 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (dt, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,04 (q, 2H), 4,39 (q, 2H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 3H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 2H); MS: m/z 556,5 ($M + H^+$).

Bước 2: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xycloropropyl-7-flo-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-126)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 3 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-126 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhợt. LC-MS: m/z 528 ($M+1$).

Ví dụ 20: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xycloropropyl-1-(1-(etyl- d_5)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-127)



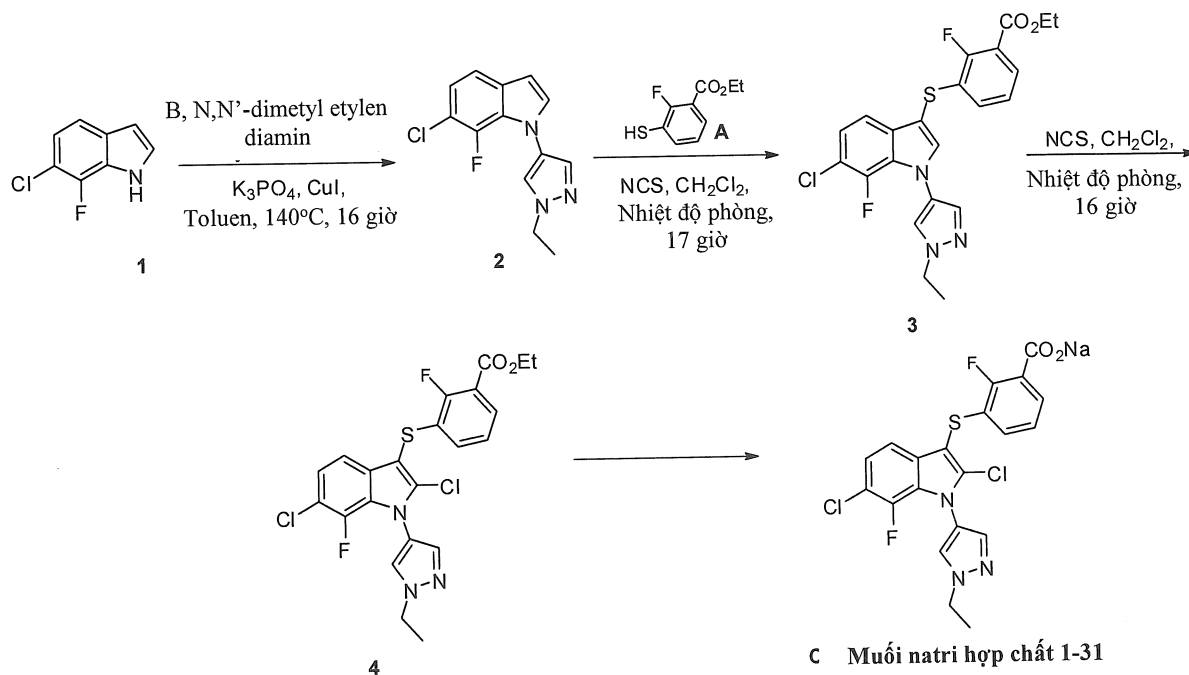
Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(etyl-*d*₅)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Theo quy trình của Ví dụ 9, các bước 3 và 4 nhưng sử dụng chất trung gian E thay cho chất trung gian B trong Bước 3, hợp chất nêu ở đề mục 3 thu được là chất rắn màu đỏ. ¹H NMR (500 MHz CDCl₃): δ 7,67-7,61 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92-6,75 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,89-0,85 (m, 2H); LC-MS (ESI): 509,5 (M + H⁺).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(etyl-*d*₅)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-127):

Bổ sung LiOH.H₂O (66 mg, 1,57 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 3 (200 mg, 0,39 mmol) trong THF:MeOH:H₂O (2:2:1, 5 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 8 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Cặn này được pha loãng bằng nước (5 mL), axit hóa bằng dung dịch nước HCl 2 M (5 mL); chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước (25 mL), nghiền với *n*-pentan (2 x 5 mL) và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1-127 nêu ở đề mục (110 mg, 59%) là chất rắn màu trắng nhợt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,49 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 0,91-0,90 (m, 2H), 0,82-0,80 (m, 2H); MS (ESI): *m/z* 480,8 (M + H⁺).

Ví dụ 21: Tổng hợp muối natri của axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-31)



Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Theo quy trình của Ví dụ 9, các bước 3 và 4 nhưng sử dụng indol 1 (Ví dụ 4, Bước 1) thay cho indol 3 trong Bước 3, hợp chất nêu ở đề mục 3 thu được là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,64 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,40 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,26 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z 462,5 ($\text{M} + \text{H}^+$).

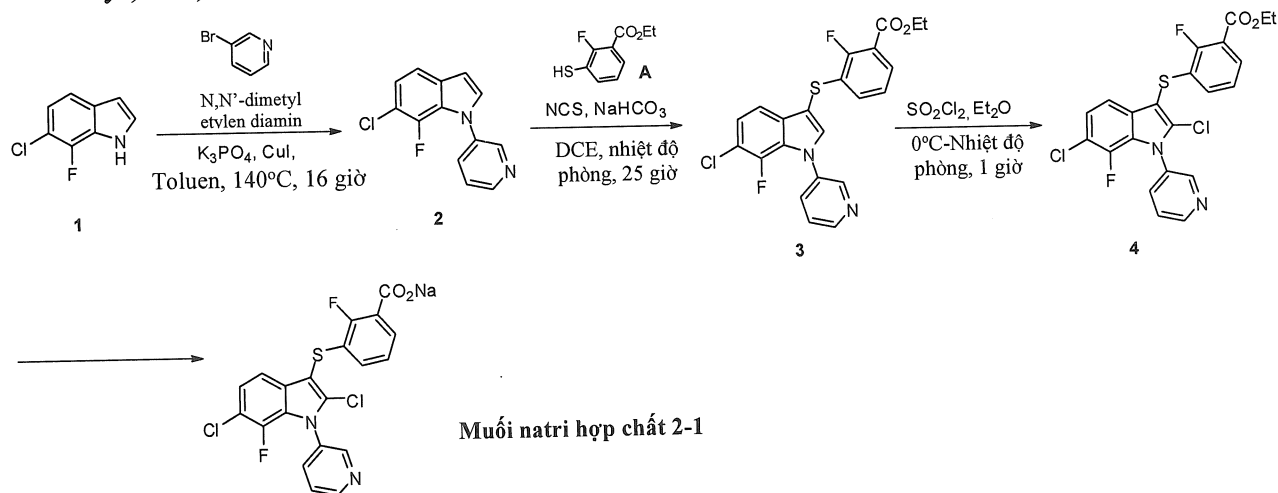
Bước 2: Tổng hợp ethyl 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

Bổ sung NCS (58 mg, 0,43 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (100 mg, 0,21 mmol) trong CH_2Cl_2 (3 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 14-17% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất 5 (35 mg, 33%) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,71-7,66 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,8, 6,4$ Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,27 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z 496,7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Bước 3: Tổng hợp axit 3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-31)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 4 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 1-31 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhò. LC-MS: m/z 468 (M+1).

Ví dụ 22: Tổng hợp muối natri của axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-1)



Bước 1: Tổng hợp 6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol (2):

Bổ sung 3-brompyridin (2,9 g, 17,7 mmol), *N,N'*-dimetyletylenđiamin (418 mg, 4,73 mmol), K_3PO_4 (6,3 g, 29,5 mmol), CuI (225 mg, 1,18 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 4, Bước 1; 2,0 g, 11,8 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Hỗn hợp này được sục bằng argon trong 15 phút và được gia nhiệt đến 140°C trong bình đậy kín trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung *n*-hexan (20 mL), khuấy trong 5 phút và sau đó lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; EtOAc/ Hexan 10%) tạo ra hợp chất 2 (2,0 g, 69%) là chất rắn màu nâu nhạt. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,84 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,82 (m, 1H).

Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung NCS (163 mg, 1,21 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian A (243 mg, 1,21 mmol) trong 1,2-dicloetan (8 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất 2 (200 mg, 0,81 mmol) trong 1,2-dicloetan (2 mL) và NaHCO_3 (204 mg, 2,45 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 3 (50 mg, 9%) là chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,66-7,762 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 4,34 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

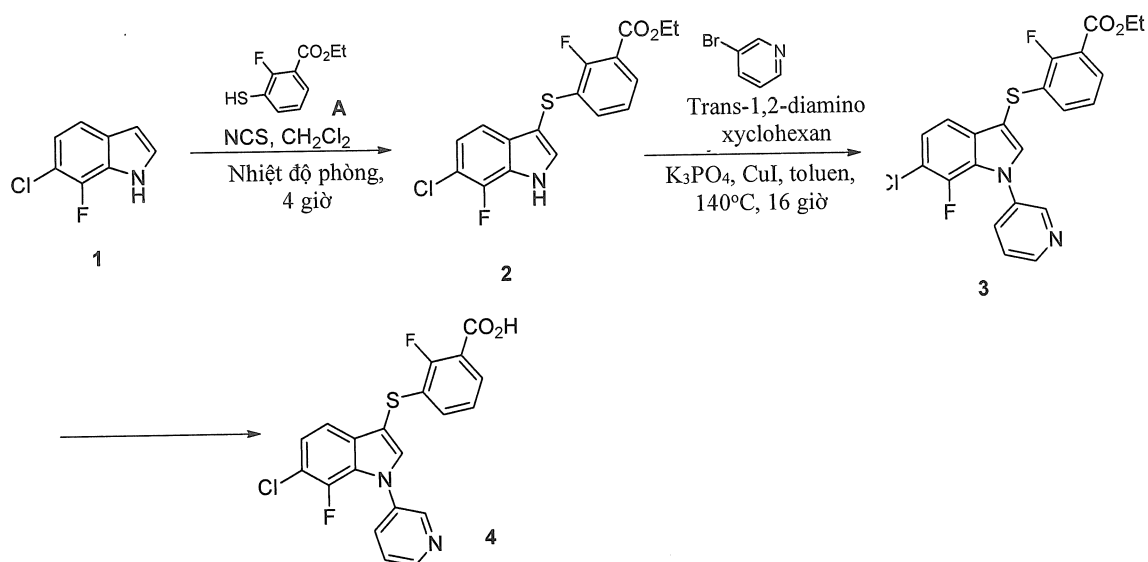
Bước 3: Tổng hợp ethyl 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (4):

Bổ sung từ từ SO_2Cl_2 (18 mg, 0,13 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 3 (50 mg, 0,11 mmol) trong Et_2O (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 4 (17 mg, 32%) là chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,80 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 479,4 (M^+).

Bước 4: Tổng hợp muối natri của axit 3-((2,6-diclo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-1):

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (0,033 mL, 0,033 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4 (16 mg, 0,033 mmol) trong THF: nước (3:1) (4 mL) ở nhiệt độ phòng và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ tạo ra muối natri của hợp chất 2-1 (16 mg, 100%) là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: m/z 451 ($\text{M}+1$).

Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 4:



Bước 1: Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

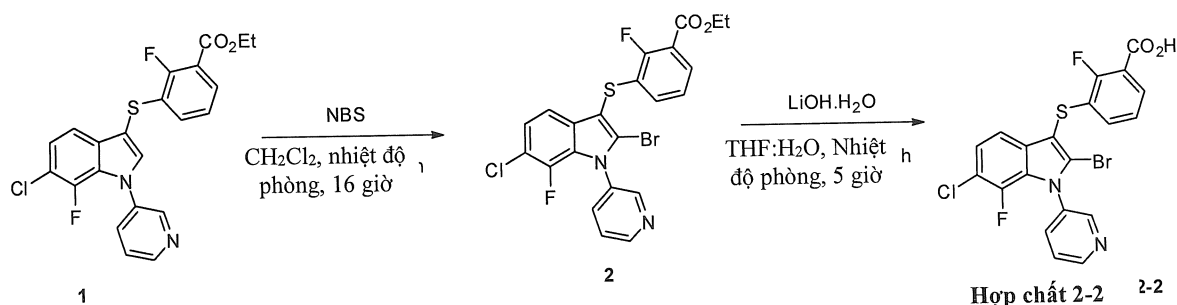
Bổ sung NCS (792 mg, 5,91 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian A (1,18 g, 5,91 mmol) trong CH₂Cl₂ (30 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung indol 1 (Ví dụ 4, Bước 1; 1,0 g, 5,91 mmol) trong CH₂Cl₂ (20 mL) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (40 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 10% EtOAc/Hexan) tạo ra hợp chất 2 (1,2 g, 55%) là chất rắn màu nâu sáng. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,60 (br s, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS: *m/z* 368,6 (M + H⁺).

Tổng hợp ethyl 3-((6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung 3-brompyridin (131 mg, 0,81 mmol), *trans*-1,2-diaminoxyclohexan (24,8 mg, 0,21 mmol), K₃PO₄ (288 mg, 1,35 mmol), Cu(I)I (10,3 mg, 0,05 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (200 mg, 0,54 mmol) trong toluen (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ. Hỗn hợp này được sục bằng argon for 15 phút và được gia nhiệt đến 140°C trong bình đậy kín trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung *n*-hexan (6 mL), khuấy trong 5 phút và sau đó lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x

50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 10-12% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 3 (130 mg, 54%) là chất rắn màu trắng nhờ.

Ví dụ 23: Tổng hợp axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-2)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (2):

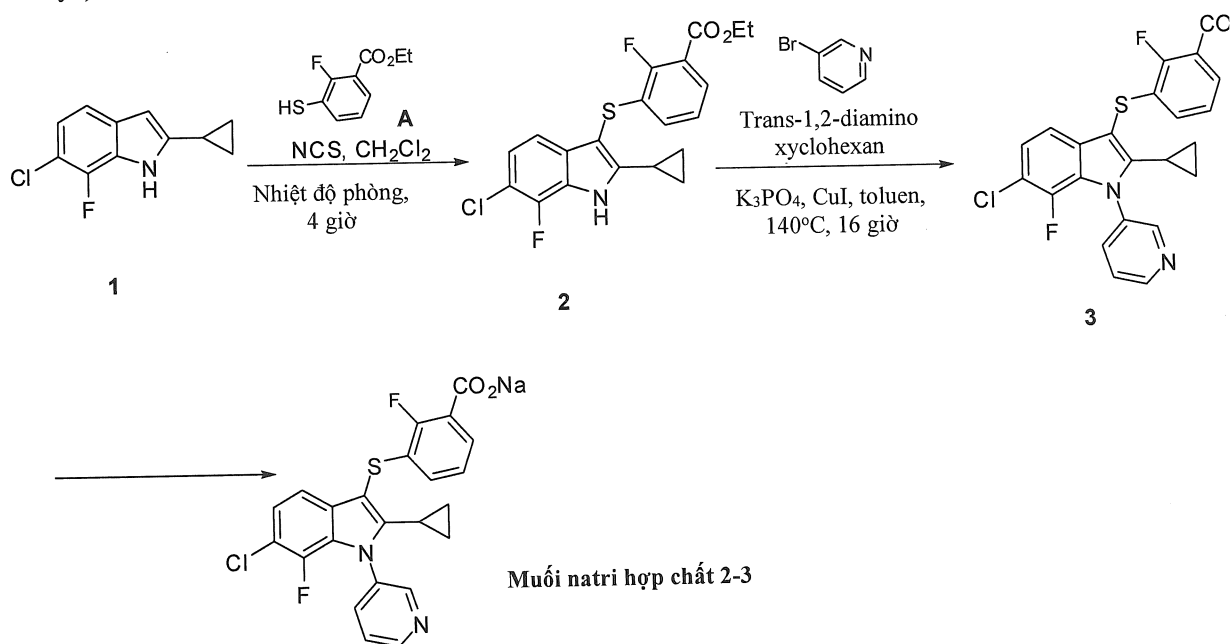
Bổ sung NBS (60 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa indol 1 (Ví dụ 22, Bước 2; 60 mg, 0,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (silicagel; 10% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 2 (35 mg, 50%) là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,91 (s, 1H), 8,81-8,80 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 1,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS: m/z 525,3 ($\text{M}^+ + 2$).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-((2-bromo-6-clo-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-2):

Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11,2 mg, 0,26 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (35 mg, 0,06 mmol) trong THF: H_2O (1:1, 4 mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 5 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn này được pha loãng bằng nước (5 mL), được axit hóa bằng axit xitric và chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được

nghiên với *n*-pentan (2 x 5 mL) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-2 (25 mg, 76%) là chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,41 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81-8,80 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 497,3 ($M^+ + 2$).

Ví dụ 24: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-3)



Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung NCS (128 mg, 0,95 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa chất trung gian A (190 mg, 0,95 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) trong khí quyển trơ ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung indol 1 (Ví dụ 9, Bước 2; 200 mg, 0,95 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) vào dung dịch này ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (sắc ký silicagel; 5-10% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất 2 (300 mg, 77%) là chất rắn màu hồng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,91 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,78 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 406,3 ($M - \text{H}^+$).

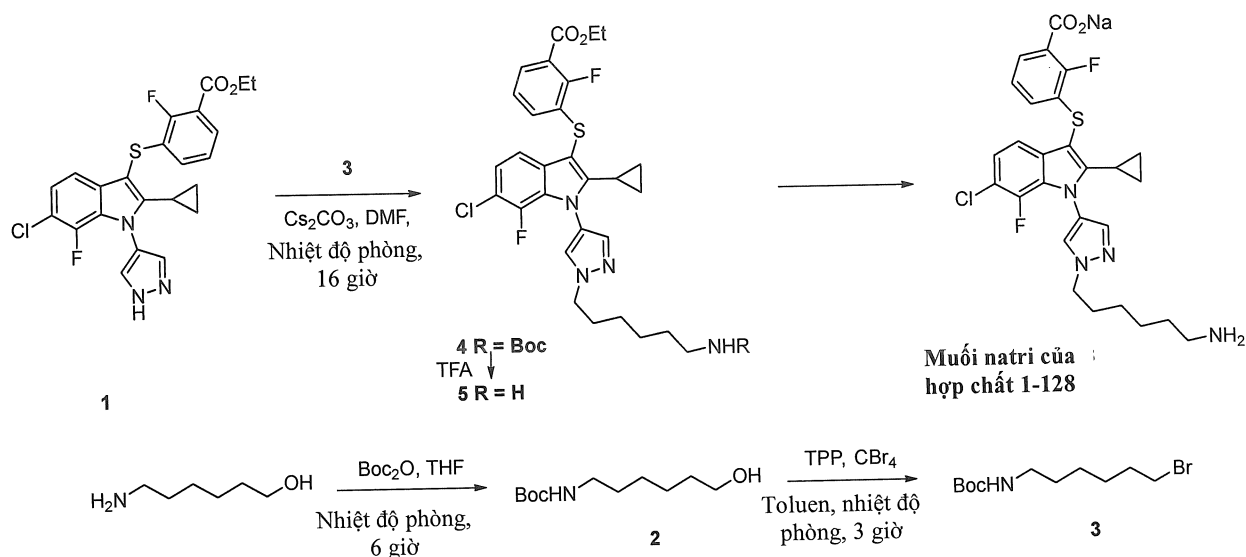
Bước 2: Tổng hợp etyl 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoat (3):

Bổ sung 3-brompyridin (59,3 mg, 0,36 mmol), *trans*-1,2-diaminoxyclohexan (11,2 mg, 0,098 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,65 mmol), CuI (4,6 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (100 mg, 0,24 mmol) trong toluen (5 mL) ở nhiệt độ phòng trong môi trường argon trong bình đậy kín. Dung dịch này được sục bằng argon; được gia nhiệt đến 140°C và khuấy trong 40 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ phòng, bổ sung *n*-hexan (6 mL), khuấy trong 5 phút và sau đó lọc. Phần dịch lọc được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế (silicagel; 5-10% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 3 (10 mg, 8,4%) là chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (br s, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,40 (q, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,91-0,82 (m, 4H); LC-MS (ESI): *m/z* 485,5 (M + H⁺).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 2-3)

Theo quy trình của Ví dụ 11, Bước 3 nhưng sử dụng chất trung gian 3 thay cho chất trung gian 4 trong Bước 3, muối natri của hợp chất 2-3 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: *m/z* 457 (M+1).

Ví dụ 25: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(6-aminoetyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1*H*-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-128)



Bước 1: Tổng hợp *tert*-butyl (6-hydroxyhexyl)carbamate (2):

Bổ sung Boc_2O (1,86 g, 8,55 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-aminoheptan-1-ol (1 g, 8,55 mmol) trong THF (20 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (sắc ký silicagel; 30% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 2 (1 g, 54%) là xirô không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,51 (br s, 1H), 3,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41-1,30 (m, 4H); LC-MS (ESI): m/z 118,1 ($\text{M}^+ - \text{Boc}$).

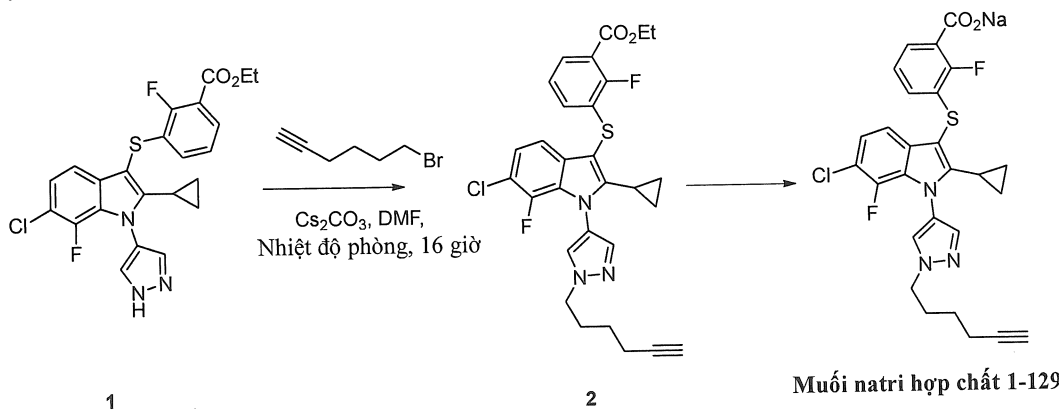
Bước 2: Tổng hợp *tert*-butyl (6-bromhexyl)carbamate (3):

Bổ sung Ph_3P (1,81 g, 6,91 mmol) và CBr_4 (2,29 g, 6,91 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất 2 (1 g, 4,61 mmol) trong toluen (30 mL) ở nhiệt độ phòng trong khí quyển trơ và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được tinh chế (silicagel; 20% EtOAc/ Hexan) tạo ra hợp chất 3 (1 g, 78%) là dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,51 (br s, 1H), 3,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 13H), 1,37-1,31 (m, 2H).

Bước 3: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(6-aminoheptyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xylopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-128)

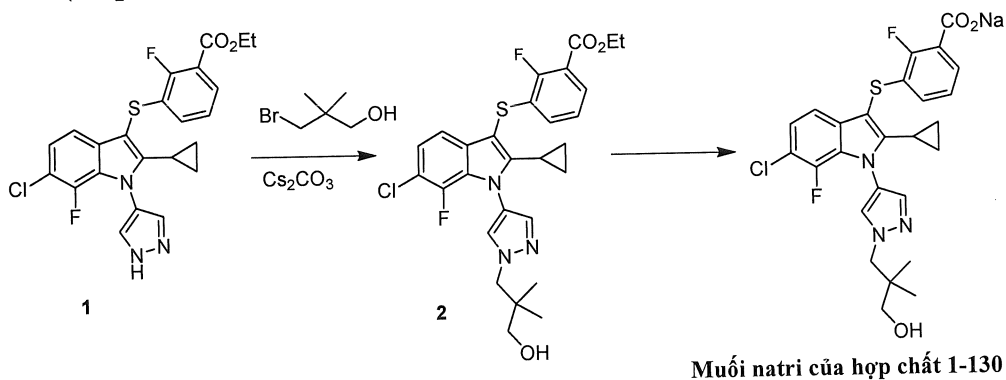
Theo quy trình của Ví dụ 14 nhưng sử dụng hợp chất 3 thay cho *tert*-butyl (2-brometyl)carbamate, muối natri của hợp chất 1-128 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: m/z 545 ($M+1$).

Ví dụ 26: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(hex-5-yn-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-129)



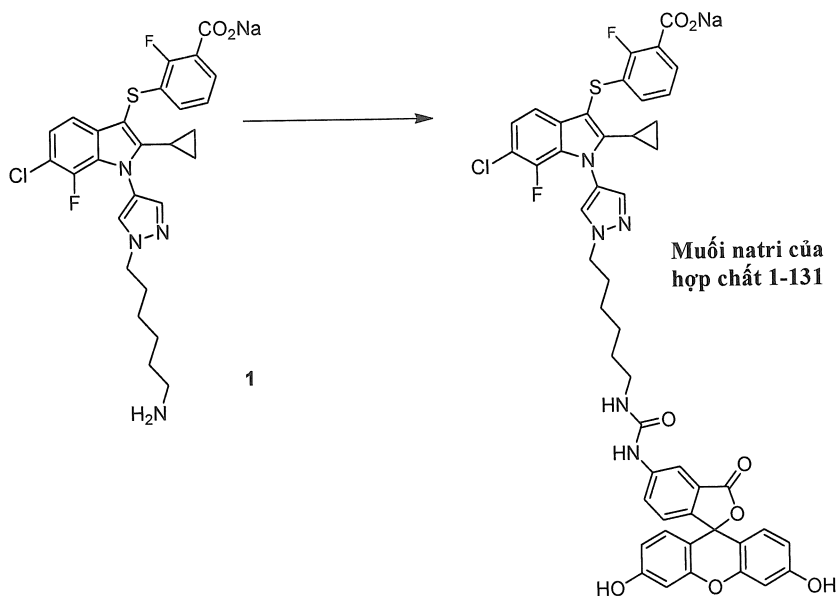
Theo quy trình của Ví dụ 12 nhưng sử dụng 6-bromhex-1-yn thay cho 2-brometan-1-ol trong Bước 1, muối natri của hợp chất 1-129 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z 526 ($M+1$).

Ví dụ 27: Tổng hợp muối natri của axit 3-((1-(1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-130)



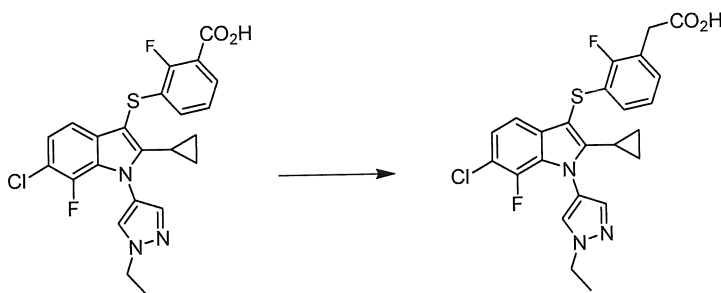
Theo quy trình của Ví dụ 12 nhưng sử dụng 3-bromo-2,2-dimetyl-propan-1-ol thay cho 2-brometan-1-ol trong Bước 1, muối natri của hợp chất 1-130 nêu ở đề mục thu được là chất rắn màu trắng. LC-MS: m/z 481 ($M+1$).

Ví dụ 28: Tổng hợp muối natri của axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(6-(3-(3',6'-dihydroxy-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthen]-5-yl)ureido)hexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (Hợp chất 1-131)



Bổ sung floresxein isothioxyant (7,6 mg, 0,020 mmol), tiếp theo là DIEA (3,4 μ L, 0,020 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa amin 1 (Ví dụ 25; 11,1 mg, 0,020 mmol) trong CH_2Cl_2 (2 mL) trong khí quyển trơ. Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong N_2 qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cho bay hơi đến khô. Sau đó, hợp chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3 mg hợp chất nêu ở đề mục 1-131 là chất rắn màu cam. LC-MS: m/z 934 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 29: Tổng hợp axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-7):



Bổ sung thionyl clorua (0,22 mL, 3,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic hợp chất 1-34 (Ví dụ 9; 30 mg, 0,058 mmol) trong toluen (2,0 mL) trong khí quyển trơ và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tạo huyền phù lại trong dung dịch toluen (2,0 mL) và (trimetylsilyl)diazometan (2,0 M trong hexan, 0,88 mL, 0,88 mmol). Sau khi giải phóng khí, bổ sung t-butylalcohol (2,0 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 50°C . Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-20% Hx/EtOAc). Sau khi bay hơi các phần, chất cặn được hòa tan trong HCl 4,0 M

trong 1,4-dioxan (0,5 mL) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi này được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng HPLC tạo ra hợp chất đích là màng trong suốt. MS (ESI): m/z 488,0 ($M + H^+$).

Ví dụ 30: Dược phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa

Để bào chế dược phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa thích hợp sử dụng bằng cách tiêm (dưới da, trong tĩnh mạch), 1-100 mg muối tan trong nước của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, được hòa tan trong nước vô trùng và sau đó được trộn với 10 mL nước muối vô trùng 0,9%. Đệm thích hợp tùy ý được bổ sung vào cũng như axit hoặc bazơ tùy ý để điều chỉnh độ pH. Hỗn hợp này được kết hợp thành dạng đơn vị liều thích hợp để sử dụng bằng cách tiêm.

Ví dụ 31: Dung dịch sử dụng bằng đường miệng

Để bào chế dược phẩm sử dụng qua đường miệng, lượng thích hợp của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được bổ sung vào nước (với (các) chất hòa tan tùy ý, (các) chất đệm tùy ý và các tá dược để che vị) để tạo ra dung dịch 20 mg/mL.

Ví dụ 32: Viên nén sử dụng bằng đường miệng

Viên nén được bào chế bằng cách trộn 20-50% khối lượng của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, 20-50% khối lượng xenluloza vi tinh thể, 1-10% khối lượng hydroxypropyl xenluloza được thế bậc thấp, và 1-10% khối lượng magie stearat hoặc các tá dược thích hợp khác. Viên nén được bào chế bằng cách nén trực tiếp. Tổng khối lượng của viên nén đã nén được duy trì ở 100 -500 mg.

Ví dụ 33: Viên nang sử dụng bằng đường miệng

Để bào chế dược phẩm để sử dụng bằng đường miệng, 10-500 mg của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được trộn với tinh bột hoặc các hỗn hợp bột thích hợp. Hỗn hợp này được đưa vào đơn vị liều sử dụng bằng đường miệng như viên nang gelatin cứng, thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Theo phương án khác, 10-500 mg của hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được cho vào viên nang cỡ 4, hoặc viên nang cỡ 1 (hypromeloza hoặc gelatin cứng) và viên nang này được đóng lại.

Ví dụ 34: Chế phẩm gel sử dụng khu trú

Để bào chế được phẩm gel sử dụng khu trú, hợp chất được mô tả trong sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, được trộn với hydroxypropyl xenluloza, propylen glycol, isopropyl myristat và cồn tinh khiết USP. Hỗn hợp gel thu được sau đó được kết hợp vào vật chứa, như các ống, thích hợp để sử dụng khu trú.

Ví dụ 35: Phân tích autotaxin của người

Hoạt tính ATX được phân tích trong môi trường cô đặc có điều kiện từ các tế bào caxinom tế bào gan của người Hep3B bằng cách đo lượng cholin được giải phóng khỏi cơ chất, lysophosphatidylcholin (LPC) khi nó bị cắt thành LPA. Môi trường có điều kiện được thu gom từ các tế bào Hep3B hợp dòng và được cô đặc 20 lần sử dụng thiết bị lọc Centriprep-30 (Millipore). Để phân tích tác dụng ức chế autotaxin, 10-20 μL môi trường cô đặc có điều kiện được ủ với 2,5 μL hợp chất thử nghiệm trong DMSO và 72,5-82,5 μL đệm lyso-PLD (Tris 100 mM pH = 9, NaCl 500 mM, MgCl_2 5 mM, CaCl_2 5 mM, Triton X-100 0,05% trong điều kiện có mặt hoặc không có mặt 0,2% albumin huyết thanh người không chứa axit béo) trong 15 phút ở 37°C. Sau khi ủ 15 phút, 5 μL LPC 2 mM (14:0; Avanti Polar Lipids Cat# 855575C) được pha loãng trong đệm lyso-PLD được bổ sung vào cho nồng độ cuối là 100 μM và tiếp tục ủ trong 1,5-3 giờ ở 37°C. 100 μL hỗn hợp màu chứa 4-aminoantipyrin 4,5 mM, N-etyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidin 2,7 mM, horseradish peroxidaza 21 đơn vị/ml và 3 đơn vị /ml cholin oxidaza trong Tris 50 mM, pH = 8, MgCl_2 4,5 mM được bổ sung và tiếp tục ủ trong 15 phút ở nhiệt độ phòng trước khi đọc độ hấp thụ ở 555 nm.

Hoạt tính sinh học minh họa của các hợp chất đại diện trong thử nghiệm autotaxin của người được mô tả trong sáng chế được trình bày trong bảng dưới đây:

Hợp chất số	IC ₅₀ (μM)
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-7	A
1-10	A
1-13	A
1-16	A
1-31	A
1-34	A
1-49	A
1-92	A
1-119	A
1-120	A
1-121	A
1-122	A
1-123	A
1-124	A
1-125	A
1-126	A
1-127	A
1-127	A
1-128	A
1-129	A
1-130	A
1-131	A
2-1	A
2-2	A
2-3	A
2-7	A

A ≤ 0,5 μM; B > 0,5 μM nhưng ≤ 3 μM; C > 3 μM.

Ví dụ 36: Phân tích autotaxin trong máu toàn phần của người

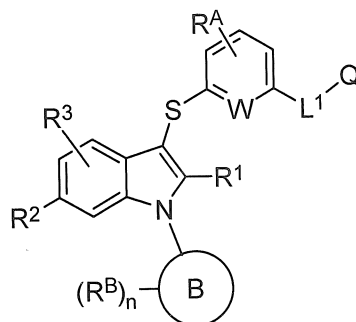
Tác dụng ức chế hoạt tính ATX trong máu toàn phần của người được phân tích bằng cách đo nồng độ của LPA 20:4 trong huyết tương sau khi ủ kéo dài ở 37°C. Máu được lấy vào các ống heparin vacutainer từ người tình nguyện và bổ sung các lượng 200 μl vào 2 μl hợp chất thử nghiệm trong DMSO hoặc một mình DMSO. Một số ống tá được lỏng được ly tâm ngay ở tốc độ 800 x g trong 10 phút ở 4°C và huyết tương được lấy ra để xử lý để xác định nồng độ đường cơ sở của LPA 20:4. Các mẫu máu còn lại chứa tá được lỏng hoặc hợp chất thử nghiệm được ủ ở 37°C trong 4 giờ trước khi ly tâm ở 800 x g trong 10 phút ở 4°C để thu được huyết tương. Huyết tương

được xử lý cho LCMS như sau: 40 μ l huyết tương được lấy ra và 5 thể tích metanol chứa 125 ng/ml LPA 17:0 làm chất chuẩn nội được bổ sung vào và hỗn hợp được ủ ở -20°C trong 10 phút trước khi ly tâm ở $4000 \times g$ trong 10 phút ở 4°C . 150 μ l chất nổi bề mặt được chuyển vào đĩa 96 giếng và được pha loãng bằng 100 μ l dung dịch hữu cơ (90:10:0,1 nước/axetonitril/amonit hydroxit) để phân tích các nồng độ LPA 20:4 bằng LCMS. LPA 20:4 và chất chuẩn nội (LPA 17:0) được phân tích trên máy đo khối phổ tứ cực (ABI Sciex 4000QTrap) ở chế độ ion âm (ESI) bằng cách theo dõi nhiều phản ứng (multiple reaction monitoring - MRM). Pha động chứa 0.1% amonit hydroxit trong 90% nước/10% axetonitril (dung môi A) và 0,1% amonit hydroxit trong 90% axetonitril/10% nước (dung môi B). Tốc độ chảy được giữ ở 0,8 mL/phút và tổng thời gian chảy là 3 phút. Chất phân tích được tách riêng sử dụng gradien tuyến tính như sau: 1) pha động được giữ trong 0,5 phút ở 10% B; 2) B được tăng từ 10% đến 90% trong 1 phút tiếp theo; 3) B được giữ không đổi trong 0,5 phút ở 90%; và 4) B được quay lại điều kiện gradien ban đầu.

Các ví dụ và phương án sáng chế đề cập đến chỉ nhằm mục đích minh họa và các cải biến và sửa đổi khác được đề xuất với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này được bao gồm trong phạm vi của đơn này và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức (III), hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó:



Công thức (III)

trong đó,

R^1 là -Cl, -Br, -CN, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^2 là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, hoặc C_3 - C_6 xycloalkyl;

R^3 là H, halogen, -CN, -OH, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 deuteroalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, hoặc C_1 - C_4 floalkoxy;

W là CH, CF hoặc N;

mỗi R^A là H, halogen, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, C_1 - C_6 alkyl, hoặc C_1 - C_6 floalkyl;

L^1 không có mặt, C_1 - C_6 alkylen, hoặc C_3 - C_6 xycloalkylen;

Q là -CO₂H, -CO₂(C_1 - C_6 alkyl), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, tetrazolyl, -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂ hoặc nhóm đồng vị sinh học của axit carboxylic;

vòng B là heteroaryl đơn vòng;

mỗi R^B là -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OC(O)NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CH₂CONH₂, -(CH₂)₆NH₂, -(CH₂)₄CCH₃, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -(CH₂)₆NHC(O)N-fluorescein, -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)NH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂C(O)NH₂, -CH₂CH₂CH₂C(O)NH-,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

n bằng 0, 1, hoặc 2;

R^9 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{10} độc lập là H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 floalkyl, C_1 - C_6 deuteroalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroaryl đơn vòng được thế hoặc không được thế; hoặc

hai nhóm R^{10} gắn với cùng nguyên tử N cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng được thế hoặc không được thế.

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

R^1 là $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, hoặc xyclopropyl.

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

R^1 là xyclopropyl.

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

R^1 là $-\text{Cl}$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

L^1 không có mặt, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, -

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$, xyclopropyl-1,1-diyl, xyclobutyl-1,1-diyl, xyclopentyl-1,1-diyl hoặc xyclohexyl-1,1-diyl; và

Q là $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$ hoặc tetrazolyl.

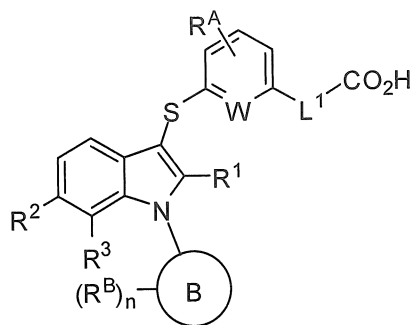
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

L^1 là không có mặt, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl;

và

Q là $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 L^1 là không có mặt hoặc $-\text{CH}_2-$; và
 Q là $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
vòng B là heteroaryl đơn vòng chứa 1-4 nguyên tử N và 0 hoặc 1 nguyên tử O hoặc S, hoặc heteroaryl đơn vòng chứa 0-4 nguyên tử N và 1 nguyên tử O hoặc S.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
vòng B là furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
mỗi R^A là H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{SR}^9$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{floalkyl}$.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 L^1 là không có mặt, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl;
và
 Q là $-\text{CO}_2\text{H}$.
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 L^1 không có mặt; và
 Q là $-\text{CO}_2\text{H}$.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃;

R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^2 là Cl;

R^3 là H, F, hoặc Cl.

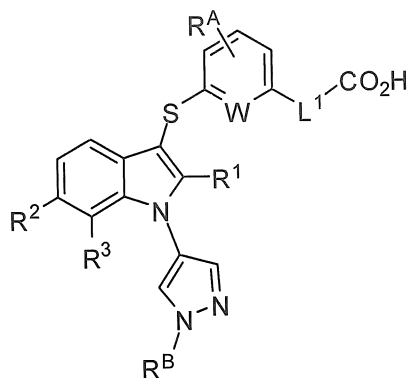
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

vòng B là furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc triazinyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

vòng B là pyrazolyl.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

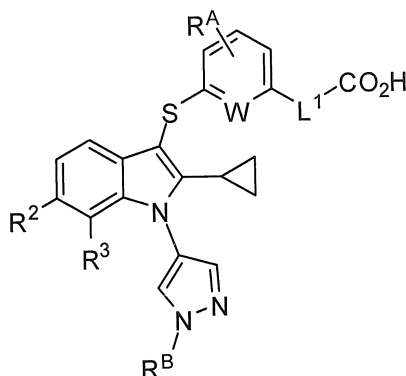
19. Hợp chất theo điểm 18, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:

R^1 là -Cl, hoặc -Br.

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

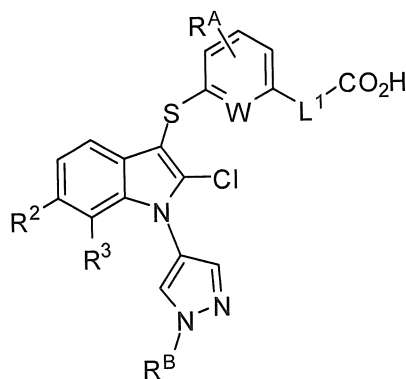
R^1 là xyclopropyl.

21. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

22. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất này có cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 22, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 R^A là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, hoặc -CD₃.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 23, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 R^2 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃;
 R^3 là H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, hoặc -OCH₂CF₃.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 24, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 R^2 là Cl;
 R^3 là H, F, hoặc Cl.
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 25, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 L^1 là không có mặt, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, hoặc xyclopropyl-1,1-diyl.
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 25, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, trong đó:
 L^1 không có mặt.
28. Hợp chất, trong đó hợp chất này là:
 axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(6-(3',6'-dihydroxy-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthen]-5-yl)ureido)hexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất 1-131);
 axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(4-(metyl-amino)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic (hợp chất 1-132);
 axit 3-(6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(4-(dimetyl-amino)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flobenzoic (hợp chất 1-133);

axit 3-(1-(1-(4-amino-3,3-dimetyl-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flobenzoic (hợp chất 1-134);

axit 6-(1-(1-(4-amino-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-ylthio)picolinic (hợp chất 1-135);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1-(1-(4-(metyl-amino)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-indol-3-ylthio)picolinic (hợp chất 1-136);

axit 6-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(4-(dimetyl-amino)-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)picolinic (hợp chất 1-137);

axit 6-(1-(1-(4-amino-3,3-dimetyl-4-oxobutyl)-1H-pyrazol-4-yl)-(6-clo-2-xyclopropyl-7-flo-1H-indol-3-ylthio)picolinic (hợp chất 1-138);

axit 3-((6-clo-2-cyano-7-flo-1-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-ylthio)-2-flobenzoic (hợp chất 2-4);

axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-fluorophenyl)axetic (hợp chất 2-5);

axit 2-(3-((2-bromo-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-fluorophenyl)axetic (hợp chất 2-6);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-7);

axit 2-(3-((6-clo-2-cyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-8);

axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-9);

axit 2-(3-((2-brom-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-10);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-11);

axit 2-(3-((6-clo-2-cyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-12);

axit 1-(3-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)xyclopropanecarboxylic (hợp chất 2-13);

axit 1-(3-((2-brom-6-clo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-ylthio)-2-flophenyl)xyclopropanecarboxylic (hợp chất 2-14);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất 2-15);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất 2-16);

axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-17);

axit 2-(3-((2-brom-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-18);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-19);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic (hợp chất 2-20);

axit 2-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-21);

axit 2-(3-((2-brom-6-clo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-22);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-23);

axit 2-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-24)

axit 1-(3-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất 2-25);

axit 1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic acid (hợp chất 2-26);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất 2-27);

axit 1-(3-((6-clo-2-xyano-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)xyclopropanocarboxylic (hợp chất 2-28);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)axetic (hợp chất 2-29);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-30);

axit 1-(6-((2,6-diclo-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)xyclopropanecarboxylic (hợp chất 2-31);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)axetic (hợp chất 2-32);

axit 2-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)-2-metylpropanoic (hợp chất 2-33);

axit 1-(6-((2,6-diclo-1-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)pyridin-2-yl)xyclopropanecarboxylic (hợp chất 2-34);

hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó.

29. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này là axit 3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-(6-(3-(3',6'-dihydroxy-3-oxo-3H-spiro[isobenzofuran-1,9'-xanthen]-5-yl)ureido)hexyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flobenzoic, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

30. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất này là axit 2-(3-((6-clo-2-xyclopropyl-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-flo-1H-indol-3-yl)thio)-2-flophenyl)axetic, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

31. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc muối được dụng, hoặc solvat của nó, và ít nhất một tá dược được dụng.

32. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm này được bào chế để dùng cho động vật có vú bằng cách dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, dùng qua đường miệng, xông hít, dùng qua mũi, dùng cho da, hoặc dùng cho mắt.

33. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang, dịch lỏng, huyền phù, gel, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ, hoặc kem lỏng.