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

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

(11) **1-0047767**

(51)[2019.01] **C07D 209/14**; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/08; C07D 403/10; C07D 403/12; C07D 405/12; C07D 409/08; C07D 409/12; C07D 413/08; C07D 413/12; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 401/08

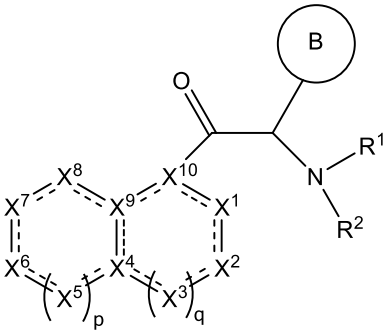
(13) **B**

(21) 1-2019-06241 (22) 26/09/2012
(62) 1-2014-01374
(86) PCT/EP2012/069007 26/09/2012 (87) WO/2013/045516 04/04/2013
(30) 61/626,410 26/09/2011 US; 1116559.4 26/09/2011 GB
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/05/2020 386A
(73) KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (BE)
K.U. Leuven R&D, Waaistraat 6 - Box 5105, B-3000 Leuven, Belgium
(72) BARDIOT, Dorothée (FR); CARLENS, Gunter (BE); DALLMEIER, Kai (DE); KAPTEIN, Suzanne (NL); McNAUGHTON, Michael (AU); MARCHAND, Arnaud (FR); NEYTS, Johan (BE); SMETS, Wim (BE); KOUKNI, Mohamed (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ SỰ SAO CHÉP VIRUT, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHẤT ỨC CHẾ NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(21) 1-2019-06241

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (B) dưới đây, trong đó các phần tử thế có ý nghĩa như được xác định trong bản mô tả, dùng để làm thuốc, tốt hơn là dùng làm thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do nhiễm virut, cụ thể là nhiễm virut ARN, cụ thể hơn nữa là nhiễm virut thuộc họ Flaviviridae và còn cụ thể hơn nữa là nhiễm virut Dengue. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp của hợp chất này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do nhiễm virut. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này.



(B)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, phương pháp để phòng và điều trị bệnh nhiễm virut ở động vật bằng cách sử dụng hợp này để sử dụng làm thuốc, tốt hơn là để sử dụng làm thuốc để điều trị hoặc phòng nhiễm virut, đặc biệt là nhiễm virut RNA, cụ thể hơn là nhiễm virut thuộc họ Flaviviridae, và cụ thể hơn nữa là nhiễm virut Dengue. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp của hợp chất này, tới chế phẩm hoặc dạng bào chế để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn để phòng và điều trị bệnh nhiễm virut. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Flavivirus, được truyền nhiễm bởi muỗi hoặc ve, gây nhiễm trùng đe dọa tính mạng con người, như bệnh viêm não và bệnh sốt xuất huyết. Bốn kiểu huyết thanh khác nhau nhưng có sự liên quan mật thiết của bệnh sốt xuất huyết do flavivirut được biết đến (DENV-1, -2, -3, và -4). Sốt xuất huyết là bệnh địa phương ở hầu hết các vùng nhiệt đới hoặc cận nhiệt đới trên khắp thế giới, phần lớn ở các đô thị và các khu vực ngoại thành. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization, WHO), 2,5 tỉ người trong đó 1 tỉ là trẻ em có nguy cơ nhiễm DENV (WHO, 2002). Ước tính từ 50 đến 100 triệu ca sốt xuất huyết [dengue fever, DF], nửa triệu ca sốt xuất huyết nghiêm trọng (nghĩa là sốt xuất huyết dengue [DHF] và hội chứng sốc dengue [dengue shock syndrome DSS]), và hơn 20000 trường hợp tử vong xảy ra trên toàn cầu mỗi năm. DHF trở thành nguyên nhân hàng đầu phải nhập viện hoặc chết ở trẻ em trong các khu vực có bệnh này. Do vậy, bệnh sốt dengue là nguyên nhân thường xuyên nhất của bệnh do virut ARN. Do các đại dịch gần đây ở châu Mỹ Latinh và Đông Nam Á và Tây Thái bình dương (bao gồm Brazil, Puerto Rico, Venezuela, Cambodia, Indonesia, Vietnam, Thailand), số ca mắc bệnh sốt dengue tăng đột biến trong những năm qua. Không chỉ số ca mắc bệnh sốt dengue tăng lên do bệnh mở rộng qua các vùng mới mà các đợt dịch còn có xu hướng nghiêm trọng hơn.

Để ngăn ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh sốt dengue, phương pháp duy nhất hiện thời là các chiến dịch diệt trừ muỗi để kiểm soát các vật chủ trung gian. Mặc dù đã có các tiến triển trong việc phát triển các vacxin cho bệnh sốt dengue, vẫn còn gặp phải rất nhiều khó khăn. Điều này bao gồm sự tồn tại của hiện tượng được gọi là sự tăng cường phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent enhancement, ADE). Sự hồi phục sau khi nhiễm một kiểu huyết thanh tạo ra miễn dịch suốt đời với kiểu huyết thanh đó

nhưng chỉ có giá trị một phần và bảo vệ tạm thời ở lần nhiễm tiếp theo đối với một trong ba kiểu huyết thanh còn lại. Sau khi nhiễm một kiểu huyết thanh khác, kháng thể khác loại đã tồn tại từ trước tạo thành phức hợp với kiểu huyết thanh virut sốt dengue mới đang bị nhiễm nhưng không thể trung hòa mầm bệnh. Thay vào đó, virut được cho là thâm nhập vào tế bào dễ dàng hơn, dẫn đến việc tái bản virut không bị kiểm soát và đỉnh chuẩn độ virut cao hơn. Trong cả hai lần nhiễm đầu tiên và lần nhiễm tiếp theo, chuẩn độ virut cao hơn kết hợp với việc bệnh sốt dengue nghiêm trọng hơn. Do kháng thể của người mẹ có thể dễ dàng chuyển sang trẻ nhỏ khi cho bú, đó có thể là một trong các nguyên nhân mà trẻ mắc bệnh sốt dengue nguy hiểm hơn người lớn.

Ở nhưng nơi lưu hành đồng thời hai hoặc nhiều kiểu huyết thanh, cũng được gọi vùng lưu hành bệnh địa phương mức độ cao, nguy cơ mắc bệnh sốt dengue nghiêm trọng cao hơn đáng kể do tăng nguy cơ nhiễm lần thứ hai nghiêm trọng hơn. Hơn thế, ở tình trạng bệnh lưu hành địa phương mức độ cao, xác xuất tạo ra nhiều chủng virut hơn là tăng lên, điều này làm tăng xác xuất sốt xuất huyết dengue (dengue hemorrhagic fever, DHF) hoặc hội chứng sốc dengue.

Các loại muỗi có thể mang mầm bệnh dengue, bao gồm *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (muỗi vằn), đang di chuyển lên phía bắc. Theo Trung tâm phòng chống và kiểm soát bệnh (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Hoa Kỳ (US), cả hai loại muỗi đều đang có mặt ở khắp nơi ở phía Nam Texas. Sự lan rộng ra phía bắc của muỗi mang dengue không chỉ giới hạn ở Mỹ mà còn quan sát thấy ở châu Âu.

Bất chấp các nỗ lực lớn trong hơn 3 thập kỷ qua, hiện nay vẫn không có vacxin để bảo vệ chống lại bệnh do virut dengue này. Vấn đề lớn nhất là việc phát triển vacxin mang lại sự bảo vệ chống lại cả bốn kiểu huyết thanh này (vacxin bốn trong một) cho cùng một phạm vi. Hơn nữa, hiện nay vẫn chưa có thuốc chống virut đặc hiệu để điều trị hoặc phòng bệnh nhiễm virut sốt dengue. Rõ ràng là hiện nay đang có nhu cầu lớn về phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virut ở động vật, cụ thể hơn là ở người và đặc biệt là nhiễm virut gây ra bởi Flaviviruses, cụ thể hơn nữa là virut Dengue. Các liệu pháp hiệu nghiệm cao, không có hoặc có tác dụng phụ ở mức thấp, hoạt tính phổ rộng chống lại các kiểu huyết thanh của virut Dengue, tính độc thấp và/hoặc động dược học tốt hoặc các tính chất chức năng đang rất được chào đón. Sáng chế đề cập đến hợp chất thể hiện hoạt tính chống lại Flaviviruses, bao gồm virut gây

bệnh Dengue. Các tài liệu kỹ thuật có liên quan hiện thời không hướng dẫn các chuyên gia trong ngành đến hợp chất theo sáng chế cũng như việc sử dụng chúng làm chất chống virut.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

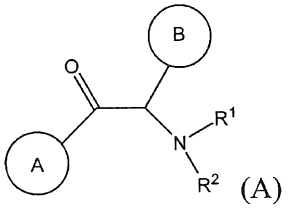
Mục đích của sáng chế nhằm giải quyết các vấn đề còn tồn tại như được mô tả trên đây. Giải pháp theo sáng chế đạt được dựa trên sự phát hiện bất ngờ rằng ít nhất một trong các vấn đề nêu trên có thể được giải quyết bằng một nhóm hợp chất mới.

Sáng chế đề cập đến hợp chất đã được chứng minh là có hoạt tính chống virut. Sáng chế cũng chứng minh được rằng các hợp chất này ức chế hiệu quả quá trình tăng sinh của virut, đặc cụ thể là Flaviviruses, cụ thể hơn nữa là virut Dengue (Dengue virus, DENV) và virut bệnh sốt vàng (Yellow Fever virus, YFV). Do đó, các hợp chất này tạo thành một lớp hữu ích các hợp chất có hiệu lực lớn có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm virut ở động vật, động vật có vú và người, cụ thể hơn là điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm virut thuộc họ Flaviviruses, và cụ thể hơn nữa là nhiễm virut Dengue hoặc virut sốt vàng.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất này làm thuốc và sử dụng chúng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa nhiễm virut, cụ thể là virut thuộc họ Flaviviruses và cụ thể hơn là nhiễm virut Dengue hoặc virut sốt vàng, ở động vật hoặc động vật có vú, cụ thể hơn là ở người. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất này và đến dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất này.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut ở người bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất này, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị. Cụ thể, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut, đặc biệt là nhiễm Flavivirut, ở người bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng nhiễm virut Dengue hoặc virut sốt vàng ở người bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A),



(A)

trong đó,

- vòng A là dị vòng, có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; =O; $-SZ^2$; =S; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; cyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; or dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl

này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^2 được chọn độc lập từ alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^3 được chọn độc lập từ hydroxyl; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^4 và Z^5 được chọn độc lập từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6, hoặc 7 cạnh) có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc -NH_2;

và chất đồng phân (cụ thể là chất đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến), solvat, muối (cụ thể là muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

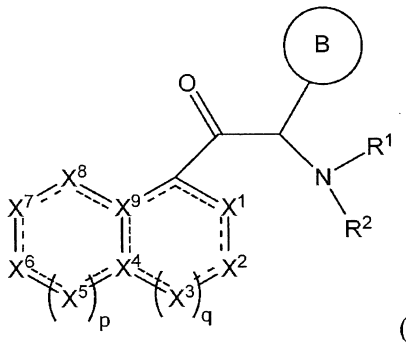
Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: Sơ đồ Kaplan Meier của các trường hợp chết/gây chết do virut dengue ở chuột AG129 và hiệu quả của điều trị bằng Celgosivir và CPD-242. Đường chấm đỏ chỉ việc kết thúc điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả các phương án cụ thể nhưng sáng chế không bị giới hạn ở những phương án này.

Phương án thứ nhất của sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức (D),



(D)

trong đó

- mỗi đường chấm thể hiện nối đôi tùy ý trong đó tối đa 6 whereby maximally 6 non-adjacent đường chấms can form a double bond;
- mỗi of X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 và X^8 được chọn độc lập từ CR^3; NR^4; O; và S;
- mỗi of X^4 và X^9 được chọn độc lập từ C; CH; và N;

- p is 0; 1; hoặc 2;

- q is 0; 1; hoặc 2;

- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó said aryl và dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a}; provided that vòng B is not unsubstituted phenyl;

- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó said alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R^3 được chọn độc lập từ hydrogen và Z^1;

- mỗi R^4 được chọn độc lập từ hydrogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; =O; $-SZ^2$; =S; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflomethoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^2 được chọn độc lập từ alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^3 được chọn độc lập từ hydroxyl; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl,

dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

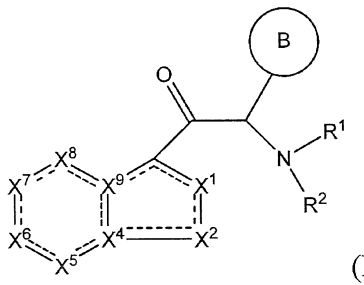
- mỗi Z^4 và Z^5 được chọn độc lập từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 can be taken together in order to form a (5-, 6-, hoặc 7-membered) dị vòng which có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc $-NH_2$;

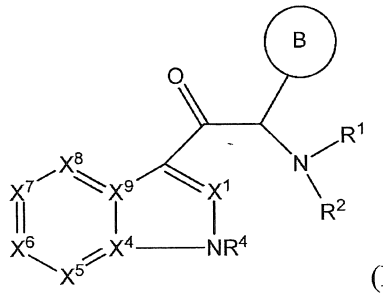
và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo khía cạnh thứ hai, hợp chất có cấu trúc có công thức (D3),



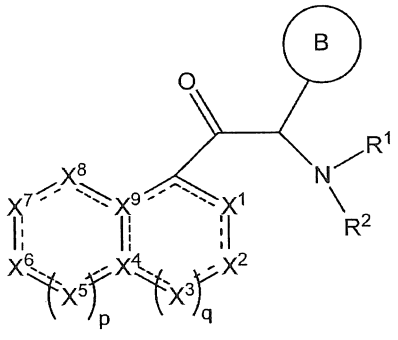
(D3).

Theo khía cạnh thứ ba, hợp chất có cấu trúc có công thức (F1)



(F1).

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (D) để sử dụng làm thuốc,



(D)

trong đó

- mỗi đường chấm thể hiện liên kết đôi tùy ý trong đó tối đa 6 đường chấm không liền kề nhau có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 và X^8 được chọn độc lập từ CR^3; NR^4; O; và S;
- mỗi X^4 và X^9 được chọn độc lập từ C; CH; và N;
- p là 0; 1; hoặc 2;
- q là 0; 1; hoặc 2;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl này và dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi R^3 được chọn độc lập từ hydrogen và Z^1;

- mỗi R^4 được chọn độc lập từ hydrogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; =O; $-SZ^2$; =S; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflomethoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl,

=O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^2 được chọn độc lập từ alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^3 được chọn độc lập từ hydroxyl; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^4 và Z^5 được chọn độc lập từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

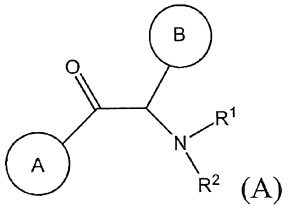
trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-

heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6, hoặc 7 cạnh) which có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc $-NH_2$;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Khía cạnh thứ năm đề cập đến hợp chất có công thức (A) để sử dụng làm thuốc để ngăng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virut ở động vật (bao gồm người)



(A)

trong đó,

- vòng A là dị vòng, which có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;
- vòng B được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a};
- R^1 được chọn từ xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó xycloalkyl; xycloalkenyl; xycloalkynyl; aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; và

heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm halogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-OZ^2$; =O; $-SZ^2$; =S; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; triflomethoxy; nitro; $-NZ^4Z^5$; $-NZ^4S(O)_2Z^2$; $-NZ^4C(O)Z^2$; $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$; xyano; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^2 được chọn độc lập từ alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

- mỗi Z^3 được chọn độc lập từ hydroxyl; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl;

dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

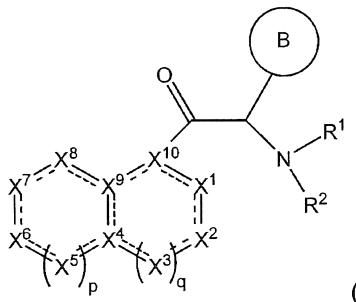
- mỗi Z^4 và Z^5 được chọn độc lập từ hydrogen; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành (5-, 6-, hoặc 7-membered) dị vòng which có thể không được thế hoặc được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc $-NH_2$;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

A sixth embodiment relates to a compound of formula (B) for use as a medicament for the prevention hoặc treatment of a viral infection in an animal (including a human)



(B)

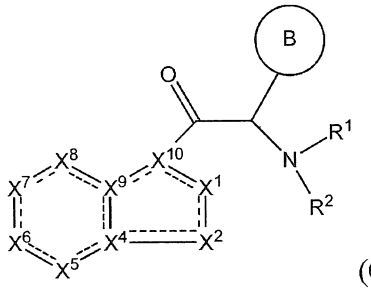
trong đó

- mỗi đường chấm là liên kết đôi tùy ý từ đó tối đa 6 đường chấm không liền kề có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 và X^8 được chọn độc lập từ CR^3; NR^4; O; và S;
- mỗi X^4 và X^9 được chọn độc lập từ C; CH; và N;
- X^{10} được chọn từ C; CH; và N; trong đó tối thiểu 5 trong số từ X^1 đến X^{10} được chọn từ CR^3, C hoặc CH;
- p là 0; 1; hoặc 2;
- q là 0; 1; hoặc 2;
- mỗi R^3 được chọn độc lập từ hydrogen và Z^1;
- mỗi R^4 được chọn độc lập từ hydrogen; hydroxyl; sulfhydryl; $-S(O)Z^2$; $-S(O)_2Z^3$; $-S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; $-C(O)Z^3$; $-C(O)OZ^2$; $-C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (C) để sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virut ở động vật (bao gồm

người),



(C).

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến hợp chất và sử dụng nó theo các phương án đã nêu, trong đó R^2 là hydro.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề cập đến hợp chất và sử dụng nó theo các phương án đã nêu, trong đó R^1 được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl này và dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất theo các phương án trước đó, để sử dụng làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virut ở động vật.

Theo một phương án, bệnh nhiễm virut là bệnh do bị nhiễm Flavivirus.

Theo một phương án khác, Flavivirus là virut Dengue.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo phương án thứ tư đến thứ chín kết hợp với chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virut ở động vật bao gồm áp dụng cho động vật này (bao gồm người) cần điều trị hoặc phòng bệnh này liều hiệu quả của hợp chất theo một phương án bất kỳ của phương án trước đó.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo ba phương án đầu tiên, phương pháp này bao gồm các bước:

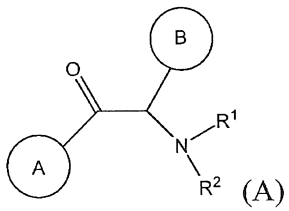
- phản ứng với dị vòng dưới điều kiện Friedel Craft để thu được dẫn xuất keton có

metylen liền kề với carbonyl;

- phản ứng với keton thu được trước đó dưới điều kiện tạo thành halogen để thu được alpha-halogenoketon;

- thế alpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

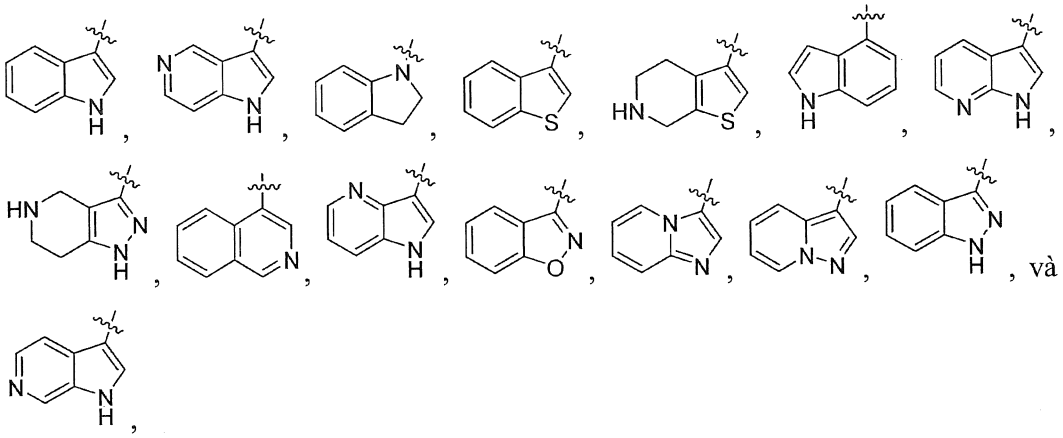
Trong một khía cạnh của sáng chế là hợp chất có công thức (A),



(A)

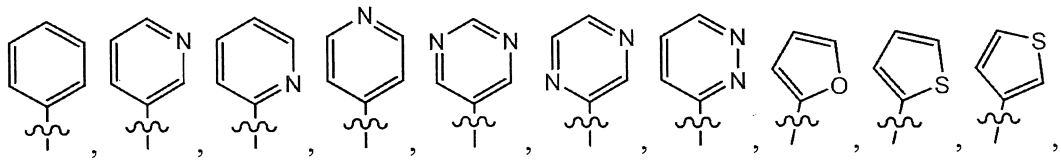
trong đó,

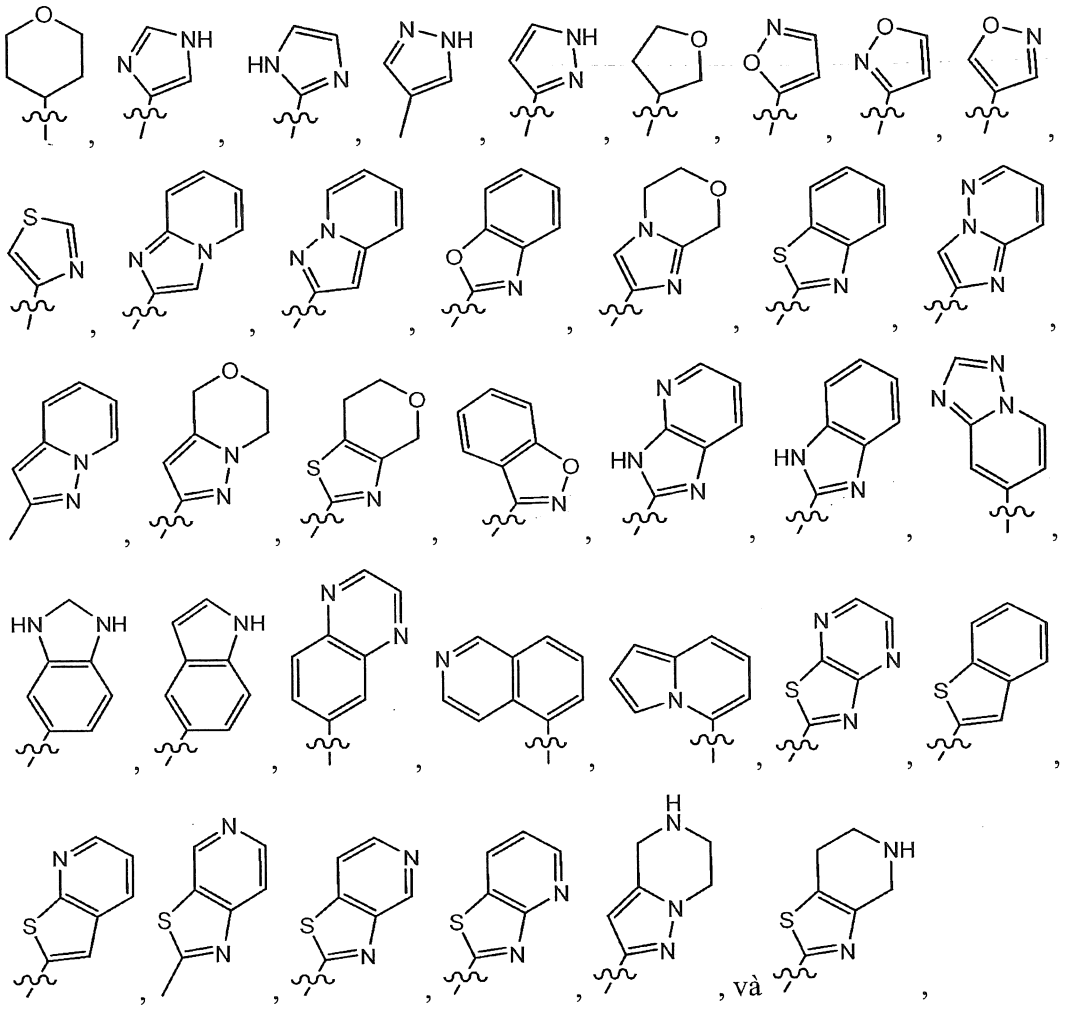
- vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^1; tốt hơn là vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1; tốt hơn nữa là vòng A là dị vòng được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức (A) chính, và trong đó dị vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn là vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A) chính và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl này, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen, -C(O)Z^3, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; preferably R^2 được chọn từ hydrogen, -C(O)Z^3, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, -NZ^4Z^5, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-}

$_{6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{1-6}alkenyl, arylheteroC_{1-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-}

$_6$alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

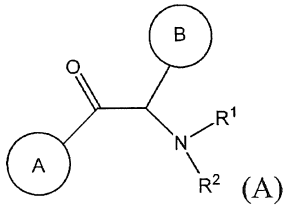
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành (5-, 6-, hoặc 7-membered) dị vòng which is tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -

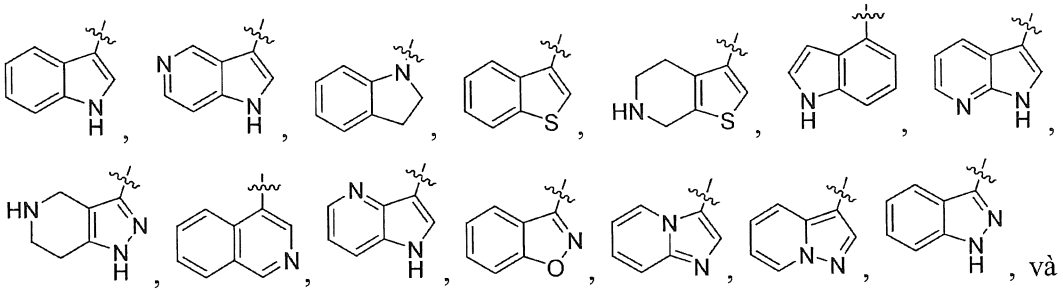
SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;
và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

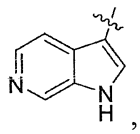
Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A),



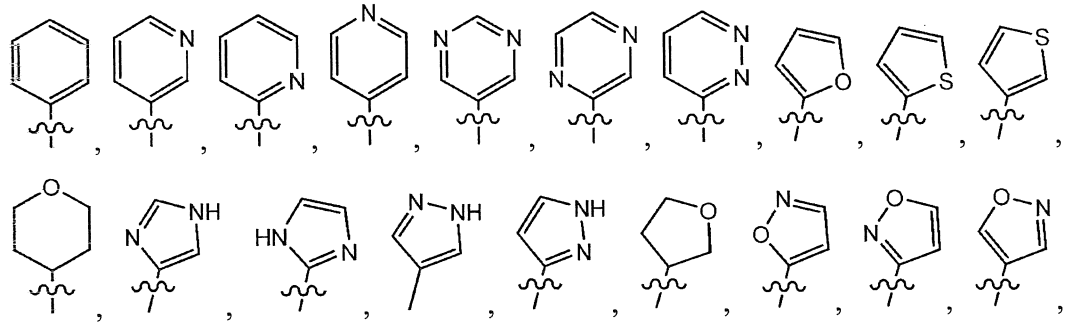
(A)

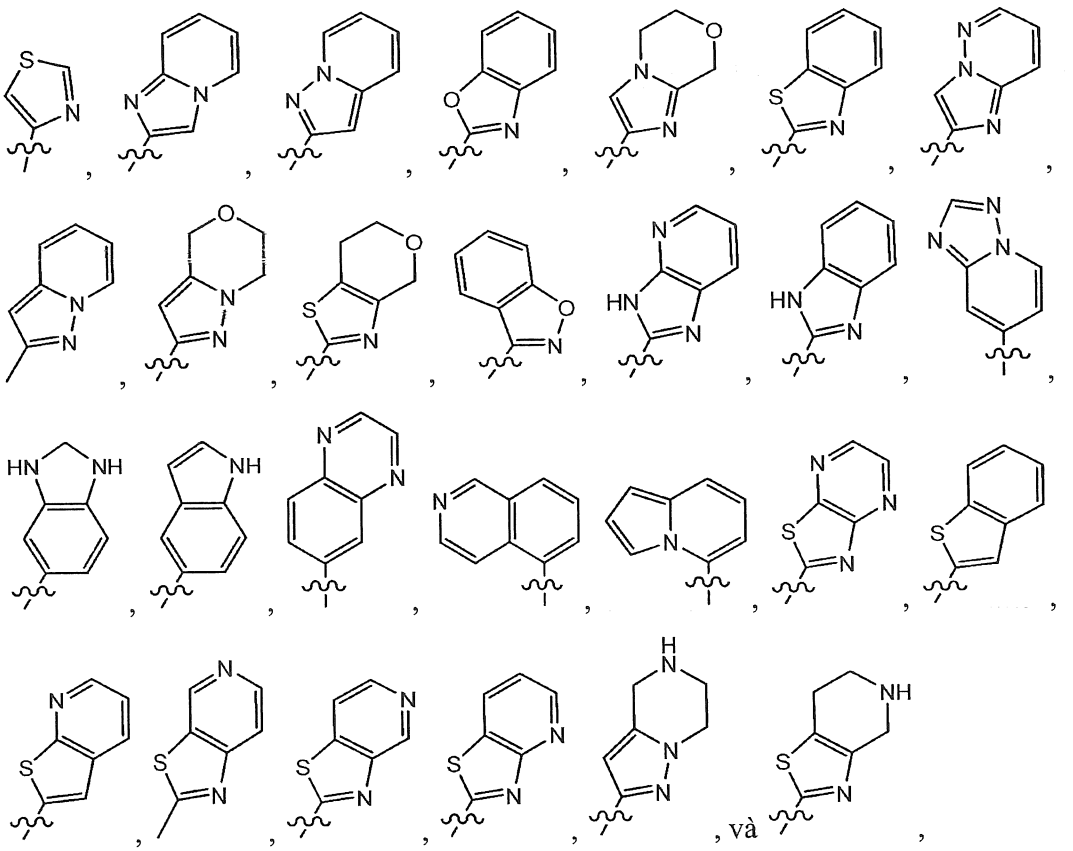
trong đó,
- vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^1; tốt hơn nếu vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1; tốt hơn nữa nếu vòng A là dị vòng được chọn từ


, và


,

trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức (A) chính, và trong đó dị vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;
- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydrogen, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydrogen, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflomethoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-}

$_4$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{1-6}$alkenyl, arylheteroC$_{1-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl;

trong đó C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu

Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydrogen, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, hoặc -NH_2;

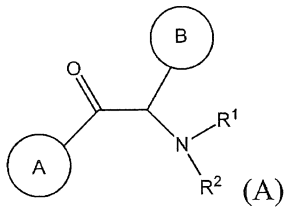
và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6, hoặc 7 cạnh) tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó;

với điều kiện là hợp chất có công thức (A) không phải là

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon (CAS nr. 875860-58-5); hoặc
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 920816-95-1).

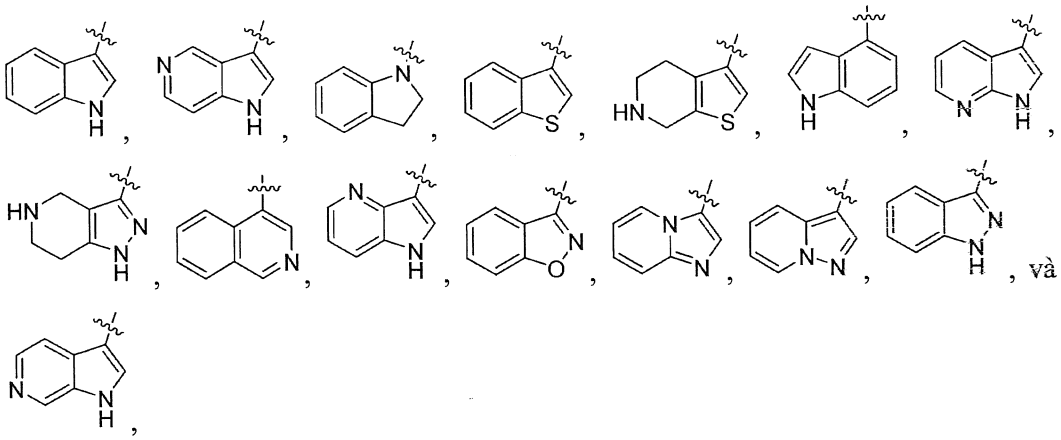
Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) để sử dụng làm thuốc,



(A)

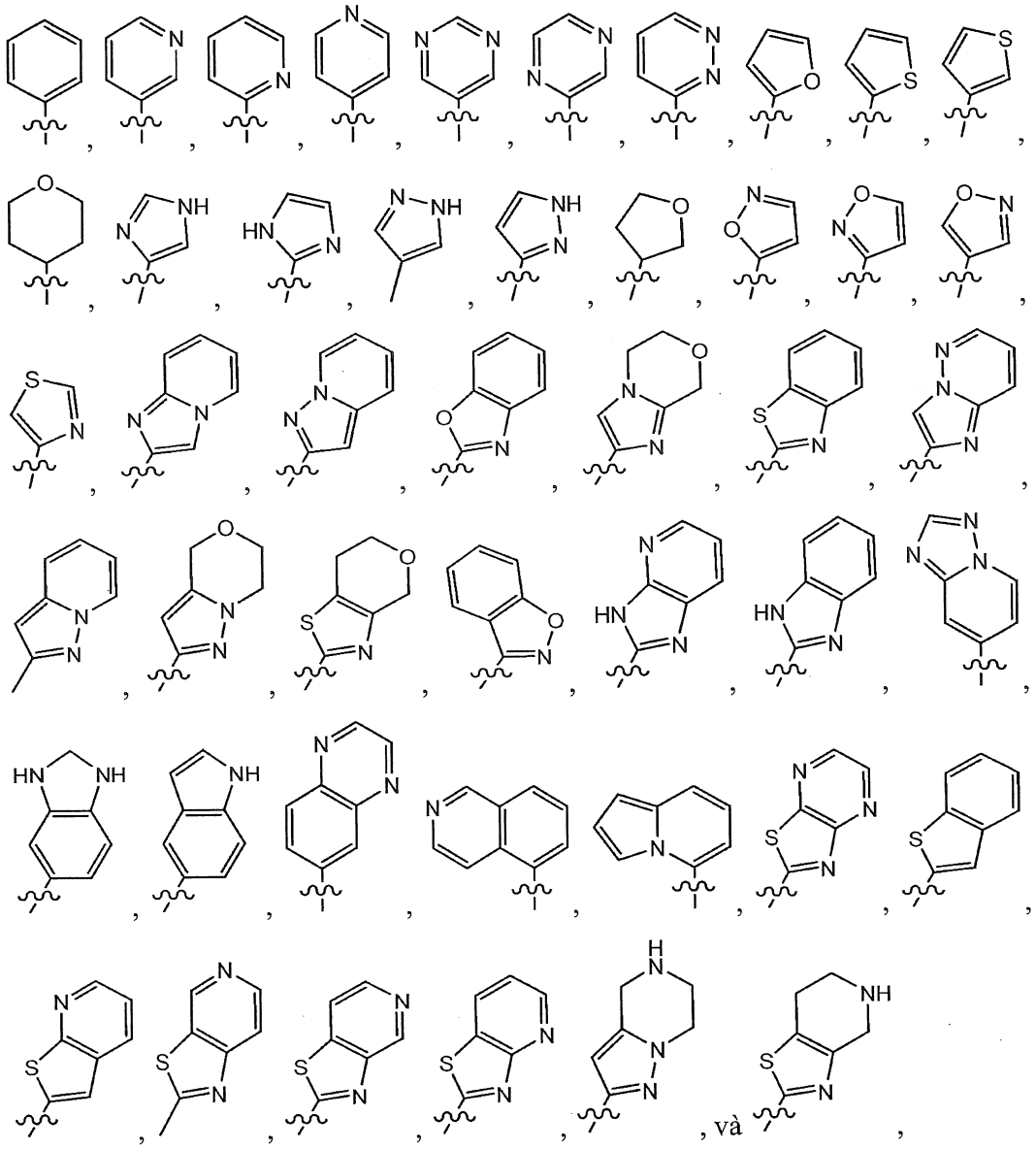
trong đó,

- vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^1; tốt hơn nếu vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1; tốt hơn nữa nếu vòng A là dị vòng được chọn từ


, và

trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl có công thức (A) chính, và trong đó dị vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị

vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro, -C(O)Z^3, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, -C(O)Z^3, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, -NZ^4Z^5, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-}

$_6$alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{1-6}alkenyl, arylheteroC_{1-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba

nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -N$(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -N$(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -N$(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -N$(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

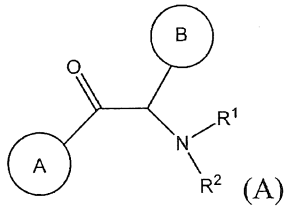
trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-}

$_6$alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, hoặc -NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

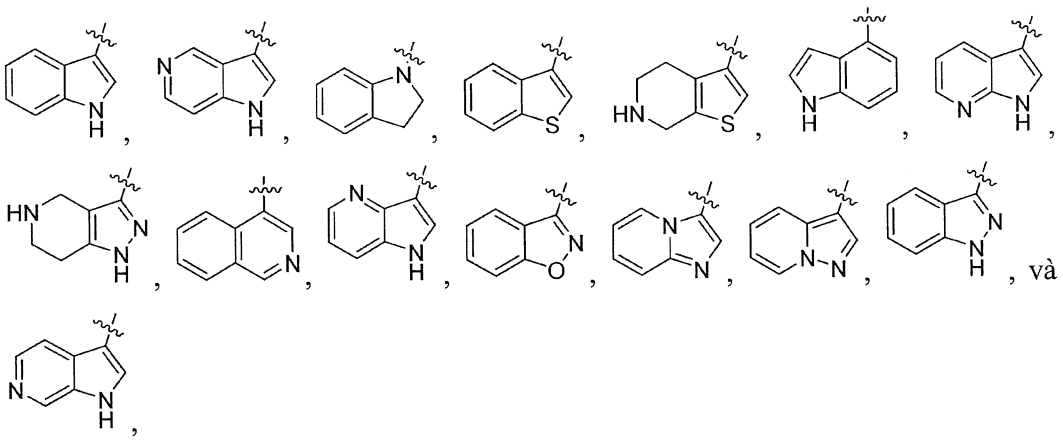
Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc người, tốt hơn nếu nhiễm virut dengue hoặc virut sốt vàng,



(A)

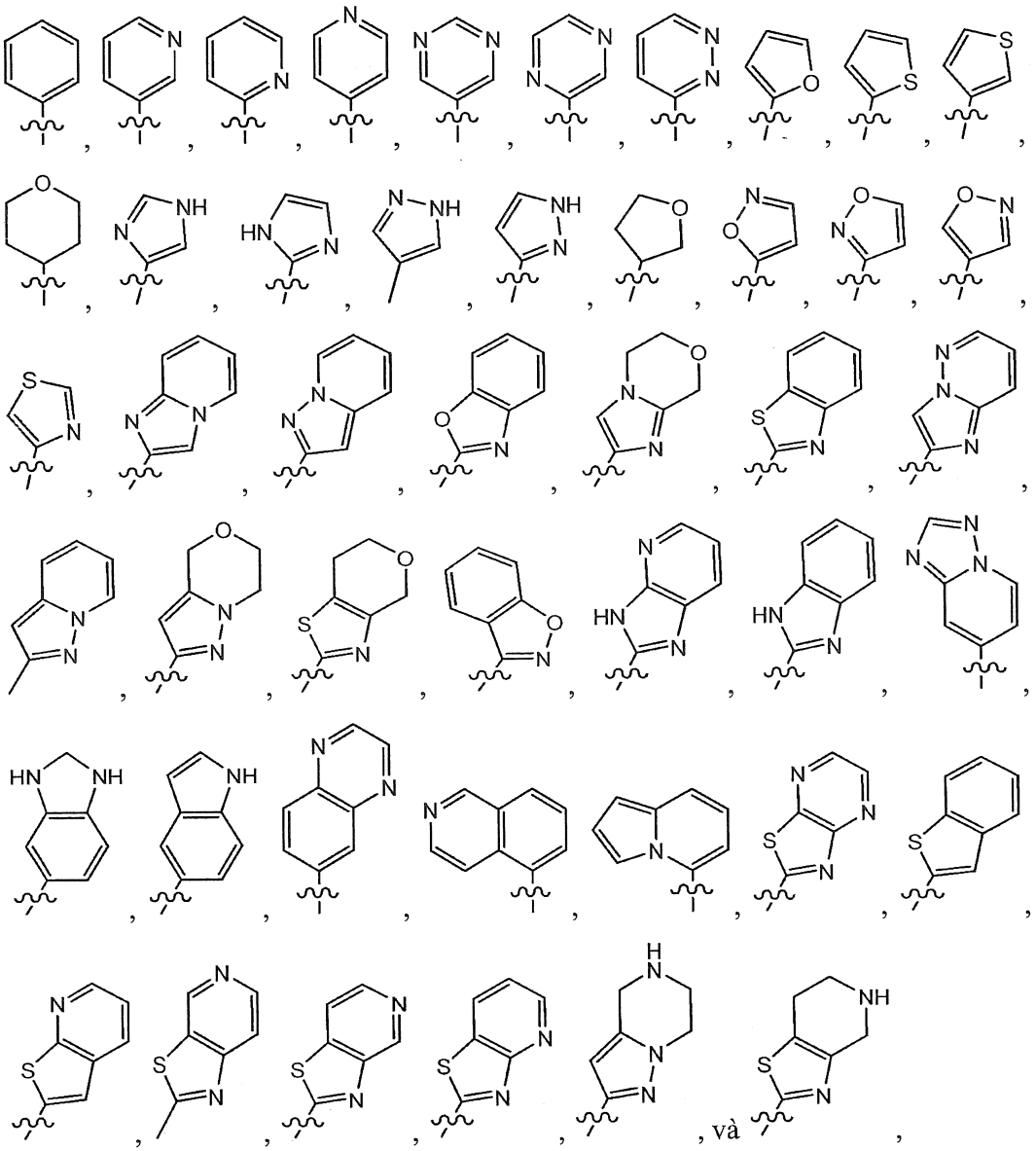
trong đó,

- vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^1; tốt hơn nếu vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1; tốt hơn nữa nếu vòng A là dị vòng được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl có công thức (A) chính, và trong đó dị vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}-

$_6$alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl,

heteroC$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF$_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF$_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{1-6}$alkenyl, arylheteroC$_{1-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl;

trong đó C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và

piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

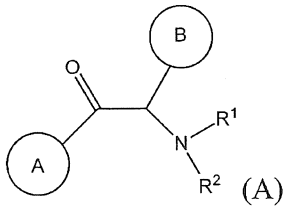
trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S,

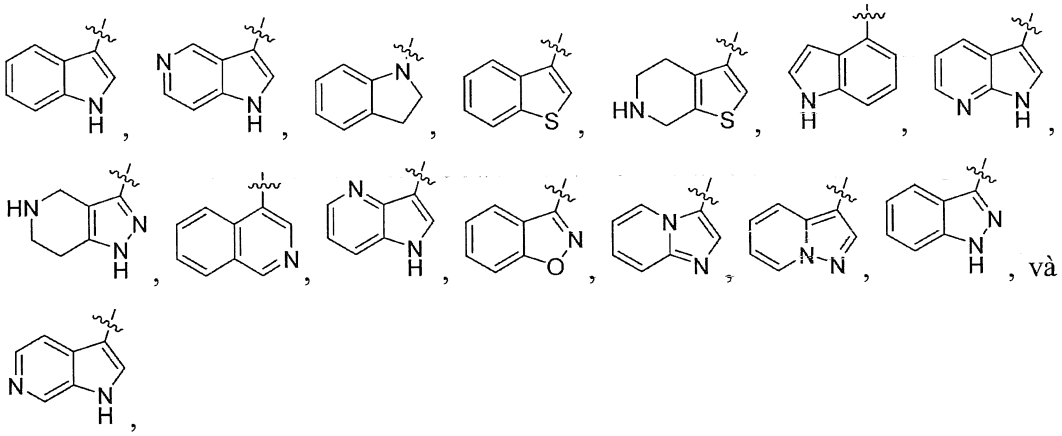
triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH_2;
và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) which tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;
và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (A) để sử dụng trong phòng hoặc điều trị của a flavivirus infection ở động vật, động vật có vú hoặc người, tốt hơn nếu nhiễm virut dengue hoặc virut sốt vàng,

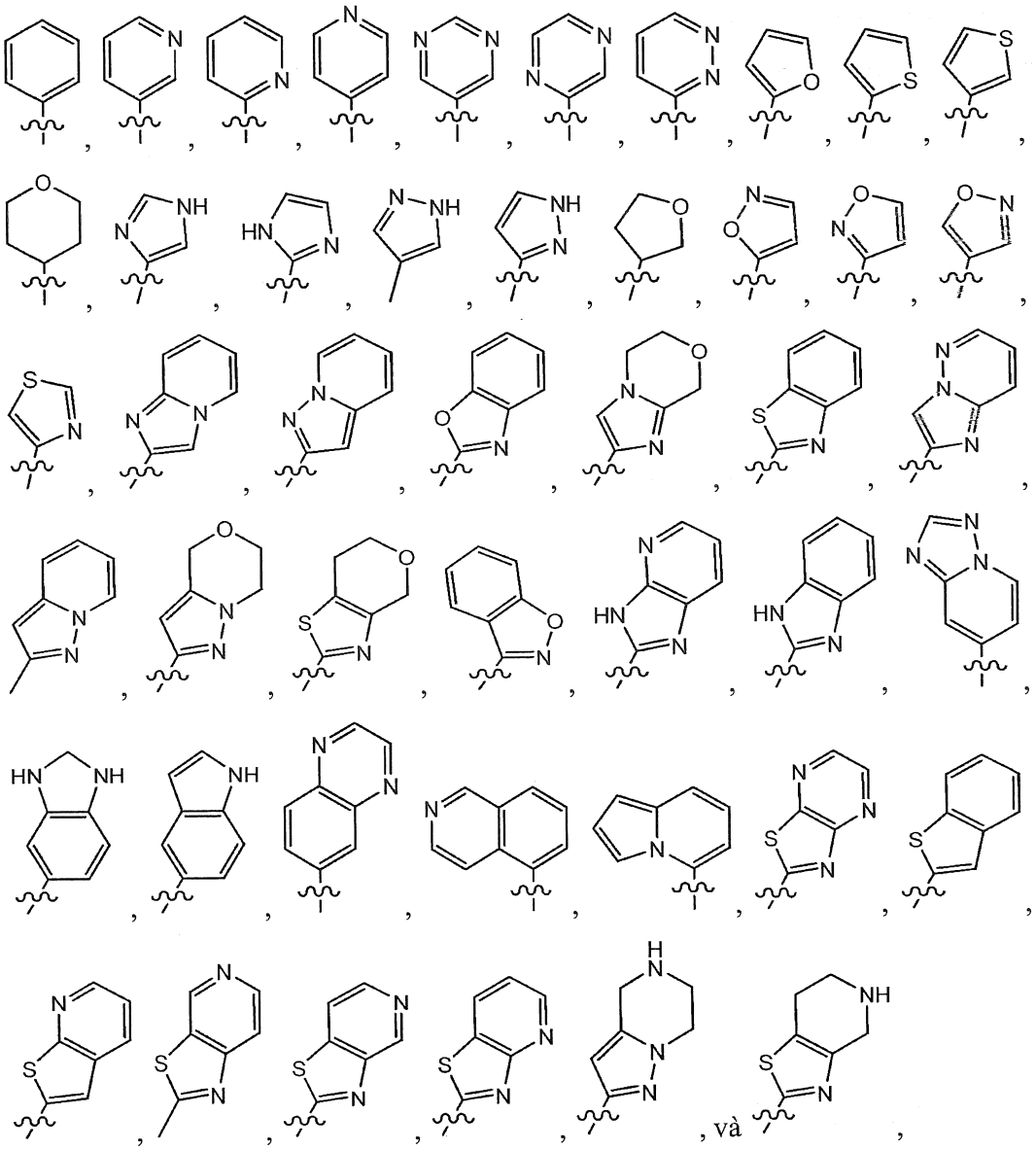


(A)

trong đó,
- vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^1; tốt hơn nếu vòng A là dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1; tốt hơn nữa nếu vòng A là dị vòng được chọn từ


, và

trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl có công thức (A) chính, và trong đó dị vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;
- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}-

$_6$alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl,

heteroC$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF$_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF$_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, -NH$_2$, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, morpholinyl, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{1-6}$alkenyl, arylheteroC$_{1-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, aryl, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl;

trong đó C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -OCF$_3$, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C$_{1-6}$alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C$_{1-6}$alkyl, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, -NH$_2$, và -N(CH$_3$)$_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và

piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

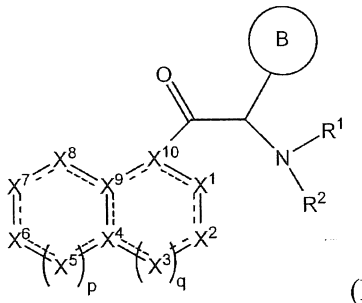
trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S,

triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, hoặc -NH_2;
và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) which tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;
và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo phương án cụ thể của khía cạnh này của sáng chế, hợp chất có cấu trúc có công thức (B),

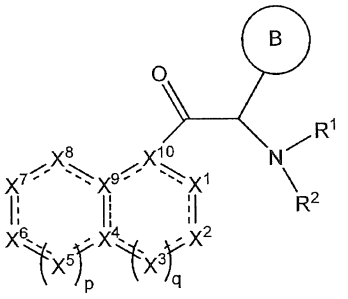


(B)

trong đó vòng B, R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, và Z^5 được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A), và
- mỗi đường chấm là liên kết đôi tùy ý từ đó tối đa 6 đường chấm không liền kề có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 và X^8 độc lập được chọn từ CR^3; NR^4; O; và S;
- mỗi X^4 và X^9 độc lập được chọn từ C; CH; và N;
- X^{10} được chọn từ C; CH; và N; trong đó tối thiểu 5 trong X^1 đến X^{10} được chọn từ CR^3, C hoặc CH;
- p là 0; 1; hoặc 2;
- q là 0; 1; hoặc 2;
- mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydrogen và Z^1;
- mỗi R^4 độc lập được chọn từ hydrogen; hydroxyl; sulfhydryl; -$S(O)Z^2$; -$S(O)_2Z^3$; -$S(O)_2NZ^4Z^5$; triflometyl; -$C(O)Z^3$; -$C(O)OZ^2$; -$C(O)NZ^4Z^5$; -C(O)H; alkyl; alkenyl; alkynyl; heteroalkyl; heteroalkenyl; heteroalkynyl; aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl; hoặc dị vòng-heteroalkynyl;

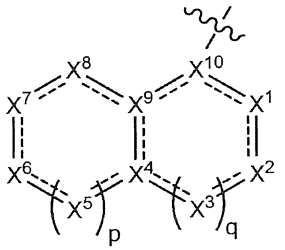
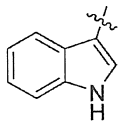
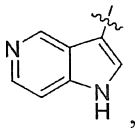
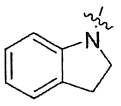
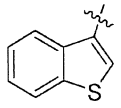
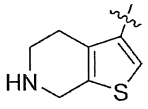
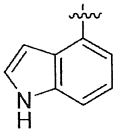
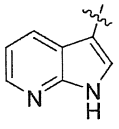
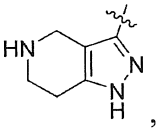
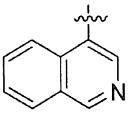
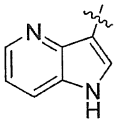
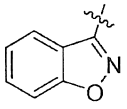
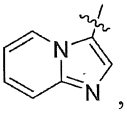
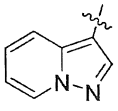
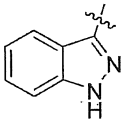
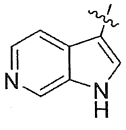
và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, hoặc dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(O)OH hoặc NH_2;
và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó.

Theo phương án cụ thể của khía cạnh này của sáng chế, hợp chất, để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc người; để sử dụng làm thuốc; hoặc ngược lại; có cấu trúc có công thức (B),

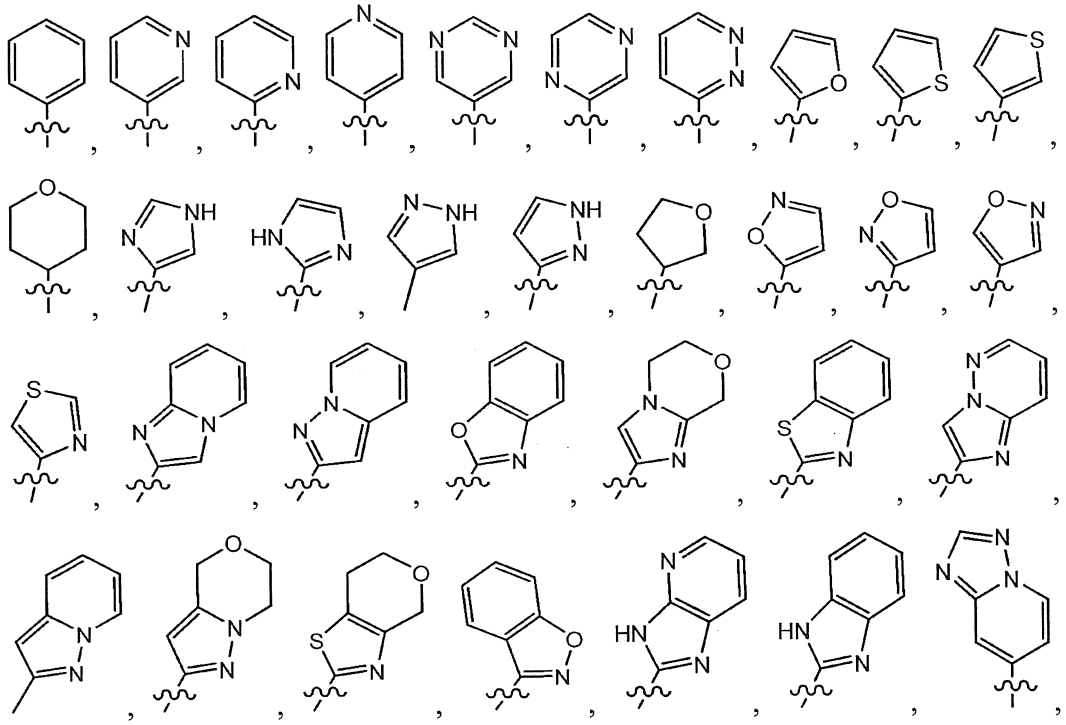


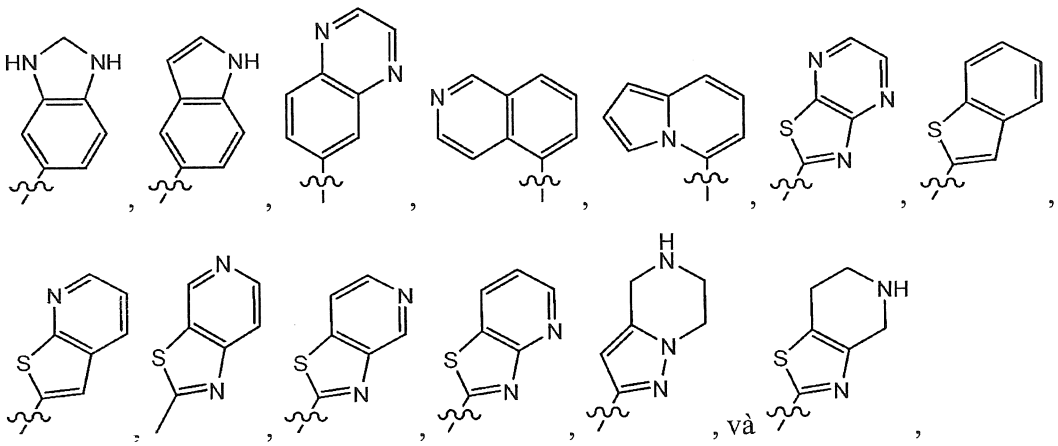
(B)

trong đó
- mỗi đường chấm là liên kết đôi tùy ý từ đó tối đa 6 đường chấm không liền kề có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, và X^8 độc lập được chọn từ CR^3, N, NR^4, O, và S;
- mỗi X^4 và X^9 độc lập được chọn từ C, CH, và N;
- X^{10} được chọn từ C, CH, và N;
do đó ít nhất năm trong số từ X^1 đến X^{10} được chọn từ CR^3, C, và CH; và ít nhất một trong số từ X^1 đến X^{10} là dị nguyên tử;
- p là 0, 1, hoặc 2;
- q là 0, 1, hoặc 2;

- tốt hơn nếu phần  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl of the main formula (B); trong đó moiety tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (B) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ alkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó alkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu alkyl, xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và alkyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, và heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydrogen và Z^1;

- mỗi R^4 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, sulfhydryl, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu R^4 độc lập được chọn từ hydro, -

$S(=O)_2Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, alkyl, và heteroalkyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(O)O$alkyl, và $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, –O-alkyl;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, alkyl, heteroalkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, alkyl, heteroalkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-alkyl;

và trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)O$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-alkyl; tốt hơn nếu alkyl, heteroalkyl, aryl,

dị vòng, và dị vòng-alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)Oalkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-alkyl; tốt hơn nữa nếu alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)Oalkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ alkyl, aryl, và dị vòng-alkyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu

Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, alkyl, và dị vòng;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(=O)OH, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl và $-N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, xycloalkyl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl, và xycloalkyl;

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl, và dị vòng-heteroalkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc $-NH_2$;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) which tùy ý được thế bằng alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-alkyl, $-OCF_3$, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc $-NH_2$;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó;

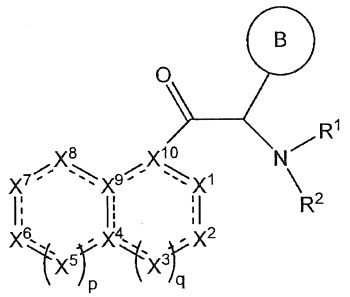
với điều kiện là hợp chất có công thức (B) không phải là

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr.

1211427-21-2);

- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon (CAS nr. 875860-58-5); hoặc
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 920816-95-1).

Theo phương án cụ thể của khía cạnh này của sáng chế, hợp chất, để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc người; để sử dụng làm thuốc; hoặc bản thân nó; có cấu trúc có công thức (B),



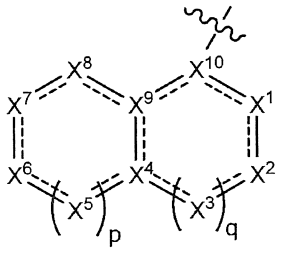
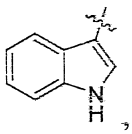
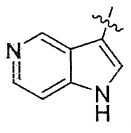
(B)

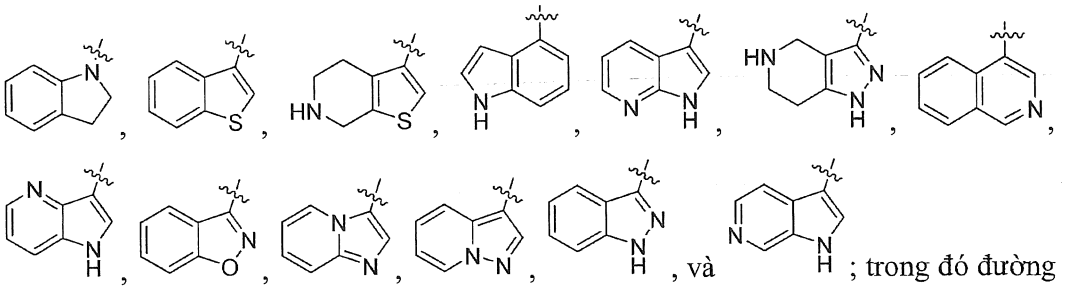
trong đó

- mỗi đường chấm là liên kết đôi tùy ý từ đó tối đa 6 đường chấm không liền kề có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, và X^8 độc lập được chọn từ CR^3, N, NR^4, O, và S;
- mỗi X^4 và X^9 độc lập được chọn từ C, CH, và N;
- X^{10} được chọn từ C, CH, và N;

do đó ít nhất năm trong số X^1 đến X^{10} được chọn từ CR^3, C, và CH; và ít nhất một trong số X^1 đến X^{10} là dị nguyên tử;

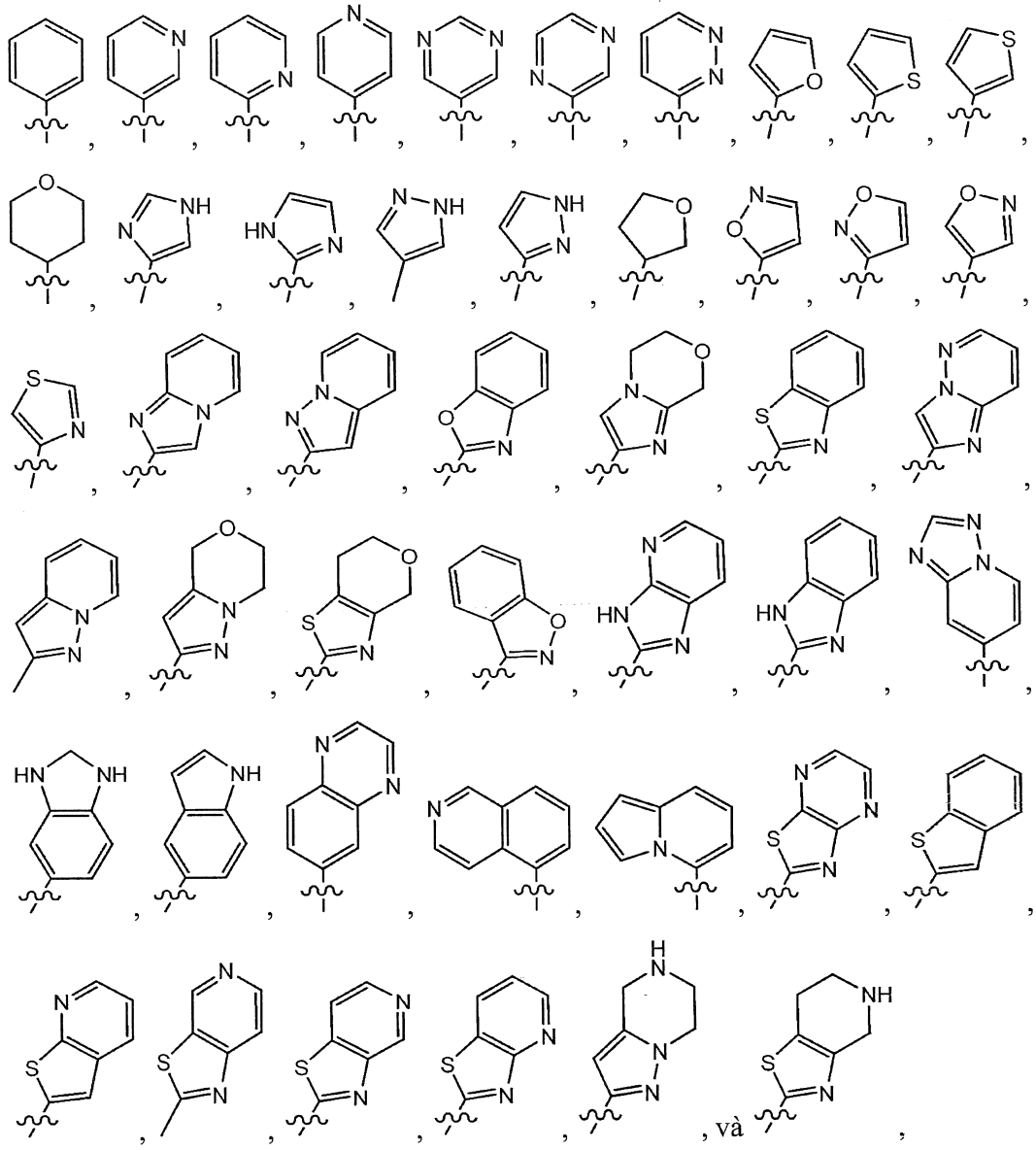
- p là 0, 1, hoặc 2;
- q là 0, 1, hoặc 2;

- tốt hơn nếu phần  được chọn từ  ,  ,



; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl có công thức (B) chính; trong đó mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (B) chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, $-C(O)Z^3$, và C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, và heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydrogen và Z^1;

- mỗi R^4 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, sulfhydryl, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^4 độc lập được chọn từ hydro, $-S(=O)_2Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6}alkyl, và heteroC_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}-

$_6$alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, và -$N(CH_3)_2$, -NH_2, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -$NZ^4S(=O)_2Z^2$, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, -$NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -$NZ^4S(=O)_2Z^2$, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)_2Z^2$, -$NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, Z^{1b}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm

thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{1-6}alkenyl, arylheteroC_{1-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}-

$_6$alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH hoặc -NH_2;

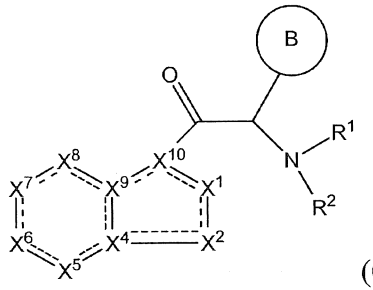
và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) which tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó;

với điều kiện là hợp chất có công thức (B) không phải là

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon (CAS nr. 875860-58-5); hoặc
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 920816-95-1).

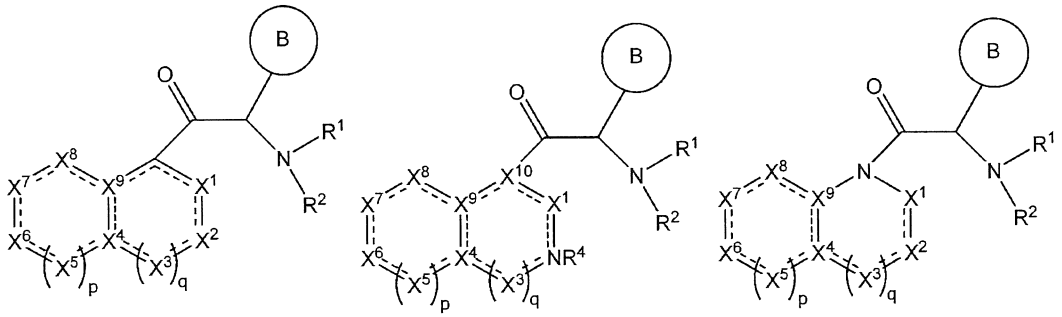
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (C),



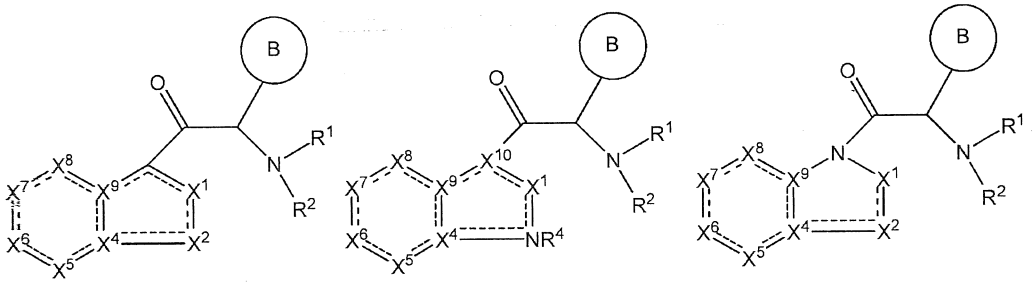
(C)

trong đó vòng B, R^1, R^2, đường chấm chấm, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và X^{10} được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A) và (B).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (D), (D1), (D2), (D3), (D4), hoặc (D5),



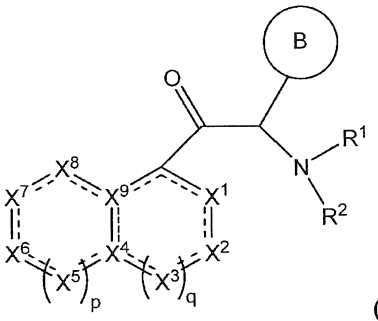
(D) (D1) (D2)



(D3) (D4) (D5)

trong đó vòng B, R^1, R^2, the đường chấms, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và X^{10} được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A) và (B).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (D),

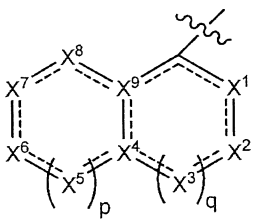
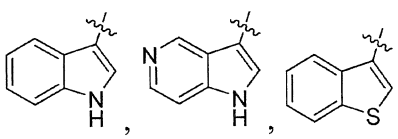


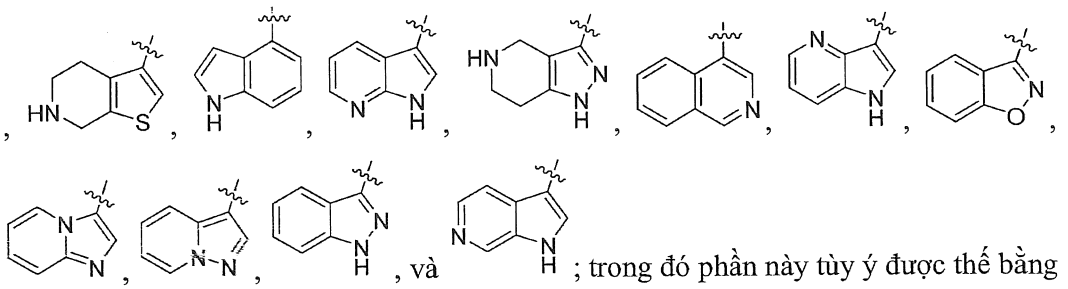
(D)

trong đó

- mỗi đường chấm là liên kết đôi tùy ý từ đó tối đa 6 đường chấm không liền kề có thể tạo thành liên kết đôi;
- mỗi X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, và X^8 độc lập được chọn từ CR^3, N, NR^4, O, và S;
- mỗi X^4 và X^9 độc lập được chọn từ C, CH, và N;

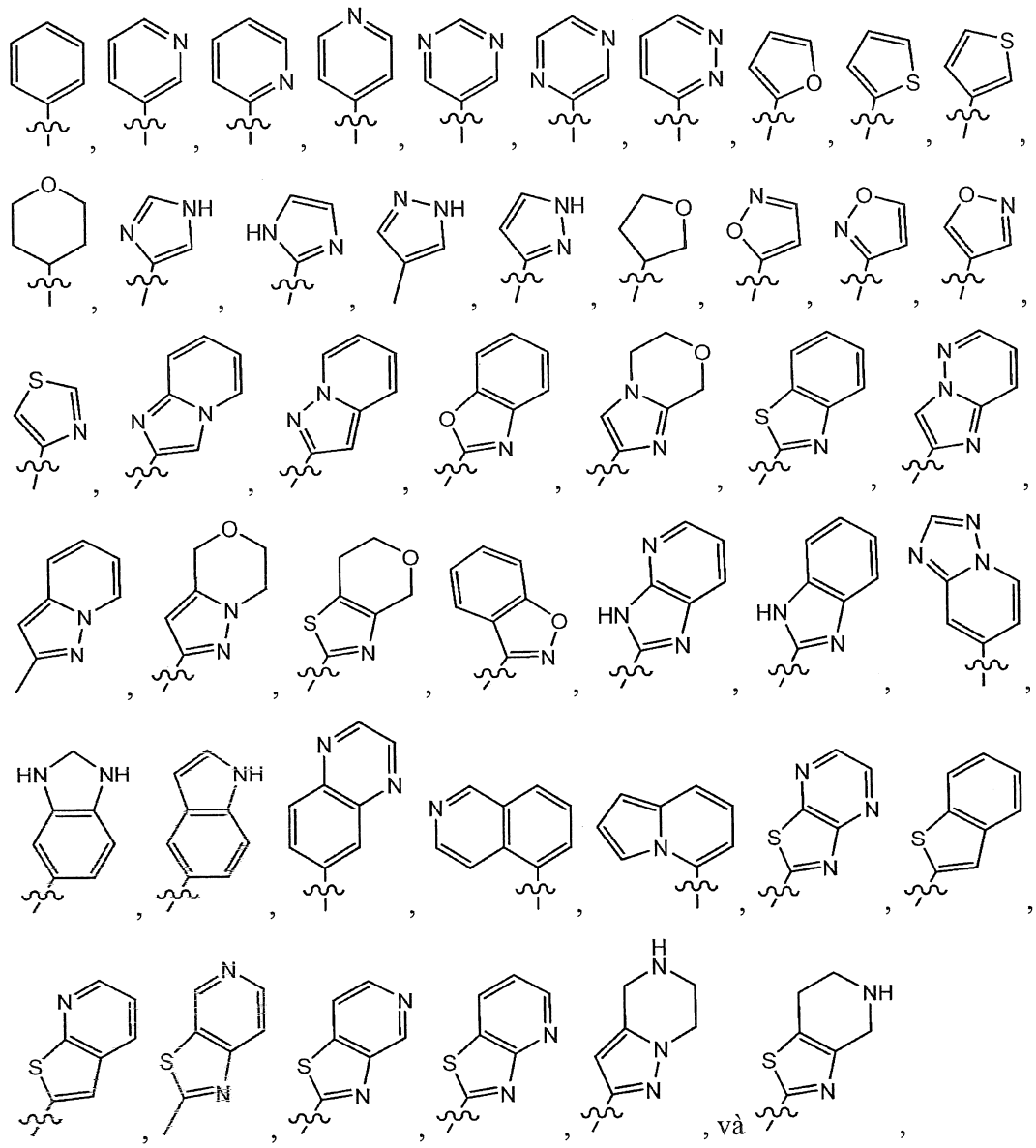
do đó ít nhất năm trong số X^1 đến X^9 được chọn từ CR^3, C, và CH; và ít nhất một trong số X^1 đến X^9 là dị nguyên tử;

- p là 0, 1, hoặc 2;
- q là 0, 1, hoặc 2;
- tốt hơn nếu phần  được chọn từ 



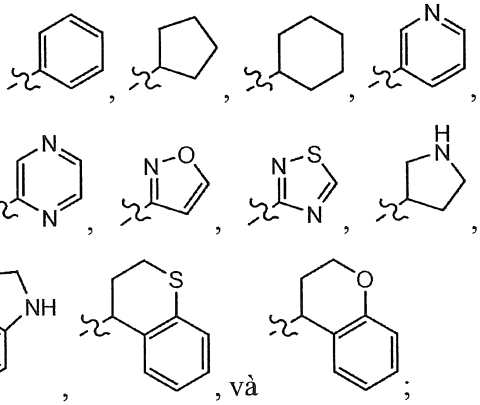
một hoặc hai Z^1;

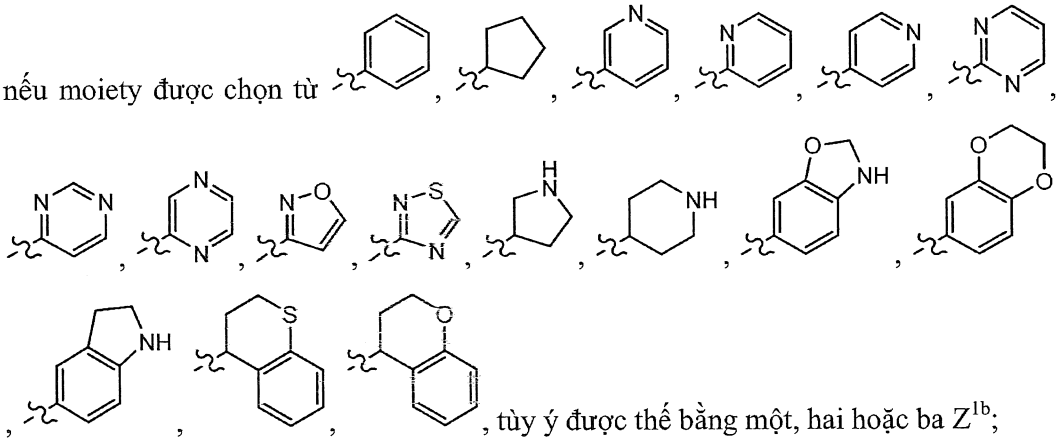
- vòng B được chọn từ aryl và dị vòng, trong đó aryl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a}; tốt hơn nếu vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức (A)

chính, và trong đó vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6} alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu R^1 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng; tốt hơn nữa nếu R^1 C_{1-6}alkyl, hoặc phần được chọn từ  ;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkenyl, C_{3-7}xycloalkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nữa nếu moiety được chọn từ  , tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- Z^{1b}, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế

được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH,, -NHCH$_3$; -N(CH$_3$)$_2$, -S(O)$_2$C$_{1-4}$alkyl, và –O-C$_{1-6}$alkyl;

- R^2 được chọn từ hydro, -C(O)Z^3, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, và heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu R^2 được chọn từ hydro, -C(O)Z^3, và C$_{1-6}$alkyl;

và trong đó C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, và heteroC$_{2-6}$alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c}; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1c};

- mỗi R^3 độc lập được chọn từ hydrogen và Z^1;

- mỗi R^4 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, sulfhydryl, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2$Z^3, -S(=O)$_2$NZ^{4}Z^5, triflometyl, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^{4}Z^5, -C(=O)H, C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl; tốt hơn nếu R^4 độc lập được chọn từ hydro, -S(=O)$_2$Z^3, -C(=O)OZ^2, C$_{1-6}$alkyl, và heteroC$_{1-6}$alkyl;

và trong đó C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, aryl, dị vòng, arylC$_{1-6}$alkyl, arylC$_{2-6}$alkenyl, arylC$_{2-6}$alkynyl, arylheteroC$_{1-6}$alkyl, arylheteroC$_{2-6}$alkenyl, arylheteroC$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-C$_{1-6}$alkyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkenyl, dị vòng-C$_{2-6}$alkynyl, dị vòng-heteroC$_{1-6}$alkyl, dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkenyl, và dị vòng-heteroC$_{2-6}$alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C$_{1-6}$alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$alkynyl, heteroC$_{1-6}$alkyl, heteroC$_{2-6}$alkenyl, heteroC$_{2-6}$alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF$_3$, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, và -N(CH$_3$)$_2$, -NH$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, –O-C$_{1-6}$alkyl; tốt hơn nếu C$_{1-6}$alkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ -C(=O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$alkyl, và -N(CH$_3$)$_2$, -NH$_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$alkyl, –O-C$_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2$Z^3, -S(=O)$_2$NZ^{4}Z^5, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^{4}Z^5, -NZ^{4}S(=O)$_2$Z^2, -NZ^{4}C(=O)Z^2, -NZ^{4}C(=O)-OZ^2, -NZ^{4}C(=O)NZ^{4}Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^{4}Z^5, -C(=O)H, C$_{1-}$

$_{6}$alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^1, Z^{1a}, và Z^{1c} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{1-6}alkenyl, arylheteroC_{1-6}alkynyl, dị

vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl; tốt hơn nữa nếu Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, và aryl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế

được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl và dị vòng tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl; tốt hơn nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, heteroC_{1-6}alkyl, heteroC_{2-6}alkenyl, heteroC_{2-6}alkynyl, aryl, dị vòng, arylC_{1-6}alkyl, arylC_{2-6}alkenyl, arylC_{2-6}alkynyl, arylheteroC_{1-6}alkyl, arylheteroC_{2-6}alkenyl, arylheteroC_{2-6}alkynyl, dị vòng-C_{1-6}alkyl, dị vòng-C_{2-6}alkenyl, dị vòng-C_{2-6}alkynyl, dị vòng-heteroC_{1-6}alkyl, dị vòng-heteroC_{2-6}alkenyl, và dị vòng-heteroC_{2-6}alkynyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, hoặc -NH_2;

và trong đó Z^4 và Z^5 có thể cùng nhau để tạo thành dị vòng (5, 6 hoặc 7 cạnh) which tùy ý được thế bằng C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, hydroxyl, halogen, -SH, triflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, xyano, nitro, -C(=O)OH, hoặc -NH_2;

và chất đồng phân (cụ thể chất đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, muối (cụ thể muối dược dụng) hoặc tiền dược chất của nó;

với điều kiện là hợp chất có công thức (D) không phải là

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon (CAS nr. 875860-58-5); hoặc
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 920816-95-1).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế không phải là một trong các hợp chất sau:

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon (CAS nr. 875860-58-5); hoặc
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 920816-95-1).

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế không phải là một hợp chất bất kỳ nào sau đây:

- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- N-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-2-metyl-propanamit (CAS nr. 1294813-77-6);
- N-[4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metoxyphenyl]-axetamit (CAS nr. 1287503-18-7);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

(CAS nr. 1241127-58-1);

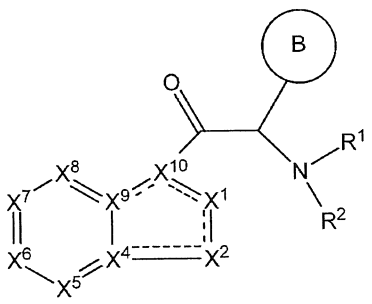
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzamide (CAS nr. 1062257-51-5);
- N-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-2,2-dimetyl-propanamit (CAS nr. 1062132-16-4);
- N-[3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-axetamit (CAS nr. 1030735-63-7);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- N-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-axetamit (CAS nr. 1013712-88-3);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1012956-97-6);
- N-[2-clo-4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-axetamit (CAS nr. 1011120-58-3);

- 1-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metoxyphenyl]-2-pyrolidinon (CAS nr. 1011119-79-1);
- N-xyclopropyl-4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzamide (CAS nr. 1011113-94-2);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 1-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-2-pyrolidinon (CAS nr. 924713-83-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 1-[3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]-2-pyrolidinon (CAS nr. 920952-63-2);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N-metyl-benzamit (CAS nr. 920672-79-3);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);

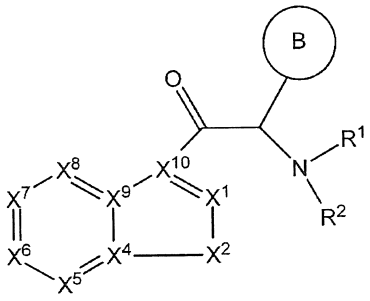
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- N-xyclopropyl-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzamit (CAS nr. 878577-28-7);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-(4-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)phenyl)isobutyramide;
- 2-((benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)(metyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 3-(3-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)propyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-dion;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-3-yl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 3-(3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)propyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(2,3,4-trimetoxybenzyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-N-(3,4-diflophenyl)axetamit;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(furan-2-yl)etylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one;
- 2-(1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)etylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)(metyl)amino)-N-(4-metoxyphenyl)axetamit;
- 2-(2-(2-flophenoxy)etylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((2,3-dimetoxybenzyl)(metyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,4-dimetoxybenzyl)(metyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(2-(thiophen-2-yl)etylamino)etanon;

- 2-(1-(furan-2-yl)etylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-2-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((tetrahydrofuran-2-yl)metylamino)etanon;
- 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1-(thiophen-2-yl)etylamino)etanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-2-ylmetylamino)etanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(furan-2-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-N-(2,6-dimetylphenyl)axetamit;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylmetylamino)etanon;
- 2-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(thiophen-2-ylmetylamino)etanon; hoặc
- 2-(furan-2-ylmetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon.

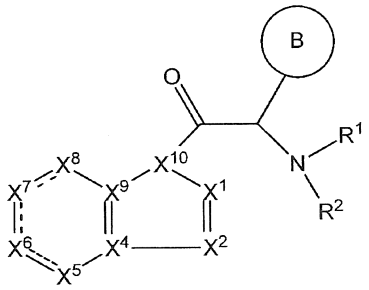
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (E), (E1), hoặc (E2),



(E)



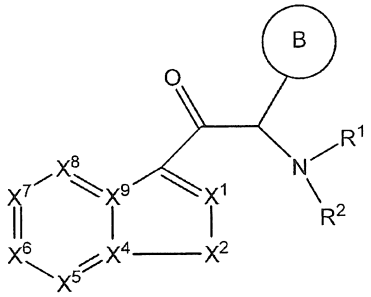
(E1)



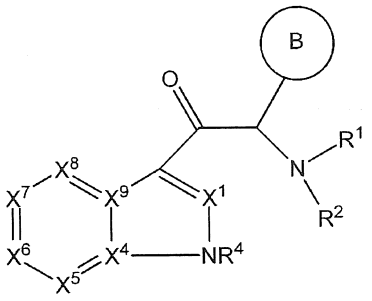
(E2)

trong đó vòng B, R^1, R^2, đường chấm chấm, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và X^{10} được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A) và (B).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (F) hoặc (F1),



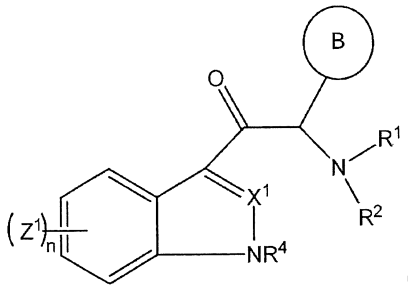
(F)



(F1)

trong đó vòng B, R^1, R^2, the đường chấms, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và Z^4 được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A) và (B).

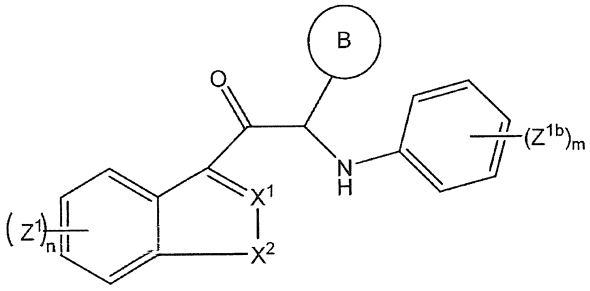
Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (G),



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, X^1, Z^1, và R^4 được xác định trong một phương án bất kỳ có công thức (A) và (B) và trong đó n được chọn từ 0; 1; 2 và 3.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (H),

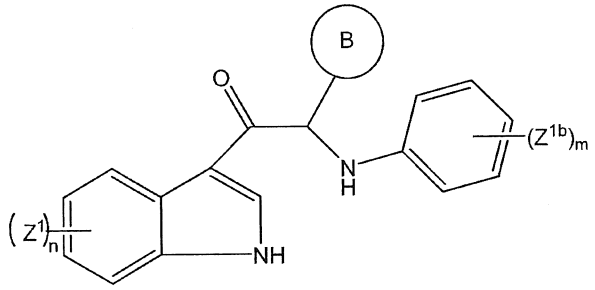


(H)

trong đó

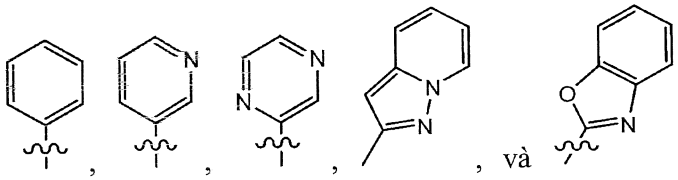
- vòng B, mỗi Z^1, và mỗi Z^{1b}, độc lập là như được mô tả ở một phương án bất kỳ có công thức (A); tốt hơn nếu Z^{1b} nằm ở vị trí meta hoặc para; tốt hơn nếu vòng B không phải là phenyl không được thế;
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3;
- n được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và
- X^1 và X^2, được mô tả ở một phương án bất kỳ có công thức (B).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (I),



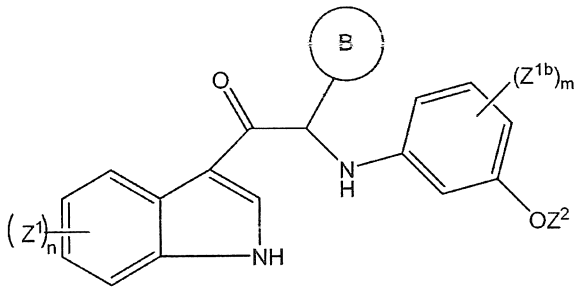
(I)

trong đó

- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được mô tả ở phương án bất kỳ có công thức (A);
- tốt hơn nếu vòng B được chọn từ aryl và heteroaryl; tốt hơn nữa nếu vòng B được chọn từ  ; trong đó aryl, heteroaryl, và vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy; tốt hơn nữa nếu aryl được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy;
- tốt hơn nếu Z^1 là hydro, halogen, hoặc C_{1-4}alkyl;
- tốt hơn nếu Z^{1b} là C_{1-4}alkoxy, $-OCH_2CH_2OH$, hydro, $-CH_2-OH$;

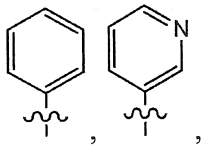
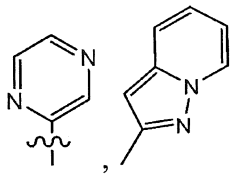
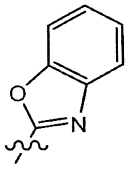
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3; tốt hơn nếu m được chọn từ 1 và 2;
- n được chọn từ 0, 1, 2, và 3; tốt hơn nếu n được chọn từ 0 và 1.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có cấu trúc có công thức (J),

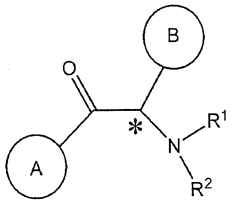


(J)

trong đó

- Z^1 là hydro, halogen, hoặc C_{1-4}alkyl;
- n được chọn từ 0 và 1;
- vòng B là aryl và heteroaryl; tốt hơn nữa nếu vòng B được chọn từ  ,  , , và  ; trong đó aryl, heteroaryl, và vòng được mô tả có thể tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy; tốt hơn nữa nếu aryl được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy;
- Z^{1b} là C_{1-4}alkoxy, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2-OH$;
- m được chọn từ 0 và 1; và
- Z^2 là C_{1-4}alkyl.

Hợp chất theo sáng chế ít nhất có một tâm không đối xứng ở nguyên tử cacbon được thế bằng vòng B, như được thể hiện dưới đây với dấu sao trên công thức (A). tâm bất đối này có thể xảy ra ở cấu hình R hoặc S. Theo một phương án được ưu tiên, tâm bất đối này ở cấu hình R. Theo một phương án được ưu tiên khác, tâm bất đối này ở cấu hình S.



Theo một phương án cụ thể, vòng A là heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^1. Theo một phương án cụ thể, vòng A được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 indolyl, benzothienyl, pyrrolopyridinyl, pyridinimidazolyl, indazolyl, tetrahydropyridinthienyl, pyrazolepyridinyl và indolinyl. Trong một phương án cụ thể hơn, vòng A được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 indolyl và indolinyl. Cụ thể hơn nữa, vòng A được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^1 indol-3-yl và indolin-1-yl.

Theo một phương án cụ thể theo sáng chế, vòng A không được chọn từ indolin-1-yl.

Theo một phương án cụ thể, vòng B được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} phenyl; pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, pyridinpyrolyl, pyrazolepyridinyl, benzpyrolyl, triazinyl, purinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, dihydroimidazooxazinyl và pteridinyl. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} phenyl; và pyridyl.

Theo một phương án cụ thể, vòng B là dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a}. Theo một phương án cụ thể, vòng B được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} aryl và heteroaryl. Trong một phương án cụ thể hơn vòng B là heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a}.

Theo một phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, pyridinpyrolyl, pyrazolepyridinyl, benzpyrolyl, triazinyl, purinyl,

quinoxalinyl, quinazolinyl, và pteridinyl.

Theo một phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a} pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, furyl, thienyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, pyridinimidazolyl, benzopyrolyl, pyrazolepyridinyl và quinoxalinyl.

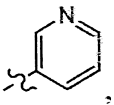
Theo một phương án cụ thể, vòng B không phải là phenyl không được thế.

Theo một phương án cụ thể, R^2 được chọn từ hydrogen và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1c} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^2 được chọn từ hydrogen và alkyl (cụ thể hơn C_{1-3}alkyl) . Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^2 được chọn từ hydro, metyl, etyl, và propyl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; arylalkyl; arylalkenyl; arylalkynyl; dị vòng-alkyl; dị vòng-alkenyl; dị vòng-alkynyl; arylheteroalkyl; arylheteroalkenyl; arylheteroalkynyl; dị vòng-heteroalkyl; dị vòng-heteroalkenyl; dị vòng-heteroalkynyl; và trong đó aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl, dị vòng-alkynyl, arylheteroalkyl, arylheteroalkenyl, arylheteroalkynyl, dị vòng-heteroalkyl, dị vòng-heteroalkenyl và dị vòng-heteroalkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; W-aryl; và W-dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, W-aryl, và W-dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}; và trong đó W được chọn từ C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkenyl, C_{1-3}alkynyl, C_{1-3} heteroalkyl, C_{1-3} heteroalkenyl và C_{1-3} heteroalkynyl.

Theo một phương án cụ thể, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; W-aryl; và W-dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, W-aryl, và W-dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}; và trong đó W được chọn từ C_{1-3}alkyl.

Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ aryl; dị vòng; -CH_2-aryl; và –CH_2-dị vòng; trong đó aryl, dị vòng, -CH_2-aryl và –CH_2-dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}. Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ phenyl và pyridin, không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ phenyl và  , không được thế hoặc

được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}

Phương án rất cụ thể của sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

- 2-((3-etoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((4-clo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)etanon;
- 2-((3-clophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,4-diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-flophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometyl)phenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-flo-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylamino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-4-ylamino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)(metyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-4-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metylisoxazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(furan-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-3-yl)etanon;
- 2-(1*H*-imidazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrimidin-5-yl)etanon;
- 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;

- 2-((2-hydroxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((thiophen-2-ylmetyl)amino)etanon;
- 2-((furan-2-ylmetyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzonitrile;
- 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitrile;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(quinoxalin-6-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((2,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((2,3-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 3-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitrile;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-etylphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(isoquinolin-5-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(quinoxalin-6-ylamino)etanon;
- 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*,*N*-dimetylbenzamit;
- 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*-metylbenzensulfonamit;
- 1-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 6-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-one;
- 2-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 5-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one;
- 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)benzonitrile;

- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzamit;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- etyl 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoate;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- axit 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoic;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrimidin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(5-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- metyl 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-6-carboxylat;
- 2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-(5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(thiazol-4-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-6-carboxylat;
- 1-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxypyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 2-(3-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 1-(5-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-6-carbonitrile;
- 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-6-carbonitrile;
- 2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-indol-5-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-metylisoxazol-5-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etanon;
- 1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)acetic axit;
- 2-(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 2-(5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-(6-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 2-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- etyl 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)acetate;
- 1-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)-2-(dimetylamino)-*N*-(3-metoxyphenyl)axetamit;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 4-(2-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitrile;
- 2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)etanon;
- 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-5-carbonitril;
- 2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-indole-5-sulfonamit;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-2-flobenzonitril;
- 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-3,5-diflobenzonitril;

- 1-(6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-6-carboxylic;
- 1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*m*-tolyl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon;
- 1-(6-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-(2-hydroxyetoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-5-carboxylat;
- axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indole-5-carboxylic;
- 2-(2-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(5-flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(5-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril;
- 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- *tert*-butyl (2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat;
- 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((2-flopyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1-(etylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

- 1-(5-flo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-(6-flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon:
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(piperidin-4-ylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 4-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-2-metoxybenzonitril;
- 1-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- *tert*-butyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua;
- 1-(7-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1,5-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c]*pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(5-((dimetylamino)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(4-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon;

- 4-(1-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-morpholino-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-((3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1-(2-(*tert*-butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((5-etoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-isopropoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((5-etylpyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 2-(6-etoxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-etoxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((5,6-dimetoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((6-(dimetylamino)-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((6-etoxy-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 4-(1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxy-6-(metylamino)pyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(6-metoxy-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-isopropoxypyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-((5-(diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(metylamino)pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazin-2-yl)etanon;
- 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazole-5-carbonitril;

- 2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazole-6-carbonitril;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;

- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (-)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- (+)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 3-metoxy-5-((2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl acetate;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(isoquinolin-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylpyridin-3-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-2-yl)etanon;
- 2-(6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 5-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)picolinonitrile;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)etanon;

- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridazin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((2,6-dimetoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon;
- 2-(5-flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- (-)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- (+)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- (-)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- (+)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- (-)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (+)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-(6-flopyridin-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;

- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((2-flo-3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon;
- 2-((4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*o*-tolyl)etanon;
- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((4-flo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-hydroxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3-(3-hydroxypropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl acetate;
- 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3-hydroxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- etyl 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoate;
- 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;

- 3-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl acetate;
- 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat;
- 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat;
- 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-(3-(2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat;
- 2-(5-flopyridin-3-yl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat;
- 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat;
- 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat;
- 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat;

- 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoic axit;
- 2-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 3-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat;
- 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 3-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat;
- 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 3-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat;
- 2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- axit 4-(3-((1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)butanoic;
- 2-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(metylsulfonyl)etyl)phenyl)amino)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)etanon;

- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-((metylsulfonyl)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etanon;
- 2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)-1-(7-(3-aminopropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)etanon;
- 2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- axit 3-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-phenylisoxazol-3-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propanoic;
- 1-(5-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-metyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon;
- 1-metyl-4-((2-(5-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)pyrrolidin-2-on;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-((metylamino)metyl)phenyl)amino)-2-(3-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-(6,7-dihydro-4*H*-pyrano[3,4-*d*]thiazol-2-yl)-2-((3-(2-hydroxyetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-aminoetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanon;
- 2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)etanon;
- 2-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(thiazolo[4,5-*b*]pyrazin-2-yl)etanon;
- 2-(3-((1-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)acetic axit;
- 2-((3-(3-aminopropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(5-(aminometyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(7-(aminometyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)etanon;

- 1-(5-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)etanon;
- 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(metylsulfonyl)etoxy)phenyl)amino)-2-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)amino)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(3-metylpyridin-2-yl)-1-(7-((metylsulfonyl)metyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon; và
- axit 3-(3-(2-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propanoic.

Trong một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả ở khía cạnh đầu tiên có công thức (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) và (G) và tất cả các phương án của nó, để sử dụng làm thuốc.

Trong một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả ở khía cạnh đầu tiên có công thức (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), và tất cả các phương án của chugns, để sử dụng làm thuốc.

Trong một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng làm thuốc để phòng và điều trị bệnh nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc người. Theo một phương án cụ thể, nhiễm flavivirus là nhiễm virut dengue. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây để sản xuất thuốc, theo một phương án cụ thể thuốc này để để phòng và điều trị bệnh nhiễm flavivirus ở động vật, động vật có vú hoặc người.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm comprising hợp chất được mô tả ở trên đây và tất cả các phương án của nó kết hợp với chất mang dược dụng. Dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ công thức (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) và (G)và tất cả các phương án của nó.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả ở trên đây và tất cả các phương án của nó kết hợp với a chất mang dược dụng. Dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ công thức (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), và tất cả các phương án của nó.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp để phòng và điều trị bệnh nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người bao gồm sử dụng cho động vật, động vật có vú hoặc người cần phòng và điều trị này liều hiệu quả của hợp chất của khía cạnh đầu tiên được mô tả ở đây và các phương án của nó.

Vẫn trong một khía cạnh đề cập đến phương pháp để điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm bước cho imin phản ứng với aldehyt dưới điều kiện nghịch chuyển phân cực có mặt chất xúc tác thiazolium để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

- phản ứng với dị vòng dưới điều kiện Friedel Craft để thu được dẫn xuất keton có metylen liền kề với carbonyl,
- phản ứng với keton thu được trước đó dưới các điều kiện halogen hóa để thu được alpha-halogenoketon,
- thế alpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

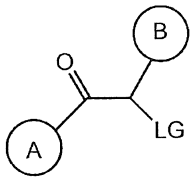
- cho heteroxyclicamin phản ứng với axit 2-halogeno-axetic halua để thu được dẫn xuất alpha-halogenoamit,
- thế alpha-halogenoamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập tới phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

- cho aldehyt phản ứng với imin có mặt chất xúc tác để thu được dẫn xuất beta-aminoketon là hợp chất mong muốn.

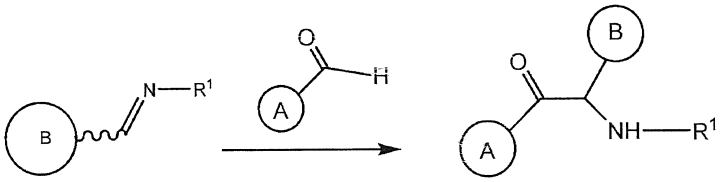
Một phương án của sáng chế đề cập tới phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm bước

– cho hợp chất có công thức (X1) phản ứng với amin R^1R^2NH trong dung môi thích hợp, trong đó vòng A, vòng B, R^1, và R^2 có nghĩa theo một phương án bất kỳ được trình bày ở đây, và LG là nhóm rời chuyển như được biết bởi các chuyên gia trong ngành, tốt hơn nếu được chọn từ clo, brom, và iot; hoặc



(X1)

– cho imim có công thức (X2) phản ứng với aldehyt có công thức (X3) có mặt chất xúc tác và dung môi thích hợp để thu được hợp chất có công thức (A1), trong đó vòng A, vòng B, và R^1, có nghĩa theo một phương án bất kỳ được trình bày ở đây, và với điều kiện là trong vòng A có công thức (X3) và (A1), nguyên tử cacbon liên kết với carbonyl.



(X2) (X3) (A1)

Thuật ngữ "điều trị" được sử dụng ở đây nhằm chỉ việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế cho đối tượng với mục đích mang lại lợi ích phòng hoặc điều

trị thông qua việc ức chế nhiễm virut. Điều trị bao gồm việc làm đảo chiều, thuyên giảm, giảm nhẹ, ức chế sự tiến triển, làm giảm độ nghiêm trọng hoặc phòng bệnh, rối loạn hoặc điều trị hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạng hoặc tình trạng thông qua việc ức chế bệnh nhiễm virut. Thuật ngữ "đối tượng" chỉ động vật hoặc động vật có vú cần điều trị này, như người.

Cần lưu ý rằng thuật ngữ "bao gồm" được sử dụng ở đây, không nên được diễn dịch chỉ giới hạn ở những nghĩa được liệt kê ở dưới đây, nó không loại trừ các yếu tố hoặc các bước khác.

Tham khảo qua bản mô tả này đến "một phương án" hoặc "phương án" nghĩa là đặc tính, cấu trúc hoặc đặc trưng cụ thể được mô tả liên quan đến phương án được bao gồm ở ít nhất một phương án của sáng chế. Do đó sự xuất hiện của cụm từ "theo một phương án" hoặc "trong một phương án" ở nhiều chỗ trong suốt bản mô tả này không nhất thiết tất cả đều chỉ cùng một phương án, nhưng cũng có thể chỉ cùng một phương án. Hơn nữa, các đặc điểm, cấu trúc hoặc đặc trưng cụ thể có thể được kết hợp theo cách thích hợp bất kỳ, là rõ ràng đối với bất kỳ một chuyên gia trung bình nào trong ngành, trong một hoặc nhiều phương án.

Tương tự mô tả các phương án ví dụ của sáng chế, các đặc tính của sáng chế đôi khi được nhóm với nhau trong một phương án, hình theo sáng chế, hình hoặc mô tả của nó với mục đích theo dòng mô tả và hỗ trợ việc hiểu một hoặc nhiều khía cạnh khác nhau của sáng chế.

Trong mỗi định nghĩa sau, số nguyên tử cacbon thể hiện số tối đa các nguyên tử cacbon có mặt tối ưu chung trong nhóm thế hoặc chất liên kết; cần hiểu rằng nếu khoogn có chỉ định nào khác, số nguyên tử cacbon thể hiện số nguyên tử cacbon tối ưu tối đa cho nhóm thế hoặc chất liên kết cụ thể.

Thuật ngữ "nhóm rời chuyển" hoặc "LG" như được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm hóa học dễ bị thay thế bởi một chất ái nhân hoặc bị phân cắt hoặc thủy phân ở điều kiện axit hoặc bazơ. Theo một phương án cụ thể, nhóm rời chuyển được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ, Cl, Br, I) hoặc sulfonat (ví dụ, mesylat, tosylat, triflat).

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" chỉ phần của hợp chất che hoặc làm biến đổi các tính chất của nhóm chức hoặc các tính chất của hợp chất. Cấu trúc hóa học của nhóm bảo vệ khác nhau rất rộng. Một chức năng của nhóm bảo vệ là làm chất trung gian trong việc tổng hợp cơ chất thuốc bố mẹ. Nhóm bảo vệ hóa học và các chiến lược để bảo

vệ/loại bảo vệ đã biết rõ trong ngành. Xem: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Nhóm bảo vệ thường được sử dụng để che tính phản ứng của một số nhóm chức, để hỗ trợ tính hiệu quả của phản ứng hóa học mong muốn, ví dụ tạo và phá vỡ liên kết hóa học theo cách có thứ tự và được dự tính trước. Bảo vệ nhóm chức của hợp chất biến đổi các tính chất vaatjlys khác bên cạnh tính phản ứng của nhóm được bảo vệ, như tính phân cực, tính ưa mỡ (kỵ nước) và các tính chất khác có thể được đo bằng các công cụ phân tích thông thường khác. Các chất trung gian được bảo vệ hóa học bản thân chúng là có hoặc không có hoạt tính sinh học.

Hợp chất được bảo vệ cũng có thể thể hiện các tính chất được biến đổi và trong một số trường hợp được tối ưu in vitro và in vivo, như xuyên qua màng tế bào và khả năng chống lại sự phân hủy hoặc tạo mảnh bởi enzym. Trong vai trò này, hợp chất được bảo vệ có tác dụng điều trị dự kiến có thể được gọi là tiền dược chất. Một chức năng khác của nhóm bảo vệ là biến đổi chất thuốc bố mẹ thành tiền dược chất, nhờ đó chất thuốc bố mẹ được giải phóng nhờ vào sự biến đổi của tiền dược chất in vivo. Bởi vì tiền dược chất hoạt tính có thể hấp thụ hiệu quả hơn chất thuốc bố mẹ, tiền dược chất có thể có hiệu lực lớn hơn so với chất thuốc bố mẹ. Nhóm bảo vệ được loại bỏ in vitro, trong trường hợp là chất trung gian hóa học, hoặc in vivo, trong trường hợp là tiền dược chất. Với chất trung gian hóa học, không đặc biệt quan trọng là sản phẩm thu được sau khi loại bảo vệ, ví dụ, rượu, dạng sinh lý học, mặc dù nói chung mong muốn sản phẩm là không độc về mặt dược học.

Thuật ngữ "hydrocarbyl", "C_{1-18} hydrocarbyl", "nhóm hydrocarbyl" hoặc "nhóm C_{1-18} hydrocarbyl" như được sử dụng ở đây chỉ C_1-C_{18} các hydrocacbon hoặc kết hợp bình thường, bậc hai, bậc ba, không no hoặc no, không thơm, vòng hoặc không vòng của nó. Do đó thuật ngữ này bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl và xycloalkynyl.

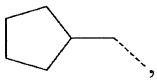
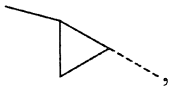
Thuật ngữi "heterohydrocarbyl", "hetero C_{1-18} hydrocarbyl", "nhóm heterohydrocarbyl", "nhóm hetero C_{1-18} hydrocarbyl" hoặc "nhóm hydrocarbyl tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này được chọn từ các nguyên tử bao gồm O, S, và N" như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hydrocarbyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh và do đó bao gồm heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl và dị vòng không

thơm. Do vậy, thuật ngữ này bao gồm ví dụ alkoxy, alkenyloxy, $C_w$alkyl-O-C_{18-w}alkyl, $C_w$alkenyl-O-alkyl, $C_w$alkyl-NH-C_{18-w}alkenyl, trong đó w được chọn từ số bất kỳ từ 1 đến 18.

Thuật ngữ "alkyl" hoặc "C_{1-18} alkyl" như được sử dụng ở đây nghĩa là C_1-C_{18} bình thường, bậc hai hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng (hoặc kết hợp mạch thẳng và vòng), hydrocarbon mạch thẳng hoặc nhánh không có vùng không no. Ví dụ là metyl, etyl, 1-propyl (n-propyl), 2-propyl (iPr), 1-butyl, 2-metyl-1-propyl(i-Bu), 2-butyl (s-Bu), 2-dimetyl-2-propyl (t-Bu), 1-pentyl (n-pentyl), 2-pentyl, 3-pentyl, 2-metyl-2-butyl, 3-metyl-2-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-1-butyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 3-metyl-3-pentyl, 2-metyl-3-pentyl, xyclopropyletylene, metylxyclopropylene, 2,3-dimetyl-2-butyl, xyclopentylmetylene, 3,3-dimetyl-2-butyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-decyl, *n*-undecyl, *n*-dodecyl, *n*-tridecyl, *n*-tetradecyl, *n*-pentadecyl, *n*-hexadecyl, *n*-heptadecyl, *n*-octadecyl, *n*-nonadecyl, *n*-icosyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkyl chỉ C_{1-12} hydrocarbon, cụ thể hơn nữa là C_{1-6} hydrocarbon, cụ thể hơn là C_{1-3} hydrocarbon như được định nghĩa thêm ở trên. Alkyl thích hợp là C_{1-6}alkyl. Một alkyl thích hợp khác là C_{1-4}alkyl.

Thuật ngữ "alkyl không tuần hoàn" hoặc "alkyl mạch thẳng" như được sử dụng ở đây nghĩa là C_1-C_{18} không phải dạng vòng bình thường, bậc hai hoặc bậc ba, mạch thẳng, nhánh hoặc không nhánh, hydrocarbon không có vùng không no. Ví dụ là metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl (iPr), 1-butyl, 2-metyl-1-propyl(i-Bu), 2-butyl (s-Bu), 2-metyl-2-propyl (t-Bu), 1-pentyl (n-pentyl), 2-pentyl, 3-pentyl, 2-metyl-2-butyl, 3-metyl-2-butyl, 3-metyl-1-butyl, 2-metyl-1-butyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 2-metyl-2-pentyl, 3-metyl-2-pentyl, 4-metyl-2-pentyl, 3-metyl-3-pentyl, 2-metyl-3-pentyl, 2,3-dimetyl-2-butyl, 3,3-dimetyl-2-butyl *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-nonyl, *n*-decyl, *n*-undecyl, *n*-dodecyl, *n*-tridecyl, *n*-tetradecyl, *n*-pentadecyl, *n*-hexadecyl, *n*-heptadecyl, *n*-octadecyl, *n*-nonadecyl và *n*-icosyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "C_{3-18} xycloalkyl" như được sử dụng ở đây và trừ khi có chỉ định nào khác có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một no có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon chứa hoặc bao gồm hydrocarbon C_{3-10} một vòng hoặc C_{7-18} polyxyclic bão hòa, như ví dụ xyclopropyl, xyclopropylmetylen, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentylmetylen, xyclopropyletylen, metylxyclopropylen, xyclohexyl,

xycloheptyl, xyclooctyl, isopropoylxyclooctyl, xyclooctylmetylen, norbornyl, fenchyl, trimetyltrixycloheptyl, decalinyl, adamantyl và tương tự. Để tránh sự nghi ngờ và làm ví dụ, xyclopentylmetylen chỉ  , do đó nhóm metyl trên xyclopentyl được nối với một nhóm khác. Ngoài ra, để tránh nghi ngờ và lấy làm ví dụ, metylxyclopropylen chỉ  , do vậy xyclopropyl của metylxyclopropyl được nối với một nhóm khác. Xycloalkyl tốt hơn là C_{3-7}xycloalkyl.

Thuật ngữ "alkenyl" hoặc "C_{2-18}alkenyl" như được sử dụng ở đây là C_2-C_{18} bình thường, bậc hai hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc mạch vòng, hydrocacbon mạch nhánh hoặc thẳng với ít nhất một vùng (thường là từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết đôi sp2. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: etylen hoặc vinyl (-CH=CH_2), allyl (-CH_2CH=CH_2), xyclopentenyl (-C_5H_7), xyclohexenyl (-C_6H_9), xyclopentenylpropylen, metylxyclohexenylen và 5-hexenyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2). Liên kết đôi này có thể ở cấu hình cis hoặc trans. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkenyl chỉ C_{1-12} hydrocarbon, cụ thể hơn nữa chỉ C_{1-6} hydrocarbon như được xác định ở trên đây. Alkenyl tốt hơn là C_{2-6}alkenyl.

Thuật ngữ "alkenyl không phải mạch vòng" hoặc "alkenyl mạch thẳng" như được sử dụng ở đây chỉ C_2-C_{18} không vòng bình thường, bậc hai hoặc bậc ba, mạch thẳng, hydrocacbon mạch nhánh hoặc thẳng với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết đôi sp2. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: etylen hoặc vinyl (-CH=CH_2), allyl (-CH_2CH=CH_2) và 5-hexenyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2). Liên kết đôi có thể ở cấu hình cis hoặc trans.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon không thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết đôi sp2 và chứa hoặc bao gồm C_{3-10} monocyclic hoặc C_{7-18} polycyclic hydrocarbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: xyclopentenyl (-C_5H_7), xyclopentenylpropylen, metylxyclohexenylen và xyclohexenyl (-C_6H_9). Liên kết đôi có thể ở cấu hình cis hoặc trans.

Thuật ngữ "alkynyl" hoặc "C_{2-18}alkynyl" như được sử dụng ở đây chỉ C_2-C_{18} bình thường, bậc hai, bậc ba, mạch thẳng hoặc mạch vòng, hydrocacbon mạch nhánh hoặc thẳng với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, sp liên kết ba. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến:

ethynyl (-C≡CH), 3-etyl-xyclohept-1-ynylen, 4-xyclohept-1-yn-metylen và 1-propynyl (propargyl, -CH_2C≡CH). Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkenyl chỉ C_{1-12} hydrocarbon, cụ thể hơn nữa chỉ C_{1-6} hydrocarbon như được xác định ở trên. Tốt hơn alkynyl là C_{2-6}alkynyl.

Thuật ngữ "alkynyl không phải mạch vòng" hoặc "alkynyl mạch thẳng" như được sử dụng ở đây chỉ C_2-C_{18} không phải mạch vòng bình thường, bậc hai, bậc ba, mạch thẳng, hydrocacbon mạch nhánh hoặc thẳng với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết ba sp. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: ethynyl (-C≡CH) và 1-propynyl (propargyl, -CH_2C≡CH).

Thuật ngữ "xycloalkynyl" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon không thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết ba sp và chứa hoặc bao gồm C_{3-10} monocyclic hoặc C_{7-18} polycyclic hydrocarbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: xyclohept-1-yn, 3-etyl-xyclohept-1-ynylen, 4-xyclohept-1-yn-metylen và etylen-xyclohept-1-yn.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocacbon mach thẳng hoặc mạch nhánh, no có 1-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn C_{1-12} hoặc C_{1-6} nguyên tử cacbon), và có hai tâm gốc hóa trị một được dẫn xuất bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của parent alkan. Gốc alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đến: metylen (-CH_2-), 1,2-etyl (-CH_2CH_2-), 1,3-propyl (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), và tương tự.

Thuật ngữ "alkenylen" như được sử dụng ở đây mỗi chỉ gốc hydrocabon mạch thẳng hoặc nhánh 2-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn C_{2-12} hoặc C_{2-6} nguyên tử cacbon) với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-carbon, liên kết đôi sp2, và có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của parent alken.

Thuật ngữ "alkynylen" như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocabon mạch thẳng hoặc nhánh có 2-18 nguyên tử cacbon (cụ thể hơn C_{2-12} hoặc C_{2-6} nguyên tử cacbon) với ít nhất một vùng (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là carbon-

carbon, liên kết ba sp và có hai tâm gốc hóa trị một bắt nguồn từ việc loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của parent alkyn.

Thuật ngữ "heteroalkyl" như được sử dụng ở đây chỉ alkyl không phải mạch vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là mạch này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S liền kề. Điều này có nghĩa rằng một hoặc nhiều $-CH_3$ của alkyl không phải mạch vòng này có thể được thay thế bằng $–NH_2$ và/hoặc rằng một hoặc nhiều $-CH_2-$ của alkyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S-. Nguyên tử S ở mạch này có thể tùy ý được oxy hóa bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở carbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững. VÍ dụ về nhóm heteroalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu, alkyl ete, alkyl amin bậc một, bậc hai và bậc ba, amit, keton, este, alkyl sulfua, và alkyl sulfon.

Thuật ngữ "heteroalkenyl" như được sử dụng ở đây chỉ alkenyl không phải mạch vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S liền kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-CH_3$ của alkenyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng $–NH_2$, that một hoặc nhiều $-CH_2-$ của alkenyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S- và/hoặc một hoặc nhiều –CH= của alkynyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng –N=. Nguyên tử S ở chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để thu được lần lượt sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon bất kỳ ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững. Do đó thuật ngữ heteroalkenyl chứa imin, –O-alkenyl, -NH-alkenyl, $-N(alkenyl)_2$, -N(alkyl)(alkenyl), và –S-alkenyl.

Thuật ngữ "heteroalkynyl" như được sử dụng ở đây chỉ alkynyl không phải mạch vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S liền kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-CH_3$ của alkynyl

không phải mạch vòng đã nói có thể được thay bằng $-NH_2$, that một hoặc nhiều $-CH_2-$ của alkynyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S-, một hoặc nhiều –CH= của alkynyl không phải mạch vòng này có thể được thay bằng –N= và/hoặc một hoặc nhiều $\equiv CH$ của alkynyl không phải mạch vòng có thể được thay bằng $\equiv N$. Nguyên tử S trong chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để lần lượt thu được sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkynyl trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững. Do đó thuật ngữ heteroalkynyl bao gồm –O-alkynyl, -NH-alkynyl, $-N(alkynyl)_2$, -N(alkyl)(alkynyl), -N(alkenyl)(alkynyl), và –S-alkynyl.

Thuật ngữ "heteroalkylen" như được sử dụng ở đây chỉ alkylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S liền kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-CH_3$ của alkylen này có thể được thay bằng $-NH_2$ và/hoặc that một hoặc nhiều $-CH_2-$ của alkylen này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S-. Nguyên tử S ở chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để lần lượt thu được sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững.

Thuật ngữ "heteroalkenylen" như được sử dụng ở đây chỉ alkenylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S liền kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều $-CH_3$ của alkenylen này có thể được thay bằng $-NH_2$, một hoặc nhiều $-CH_2-$ của alkenylen này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S- và/hoặc một hoặc nhiều –CH= của alkynylen này có thể được thay bằng –N=. Nguyên tử S trong chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để lần lượt thu được sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkenylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững.

Thuật ngữ "heteroalkynylen" như được sử dụng ở đây chỉ alkynylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh, với điều kiện là chuỗi này không chứa hai nguyên tử O liền kề hoặc hai nguyên tử S

liền kề. Điều này có nghĩa là một hoặc nhiều -CH_3 của alkynylen này có thể được thay bằng –NH_2, một hoặc nhiều -CH_2- của alkynylen này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S-, một hoặc nhiều –CH= của alkynylen này có thể được thay bằng –N= và/hoặc một hoặc nhiều $\equiv$CH của alkynylen này có thể được thay bằng $\equiv$N. Nguyên tử S trong chuỗi này có thể được oxy hóa tùy ý bằng một hoặc hai nguyên tử oxy, để lần lượt thu được sulfoxit và sulfon. Hơn nữa, nhóm heteroalkynylen trong hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhóm oxo hoặc thio ở cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững. .

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây có nghĩa là gốc hydrocarbon thơm có từ 6-20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon ở vòng thơm ban đầu. Nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 1 vòng, hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ với nhau, các gốc bắt nguồn từ benzen, naphthalen, anthracen, biphenyl, và tương tự. Thuật ngữ "hệ vòng thơm bố mẹ" có nghĩa là hệ vòng thơm một vòng hoặc hệ 2 hoặc 3 vòng trong đó có ít nhất một vòng thơm. Do đó, trong phương án này, nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 1 vòng, hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ cùng nhau, các gốc có nguồn gốc từ benzen, naphthalen, anthracen, biphenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, 1,2,6,7,8,8a-hexahydroaxenaphthylenyl, 1,2-dihydroaxenaphthylenyl, và tương tự. Cụ thể là nhóm aryl là phenyl và naphthyl, đặc biệt là phenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" hoặc "arylalkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một trong các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường nguên tử cabon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc aryl. Thường nhóm arylalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenylethan-1-yl, 2-phenylethen-1-yl, naphthylmetyl, 2-naphthyletyl, và tương tự. Nhóm arylalkyl bao gồm từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ nhóm alkyl của nhóm arylalkyl là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và nhóm aryl là từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylalkenyl" hoặc "arylalkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl không phải mạch vòng trong đó một nguyeent ử hydro liên kết với một nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc aryl. Nhóm arylalkenyl bao gồm 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần alkenyl của nhóm arylalkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và nhóm aryl là từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylalkynyl" hoặc "arylalkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc aryl. Nhóm arylalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ nhóm alkynyl của nhóm arylalkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và nhóm aryl là từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkyl" hoặc "arylheteroalkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần heteroalkyl của nhóm arylheteroalkyl từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl là từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkenyl" hoặc "arylheteroalkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkenyl chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần heteroalkenyl của nhóm arylheteroalkenyl là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl là 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "arylheteroalkynyl" hoặc "arylheteroalkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc aryl. Nhóm arylheteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm arylheteroalkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần aryl là 5 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "dị vòng" như được sử dụng ở đây có nghĩa là vòng no, không no hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S, hoặc P. Do đó dị vòng bao gồm nhóm heteroaryl. Dị vòng như được sử dụng ở đây bao gồm ví dụ nhưng không chỉ giới hạn ở dị vòng được mô tả trong Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), đặc biệt là Chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; "The Chemistry of Heterocyclic Hợp chất, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), cụ thể Volumes 13, 14, 16, 19, và 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. và Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ có nghĩa là pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl

được oxy hóa lưu huỳnh, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphthalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, bis-tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, bis-tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thianthrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathinyl, 2H-pyrrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazoly, purinyl, 4H-quinolizinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, ß-carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isochromanyl, chromanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, morpholinyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzothienyl, benzothiazolyl và isatinoyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" nghĩa là hệ vòng thơm có 5 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S, hoặc P và do đó chỉ dị vòng thơm. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, s-triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, và pyrrolyl.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm" như được sử dụng ở đây nghĩa là vòng không thơm no hoặc không no có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S, hoặc P.

Thuật ngữ "dị vòng-alkyl" hoặc "dị vòng-alkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc dị vòng. Ví dụ về nhóm dị vòng-alkyl là 2-pyridyl-metylen. Nhóm dị vòng-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkyl của nhóm dị vòng-alkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-alkenyl" hoặc "dị vòng-alkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkenyl của nhóm dị vòng-alkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon

và phần dị vòng là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-alkynyl" hoặc "dị vòng-alkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkynyl của nhóm dị vòng-alkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng is 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkyl" hoặc "dị vòng-heteroalkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ heteroalkyl phần nhóm dị vòng-heteroalkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkenyl" hoặc "dị vòng-heteroalkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkenyl của nhóm dị vòng-heteroalkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng-heteroalkynyl" hoặc "dị vòng-heteroalkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm dị vòng-heteroalkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkyl" hoặc "heteroaryl-alkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc heteraryl. Ví dụ về nhóm heteroaryl-alkyl là 2-pyridyl-metylen. Nhóm heteroaryl-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkyl của nhóm heteroaryl-alkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 to 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkenyl" hoặc "heteroaryl-alkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkenyl của nhóm heteroaryl-alkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-alkynyl" hoặc "heteroaryl-alkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkynyl của nhóm heteroaryl-alkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm heteroaryl-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkyl của nhóm heteroaryl-heteroalkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkenyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkenyl của nhóm heteroaryl-heteroalkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "heteroaryl-heteroalkynyl" hoặc "heteroaryl-heteroalkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc heteroaryl. Nhóm heteroaryl-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm heteroaryl-heteroalkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần heteroaryl là 5 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-alkyl" hoặc "dị vòng không thơm-alkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc dị vòng không thơm. Nhóm dị vòng không thơm-alkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkyl của nhóm dị vòng không thơm-alkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-alkenyl" hoặc "dị vòng không thơm-alkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkenyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng không thơm. Nhóm dị vòng không thơm-alkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkenyl của nhóm dị vòng không thơm-alkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không

thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-alkynyl" hoặc "dị vòng không thơm-alkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc alkynyl không phải mạch vòng trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng không thơm. Nhóm dị vòng không thơm-alkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần alkynyl của nhóm dị vòng không thơm-alkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-heteroalkyl" hoặc "dị vòng không thơm-heteroalkyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon sp3 hoặc kết thúc, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng không thơm-heteroalkyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkyl của nhóm dị vòng không thơm-heteroalkyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-heteroalkenyl" hoặc "dị vòng không thơm-heteroalkenyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkenyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng không thơm. Nhóm dị vòng không thơm-heteroalkenyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkenyl của nhóm dị vòng không thơm-heteroalkenyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Thuật ngữ "dị vòng không thơm-heteroalkynyl" hoặc "dị vòng không thơm-heteroalkynyl-" như được sử dụng ở đây chỉ gốc heteroalkynyl trong đó một nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, được thay bằng gốc dị vòng. Nhóm dị vòng không thơm-heteroalkynyl chứa 6 đến 20 nguyên tử, ví dụ phần heteroalkynyl của nhóm dị vòng không thơm-heteroalkynyl là 1 đến 6 nguyên tử cacbon và phần dị vòng không thơm là 3 đến 14 nguyên tử.

Ví dụ, vòng dị vòng liên kết cacbon được liên kết ở vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiophen, pyrrol hoặc tetrahydropyrrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin. Điển hình hơn, dị vòng liên kết cacbon bao gồm 2-pyridyl,

3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, hoặc 5-thiazolyl. Ví dụ, vòng dị vòng liên kết với nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc ß-carbolin. Điển hình hơn nữa, dị vòng liên kết với nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetedyl, 1-pyrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, và 1-piperidinyl.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có chỉ định nào khác, thuật ngữ "alkoxy", "xyclo-alkoxy", "aryloxy", "arylalkyloxy", "heterocycleoxy", "alkylthio", "xycloalkylthio", "arylthio", "arylalkylthio" và "heterocyclethio" chỉ nhóm thế trong đó nhóm alkyl, tương ứng với xycloalkyl, aryl, arylalkyl hoặc dị vòng (mỗi trong số chúng như được xác định ở đây), gắn vào nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh thông qua liên kết đơn, nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, thioetyl, thiometyl, phenyloxy, benzyloxy, mercaptobenzyl và tương tự. Các định nghĩa tương tự sẽ áp dụng cho gốc alkenyl và alkynyl thay cho alkyl. Alkoxy được ưu tiên là C_{1-6}alkoxy; alkoxy được ưu tiên hơn nữa là C_{1-4}alkoxy.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có chỉ định nào khác, thuật ngữ halogen có nghĩa là nguyên tử bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm fluorin (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I).

Như được sử dụng ở đây so với nhóm thế, và trừ khi có chỉ định nào khác, thuật ngữ "được thế" như in "alkyl được thế", "alkenyl được thế", alkynyl được thế", "aryl được thế", "dị vòng được thế", "arylalkyl được thế", "dị vòng-alkyl được thế" và tương tự chỉ các cấu trúc hóa học được xác định ở đây và trong đó nhóm hydrocarbyl, heterohydrocarbyl này và/hoặc aryl hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế (tốt hơn là 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6), nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro mỗi nguyên tử được thế độc lập bằng nhóm thế. Nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở và theo một phương án cụ thể nhóm thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, amino, hydroxyl, sulfhydryl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkenyloxy, alkynyl, alkynyloxy, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, arylalkyl, arylalkenyl,

arylalkynyl, dị vòng-alkyl, dị vòng-alkenyl và dị vòng-alkynyl, -X, -Z, $-O^-$, -OZ, =O, -SZ, $-S^-$, =S, $-NZ_2$, $-N^+Z_3$, =NZ, =N-OZ, $-CX_3$ (ví dụ triflometyl), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, $-NZC(O)O^-$, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OZ$, $-S(O)_2Z$, $-OS(O)_2OZ$, $-OS(O)_2Z$, $-OS(O)_2O^-$, $-S(O)_2NZ$, -S(O)Z, $-OP(O)(OZ)_2$, $-P(O)(OZ)_2$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OZ)(O^-)$, $-P(O)(OH)_2$, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, $-C(O)O^-$, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, $-OC(O)O^-$, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, trong đó mỗi X độc lập là halogen được chọn từ F, Cl, Br, hoặc I; và mỗi Z độc lập là -H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, aryl, dị vòng, nhóm bảo vệ hoặc phần tiền dược chất, trong khi hai Z được liên kết với nguyên tử nitơ có thể cùng nhau với nguyên tử nitơ khác mà chúng liên kết với tạo thành dị vòng. Nhóm alkyl(en), alkenyl(en), và alkynyl(en) cũng có thể được thế tương tự.

Bất kỳ chỉ định nhóm thế nào được tìm thấy ở nhiều hơn một vùng ở hợp chất theo sáng chế này cần được chọn độc lập.

Nhóm thế tùy ý được chỉ định có hoặc không có liên kết. Trừ optionally are designated with hoặc without bonds. Không quan tâm đến việc chỉ định liên kết, nếu nhóm thể là đa trị (dựa vào vị trí của nó trong cấu trúc viện dẫn đến), sau đó bất kỳ hoặc tất cả các định hướng có thể có của nhóm thế là được định tới.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có chỉ định nào khác, thuật ngữ "solvat" bao gồm kết hợp bất kỳ có thể được tạo thành bằng dẫn xuất theo sáng chế với dung môi vô cơ thích hợp (ví dụ hydrat) hoặc dung môi hữu cơ, nhưng không chỉ giới hạn ở rượu, keton, este, ete, nitril và tương tự.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" như được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử được chọn từ nitơ, có thể được tạo thành bazơ bậc bốn; oxy; và lưu huỳnh, bao gồm sulfoxit và sulfon.

Thuật ngữ "hydroxy" như được sử dụng ở đây nghĩa là -OH.

Thuật ngữ "carbonyl" như được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử cacbon liên kết với nguyên tử oxy bằng liên kết đôi, nghĩa là, C=O.

Thuật ngữ "amino" như được sử dụng ở đây nghĩa là nhóm $-NH_2$.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nhiễm virut,

cụ thể hơn là nhiễm Flavivirut.

Flavivirus là giống thuộc họ Flaviviridae. Giống này bao gồm virut, virut dengue, virut gây bệnh viêm não ký sinh trên ve, virut sốt vàng, và nhiều loại virut khác có thể gây viêm não. Flaviviruses có cùng kích thước (40-65nm), có cấu trúc đối xứng (có vỏ bọc, icosahedral nucleocapsit), nucleic axit (ARN thẳng mạch đơn, mạch dương xấp xỉ 10000–11000 bazơ) và nhìn thấy được trên kính hiển vi điện tử. Các virut này truyền nhiễm do động vật thân đốt nhiễm virut cắn (muỗi hoặc ve).

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt có hiệu lực chống lại việc tái bản virut dengue. Đối với virut dengue, đã biết bốn kiểu huyết thanh khác biệt nhưng có liên quan gần gũi (DENV-1, -2, -3, và -4). Dengue là đặc hữu ở hầu hết các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới trên thế giới, chủ yếu là ở thành thị và ngoại thành. Theo Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization, WHO), 2,5 tỷ người trong đó 1 tỷ trẻ em có nguy cơ nhiễm DENV (WHO, 2002). Thống kê khoảng 50 triệu đến 100 triệu trường hợp sốt dengue [dengue fever, DF], nửa triệu trường hợp bị bệnh dengue nghiêm trognj (nghĩa là bệnh sốt xuất huyết dengue [dengue hemorrhagic fever, DHF] và hội chứng sốc dengue [dengue shock syndrome, DSS]) và hơn 20000 trường hợp tử vong trên toàn thế giới mỗi năm. DHF trở thành nguyên nhân nhập viện hàng đầu và các trường hợp tử vong chủ yếu là trẻ em ở vùng địa phương. Do vậy, dengue là nguyên nhân gây bệnh arboviral thông thường nhất. Vì các đợt dịch gần đây ở các nước nằm ở Mỹ Latin và Đông nam Á và Tây Thái Bình Dương (bao gồm Brazil, Puerto Rico, Venezuela, Cambodia, Indonesia, Việt Nam, Thái Lan), số các ca bệnh dengue tăng đột biến trong những năm qua. Không chỉ ở số trường hợp bị bệnh dengue tăng vì bệnh trải rộng đến những vùng mới mà dịch còn có xu hướng nguy hiểm hơn.

Để ngăn ngừa và/hoặc kiểm soát bệnh dengue, phương pháp duy nhất hiện có là các chiến dịch diệt trừ muỗi để kiểm soát vật chủ trung gian. Mặc dù đã có các tiến triển trong việc phát triển vacxin cho dengue, vẫn còn gặp phải rất nhiều khó khăn. Các khó khăn này bao gồm sự tồn tại của hiện tượng được gọi là tăng cường phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent enhancement, ADE). Việc phục hồi từ việc bị nhiễm một kiểu huyết thanh mang lại miễn dịch suốt đời cho kiểu huyết thanh đó nhưng chỉ mang lại bảo vệ một phần và ngắn ngủi với việc nhiễm sau đó bởi ba kiểu huyết thanh còn lại. Sauk hi bị nhiễm bởi một kiểu huyết thanh khác, các kháng thể khác loại đã tồn tại sẵn tạo thành phức với kiểu huyết thanh virut dengue đang nhiễm mới nhưng

không trung hòa mầm bệnh. Thay vào đó, virut đi vào trong tế bào và được tin là dễ dàng tái bản virut không bị kiểm soát và các đỉnh chuẩn độ virut cao hơn. Ở cả trường hợp nhiễm lần đầu và lần thứ hai, chuẩn độ virut cao hơn đi kèm với bệnh dengue trầm trọng hơn. Vì các kháng thể của người mẹ dễ dàng đi vào trẻ nhỏ thông qua bú mẹ, đây có thể là một trong các nguyên nhân dẫn đến trẻ em nhiễm bệnh dengue nghiêm trọng hơn người lớn.

Ở nơi có hai hoặc nhiều hơn hai kiểu huyết thanh lưu hành cùng lúc, cũng được gọi là vùng dịch địa phương, nguy cơ bị bệnh gangue nghiêm trọng thường cao hơn đáng kể do sự tăng nguy cơ trải qua lần nhiễm thứ hai nguy hiểm hơn. Hơn nữa, ở tình trạng siêu dịch địa phương, khả năng nổi lên nhiều chủng virut tăng, điều này lại là yếu tố gia tăng khả năng sốt xuất huyết dengue (dengue hemorrhagic fever, DHF) hoặc hội chứng sốc dengue.

Khi sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và có công thức như được xác định ở đây:

- hợp chất có thể được sử dụng cho động vật hoặc động vật có vú (bao gồm người) được điều trị bằng các cách đã biết trong ngành, nghĩa là qua đường uống, trong mũi, dưới da, trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, trong động mạch, ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách thông.
- lượng có hiệu quả điều trị của dạng bào chế của hợp chất, đặc biệt là để điều trị bệnh nhiễm virut ở người và động vật khác, tốt hơn nếu là lượng ức chế tái bản của công thức được xác định ở đây và tương ứng với lượng đảm bảo mức huyết thanh ở 1µg/ml đến 100mg/ml, tùy ý 10mg/ml.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp phòng và điều trị bệnh nhiễm virut ở đối tượng hoặc bệnh nhân bằng cách áp dụng cho bệnh nhân khi cần lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế. Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất, đặc biệt là để điều trị bệnh nhiễm virut ở người và các động vật khác, tốt hơn nếu là lượng ức chế tái bản flavivirut. Liều thích hợp thường nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 60mg, tùy ý 0,01mg đến 10mg, tùy ý 0,1mg đến 1mg mỗi ngày mỗi kg trọng lượng cơ thể người. Phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý cần điều trị và tình trạng của bệnh nhân, lượng hiệu quả này có thể được chia thành nhiều đơn vị nhỏ mỗi ngày hoặc được sử dụng nhiều hơn khoảng thời gian một ngày.

Như thông dụng trong ngành, việc đánh giá hiệu quả đồng vận của kết hợp

thuốc có thể được phân tích bằng sự định lượng của tương tác giữa từng thuốc, sử dụng các nguyên tắc tác dụng trung vị được mô tả trong *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Tóm lại, nguyên lý này chỉ ra rằng tương tác (đồng vận, cộng tính, đối lập) giữa hai thuốc có thể được định lượng sử dụng chỉ số kết hợp (sau đây gọi là CI) được xác định bằng phương trình sau:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

trong đó ED_x là liều của thuốc đầu tiên hoặc thứ hai được sử dụng một mình (1a, 2a), hoặc kết hợp với lần lượt thuốc thứ nhất hoặc thứ hai (1c, 2c), cần để tạo ra hiệu quả. Thuốc thứ nhất và thứ hai này có tính chất hiệp đồng hoặc bổ sung hoặc đồng vận phụ thuộc lần lượt vào $CI < 1$, $CI = 1$, hoặc $CI > 1$.

Hoạt tính hiệp đồng của dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp của sáng chế chống nhiễm virut cũng có thể được xác định bằng một hoặc nhiều xét nghiệm như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp đường đẳng trị, như được mô tả trước đó bởi Elion et al. in *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 và bởi Baba et al. in *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, sử dụng EC_{50} để tính toán nồng độ ức chế phân đoạn (sau đây gọi là FIC). Khi chỉ số FIC tối thiểu tương ứng với FIC của hợp chất kết hợp (ví dụ, $FIC_x + FIC_y$) bằng với 1,0, tổ hợp được cho là có tính cộng hưởng; khi nó ở giữa 1,0 và 0,5, tổ hợp được xác định là cận hiệp lực, và khi nó thấp hơn 0,5, kết hợp được xác định là có tính hiệp đồng. Khi chỉ số FIC nhỏ nhất là từ 1,0 đến 2,0, hỗn hợp được xác định là cận đối vận và, khi cao hơn 2,0 thì hỗn hợp được xác định là đối vận.

Nguyên tắc này có thể được áp dụng cho kết hợp của các loại thuốc chống virut khác theo sáng chế hoặc cho kết hợp của các thuốc chống virut theo sáng chế và thuốc khác thể hiện hoạt tính kháng virut hoặc nó kích thích đáp ứng miễn dịch.

Do đó sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp có tác dụng hiệp đồng chống lại nhiễm virut và chứa:

Hoặc:

A)

(a) kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, và

(b) tùy ý một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng,

để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt trong điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm

hoặc

B)

(c) một hoặc nhiều chất chống virut và/hoặc chất kích thích miễn dịch, và

(d) ít nhất một trong số hợp chất theo sáng chế, và

(e) tùy ý một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng,

để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm flavivirut.

Chất chống virut thích hợp để kết hợp vào chế phẩm kháng virut hiệp đồng hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm ribavirin.

Chất kích thích miễn dịch để kết hợp vào chế phẩm kháng virut hiệp đồng hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm interferon.

Dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp có hoạt tính hiệp đồng chống nhiễm virut theo sáng chế có thể chứa hợp chất theo sáng chế có dải hàm lượng rộng phụ thuộc vào sử dụng dự tính và tác dụng mong muốn của chế phẩm. Nói chung, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế để kết hợp vào chế phẩm kháng virut hiệp đồng theo sáng chế của chế phẩm kết hợp là nằm trong dải từ 0,1 đến 99.9% theo trọng lượng, tốt hơn nếu từ 1 đến 99% theo trọng lượng, tốt hơn nữa nếu từ 5 đến 95% theo trọng lượng.

Theo phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất điều trị khác để điều trị hoặc làm thuyên giảm nhiễm Flavivirut, tốt hơn nữa nếu nhiễm virut Dengue. Do đó sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa:

(a) một hoặc nhiều hợp chất có công thức được mô tả ở đây, và

(b) một hoặc nhiều chất ức chế enzym Picornaviral làm chất hoạt tính sinh học ở tỷ lệ tương ứng để mang lại tác dụng hiệp đồng chống lại nhiễm nhiễm Flavivirut, đặc biệt là nhiễm virut Dengue ở động vật, ví dụ ở dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự trong liệu pháp nhiễm virut.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F), và (G) và tất cả các phương án của nó hữu dụng làm chất có hoạt tính sinh học (đặc biệt là hoạt tính kháng virut) hoặc chất chẩn đoán. Sử dụng bất kỳ được nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn đến việc sử dụng phi y tế, sử dụng phi điều trị, sử dụng phi chẩn đoán hoặc chỉ sử dụng in vitro hoặc sử dụng liên quan đến tế bào ngoài động vật.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (A), (B), (C), (D-1), (D-

2), (E), (F), (G), (H), (I), (J), và tất cả các phương án của nó hữu dụng làm chất có hoạt tính sinh học (đặc biệt là hoạt tính kháng virut) hoặc làm chất chẩn đoán. Sử dụng bất kỳ được nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn đến việc sử dụng phi y tế, sử dụng phi điều trị, sử dụng phi chẩn đoán hoặc chỉ sử dụng in vitro hoặc sử dụng liên quan đến tế bào ngoài động vật.

Chuyên gia trong ngành cũng sẽ công nhận rằng hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều trạng proton khác nhau, phụ thuộc vào, những vấn đề khác, pH của môi trường. Trong khi công thức cấu tạo được đề cập ở đây mô tả hợp chất ở chỉ một trong số rất nhiều trạng thái cho proton có thể có, cần hiểu rằng các cấu trúc này chỉ mang tính minh họa và rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở bất kỳ trạng thái cho proton cụ thể nào – dạng proton hóa bất kỳ của hợp chất là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "muối dược dụng" như được sử dụng ở đây nghĩa là dạng muối không độc có hoạt tính điều trị mà hợp chất có công thức ở đây có khả năng tạo thành. Do đó, hợp chất theo sáng chế tùy ý chứa muối hợp chất ở đây, cụ thể là muối dược dụng không độc chứa, ví dụ, Na^+, Li^+, K^+, $NH4^+$, Ca^{2+} và Mg^{2+}. Muối này có thể bao gồm các muối có nguồn gốc từ việc kết hợp cation thích hợp ion kim loại kiềm và kiềm thổ hoặc ion amoni hoặc amin bậc bốn và phần anion axit, thông thường là axit carboxylic. Hợp chất theo sáng chế có thể mang điện tích âm hoặc dương. Điện tích thực của hợp chất theo sáng chế có thể là âm hoặc dương. Ion đối lập được kết hợp bất kỳ thường được quyết định bởi phương pháp phân lập và/hoặc tổng hợp để thu được hợp chất. Ion đối lập điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở amoni, natri, kali, lithi, halua, axetat, trifloaxetat, v.v., và hỗn hợp của chúng. Cần hiểu rằng việc xác định ion đối lập được kết hợp bất kỳ không phải là khía cạnh đặc biệt của sáng chế và rằng sáng chế bao gồm hợp chất kết hợp với loại ion đối lập bất kỳ. Hơn nữa, vì hợp chất có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau, sáng chế dự tính bao gồm không chỉ dạng hợp chất kết hợp với ion đối lập (ví dụ, muối khô), nhưng cũng bao gồm dạng không kết hợp với ion đối lập (ví dụ, dung dịch nước hoặc hữu cơ). Muối kim loại điển hình được điều chế bằng cách cho hydroxit kim loại phản ứng với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về muối kim loại được điều chế theo cách này là muối chứa Li+, Na+, và K+. Muối kim loại ít tan có thể được tạo kết tủa từ dung dịch của muối tan nhiều hơn bằng cách thêm hợp chất kim loại thích hợp. Ngoài ra, muối có thể được tạo thành từ cộng axit của một số axit vô cơ và hữu cơ với tâm bazơ, imin điển hình hoặc nhóm

axit. Ví dụ về axit thích hợp này bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalogen, ví dụ axit hydrochloric hoặc hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axetic, propanoic, hydroxyacetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, lactic, pyruvic, oxalic (nghĩa là ethanedioic), malonic, succinic (nghĩa là axit butanedioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, xitric, methanesulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluenesulfonic, xyclohexanesulfamic, salicylic (nghĩa là 2-hydroxybenzoic), p-aminosalicylic và tương tự. Hơn nữa, thuật ngữ này cũng bao gồm solvat mà hợp chất có công thức ở đây cũng như muối của chúng có thể tạo thành, như ví dụ hydrat, alcoholat và tương tự. Cuối cùng, cần hiểu rằng chế phẩm ở đây bao gồm hợp chất theo sáng chế ở dạng không được ion của chúng, cũng như dạng ion lưỡng tính, và kết hợp của nó với lượng hợp thức của nước như trong hydrat.

Cũng được bao gồm trogn phạm vi của sáng chế là muối của hợp chất bố mẹ với một hoặc nhiều axit amin, đặc biệt là axit amin tự nhiên được tìm thấy là thành phần của protein. Amino axit điển hình là axit amin mang một chuỗi bên có nhóm bazơ hoặc axit, ví dụ, lysin, arginin hoặc axit glutamic, hoặc nhóm trung tính như glyxin, serin, threonin, alanin, isoleuxin, hoặc leuxin.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm muối sinh lý của nó. Examples of physiologically acceptable muối of hợp chất theo sáng chế include muối derived from an appropriate base, như an alkali metal (ví dụ, sodium), an alkaline earth (ví dụ, magnesium), ammonium và NX_4^+ (trong đó X is C_1-C_4 alkyl). Physiologically acceptable muối of an hydrogen atom hoặc an amino nhóm include muối of organic carboxylic acids như acetic, benzoic, lactic, fumaric, tartaric, maleic, malonic, malic, isethionic, lactobionic và succinic acids; organic sulfonic acids, như methanesulfonic, ethanesulfonic, benzensulfonic và p-toluenesulfonic acids; và inorganic acids, như hydrochloric, sulfuric, phosphoric và sulfamic acids. Physiologically acceptable muối of a compound containing a hydroxy nhóm include the anion of compound kết hợp với a suitable cation như Na^+ và NX_4^+ (trong đó X typically độc lập được chọn từ H hoặc a C_1-C_4 alkyl nhóm). However, muối của axit hoặc bazơ không chấp nhận sinh lý cũng có thể sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh sạch hợp chất sinh lý dụng. Tất cả các muối, dù hoặc không bắt nguồn từ axit hoặc bazơ sinh lý học, là trong phạm vi của sáng chế.

Ion được ưu tiên để tạo thành muối cộng axit dược dụng là axetat, benzensulfonat , benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsyiat, carbonat, clorua, xitrat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat (embonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, sucxinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, triethiodua, và tương tự.

Cation thích hợp để tạo thành muối cộng bazơ dược dụng là benzathin, cloprocain, cholin, diethanolamin, etylendiamin, meglumin, procain, và tương tự; và chúng được tạo thành với cation metallic như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có chỉ định nào khác, thuật ngữ "chất đồng phân đối hình" có nghĩa là mỗi dạng hoạt tính quang học riêng lẻ của hợp chất theo sáng chế, có độ tinh khiết quang học hoặc dư đối hình (như được xác định bằng phương pháp chuẩn trong ngành) là ít nhất 80% (nghĩa là ít nhất 90% của một chất đồng phân đối hình và nhiều nhất 10% chất đồng phân đối hình khác), tốt hơn nếu ít nhất 90% và tốt hơn nữa nếu ít nhất 98%.

Thuật ngữ "chất đồng phân" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tất cả các dạng đồng phân có thể có, bao gồm dạng chất hỗ biến và dạng đồng phân lập thể, hợp chất có công thứ ở đây có thể có, nhưng không bao gồm chất đồng phân vị trí. Thông thường là, các cấu trúc thể hiện ở đây được minh họa dưới dạng ví dụ chỉ một dạng hỗ biến hoặc cộng hưởng của hợp chất, nhưng cũng bao gồm các cấu hình thay thế tương ứng. Trừ khi có chỉ định nào khác, các định nghĩa hóa học của hợp chất chỉ hỗn hợp của tất cả các dạng đồng phân lập thể có thể có, hỗn hợp này chứa tất cả các dạng đồng phân lập thể và đồng phân đối hình (vì hợp chất có công thức này có thể có ít nhát một tâm bất đối) của cấu trúc phân tử cơ bản, cũng như hợp chất làm giàu hoặc tinh khiết lập thể. Cụ thể hơn, tâm lập thể có thể có cấu hình R- hoặc S- và đa liên kết có thể có cấu hình cis- hoặc trans-.

Dạng đồng phân tinh khiết của hợp chất này được xác định là chất đồng phân về cơ bản không chứa các dạng đồng phân lập thể hoặc đối hình của cùng một cấu trúc

phân tử cơ bản. Cụ thể, thuật ngữ "tinh khiết đồng phân lập thể " hoặc "tinh khiết bất đối" chỉ hợp chất có dư đồng phân bất đối ít nhất là khoảng 80% (nghĩa là ít nhất 90% của một chất đồng phân và nhiều nhất 10% của chất đồng phân có thể có khác), tốt hơn nếu ít nhất 90%, tốt hơn nữa nếu ít nhất 94% và tốt nhất nếu ít nhất 97%. Thuật ngữ "tinh khiết đồng phân đối hình" và "tinh khiết chất đồng phân không đối quang" cần được hiểu theo cách tương tự, liên quan đến dư đối hình, tương ứng với dư đồng phân không đối quang, của hỗn hợp nghi vấn.

Tác chất đồng phân lập thể được thực hiện theo phương pháp chuẩn đã biết trong ngành. Một chất đồng phân đối hình của hợp chất theo sáng chế có thể được tách về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối hình đối lập của nó bằng phương pháp như tạo chất đồng phân không đối quang sử dụng chất hòa tan hoạt tính quang học ("Stereochemistry of Carbon Compound," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Việc tách chất đồng phân trong hỗn hợp có thể được thực hiện theo phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo ion, muối đồng phân không đối quang với hợp chất bất đối và tách bằng kết tủa phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo thành hợp chất đồng phân không đối quang với chất tạo dẫn xuất bất đối, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển đổi sang dạng đồng phân đối hình tinh khiết, hoặc (3) các chất đồng phân đối hình có thể được tách trực tiếp dưới điều kiện bất đối. Theo phương pháp (1), muối đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bởi phản ứng với bazơ bất đối tinh khiết về mặt đồng phân đối hình như brucin, quinin, ephedrin, strychnin, a-metyl-b-phenyletylamin (amphetamin), và tương tự với hợp chất không đối xứng mang nhóm chức axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Muối đồng phân không đối quang có thể được gợi ra để tách bằng kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký ion. Để tách chất đồng phân quang học của hợp chất amin, ngoài các axit carboxylic hoặc sulfonic bất đối, như axit camphorsulfonic, axit tartaric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể tạo thành muối đồng phân không đối quang. Hoặc, bằng phương pháp (2), cơ chất được hòa tan có thể phản ứng với một chất đồng phân đối hình của hợp chất bất đối để tạo thành cặp đồng phân không đối quang (Eliel, E. và Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compound, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Hợp chất đồng phân không đối quang có thể tạo thành bằng cách cho hợp chất không đối xứng phản ứng với chất tạo dẫn xuất bất đối tinh khiết về mạt đồng phân đối hình, sau đó tách chất đồng phân không đối

quang và thủy phân để thu được xanthen làm giàu đồng phân đối hình, tự do. Phương pháp xác định tính tinh khiết quang học bao gồm tạo este bất đối, như mentyl este hoặc Mosher este, a-metoxy-a-(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và phân tích phổ NMR đối với sự có mặt của hai chất đồng phân không đối quang atropi. Chất đồng phân không đối quang ổn định có thể được tách và phân lập bằng sắc ký pha thường và sắc ký ngược pha theo phương pháp tách chất đồng phân atropi naphthyl-isoquinolin (Hoye, T., WO 96/15111). Dưới phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh không đối xứng được tách bằng sắc ký sử dụng pha tĩnh bất đối. Pha tính bất đối thích hợp là, ví dụ, polysaccarit, cụ thể xenluloza hoặc dẫn xuất amyloza. Pha tĩnh bất đối dựa vào polysacarit là ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ và OK, và Chiralpak™ AD, AS, OP(+) và OT(+). Chất rửa giải thích hợp hoặc pha động để sử dụng kết hợp với pha tính bất đối polysacarit là hexan và tương tự, được biến đổi bằng cồn như etanol, isopropanol và tương tự. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman và Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccarit as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).

Thuật ngữ cis và trans được sử dụng ở đây theo thuật ngữ Chemical Abstracts và bao gồm chỉ dẫn vị trí của nhóm thế trên phần vòng. Cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất có công thức (1) có thể dễ dàng xác định bởi chuyên gia trong ngành trong khi sử dụng phương pháp đã biết rõ, ví dụ, nhiễu xạ tia X.

Hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp với chất mang và tá dược thông thường, được chọn theo thực hành chuẩn. Các bảng chứa tá dược, glidant, chất lọc, chất gắn kết và tương tự. Dạng nước được bào chế ở dạng steril và khi được nhằm để phân tán theo các đường không phải đường uống thì thường ở dạng isotonic. Dạng công thức chứa tùy ý tá dược như được nêu trong "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) và bao gồm axit ascorbic và chất chống oxy hóa khác, chất tạo chelat hóa như EDTA, carbohydrat như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và tương tự.

Kết quả, thuật ngữ "chất mang dược dụng" như được sử dụng ở đây có nghĩa là vật liệu hoặc cơ chất mà cùng với nó thành phần hoạt tính được tạo thành chế phẩm

để dễ dàng áp dụng hoặc phân phối tới vùng được điều trị, ví dụ bằng cách hòa tan, phân tán hoặc khuếch tán chế phẩm này, và/hoặc để dễ dàng bảo quản, vận chuyển hoặc thao tác mà không làm hỏng hiệu quả của nó. Chất mang dược dụng có thể là chất rắn hoặc chất lỏng hoặc khí được nén để tạo thành dạng lỏng, nghĩa là chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng thích hợp là dạng cô đặc, dạng sữa, dung dịch, viên nén, dạng bụi, dạng phun, bình phun, hỗn dịch, thuốc mỡ, kem, viên nén, viên hoặc bột.

Chất mang dược dụng để sử dụng trong chế phẩm này và các dạng công thức của chúng là đã biết rõ bởi chuyên gia trong ngành và không có sự giới hạn cụ thể nào về việc chọn chúng trong sáng chế này. Chúng có thể bao gồm chất thêm vào như chất tạo ẩm, chất phân tán, chất dán nhãn, chất dính, chất nhũ hóa, dung môi, chất bao ngoài, chất kháng khuẩn và chất kháng nấm (ví dụ phenol, axit sorbic, clobutanol), chất đẳng trương (như đường hoặc natri clorua) và tương tự, với điều kiện là các chất như vậy đã được dùng trong thực hành dược phẩm, nghĩa là chất mang và chất thêm vào không gây hại lâu dài cho động vật. Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế theo cách đã biết, ví dụ bằng cách trộn đồng đều, bao phủ và/hoặc nghiền thành phần hoạt tính, trong quy trình một bước hoặc nhiều bước, với chất mang được chọn và khi thích hợp chất thêm vào khác như chất hoạt động bề mặt cũng có thể được điều chế bằng siêu âm, ví dụ để thu được chúng ở dạng trung thể thường có ddwowgnf kính khoảng 1 đến 10gm, cụ thể để sản xuất vi bao nang để kiểm soát hoặc giải phóng chậm thành phần hoạt tính.

Chất hoạt động bề mặt thích hợp, cũng được biết đến là chất nhũ hóa, được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế là vật liệu không ion, cation và/hoặc anion có các tính chất nhũ hóa, phân tán và/hoặc tạo ẩm. Chất hoạt động bề mặt anion bao gồm cả xà phòng tan trong nước và chất hoạt động bề mặt tổng hợp tan trong nước. Xà phòng thích hợp là muối của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, muối amoni được thế hoặc không được thế của axit béo cao (C_{10}-C_{22}), ví dụ muối natri hoặc kali của axit oleic hoặc stearic, hoặc của hỗn hợp axit béo tự nhiên thu được từ dầu dừa hoặc dầu mỡ. Chất hoạt động bề mặt bao gồm natri hoặc canxi của axit polyacrylic; sulphonat béo và sulphat; dẫn xuất sulphonat benzimidazol và alkylarylsulphonat. Sulphonat hoặc sulphat béo thường ở dạng muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, muối amoni không được thế hoặc muối amoni được thế bằng gốc alkyl hoặc axyl có từ 8 to 22 nguyên tử

cacbon, ví dụ muối natri hoặc canxi của axit lignosulphonic hoặc axit dodecylsulphonic hỗn hợp của sulphat rượu béo từ axit béo tự nhiên, muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ của axit este sulphuric hoặc sulphonic (như natri lauryl sulphat) và axit sulphonic của alcohol/etylen oxit. Dẫn xuất benzimidazol sulphonat hóa tốt hơn nếu chứa 8 đến 22 nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkylarylsulphonat là muối natri, canxi hoặc alcoholamin của axit dodecylbenzen sulphonic hoặc axit dibutyl-naphthalensulphonic hoặc sản phẩm ngưng axit naphthalen-sulphonic/formaldehyt. Cũng thích hợp là các phosphat tương ứng, ví dụ muối của este của axit phosphoric và sản phẩm cộng p-nonylphenol với etylen và/hoặc propylen oxit, hoặc phospholipit. Phospholipit thích hợp cho mục đích này là phospholipit tổng hợp hoặc tự nhiên (có nguồn gốc từ tế bào động vật hoặc thực vật) của dạng cephalin hoặc lecithin type như ví dụ phosphatidyletanolamin, phosphatidylserin, phosphatidylglyxerin, lysolecithin, cardiolipin, dioctanylphosphatidyl-cholin, dipalmitoylphoshatidyl -cholin và hỗn hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp bao gồm dẫn xuất polyetoxylat và polypropoxylat hóa của alkylphenol, rượu béo, axit béo, amin béo hoặc amit chứa ít nhất 12 nguyên tử cacbon trong phân tử, alkylarensulphonat và dialkylsulphosucxinat, như dẫn xuất polyglycol ete của rượu béo và xycloaliphatic, axit béo no và không no và alkylphenol, dẫn xuất này tốt hơn nếu chứa 3 đến 10 nhóm glycol ete và 8 đến 20 nguyên tử cacbon trong phần hydrocarbon (béo) và 6 đến 18 nguyên tử cacbon trong phần alkyl của alkylphenol. Chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp là sản phẩm cộng tan trong nước của polyetylen oxit với poylypropylen glycol, etylenediaminopolypropylen glycol chứa 1 đến 10 nguyên tử cacbon ở chuỗi alkyl, sản phẩm cộng này chứa 20 đến 250 nhóm etyleneglycol ete và/hoặc 10 đến 100 nhóm propylenglycol ete. Hợp chất này thường chứa từ 1 đến 5 đơn vị etyleneglycol mỗi đơn vị propylenglycol. Ví dụ đặc trưng của chất hoạt động bề mặt không ion là nonylphenol -polyetoxyethanol, dầu thầu dầu polyglycolic ete, sản phẩm cộng polypropylen/polyetylen oxit, tributylphenoxypolyetoxyetanol, polyetyleneglycol và octylphenoxypolyetoxyetanol. Este axit béo của polyetylen sorbitan (như polyoxyetylen sorbitan trioleat), glycerol, sorbitan, sucroza và pentaerythritol cũng là các chất hoạt động bề mặt không ion thích hợp.

Chất hoạt động bề mặt cation thích hợp bao gồm muối amoni bậc bốn, cụ thể là

halua, có 4 gốc hydrocarbon tùy ý được thế bằng halo, phenyl, phenyl hoặc hydroxy được thế; ví dụ amoni bậc bốn chứa N-nhóm thế ít nhất một gốc C8C22 alkyl (ví dụ xetyl, lauryl, palmityl, myristyl, oleyl và tương tự) và, làm nhóm thế khác, gốc alkyl, benzyl và/hoặc hydroxy- alkyl thấp được halogen hóa hoặc không được thế.

Mô tả chi tiết hơn về chất hoạt động bề mặt thích hợp cho mục đích này có thể được tìm thấy ví dụ trong "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbucw', 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) và "Enxyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Hợp chất theo sáng chế và muối sinh lý dụng của nó (sau đây gọi chung là thành phần hoạt tính) có thể được áp dụng bằng con đường thích hợp với tình trạng được điều trị, các đường thích hợp bao gồm qua miệng, qua ruột thẳng, qua mũi, khu trú (bao gồm mắt, miệng và dưới lưỡi), âm đạo và ngoài ruột (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tính mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng). Con đường thích hợp để sử dụng có thể khác nhau với ví dụ tình trạng của người nhận.

Trong khi thành phần hoạt tính có thể được sử dụng một mình, tốt hơn nếu trình bày chúng ở dạng dược phẩm. Chế phẩm, cả cho sử dụng thú y và cho người, theo sáng chế bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính, như được mô tả ở trên, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và túy ý các chất khác. Chất mang tối ưu là "chấp nhận được" có nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không độc đối với người nhận. Chế phẩm bao gồm loại thichshowpj để sử dụng qua miệng, ruột thẳng, mũi, khu trú (bao gồm miệng và dưới lưỡi), âm đạo hoặc ngoài ruột (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tính mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng cứng). Chế phẩm thường được tình bày dưới dạng liều đơn vị được bào chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong ngành dược. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp các thành phần hoạt tính với chất mang tạo thành một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thêm vào. Nói chung, chế phẩm được bào chế bằng cách kết hợp các thành phần hoạt tính một cách đồng hóa với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn nhỏ hoặc cả hai và sau đó nếu cần tạo hình sản phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua miệng có thể được trình bày ở dạng đơn vị riêng biệt như bao nang hoặc viên nén mỗi trong số chứng chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính là bột hoặc viên nhỏ; là dung dịch hoặc hỗn dịch

trong chất lỏng nước hoặc chất lỏng không nước; hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu hoặc nhũ tương lỏng dầu trong nước. Các thành phần hoạt tính có thể được trình bày là viên thuốc to, thuốc tê hoặc dạng hồ nhão.

Viên nén có thể được tạo thành bằng cách nén hoặc khuôn đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần thêm vào. Viên nén được nén có thể được bào chế bằng cách nén trongmacys nén thích hợp các thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc hột nhỏ, tùy ý trộn với chất gắn kết, chất bôi trơn, dung môi tơ, chất bảo quản, chất phân tán hoặc hoạt tính bề mặt. Viên nén được dập khuôn có thể được tạo thành bằng cách daapjkhuoon trong máy thích hợp hỗn hợp hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ. Viên nén có thể tùy ý được phủ hoặc khắc và có thể được tạo công thức sao cho phải phóng chậm hoặc có kiểm soát thành phần hoạt tính trong đó. Về việc nhiễm của da hoặc mô ngoài khác ví dụ miệng và da, chế phẩm tùy ý được áp dụng là kem hoặc mỡ khu trú chứa thành phần hoạt tính ở lượng, ví dụ, 0,075 đến 20% w/w (bao gồm thành phần hoạt tính nằm trong dải từ 0,1% đến 20% lượng gia 0,1% w/w như 0,6% w/w, 0,7% w/w, v.v.), tốt hơn nếu 0,2 đến 15% w/w và tốt nhất nếu 0,5 đến 10% w/w. Khi được tạo công thức thuốc mỡ, các thành phần hoạt tính có thể được dùng với parafin hoặc thuốc mỡ trộn lẫn được với nước. Hoặc, thành phần hoạt tính có thể được tạo thành công thức kem với gốc kem nước trong dầu. Nếu muốn, pha nước của gốc kem có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất 30% w/w polyhydric alcohol, nghĩa là rượu có hai nhóm hydroxyl hoặc nhiều hơn như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG400) và hỗn hợp của chúng. Dạng công thức dùng khu trú có thể bao gồm hợp chất làm tăng tính hấp thụ hoặc thấm của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng được tác động khác. Ví dụ về chất tăng cường thấm qua da bao gồm dimetylsulfoxit và các chất tương tự liên quan.

Pha dầu của nhũ tương theo sáng chế có thể được cấu thành từ thành phần đã biết theo cách đã biết. Trong khi pha này có thể bao gồm chỉ chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu hoặc cả hai. Túy ý, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa béo hoạt động làm chất bền vững. Tốt hơn nếu bao gồm cả chất béo và dầu. Chất nhũ hóa có hoặc không có chất làm bền tạo thành cái được gọi là sáp nhũ hóa và sáp cùng với dầu và chất béo tạo thành chất được gọi là gốc mỡ nhũ hóa tạo ra pha phân tán dầu của chế phẩm dạng kem.

Chọn chất béo hoặc dầu thích hợp cho chế phẩm dựa vào việc đạt được các tính chất thẩm mỹ mong muốn, do tính tan của hợp chất hoạt tính gần như dầu được sử dụng trong chế phẩm nhũ tương dược dụng là rất chậm. Do đó kem nên tùy ý là sản phẩm không nhờn dính, không tạo màu và có thể rửa được và bám dính phù hợp để tránh rỉ ra từ ống hoặc vật chứa khác. Alkyl este hai bazơ hoặc một bazơ, mạch thẳng hoặc nhánh như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của axit béo dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc este mạch thẳng hoặc nhánh đã biết là Crodamol CAP có thể được sử dụng, ba chất cuối là este được ưu tiên hơn. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp phụ thuốc vào các tính chất cần có. Hoặc, lipit có điểm nóng chảy cao như paraffin trắng mềm và/hoặc paraffin lỏng hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Dạng chế phẩm thích hợp để áp dụng khu trú cho mắt cũng bao gồm dạng giọt của mắt trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc phân tán trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước đối với thành phần hoạt tính. Thành phần hoạt tính tùy ý có trong chế phẩm này ở nồng độ 0,5 đến 20%, tốt hơn là 0,5 đến 10% cụ thể là khoảng 1,5% w/w. Chế phẩm thích hợp để áp dụng khu trú trong miệng bao gồm thuốc hình thoi chứa thành phần hoạt tính ở dạng có mùi vị, thường là sucroza và acacia hoặc tragacanth; viên thơm chứa thành phần hoạt tính trơ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia; và thuốc sát trùng miệng chứa thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng thích hợp.

Chế phẩm để áp dụng qua ruột thẳng có thể được trình bày ở dạng thuốc đạn có bazơ thích hợp chứa ví dụ bơ dừa hoặc salixylat. Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua mũi trong đó chất mang là chất rắn chứa bột thô có kích thước hạt ví dụ nằm trong khoảng từ 20 đến 500 micron (bao gồm các kích thước hạt nằm trong khoảng từ 20 đến 500 micron có độ lớn 5 micron như 30 micron, 35 micron, v.v.), Được áp dụng theo cách trong đó dùng cách hít, nghĩa là xông nhanh qua đường mũi từ bình chứa bột được giữ gần mũi. Dạng thích hợp trong đó chất mang là chất lỏng, để áp dụng ví dụ phun qua mũi hoặc dạng nhỏ mũi, bao gồm dung dịch dầu hoặc nước của thành phần hoạt tính. Chế phẩm thích hợp để áp dụng phun có thể được bào chế theo phương pháp thông thường và có thể được phân tán cùng với chất điều trị khác.

Chế phẩm thích hợp để dùng theo đường âm đạo có thể được trình bày ở dạng petxe, nút gạc, kem, gel, hồ, bọt hoặc dạng phun chứa ngoài thành phần hoạt tính còn

có các chất mang đã biết trong ngành.

Chế phẩm thích hợp để áp dụng ngoài ruột bao gồm dung dịch tiêm vô trùng dạng nước và không phải nước chứa các chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất tan giúp củng cố chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận; và hỗn dịch vô trùng dạng nước và không phải nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm dầy. Chế phẩm có thể được trình bày trong bình chứa một liều hoặc đa liều, ví dụ ampun và lọ kín và có thể được bảo quản ở điều kiện sấy đông khô chỉ cần thêm chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm ngay tức thì có thể được bào chế từ bột, hạt nhỏ và viên nén vô trùng của các loại đã được mô tả trước đó.

Chế phẩm liều đơn vị thích hợp là chế phẩm chứa liều hàng ngày hoặc liều nhỏ đơn vị hàng ngày, như được nêu ở trên hoặc phần thích hợp của nó, của thành phần hoạt tính.

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần cụ thể đề cập ở trên, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất khác thường có trong ngành liên quan đến loại chế phẩm được nói đến, ví dụ các chất thích hợp cho sử dụng qua đường uống có thể bảo gồm các chất tạo mùi vị.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm giải phóng chậm chứa làm thành phần hoạt tính một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế ("chế phẩm giải phóng có kiểm soát") trong đó việc giải phóng thành phần hoạt tính có thể được kiểm soát và điều chỉnh để cho phép dùng liều ít thường xuyên hơn hoặc để cải thiện động dược học hoặc tính độc của hợp chất theo sáng chế. Chế phẩm giải phóng có kiểm soát phù hợp để dùng qua đường miệng trong đó liều rời rạc chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp thông thường.

Ngoài các thành phần hoạt tính có thể được bao gồm để kiểm soát khoảng thời gian hoạt động của thành phần hoạt tính trong chế phẩm. Do đó có thể đạt được chế phẩm giải phóng kiểm soát bằng cách chọn chất mang polyme thích hợp như ví dụ polyeste, polyaxit amin, polyvinyl pyrolidon, etylen-vinyl axetat copolyme, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, protamin sulphatsulphat và tương tự. Tỷ lệ giải phóng thuốc và thời gian hoạt động có thể được kiểm soát bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính vào trong các hạt, ví dụ vi bao nang, của cơ chất polyme như hydrogel, axit polylactic, hydroxymetylxenluloza, polymetyl methacrylat và cấc

polyme khác được mô tả ở trên. Phương pháp này bao gồm hệ phân tán thuốc dạng keo như liposom, vi cầu, vi nhũ tương, hạt nano, viên nang cỡ nano và tương tự. Phụ thuộc vào con đường áp dụng, dược phẩm có thể cần lớp phủ bảo vệ bên ngoài. Dạng dược phẩm thichshowpj để tiêm bao gồm dung dịch nước hoặc hỗn dịch vô trùng hoặc bộ vô trùng để pha chế ngay thức thì. Chất mang điển hình cho mục đích này bao gồm dung dịch đệm nước tương hợp sinh học, etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và chất tương tự và hỗn hợp của chúng.

Trên thực tế, khi nhiều thành phần hoạt tính được sử dụng kết hợp, chúng không tạo ra tác dụng điều trị cùng nhau cùng lúc ở động vật được điều trị, chế phẩm tương ứng cũng có thể ở dạng kit y tế hoặc gói chứa hai thành phần riêng biệt nhưng để ở chỗ chứa hoặc ngăn liền kết nhau. Ở trường hợp sau, mỗi thành phần hoạt tính có thể được tạo thành công thức theo cách phù hợp cho các cách sử dụng khác nhau cho các thành phần hoạt tính khác nhau, ví dụ một trong số chúng ở dạng chế phẩm uống hoặc dùng ngoài hệ tiêu hóa trong khi các dạng khác ở trong ampun để tiêm trong tĩnh mạch hoặc phun.

Theo một phương án khác theo sáng chế đề cập đến chất tiền thân hoặc dạng "tiền dược chất" của hợp chất theo sáng chế. Cũng có thể tạo chế phẩm cho hợp chất theo sáng chế ở dạng hình thái hóa học mà bản thân nó không có hoạt tính sinh học đáng kể nhưng khi phân tán vào trong động vận dạng này sẽ trải tra một phản ứng hóa học được xúc tác bởi chức năng bình thường của cơ thể động vật, *inter alia*, enzym có trong dạ dày hoặc trong huyết tương máu, phản ứng hóa học này có tác dụng giải phóng hợp chất được nêu ở đây. Thuật ngữ "tiền dược chất" đề cập đến các loại được biến đổi *in vivo* thành thành phần hoạt tính dược.

Tiền dược chất theo sáng chế có thể có dạng bất kỳ thích hợp để tạo công thức, ví dụ, este là dạng tiền dược chất thông dụng không bị giới hạn. Trong trường hợp này, tiền dược chất có thể tồn tại ở dạng trong đó liên kết cộng hóa trị bị phân cắt bởi hoạt động của enzym có mặt ở vị trí đích. Ví dụ, liên kết cộng hóa trị C-C có thể được phân cắt chọn lọc bởi một hoặc nhiều enzym ở vị trí đích và do đó tiền dược chất ở dạng khác dạng tiền chất có thể thủy phân được dễ dàng, *không kể este*, amit, và chất tương tự có thể được sử dụng. Các thành phần khác của thành phần hoạt tính dược trong tiền dược chất có thể có cấu trúc khác như cấu trúc axit amin hoặc cấu trúc peptit, mạch alkyl, phần đường và các chất khác đã biết trong ngành.

Cho mục đích của sáng chế thuật ngữ "tiền dược chất điều trị phù hợp" được xác định ở đây là "hợp chất được biến đổi theo cách sao cho nó có thể được chuyển hóa *in vivo* thành dạng hoạt tính điều trị, cho dù theo cách một biến đổi sinh học đơn hay đa, khi tiếp xúc với mô của động vật, động vật có vú hoặc người mà thông qua đó tiền dược chất được áp dụng và không tạo ra đáp ứng độc tính, kích thích hoặc dị ứng quá mức và đạt được kết quả điều trị dự tính.

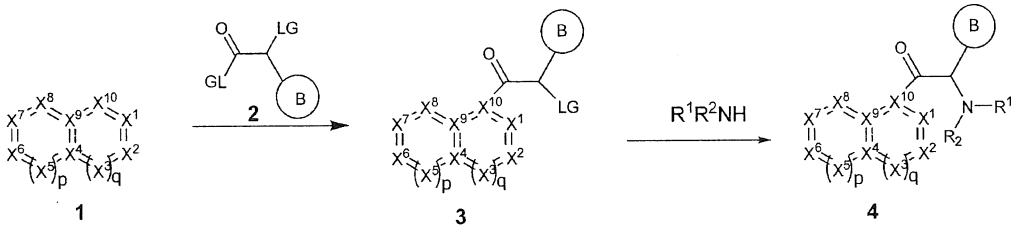
Cụ thể hơn thuật ngữ "tiền dược chất", như được sử dụng ở đây, chỉ dẫn xuất không hoạt hóa hoặc ít hoạt hóa đáng kể của hợp chất theo sáng chế, nó trải qua sự biến đổi enzym hoặc tự thân trong cơ thể để giải phóng dạng hoạt tính dược của hợp chất. Để có cái nhìn toàn diện, tham khảo Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468).

Hợp chất theo sáng chế tùy ý liên kết cộng hóa trị với chất nền không tan và được sử dụng trong sắc ký ái lực (tách, phụ thuộc vào bản chất của nhóm hợp chất, ví dụ hợp chất có móc aryl hữu dụng trong tách ái lực kị nước.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế trong khi sử dụng một loạt các phản ứng hóa học đã biết rõ bởi các chuyên gia trong ngành, tất cả chúng tạo thành quy trình để điều chế hợp chất này và minh họa thêm. Các quy trình được mô tả thêm chỉ có nghĩa là ví dụ và không có ý làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo quy trình chung được phác họa trong các sơ đồ sau.

Sơ đồ 1:



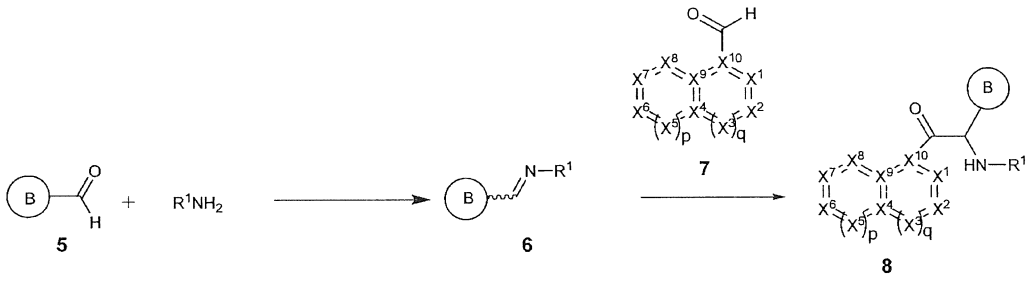
Sơ đồ 1: B, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p, q và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế và các phương án và công thức của nó.

Các dẫn xuất của công thức chung 1 (có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng quy trình đã biết bởi chuyên gia trong ngành) có thể phản ứng với các chất trung gian có công thức 2 (có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng quy trình đã biết

bởi chuyên gia trong ngành) trong đó LG độc lập được chọn từ clo, brom và iot (tốt hơn nữa nếu clo) trong dung môi cho proton (ví dụ toluen, diclometan, dicloetan và tương tự) ở nhiệt độ tăng từ 0 đến 100°C để tạo ra các chất trung gian có công thức 3. Trong trường hợp X^{10} = C hoặc CH, a chất xúc tác (ví dụ $AlCl_3$, Et_2AlCl, $ZrCl_4$ và tương tự) hoặc bazơ (ví dụ pyridin, DBN, DMAP và tương tự) có thể được yêu cầu. Có thể tìm thêm thông tin trong các tài liệu tham khảo sau: Tetrahedron 29, 971-976, 1973; Org. Lett., Vol. 12, No. 24, 2010; J. Org. Chem. 2011, 76, 4753–4758. Trong trường hợp X^{10} = N, hợp chất có công thức 1 có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức 3 bằng cách phản ứng với các chất trung gian có công thức 2 theo điều kiện liên kết amit chuẩn. Nhóm rời chuyển (LG) từ các chất trung gian có công thức 3 sau đó có thể được thế bằng amin có công thức R^1R^2NH (có bán trên thị trường hoặc tổng hợp) theo quy trình đã biết bởi chuyên gia trong ngành hoặc như được nêu trong các ví dụ dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức 4 mong muốn.

Hoặc, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế theo quy trình chung được minh họa trong sơ đồ sau.

Sơ đồ 2:

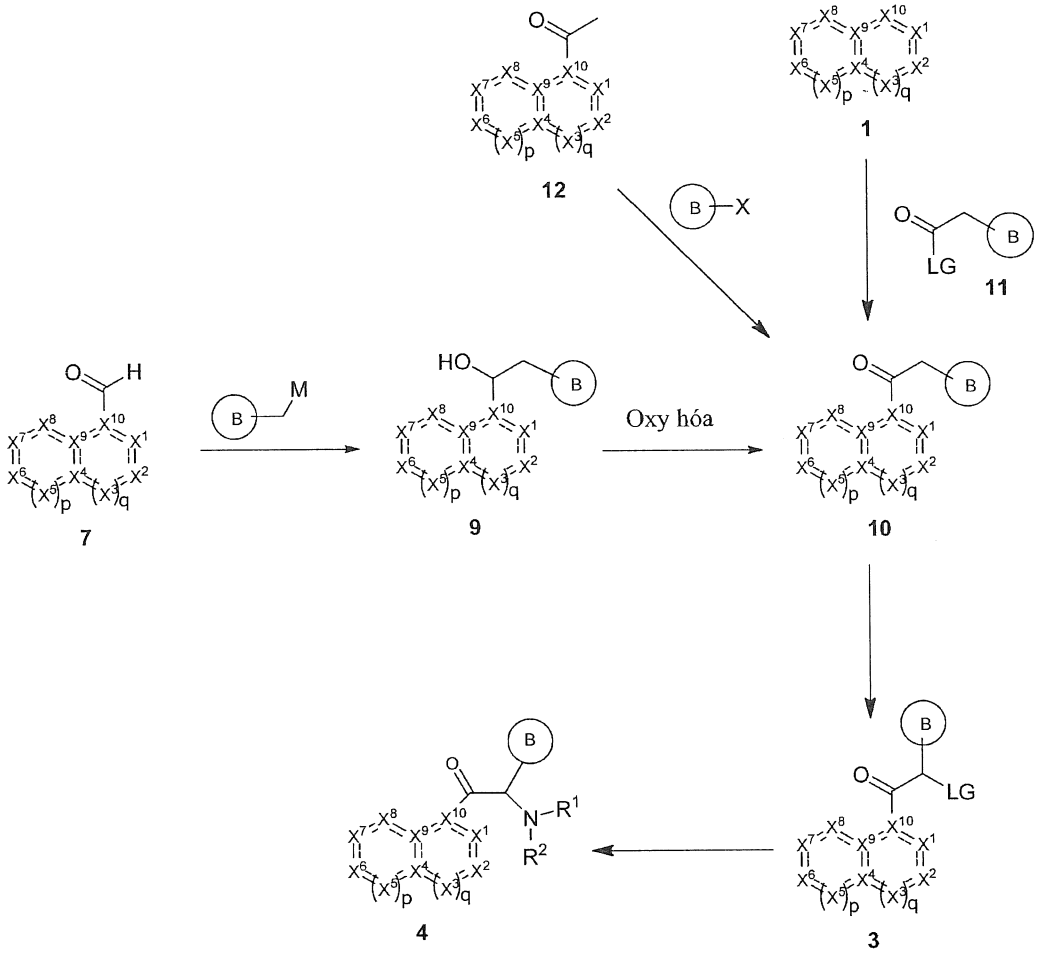


Sơ đồ 2: all B, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p và q là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế và các phương án và công thức của nó

Alhydrit có công thức chung 5 có thể phản ứng với amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra imin có công thức chung 6 có thể phản ứng với các chất trung gian có công thức 7 (có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng quy trình đã biết bởi chuyên gia trong ngành hoặc như được nêu trong các ví dụ dưới đây), trong đó X^{10} là nguyên tử cacbon, có mặt chất xúc tác như 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua để tạo ra hợp chất mong muốn có công thức 8. Có thể tìm thêm thông tin chi tiết trong *Chem. Commun., 2007, 852–854.*

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tổng hợp theo quy trình chung được nêu trong sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ 3:



Sơ đồ 3 tất cả B, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p, q và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế và các phương án và công thức của nó.

Các dẫn xuất của công thức chung 1, trong đó X^{10} chỉ được chọn từ C hoặc CH (có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng quy trình đã biết bởi chuyên gia trong ngành) có thể phản ứng với các chất trung gian có công thức 11 (có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng quy trình đã biết bởi chuyên gia trong ngành) trong đó LG là nhóm rời chuyển như clo, brom và iot, dưới các điều kiện Friedel Crafts để tạo ra các chất trung gian có công thức 10. Hoặc, các chất trung gian có công thức 10 cũng có thể được điều chế bằng cách cô đặc dẫn xuất grignard hoặc organolithium với một dẫn xuất amit (tốt hơn nếu dẫn xuất amit Weinreb) như đã biết bởi các chuyên gia trong ngành. Các chất trung gian này có công thức 10 có thể được biến đổi thành các chất trung gian có công thức 3 trong đó LG là halogen như clo, brom hoặc iot theo các phản ứng đã biết bởi chuyên gia trong ngành hoặc như được nêu trong các ví dụ dưới đây.

Các chất trung gian có công thức 10, trong đó B chỉ được chọn từ aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế bằng cách α-aryl hóa keton có công thức 12 với halogenoaryl hoặc halogenoheteroaryl có mặt chất xúc tác (ví dụ Pd_2dba_3, $Pd(OAc)_2$, Pd(dba) và tương tự), phối tử (ví dụ BINAP, Xantphos, P*t*Bu_3 và tương tự) và a bazơ (ví dụ NaO*t*Bu, K_3PO_4 và tương tự). Có thể tìm thêm thông tin trong các tài liệu tham khảo sau: *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 11108-11109 và *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 1473-1478. Hoặc, các chất trung gian có công thức 9 cũng có thể thu được từ aldehyt có công thức 7, trong đó X^{10} chỉ được chọn từ C hoặc CH, và chất phản ứng có công thức chung 8, trong đó M là Li hoặc MgCl hoặc MgBr, sau đó là phản ứng oxy hóa đã biết bởi chuyên gia trong ngành. Hợp chất mong muốn có công thức chung 4 có thể thu được từ chất trung gian 3 như được mô tả trong Sơ đồ 1.

Các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả, cụ thể là trong phần sơ đồ và ví dụ, là như sau:

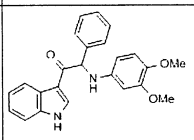
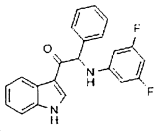
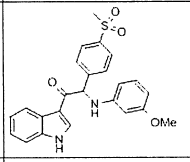
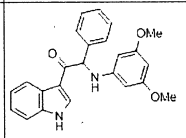
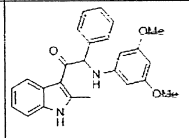
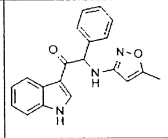
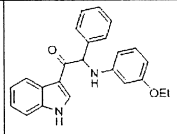
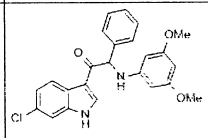
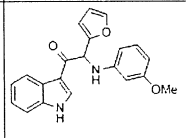
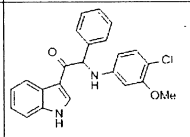
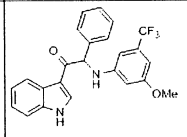
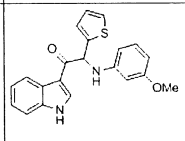
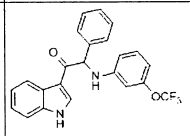
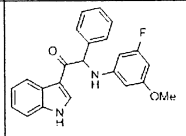
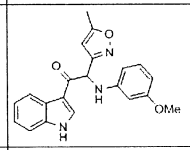
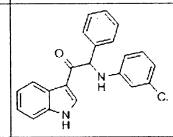
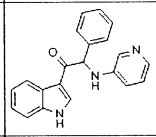
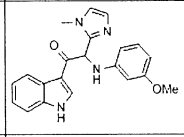
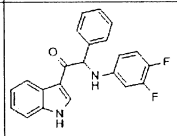
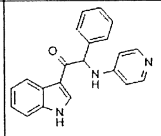
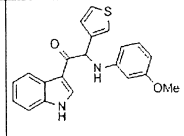
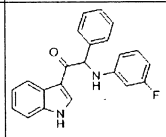
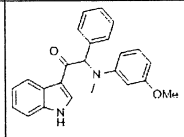
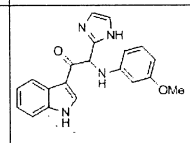
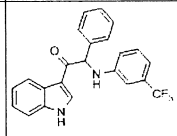
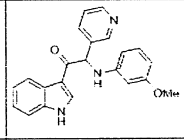
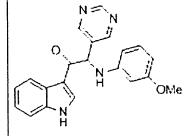
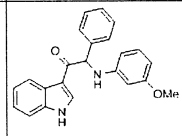
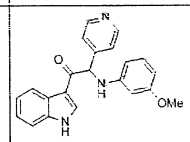
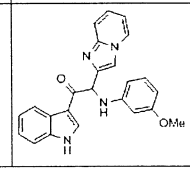
BOC	*tert*-Butyloxycarbonyl
DBU	1,8-Diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en
DBN	1,5-Diazabixyclo[4.3.0]non-5-en
DIPEA	Diisopropyletylamin
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
ee	dư đồng phân đối hình
eq	đương lượng
h	giờ
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat
HPLC	Sắc ký lỏng thực hiện cao (High performance liquid chromatography)
min	phút
NMP	*N*-Metyl-2-pyrolidon
TBDMSCl	*tert*-Butyldimetylclosilan
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography)
t_r	thời gian lưu

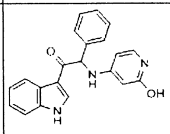
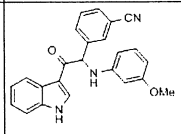
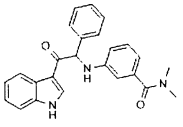
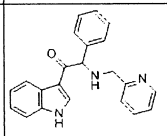
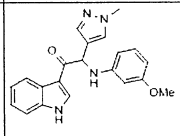
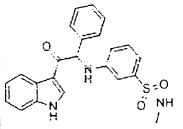
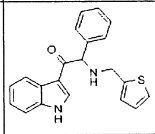
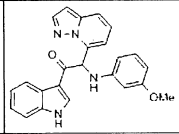
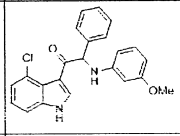
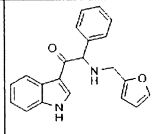
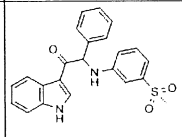
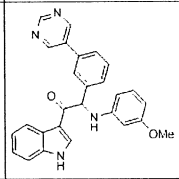
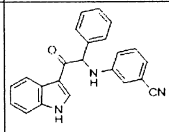
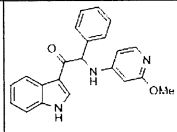
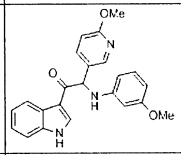
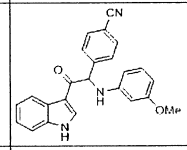
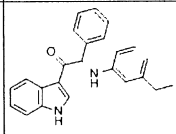
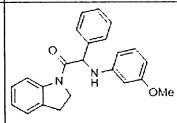
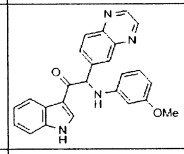
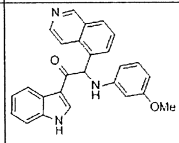
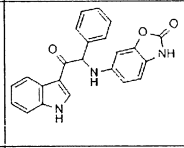
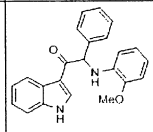
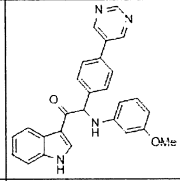
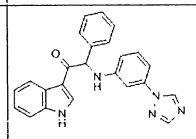
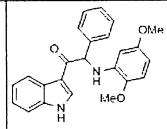
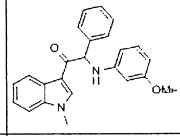
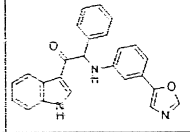
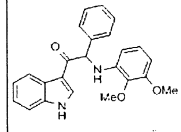
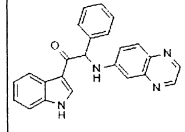
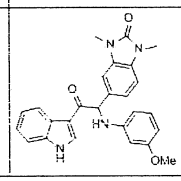
Ví dụ thực hiện sáng chế

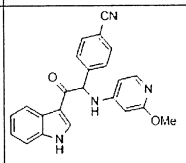
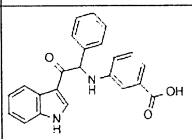
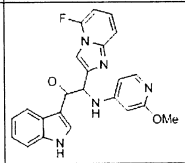
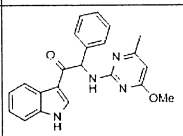
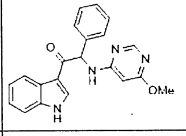
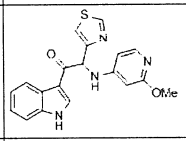
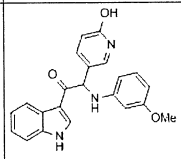
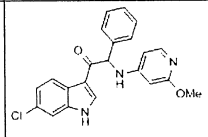
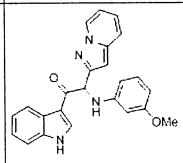
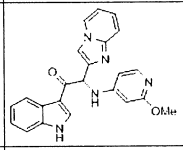
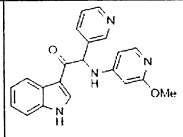
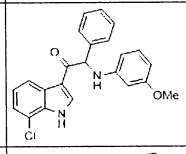
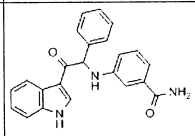
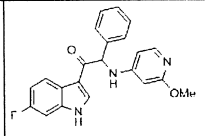
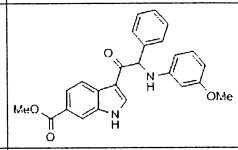
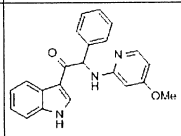
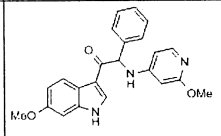
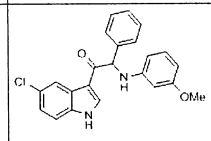
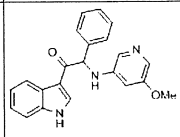
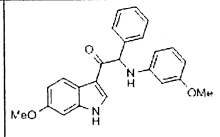
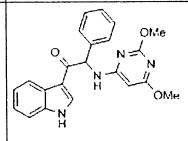
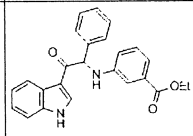
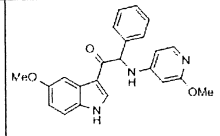
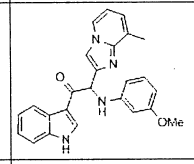
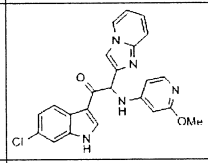
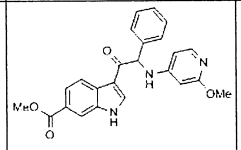
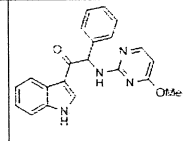
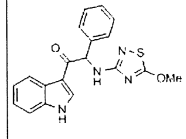
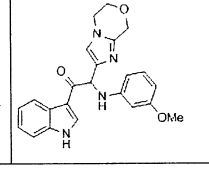
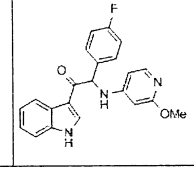
Các ví dụ sau được cung cấp với mục đích minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

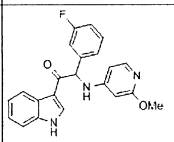
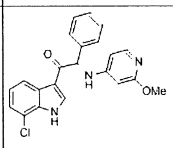
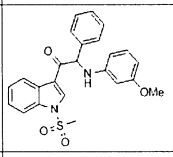
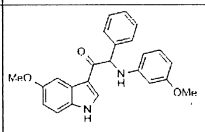
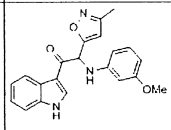
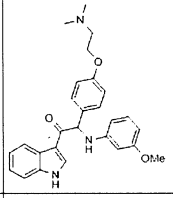
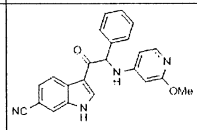
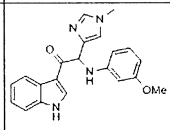
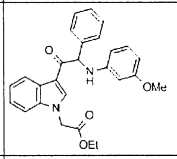
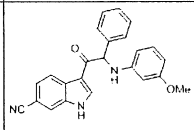
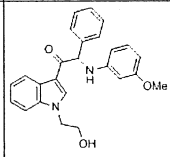
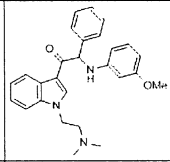
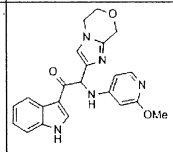
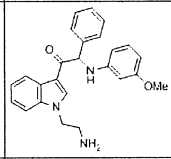
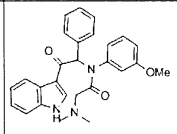
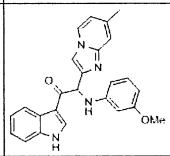
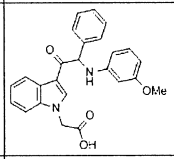
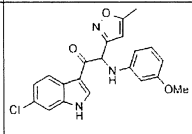
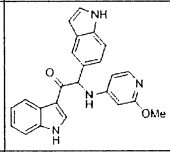
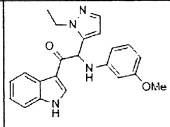
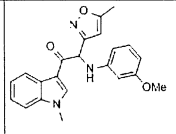
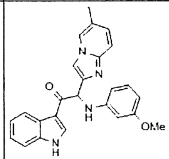
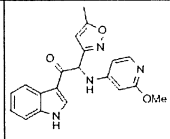
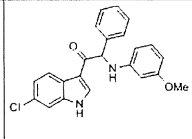
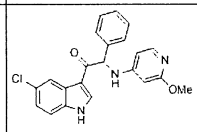
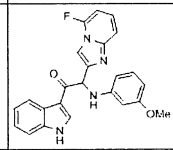
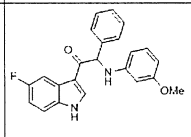
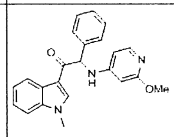
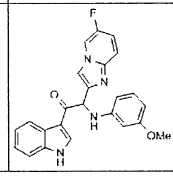
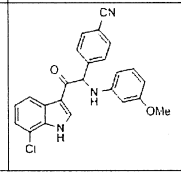
Phần A trình bày việc điều chế hợp chất (chất trung gian và hợp chất cuối cùng) trong khi đó Phần B trình bày các ví dụ về dược lý.

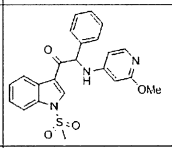
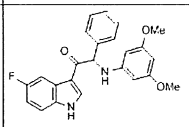
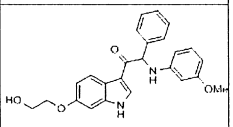
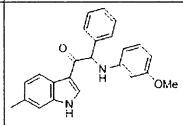
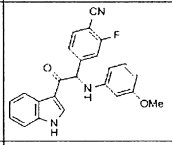
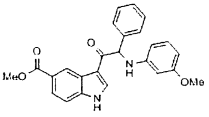
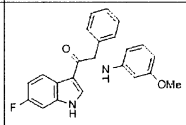
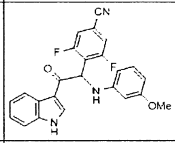
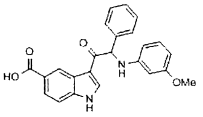
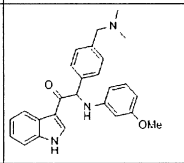
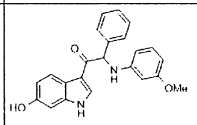
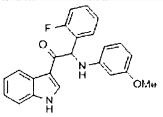
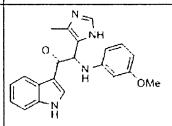
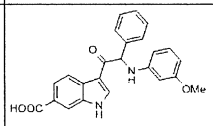
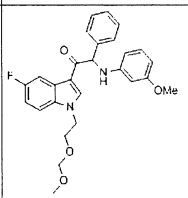
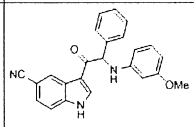
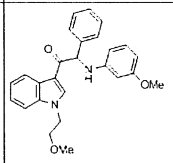
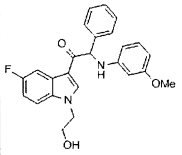
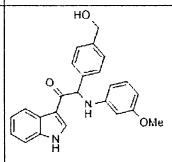
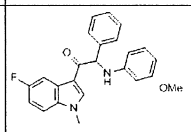
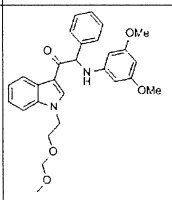
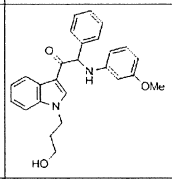
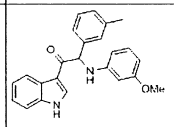
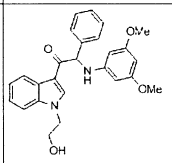
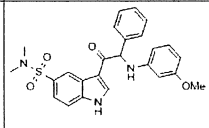
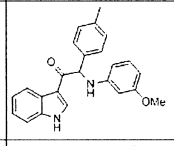
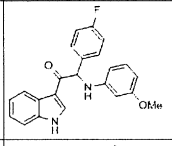
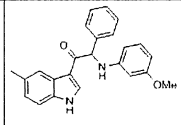
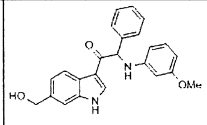
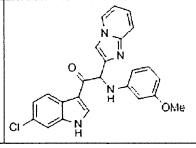
Bảng 1: Cấu trúc của hợp chất ví dụ theo sáng chế và các mã tương ứng của chúng. (Code: Mã, Structure: Cấu trúc; Enantiomer: chất đồng phân đối ảnh)

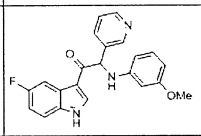
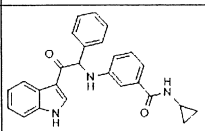
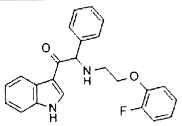
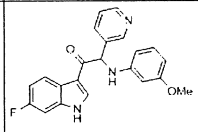
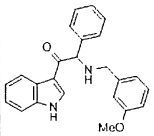
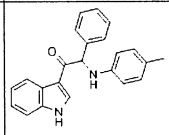
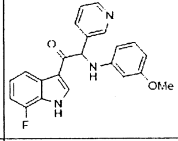
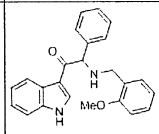
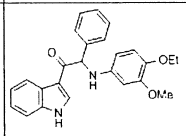
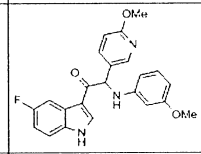
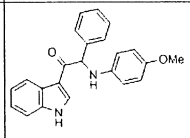
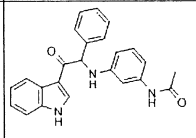
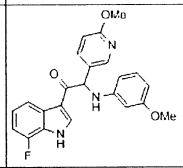
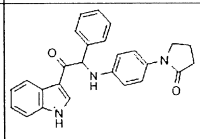
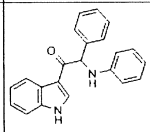
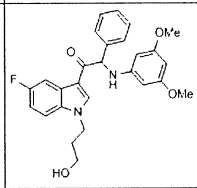
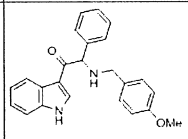
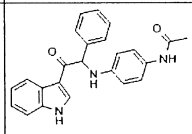
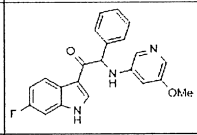
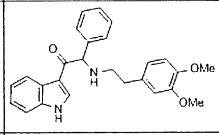
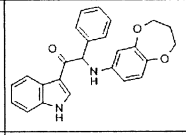
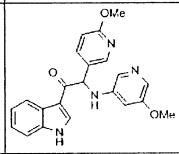
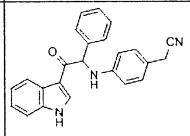
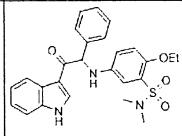
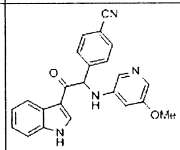
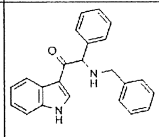
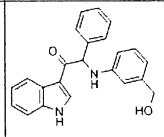
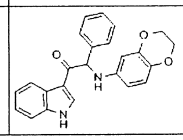
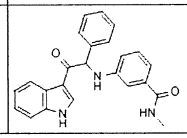
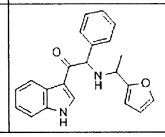
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

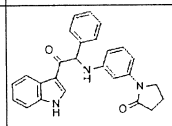
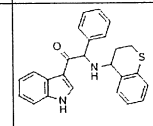
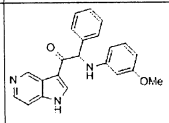
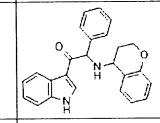
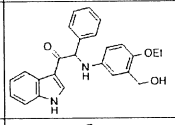
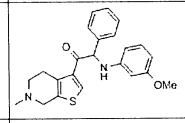
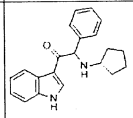
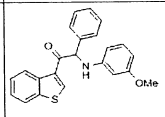
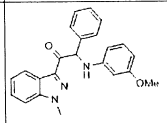
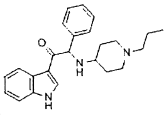
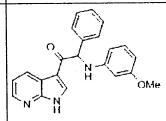
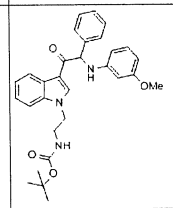
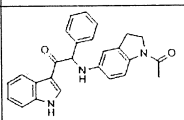
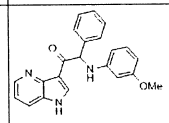
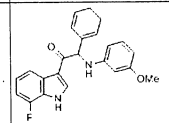
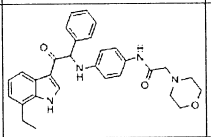
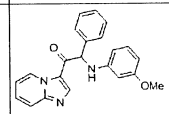
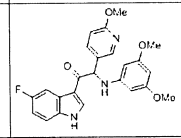
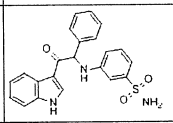
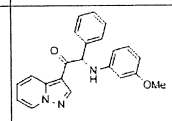
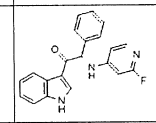
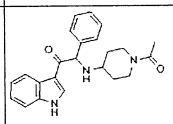
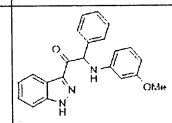
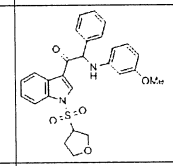
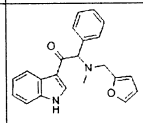
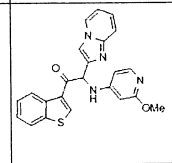
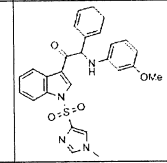
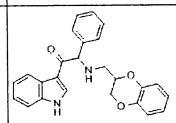
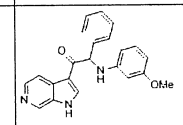
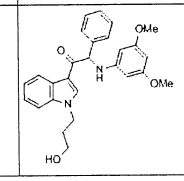
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050		CPD-060	

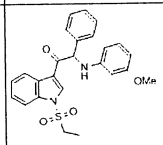
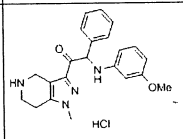
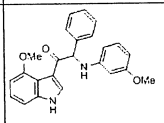
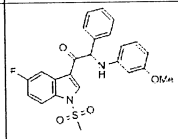
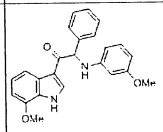
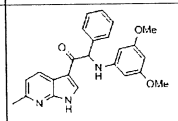
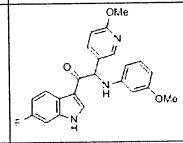
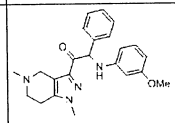
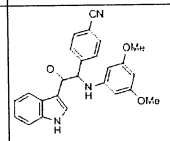
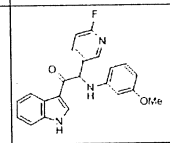
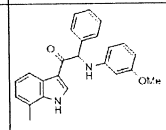
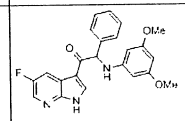
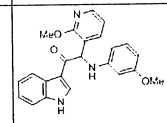
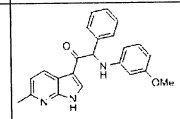
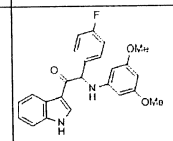
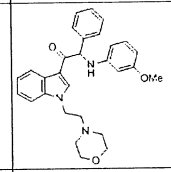
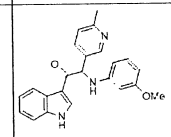
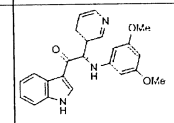
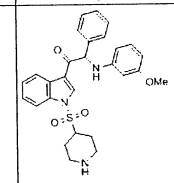
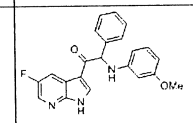
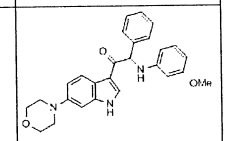
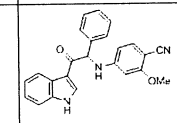
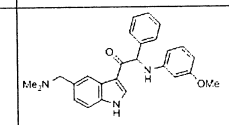
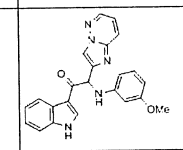
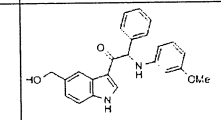
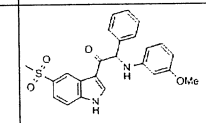
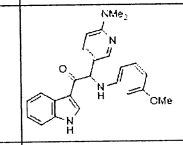
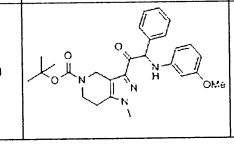
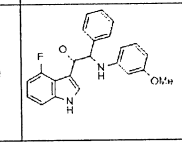
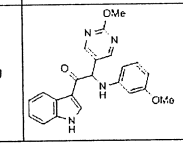
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

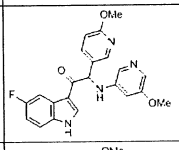
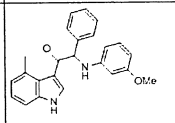
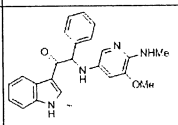
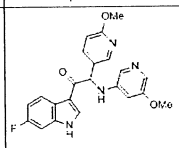
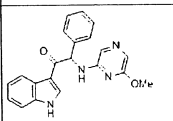
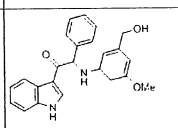
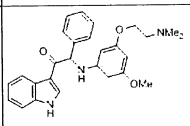
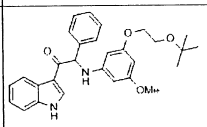
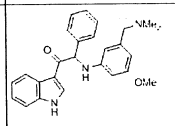
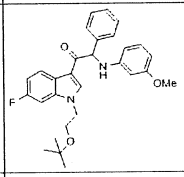
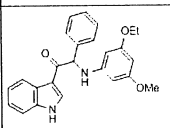
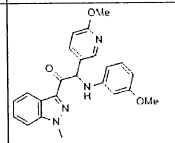
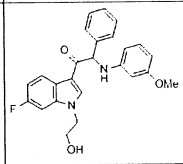
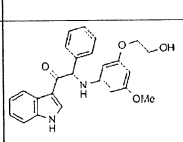
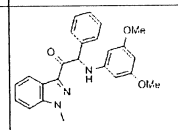
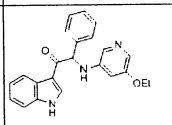
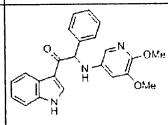
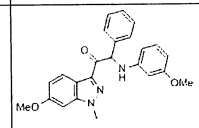
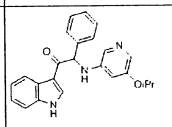
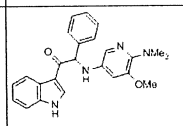
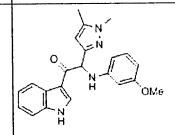
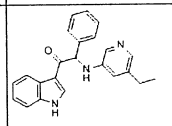
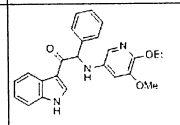
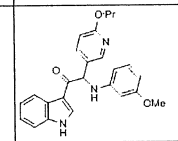
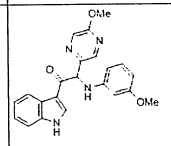
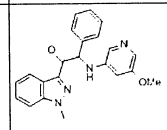
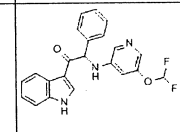
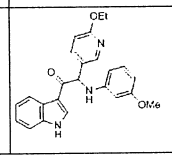
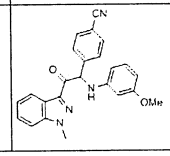
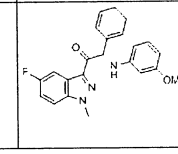
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

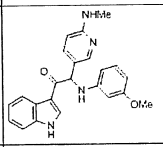
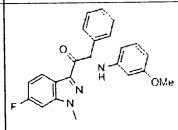
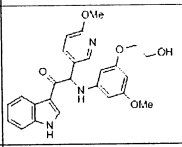
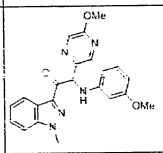
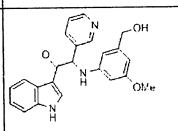
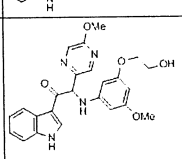
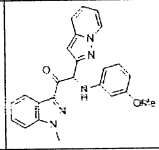
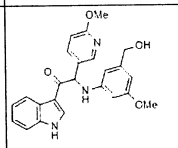
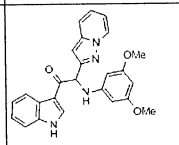
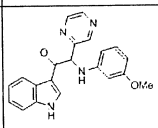
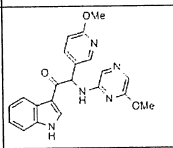
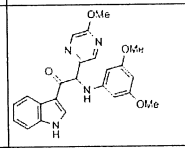
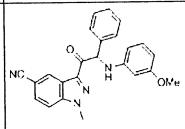
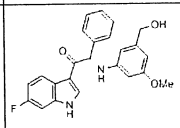
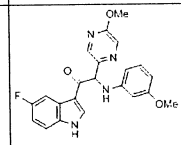
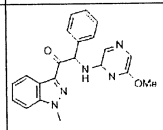
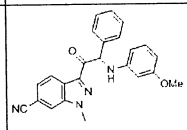
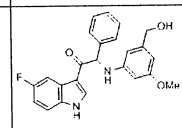
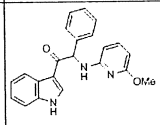
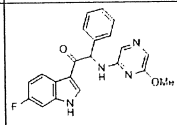
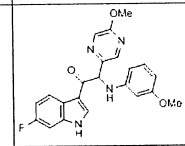
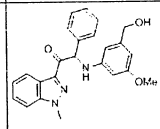
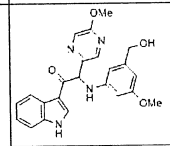
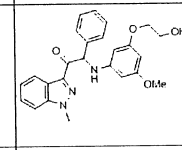
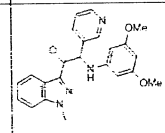
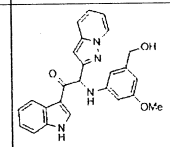
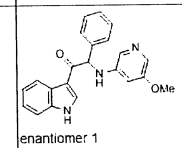
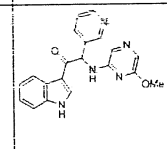
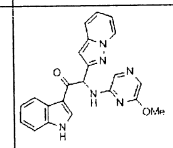
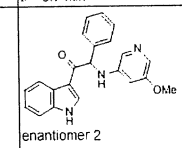
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

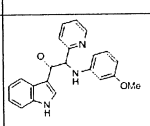
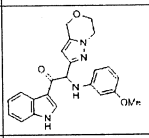
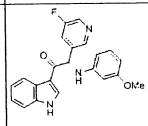
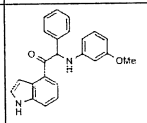
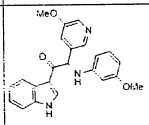
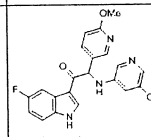
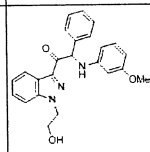
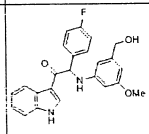
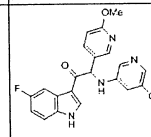
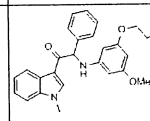
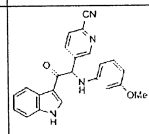
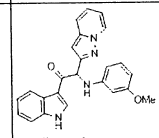
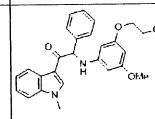
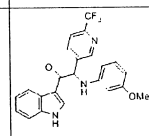
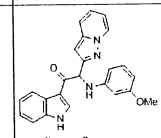
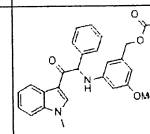
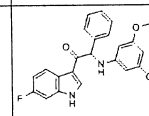
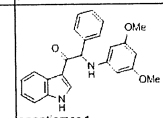
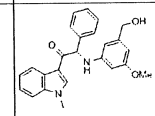
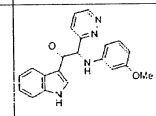
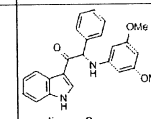
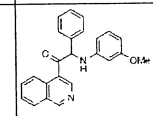
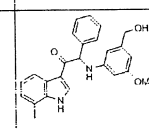
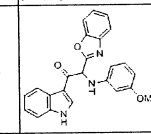
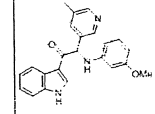
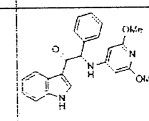
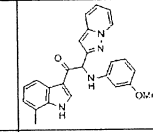
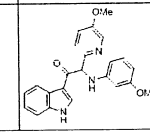
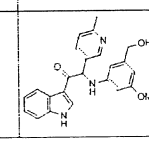
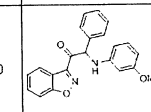
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170		CPD-180	

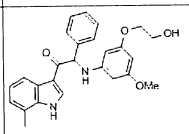
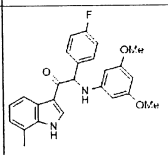
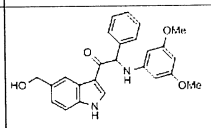
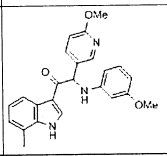
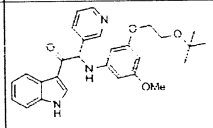
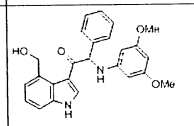
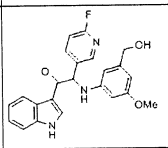
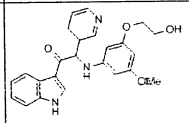
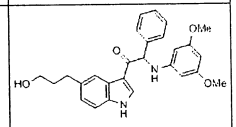
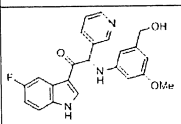
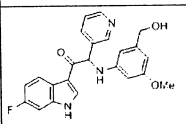
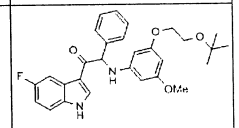
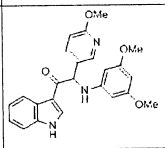
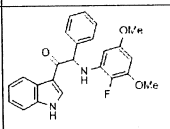
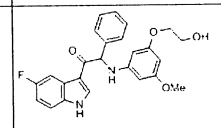
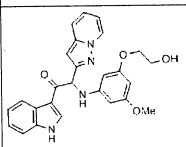
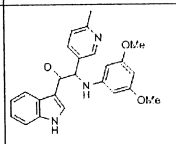
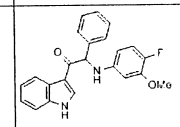
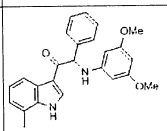
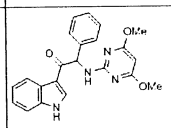
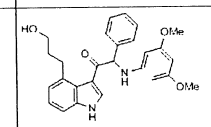
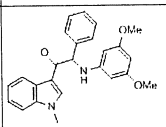
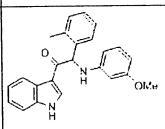
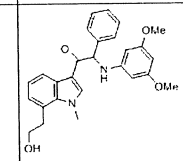
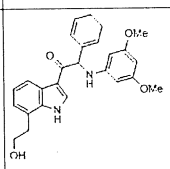
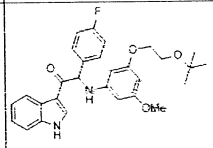
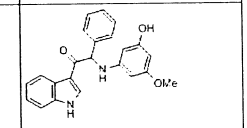
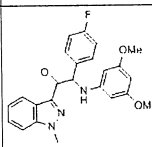
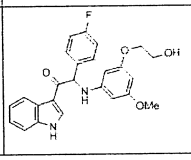
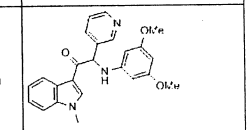
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

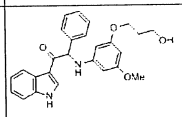
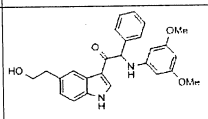
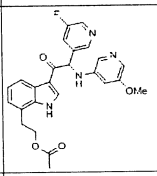
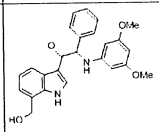
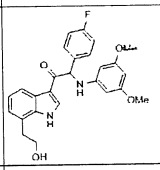
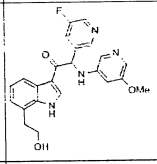
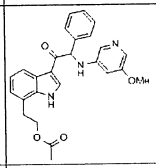
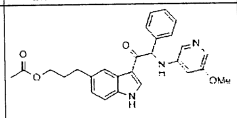
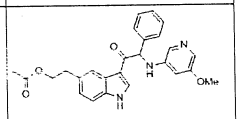
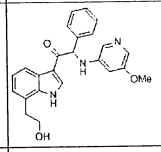
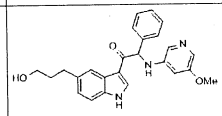
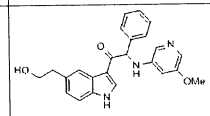
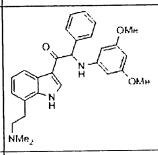
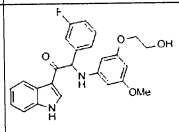
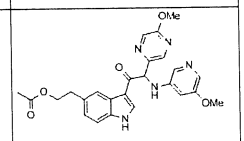
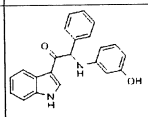
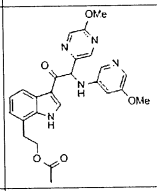
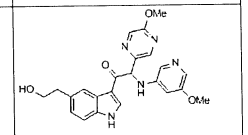
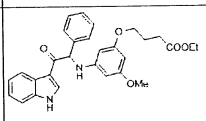
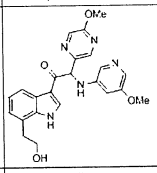
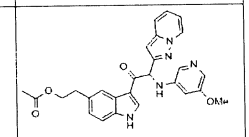
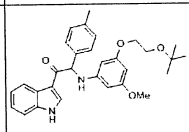
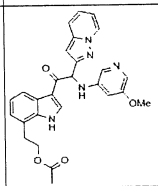
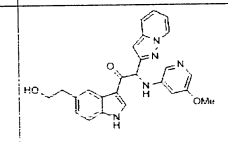
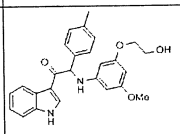
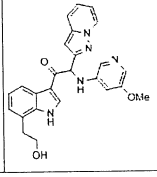
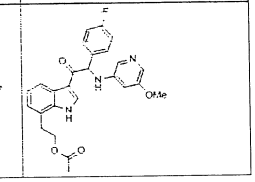
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

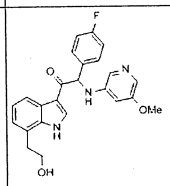
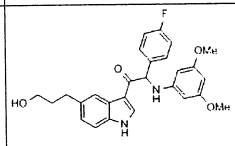
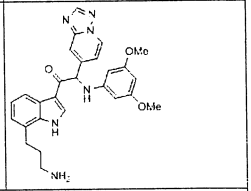
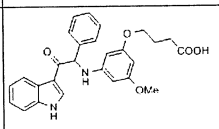
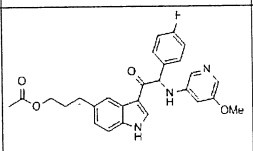
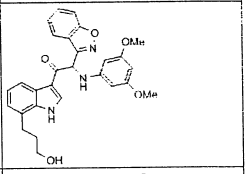
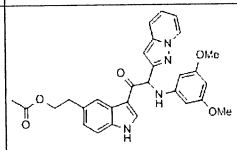
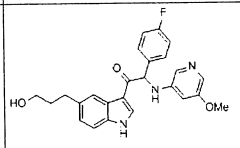
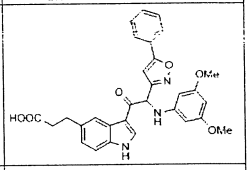
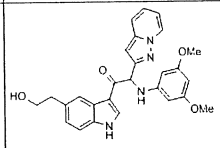
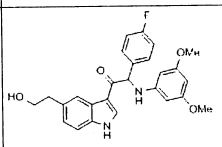
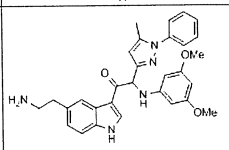
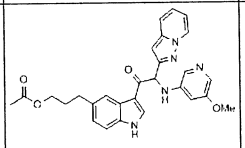
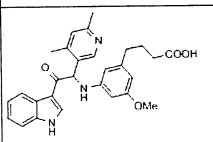
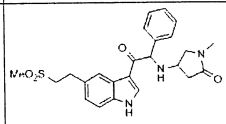
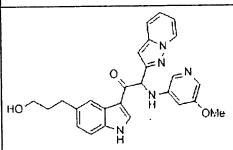
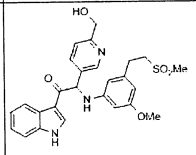
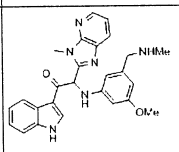
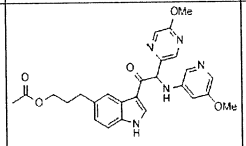
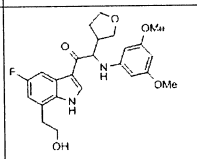
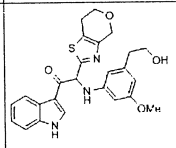
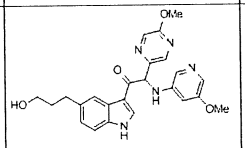
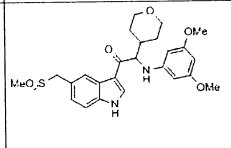
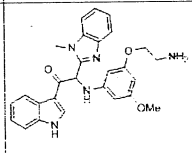
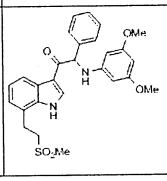
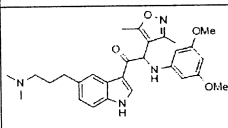
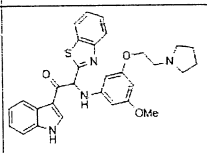
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

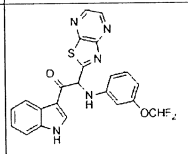
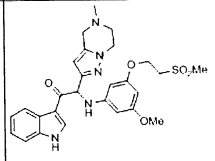
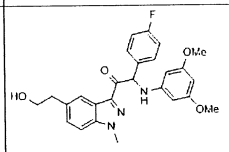
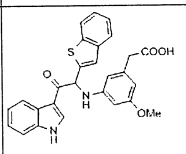
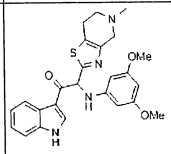
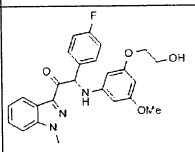
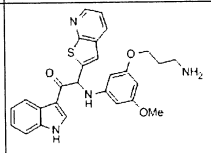
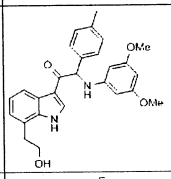
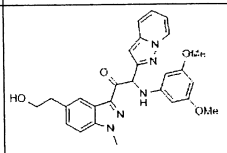
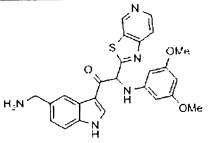
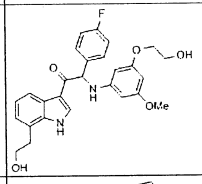
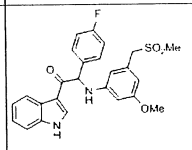
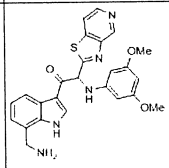
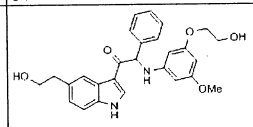
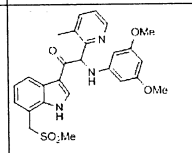
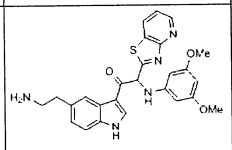
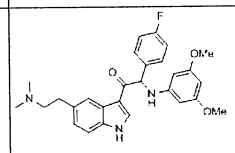
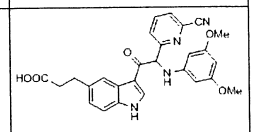
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	 enantiomer 1 t. = 6.7 min
CPD-280		CPD-290		CPD-300	 enantiomer 2 t. = 12.1 min

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	 enantiomer 1 t. = 9 7 min
CPD-303		CPD-313		CPD-323	 enantiomer 2 t. = 12.5 min
CPD-304		CPD-314		CPD-324	 enantiomer 1 t. = 9.3 min
CPD-305		CPD-315		CPD-325	 enantiomer 2 t. = 12 9 min
CPD-306		CPD-316		CPD-326	 enantiomer 1 t. = 8 1 min
CPD-307		CPD-317		CPD-327	 enantiomer 2 t. = 17 9 min
CPD-308		CPD-318		CPD-328	
CPD-309		CPD-319		CPD-329	
CPD-310		CPD-320		CPD-330	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-331		CPD-341		CPD-351	
CPD-332		CPD-342		CPD-352	
CPD-333		CPD-343		CPD-353	
CPD-334		CPD-344		CPD-354	
CPD-335		CPD-345		CPD-355	
CPD-336		CPD-346		CPD-356	
CPD-337		CPD-347		CPD-357	
CPD-338		CPD-348		CPD-358	
CPD-339		CPD-349		CPD-359	
CPD-340		CPD-350		CPD-360	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-361		CPD-370		CPD-379	
CPD-362		CPD-371		CPD-380	
CPD-363		CPD-372		CPD-381	
CPD-364		CPD-373		CPD-382	
CPD-365		CPD-374		CPD-383	
CPD-366		CPD-375		CPD-384	
CPD-367		CPD-376		CPD-385	
CPD-368		CPD-377		CPD-386	
CPD-369		CPD-378		CPD-387	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-388		CPD-397		CPD-406	
CPD-389		CPD-398		CPD-407	
CPD-390		CPD-399		CPD-408	
CPD-391		CPD-400		CPD-409	
CPD-392		CPD-401		CPD-410	
CPD-393		CPD-402		CPD-411	
CPD-394		CPD-403		CPD-412	
CPD-395		CPD-404		CPD-413	
CPD-396		CPD-405		CPD-414	

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-415		CPD-421		CPD-427	
CPD-416		CPD-422		CPD-428	
CPD-417		CPD-423		CPD-429	
CPD-418		CPD-424		CPD-430	
CPD-419		CPD-425		CPD-431	
CPD-420		CPD-426		CPD-432	

Phần A

Tất cả các quá trình tinh sạch HPLC nêu trong phần ví dụ này đã được thực hiện bằng hệ thống sau: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Fraction Collector III và Waters Dual Flex Injector.

Việc tách được thực hiện bằng cột XBridge Prep C18 column (19x100mm; 5µm) được trang bị bằng cột chắn XBridge C18 (19x10mm; 5µm) hoặc bằng cột SunFire Prep C18 ODB (19x100mm; 5µm) được trang bị cột chắn SunFire C18 (19x10mm; 5µM).

Rửa giải được tiến hành theo phương pháp được mô tả trong các bảng sau và bước sóng phát hiện được cố định ở 210 và 254nm.

Phương pháp 1

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (mL/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

Dung môi A: Axit Formic LC-MS cấp độ 0,1% trong milliQ water

Dung môi B: Axetonitril cấp độ HPLC.

Metod 2

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (mL/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

Dung môi A: Axit Formic cấp độ LC-MS 0,1% trong nước milliQ

Dung môi B: Axetonitril loại dùng cho HPLC.

Metod 3

Time (min)	Tốc độ dòng (mL/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	95	5
2.00	20	95	5
8.00	20	50	50

9.00	20	10	90
11.80	20	10	90
12.00	20	95	5
16.00	20	95	5

Dung môi A: Axit Formic cấp độ LC-MS 0,1% trong nước milliQ

Dung môi B: Axetonitril loại dùng cho HPLC.

Metod 4

Time (min)	Tốc độ dòng (mL/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	50	50
2.00	20	50	50
9.00	20	10	90
11.00	20	10	90
11.20	20	50	50
16.00	20	50	50

Dung môi A: Amoni Axetat puriss p.a. cho HPLC 10mM trong nước milliQ, được điều chỉnh đến pH10 bằng Amoni Hydroxyt puriss p.a. cho HPLC

Dung môi B: Axetonitril loại dùng cho HPLC.

Metod 5

Time (min)	Tốc độ dòng (mL/min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)
0	20	80	20
2.00	20	80	20
8.00	20	10	90
10.80	20	10	90
11.00	20	80	20
16.00	20	80	20

Dung môi A: Amoni Axetat puriss p.a. cho HPLC 10mM trong nước milliQ, được điều chỉnh đến pH10 bằng Amoni Hydroxyt puriss p.a. cho HPLC

Dung môi B: Axetonitril loại dùng cho HPLC.

Tất cả các việc tách chất đồng phân đối hình trong phần thí nghiệm này được thực hiện trên hệ thống sau: Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Fraction Collector III và Waters Dual Flex Injector. Việc tách được thực hiện bằng cột ChiralPak IC (20x250mm; 5µm) được trang bị cột chắn ChiralPak IC (10x20mm; 5µM). Thực hiện rửa giải bằng phương pháp chính thể đồng quyền được mô tả dưới đây, bước sóng phát hiện được cố định ở 210 và 254 nm.

Phương pháp 6:

Chất rửa giải: Axetonitril/dietylamin: 100/0.1

Tốc độ dòng: 20 mL/min

Phương pháp 7:

Chất rửa giải: *n*-heptan/diclometan/etanol/dietylamin: 50/50/1/0.1

Tốc độ dòng: 20 mL/min

Các quy trình chung sử dụng trong phần tổng hợp các hợp chất theo sáng chế:

Quy trình chung A:

α-clophenylaxetyl clorua được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa indol và pyridin phù hợp trong toluen được gia nhiệt ở 55 °C. hỗn hợp được được gia nhiệt ở 55°C trong 2h. sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và metanol. sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất mong muốn. Trong trường hợp không có kết tủa, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc bằng cách kết tủa để thu được hợp chất mong muốn.

Quy trình chung B:

Hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon, amin và trietylamin trong DMF được gia nhiệt ở 100°C qua đêm trong ống bịt kín. Làm bay hơi dung môi trong chân không. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit hydrocloric 5%. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sau đó tái kết tinh.

Quy trình chung C:

Hỗn hợp chứa an α-halogenoketon, amin và bazơ (DIPEA hoặc trietylamin) trong dung môi (ví dụ DMF, etanol, Axetonitril, dioxan hoặc THF) được chiếu bức xạ

trong lò vi sóng ở 100°C đến 200°C (cụ thể hơn 120 đến 200°C) trong 5 đến 180 min. (cụ thể hơn từ 15 đến 120 min). Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Quy trình chung D:

Hỗn hợp chứa an α-halogenoketon, amin và PS-DIPEA trong Axetonitril được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế được thực hiện để thu được sản phẩm.

Quy trình chung E:

Hỗn hợp chứa α-halogenoketon và anilin trong Axetonitril được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100 đến 200 °C (cụ thể hơn at 130 to 150 °C) trong 5 đến 120 min (cụ thể hơn từ 15 đến 30 min). sau đó cô đặc hỗn hợp. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit hydrocloric 1N. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Quy trình chung F:

Thêm DMAP (0,1 đến 0,5 eq. cụ thể hơn 0,1 eq) vào dung dịch chứa indol, azaindol hoặc dị vòng phù hợp (1,0 eq) và di-*tert*-butyl dicarbonat (1eq. đến 2 eq., cụ thể hơn 1,2 eq) trong Axetonitril. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. hòa tan bã trong diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Chiết pha nước bằng diclometan. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Hợp chất được bảo vệ BOC được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung G:

Thêm amin (1,0 eq) vào hỗn hợp chứa aldehyt (1.0 eq) và magie sulfat (1.3 eq) trong etanol. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và lọc. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được lượng imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung H:

Thêm amin (1,0 eq) vào hỗn hợp chứa an aldehyt (1,0 eq) và magie sulfat (1,3 eq) trong etanol. Gia nhiệt hỗn hợp qua đêm ở 80°C và lọc. Nước lọc được cô đặc dưới

áp suất giảm để thu được lượng imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung I:

Hỗn hợp chứa aldehyt (1,0 eq) và amin (1,0 eq) được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 60°C trong 6h. Làm khô vật liệu thô trong chân không trên phospho (V) oxit để thu được lượng imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Quy trình chung J:

Hỗn hợp chứa aldehyt (1,0 eq), magie sulfat (100mg) và amin (1,0 eq) trong etanol được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc. Định lượng imin được tạo ra và nước lọc chứa imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch.

Quy trình chung K:

Thêm trietylamin vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua trong etanol và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 phút. Thêm aldehyt và dung dịch imin trong etanol vào dung dịch màu vàng thu được. Hỗn hợp được khuấy trong ống bịt kín ở 50 - 70°C trong 18 – 170 h, sau đó hỗn hợp phản ứng được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 160°C trong 4 min. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc tạo kết tủa.

Quy trình chung L:

Thêm trietylamin vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua trong etanol và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 min. Thêm aldehyt và dung dịch imin trong etanol vào dung dịch màu vàng thu được. Hỗn hợp được khuấy trong ống bịt kín ở 50 - 70°C trong 18 – 120 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc tạo kết tủa.

Quy trình chung M:

Thêm alkyl halua và kali cacbonat vào dung dịch chứa phù hợp indol trong DMF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 - 20 giờ. Thêm nước. Lọc kết tủa thu được, làm khô và tái kết tinh để thu được hợp chất mong muốn. Trong trường hợp không có kết tủa, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat, làm bay hơi dưới áp suất giảm và tinh sạch bằng sắc ký nhanh.

Quy trình chung N:

Thêm DBU (1 eq. đến 2 eq., cụ thể hơn 1,0 eq) và TBDMSCl (1 eq. đến 2 eq., cụ thể hơn 2,0 eq) vào dung dịch chứa cồn (1,0 eq) trong THF (ví dụ 3,5mL/mmol).

Sau 4 h ở nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Quy trình chung O:

Thêm nhỏ giọt dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan vào dung dịch chứa indol trong diclometan được làm lạnh đến 0°C. Sau 30 min ở 0°C, thêm dung dịch chứa an axyl clorua trong diclometan. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 đến 3 h và được rót vào hỗn hợp đá/dung dịch đệm (pH 7). Hoặc, dung dịch natri bicacbonat bão hòa hoặc dung dịch muối Rochelle 1M được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc by tạo kết tủa.

Quy trình chung P:

Thêm dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromide trong THF vào dung dịch chứa α-metylketon trong THF được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1h và ở nhiệt độ phòng trong 2 đến 20h. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc by tạo kết tủa.

Quy trình chung Q:

Thêm DMAP và axetic anhydrit vào dung dịch chứa cồn trong diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 đến 60 min. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Quy trình chung R:

Thêm DMF vào dung dịch chứa oxalyl clorua trong diclometan khan được làm lạnh đến 0°C. Sau 30 min ở 0°C, thêm indol và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phần bã được đưa vào THF và dung dịch amoni axetat solution 20%. Cho hỗn hợp hồi lưu trong 30 min. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Tách các pha

và Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Quy trình chung S:

Thêm kali cacbonat vào dung dịch chứa este trong hỗn hợp gồm THF và metanol. Hỗn hợp được khuấy ở 20 - 45°C trong 3 đến 5h. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

Ví dụ 1: Điều chế 2-((3,4-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ indol (1,000g; 8,536mmol), pyridin (0,690mL; 8,531mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (1,610g; 8,565mmol) trong toluen (22mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa thu được 1,294g (56%) của hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 270, 272 (M+H); 292, 294 (M+Na). ESI/APCI(-): 268, 270 (M-H).

Bước 2: 2-((3,4-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung B từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,125g; 0,463mmol), 4-aminoveratrol (0,142g; 0,927mmol) và trietylamin (0,200mL; 1,443mmol) trong DMF (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etanol thu được 0,014g (8%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,87 (1H, br s); 8,15 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,13-7,30 (4H, m); 6,60-6,65 (2H, m); 6,24 (1H, m); 5,97-6,07 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,57 (3H, s).

Ví dụ 2: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung B từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,054g; 0,200mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,068g; 0,444mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong DMF (2,mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etanol thu được 0,005 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,12 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,16 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,14-7,31 (5H, m); 6,35 (1H, m); 6,03-6,08 (3H, m); 5,70 (1H, s); 3,61 (6H, s).

Ví dụ 3: điều chế 2-((3-etoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Etoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050g; 0,185mmol), 3-etoxyanilin (0,100mL; 0,751mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong DMF (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,010g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32 (5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

Ví dụ 4: điều chế 2-((4-clo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((4-Clo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 3-metoxy-4-cloanilin (0,105g; 0,666mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong DMF (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0.027g (18%) of hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H); 413, 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,65 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 7,95-8,11 (2H, m); 7,50-7,53 (2H, m); 7,24-7,53 (5H, m); 7,05 (1H, d); 6,18-6,28 (2H, m); 5,70 (1H, s); 3,79 (3H, s).

Ví dụ 5: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050g; 0,185mmol), 3-(triflometoxy)anilin (0,100mL; 0,751mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong DMF (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,009g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32

(5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

Ví dụ 6: điều chế 2-((3-clophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Clophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,105g; 0,389mmol), 3-cloanilin (0,200mL; 1,890mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong DMF (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ metanol thu được 0,005 g (4%) của hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 361, 363 (M+H); 383, 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 359, 361 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, d); 7,51-7,53 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 7,02 (1H, m); 6,54-6,65 (3H, m); 5,70 (1H, s).

Ví dụ 7: điều chế 2-((3,4-diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,4-Diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,105g; 0,389mmol), 3,4-difloanilin (0,200mL; 2,017mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong DMF (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (cột XBridge, phương pháp 1) thu được 0,025g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn vô định hình. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,49-7,52 (2H, m); 7,23-7,41 (6H, m); 6,71 (1H, m); 6,32-6,46 (2H, m); 5,30-5,64 (2H, m).

Ví dụ 8: điều chế 2-((3-flophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Flophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), 3-floanilin (0,200mL; 2,081mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,030g (23%) của hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 345 (M+H); 367 (M+Na). ESI/APCI(-): 343 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s);

8,40 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,22-7,41 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,46 (1H, d); 6,31-6,37 (2H, m); 5,69 (1H, s); 5,30 (1H, s).

Ví dụ 9: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometyl)phenyl)amino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometyl)phenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 3-(triflometyl)anilin (0,100mL; 0,801mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong etanol (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,028g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 395 (M+H). ESI/APCI(-): 393 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,17-7,41 (7H, m); 6,80-6,90 (3H, m); 5,83 (1H, br s); 5,73 (1H, s).

Ví dụ 10: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), 3-metoxyanilin (0,100mL; 0,894mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,050g (37%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,67 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, d); 7,50-7,53 (2H, m); 7,20-7,39 (6H, m); 7,01 (1H, m); 6,23-6,25 (2H, m); 5,70 (1H, s); 5,52 (1H, br s); 3,72 (3H, s).

Phương pháp B:

Bước 1: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1*H*-indol (2,500g; 21,34mmol) trong diclometan (80mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (32,00mL; 32,00mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (4,300mL; 32,27mmol) trong diclometan (80mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 3,240g (65%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 236 (M+H). ESI/APCI(-): 234 (M-H).

Bước 2: 2-Bromo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình

chung P từ dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (3,240g: 13,77mmol) trong THF (140 mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (5,700g; 15,16mmol) trong THF (70mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 3,690 g (85%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 314, 316 (M+H); 336, 338 (M+Na). ESI/APCI(-): 312, 314 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,21 (1H, br s); 8,67 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,68 (1H, d); 7,0-7,4 (7H, m); 6,84 (1H, s).

Bước 3: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-bromo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,032g; 0,102mmol) và *m*-anisidin (0,063mL; 0,563mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,030g (83%) sản phẩm mong muốn là bột màu trắng.

Ví dụ 11: điều chế 2-((3,5-diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Diflophenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), 3,5-difloanilin (0,117g; 0,906mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,008g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,38 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,23-7,41 (7H, m); 6,08-6,18 (2H, m); 5,88 (1H, br s); 5,65 (1H, m).

Ví dụ 12: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt α-clophenylaxetyl clorua (0,120mL; 0,762mmol) vào dung dịch chứa 2-metylindol (0,098g; 0,747mmol) và pyridin (0,070mL; 0,865mmol) trong toluen (2mL) được gia nhiệt ở 55°C. Tách phần dầu màu nâu sau khi thêm. Gia nhiệt hỗn hợp trong 4 h ở 55 °C và sau đó thêm nước. Tách các pha. Chiết pha nước bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,068g (32%) 2-clo-1-

(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bọt màu be. ESI/APCI(+) 284 (M+H); 306 (M+Na). ESI/APCI(-): 282 (M-H).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,068g; 0,240mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,173g; 1,129mmol) và DIPEA (0,250mL; 1,435mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,029g (30%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, br s); 8,10 (1H, d); 7,46-7,47 (2H, m); 7,20-7,32 (6H, m); 6,04 (1H, d); 5,85-5,89 (3H, m); 5,43 (1H, br s); 3,73 (6H, s); 2,68 (3H, s).

Ví dụ 13: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt α-clophenylaxetyl clorua (0,100mL; 0,635mmol) vào dung dịch chứa 6-cloindol (0,103g; 0,679mmol) và pyridin (0,060mL; 0,742mmol) trong toluen (2mL) được gia nhiệt ở 55°C. Tách dầu màu nâu sau khi thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ ở 55 °C và sau đó thêm nước. Tách các pha. Chiết pha nước bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô đặc. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan để thu được 0,073g (35%) 2-clo-1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 304, 306 (M+H); 326, 328 (M+Na). ESI/APCI(-): 302, 304 (M-H).

Bước 2: 1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,073g; 0,240mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,100g; 0,653mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,010g (10%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 421, 423 (M+H). ESI/APCI(-): 419, 421 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,30 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,21-7,37 (6H, m); 5,84-5,87 (3H, m); 5,66 (1H, s); 5,49 (1H, br s); 3,70 (6H, s).

Ví dụ 14: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,109g; 0,404mmol), 3-metoxy-5-(triflometyl)anilin (0,108g; 0,565mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,024g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 425 (M+H); 447 (M+Na). ESI/APCI(-): 423 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 6,54 (1H, s); 6,42 (1H, s); 6,33 (1H, s); 5,84 (1H, br s); 5,70 (1H, m); 3,74 (3H, s).

Ví dụ 15: điều chế 2-((3-flo-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Flo-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,105g; 0,389mmol), 3-metoxy-5-floanilin (0,100mL; 0,849mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,047 g (32%) of hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng, ESI/APCI(+): 375 (M+H); 397 (M+Na), ESI/APCI(-): 373 (M-H), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,61 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,25-7,33 (6H, m); 5,95-6,02 (3H, m); 5,68 (2H, m); 3,70 (3H, s).

Ví dụ 16: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylamino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,107g; 0,397mmol), 3-aminopyridin (0,099g; 1,052mmol) và PS-DIPEA (hỗ trợ chất rắn 3,56mmol/g; 0,300g; 1,068mmol) trong Axetonitril (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 20%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,004 g (3%) hợp

chất mong muốn là chất rắn vô định hình màu be. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,70 (1H, br s); 8,37 (1H, m); 8,11 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,35 (1H, m); 7,19-7,29 (5H, m); 6,93-6,99 (2H, m); 5,67-5,72 (2H, m).

Ví dụ 17: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-4-ylamino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-4-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), 4-aminopyridin (0,098g; 1,041mmol) và PS-DIPEA (hỗ trợ chất rắn 3,56mmol/g; 0,295g; 1,050mmol) trong Axetonitril (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 20%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,022 g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (1H, m); 8,22 (1H, m); 8,05 (1H, d); 7,3-7,55 (11H, m); 6,80 (1H, d).

Ví dụ 18: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)(metyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)(metyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,101g; 0,374mmol), *N*-metyl-3-metoxyanilin (0,100mL; 0,752mmol) và PS-DIPEA (hỗ trợ chất rắn 3,56mmol/g; 0,292g; 1,040mmol) trong Axetonitril (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,011g (8%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m); 7,73 (1H, s); 7,13-7,41 (7H, m); 6,26-6,50 (4H, m); 3,77 (3H, s); 2,93 (3H, s).

Ví dụ 19: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-indol-3-carbaldehyt (3,770g; 25,97mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (6,800g; 31,16mmol) và DMAP (0,317g; 2,595mmol) trong Axetonitril (70mL) để thu được 6,100 g (96%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,09 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,15 (2H, dd); 7,32-7,53 (2H, m); 1,68 (9H, s).

Bước 2: 3-Metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylene)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ 3-pyridinyl carboxaldehyt (0,179mL; 1,867mmol), magie sulfat (0,300g; 2,492mmol) và 3-metoxyanilin (0,230g; 1,867mmol) trong etanol (1mL).

Bước 3: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,101g; 0,373mmol) và trietylamin (0,052mL; 0,373mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,549g; 2,239mmol) và dung dịch 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (1,867mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,050g (8%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 20: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-4-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(pyridin-4-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ 4-pyridinyl carboxaldehyt (0,179mL; 1,867mmol), magie sulfat (0,300g; 2,492mmol) và 3-metoxyanilin (0,230g; 1,867mmol) trong etanol (1mL).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-4-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,101g; 0,373mmol) và trietylamin (0,052mL; 0,373mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,549g; 2,239mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridin-4-ylmetylen)anilin (1,867mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,074 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 21: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(4-(metylsulfonyl)benzyliden)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ 4-(metylsulfonyl)benzaldehyt (0,748g; 4,061mmol), magie sulfat (0,600g; 4,985mmol) và 3-metoxyanilin (0,500g; 4,060mmol) trong etanol (5mL). ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,056g; 0,207mmol) và trietylamin (0,029mL; 0,207mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,305g; 1,244mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(4-(metylsulfonyl)benzyliden)anilin (1,037mmol) trong etanol (1mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,048g (10%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

Ví dụ 22: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metylisoxazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-5-metylisoxazol-3-amin được điều chế theo quy trình chung G từ benzaldehyt (0,193mL; 2,039mmol), magie sulfat (0,300g; 2,492mmol) và 3-amino-5-metylisoxazol (0,200g; 2,039mmol) trong etanol (2mL).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-metylisoxazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,056g; 0,207mmol) và trietylamin (0,029mL; 0,207mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,308g; 1,257mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metylisoxazol-3-amin (1,047mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge, phương pháp 2) thu được 0,060g (16%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 332 (M+H). ESI/APCI(-): 330 (M-H).

Ví dụ 23: điều chế 2-(furan-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(Furan-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ 2-furaldehyt (0,390g; 4,059mmol), magie sulfat (0,733g; 6,090mmol) và 3-metoxyanilin (0,500g; 4,060mmol) trong etanol (5mL). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,45 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,24-7,41 (1H, m); 7,16 (1H, d); 6,77-6,87 (3H, m); 6,72 (1H, dd); 3,79 (3H, s).

Bước 2: 2-(Furan-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-

metylthiazol-3-ium clorua (0,046g; 0,170mmol) và trietylamin (0,024mL; 0,170mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,250g; 1,019mmol) và dung dịch chứa *N*-(furan-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin (0,849mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

Ví dụ 24: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-2-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(thiophen-2-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ 2-thiophenecarboxaldehyt (0,455g; 4,057mmol), magie sulfat (0,733g; 6,090mmol) và 3-metoxyanilin (0,500g; 4,060mmol) trong etanol (5mL).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,046g; 0,170mmol) và trietylamin (0,024mL; 0,170mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,250g; 1,019mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(thiophen-2-ylmetylen)anilin (0,185g; 0,849mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058 g (7%) hợp chất mong muốn là dầu. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

Ví dụ 25: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylene)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 5-metylisoxazol-3-carbaldehyt (0,151g; 1,359mmol) và 3-metoxyanilin (0,152mL; 1,353mmol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 7,35 (1H, t); 6,85-6,97 (3H, m); 6,69 (1H, s); 3,81 (3H, s); 2,50 (3H, s).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,180g; 0,667mmol) và trietylamin (0,095mL;

0,676mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,400g; 1,631mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylen)anilin (1,353mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,142g (29%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng . ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

Ví dụ 26: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylene)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-metyl-1*H*-imidazol-2-carbaldehyt (0,098g; 0,890mmol) và 3-metoxyanilin (0,100mL; 0,890mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,120g; 0,445mmol) và trietylamin (0,065mL; 0,462mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,265g; 1,080mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metylene)anilin (0,890mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ether thu được 0,065g (22%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

Ví dụ 27: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-3-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(thiophen-3-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ thiophen-3-carbaldehyt (0,120mL; 1,370mmol) và 3-metoxyanilin (0,152mL; 1,353mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(thiophen-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,180g; 0,667mmol) và trietylamin (0,095mL; 0,676mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,400g; 1,631mmol) và 3-metoxy-*N*-(thiophen-3-ylmetylen)anilin (1,353mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng

gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,076g (15%) hợp chất mong muốn là bột màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

Ví dụ 28: điều chế 2-(1*H*-imidazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-((1*H*-Imidazol-2-yl)metylene)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1*H*-imidazol-2-carbaldehyt (0,086g; 0,895mmol) và 3-metoxyanilin (0,100mL; 0,890mmol).

Bước 2: 2-(1*H*-Imidazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,120g; 0,445mmol) và trietylamin (0,065mL; 0,462mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,265g; 1,080mmol) và *N*-((1*H*-imidazol-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,890mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ metanol thu được 0,046g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

Ví dụ 29: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrimidin-5-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(pyrimidin-5-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ pyrimidin-5-carboxaldehyt (0,115g; 1,064mmol) và 3-metoxyanilin (0,120mL; 1,068mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrimidin-5-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,144g; 0,534mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,712mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,295g; 1,203mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrimidin-5-ylmetylen)anilin (1,064mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,065g (17%) hợp chất mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

Ví dụ 30: điều chế 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,156g; 1,067mmol) và 3-metoxyanilin (0,120mL; 1,068mmol).

Bước 2: 2-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,144g; 0,534mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,712mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,295g; 1,203mmol) và dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin (1,067mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,111g (28%) hợp chất mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 31: điều chế 2-((2-hydroxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 2-metoxypyridin-4-amin (0,100g; 0,806mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong Axetonitril (2 mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 120°C trong 60 min. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 20%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng cách tái kết tinh từ diclometan thu được 0,017g (13%) 2-((2-hydroxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 344 (M+H); 366 (M+Na). ESI/APCI(-): 342 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,99 (1H, s); 8,27 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,2-7,5 (7H, m); 6,89 (1H, d); 6,09 (2H, s); 5,64 (1H, d); 5,29 (1H, s).

Ví dụ 32: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,108g; 0,400mmol), pyridin-2-ylmethanamin (0,100mL; 0,970mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,003g (2%) of hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 342 (M+H). ESI/APCI(-): 340 (M-H). ^{1}H NMR

(MeOD) δ 8,46 (1H, m); 8,37 (1H, m); 7,91 (1H, s); 7,69 (1H, m); 7,20-7,46 (10H, m); 5,16 (1H, s); 3,90 (2H, m).

Ví dụ 33: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((thiophen-2-ylmetyl)amino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((thiophen-2-ylmetyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,111g; 0,412mmol), thiophen-2-ylmethanamin (0,100mL; 0,972mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 20%) trong diclometan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,021g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 347 (M+H); 369 (M+Na). ESI/APCI(-): 345 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,01 (1H, br s); 8,50 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,14-7,58 (9H, m); 6,38 (1H, s); 6,24 (1H, s); 5,25 (1H, s); 3,67 (2H, s).

Ví dụ 34: điều chế 2-((furan-2-ylmetyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((Furan-2-ylmetyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), furan-2-ylmethanamin (0,100mL; 0,382mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 20%) trong diclometan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,040g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 331 (M+H); 353 (M+Na). ESI/APCI(-): 329 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,01 (1H, br s); 8,49 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,16-7,53 (9H, m); 6,89-6,93 (2H, m); 5,27 (1H, s); 3,80 (2H, s).

Ví dụ 35: điều chế 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzonitril

3-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzonitril được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,371mmol), 3-aminobenzonitril (0,098g; 0,830mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0.007 g (5%) of hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 352 (M+H). ESI/APCI(-): 350 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,01 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,17-7,41 (7H, m); 6,84-6,91 (3H, m); 5,70 (1H, s).

Ví dụ 36: điều chế 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril

Bước 1: 4-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 4-formyl-benzonitril (0,135g; 1,030mmol) và 3-metoxyanilin (0,116mL; 1,030mmol).

Bước 2: 4-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,144g; 0,534mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,028mmol) và dung dịch chứa 4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,030mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 60%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,203g (52%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Ví dụ 37: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(quinoxalin-6-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(quinoxalin-6-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ quinoxaline-6-carbaldehyt (0,100g; 0,632mmol) và 3-metoxyanilin (0,071mL; 0,632mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(quinoxalin-6-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,491mmol) và trietylamin (0,055mL; 0,397mmol) trong etanol (0,7mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,155g; 0,630mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(quinoxalin-6-ylmetylen)anilin (0,632mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 18 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metanol thu được 0,069 g (27%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 409 (M+H). ESI/APCI(-): 408 (M-H).

Ví dụ 38: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((2-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,109g; 0,404mmol), 2-metoxyanilin (0,100mL; 0,893mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong

Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,013g (9%) of hợp chất mong muốn là tinh thể màu trắng. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,55 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,05 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,57-6,78 (4H, m); 5,72 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Ví dụ 39: điều chế 2-((2,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,110g; 0,408mmol), 2,5-dimetoxyanilin (0,102g; 0,666mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,009g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,62 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,19-7,37 (5H, m); 6,66 (1H, d); 6,10-6,18 (2H, m); 5,67 (1H, s); 5,30 (1H, s); 3,84 (3H, s); 3,66 (3H, s).

Ví dụ 40: điều chế 2-((2,3-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,3-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,044g; 0,163mmol), 2,3-dimetoxyanilin (0,050mL; 0,326mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,008g (13%) hợp chất mong muốn là tinh thể màu trắng. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,54 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,03 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,81 (1H, m); 6,29 (2H, m); 5,75 (1H, s); 3,89 (3H, s); 3,82 (3H, s).

Ví dụ 41: điều chế 3-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril

Bước 1: 3-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 3-formylbenzonitrile (0,135g; 1,030mmol) và 3-metoxyanilin (0,116mL; 1,032mmol).

Bước 2: 3-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,144g; 0,534mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,712mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,028mmol) và dung dịch chứa 3-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,030mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,077 g (20%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Ví dụ 42: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carbaldehyt (0,110g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 0,999mmol).

Bước 2: 3-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,712mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,219g (61%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

Ví dụ 43: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-carbaldehyt (0.100g; 0.684mmol) và 3-metoxyanilin (0,077mL; 0,685mmol). ESI/APCI (+): 252 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,095g; 0,352mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat

(0,168g; 0,684mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-ylmetylen)anilin (0,684mmol) trong etanol (0,5 mL) ,được gia nhiệt ở 50°C trong 3 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, metanol was added. Lọc kết tủa thu được. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,095 g (35%) of hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 44: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,371mmol), 3-(metylsulfonyl)anilin hydroclorua (0,112g; 0,539mmol) và DIPEA (0,300mL; 1,722mmol) trong Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,017g (11%) hợp chất mong muốn là tinh thể vô định hình. ESI/APCI(+): 405 (M+H); 427 (M+Na); ESI/APCI(-): 403 (M-H).

Ví dụ 45: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (2,027mL; 20,01mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (2,483g; 20,01mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,125g; 0,463mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,197g; 0,803mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,803mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,015g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,39 (1H, br s);

8,42 (1H, d); 7,87 (2H, s); 7,48 (2H, d); 7,20-7,35 (4H, m); 6,40 (1H, d); 6,20 (1H, m); 6,01 (1H, s); 5,87 (1H, d); 5,29 (1H, s); 3,76 (3H, s).

Ví dụ 46: điều chế 2-((3-etylphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Etylphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,106g; 0,393mmol), 3-etylanilin (0,100mL; 0,805mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL) chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 40%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,028 g (20%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 355 (M+H); 377 (M+Na). ESI/APCI(-): 353 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,55 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,40 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,51-6,55 (3H, m); 5,72 (1H, s); 5,46 (1H, br s); 2,57 (2H, q); 1,17 (3H, t).

Ví dụ 47: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(isoquinolin-5-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(Isoquinolin-5-ylmetylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ isoquinolin-5-carbaldehyt (0,119g; 0,757mmol) và 3-metoxyanilin (0,087mL; 0,774mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(isoquinolin-5-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,100g; 0,371mmol) và trietylamin (0,080mL; 0,574mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,186g; 0,759mmol) và dung dịch chứa *N*-(isoquinolin-5-ylmetylen)-3-metoxyanilin (0,757mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 2 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ metanol thu được 0,093g (30%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI (+): 408 (M+H). ESI/APCI (-): 406 (M-H).

Ví dụ 48: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 5-(4-formylphenyl)pyrimidin (0,125g; 0,679mmol) và 3-metoxyanilin (0,076mL; 0,679mmol). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,090g; 0,334mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,166g; 0,677mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(4-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin (0,679mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 75 °C trong 3,5 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete và diclometan thu được 0,061g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

Ví dụ 49: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Hợp chất này được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A:

Bước 1: *N*-Benzyliden-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung G từ benzaldehyt (3,030mL; 29,98mmol), 3-metoxyanilin (3,690mL; 32,84mmol) và magie sulfat (3,610g; 29,99mmol) trong etanol (15mL). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,63 (1H, s); 7,95 (2H, dd); 7,47-7,63 (3H, m); 7,32 (1H, t); 6,75-6,93 (3H, m); 3,80 (3H, s).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,169g; 0,628mmol) và trietylamin (0,088mL; 0,628mmol) trong etanol (2 mL), 1-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,200g; 1,256mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,256mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,028g (6%) of hợp chất mong muốn là bọt màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Phương pháp B:

Bước 1: 2-Clo-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol),

metyliodua (0,166mL; 2,573mmol) và kali cacbonat (0,205g; 1,476mmol) trong DMF (5 mL) hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,140g (66%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 284, 286 (M+H); 306, 308 (M+Na).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,140g; 0,493mmol), 3-metoxyanilin (0,110mL; 0,987mmol) và DIPEA (0,169mL; 0,987mmol) trong Axetonitril (1,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1,5 h. Sau khi để ở nhiệt độ phòng trong 24 h, lọc kết tủa tạo thành. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải. Tinh sạch thêm bằng cách TLC điều chế sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 0,011g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Ví dụ 50: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(quinoxalin-6-ylamino)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(quinoxalin-6-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,101g; 0,374mmol), quinoxalin-6-amin (0,094g; 0,648mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,008g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 379 (M+H). ESI/APCI(-): 377 (M-H).

Ví dụ 51: điều chế 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*,*N*-dimetylbenzamit

3-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*,*N*-dimetylbenzamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,099g; 0,367mmol), 3-amino-*N*,*N*-dimetylbenzamit (0,095g; 0,579mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều

chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,028 g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

Ví dụ 52: điều chế 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*-metylbenzensulfonamit

3-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-*N*-metylbenzensulfonamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,096g; 0,356mmol), 3-amino-*N*-metylbenzensulfonamit hydroclorua (0,101g; 0,454mmol) và DIPEA (0,300mL; 1,722mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,006 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

Ví dụ 53: điều chế 1-(4-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 4-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 4-clo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,310g; 1,726mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,451g; 2,066mmol) và DMAP (0,021g; 0,172mmol) trong Axetonitril (4 mL) để thu được 0,431g (89%) hợp chất mong muốn.

Bước 2: 1-(4-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,232g; 0,860mmol) và trietylamin (0,120mL; 0,860mmol) trong etanol (3mL), *tert*-butyl 4-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,481g; 1,720mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,718mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,009g (1%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H).

Ví dụ 54: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(3-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 3-pyrimidin-5-ylbenzaldehyt (0,125g; 0,679mmol) và 3-metoxyanilin (0,076mL; 0,679mmol). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,091g; 0,337mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,166g; 0,677mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(3-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin (0,679mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,066g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

Ví dụ 55: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6-metoxynicotinaldehyt (0,140g; 1,021mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,021mmol). ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,143g; 0,530mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,251g; 1,020mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (1,021mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,097g (25%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI (+): 388 (M+H). ESI/APCI (-): 386 (M-H).

Ví dụ 56: điều chế 6-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on

6-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,102g;

0,378mmol), 6-aminobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-on (0,104g; 0,693mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,023 g (16%) hợp chất mong muốn là chất rắn vô định hình. ESI/APCI(+): 384 (M+H); 406 (M+Na). ESI/APCI(-): 382 (M-H).

Ví dụ 57: điều chế 2-((3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)anilin (0,093g; 0,581mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C for 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,009 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn vô định hình. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

Ví dụ 58: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,101g; 0,374mmol), 3-(oxazol-5-yl)anilin (0,086g; 0,537mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,008g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn vô định hình. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

Ví dụ 59: điều chế 5-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-on

Bước 1: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-on được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbaldehyt (0,109g; 0,573mmol) và 3-metoxyanilin (0,065mL; 0,578mmol). ESI/APCI (+): 296 (M+H).

Bước 2: 5-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-on được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,077g; 0,285mmol) và trietylamin (0,060mL; 0,430mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,140g; 0,572mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)-1,3-dimetyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-on (0,573mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, tạo kết tủa từ acetone và dietyl ete thu được 0,049g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI (+): 441 (M+H). ESI/APCI (-): 439 (M-H).

Ví dụ 60: điều chế 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril

Bước 1: 4-(((2-Metoxypyridin-4-yl)imino)metyl)benzonitril được điều chế định lượng theo quy trình chung J từ 4-formylbenzonitril (0,131g; 0,998mmol), 2-metoxypyridin-4-amin (0,124g; 0,999mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL).

Bước 2: 4-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 4-(((2-metoxypyridin-4-yl)imino)metyl)benzonitril (0,999mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,125 g (31%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Ví dụ 61: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung J từ benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol), 4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-amin (0,132g; 0,949mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 228 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,100mL; 0.717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,204g; 0,832mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-amin (0,949mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ diclometan thu được 0,001 g (1%) hợp chất mong muốn as a powder. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

Ví dụ 62: điều chế 2-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)pyridin-2-ol được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6-hydroxynicotinaldehyt (0,125g; 1.015mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol). ESI/APCI (+): 229 (M+H). ESI/APCI (-): 227 (M-H)

Bước 2: 2-(6-Hydroxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,249g; 1,016mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)pyridin-2-ol (1,015mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,078g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI (+): 374 (M+H). ESI/APCI (-): 372 (M-H).

Ví dụ 63: điều chế 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A: *N*-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung H từ imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,150g; 1,026mmol), magie sulfat (0,200g; 1,662mmol) và 4-amino-2-metoxypyridin (0,129g; 1,039mmol) trong etanol (1 mL). ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Phương pháp B: hỗn hợp chứa imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,250g; 1,711mmol) và 4-amino-2-metoxypyridin (0,215g; 1,732mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (5mL) được gia nhiệt ở hồi lưu bằng thiết bị Dean-Stark. The dung môi was làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Bước 2: 2-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,027mmol) và dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin (1,026mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 65 °C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,031 g (7%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI (+): 398 (M+H). ESI/APCI (-): 396 (M-H).

Ví dụ 64: điều chế 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzamit

3-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,105g; 0,389mmol), 3-aminobenzamit (0,099g; 0,727mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,003 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 370 (M+H); 392 (M+Na). ESI/APCI(-): 368 (M-H).

Ví dụ 65: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-4-metoxypyridin-2-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung J từ benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol), 4-metoxypyridin-2-amin (0,124g; 0,999mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((4-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,128g; 0,474mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,202g; 0,824mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-4-metoxypyridin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (SunFire column; phương pháp 2) thu được 0,032 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn vô định hình. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 66: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung J từ benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol), 5-metoxypyridin-3-amin (0,130g; 1,047mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,203g; 0,828mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,987mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,033 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12,19 (1H, br s); 8,91 (1H, m); 8,15 (1H, m); 7,83 (1H, m); 7,65 (2H, m); 7,48 (2H, m); 7,19-7,32 (4H, m); 6,68-6,81 (2H, m); 6,16 (1H, m); 3,70 (3H, s).

Ví dụ 67: điều chế etyl 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoate

Etyl 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoate được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,292g; 1,083mmol), etyl 3-aminobenzoat (0,322g; 1,949mmol) và DIPEA (0,400mL; 2,296mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,123 g (29%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 399 (M+H); 421 (M+Na). ESI/APCI(-): 397 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,58 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, m); 7,54 (2H, m); 7,18-7,38 (9H, m); 6,87 (1H, m); 5,77 (1H, s); 4,32 (2H, q); 1,36 (3H, t).

Ví dụ 68: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: *tert*-Butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-clo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,500g; 2,784mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,740g; 3,391mmol) và DMAP (0,050g; 0,409mmol) trong Axetonitril (9 mL) để thu được 0,760 g (98%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,07 (1H, s); 8.70 (1H, s); 8,13 (2H, m); 7,45 (1H, d); 1,67 (9H, s).

Bước 2: 1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,141g; 0,476mmol) và trietylamin (0,085mL; 0.611mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,240g; 0,856mmol) và dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin (0,856mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (25% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) sau đó là tạo kết tủa từ acetone và heptan thu được 0,015 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI (+): 432, 434 (M+H).

Ví dụ 69: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung J từ benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol), 5-metoxy-1,2,4-

thiadiazol-3-amin (0,157g; 1,197mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL). ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,130g; 0,482mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,210g; 0,856mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxy-1,2,4-thiadiazol-3-amin (0,987mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ dietyl ete thu được 0,002 g (1%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 365 (M+H); 387 (M+Na). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

Ví dụ 70: điều chế axit 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoic

hỗn hợp chứa etyl 3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoat (0,067g; 0,168mmol) và lithi hydroxit (0,065g; 2,714mmol) trong etanol (2,5 mL) và nước (2,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Axit hóa pha nước bằng dung dịch axit hydrocloric 1N và chiết bằng etyl axetat. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng cách tái kết tinh từ dietyl ete thu được 0,010 g (16%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 71: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrimidin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-metoxypyrimidin-4-amin trong metanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol) và 6-metoxypyrimidin-4-amin (0,165g; 1,319mmol) trong metanol (1mL) ở 70°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Bước 2: Thêm trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,147g; 0,545mmol) trong etanol (1 mL) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 min. Thêm *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,208g; 0,848mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-metoxypyrimidin-4-amin (0,987mmol) trong metanol (1 mL)vào dung dịch màu vàng thu được. Hỗn hợp được

khuấy trong ống bịt kín ở 70°C trong 65 h. Cô đặc hỗn hợp. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,015g (5%) 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrimidin-4-yl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

Ví dụ 72: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (1,000mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,094 g (23%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

Ví dụ 73: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: 2-Metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)pyridin-4-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung H từ nicotinaldehyt (0,094mL; 0,999mmol), 2-metoxypyridin-4-amin (0,124g; 0,999mmol) và magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) trong etanol (1 mL).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,555mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)pyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,069 g (19%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

Ví dụ 74: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,653g; 4,003mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (1,048g; 4,802mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong Axetonitril (10 mL) để thu được 0,924 g (88%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 264 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□10,06 (1H, s); 8.67 (1H, s); 8,14 (1H, t); 7,83 (1H, d); 7,28 (1H, t); 1,67 (9H, s).

Bước 2: 1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,107g (28%) 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 75: điều chế 1-(6-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-6-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-metoxy-1H-indol-3-carbaldehyt (0,466g; 2,660mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,697g; 3,134mmol) và DMAP (0,032g; 0,266mmol) trong Axetonitril (4mL) để thu được 0,648 g (88%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(6-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1 mL), *tert*-butyl 3-formyl-6-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,070 g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Ví dụ 76: điều chế 1-(6-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-6-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,053 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 77: điều chế 1-(5-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-5-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-metoxy-1H-indol-3-carbaldehyt (0,701g; 4.001mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,4007mmol) trong Axetonitril (10mL) để thu được 0,934 g (85%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Bước 2: 1-(5-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-5-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,085 g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Ví dụ 78: điều chế metyl 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Bước 1: 1-*tert*-Butyl 6-metyl 3-formyl-1*H*-indol-1,6-dicarboxylate được điều chế theo quy trình chung F từ metyl 3-formyl-1*H*-indol-6-carboxylat (0,813g; 4.001mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,4007mmol) trong Axetonitril (10 mL) để thu được 1,139 g (94%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Metyl 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), 1-*tert*-butyl 6-metyl 3-formyl-1*H*-indol-1,6-dicarboxylate (0,303g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,055 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

Ví dụ 79: điều chế 2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-((6,8-Dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*]oxazin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyt (0,125g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol).

Bước 2: 2-(6,8-Dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl) amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-((6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*]oxazin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày và ở 80°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan và dietyl ete thu được 0,036 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

Ví dụ 80: điều chế 2-(5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,100g; 0,609mmol) và 6-metoxypyrimidin-4-amin (0,076g; 0,609mmol) trong etanol (1mL) ở 65°C trong 18h.

Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 271 (M+H).

Bước 2: 2-(5-Floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,080g; 0,297mmol) và trietylamin (0,065mL; 0,466mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,215g; 0,611mmol) và dung dịch chứa *N*-((5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin (0,609mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan và then metanol (25%) trong diclometan làm rửa giải. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,063 g (25%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

Ví dụ 81: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(thiazol-4-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa thiazole-4-carbaldehyt (0,115g; 1,016mmol) và 4-amino-2-metoxypyridin (0,126g; 1,016mmol) trong etanol (1mL) was khuấy ở 65°C trong 16 h. Làm bay hơi dung môi và làm khô phần bã dưới áp suất giảm để thu được 2-metoxy-*N*-(thiazol-4-ylmetylen)pyridin-4-amin định lượng được sử dụng mà không phải tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 220 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(thiazol-4-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,249g; 1,017mmol) và dung dịch chứa 2-metoxy-*N*-(thiazol-4-ylmetylen)pyridin-4-amin (1,016mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 6 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,044 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 365 (M+H). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

Ví dụ 82: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Thêm HATU (0,472g; 1,241mmol) và DIPEA (0,450mL; 2,577mmol) vào dung dịch chứa axit pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carboxylic (0,202g; 1,246mmol) trong diclometan (2 mL). Sau khi khuấy trong 5 min ở nhiệt độ phòng, thêm *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,128g; 1,312mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit hydrocloric 1N, dung dịch natri bicacbonat 1N và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được *N*-metoxy-*N*-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carboxamit which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 206 (M+H).

Bước 2: Thêm lithi aluminum hydrit (0,048g; 1,257mmol) vào dung dịch chứa *N*-metoxy-*N*-metylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carboxamit (1,246mmol) trong THF khô (3mL) làm lạnh ở -15°C (axeton/glace) và khuấy dung dịch trong 3 h. Thêm dung dịch muối Rochelle 1N và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 10 min. Tách các pha. Chiết pha nước bằng ete. Kết hợp pha hữu cơ, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,088 g (48% over 2 steps) of pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt là chất rắn màu trắng. ESI/APCI (+): 147 (M+H).

Bước 3: 3-Metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,087g; 0,595mmol) và 3-metoxyanilin (0,070mL; 0,623mmol).

Bước 4: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,082g; 0,304mmol) và trietylamin (0,060mL; 0,430mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,151g; 0,616mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,623mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 65 °C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,055 g (23%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 83: điều chế 1-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 7-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-clo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,718g; 3,998mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong Axetonitril (10 mL) để thu được 0,687g (61%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(7-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,058 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

Ví dụ 84: điều chế metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat

Metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), 1-*tert*-butyl 6-metyl 3-formyl-1*H*-indol-1,6-dicarboxylate (0,303g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,038 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

Ví dụ 85: điều chế 1-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 5-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-clo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,718g; 3,998mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong Axetonitril (10 mL) để thu được 1,001 g (89%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(5-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,011 g (3%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

Ví dụ 86: điều chế 2-((2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-2,6-dimetoxypyrimidin-4-amin trong metanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol) và 2,6-dimetoxypyrimidin-4-amin (0,136g; 0,877mmol) trong metanol (1mL) at 70°C for 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 244 (M+H).

Bước 2: Thêm trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) vào dung dịch chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,132g; 0,489mmol) trong etanol (1mL) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 min. Thêm dung dịch chứa *N*-benzyliden-2,6-dimetoxypyrimidin-4-amin (0,877mmol) trong metanol (1mL) và *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,208g; 0,848mmol) vào dung dịch màu vàng thu được. Hỗn hợp được khuấy trong ống bịt kín ở 70°C trong 24h. Cô đặc hỗn hợp. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,005 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 389 (M+H); 411 (M+Na). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 87: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,162g; 1,011mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 65°C trong 24 h. Định lượng imin

được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 266 (M+H); 288 (M+Na); 531 (2M+H); 553 (2M+Na).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((8-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin (1,011mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete và diclometan thu được 0,022 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

Ví dụ 88: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((4-metoxypyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-4-metoxypyrimidin-4-amin trong metanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,100mL; 0,987mmol) và 4-metoxypyrimidin-2-amin (0,163g; 1,303mmol) trong metanol (1mL) ở 70°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((4-metoxypyrimidin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,163g; 0,604mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,195g; 0,795mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-4-metoxypyrimidin-4-amin (0,987mmol) trong metanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 20%) in etyl axetat sau đó tái kết tinh từ metanol thu được 0,020 g (7%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M+H).

Ví dụ 89: điều chế 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(4-Flobenzyliden)-2-metoxypyridin-4-amin được điều chế định tính quy trình chung H từ 4-flobenzaldehyt (0,106mL; 1,004mmol), magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,124g; 0,999mmol) trong etanol (1mL).

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,068 g (17%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 90: điều chế 2-(3-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(3-Flobenzyliden)-2-metoxypyridin-4-amin được điều chế định tính quy trình chung H từ 3-flobenzaldehyt (0,106mL; 1,003mmol), magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,124g; 0,999mmol) trong etanol (1mL).

Bước 2: 2-(3-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-(3-flobenzyliden)-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,093 g (24%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 91: điều chế 1-(5-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-5-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g;

0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,085 g (22%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 92: điều chế 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carbonitril

Bước 1: *tert*-Butyl 6-xyano-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-1*H*-indol-6-carbonitril (0,511g; 3,003mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong Axetonitril (7mL) để thu được 0,697 g (76%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 3-(2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carbonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-xyano-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,058g (15%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Ví dụ 93: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carbonitril

3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carbonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-xyano-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,038 g (9%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Ví dụ 94: điều chế 2-(6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyt (0,156g; 1,025mmol) và 4-amino-2-metoxypyridin (0,130g; 1,047mmol) trong etanol (1mL) được khuấy ở 65°C trong 2,5 ngày. Làm bay hơi dung môi và làm khô phần bã dưới áp suất giảm để thu được quantitatively *N*-((6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-(6,8-Dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,133g; 0,493mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,026mmol) và dung dịch chứa *N*-((6,8-dihydro-5*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin (1,025mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 7 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải lần đầu bằng etyl axetat và sau đó bằng metanol (30%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; .phương pháp 2) thu được 0,131 g (32%) hợp chất mong muốn as a yellow oil. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

Ví dụ 95: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,009mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 65°C trong 24h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 266 (M+H)

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,102mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((7-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử

dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ axeton thu được 0,050g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

Ví dụ 96: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(1*H*-indol-5-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((1*H*-indol-5-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 1*H*-indol-5-carbaldehyt (0,098g; 0,675mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,144g; 1,160mmol) trong etanol (1mL) ở 70°C trong 65h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 252 (M+H). ESI/APCI(-): 250 (M-H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(1*H*-indol-5-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,156g; 0,578mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,214g; 0,872mmol) và dung dịch chứa *N*-((1*H*-indol-5-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin (0,675mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,011 g (3%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 97: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,009mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 65°C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 266 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-

carboxylat (0,270g; 1,102mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), gia nhiệt qua đêm ở 65°C. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ axeton thu được 0,084 g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

Ví dụ 98: điều chế 1-(5-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,089 g (22%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

Ví dụ 99: điều chế 2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,169g; 0,628mmol) và trietylamin (0,088mL; 0,628mmol) trong etanol (2mL), 1-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,200g; 1,256mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (1,256mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,034 g (7%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 100: điều chế 1-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-

metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,212g; 0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,083 g (21%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

Ví dụ 101: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-metylisoxazol-5-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((3-metylisoxazol-5-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 3-metylisoxazol-5-carbaldehyt (0,111g; 1,000mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,000mmol). ESI/APCI(+): 217 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(3-metylisoxazol-5-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,497mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((3-metylisoxazol-5-yl)metylen)anilin (1,000mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,051 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 362 (M+H); 384 (M+Na); 745 (2M+Na). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

Ví dụ 102: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-metyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyt (0,110g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,000mmol). ESI/APCI(+): 216 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,497mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,294g;

1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,045 g (12%) hợp chất mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 361 (M+H); 383 (M+Na); 743 (2M+Na). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

Ví dụ 103: điều chế 1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,556mmol), 2-bromoetanol (0,079mL; 1,113mmol) và kali cacbonat (0,115g; 0,834mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,020 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 314 (M+H); 336 (M+Na). ESI/APCI(-): 312 (M-H).

Bước 2: 1-(1-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,020g; 0,064mmol), 3-metoxyanilin (0,014mL; 0,127mmol) và DIPEA (0,021mL; 0,127mmol) trong Axetonitril (0,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,006 g (25%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 401 (M+H).

Ví dụ 104: điều chế 1-(1-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon và *tert*-butyl (2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat

Bước 1: *tert*-Butyl (2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,556mmol), *tert*-butyl (2-bromoetyl)carbamat (0,249g; 1,111mmol) và kali cacbonat (0,154g; 1,114mmol) trong DMF (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl

axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,120 g (52%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 413 (M+H); 435 (M+Na).

Bước 2: *tert*-Butyl (2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat được điều chế theo quy trình chung C từ *tert*-butyl (2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat (0,120g; 0,291mmol), 3-metoxyanilin (0,065mL; 0,581mmol) và DIPEA (0,099mL; 0,581mmol) trong Axetonitril (3 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1,5h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,066 g (45%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 500 (M+H), 522 (M+Na).

Bước 3: Thêm axit trifloaxetic (3mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)etyl)carbamat (0,066g; 0,132mmol) trong diclometan (6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng TLC điều chế sử dụng metanol 10% trong diclometan làm rửa giải thu được 0,033g (62%) 1-(1-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 400 (M+H); 422 (M+Na).

Ví dụ 105: điều chế etyl 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetat

Bước 1: Etyl 2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetat được điều chế theo quy trình chung M từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,400g; 1.483mmol), etyl bromaxetat (0,329mL; 2,974mmol) và kali cacbonat (0,410g; 2,967mmol) trong DMF (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h. Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa sau đó tái kết tinh từ etanol thu được 0,475 g (90%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 356, 358 (M+H). ESI/APCI(-): 354, 356 (M-H).

Bước 2: Etyl 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetat được điều chế theo quy trình chung C từ etyl 2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetat (0,250g; 0,703mmol), 3-metoxyanilin (0,157mL; 1,402mmol) và DIPEA (0,240mL; 1,402mmol) trong Axetonitril (3mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở

200°C trong 1,5 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel eluting with diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058 g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 443 (M+H). ESI/APCI(-): 441 (M-H).

Ví dụ 106: điều chế axit 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetic

Thêm dung dịch natri hydroxit 1N (0,108mL; 0,108mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetat (0,040g; 0,090mmol) trong etanol (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Etanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần bã bằng nước và chiết bằng diclometan. Tách các pha. Axit hóa pha nước bằng dung dịch axit hydrocloric 1N đến pH 2-3 và chiết bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 0,021g (55%) axit 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)axetic là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

Ví dụ 107: điều chế 2-(1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-((1-Etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-etyl-1*H*-pyrazol-5-carbaldehyt (0,254g; 2,046mmol) và 3-metoxyanilin (0,229mL; 2,045mmol). ESI/APCI(+): 230 (M+H).

Bước 2: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 1,520g; 37,89mmol) vào dung dịch chứa 1*H*-indol-3-carbaldehyt (5,000g; 34,45mmol) trong DMSO (35 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm etyl cloformat (3,520mL; 37,89mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 min. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá-nước. Lọc kết tủa thu được và hòa tan trong etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 6,79g (91%) etyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 218 (M+H).

Bước 3: 2-(1-Etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,064mL; 0,462mmol) trong etanol (2 mL), etyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,200g; 0,921mmol) và dung dịch chứa *N*-((1-etyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,921mmol) trong etanol (1mL), gia nhiệt qua đêm ở 70°C. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan và dietyl ete thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 108: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-Metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylen)pyridin-4-amin được điều chế định tính theo quy trình chung H từ 5-metylisoxazol-3-carbaldehyt (0,111g; 0,999mmol), magie sulfat (0,100g; 0,831mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,124g; 0,999mmol) trong etanol (1mL).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylen)pyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng etyl axetat 65% trong heptan làm rửa giải thu được 0,021g (6%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

Ví dụ 109: điều chế 2-(5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Khuấy dung dịch chứa 5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,151g; 0,920mmol) và 3-metoxyanilin (0,105mL; 0,934mmol) trong etanol (1mL) qua đêm ở 60°C. Làm bay hơi hỗn hợp và làm khô dưới áp suất giảm để thu được *N*-((5-

floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin định lượng được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 270 (M+H)

Bước 2: 2-(5-Floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,125g; 0,463mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,102mmol) và dung dịch chứa *N*-((5-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,920mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,072 g (19%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

Ví dụ 110: điều chế 2-(6-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((6-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,150g; 0,914mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,009mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 65°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 270 (M+H); 292 (M+Na).

Bước 2: 2-(6-Floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,130g; 0,482mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g; 1,121mmol) và dung dịch chứa *N*-((6-floimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,914mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan thu được 0,078 g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

Ví dụ 111: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm metansulfonyl clorua (0,200mL; 2,578mmol) và DIPEA (0,300mL; 1,722mmol) vào hỗn dịch chứa 1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,214g; 1,447mmol) trong diclometan (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Thêm nước và khuấy dung dịch trong 1 h. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch bicacbonat bão hòa và nước, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,189 g (57%) of 1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 224 (M+H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,157g; 0,582mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), 1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,144g; 0,645mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,914mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,041 g (15%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 435 (M+H); 457 (M+Na). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

Ví dụ 112: điều chế 2-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: *N*-(4-(2-(Dimetylamino)etoxy)benzyliden)-3-metoxyanilin được điều chế theo quy trình chung I từ 4-(2-(dimetylamino)etoxy)benzaldehyt (0,185g; 0,943mmol) và 3-metoxyanilin (0,108mL; 0,965mmol). ESI/APCI(+): 299 (M+H).

Bước 2: 2-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,129g; 0,478mmol) và trietylamin (0,066mL; 0,496mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,281g; 1,146mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,943mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 30%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,087 g (20%) hợp chất

mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

Ví dụ 113: điều chế 1-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Thêm dung dịch formaldehyt 37% trong nước (0,020mL; 0,250mmol) và natri xyanoborohydrit (0,004g; 0,080mmol) vào dung dịch chứa 1-(1-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,020g; 0,056mmol) trong hỗn hợp gồm THF (1mL) và Axetonitril (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp được then pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol 5% trong diclometan làm rửa giải thu được 0,006g (30%) 1-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 428 (M+H). ESI/APCI(-): 426 (M-H).

Ví dụ 114: điều chế *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)-2-(dimetylamino)-*N*-(3-metoxyphenyl)axetamit

Bước 1: Thêm trietylamin (0,059mL; 0,421mmol) và cloaxetyl clorua (0,034mL; 0,421mmol) vào dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,050g; 0,140mmol) trong diclometan (3 mL) làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp được được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 15 min. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,027g (44%) *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)-2-clo-*N*-(3-metoxyphenyl)axetamit là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 433, 435 (M+H). ESI/APCI(-): 431, 433 (M-H).

Bước 2: Thêm dung dịch dimetylamin 2M trong THF (0,156mL; 0,312mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)-2-clo-*N*-(3-metoxyphenyl)axetamit (0,027g; 0,062mmol) trong THF khô (2 mL) làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h và sau đó được gia nhiệt ở 55°C trong 2 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng TLC điều chế using 10% metanol trong diclometan làm rửa giải thu được 0,015g (57%) *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)-2-

oxo-1-phenyletyl)-2-(dimetylamino)-*N*-(3-metoxyphenyl)axetamit là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H).

Ví dụ 115: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,060 g (14%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI (+): 396, 398 (M+H). ESI/APCI (-): 394, 396 (M-H).

Ví dụ 116: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,159g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,005 g (1%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI (+): 376 (M+H).

Ví dụ 117: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong

etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,047 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI (+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI (-): 389, 391 (M-H).

Ví dụ 118: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,454g; 2,783mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,728g; 3,336mmol) và DMAP (0,034g; 0,278mmol) trong Axetonitril (7 mL) để thu được 0,473 g (65%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □ 10,07 (1H, s); 8.74 (1H, s); 8,12 (1H, dd); 7,82 (1H, dd); 7.33 (1H, dt); 1,66 (9H, s).

Bước 2: 1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,043 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 119: điều chế 4-(2-(7-clo-1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril

4-(2-(7-Clo-1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa 4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,050 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn . ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

Ví dụ 120: điều chế 2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,166g; 0,615mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), 1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,189g; 0,847mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,909mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24h. Cô đặc hỗn hợp. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong etyl axetat sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

Ví dụ 121: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-metyl-1*H*-indol (0,200g; 1,525mmol), pyridin (0,100mL; 1,270mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,240mL; 1,530mmol) trong toluen (2,5 mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa thu được 0,200 g (46%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 284, 286. ESI/APCI(-): 282, 284 (M-H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,110g; 0,388mmol), 3-metoxypiridin (0,087mL; 0,388mmol), DIPEA (0,133g; 0,775mmol) và lượng xúc tác natri iodide trong Axetonitril (1,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200 °C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel eluting with diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge, phương pháp 5) thu được 0,006 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 122: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-flo-1*H*-indol (0,250g; 1.850mmol), pyridin (0,120mL; 1,518mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,292mL; 1.861mmol) trong toluen (3 mL). Tinh sạch bằng

cách tạo kết tủa thu được 0,150 g (28%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Bước 2: 1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,348mmol), 3-metoxyanilin (0,078mL; 0,695mmol), DIPEA (0,119mL; 0,695mmol) và lượng xúc tác natri iodide trong hỗn hợp gồm dioxan (1mL) và DMF (0,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 160°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel eluting with diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,012 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 123: điều chế 2-(4-((dimetylamino)metyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-(4-((dimetylamino)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa *p*-dimetylaminometylbenzaldehyt (0,161g; 0,986mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,000mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 65°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 269 (M+H)

Bước 2: 2-(4-((Dimetylamino)metyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-((dimetylamino)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,986mmol) trong etanol (1,5 mL), gia nhiệt qua đêm ở 65 °C. Tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,135 g (33%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

Ví dụ 124: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-metyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyt (0,110g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol) trong etanol (0,7 mL) ở 65°C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử

dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 216 (M+H). ESI/APCI (-): 214 (M-H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,134g; 0,496mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((4-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1,5 mL), gia nhiệt qua đêm ở 65 °C. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng HPLC điều chế (Cột XBridge, phương pháp 3). Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột SunFire; phương pháp 3) thu được 0,043 g (12%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 361 (M+H).

Ví dụ 125: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carbonitril

Bước 1: *tert*-Butyl 5-xyano-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-1*H*-indol-5-carbonitril (0,340g; 1,999mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,524g; 2.401mmol) và DMAP (0,024g; 0,197mmol) trong Axetonitril (7 mL) để thu được 0,379 g (73%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,11 (1H, s); 8.85 (1H, s); 8.50 (1H, s); 8.27 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 1,68 (9H, s).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carbonitril được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-xyano-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,000mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,034 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Ví dụ 126: điều chế 2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: ((4-Bromobenzyl)oxy)(*tert*-butyl)dimetylsilane được điều chế theo quy trình chung N từ 4-bromobenzyl alcohol (0,500g; 2,673mmol), DBU (0,408mL; 2,734mmol) và TBDMSCl (0,816g; 5.414mmol) trong THF (10 mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,749 g (93%) hợp chất mong muốn as a colourless liquid.

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch *n*-butyllithi 2,5M trong hexan (0,800mL; 2,000mmol) vào dung dịch chứa ((4-bromobenzyl)oxy)(*tert*-butyl)dimetylsilane (0,500g; 1,660mmol) trong THF (6 mL) làm lạnh ở -70°C, đ. Sau 30 min ở -70°C, thêm DMF (0,300mL; 3,875mmol) và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến -5°C trong 4h. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (10% đến 80%) trong heptan để thu được 0,382 g (92%) of 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzaldehyt là chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.89 (1H, s); 7,79 (2H, d); 7,44 (2H, d); 4,72 (2H, s); 0,82 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Bước 3: *N*-(4-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzaldehyt (0,250g; 0,998mmol) và *m*-anisidin (0,113mL; 1,000mmol). ESI/APCI(+): 356 (M+H).

Bước 4: 2-(4-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,498mmol) trong etanol (0,7 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,998mmol) trong etanol (0,7 mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,148 g (30%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 501 (M+H); 523 (M+Na). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

Bước 5: Thêm xeri florua (0,221g; 1,455mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon (0,148g; 0,296mmol) trong DMF (2,5 mL). Sau 3h ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit hydrocloric 1N. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 8%) trong diclometan sau đó là tái kết tinh từ etyl axetat để thu được 0,027 g (24%) of 2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 127: điều chế 1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol), 3-bromopropan-1-ol (0,206g; 1,482mmol) và kali cacbonat (0,205g; 1,483mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,215 g (84%) hợp chất mong muốn as a red oil. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Bước 2: 1-(1-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,070g; 0,213mmol), 3-metoxyanilin (0,478mL; 4.270mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế using 10% etyl axetat trong diclometan làm rửa giải thu được 0,027 g (30%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

Ví dụ 128: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-indol-5-sulfonamit

Bước 1: *tert*-Butyl 5-(*N*,*N*-dimetylsulfamoyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-indol-5-sulfonamit

(0,505g; 2,003mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,524g; 2,401mmol) và DMAP (0,024g; 0,197mmol) trong Axetonitril (5 mL) để thu được 0,602 g (85%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,13 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,36 (1H, d); 7,84 (1H, d); 2,62 (6H, s); 1,68 (9H, s).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-*N*,*N*-dimetyl-1*H*-indol-5-sulfonamit được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-(*N*,*N*-dimetylsulfamoyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,352g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,047 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 464 (M+H). ESI/APCI(-): 462 (M-H).

Ví dụ 129: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-5-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,478g; 3,003mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,524g; 3,602mmol) và DMAP (0,036g; 0,295mmol) trong Axetonitril (8 mL) để thu được 0,710 g (91%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8.61 (1H, s); 7.91-8.03 (2H, m); 7.27 (1H, d); 2,43 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(5-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-5-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,259g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metyl *tert*-butyl ete thu được 0,053 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 130: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 5-flo-1*H*-indol (1,000g; 7,400mmol), pyridin (0,120mL; 7,419mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (1,100mL; 7.390mmol) trong toluen (19 mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa thu được 0,978 g (46%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H); 310, 312 (M+Na). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp E từ 2-clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,348mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,484g; 3,160mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,045 g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

Ví dụ 131: điều chế 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-2-flobenzonitril

Bước 1: Dung dịch chứa 2-flo-4-(((3-metoxyphenyl)-imino)metyl)benzonitril trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 2-flo-4-formylbenzonitril (0,137g; 0,919mmol) và 3-metoxyanilin (0,107mL; 0,952mmol) trong etanol (1mL) at 60°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 255 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-2-flobenzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 2-flo-4-(((3-metoxyphenyl)-imino)metyl)benzonitril (0,919mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 0,154 g (42%) hợp chất mong muốn là bọt màu vàng. ESI/APCI(+): 400 (M+H). ESI/APCI(-): 398 (M-H).

Ví dụ 132: điều chế 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-3,5-diflobenzonitril

Bước 1: Dung dịch chứa 3,5-diflo-4-(((3-metoxyphenyl)-imino)metyl)benzonitril trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 3,5-diflo-4-

formylbenzonitril (0,151g; 0,904mmol) và 3-metoxyanilin (0,105mL; 0,934mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 273 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-3,5-diflobenzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 3,5-diflo-4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (0,904mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,214 g (58%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 418 (M+H).

Ví dụ 133: điều chế 1-(6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1:

6-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 6-hydroxyindol (0,500g; 3,755mmol), DBU (0,573mL; 3,839mmol) và TBDMSCl (1,150g; 7,630mmol) trong THF (13 mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,888 g (96%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 248 (M+H). ESI/APCI(-): 246 (M-H).

Bước 2:

1-(6-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol (0,785g; 3,173mmol), pyridin (0,275mL; 3,276mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,547mL; 3,461mmol) trong toluen (8mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat để thu được 0,669 g (53%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 400, 402 (M+H); 422, 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 398, 400 (M-H).

Bước 3:

1-(6-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(6-((*tert*-

butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,300g; 0,750mmol) và 3-metoxyanilin (1,680mL; 15,02mmol) trong Axetonitril (3 mL), chiếu bức xạ trong lò vì sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 0,200 g (55%) hợp chất mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Bước 4:

Thêm xeri florua (0,312g; 2,054mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,200g; 0,411mmol) trong DMF (3,5 mL). Sau 2,5 h ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit hydrocloric 1N. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,020g (13%) 1-(6-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là bột màu xám. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

Ví dụ 134: điều chế axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic

Thêm dung dịch natri hydroxit 6N (1,500mL; 9,000mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylat (0,100g; 0,241mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3 mL) và metanol (3 mL) và cho hỗn hợp hồi lưu trong 3 h. Hỗn hợp được cô đặc một phần dưới áp suất giảm. Axit hóa dung dịch nước còn lại bằng dung dịch axit hydrocloric 1N đến pH 2-3. Lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô. Tinh sạch tiếp phần cặn bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,020g (21%) axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-6-carboxylic là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

Ví dụ 135: điều chế 1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-metoxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g;

0,741mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (0,206g; 1,482mmol) và kali cacbonat (0,205g; 0,183mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,115 g (47%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 350, 352 (M+Na). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Bước 2: 1-(1-(2-Metoxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050g; 0,153mmol), 3-metoxyanilin (0,354mL; 3,150mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat 5% trong diclometan làm rửa giải sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,025 g (39%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57-7,68 (3H, m); 7,11-7,33 (5H, m); 6,92 (1 H, t); 6,34-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,05 (1H, d); 4,45 (2H, br s); 3,73 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,23 (3H, s).

Ví dụ 136: điều chế 1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol), iodometan (0,216mL; 3.470mmol) và kali cacbonat (0,192g; 1,389mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 50%) trong heptan thu được 0,076 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 302, 304 (M+H); 324, 326 (M+Na). ESI/APCI(-): 300, 302 (M-H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,070g; 0,232mmol), 3-metoxyanilin (0,519mL; 4.619mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng hai sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien đầu tiên làetyl axetat (5% đến 50%) trong heptan và sau đó là gradient của diclometan (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ *tert*-butyl metyl ete thu được 0,020 g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99

(1H, s); 7,79-7,88 (1H, dd); 7,63 (2H, d); 7,54-7,61 (1H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,10-7,24 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (3H, m); 6,11 (1H, d); 5,99 (1H, d); 3,91 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 137: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*m*-tolyl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(3-metylbenzyliden)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 3-metylbenzaldehyt (0,120mL; 1,019mmol) và 3-metoxyanilin (0,120mL; 1,068mmol) trong etanol (1mL) at 60°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*m*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(3-metylbenzyliden)anilin (1,019mmol) trong etanol (1,5 mL), gia nhiệt ở 60°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan sau đó là HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,085 g (23%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 138: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(4-metylbenzyliden)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-metylbenzaldehyt (0,120mL; 1,014mmol) và 3-metoxyanilin (0,120mL; 1,068mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*p*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,138g; 0,512mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,274g; 1,117mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(4-metylbenzyliden)anilin (1,014mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ

axeton và heptan thu được 0,085 g (23%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 139: điều chế 1-(6-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch chứa metyl 1*H*-indol-6-carboxylat (2,000g; 11,42mmol) trong THF (30 mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrit (0,866g; 22,82mmol) trong THF khô (30 mL) làm lạnh ở 0°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng cách thêm cẩn thận dung dịch muối Rochelle 1N. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h và sau đó chiết bằng diclometan. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 2,050 g of (1*H*-indolyl-6-yl)metanol là dầu màu vàng which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(-): 146 (M-H).

Bước 2: Thêm từng phần natri hydrit (60% trong dầu khoáng; 0,271g; 6,775mmol) vào dung dịch chứa (1*H*-indol-6-yl)metanol (0,500g; 3,397mmol) trong THF khô (20mL) làm lạnh ở 0°C. Sau khi khuấy trong 5 min, thêm TBDMSCl (0,512g; 3,397mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1h. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Chiết pha nước bằng diclometan. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước, làm khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,482 g (46% trong 2 bước) of 6-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 262 (M+H). ESI/APCI(-): 260 (M-H).

Bước 3: 2-Clo-1-(6-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol (0,265g; 1,014mmol), pyridin (0,082mL; 1,014mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,151mL; 1,014mmol) trong toluen (2,6 mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 100%) trong heptan thu được 0,064 g (21%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 300, 302 (M+H); 322, 324 (M+Na). ESI/APCI(-): 298, 300 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,15 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,09 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,25-7,48 (5H, m); 7,16 (1H, d); 6,73 (1H, s); 5,20 (1H, t); 4,58 (2H, d).

Bước 4: 1-(6-(Hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(6-(hydroxymetyl)-1*H*-

indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,060g; 0,200mmol) và 3-metoxyanilin (0,448mL; 3,987mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan và sau đó tinh sạch thêm một lần nữa bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,021 g (27%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 140: điều chế 1-(6-(2-hydroxyetoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm kali cacbonat (1,350g; 9.768mmol) và etyl bromaxetat (1,000mL; 9,018mmol) vào dung dịch chứa 6-hydroxyindol (0,645g; 4.844mmol) trong axeton (25mL). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được sản phẩm etyl 2-((1*H*-indol-6-yl)oxy)axetat nhiễm dialkylated là dầu màu hồng. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 220 (M+H); 242 (M+Na). ESI/APCI(-): 218 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 2-((1*H*-indol-6-yl)oxy)axetat (thô, 4,844mmol) trong THF (15mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrit (0,406g; 10,97mmol) trong THF làm lạnh ở 0°C trong 25 min. Sau một đêm ở ở nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và được làm lạnh đến 0°C. Thêm dung dịch muối Rochelle 1M và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 90%) trong heptan thu được 0,586 g (68% sau 2 bước) of 2-((1*H*-indol-6-yl)oxy)etanol là bột màu hồng. ESI/APCI(+): 178 (M+H); 200 (M+Na). ESI/APCI(-): 176 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,84 (1H, s); 7,39 (1H, d); 7,18 (1H, s); 6,89 (1H, s); 6,66 (1H, d); 6,32 (1H, s), 4,85 (1H, m), 3,98 (2H, m); 3,73 (2H, m).

Bước 3: 6-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-((1*H*-indol-6-yl)oxy)etanol (0,581g; 3,279mmol), DBU (0,500mL; 3,350mmol) và TBDMSCl (1,000g; 6.635mmol) trong THF (12 mL). Tinh sạch bằng

sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,757 g (79%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 292 (M+H); 314 (M+Na). ESI/APCI(-): 290 (M-H).

Bước 4: 1-(6-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol (0,400g; 1,372mmol), pyridin (0,115mL; 1,422mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,240mL; 1,536mmol) trong toluen (3,5 mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat và heptan. Tinh sạch thêm bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,060 g (10%) hợp chất mong muốn là bột màu be. Nước lọc of the tái kết tinh was tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan để thu được 0,066 g hợp chất mong muốn (11%) là bột màu hồng. ESI/APCI(+): 444, 446 (M+H); 466, 468 (M+Na). ESI/APCI(-): 442, 444 (M-H).

Bước 5: 1-(6-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(6-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,242g; 0,545mmol) và 3-metoxyanilin (1,157mL; 10,344mmol) trong Axetonitril (2,6 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,099 g (34%) hợp chất mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Bước 6: Thêm dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (0,645mL; 2,580mmol) vào dung dịch chứa 1-(6-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,099g; 0,186mmol) trong diclometan (2,75 mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 2,5 h ở nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 2N. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 95%) trong heptan thu được 0,043g (55%) 1-(6-(2-hydroxyetoxy)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 417 (M+H); 439 (M+Na); 855 (2M+Na). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,92

(1H, s); 8,75 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,28 (2H, m); 7,19 (1H, m); 6,92 (3H, m); 6,08 (2H, m); 4,86 (1H, t); 3,98 (2H, t); 3,72 (2H, q); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 141: điều chế metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat

Bước 1: Metyl 3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat được điều chế theo quy trình chung A từ metyl 1*H*-indol-5-carboxylat (2,000g; 11,42mmol), pyridin (0,923mL; 11,42mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (1,676mL; 11,42mmol) trong toluen (30 mL). Tạo kết tủa by tạo kết tủa thu được 0,324 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,53 (1H, br. s); 8,87 (1H, s); 8,76 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 7,54-7,69 (3H, m); 7,29-7,45 (3H, m); 6,79 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Bước 2: Metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat được điều chế theo quy trình chung E từ metyl 3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat (0,100g; 0,305mmol) và 3-metoxyanilin (0,683mL; 6,101mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,040 g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H)

Ví dụ 142: điều chế metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat

Thêm dung dịch natri hydroxit 6N (0,250mL; 1,500mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylat (0,028g; 0,068mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (0,5 mL) và THF (0,5 mL). Cho hỗn hợp hồi lưu trong 3h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan bã trong nước và axit hóa bằng dung dịch axit hydrocloric 1N. Lọc kết tủa thu được và rửa bằng nước. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,007 g (22%) axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-carboxylic. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

Ví dụ 143: điều chế 2-(2-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-(2-flobenzyliden)-3-metoxyanilin được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 2-flobenzaldehyt (0,105mL; 0,998mmol) và 3-metoxyanilin

(0,120mL; 1,068mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H)

Bước 2: 2-(2-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,139g; 0,515mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol), trong etanol (0,5 mL), tert-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,272g; 1,109mmol) và dung dịch chứa *N*-(2-flobenzyliden)-3-metoxyanilin (0,998mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 35%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,037g (10%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI (+): 375 (M+H). ESI/APCI (-): 373 (M-H)

Ví dụ 144: điều chế 1-(5-flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol), 1-brom-2-(metoxymetoxy)etan (0,235g; 1,390mmol) và kali cacbonat (0,288g; 2,084mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h và được gia nhiệt ở 60°C trong 2 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,070 g (27%) hợp chất mong muốn as an oil. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H); 398, 400 (M+Na). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(5-flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,070g; 0,186mmol), 3-metoxyanilin (0,417mL; 3,711mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,036 g (42%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu đỏ. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

Ví dụ 145: điều chế 1-(5-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,036g; 0,078mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp được trung hòa bằng kali cacbonat, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,015 g (45%) of 1-(5-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 419 (M+H); 441 (M+Na). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

Ví dụ 146: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung M từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,300g; 1,112mmol), 1-brom-2-(metoxymetoxy)etan (0,375g; 2,218mmol) và kali cacbonat (0,461g; 3,336mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h và was được gia nhiệt ở 60°C trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,144 g (36%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H); 380, 382 (M+Na). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,070g; 0,196mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,300g; 1,958mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,038 g (41%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

Ví dụ 147: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,036g; 0,079mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N

trong dioxan (3mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp được trung hòa bằng kali cacbonat, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Lớp hữu cơ was làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,005 g (15%) of 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

Ví dụ 148: điều chế 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (0,156g; 1,257mmol) và 3-metoxyanilin (0,140mL; 1,253mmol) trong etanol (0,5 mL) at 60 °C for 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H).

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,170g; 0,630mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,350g; 1,136mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-3-metoxyanilin (1,253mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,120 g (26%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 375 (M+H).

Ví dụ 149: điều chế 1-(6-clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

1-(6-Clo-1*H*-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,156g; 0,542mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 6-clo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,319g; 1,140mmol) và dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin (1,068mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien

của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat và heptan thu được 0,052 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431, 433 (M+H). ESI/APCI(-): 429, 431 (M-H).

Ví dụ 150: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (0,37 mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol) trong etanol (0,75 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,036 g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 151: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (0,37 mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol) trong etanol (0,75 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,045 g (24%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 152: điều chế 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Việc tổng hợp được thực hiện như được mô tả trong WO2009/015067. Thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (0,350mL; 3,748mmol)vào dung dịch chứa DMF (0,600mL; 7,749mmol) trong diclometan (2 mL) làm lạnh ở -15°C được. Sau 15 min ở -15°C, 7- thêm nhỏ giọt floindol (0,497g; 3,678mmol). Hỗn hợp được được để ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được bazơ hóa

bằng dung dịch natri hydroxit 1N đến pH 8 và chiết bằng etyl axetat. Chiết pha nước bằng etyl axetat và bằng hỗn hợp chứa metanol trong diclometan. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,078g chất rắn màu vàng. Sau 24 h, lọc kết tủa trong pha nước để thu được 0,264 g chất rắn màu trắng. Nước lọc was bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 1N đến pH 12 và được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,290g chất rắn màu vàng. Trộn lẫn ba chất rắn này, hấp phụ trên silica gel và tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat 40% trong heptan làm rửa giải để thu được 0,485 g (81%) of 7-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 164 (M+H). ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Bước 2: *tert*-Butyl 7-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,485g; 2,973mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,780g; 3,574mmol) và DMAP (0,046g; 0,377mmol) trong Axetonitril (9 mL) để thu được 0,687 g (88%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,08 (1H, s); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, d); 7.25-7,43 (2H, m); 1,64 (9H, s).

Bước 3: 1-(7-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (0,37 mL), *tert*-butyl 7-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol) trong etanol (0,75 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,033 g (18%) hợp chất mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 153: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,034g; 0,125mmol) và trietylamin (0,013mL; 0,093mmol) trong etanol (0,25 mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,066g;

0,251mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,248mmol) trong etanol (0,25 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,004 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 154: điều chế 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(7-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,034g; 0,125mmol) và trietylamin (0,013mL; 0,093mmol) trong etanol (0,25 mL), *tert*-butyl 7-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,066g; 0,251mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,248mmol) trong etanol (0,25 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,005 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 155: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol), 3-brompropan-1-ol (0,193g; 1,389mmol) và kali cacbonat (0,192g; 1,389mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan thu được 0,219 g (91%) hợp chất mong muốn as a brown oil. ESI/APCI(+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,125g; 0,361mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,554g; 3,617mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó tinh sạch lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong

heptan thu được 0,032 g (19%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

Ví dụ 156: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 250mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,250mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,132g; 0,500mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,500mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 18 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,017g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 157: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

Bước 1: Hỗn hợp chứa 6-metoxynicotinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,124 mg; 0,999mmol) trong etanol (1,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 6 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không trên phospho (V) oxit để thu được 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin định lượng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 244 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,134g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,496mmol) trong etanol (2 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 18 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủas từ dietyl ete và diclometan thu được 0,025 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 158: điều chế 4-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-

oxoetyl)benzonitril

Bước 1: Hỗn hợp chứa 4-formylbenzonitril (0,131g; 0,999mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,124 mg; 0,999mmol) trong etanol (1,5 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 6 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô trong chân không trên phospho (V) oxit để thu được 4-(((5-metoxypyridin-3-yl)imino)metyl)benzonitril định lượng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 238 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,134g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,496mmol) trong etanol (2 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 4-(((5-metoxypyridin-3-yl)imino)metyl)benzonitril (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 18 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,132 g (34%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Ví dụ 159: điều chế 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: thêm nhỏ giọt aluminum triclorua (0,894g; 6,705mmol) vào dung dịch chứa thianaphthen (0,300g; 2,235mmol) và phenylaxetyl clorua (0,300mL; 2,266mmol) trong dicloetan (5 mL) làm lạnh ở 0°C trong 2 h. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm dung dịch muối Rochelle 1M và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 90%) trong heptan thu được 0,239 g (42%) of 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 253 (M+H); 275 (M+Na). ESI/APCI(-): 251 (M-H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (1H, d); 8,37 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,5-7,2 (7H, m); 4,30 (2H, s).

Bước 2: 1-(Benzo[b]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A.

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,171g; 0,455mmol) trong THF (5 mL)vào dung dịch chứa 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-phenyletanon

(0,100g; 0,396mmol) trong THF (4 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 min và ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng dietyl ete. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan bã trong diclometan và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,114 g hỗn hợp chứa 1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon as a brown oil. ESI/APCI(+): 331,333 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,27 (1H, s); 8,61 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,7-7,1 (7H, m); 7,17 (1H, s) (80% purity).

Phương pháp B.

Thêm đồng(II) bromua (0,162g; 0,725mmol) vào dung dịch chứa 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-phenyletanon (0,108g; 0,428mmol) in etyl axetat (2 mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong 2,5 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 80%) trong heptan thu được 0,102 g hỗn hợp chứa 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon (same purity as in phương pháp A) là dầu màu nâu.

Bước 3: 1-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon (0,050g; 0,151mmol), DIPEA (0,052mL; 0,298mmol) và 3-metoxyanilin (0,034mL; 0,303mmol) trong Axetonitril (2 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan sau đó tinh sạch lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (20% đến 90%) trong heptan thu được 0,029 g (44% over two steps) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 374 (M+H); 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 372 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,51 (1H, s); 8,53 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,6-7,2 (7H, m); 6,94 (1H, t); 6,42 (4H, m); 6,14 (1H, dd); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 160: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-azaindol-3-carboxaldehyt (0,500g; 3.421mmol), di-*tert*-butyl

dicarbonat (0,896g; 4,105mmol) và DMAP (0,042g; 0,342mmol) trong Axetonitril (8 mL) để thu được 0,779 g (92%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,114g; 0,423mmol) và trietylamin (0,059mL; 0,423mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,250g; 1,015mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,846mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tinh sạch lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,028g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 161: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 4-azaindol (0,500g; 4.223mmol), hexametylentetramin (0,890g; 6.348mmol) và axetic axit (3,630mL; 63.45mmol) trong nước (9 mL) được hồi lưu trong 4 h. Hỗn hợp được được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 4%) trong diclometan thu được 0,550 g (89%) 1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-3-carbaldehyt. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H).

Bước 2: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-3-carbaldehyt (0,550g; 3,763mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,986g; 4,518mmol) và DMAP (0,048g; 0,376mmol) trong Axetonitril (8 mL) để thu được 0,802 g (87%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,137g; 0,508mmol) và trietylamin (0,071mL; 0,508mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,300g; 1,218mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,015mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch

bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,019 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 162: điều chế 1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(Imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-carbaldehyt (0,146g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,112 g (31%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 163: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: vào dung dịch chứa etyl pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carboxylat (0,400g; 2.103mmol) trong diclometan khô (8 mL) làm lạnh ở -78°C dưới khí quyển nitơ được thêm nhỏ giọt dung dịch diisobutylnhôm hydrit 1M trong diclometan (4,630mL; 4,630mmol). Khuấy phản ứng trong 1,5 h ở -78°C sau đó nó được để ấm đến -15°C trong 30 min. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch muối Rochelle 1N và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 1h. Tách các pha và chiết pha nước bằng diclometan. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,128 g (41%) of pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylmetanol là dầu không màu. ESI/APCI(+): 149 (M+H).

Bước 2: Thêm rây phân tử (4Å) và pyridinium dichromat (0,488g; 1,296mmol) vào dung dịch chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylmetanol (0,128g; 0,864mmol) trong diclometan (10 mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm Celite ® và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 min. Lọc hỗn dịch màu đỏ. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của

etylaxetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,064 g (51%) of pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbaldehyt là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 147 (M+H).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,059g; 0,219mmol) và trietylamin (0,031mL; 0,219mmol) trong etanol (0,5 mL), pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbaldehyt (0,093g; 0,438mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,438mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,020 g (13%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

Ví dụ 164: điều chế 1-(1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-indazol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-indazol-3-carboxaldehyt (0,500g; 3,421mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,896g; 4,105mmol) và DMAP (0,042g; 0,342mmol) trong Axetonitril (8 mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (5% đến 40%) trong heptan thu được 0,318 g (38%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 2: 1-(1*H*-Indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,174g; 0,646mmol) và trietylamin (0,091mL; 0,646mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indazol-1-carboxylat (0,318g; 1,291mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,291mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,004 g (1%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 165: điều chế 1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

1-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,110g; 0,408mmol) và trietylamin (0,080mL;

0,574mmol) trong etanol (0,5 mL), benzo[*b*]thiophen-3-carbaldehyt (0,140g; 0,863mmol) và hỗn hợp chứa *N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetylen)-2-metoxypyridin-4-amin (0,856mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etanol và heptan thu được 0,022 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

Ví dụ 166: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm diclo(metoxy)metan (1,544mL; 16,92mmol) và nhôm triclorua (1,500g; 11,25mmol) vào dung dịch chứa 1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin (0,400g; 3,386mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10 mL) và nitrometan (10 mL) làm lạnh ở 0°C dưới khí quyển argon trong 1 h. Sau khi thêm, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch chứa diclometan và etanol (9/1, 6x100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,295 g (60%) of 1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-3-carbaldehyt được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,01 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,00 (1H, d).

Bước 2: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-3-carbaldehyt (0,295g; 2,019mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,529g; 2,019mmol) và DMAP (0,025g; 0,202mmol) trong Axetonitril (5 mL) để thu được 0,411 g (83%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,13 (1H, s); 9,32 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,51 (1H, d); 8,07 (1H, d), 1,69 (9H, s).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridin-1-carboxylat (0,246g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tinh sạch lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel using gradient of metanol (0% đến 10%) trong

diclometan và tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,055 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 167: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm diclo(metoxy)metan (1,544mL; 16,92mmol) và nhôm triclorua (1,500g; 11,25mmol) vào dung dịch chứa 1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin (0,400g; 3,386mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10 mL) và nitrometan (10 mL) làm lạnh ở 0°C dưới khí quyển argon trong 1 h. Sau khi thêm, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng dung dịch chứa diclometan và etanol (9/1, 6x100 mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,333 g (67%) of 1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-3-carbaldehyt được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,00 (1H, s); 9.29 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,53 (1H, d).

Bước 2: *tert*-Butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-3-carbaldehyt (0,330g; 2,258mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,591g; 2,708mmol) và DMAP (0,027g; 0,226mmol) trong Axetonitril (5 mL) để thu được 0,374 g (67%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,12 (1H, s); 9,33 (1H, s); 8,77 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,02 (1H, d); 1,63-1,74 (9H, m).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridin-1-carboxylat (0,246g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tinh sạch lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel using gradient of metanol (0% đến 10%) trong diclometan và tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,056 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 168: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch axit hydrochloric cô đặc (3,200mL; 38.40mmol) vào hỗn dịch chứa etyl 2-amino-6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno-[2,3-*c*]pyridin-3-carboxylat (1,000g; 4.161mmol) trong dioxan (5 mL). Sau khi làm lạnh đến -5°C, thêm dung dịch chứa natri nitrit (0,316g; 4,580mmol) trong nước (0,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở -5 °C trong 40 min và sau đó được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa dung dịch axit orthophosphoric 50% (9mL) và dietyl ete (9mL) làm lạnh ở 0 °C. Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót cẩn thận vào hỗn hợp đá/dung dịch natri hydroxit 1N và chiết bằng diclometan. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (5% đến 10%) trong diclometan thu được 0,431g (46%) of etyl 6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-carboxylat là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 226 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,12 (1H, s); 4.23 (2H, q); 3,53 (2H, s); 2,85 (2H, t); 2,61 (2H, t); 2,35 (3H, s); 1,28 (3H, s).

Bước 2: Hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrit (0,110g; 2,899mmol) in dietyl ete (20 mL) được hồi lưu trong 30 min. sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch chứa etyl 6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-carboxylat (0,580g; 2,574mmol) trong dietyl ete (6 mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong 5,5 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Tách các pha. Chiết pha nước hai lần bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,415 g (6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-yl)metanol which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

Thêm dung dịch Dess-Martin periodinan 15% trong diclometan (5,700mL; 2,750mmol) vào dung dịch chứa (6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-yl)metanol (thô; 2,264mmol) trong diclometan (18 mL). Sau 5 h ở nhiệt độ phòng, thêm tiếp dung dịch Dess-Martin periodinan 15% trong diclometan (1,000mL; 0,480mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng dietyl ete và thêm dung dịch natri hydroxit 1N. Sau 15 min ở nhiệt độ phòng, tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri hydroxit 1N, nước và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký

nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (5% đến 10%) trong diclometan thu được 0,235 g (50% qua hai bước) 6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-carbaldehyt là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 182 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,87 (1H, s); 8,41 (1H, s); 3,55 (2H, s); 2,86 (2H, m); 2,51 (2H, t); 2,36 (3H, s).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,117g; 0,554mmol) và trietylamin (0,039mL; 0,281mmol) trong etanol (1mL), 6-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-carbaldehyt (0,100g; 0,552mmol) và hỗn hợp chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,117g; 0,554mmol) trong etanol (1mL,) được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong metanol và by TLC điều chế sử dụng metanol 10 %trong diclometan làm rửa giải và bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,023 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 393 (M+H); 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 391 (M-H).

Ví dụ 169: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,000mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,139 g (37%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 372 (M+H).

Ví dụ 170: điều chế 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm kali cacbonat (0,262g; 1,896mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,150mL; 0,952mmol) vào dung dịch chứa indolin (0,050mL; 0,444mmol) trong diclometan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp được lọc. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 2-clo-1-(indolin-1-yl)-2-phenyletanon which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 272 (M+H); 294 (M+Na).

Bước 2: hỗn hợp chứa 2-clo-1-(indolin-1-yl)-2-phenyletanon (thô; 0,444mmol), 3-metoxyanilin (0,100 mL, 0,893mmol) và DIPEA (0,100 mL, 0,514mmol) trong Axetonitril (2 mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 120 °C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,043 g (27% qua hai bước) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,26 (1H, m); 7,50 (1H, m); 7,17-7,36 (8H, m); 7,03 (1H, m); 6,21-6,27 (2H, m); 5,21 (1H, s); 4,26 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,73 (3H, s); 3,08-3,30 (2H, m).

Ví dụ 171: điều chế 1-(7-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,163g; 0,604mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol, *tert*-butyl 7-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,277g; 1,052mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,046mmol) trong etanol (1,5 mL), gia nhiệt ở 60°C trong 48 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng cách tạo kết tủa từ diisopropyl ete và etyl axetat thu được 0,042 g (11%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 172: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metoxynicotinaldehyt (0,139g; 1,014mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,158g; 1,031mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 273 (M+H).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,160g; 0,593mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,290g; 1,102mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-((6-

metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (1,014mmol) trong etanol (2 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,043 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

Ví dụ 173: điều chế 2-((2-flopyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-flopyridin-4-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,115mL; 1,138mmol) và 4-amino-2-flopyridin (0,130g; 1,160mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 201 (M+H).

Bước 2: 2-((2-Flopyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,158g; 0,586mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,311g; 1,268mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-2-flopyridin-4-amin (1,138mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,035 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ESI/APCI(-): 344 (M-H).

Ví dụ 174: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5h. Thêm Tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua (0,253g; 1,483mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,299g (100%) 2-clo-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon là chất rắn. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,100g; 0,248mmol) và *m*-anisidin (0,277mL; 2,474mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058 g (48%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

Ví dụ 175: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 h. Thêm 1-Metyl-1*H*-imidazol-4-sulfonyl clorua (0,268g; 1,484mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,301 g (98%) of 2-clo-1-(1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn. ESI/APCI(+): 414 (M+H); 436 (M+Na). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-((1-metyl-1*H*-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,166g; 0,402mmol) và *m*-anisidin (0,449mL; 4,011mmol) trong Axetonitril (1,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058 g (29%) hợp chất mong muốn a beige solid. ESI/APCI(+): 501 (M+H). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

Ví dụ 176: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-

phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,125g; 0,381mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,584g; 3,813mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,022 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

Ví dụ 177: điều chế 1-(1-(etylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 h. Thêm etan sulfonyl clorua (0,141mL; 1,480mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,247 g (92%) of 2-clo-1-(1-(etylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

Bước 2: 1-(1-(Etylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(etylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,130g; 0,359mmol) và *m*-anisidin (0,402mL; 3,591mmol) trong Axetonitril (1,5 mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 45 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,039 g (25%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □□ 9.15 (1H, s); 8.23 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,43 (2H, m); 7.25-7.35 (2H, m); 7.14-7.24 (1H, m); 6.89-6.98 (1H, m); 6.39-6.53 (3H, m); 6.28-6.38 (1H, m); 6,12 (1H, d); 3,68-3,87 (2H, m); 3,63 (3H, s); 1,03 (3H, t).

Ví dụ 178: điều chế 1-(5-flo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 h. Thêm mesyl clorua (0,108mL; 1,395mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,219 g (86%) of 2-clo-1-(5-flo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn. ESI/APCI(+): 366 (M+H). ESI/APCI(-): 364 (M-H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(5-flo-1-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,130g; 0,355mmol) và *m*-anisidin (0,398mL; 3,555mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 45 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,030 g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 453 (M+H). ESI/APCI(-): 451 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□9,22 (1H, s); 7,85-7,96 (2H, m); 7,62 (2H, d); 7,32 (3H, m); 7,15-7,26 (1H, m); 6,93 (1H, t); 6,39-6,50 (3H, m); 6,27-6,35 (1H, m); 6,13 (1H, d); 3,69 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 179: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,248mmol) trong etanol (0,4 mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,503mmol) trong etanol (0,735 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 113 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol (5%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,032 g (16%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng.

ESI/APCI(+): 406 (M+H); 428 (M+Na). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 180: điều chế 2-(6-flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((6-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-flonicotinaldehyt (0,131g; 1,047mmol) và 3-metoxyanilin (0,120mL; 1,074mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 4 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

Bước 2: 2-(6-Flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,160g; 0,593mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,281g; 1,146mmol) và dung dịch chứa *N*-((6-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (1,047mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,123 g (31%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 181: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 2-metoxynicotinaldehyt (0,141g; 1,028mmol) và 3-metoxyanilin (0,122g; 1,088mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,156g; 0,578mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((2-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (1,028mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến

50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước thu được 0,105 g (26%) hợp chất mong muốn là bọt màu vàng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Ví dụ 182: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol)vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 h. Thêm 4-(2-brometyl)morpholin (0,287g; 1,479mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 5%) trong diclometan thu được 0,198 g (70%) of 2-clo-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 383 (M+H); 405 (M+Na). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,130g; 0,261mmol) và *m*-anisidin (0,402mL; 3,591mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150 °C trong 15 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,019 g (15%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 470 (M+H). ESI/APCI(-): 468 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57 (3H, m); 7,15-7,35 (5H, m); 6,92 (1H, t); 6,32 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,02 (1H, d); 4,40 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,52 (4H, m); 3,37 (2H, m); 2,74 (2H, m); 2,40 (3H, m).

Ví dụ 183: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(piperidin-4-ylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong

DMF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 h. Thêm benzyl 4-(closulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,471g; 1,482mmol) và DMAP (0,005g; 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,320 g (78%) benzyl 4-((3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 551 (M+H); 573 (M+Na). ESI/APCI(-): 549 (M-H).

Bước 2: Benzyl 4-((3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung E từ benzyl 4-((3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,150g; 0,272mmol) và *m*-anisidin (0,304mL; 2,724mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vì sóng ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,068 g (39%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 638 (M+H); 660 (M+Na). ESI/APCI(-): 636 (M-H).

Bước 3: hỗn hợp chứa benzyl 4-((3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,135g; 0,212mmol), amoni format (0,047g; 0,741mmol) và paladi hydroxit (0,003g; 0,021mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (1mL) và THF (0,5 mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 10 min. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,009 g (8%) of 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(piperidin-4-ylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 504 (M+H). ESI/APCI(-): 502 (M-H).

Ví dụ 184: điều chế 4-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-2-metoxybenzonitril

Bước 1: 4-(Benzylidenamino)-2-metoxybenzonitril được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 4-amino-2-metoxybenzonitril (0,148g; 0,999mmol).

Bước 2: 4-((2-(1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-2-metoxybenzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (2 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 1,000mmol) và dung dịch chứa 4-(benzylidenamino)-2-metoxybenzonitril (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 100%) trong heptan sau đó là Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,100 g (26%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,25 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,65 (2H, d); 7,46 (2H, t); 7,12-7,38 (6H, m); 6,63 (1H, br s); 6,49 (1H, d); 6,24 (1H, d); 3,76 (3 H, s).

Ví dụ 185: điều chế 1-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm TBDMSCl (0,285g; 1,891mmol) vào dung dịch chứa (1*H*-indol-5-yl)metanol (0,253g; 1,719mmol), trietylamin (0,479mL; 3,437mmol) và DMAP (0,021g; 0,172mmol) trong diclometan (4 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các lớp và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch axit hydrocloric 0,5N và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm to furnish 0,370 g (82%) of 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,95 (1H, br s); 7,39 (1H, s); 7,20-7,31 (2H, m); 6,96 (1H, d); 6,32 (1H, s); 4,67 (2H, s); 3,27 (6H, s); 0,83 (9H, s).

Bước 2: 1-(5-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ α-clophenylaxetyl clorua (0,208mL; 1,415mmol), 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol (0,370g; 1,415mmol) và pyridin (0,114mL; 1,415mmol) trong toluen (4 mL) ở 55°C. Chất rắn thu được sau khi tạo kết tủa được tái kết tinh từ Axetonitril để thu được 0,183 g (31%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Bước 3: 1-(5-(Hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,100g; 0,242mmol) và 3-metoxyanilin (0,541mL; 4.832mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,002 g (2%) sản phẩm mong muốn. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 186: điều chế *tert*-butyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4*H*)-carboxylat

tert-Butyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,117g; 0,433mmol) và trietylamin (0,061mL; 0,433mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1-metyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat (0,230g; 0,867mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,867mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan thu được 0,235 g (57%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 477 (M+H).

Ví dụ 187: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua

vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-carboxylat (0,235g; 0,493mmol) trong dioxan (2 mL) được làm lạnh đến 0°C được thêm nhỏ giọt dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (5,000mL; 20,00mmol). Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phần bã được tán nhỏ bằng dietylether và lọc chất rắn thu được và làm khô dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 0,104 (48%) of 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua as a green solid. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

Ví dụ 188: điều chế 1-(7-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (0,350mL; 3,755mmol) vào dung dịch chứa DMF (0,600mL; 7.749mmol) trong diclometan (2 mL) được làm lạnh đến -15°C. Sau 15 min ở -15 °C, thêm dung dịch chứa 7-metoxy-1*H*-indol (0,498g; 3,384mmol) trong diclometan (1,5 mL). Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit solution 1M và chiết bằng diclometan. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,346 g (58%) of 7-metoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyt as a green solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,31 (1H, br s); 9,92 (1H, s); 8,17 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,14 (1H, t); 6,84 (1H, d); 3,94 (3H, s).

tert-Butyl 3-formyl-7-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-metoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,346g; 1,975mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (0,552g; 2,529mmol) và DMAP (0,032g; 0,262mmol) trong Axetonitril (6 mL) để thu được 0,505 g (93%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,03 (1H, s); 8,59 (1H, s); 7,74 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,05 (1H, d); 3,92 (3H, s); 1,61 (9H, s).

Bước 3: 1-(7-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,161g; 0,597mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol, *tert*-butyl 3-formyl-7-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,297g; 1,079mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (1,037mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,018 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 189: điều chế 1-(1,5-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Thêm trietylamin (0,087mL; 0,625mmol), formaldehyt (0,047mL; 0,625mmol), natri triacetoxyborohydrit (0,132g; 0,625mmol) và một giọt axit axetic vào dung dịch được

khuấy 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua (0,086g; 0,208mmol) trong THF (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan bã trong diclometan và hỗn hợp chứa metanol và thêm dung dịch amoni hydroxit solution 25% (9/1). Lọc kết tủa và rửa bằng diclometan. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,030 g (35%) 1-(1,5-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □ 7.51 (2H, d); 7,27-7,36 (2H, m); 7,18-7,26 (1H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (1H, m); 6,18-6,32 (3H, m); 6,12 (1H, d); 3,84 (3H, s); 3,61 (3H, s); 3,37-3,51 (2H, m); 2,53-2,75 (4H, m); 2,32 (3H, s).

Ví dụ 190: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,500g; 3,141mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (0,910g; 4.170mmol) và DMAP (0,057g; 0,467mmol) trong Axetonitril (10 mL) để thu được 0,790 g (97%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 260 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,05 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,03 (1H, d); 7,28 (2H, m); 2,54 (3H, s); 1,64 (9H, s).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,145g; 0,537mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,080mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,989mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,019 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 191: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat được điều

chế theo quy trình chung F từ 6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt (0,481g; 3,003mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,300mmol) trong Axetonitril (7.5 mL) để thu được 0,753 g (96%) hợp chất mong muốn.

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,556mmol) và trietylamin (0,075mL; 0,541mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,260g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (55%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,058 g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 192: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metylnicotinaldehyt (0,126g; 1,023mmol) và 3-metoxyanilin (0,125g; 1,131mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 227 (M+H). ESI/APCI(-): 225 (M-H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,400mL; 2,886mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metylpyridin-3-yl)metylen)anilin (1,023mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 48 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metanol thu được 0,021 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 193: điều chế 1-(5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-((3-

metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: vào dung dịch chứa 5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,545g; 4.004mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10 mL) và nitrometan (10 ml) được làm lạnh đến 0 °C were added dưới khí quyển argon diclo(metoxy)metan (1,825mL; 20,00mmol) và nhôm triclorua (1,600g; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 1 h. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng hỗn hợp chứa diclometan và etanol (9/1). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,503 g (77%) of 5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(-): 163 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,88 (1H, br s); 9,94 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,37-8,42 (1H, m); 8,40 (1H, br s); 8,18 (1H, dd).

Bước 2: *tert*-Butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbaldehyt (0,497g; 3,028mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,793g; 3,633mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong Axetonitril (7.5 mL) để thu được 0,687 g (86%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□10,06 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,54 (1H, d); 8.25 (1H, dd); 1,66 (9 H, s).

Bước 3: 1-(5-Flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,556mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,264g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,998mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,034 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M+H).

Ví dụ 194: điều chế 1-(5-((dimetylamino)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa 1*H*-indol-5-carbaldehyt (1,000g; 6.889mmol), dung dịch dimetylamin 2M trong THF (5,170mL; 10,34mmol), axit axetic (2,370mL; 41,40mmol) và natri triacetoxyborohydrit (3,650g; 17.22mmol) trong THF (20 mL)

được gia nhiệt đến 75°C trong 3 h. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (0% đến 12%) trong diclometan thu được 0,657 g (55%) of 1-(1*H*-indol-5-yl)-*N*,*N*-dimetylmethanamin. ESI/APCI(+): 175 (M+H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (0,520mL; 5,579mmol) vào DMF (2 mL) được làm lạnh đến 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 min. Dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-5-yl)-*N*,*N*-dimetylmethanamin (0,486g; 2,789mmol) trong DMF (5 mL) được thêm nhỏ giọt vào chất phản ứng Vilsmeier lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Rót hỗn dịch lên trên hỗn hợp đá/nước và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Lớp nước được chiết bằng hỗn hợp chứa diclometan và etanol (9/1) và bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,365 g (65%) of 5-((dimetylamino)metyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt. ESI/APCI(+): 203 (M+H).

Bước 3: *tert*-Butyl 5-((dimetylamino)metyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-((dimetylamino)metyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,365g; 1,805mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,473g; 2.166mmol) và DMAP (0,022g; 0,180mmol) trong Axetonitril (5 mL) để thu được 0,112 g (21%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 303 (M+H).

Bước 5: 1-(5-((Dimetylamino)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,050g; 0,185mmol) và trietylamin (0,026mL; 0,188mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 5-((dimetylamino)metyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,112g; 0,370mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,369mmol) trong etanol (0,5 mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,001 g (1%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

Ví dụ 195: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm 2,3-diclo-5,6-dixyanobenzoquinone (0,777g; 3,423mmol) vào dung dịch chứa 5-(metylsulfonyl)indolin (0,450g; 2,281mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 80°C trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,210 g (47%) of 5-metylsulfonyl-1*H*-indol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 196 (M+H); 218 (M+Na). ESI/APCI(-): 194 (M-H).

Bước 2: 5-(Metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (0,107mL; 1,231mmol) trong diclometan (8 mL), DMF (0,095mL; 1,228mmol) và 5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol (0,200g; 1,024mmol). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,155 g (84%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 224 (M+H); 246 (M+Na). ESI/APCI(-): 222 (M-H).

Bước 3: Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (0,182g; 0,831mmol), DMAP (0,017g; 0,139mmol) và trietylamin (0,116mL; 0,833mmol) vào dung dịch chứa 5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,155g; 0,694mmol) trong diclometan (10 mL). Sau khi khuấy trong 15 min, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan thu được 0,198 g (88%) of *tert*-butyl 3-formyl-5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-1-carboxylat là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 324 (M+H); 346 (M+Na).

Bước 4: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,093g; 0,345mmol) và trietylamin (0,042mL; 0,313mmol) trong etanol (2 mL), *tert*-butyl 3-formyl-5-(metylsulfonyl)-1*H*-indol-1-carboxylat (0,198g; 0,612mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,610mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%)

trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,070 g (26%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□9,11 (1H, s); 8,73 (1H, s); 7,70-7,81 (2H, m); 7,67 (2H, d); 7,27-7,38 (2H, m); 7,23 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,35-6,49 (3H, m); 6,16 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,17 (3H, s).

Ví dụ 196: điều chế 1-(4-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-phenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (0,400mL; 4.291mmol) vào dung dịch DMF (0,670mL; 8,653mmol) trong diclometan (2,5 mL) được làm lạnh đến -15°C. Sau 15 min ở -15°C, thêm dung dịch chứa 4-flo-1*H*-indol (0,500g; 3,700mmol) trong diclometan (2 mL). Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,144 g (24%) of 4-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 164. ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Bước 2: *tert*-Butyl 4-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 4-flo-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,164g; 1,005mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (0,301g; 1,379mmol) và DMAP (0,032g; 0,261mmol) trong Axetonitril (3 mL) để thu được 0,230 g (87%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,08 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,46 (1H, dt); 7,22 (1H, t); 1,66 (9H, s).

Bước 3: 1-(4-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,110g; 0,408mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 4-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,230g; 0,874mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,809mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,021 g (7%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 197: điều chế 1-(4-metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-4-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 4-metoxy-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,400g; 2,283mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (0,600g; 2,749mmol) và DMAP (0,030g; 0,246mmol) trong Axetonitril (7 mL) để thu được 0,537 g (85%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be. APCI/ESCI(+): 276 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,43 (1H, s); 8,19 (1H, s); 7,77 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,00 (1H, d); 3,98 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Bước 2: 1-(4-Metoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,115g; 0,426mmol) và trietylamin (0,085mL; 0,610mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-4-metoxy-1*H*-indol-1-carboxylat (0,252g; 0,915mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,800mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,031 g (10%) hợp chất mong muốn là bọt màu vàng. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 198: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-3,5-dimetoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,101mL; 0,999mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,153g; 0,999mmol).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,504mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-6-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,260g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3,5-dimetoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (60%) trong heptan làm rửa giải sau đó là tinh sạch

bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,016 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

Ví dụ 199: điều chế 4-(1-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril

Bước 1: Dung dịch chứa 4-(((3,5-dimetoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-formylbenzonitril (0,132g; 1,007mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,166g; 1,084mmol) trong etanol (0,5 mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 267 (M+H). ESI/APCI(-): 265 (M-H).

Bước 2: 4-(1-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 4-(((3,5-dimetoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,007mmol) trong etanol (1,5 mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metanol và nước thu được 0,102g (25%) hợp chất mong muốn là bột màu vàng. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H).

Ví dụ 200: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-carboxylat (0,264g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3,5-dimetoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradiện của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (55%) trong heptan làm rửa giải sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,003 g (1%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 201: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (0,124g; 0,999mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm để thu được *N*-(4-flobenzyliden)-3,5-dimetoxyanilin định lượng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,498mmol) trong etanol (2 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-3,5-dimetoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

Ví dụ 202: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A:

Bước 1: Dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa nicotinaldehyt (0,107g; 0,999mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1,5 mL) at 60 °C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,498mmol) trong etanol (1,5 mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong

hỗn hợp gồm etanol (1,5 mL) và diclometan (1,5 mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,010 g (3%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,21 (1H, br s); 8,94 (1H, d); 8,88 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,12-7,27 (2H, m); 6,48 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s).

Phương pháp B:

Bước 1: hỗn hợp chứa axit (pyridin-3-yl)axetic (1,850g; 10,67mmol) trong axetic anhydrit (1mL) được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 85°C trong 1h và thêm indol (1,250g; 10,67mmol). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 85°C trong 20 min và ở 105°C trong 30 min. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH 8) bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,674 g (27%) of 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,570g; 2,412mmol) trong THF (17 mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,997g; 2,652mmol) trong THF (22 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10 %) trong diclometan thu được 0,275 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Bước 3: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,050g; 0,159mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,121g; 0,793mmol) trong Axetonitril (1mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 5 min. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,019 g

(31%) of 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Ví dụ 203: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(6-morpholino-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm axetic anhydrit (2,000mL; 21,16mmol) vào dung dịch chứa 6-nitroindol (0,800g; 4.934mmol) trong pyridin (8 mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước muối. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. hòa tan bã trong hỗn hợp gồm metanol (40mL) và THF (40mL). Thêm Paladi 10% trên carbon (0,080g; 0,752mmol) và amoni format (2,000g; 31,72mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm celite và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước muối. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,266 g (31%) of 1-(6-amino-1*H*-indol-1-yl)etanon là chất rắn màu nâu.

Bước 2: Khuấy hỗn hợp chứa 1-(6-amino-1*H*-indol-1-yl)etanon (0,260g; 1,493mmol), 1-brom-2-(2-brometoxy)etan (0,415g; 1,789mmol) và DIPEA (0,766mL; 4,475mmol) trong DMF (8mL) ở 90°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,242 g (80%) of 4-(1*H*-indol-6-yl)morpholin là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 203 (M+H). ESI/APCI(-): 201 (M-H).

Bước 3: 6-Morpholino-1*H*-indol-3-carbaldehyt được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (0,125mL; 1,438mmol) trong diclometan (8mL), DMF (0,111mL; 1,435mmol) và 4-(1*H*-indol-6-yl)morpholin (0,242g; 1,197mmol). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,228 g (83%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 231 (M+H). ESI/APCI(-): 229 (M-H).

Bước 4: Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (0,259g; 1,188mmol), DMAP (0,024g; 0,198mmol) và trietylamin (0,165mL; 1,190mmol) vào dung dịch chứa 6-morpholino-

1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,228g; 0,990mmol) trong diclometan (15mL). Sau khi khuấy trong 30 min, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bicacbonat bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,308 g (94%) of *tert*-butyl 3-formyl-6-morpholino-1*H*-indol-1-carboxylat là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 331 (M+H).

Bước 5: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-morpholino-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,082g; 0,304mmol) và trietylamin (0,042mL; 0,303mmol) trong etanol (2mL), *tert*-butyl 3-formyl-6-morpholino-1*H*-indol-1-carboxylat (0,200g; 0,605mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,605mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,059 g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□11,84 (1H, br s); 8,71 (1H, br s); 7,97 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22 (2H, m); 7,19 (1H, d); 6,90 (2H, m); 6,86 (1H, br s); 6,35 (2H, m); 6,31 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,04 (1H, d); 3,75 (4H, br s); 3,62 (3H, s); 3,07 (4H, br s).

Ví dụ 204: điều chế 2-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Thêm DIPEA (1,500mL; 8.589mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (0,505g; 2,634mmol) và hydroxybenzotriazol (0,406g; 2,651mmol) vào dung dịch chứa imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxylic axit (0,390g; 2,391mmol) trong diclometan (7mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 10 min và thêm *N,O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,266g; 2,727mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Chiết pha nước bằng diclometan. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,360 g (73%) of *N*-metoxy-*N*-metylimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamit là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Bước 2: Thêm lithi nhôm hydrit (0,075g; 1,976mmol) vào dung dịch chứa *N*-metoxy-*N*-metylimidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carboxamit (0,360g; 1,746mmol) trong THF

(10mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h. Thêm dung dịch đệm axit xitric (pH 5) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 20 min. Hỗn hợp được lọc qua celite và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Tách các pha. Chiết pha nước bằng etyl axetat. Kết hợp pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,190 g (74%) imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-carbaldehyt là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 148 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,09 (1H, s); 9,02 (1H, s); 8,69 (1H, s); 8,28 (1H, d); 7,39 (1H, d).

Bước 3: Dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa imidazo[1,2-*b*]pyridazine-2-carbaldehyt (0,124g; 0,843mmol) và 3-metoxyanilin (0,101mL; 0,901mmol) trong etanol (2mL) ở 60°C trong 20 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Bước 4: 2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,120g; 0,445mmol) và trietylamin (0,080mL; 0,574mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,250g; 1,019mmol) và dung dịch chứa *N*-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin (0,843mmol) trong etanol (2,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là kết tinh từ etyl axetat thu được 0,055 g (16%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

Ví dụ 205: điều chế 2-(6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)-*N*,*N*-dimetylpyridin-2-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6-(dimetylamino)nicotinaldehyt (0,150g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 2-(6-(Dimetylamino)pyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-

1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)-*N*,*N*-dimetylpyridin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,026 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

Ví dụ 206: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((2-metoxypyrimidin-5-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 2-metoxypyrimidin-5-carbaldehyt (0,138g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(2-metoxypyrimidin-5-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((2-metoxypyrimidin-5-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,093 g (24%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 207: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metoxynicotinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,124g; 0,999mmol) trong etanol (0,25mL) ở 45°C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-

carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,095 g (23%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

Ví dụ 208: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,053 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M+H).

Ví dụ 209: điều chế 2-((3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (1,910mL; 24,68mmol) vào dung dịch chứa *N,N*-dimetyletanolamin (2,000g; 22,44mmol) trong dietyl ete (100mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 h. Chất rắn màu trắng được lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong chân không để thu được 4,460 g (97%) 2-(dimetylamino)etyl metansulfonate hydroclorua.

Bước 2: Thêm natri metanthiolat (2,290g; 32,64mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dimetoxyanilin (2,500g; 16.32mmol) trong NMP (12mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 140°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri phosphate bazơ đơn bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,400 g (62%) of 3-amino-5-metoxyphenol là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 140 (M+H).

Bước 3: thêm nhỏ giọt natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,316g; 7.925mmol) sau đó là 2-(dimetylamino)etyl metansulfonate hydroclorua (0,731g; 3,593mmol) vào dung dịch chứa 3-amino-5-metoxyphenol (0,500g; 3,593mmol) trong DMF (25mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 h. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,264 g (35%) of 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyanilin là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 211 (M+H).

Bước 4: hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,556mmol) và 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyanilin (0,117g; 0,556mmol) trong Axetonitril (1mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/amoni hydroxit 25% (9/1) (2% đến 20%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,005 g (18%) 2-((3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, br s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,27 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,33 (1H, d); 5,97-6,17 (3H, m); 5,71 (1H, br s); 3,89 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,55 (2H, m); 2,18 (6H, s).

Ví dụ 210: điều chế 1-(1-(2-(*tert*-butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm trietylamin (2,820mL; 20,31mmol), tosyl clorua (3,870 g, 20,31mmol) và DMAP (0,413g; 3,381mmol) vào dung dịch chứa 2-(*tert*-butoxy)etanol (2,220mL; 16.92mmol) trong diclometan (50mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 3,930 g (85%) of 2-(*tert*-butoxy)etyl 4-metylbenzensulfonate as a colorless oil. ESI/APCI(+): 295 (M+Na).

Bước 2: Thêm natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,035g; 0,870mmol)vào dung dịch chứa 2-clo-1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,139g; 0,483mmol)

trong THF (4mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 2-(*tert*-Butoxy)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,263g; 0,966mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 60 h. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,085g (45%) of 1-(1-(2-(*tert*-butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Bước 3: 1-(1-(2-(*tert*-Butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(1-(2-(*tert*-butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,085g; 0,219mmol) và *m*-anisidin (0,245mL; 2.188mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,066 g (64%) of 1-(1-(2-(*tert*-butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 475 (M+H); 497 (M+Na). ESI/APCI(-): 473 (M-H).

Ví dụ 211: điều chế 1-(6-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Hòa tan 1-(1-(2-(*tert*-Butoxy)etyl)-6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,066g; 0,139mmol) trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3,000mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Trung hòa dung dịch bằng kali cacbonat và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,007 g (11%) of 1-(6-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□8,95 (1H, br s); 8,14 (1H, m); 7,63 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,23-7,35 (2H, m); 7,19 (1H, m); 7,07 (1H, t); 6,91 (1H, t); 6,31-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,04 (1H, d); 4,99 (1H, br s); 4,30 (2H, m); 3,78 (2H, m); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 212: điều chế 2-((5-etoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt etanol (2,460mL; 42,21mmol) vào hỗn dịch chứa natri hydrit

(60% phân tán trong dầu khoáng; 1,690g; 42,21mmol) trong DMF (15mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 min và thêm 3,5-dibrompyridin (5,000g; 21,11mmol). Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 100%) trong heptan thu được 1,920 g (45%) of 3-brom-5-etoxypyridin ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 202, 204 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 3-brom-5-etoxypyridin (1,000g; 4.949mmol), đồng(II) sulfat pentahydrit (0,238g; 0,990mmol) và dung dịch amoni hydroxit 25% (7,620mL; 49.49mmol) được cho vào bình bịt kín và được gia nhiệt ở 140 °C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch natri hydroxit 1N và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan thu được 0,357 g (52%) of 5-etoxypyridin-3-amin là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 139 (M+H). ESI/APCI(-): 137 (M-H).

Bước 3: *N*-Benzyliden-5-etoxypyridin-3-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 5-etoxypyridin-3-amin (0,138g; 0,999mmol).

Bước 4: 2-((5-Etoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-etoxypyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,090 g (24%) hợp chất mong muốn as a green solid. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 213: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-isopropoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt isopropanol (3,230mL; 42,21mmol) vào hỗn dịch chứa natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 1,690g; 42,21mmol) trong DMF (15mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 30 min ở 0°C, thêm 3,5-dibrompyridin (5,000g; 21,11mmol).

Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,210 g (26%) of 3-brom-5-isopropoxypyridin ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 216, 218 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 3-brom-5-isopropoxypyridin (1,000g; 4,628mmol), đồng(II) sulfat pentahydrit (0,223g; 0,926mmol) và dung dịch amoni hydroxit 25% (7,130mL; 46,28mmol) được cho vào bình bịt kín và được gia nhiệt ở 140°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch natri hydroxit 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan thu được 0,243 g (34%) 5-isopropoxypyridin-3-amin là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 153 (M+H).

Bước 3: *N*-Benzyliden-5-isopropoxypyridin-3-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 5-isopropoxypyridin-3-amin (0,152g; 0,999mmol).

Bước 4: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-isopropoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-isopropoxypyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat và heptan thu được 0,045 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 386 (M+H). ESI/APCI(-): 384 (M-H).

Ví dụ 214: điều chế 2-((5-etylpyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-etylpyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,102mL; 1,008mmol) và 3-amino-5-etylpyridin (0,117g; 0,958mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 16 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 211 (M+H).

Bước 2: 2-((5-Etylpyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều

chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,126g; 0,467mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,250g; 1,019mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-etylpyridin-3-amin (0,958mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (0% đến 100%) trong nước thu được 0,051 g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 356 (M+H). ESI/APCI(-): 354 (M-H).

Ví dụ 215: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 5-metoxypyrazine-2-carbaldehyt (0,138g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,142 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 216: điều chế 2-(6-etoxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((6-etoxypyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-etoxynicotinaldehyt (0,153g; 1,012mmol) và 3-metoxyanilin (0,114mL; 1,012mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 16 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Bước 2: 2-(6-Etoxypyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-

metylthiazol-3-ium clorua (0,143g; 0,530mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,273g; 1,113mmol) và dung dịch chứa *N*-((6-etoxypyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (1,012mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 45%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

Ví dụ 217: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-Butyl 3-formyl-4-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo according to quy trình chung F từ 4-metyl-1*H*-indol-3-carbaldehyt (0,250g; 1,571mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (0,445g; 2,039mmol) và DMAP (0,030g; 0,246mmol) trong Axetonitril (4mL) để thu được 0,392 g (96%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,33 (1H, t); 7,17 (1H, s); 2,76 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(4-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,137g; 0,508mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-4-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,277g; 1,068mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,989mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 48 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,046 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 218: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *N*-Benzyliden-6-metoxypyrazin-2-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 6-metoxypyrazin-2-amin (0,125g; 0,999mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được

điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-metoxypyrazin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,048 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,02 (1H, br s); 8,72 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,76 (1H, s); 7,67 (2H, d); 7,45 (1H, d); 7,31-7,38 (2H, m); 7,30 (1H, s); 7,13-7,28 (3H, m); 6,39 (1H, d); 3,60 (3H, s).

Ví dụ 219: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon VÀ 2-((3-etoxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: thêm nhỏ giọt natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,282g; 7.050mmol)vào dung dịch chứa 3-amino-5-metoxyphenol (0,447g; 3,214mmol) trong DMF (20mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau khi thêm dung dịch chứa 2-(*tert*-butoxy)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,875g; 3,213mmol) trong DMF (3mL), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 20 h. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,241 g 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (contaminated with 3-etoxy-5-metoxyanilin) là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Bước 2: 2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,120g; 0,445mmol), 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,106g; 0,445mmol) và trietylamin (0,124mL; 0,890mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 0,054 g (26%) of 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 473 (M+H); 495 (M+Na). ESI/APCI(-): 471 (M-H).

2-((3-Etoxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được tách sau khi tinh sạch bằng cách cột nhanh trên silica gel được mô tả ở trên. Tinh sạch thêm

bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,008 g hợp chất tinh sạch là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,11-7,24 (3H, m); 6,32 (1H, d); 5,97-6,13 (3H, m); 5,69 (1H, s); 3,87 (2H, q); 3,60 (3H, s); 1,24 (4H, t).

Ví dụ 220: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,054g; 0,114mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3,000mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá/nước, trung hòa bằng kali cacbonat và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,009 g (19%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,13 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,25-7,33 (2H, m); 7,14-7,25 (3H, m); 6,32 (1H, d); 6,07 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,72 (1H, s); 4,77 (1H, t); 3,78-3,90 (2H, m); 3,63-3,69 (2H, m); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 221: điều chế 2-((5,6-dimetoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm 2-clo-3-metoxy-5-nitropyridin (0,500g; 2,652mmol)vào dung dịch chứa natri metoxit (0,215g; 3,980mmol) trong metanol (13mL). Sau 5,5 h ở nhiệt độ phòng, thêm natri metoxit (0,215g; 3,980mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm tiếp natri metoxit (0,215g; 3,980mmol). Sau 4,5 h ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,467 g (96%) 2,3-dimetoxy-5-nitropyridin là bột màu vàng. ESI/APCI(+): 185 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 7,94 (1H, s); 4,02 (3H, s); 3,93 (3H, s).

Bước 2: Thêm axit axetic (0,500mL; 8,734mmol) vào hỗn dịch chứa 2,3-dimetoxy-5-

nitropyridin (0,463g; 2,514mmol) trong nước (9mL). Sau khi thêm từng phần natri dithionit (1,670g; 9.562mmol), hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá/dung dịch natri hydroxit 1N và chiết bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,111 g (29%) of 5,6-dimetoxypyridin-3-amin là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 155 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,03 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,72 (2H, br s); 3,70 (6H, m).

Bước 3: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-5,6-dimetoxypyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,067mL; 0,661mmol) và 5,6-dimetoxypyridin-3-amin (0,101g; 0,655mmol) trong etanol (1,3mL) ở 60°C trong 6h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Bước 4: 2-((5,6-Dimetoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,090g; 0,334mmol) và trietylamin (0,045mL; 0,325mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,193g; 0,787mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5,6-dimetoxypyridin-3-amin (0,655mmol) trong etanol (1,3mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,006 g (2%) sản phẩm mong muốn là bột màu hồng. ESI/APCI(+): 388 (M+H); 410 (M+Na). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,17-7,26 (6H, m); 7,05 (1H, s); 6,11 (2H, m); 3,67 (6H, d).

Ví dụ 222: điều chế 2-((6-(dimetylamino)-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm 2-clo-3-metoxy-5-nitropyridin (0,471g; 2,500mmol)vào dung dịch dimetylamin 2M trong THF (6,250mL; 12,50mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan bã thô màu vàng nhạt trong metanol (20mL). Thêm paladi trên carbon (0,030 g, 0,282mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Hỗn hợp được lọc qua

đất có nhiều tảo cát và bánh lọc được rửa bằng etanol. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,337g (81%) of 3-metoxy-N^2,N^2-dimetylpyridin-2,5-diamin. ESI/APCI(+): 168 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 3-metoxy-N^2,N^2-dimetylpyridin-2,5-diamin (0,167g; 0,999mmol) trong metanol (0,25mL) được khuấy ở 45°C trong 24 h. Làm bay hơi dung môi và làm khô phần bã dưới áp suất giảm để thu được N^5-benzyliden-3-metoxy-N^2,N^2-dimetylpyridin-2,5-diamin định lượng được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 256 (M+H).

Bước 3: 2-((6-(Dimetylamino)-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa N^5-benzyliden-3-metoxy-N^2,N^2-dimetylpyridin-2,5-diamin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là kết tinh từ Axetonitril thu được 0,046 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

Ví dụ 223: điều chế 2-((6-etoxy-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm 2-clo-3-metoxy-5-nitropyridin (0,500g; 2,652mmol)vào dung dịch natri ethoxit 21% trong etanol (2,000mL; 5,357mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,476 g 2-etoxy-3-metoxy-5-nitropyridin là bọt màu nâu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 199 (M+H).

Bước 2: thêm dung dịch axit hydrochloric 2N (6,600mL; 13,20mmol) vào hỗn dịch chứa 2-etoxy-3-metoxy-5-nitropyridin (0,250g; 1,261mmol) trong etanol (8,5mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau khi thêm kẽm (1,800g; 27,53mmol), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá/dung dịch

natri hydroxit 1N và được lọc qua celite. Nước lọc được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,168 g (72% qua hai bước) 6-etoxy-5-metoxypyridin-3-amin là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 169 (M+H); 191 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,02 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,68 (2H, br s); 4.15 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,25 (3H, t).

Bước 3: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-etoxy-5-metoxypyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,100mL; 0,942mmol) và 6-etoxy-5-metoxypyridin-3-amin (0,164g; 0,975mmol) trong etanol (2mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Bước 4: 2-((6-Etoxy-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,134g; 0,497mmol) và trietylamin (0,067mL; 0,483mmol) trong etanol (0,7mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,287g; 1,170mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-etoxy-5-metoxypyridin-3-amin (0,942mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,018 g (5%) sản phẩm mong muốn là bột màu hồng. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,46 (1H, d); 7,20-7,29 (6H, m); 7,04 (1H, s); 6,10 (2H, s); 4,09 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,22 (3H, t).

Ví dụ 224: điều chế 2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etanol và

dietyl ete thu được 0,092 g (24%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

Ví dụ 225: điều chế 4-(1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril

4-(1-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ etanol thu được 0,176 g (43%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 226: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxy-6-(metylamino)pyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1:

Thêm 2-clo-3-metoxy-5-nitropyridin (0,471g; 2,500mmol) vào dung dịch metylamin 2M trong THF (6,250mL; 12,500mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần bã thô màu vàng sáng trong metanol (20mL) và thêm paladi trên carbon (0,030 g, 0,282mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới khí quyển hydro. Hỗn hợp được lọc qua đất có nhiều tảo cát và bánh lọc được rửa bằng etanol. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,172g (45%) 3-metoxy-N^2-metylpyridin-2,5-diamin. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Bước 2: Khuấy hỗn hợp chứa benzaldehyt (0,114mL; 1,123mmol) và 3-metoxy-N^2-metylpyridin-2,5-diamin (0,172g; 1,123mmol) trong metanol (0,25mL) ở 45°C trong 24 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm để thu được thêm N^5-benzyliden-3-metoxy-N^2-metylpyridin-2,5-diamin định lượng được sử dụng mà không cần tinh sạch. ESI/APCI (+): 242 (M+H).

Bước 3: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-metoxy-6-(metylamino)pyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-

hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,151g; 0,562mmol) và trietylamin (0,079mL; 0,562mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,275g; 1,121mmol) và dung dịch chứa N^5-benzyliden-3-metoxy-N^2-metylpyridin-2,5-diamin (1,123mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là kết tinh từ Axetonitril thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 227: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt thionyl clorua (1,500mL; 20,68mmol) vào dung dịch chứa axit 3-amino-5-metoxybenzoic (2,500g; 14,96mmol) trong etanol (30mL) được làm lạnh đến 0°C trong 15 min. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h và hồi lưu trong 2 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được thô etyl 5-amino-2-clobenzoat là dầu màu nâu. Thêm từ từ dung dịch chứa etyl 5-amino-2-clobenzoat (14.50mmol) trong THF (30mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrit (2,200g; 57,99mmol) trong THF (15mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 min và ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sau khi làm lạnh tới 0°C, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm từ từ dung dịch muối Rochelle 1N. Hỗn hợp được khuấy trong 2 h và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 1,670 g (75%) (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Bước 2: Dung dịch chứa 3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 342 (M+H).

Bước 3: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-

hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,060 g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,10 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,29 (2H, t); 7,12-7,25 (3H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,12 (1H, s); 6,09 (1H, d); 4,97 (1H, br s); 4,30 (2H, d); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 228: điều chế 2-((3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm trietylamin (0,635mL; 4.581mmol) sau đó là mesyl clorua (0,278 mL, 3,592mmol)vào dung dịch chứa (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,500g; 3,264mmol) trong diclometan (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Thêm dung dịch dimetylamin 2M trong THF (2,000mL; 4.000mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (2% đến 15%) trong diclometan thu được 0,192g (32%) 3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyanilin ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 180 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,170g; 0,630mmol) và 3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyanilin (0,102g; 0,567mmol) trong Axetonitril (1mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 15 min. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/amoni hydroxit 25% (9/1) (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,032 g (13%) 2-((3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,24 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,24-6,34 (2H, m); 6,03-6,13 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,21 (2H, s); 2,09 (6H, s).

Ví dụ 229: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-

1*H*-indazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Lọc kết tủa, rửa bằng etanol và làm khô dưới áp suất giảm để thu được 0,249 g (61%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

Ví dụ 230: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3,5-dimetoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước. Tinh sạch thêm bằng cách kết tinh từ Axetonitril thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn as clear crystals. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 231: điều chế 1-(6-metoxy-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm iodometan (0,062mL; 1,000mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 h vào dung dịch chứa 6-metoxy-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,088g; 0,500mmol) và xeri carbonat (0,652g; 2,000mmol) trong DMSO (2,5mL). Hỗn hợp được pha loãng bằng nước cho đến khi tạo thành kết tủa. Lọc chất rắn, rửa bằng nước và làm khô dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 0,063 g (66%) of 6-metoxy-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu xám. ESI/APCI(+): 191 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,07 (1H, s); 7,97 (1H, d); 7,29 (1H, s); 7,01 (1H, d); 4,17 (3H, s); 3,89 (3H, s).

Bước 2: 1-(6-Metoxy-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,042g; 0,158mmol) và trietylamin (0,022mL; 0,158mmol) trong etanol (0,35mL), 6-metoxy-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,060g; 0,315mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,315mmol) trong etanol (0,35mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,042 g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 232: điều chế 2-(1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-carbaldehyt (0,127g; 1,023mmol) và 3-metoxyanilin (0,119mL; 1,056mmol) trong etanol (0,5mL) at 60 °C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na).

Bước 2: 2-(1,5-Dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,141g; 0,523mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 1,072mmol) và dung dịch chứa *N*-((1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (1,023mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat sau đó là tạo kết tủa từ hỗn hợp chứa Axetonitril, nước và DMF thu được 0,085 g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 233: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-isopropoxypyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((6-isopropoxypyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-isopropoxynicotinaldehyt

(0,156g; 0,944mmol) và 3-metoxyanilin (0,109mL; 0,966mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(6-isopropoxypyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,136g; 0,504mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,267g; 1,089mmol) và dung dịch chứa *N*-((6-isopropoxypyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,944mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 120 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,084g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

Ví dụ 234 : điều chế 2-((5-(diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 6-brompyridinol (2,000g; 11,49mmol), natri clodifloacetate (2,630g; 17,24mmol) và kali cacbonat (3,180g; 22,99mmol) trong Axetonitril (50mL) được đặt vào trong ống bịt kín và được gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 0,393 g (15%) of 3-brom-5-(diflometoxy)pyridin là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 224,226 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 3-brom-5-(diflometoxy)pyridin (0,500g; 2,232mmol), đồng(II) sulfat pentahydrit (0,107g; 0,446mmol) và dung dịch amoni hydroxit s25% (3,440mL; 22,32mmol) được cho vào ống kín và được gia nhiệt ở 150°C qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dung dịch natri hydroxit 1N thêm và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,291 g (81%) 5-(diflometoxy)pyridin-3-amin là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 161 (M+H). ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Bước 3: Dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-(diflometoxy)pyridin-3-amin trong etanol

được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 5-(diflometoxy)pyridin-3-amin (0,160g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) at 60 °C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 4: 2-((5-(Diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-(diflometoxy)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,018 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,20 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,65 (3H, d); 7,48 (1H, d); 7,41 (1H, t); 7,26-7,37 (2H, m); 7,17-7,26 (3H, m); 7,08 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,21 (1H, d).

Ví dụ 235: điều chế 1-(5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 5-flo-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,050g; 0,305mmol), xeri carbonate (0,397g; 1,218mmol) và metyl iodua (0,038mL; 0,609mmol) trong DMSO (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Thêm nước. Lọc kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,027 g (50%) of 5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,020g; 0,076mmol) và trietylamin (0,011mL; 0,076mmol) trong etanol (0,5mL), 5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,027g; 0,152mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,152mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 60 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,010 g (17%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng.

ESI/APCI(+): 390 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□7.92 (1H, dd); 7,80 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,42-7,52 (1H, m); 7,29-7,39 (2H, m); 7,18-7,29 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,52-6,60 (1H, m); 6,39-6,48 (1H, m); 6,34 (2H, br s); 6,15 (1H, d); 4,29 (3H, s); 3,56 (3H, s).

Ví dụ 236: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(metylamino)pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)-*N*-metylpyridin-2-amin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6-(metylamino)nicotinaldehyt (0,136g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(metylamino)pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)-*N*-metylpyridin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 12%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 12%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etanol thu được 0,006 g (2%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

Ví dụ 237: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Lọc kết tủa, rửa bằng etanol và làm khô để thu được 0,312 g (76%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,55 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,33-7,43 (1H, m); 6,96

(1H, t); 6,62 (1H, d); 6,46 (1H, d); 6,33-6,42 (2H, m); 6,14-6,22 (1H, m); 4,22 (3H, s); 3,87 (3H, s); 3,63 (3 H, s).

Ví dụ 238: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,118g; 0,438mmol) và trietylamin (0,062mL; 0,438mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,140g; 0,874mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,876mmol) trong etanol (1mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,209 g (56%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 412 (M+H).

Ví dụ 239: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazin-2-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(pyrazin-2-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ pyrazine-2-carbaldehyt (0,108g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol). ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrazin-2-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,046 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

Ví dụ 240: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-5-carbonitril

Bước 1: Thêm kali cacbonat (0,330g; 2,388mmol) và metyl iodua (0,073mL; 1,167mmol) vào dung dịch chứa 3-formyl-1*H*-imidazol-5-carbonitril (0,100g; 0,584mmol) trong DMSO (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h.

Thêm nước và lọc kết tủa. Hòa tan chất rắn màu hồng trong diclometan và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,083 g (77%) 3-formyl-1-metyl-1*H*-indazol-5-carbonitril là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-5-carbonitril được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,133g; 0,493mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,7mL), 3-formyl-1-metyl-1*H*-indazol-5-carbonitril (0,179g; 0,987mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,985mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Lọc kết tủa tạo thành trong phản ứng. Tái kết tinh chất rắn từ dietyl ete và rửa bằng metanol để thu được 0,230 g (59%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng sáng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 241: điều chế 2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((6-Metoxypyrazin-2-yl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-metoxypyrazin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,049 g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 374 (M+H).

Ví dụ 242: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,045g; 0,143mmol) và 2-amino-6-metoxypyridin (0,089g; 0,717mmol) trong Axetonitril (0,6mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 120 °C trong 20 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,020 g (39%) sản phẩm mong muốn

là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,99 (1H, br s); 8,71 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,65 (2H, m); 7,44 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,41 (1H, d); 6,30 (1H, d); 5,86 (1H, d); 3,54 (3H, s),

Ví dụ 243: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,187 g (45%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 244: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,077 g (18%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,83 (1H, d); 8,38-8,50 (1H, m); 8,14 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,30-7,44 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,49 (1H, d); 5,97 (2H, d); 5,77 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

Ví dụ 245: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 6-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)pyrazin-2-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa nicotinaldehyt (0,107g;

0,999mmol) và 6-metoxypyrazin-2-amin (0,125g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 6-metoxy-*N*-(pyridin-3-ylmetylen)pyrazin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,005 g (1%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 360 (M+H). ESI/APCI(-): 358 (M-H).

Ví dụ 246: điều chế 1-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 6-flo-1*H*-indazol-3-carboxylic axit (0,500g; 2,776mmol) trong THF (5mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrit (0,210g; 5,553mmol) trong THF (20mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến 0 °C, thêm dung dịch muối Rochelle bão hòa. Hỗn hợp được khuấy mạnh và được chiết bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được thô (6-flo-1*H*-indazol-3-yl)metanol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 167 (M+H).

Thêm mangan(IV) oxit (1,080g; 12,46mmol) vào dung dịch chứa (6-flo-1*H*-indazol-3-yl)metanol (0,207g; 1,25mmol) trong diclometan (15mL). Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h và lọc qua tấm celite. Rửa phần chất rắn bằng diclometan. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,153 g (34% qua hai bước) 6-flo-1*H*-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 165 (M+H). ESI/APCI(-): 163 (M-H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 6-flo-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,150g; 0,914mmol), xeri carbonate (1,190g; 3,652mmol) và metyl iodua (0,114mL; 1,831mmol) trong DMSO (7,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Thêm nước và lọc kết tủa, rửa bằng

nước và làm khô để thu được 0,105 g (65%) 6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Bước 3: 1-(6-Flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,079g; 0,295mmol) và trietylamin (0,041mL; 0,295mmol) trong etanol (1mL), 6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,105g; 0,589mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,589mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,054 g (23%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ESI/APCI(-): 388 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□8,13 (1H, dd); 7,74 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,18-7,40 (4H, m); 6,93 (1H, t); 6,49-6,60 (1H, m); 6,42 (1H, d); 6,26-6,37 (2H, m); 6,14 (1H, d); 4,22 (3H, s); 3,61 (3H, s).

Ví dụ 247: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-metoxy-5-((pyridin-3-ylmetylen)amino)phenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa nicotinaldehyt (0,107g; 0,999mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-((pyridin-3-ylmetylen)amino)phenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete và diclometan thu được 0,150 g (39%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,23 (1H, br s); 8,85-8,98 (2H, m); 8,41 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,34 (1H, dd); 7,15-7,29 (2H, m); 6,38-6,50 (2H, m); 6,31 (1H, br s); 6,20 (1H, d);

6,16 (1H, s); 5,02 (1H, t); 4,32 (2H, d); 3,65 (3H, s).

Ví dụ 248: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)amino)phenyl)-metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metoxynicotinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)amino)phenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng a gradient metanol (1% đến 7%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,081 g (19%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12.17 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,47 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,85 (1H, dd); 7,48 (1H, d); 7,20 (2H, m); 6,74 (1H, d); 6,41 (1H, s); 6,23-6,37 (2H, m); 6,05-6,18 (2H, m); 5,00 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,77 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 249: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 6-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyrazin-2-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-metoxynicotinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và 6-metoxypyrazin-2-amin (0,125g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) at 60 °C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Bước 1: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g;

0,999mmol) và dung dịch chứa 6-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)pyrazin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,137 g (30%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,08 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,50 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,80-7,94 (2H, m); 7,73 (1H, s); 7,46 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,12-7,26 (2H, m); 6,80 (1H, d); 6,39 (1H, d); 3,79 (3H, s); 3,60 (3H, s).

Ví dụ 250: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,132g; 0,489mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,262g; 0,995mmol) và dung dịch chứa (3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,974mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (0% đến 90%) trong nước thu được 0,032 g (8%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

Ví dụ 251: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-6-carbonitril

Bước 1: Thêm kali cacbonat (0,817g; 5,911mmol) và metyl iodua (0,185mL; 2,958mmol) vào dung dịch chứa 3-formyl-1*H*-imidazol-6-carbonitril (0,250g; 1,461mmol) trong DMSO (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Thêm nước và lọc kết tủa. Hòa tan chất rắn màu hồng trong diclometan và rửa bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,247 g of thô 3-formyl-1-metyl-1*H*-indazol-6-carbonitril (contaminated with 3-formyl-2-metyl-2*H*-indazol-6-carbonitril). ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-6-

carbonitril được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,070g; 0,259mmol) và trietylamin (0,050mL; 0,359mmol) trong etanol (0,3mL), 3-formyl-1-metyl-1*H*-indazol-6-carbonitril (0,095g; thô) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,488mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Lọc kết tủa tạo thành trong phản ứng, rửa bằng etanol và nước và làm khô. Lọc chất rắn bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) để thu được 0,064 g (11% qua hai bước) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

Ví dụ 252: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,268g; 1,018mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-6-metoxypyrazin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,056g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

Ví dụ 253: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)amino)phenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (0,138g; 0,999mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((5-

metoxypyrazin-2-yl)metylen)amino)phenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,089 g (21%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,49 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,12-7,28 (2H, m); 6,40 (1H, s); 6,26-6,36 (2H, m); 6,18-6,25 (1H, m); 6,15 (1H, s); 5,01 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,84 (3H, s); 3,64 (3H, s).

Ví dụ 254: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,066g; 0,452mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,069g; 0,451mmol) trong etanol (0,4mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô phần bã dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 3-metoxy-5-((pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)amino)phenyl)metanol định lượng được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,061g; 0,226mmol) và trietylamin (0,032mL; 0,231mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,111g; 0,453mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-((pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)amino)phenyl)metanol (0,451mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là gradient của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,019 g (10%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

Ví dụ 255: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,066g; 0,452mmol) và

6-metoxypyrazin-2-amin (0,057g; 0,456mmol) trong etanol (0,4mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô phần bã dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 6-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)pyrazin-2-amin định lượng được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,061g; 0,226mmol) và trietylamin (0,032mL; 0,231mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,111g; 0,453mmol) và dung dịch chứa 6-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)pyrazin-2-amin (0,452mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là a gradient of metanol (0% đến 12%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,004 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 399 (M+H). ESI/APCI(-): 397 (M-H).

Ví dụ 256: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 3-amino-5-metoxyphenol (1,860g; 13,37mmol), xeri carbonate (8.710g; 26,73mmol) và 2-brometanol (1,040mL; 14,70mmol) trong DMF (40mL) was khuấy ở 60°C trong 3 ngày. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong diclometan thu được 0,749 g (30%) 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol là chất rắn màu nâu.ESI/APCI(+): 184 (M+H).

Bước 2: 2-(3-Metoxy-5-(((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)amino)phenoxy)etanol được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6-metoxynicotinaldehyt (0,069g; 0,503mmol) và 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol (0,092g; 0,502mmol).

Bước 3: 2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,067g; 0,248mmol) và

trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,123g; 0,501mmol) và dung dịch chứa 2-(3-metoxy-5-(((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)amino)phenoxy)etanol (0,502mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,011 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 448 (M+H). ESI/APCI(-): 446 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,17 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,13-7,28 (2H, m); 6,75 (1H, d); 6,37 (1H, d); 6,09 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,73 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (2H, br s); 3,77 (3H, s); 3,65 (2H, br s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 257: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

Bước 1: 2-(3-Metoxy-5-(((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)amino)phenoxy)etanol được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (0,069g; 0,500mmol) và 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol (0,092g; 0,502mmol).

Bước 2: 2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,123g; 0,501mmol) và dung dịch chứa 2-(3-metoxy-5-(((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)amino)phenoxy)etanol (0,500mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,008 g (3%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,48 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,20 (2H, br s); 6,36 (1H, d); 6,21 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (5H, m); 3,55-3,71 (5H, m).

Ví dụ 258: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-

(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,066g; 0,452mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,069g; 0,450mmol) trong etanol (0,4mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô phần bã dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được quantitatively 3,5-dimetoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,061g; 0,226mmol) và trietylamin (0,032mL; 0,231mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,111g; 0,453mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,450mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,003 g (1%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

Ví dụ 259: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (0,138g; 0,999mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,153g; 0,999mmol) trong etanol (1mL) được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và làm khô phần bã dưới áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 3,5-dimetoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (25% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel

sử dụng etyl axetat/diclometan/heptan (3/3/4) làm rửa giải sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,009 g (2%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

Ví dụ 260: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,101g; 0,374mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,194g; 0,737mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,724mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,120 g (41%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

Ví dụ 261: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,084g; 0,311mmol) và trietylamin (0,065mL; 0,466mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,177g; 0,672mmol) và dung dịch chứa (3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,655mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (20% đến 80%) trong nước thu được 0,053 g (20%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,25 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 7,82 (1H, dd); 7,63 (1H, d); 7,48 (1H, dd); 7,29 (1H, t); 7,16 (1H, t); 7,05 (1H, dt); 6,40 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,26 (1H, s); 6,11 (1H, s); 6,07 (1 H, d); 4,98 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 262: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-

metoxypyrazin-2-yl)etanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,133g; 0,493mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,253g; 0,961mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)anilin (0,933mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,146 g (39%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

Ví dụ 263: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-(3-(Benzylidenamino)-5-metoxyphenoxy)etanol được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ benzaldehyt (0,102mL; 1,004mmol) và 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol (0,183g; 0,999mmol).

Bước 2: 2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-(3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenoxy)etanol (0,999mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,031 g (7%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 432 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6)□δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,46-7,56 (1H, m); 7,16-7,43 (5H, m); 6,54 (1H, d); 6,44 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,74 (1H, s); 4,78 (1H, br s); 4,27 (3H, s); 3,81 (2H, m); 3,53-3,70 (5H, m).

Ví dụ 264 : Tách các chất đồng phân đối hình của 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon leading to (-)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon và (+)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon.

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon (0,054 g) được

tách thành các chất đồng phân đối hình của nó và tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 6). Dưới các điều kiện này, thu được 0,021g của chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 6,7 min; ee > 98%) và 0,020 g của chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,1 min; ee = 96%).

Ví dụ 265: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(pyridin-2-ylmetylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ picolinaldehyt (0,107g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là kết tinh từ Axetonitril thu được 0,013 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

Ví dụ 266: điều chế 1-(1*H*-indol-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: *tert*-butyl 4-Formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1*H*-indol-4-carbaldehyt (0,435g; 2,997mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong Axetonitril (7.5mL) để thu được 0,654 g (89%) hợp chất mong muốn là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 10,26 (1H, s); 8,41 (1H, d); 7,92 (1H, d); 7,88 (1H, d); 7,57 (1H, t); 7,34 (1H, d); 1,65 (9H, s).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 4-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế

(Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,051 g (14%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 357 (M+H). ESI/APCI(-): 355 (M-H).

Ví dụ 267: điều chế 1-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Step1: thêm 2-(2-cloetoxy)tetrahydro-2*H*-pyran (0,210mL; 1,422mmol) vào dung dịch chứa 1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,201g; 1,375mmol), kali cacbonat (0,218g; 1,577mmol) và lithi iodua (0,095g; 0,710mmol) trong NMP (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 20 h. sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 35%) trong heptan thu được 0,145 g (38%) of 1-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1*H*-indazol-3-carbaldehyt as a pale yellow oil.

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1*H*-indazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,050mL; 0,359mmol) trong etanol (0,7mL), 1-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,145g; 0,529mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,483mmol) trong etanol (1,2mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,138 g (59%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (80% purity). ESI/APCI(+): 486 (M+H).

Bước 2: thêm dung dịch axit hydrocloric 1N (0,150mL; 0,150mmol) vào dung dịch chứa 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(2-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1*H*-indazol-3-yl)etanon (0,138g; 0,284mmol) trong Axetonitril (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,022 g (36%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 268: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-

yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,352mmol), trietylamin (0,057mL; 0,423mmol) và 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,107g; 0,423mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min và ở 150°C trong 1h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,151 g (88%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 487 (M+H), 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Ví dụ 269: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,308mmol) was hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (10,00mL; 40,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan thu được 0,032 g (24%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□8,94 (1H, br s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,55 (1H, d); 7,11-7,37 (5H, m); 6,35 (1H, d); 5,91-6,08 (3H, m); 5,72 (1H, br s); 4,79 (1H, br s); 3,90 (3H, s); 3,83 (2H, m); 3,61 (5H, m).

Ví dụ 270: điều chế 3-metoxy-5-((2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl axetat

Bước 1: Thêm nhỏ giọt axetic anhydrit (0,184mL; 1,965mmol) vào dung dịch chứa (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,300g; 1,958mmol), trietylamin (0,817mL; 5.894mmol) và DMAP (0,024g; 0,196mmol) trong diclometan (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 h và hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,314 g (82%) 3-amino-5-metoxybenzyl axetat ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 196 (M+H).

Bước 2: 3-Metoxy-5-((2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl axetat được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,080g; 0,282mmol), trietylamin (0,078mL; 0,564mmol) và 3-amino-5-

metoxybenzyl axetat (0,110g; 0,564mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,057 g (46%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 443 (M+H); 465 (M+Na).

Ví dụ 271: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Thêm kali cacbonat (0,036g; 0,258mmol) vào dung dịch chứa 3-metoxy-5-((2-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl axetat (0,057g; 0,129mmol) trong hỗn hợp gồm THF (1,5mL) và metanol (1,5mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và lọc qua nút celite. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,020 g (38%) of 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □□8,92 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,54 (1H, d); 7,11-7,35 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,24 (1H, s); 6,12 (1H, s); 5,99 (1H, d); 4,99 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,90 (3H, s); 3,62 (3H, s).

Ví dụ 272: điều chế 1-(isoquinolin-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(Isoquinolin-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), isoquinoline-4-carbaldehyt (0,157 g, 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,002 g (1%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 369 (M+H). ESI/APCI(-): 367 (M-H).

Ví dụ 273: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylpyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metylpyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-metylnicotinaldehyt (0,105g; 0,867mmol) và 3-metoxyanilin (0,111mL; 0,983mmol) trong etanol (0,5mL)

at 60 °C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylpyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,130g; 0,482mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,230g; 0,938mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metylpyridin-3-yl)metylen)anilin (0,867mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,029 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 274: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyridin-2-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-metoxypicolinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và *m*-anisidin (0,112mL; 1,000mmol) trong etanol (1mL) at 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H); 265 (M+Na).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyridin-2-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete và heptan thu được 0,139 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,07 (1H, br s); 8,71 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,53 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,33 (1H, dd); 7,12-7,25 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,28-6,45 (3H, m); 6,01-6,17 (2H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s),

Ví dụ 275: điều chế 2-(6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-

3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: thêm nhỏ giọt natri nitrit (0,553g; 8.015mmol) vào dung dịch chứa morpholin-3-carboxylic axit hydroclorua (1,000g; 5.967mmol) trong nước (3mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hòa phần bã trong axeton. Lọc chất rắn. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm bay hơi phần bã THF để thu được axit 4-nitrosomorpholin-3-carboxylic là bọt màu vàng nhạt được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa trifloaxetic anhydrit (0,850mL; 6,018mmol) trong THF (2mL) vào dung dịch chứa axit 4-nitrosomorpholin-3-carboxylic (5,967mmol) trong THF (25mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 5 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hòa tan bã trong etyl axetat (25mL) và khuấy bằng kali cacbonat. Lọc chất rắn through cellite. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 6,7-dihydro-4*H*-[1,2,3]oxadiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-8-ium-3-olate as a pale brown wax which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch. ESI/APCI (+): 143 (M+H).

Bước 3: Thêm etyl propiolat (0,650mL; 6,414mmol) vào dung dịch chứa 6,7-dihydro-4*H*-[1,2,3]oxadiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazin-8-ium-3-olate (5,967mmol) trong xylen (20mL). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 140°C trong 5 h. Thêm tiếp etyl propiolat (0,500 mL, 4,934mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 140°C trong 16 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,638 g (55% qua 3 bước) etyl 6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine-2-carboxylat là chất rắn màu vàng. ESI/APCI (+): 197 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6,55 (1H, s); 4,80 (1H, s), 4,28 (2H, q); 4,18 (1H, t); 4,08 (2H, t); 1,27 (3H, t).

Bước 4: Thêm lithi nhôm hydrit (0,100g; 2,635mmol) vào dung dịch chứa etyl 6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine-2-carboxylat (0,327g; 1,667mmol) trong THF (5mL) được làm lạnh đến -78°C. Hỗn hợp được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm nước và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 min. Sau khi thêm magie sulfat, tiếp tục khuấy trong 5 min. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu

được 0,245 g (95%) (6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metanol là dầu màu vàng. ESI/APCI (+): 155 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5,97 (1H, s); 4,99 (1H, t); 4,75 (2H, s); 4,36 (1H, d); 4,02 (4H, s).

Bước 5: Thêm mangan dioxit (1,210g; 13,92mmol) vào dung dịch chứa (6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metanol (0,237g; 1,537mmol) trong dicloetan (12mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Hỗn hợp được lọc qua celite. Rửa phần chất rắn bằng diclometan và etyl axetat. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,201 g (86%) of 6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyt là chất rắn màu cam. ESI/APCI (+): 153 (M+H).

Bước 6: Dung dịch chứa *N*-((6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyt (0,102g; 0,670mmol) và 3-metoxyanilin (0,078mL; 0,690mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 7: 2-(6,7-Dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,089g; 0,330mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,193g; 0,787mmol) và dung dịch chứa *N*-((6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,670mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,087g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

Ví dụ 276: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-metoxynicotinaldehyt (0,137g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,119mL; 1,056mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,138g; 0,512mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((5-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metanol thu được 0,065 g (17%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Ví dụ 277: điều chế 2-(4-flophenyl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-((4-flobenzyliden)amino)-5-metoxyphenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (0,114g; 0,919mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,130g; 0,849mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 18 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 260 (M+H).

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,130g; 0,482mmol) và trietylamin (0,085mL; 0,610mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,220g; 0,897mmol) và dung dịch chứa (3-((4-flobenzyliden)amino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,849mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng isopropanol (2,5%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,051 g (15%) hợp chất mong muốn là bọt màu vàng. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

Ví dụ 278: điều chế 5-(2-(1*H*-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)picolinonitrile

Bước 1: Thêm đồng(I) xyanua (0,361g; 4,031mmol) và gia nhiệt hỗn hợp đến 120°C vào dung dịch chứa 6-bromnicotinaldehyt (0,500g; 2,688mmol) trong DMF (5mL).

Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và lọc qua tấm celite. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan để thu được 0,161 g (45%) of 5-formylpicolinonitrile là chất rắn màu hồng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,21 (1H, s); 9,19 (1H, s); 8,33 (1H, dd); 7,90 (1H, d); 7,27 (1H, s).

Bước 2: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)picolinonitril được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 5-formylpicolinonitril (0,132g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 3: 5-(2-(1*H*-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)picolinonitrile được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)picolinonitrile (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (42%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,049 g (12%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Ví dụ 279: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-(triflometyl)nicotinaldehyt (0,175g; 0,999mmol) và *m*-anisidin (0,112mL; 1,000mmol) trong etanol (1mL) at 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+):281 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-(triflometyl)pyridin-3-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm.

Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan và heptan thu được 0,125 g (29%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,28 (1H, br s); 9,07 (1H, s); 8,96 (1H, s); 8,27 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,16-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,41-6,52 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

Ví dụ 280: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-(3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenoxy)etanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,025 g (6%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,19 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,13 (1H, dd); 7,62 (2H, d); 7,12-7,35 (5H, m); 7,05 (1H, t); 6,34 (1H, d); 5,96-6,11 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,64 (2H, m); 3,60 (3H, s).

Ví dụ 281: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridazin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 3-metylpyridazine (1,830mL; 20,03mmol), benzaldehyt (4.080mL; 40,08mmol)) và kẽm clorua (0,546g; 4.006mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2,5 h trong ống bịt kín. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N. Pha hữu cơ cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 2,820 g (77%) of 3-styrylpyridazine là chất rắn màu nâu nhạt. ESI/APCI(+): 183 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa 3-styrylpyridazine (0,600g; 3,293mmol), natri periodat (1,410g; 6,592mmol) và dung dịch osimi tetraoxit 2,5% trong *tert*-butanol (4,500mL; 0,494mmol) trong hỗn hợp gồm axeton (6mL), *tert*-butanol (6mL) và nước (6mL)

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,264g (74%) pyridazin-3-carbaldehyt là chất rắn màu nâu nhạt. ESI/APCI(+): 109 (M+H).

Bước 3: Dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridazin-3-ylmetylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa pyridazine-3-carbaldehyt (0,108g; 0,999mmol) và *m*-anisidin (0,112mL; 1,000mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+):214 (M+H).

Bước 4: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridazin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyridazin-3-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,080 g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,22 (1H, br s); 9,11 (1H, d); 8,83 (1H, s); 8,12 (1H, m); 7,78 (1H, m); 7,66 (1H, dd); 7,50 (1H, d); 7,16-7,30 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,39 (3H, m); 6,17 (1H, d); 3,65 (3H, s).

Ví dụ 282: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,259g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,080 g (20%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H,

d); 7,22-7,33 (2H, m); 7,12-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,07-6,17 (2H, m); 4,97 (1H, t); 4,30 (2H, d); 3,62 (3H, s); 2,47 (3H, s).

Ví dụ 283: điều chế 2-((2,6-dimetoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,6-Dimetoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,042g; 0,134mmol) và 2,6-dimetoxy-4-pyridinamin (0,103g; 0,668mmol) trong Axetonitril (0,6mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 min, ở 120°C trong 15 min và ở 130°C trong 35 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,021 g (41%) sản phẩm mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) □ 12,16 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,13 (1H, d); 5,85 (2H, s); 3,69 (6H, s).

Ví dụ 284: điều chế 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((6-metylpyridin-3-yl)metylen)amino)phenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-flonicotinaldehyt (0,098g; 0,809mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,124g; 0,810mmol) trong etanol (0,7mL) ở 60°C trong 24 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 257 (M+H).

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,110g; 0,408mmol) và trietylamin (0,080mL; 0,574mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,210g; 0,856mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-(((6-metylpyridin-3-yl)metylen)amino)phenyl)metanol (0,809mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong etyl axetat. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong etyl axetat thu được 0,056 g (17%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-

): 400 (M-H).

Ví dụ 285: điều chế 2-(5-flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-flonicotinaldehyt (0,125g; 0,999mmol) và *m*-anisidin (0,112mL; 1,000mmol) trong etanol (1mL) at 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+):231 (M+H).

Bước 2: 2-(5-Flopyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,161 g (43%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,26 (1H, br s); 8,95 (1H, d); 8,78 (1H, s); 8,43 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,91 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,15-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,58 (1H, d); 6,40-6,50 (2H, m); 6,27 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

Ví dụ 286 : Tách các chất đồng phân đối hình của 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon leading to (-)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon và (+)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon (0,064 g) được tách thành các chất đồng phân đối hình của nó và tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 6). Dưới các điều kiện này, thu được 0,015 g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 9,7 min; ee = 90%) và 0,013g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,5 min; ee = 96%).

Ví dụ 287: Tách các chất đồng phân đối hình của 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon leading to (-)-1-(1*H*-

indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon và (+)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon (0,029 g) được tách thành các chất đồng phân đối hình của nó và tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 7). Dưới các điều kiện này, thu được 0,008g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 9,3 min; ee = 98%) và 0,008g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,9 min; ee = 94%).

Ví dụ 288: Tách các chất đồng phân đối hình của 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon dẫn đến (-)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon và (+)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050 g) được tách thành các chất đồng phân đối hình của nó và tinh sạch bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 7). Dưới các điều kiện này, thu được 0,016g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 8,1 min; ee = 96%) và 0,012g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 17,9 min; ee = 96%).

Ví dụ 289: điều chế 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 2-metylbenzo[*d*]oxazole (1,020g; 7,661mmol) và *N,N*-dimetylformamit dimetyl axetal (1,230g; 10,32mmol) trong DMF (8mL) was được gia nhiệt ở 140°C trong 18 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm để thu được 1,170 g (81%) of 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)-*N,N*-dimetylethenamin là chất rắn màu nâu. ESI/APCI (+): 189 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,64 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,19 (1H, t); 7,09 (1H, t); 5,00 (1H, d); 2,95 (6H, s).

Bước 2: Thêm dung dịch natri periodat 1M trong nước (3,800mL; 3,800mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzo[*d*]oxazol-2-yl)-*N,N*-dimetylethenamin (0,233g; 1,238mmol) trong THF (3,8mL) được gia nhiệt ở 45°C. Hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 1 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc kết tủa và rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 1M. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 25%) trong heptan thu được 0,079 g (43%) of benzo[*d*]oxazol-2-carbaldehyt là dầu màu vàng ESI/APCI (+): 148 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ

9,92 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,56 (1H, t).

Bước 3: Dung dịch chứa *N*-(benzo[*d*]oxazol-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa benzo[*d*]oxazole-2-carbaldehyt (0,100g; 0,680mmol) và 3-metoxyanilin (0,078mL; 0,698mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 5 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Bước 4: 2-(Benzo[*d*]oxazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,095g; 0,352mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,189g; 0,771mmol) và dung dịch chứa *N*-(benzo[*d*]oxazol-2-ylmetylen)-3-metoxyanilin (0,680mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ metanol thu được 0,028g (10%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

Ví dụ 290: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,095g; 0,352mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,502mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,195g; 0,752mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,704mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan thu được 0,034g (12%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

Ví dụ 291: điều chế 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm *N*,*O*-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,359g; 3,680mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (1,180g; 6,155mmol) và pyridin (0,500mL; 6,195mmol) vào dung dịch chứa axit benzo[*d*]isoxazol-3-carboxylic

(0,500g; 3,065mmol) trong THF (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,225 g (36%) of *N*-metoxy-*N*-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamit là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Bước 2: Thêm dung dịch benzylmagie clorua 1M trong THF (1,450mL; 1,450mmol) vào dung dịch chứa *N*-metoxy-*N*-metylbenzo[*d*]isoxazol-3-carboxamit (0,100g; 0,485mmol) trong THF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi làm lạnh đến 0°C, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,052 g (45%) 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 238 (M+H). ESI/APCI(+): 236 (M-H).

Bước 3: 1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-phenyletanon (0,080g; 0,337mmol) trong THF (3,5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,140g; 0,371mmol) trong THF (4.5mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,092 g (86%) of 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon là chất rắn màu vàng.

Bước 4: 1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon (0,044g; 0,114mmol) và *m*-anisidin (0,127mL; 1,134mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,004 g (9%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 359 (M+H).

Ví dụ 292: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-

phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,259g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-(3-(benzylidenamino)-5-metoxyphenoxy)etanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,012 g (3%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,09 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22-7,36 (2H, m); 7,13-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,95-7,03 (1H, m); 6,32 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,48 (3H, s).

Ví dụ 293: điều chế 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,126g; 0,467mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-7-metyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,241g; 0,929mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,875mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 98 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,055 g (16%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

Ví dụ 294: điều chế 2-(6-flopyridin-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa (3-(((6-flopyridin-3-yl)metylen)amino)-5-metoxyphenyl)metanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 6-flonicotinaldehyt (0,110g; 0,879mmol) và (3-amino-5-metoxyphenyl)metanol (0,140g; 0,914mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 5 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI (+): 261

(M+H).

Bước 2: 2-(6-Flopyridin-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,121g; 0,448mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,235g; 0,958mmol) và dung dịch chứa (3-(((6-flopyridin-3-yl)metylen)amino)-5-metoxyphenyl)metanol (0,879mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 4%) trong diclometan thu được 0,038 g (11%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 295: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,126g; 0,467mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,259g; 0,984mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-((pyridin-3-ylmetylen)amino)phenyl)metanol (0,953mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,100 g (26%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 296: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,125g; 0,463mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,912mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Thêm *tert*-Butyl

3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,127g; 0,518mmol) và hỗn hợp phản ứng was được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,008 g (2%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H).

Ví dụ 297: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 2-(3-metoxy-5-((pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)amino)phenoxy)etanol trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,073g; 0,499mmol) và 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol (0,092g; 0,502mmol) trong etanol (1mL) ở 60°C trong 6 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+):312 (M+H).

Bước 2: 2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,123g; 0,501mmol) và dung dịch chứa 2-(3-metoxy-5-((pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)amino)phenoxy)etanol (0,499mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,010 g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt. ESI/APCI(+): 457 (M+H). ESI/APCI(-): 455 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,10 (1H, br s); 8,80 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,19 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,08-7,29 (3H, m); 6,82 (1H, t); 6,65 (1H, s); 6,29 (2H, s); 6,10 (2H, s); 5,75 (1H, s); 4,81 (1H, t); 3,85 (2H, m); 3,67 (2H,m); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 298: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 1-(7-Metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-metylindol (0,500g; 3,811mmol) trong diclometan (16mL), a dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (5,790mL; 5,790mmol) và

dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,762mL; 5.718mmol) trong diclometan (16mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,320 g (34%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,802mmol) trong THF (5.5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,332g; 0,882mmol) trong THF (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,314 g (99%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,120g; 0,366mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,280g; 1,828mmol) trong Axetonitril (1,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 5 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,042 g (29%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,08 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,23-7,34 (2H, m); 7,18 (1H, d); 7,03-7,12 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,71 (1H, m); 3,61 (6H, s); 2,48 (3H, s).

Ví dụ 299: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch chứa 1*H*-benzotriazol (1,360g; 11,42mmol) và thionyl clorua (0,294mL; 4.053mmol) trong diclometan (7mL) vào dung dịch chứa phenylaxetic axit (0,500g; 3,672mmol) trong diclometan (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Lọc kết tủa màu trắng và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri cacbonat bão hòa. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,812 g (93%) 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ

8,27 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,25-7,5 (6H, m); 4,74 (2H, s).

Bước 2: 1-(1-Metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo 2 quy trình khác nhau được mô tả dưới đây là phương pháp A và phương pháp B.

Phương pháp A: Thêm nhỏ giọt nhôm triclorua (0,381g; 2,857mmol) vào dung dịch chứa *N*-metylindol (0,300g; 2,287mmol) và 1-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-2-phenyletanon (0,434g; 1,829mmol) trong diclometan (19mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Thêm metanol và hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri cacbonat bão hòa. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan thu được 0,266 g (58%) 1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon as a pink oil. ESI/APCI(+): 250 (M+H); 272 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.56 (1H, s); 8,18 (1H, d); 7,54 (1H, d); 7,2-7,4 (7H, m); 4,11 (2H, s); 3,89 (3H, s).

Phương pháp B: 1-(1-Metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa *N*-metylindol (0,300g; 2,287mmol) trong diclometan (11,5mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (3,960mL; 3,960mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,518mL; 3,887mmol) trong diclometan (11,5mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,350 g (76%) sản phẩm mong muốn as pink powder.

Bước 3: 2-Brom-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,256g; 1,027mmol) trong THF (11mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,448g; 1,192mmol) trong THF (13,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,302 g (90%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 8,20 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,57 (1H, d); 7,0-7,4 (5H, m); 6,73 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Bước 4: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-

phenyletanon (0,050g; 0,152mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,116g; 0,757mmol) trong Axetonitril (0,7mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 10 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,051 g (84%) sản phẩm mong muốn là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,1-7,3 (4H, m); 6,36 (1H, d); 3,88 (3H, s).

Ví dụ 300: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa potassium *tert*-butoxit (1,170g; 10,43mmol) trong THF (10mL) vào hỗn dịch chứa 1*H*-indol-7-carboxaldehyt (1,000g; 6,889mmol) và metyltriphenylphosphonium bromua (2,960g; 8.286mmol) trong THF (40mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá/nước và được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 0,914 g 7-vinyl-1*H*-indol là dầu màu hồng. ESI/APCI(+): 144 (M+H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch phức boran-tetrahydrofuran 1M trong THF (6,400 mL ; 6,400mmol) vào dung dịch chứa 7-vinyl-1*H*-indol (0,914g; 6,383mmol) trong THF (37mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Thêm nhỏ giọt sau đó thêm dung dịch hydro peroxit 30% trong nước (0,869mL; 9,837mmol) dung dịch natri hydroxit 10% (3,100mL; 7,750mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Sau 5 min ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan thu được 0,490 g (44% qua hai bước) 2-(1*H*-indol-7-yl)etanol là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 162 (M+H). ESI/APCI(-): 160 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,00 (1H, br s); 7,35 (1H, m); 7,28 (1H, t); 6,90 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,67 (1H, t); 3,70 (2H, q); 2,98 (2H, t).

Bước 3: 7-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-(1*H*-indol-7-yl)etanol (0,200g; 1,241mmol), DBU (0,280mL;

1,876mmol) và TBDMSCl (0,412g; 2,734mmol) trong THF (4,6mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,288 g (84%) sản phẩm mong muốn là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,12 (1H, br s); 7,48 (1H, m); 7,39 (1H, t); 7,00 (2H, m); 6,51 (1H, m); 3,97 (2H, t); 3,14 (2H, t); 0,91 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Bước 3: 1-(7-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol (0,193g; 0,701mmol) trong diclometan (3,5mL), a dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (1,200mL; 1,200mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,156mL; 1,171mmol) trong diclometan (3,5mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 70%) trong heptan thu được 0,179 g (65%) sản phẩm mong muốn là bột màu hồng. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na), ESI/APCI(-): 392 (M-H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,11 (1H, br s); 8,64 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,3-7,5 (5H, m); 7,17-7,26 (2H, m); 4,30 (2H, s); 4,01 (2H, t); 3,21 (2H, t); 0,93 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Bước 4: 2-Brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,064g; 0,163mmol) trong THF (2mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,074g; 0,197mmol) trong THF (2,4mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,045 g (77%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Bước 5: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,045g; 0,126mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,194g; 1,266mmol) trong Axetonitril (0,8mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 5 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,033 g (61%) sản phẩm mong muốn là bột màu xanh lá. ESI/APCI(+): 431 (M+H); 453 (M+Na). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,28 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,33 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,71 (1H, s); 4,69 (1H, br s);

3,69 (2H, t); 3,61 (6H, s); 3,00 (2H, t).

Ví dụ 301: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,160g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-3,5-dimetoxyanilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là kết tinh từ diclometan thu được 0,062 g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,63 (2H, dd); 7,53 (1H, t); 7,33-7,44 (1H, m); 7,16 (2H, t); 6,57 (1H, d); 6,43 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

Ví dụ 302: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm oxalylclorua (0,550mL; 6.282mmol) và DMF (1 giọt) vào dung dịch chứa axit 2-(4-flophenyl)axetic (0,500g; 3,244mmol) trong diclometan (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Làm bay hơi phần bã toluen để thu được 2-(4-flophenyl)axetyl clorua được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-metyl-1*H*-indol (0,280g; 2,135mmol) trong diclometan (8,5mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (4,300mL; 4,300mmol) và dung dịch chứa 4-(2-flophenyl)axetyl clorua (3,244mmol) trong diclometan (8.5mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,188 g (33%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 268 (M+H). ESI/APCI(-): 266 (M-H).

Bước 3: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1-*H*-indol-3-yl)etanon (0,186g; 0,696mmol) trong THF (5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,296g; 0,787mmol) trong THF (6mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1

h và ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,225 g (93%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI (+): 346, 348 (M+H). ESI/APCI (-): 344, 346 (M-H).

Bước 4: hỗn hợp chứa 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,050g; 0,144mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,047g; 0,307mmol) trong Axetonitril (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 1M. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0 % đến 40%) trong heptan thu được 0,054g (89%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI (+): 419 (M+H). ESI/APCI (-): 417 (M-H).

Ví dụ 303: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa (pyridin-3-yl)axetic axit hydroclorua (1,850g; 10,67mmol) và axetic anhydrit (1,000mL; 10,68mmol) được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 85°C trong 1 giờ. Thêm indol (1,250g; 10,7mmol). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 85°C trong 20 min và ở 105°C trong 30 min. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,674 g (27%) of 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,570g; 2,412mmol) trong THF (17mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,997g; 2,652mmol) trong THF (22mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,275 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Bước 3: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,060g; 0,190mmol) và 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,091g; 0,381mmol) trong

Axetonitril (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24h. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,041g 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 474 (M+H), 496 (M+Na). ESI/APCI(-): 472 (M-H).

Ví dụ 304: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,040g; 0,084mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3,000mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h và was partially cô đặc dưới áp suất giảm. The residue was partitioned diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,015 g (42%) of 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,22 (1H, br s); 8,94 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,14-7,27 (2H, m); 6,47 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,70-5,79 (1H, m); 4,79 (1H, t); 3,76-3,93 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s).

Ví dụ 305: điều chế 1-(6-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 6-flo-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa (3-metoxy-5-((pyridin-3-ylmetylen)amino)phenyl)metanol (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 4 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 12%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,029 g (7%) hợp chất

mong muốn. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

Ví dụ 306: điều chế 2-((2-flo-3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm *N*-flo-2,4,6-trimetylpyridinium triflat (0,377g; 1,303mmol) và hỗn hợp phản ứng được được gia nhiệt ở 100°C qua đêm vào dung dịch chứa 3,5-dimetoxyanilin (0,200g; 1,306mmol) trong diclometan (5mL). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,068 g (30%) 2-flo-3,5-dimetoxyanilin là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 172 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□5,94 (1H, dd); 5,89 (1H, dd); 3,73 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Bước 2: 2-((2-Flo-3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,120g; 0,382mmol), 2-flo-3,5-dimetoxyanilin (0,065g; 0,382mmol) và trietylamin (0,106mL; 0,764mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 min và ở 120°C trong 10 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70 %) trong heptan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058 g (37%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,20 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,24-7,34 (2H, m); 7,13-7,23 (3H, m); 6,21 (1H, d); 6,13 (1H, dd); 5,98 (1H, dd); 5,72-5,81 (1H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Ví dụ 307: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 2-(6-metylpyridin-3-yl)axetic axit (0,150g; 0,992mmol) in axetic anhydrit (0,094mL; 0,996mmol) was chiếu bức xạ ở 85 °C trong 1 h in a microwave oven. 1*H*-Indol (0,116g; 0,990mmol) thêm và hỗn hợp phản ứng was chiếu bức xạ ở 85 °C for 60 min in a microwave oven. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 1M. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,057 g (23%) of 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon là chất rắn

màu be. ESI/APCI(+): 251 (M+H). ESI/APCI (-): 249 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon (0,084g; 0,336mmol) trong THF (5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,145g; 0,386mmol) trong THF (2mL). Hỗn hợp được khuấy at 0 °C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,039 g (35%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 329, 331 (M+H). ESI/APCI(-): 327, 329 (M-H).

Bước 3: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon (0,038g; 0,115mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,036g; 0,235mmol) trong Axetonitril (0,8mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 96 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,020g (43%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

Ví dụ 308: điều chế 2-((4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

vào dung dịch chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050g; 0,159mmol) trong Axetonitril (0,5mL) thêm 4,6-dimetoxypyrimidin-2-amin (0,123g; 0,793mmol) và hỗn hợp được chiếu bức xạ đến 130°C trong 20 min trong lò vi sóng. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước thu được 0,010 g (16%) 2-((4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 309: điều chế 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*o*-tolyl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-*N*-(2-metylbenzyliden)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 2-metylbenzaldehyt (0,116mL; 1,003mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol). ESI/APCI(+): 226 (M+H).

Bước 2: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(*o*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-

metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-*N*-(2-metylbenzyliden)anilin (1,001mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,056 g (15%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 310: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(4-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1*H*-indol (0,234g; 1,997mmol) trong diclometan (10mL), a 1M dietylnhôm clorua solution trong hexan (3,000mL; 3,000mmol) và dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)axetyl clorua (0,411mL; 3,001mmol) trong diclometan (1mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,324 g (64%) sản phẩm mong muốn. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon (0,320g; 1,263mmol) trong THF (8.5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,522g; 1,389mmol) trong THF (5mL). Hỗn hợp được khuấy at 0 °C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn thô. ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Bước 3: 2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon (0,200g; 0,602mmol), 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,200g; 0,836mmol) và trietylamin (0,168mL; 1,212mmol) trong Axetonitril (1mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,153 g (52%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

Ví dụ 311: điều chế 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-

1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon (0,150g; 0,306mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3,000mL; 12,00mmol) khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,052 g (39%) 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

Ví dụ 312: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 5-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ (1*H*-indol-5-yl)metanol (1,000g; 6,785mmol), DBU (1,520mL; 10,18mmol) và TBDMSCl (2,250g; 14,93mmol) trong THF (25mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (5% đến 50%) trong heptan thu được 1,540 g (86%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be.

Bước 2: 1-(5-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol (0,700g; 2,675mmol), pyridin (0,210mL; 2,602mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,386mL; 2,678mmol) trong toluen (2mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan để thu được 0,550 g (50%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(5-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,300g; 0,724mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (1,110g; 7,246mmol) trong Axetonitril (3mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 30 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột

XBridge; phương pháp 2) thu được 0,019 g (5%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, s); 7,64 (2H, d); 7,41 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (2H, m); 6,33 (1H, d); 5,98-6,15 (3H, m); 5,73 (1H, s); 5,11 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,63 (6H, s).

Ví dụ 313: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 4-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ (1*H*-indol-4-yl)metanol (1,000g; 6,785mmol), DBU (1,520mL; 10,18mmol) và TBDMSCl (2,250g; 14,93mmol) trong THF (25mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,650 g (93%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Thêm nhỏ giọt α-clophenylaxetyl clorua (0,552mL; 3,825mmol)vào dung dịch chứa 4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol (1,000g; 3,825mmol) và pyridin (0,300mL; 3,717mmol) trong toluen (10mL) được gia nhiệt ở 55°C. Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 55°C trong 1 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và metanol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,648 g (41%) 1-(4-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon là dầu màu nâu và 0,317 g (28%) 2-clo-1-(4-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon.

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(4-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,500mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,767g; 5,007mmol) trong Axetonitril (3mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 15 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,028 g (14%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,24 (1H, br s); 8,96 (1H, s); 7,60 (3H, d); 7,25-7,43 (4H, m); 7,20 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,08 (2H, s); 4,94-5,15 (2H,

m); 4,65 (1H, dd); 3,64 (6H, s).

Ví dụ 314: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: thêm metyl dietylphosphonoacetate (8,700mL; 47,40mmol) vào hỗn hợp chứa 1*H*-indol-5-carboxaldehyt (4,790g; 33,00mmol) và kali cacbonat (11,40g; 82,48mmol) trong THF (90mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 h và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa phần bã trong nước, dung dịch axit hydrocloric 1N và dietyl ete .Lọc kết tủa màu cam. Tách pha nước lọc. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 2,350 g (35%) metyl 3-(1*H*-indol-5-yl)acrylate là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(-): 200 (M-H). ^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ 8,32 (1H, br s); 7,85 (1H, d); 7,81 (1H, s); 7,43 (1H, dd); 7,38 (1H, d); 7,24 (1H, t); 6,59 (1H, br s); 6,42 (1H, d); 3,81 (3H, s).

Bước 2: thêm paladi 10% trên carbon (0,530g; 0,489mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1*H*-indol-5-yl)acrylat (2,000g; 9,939mmol) trong metanol (20mL). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới khí quyển hydro trong 24 h. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 1,820 g (90%) metyl 3-(1*H*-indol-5-yl)propanoat là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Bước 3: Thêm dung dịch lithi borohydrit 4M trong THF (5,000mL; 20,00mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1*H*-indol-5-yl)propanoat (1,820g; 8,955mmol) trong hỗn hợp gồm THF (30mL) và etanol (7,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi làm lạnh đến 0°C, làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 1,400 g (89%) of 3-(1*H*-indol-5-yl)propan-1-ol dầu không màu. ESI/APCI(+): 176 (M+H).

Bước 4: 5-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 3-(1*H*-indol-5-yl)propan-1-ol (0,200g; 1,141mmol), DBU (0,255mL; 1,708mmol) và TBDMSCl (0,378g; 2,508mmol) trong THF (4mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,313 g (95%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Bước 5: Thêm a dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong THF (1,630mL; 1,630mmol) vào dung dịch chứa 5-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol (0,310g; 1,071mmol) trong diclometan (4mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 min và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,214mL; 1,606mmol) trong diclometan (4mL) được thêm nhỏ giọt. Khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 2 h. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm hỗn hợp chứa nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 100%) trong heptan thu được 0,071 g (23%) of 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na). ESI/APCI(-): 292 (M-H).

Bước 6: 2-Brom-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,088g; 0,300mmol) trong THF (2,5mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,124g; 0,330mmol) trong THF (2,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan thu được 0,096 g (86%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H); 394, 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Bước 7: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,269mmol), 3,5-dimetoxyanilin (0,205g; 1,345mmol) và trietylamin (0,075mL; 0,541mmol) trong Axetonitril (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Thêm dung dịch axit hydrocloric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan thu được 0,071g (59%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 445 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, br s); 8,01 (1H, s); 7,65 (2H, d); 7,38 (1H, d); 7,31 (2H, t); 7,16-7,25 (1H, m); 7,08 (1H, d); 6,32 (1H, br s); 6,06 (3H, br s); 5,74 (1H, br s); 4,45 (1H, br s); 3,63 (6H, s); 3,43 (2H, m); 2,69 (2H, t); 1,65-1,85 (2H, m).

Ví dụ 315: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 1-(5-Flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 5-flo-1*H*-indol (0,680g; 5,032mmol) trong diclometan (20mL), a dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (7,600mL; 7,600mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (1,000mL; 7.504mmol) trong diclometan (20mL). Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,820 g (64%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,800g; 3,159mmol) trong THF (22mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (1,310g; 3,485mmol) trong THF (25mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan thu được 1,040 g (99%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI (-): 330, 332 (M-H).

Bước 3: Dung dịch chứa 2-brom-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,301mmol), 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,075g; 0,313mmol) và trietylamin (0,085mL; 0,610mmol) trong Axetonitril (0,45mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 ngày. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,101 g (68%) 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

Ví dụ 316: điều chế 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

2-((3-(2-*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,101g; 0,206mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (2,000mL; 8,000mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicarbonat 1M. Tách các pha. Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của

etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan thu được 0,060 g (67%) of 1-(5-flo-1*H*-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon là chất rắn. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

Ví dụ 317: điều chế 2-((4-flo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Dung dịch chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,048g; 0,153mmol), 4-flo-3-metoxyanilin (0,026g; 0,184mmol) và trietylamin (0,030mL; 0,215mmol) trong Axetonitril (0,5mL) được khuấy ở 50°C trong 16 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 96 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 0,054 g (94%) 2-((4-flo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bọt màu be. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

Ví dụ 318: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm kali cacbonat (2,380g; 17,22mmol)vào dung dịch chứa 1*H*-indol-4-carbaldehyt (1,000g; 6,889mmol) và metyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (1,511mL; 8.268mmol) trong THF (15mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa dietyl ete và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 1,059 g (76%) of metyl 3-(1*H*-indol-4-yl)acrylat ở dạng dầu. ESI/APCI(-): 200 (M-H).

Bước 2: Thêm 10% paladi trên carbon (0,560g; 5,262mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1*H*-indol-4-yl)acrylat (1,059g; 5,263mmol) trong metanol. Hỗn dịch được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua nút celite. Rửa phần chất rắn bằng etanol và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,936 g (88%) of metyl 3-(1*H*-indol-4-yl)propanoat. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Bước 3: Thêm lithi borohydrit (0,230g; 10,58mmol)vào dung dịch chứa metyl 3-(1*H*-indol-4-yl)propanoat (0,935g; 4,601mmol) trong hỗn hợp gồm THF (15mL) và etanol (4mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Làm ngừng phản ứng

bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,730 g (91%) of 3-(1*H*-indol-4-yl)propan-1-ol là dầu sữa. ESI/APCI(+): 176 (M+H). ESI/APCI(-): 174 (M-H).

Bước 4: 4-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 3-(1*H*-indol-4-yl)propan-1-ol (0,300g; 1,712mmol), TBDMSCl (0,568g; 3,769mmol) và DBU (0,387mL; 2,568mmol) trong THF (6mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,388 g (78%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 290 (M+H). ESI/APCI(-): 288 (M-H).

Bước 5: 1-(4-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 4-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol (0,385g; 1,330mmol) trong diclometan (7mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (1,995mL; 1,995mmol) và phenylaxetyl clorua (0,266mL; 1,996mmol). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,090 g (17%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 408 (M+H); 430 (M+Na). ESI/APCI(-): 406 (M-H).

Bước 6: 2-Brom-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(4-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,090g; 0,221mmol) trong THF (2mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,091g; 0,243mmol) trong THF (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,040 g (49%) sản phẩm mong muốn. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Bước 7: Thêm 3,5-dimetoxyanilin (0,049g; 0,322mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,040g; 0,107mmol) trong Axetonitril (0,5mL). Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,009 g (18%) 2-((3,5-

dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon chất rắn vô định hình màu trắng. ESI/APCI(+): 445 (M+H). ESI/APCI(-): 443 (M-H).

Ví dụ 319: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-(1*H*-Indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 2-(1*H*-indol-7-yl)etanol (0,200g; 1,241mmol), DMAP (0,310g; 2,537mmol) và axetic anhydrit (0,310mL; 3,285mmol) trong diclometan (30mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,218 g (86%) sản phẩm mong muốn là dầu không màu. ESI/APCI(+): 204 (M+H); 226 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,11 (1H, br s); 7,41 (1H, m); 7,33 (1H, t); 6,93 (2H, m); 6,43 (1H, m); 4,29 (2H, t); 3,16 (2H, t); 1,97 (3H, s).

Bước 2: Thêm xeri carbonat (0,483g; 2,965mmol) và metyl iodua (0,055mL; 1,767mmol) vào dung dịch chứa 2-(1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,118g; 0,581mmol) trong DMF (4mL). Sau 7h ở nhiệt độ phòng, thêm tiếp xeri carbonat (0,483g; 2,965mmol) và metyl iodua (0,055mL; 1,767mmol). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,094 g (75%) of 2-(1-metyl-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 218 (M+H); 240 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,44 (1H, m); 7,24 (1H, t); 6,95 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,30 (2H, t); 4,04 (3H, s); 3,38 (2H, t); 2,02 (3H, s).

Bước 3: 2-(1-Metyl-3-(2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 2-(1-metyl-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,094g; 0,433mmol) trong diclometan (2,2mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (0,750mL; 0,750mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,098mL; 0,735mmol) trong diclometan (2,2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,071 g (49%) sản phẩm mong muốn as purple powder. ESI/APCI(+): 336 (M+H); 358 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d); 7,1-7,4 (7H, m); 4,31 (2H, t); 4,15 (3H, s); 4,11 (2H, s); 3,40 (2H, t); 2,00 (3H, s).

Bước 4: Thêm lithi oxit 1N. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h vào hỗn

dịch chứa 2-(1-metyl-3-(2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,090g; 0,268mmol) trong hỗn hợp gồm dioxan (1,4mL) và nước (1,4mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit hydrocloric 1N, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,069 g (88%) of 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bọt màu trắng. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na).

Bước 4: 2-Brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,069g; 0,235mmol) trong THF (2,9mL) và dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,131g; 0,348mmol) trong THF (3,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,057 g (65%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,62 (1H, m); 8,12 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,35 (3H, m); 7,16 (1H, m); 7,08 (1H, m); 6,70 (1H, s); 4,11 (3H, s); 3,67 (2H, t); 3,19 (2H, t).

Bước 5: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,052g; 0,140mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,216g; 1,410mmol) trong Axetonitril (0,8mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 10 min. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 95%) trong heptan thu được 0,042 g (68%) sản phẩm mong muốn là bột màu be. ESI/APCI(+): 445 (M+H); 467 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,85 (1H, s); 8,09 (1H, d); 7,62 (2H, m); 7,29 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,34 (1H, d); 6,01 (1H, s); 5,96 (2H, d); 5,72 (1H, s); 4,80 (1H, t); 4,15 (3H, s); 3,68 (2H, q); 3,61 (6H, s); 3,20 (2H, m).

Ví dụ 320: điều chế 2-((3-hydroxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,065g; 0,207mmol), 3-amino-5-metoxyphenol (0,115g; 0,828mmol) và trietylamin (0,058mL; 0,418mmol)

trong Axetonitril (0,75mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 65 h. Thêm dung dịch axit hydrocloric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70 %) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20 %) trong diclometan thu được 0,033 g (43%) of 2-((3-hydroxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,12 (1H, br s); 8,93 (1H, br s); 8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,35 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,17 (1H, d); 6,00 (1H, d); 5,90 (1H, s); 5,84 (1H, s); 5,58 (1H, s); 3,56 (3H, s).

Ví dụ 321: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt natri hydrit (60% phân tán trong dầu khoáng; 0,552g; 13,80mmol)vào dung dịch chứa 3-axetylindol (2,000g; 12,56mmol) trong DMF (26mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 10 min ở 0°C, thêm metyl iodua (0,939mL; 15,08mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 23 h. Hỗn hợp được được rót vào hỗn hợp đá/nước và extracted etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 1,732 g (80%) of 1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 174 (M+H); 196 (M+Na).

Bước 2: hỗn hợp chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,030g; 0,033mmol), (±) 2,2'-bis(diphenylphosphino)binaphthyl (0,051 g: 0,082mmol) và natri *tert*-butoxit (0,211g; 2,300mmol) trong THF (3,9mL) được loại khí trong 15 min với argon. Thêm 1-(1-Metyl-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,200g; 1,155mmol), 3-brompyridin (0,094mL; 0,862mmol) và THF (1,9mL). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 80°C trong 39 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch axit hydrocloric 1N. Bazơ hóa pha nước hóa bằng dung dịch natri hydroxit 2N và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,093 g (39%) of 1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-

yl)etanon. ESI/APCI(+): 251 (M+H); 273 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,60 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,44 (1H, dd); 8,17 (1H, d); 7,74 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,2-7,35 (3H, m); 4,20 (2H, s); 3,91 (3H, s).

Bước 3: Thêm pyridinium tribromua (0,130g; 0,406mmol) vào dung dịch chứa 1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,051g; 0,204mmol) trong THF (5mL). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 60°C trong 6 h. Thêm 3,5-Dimetoxyanilin (0,312g; 2,037mmol) và hỗn hợp phản ứng was hồi lưu trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng was lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 90%) trong heptan thu được 0,043 g (53%) of 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 (1H, s); 8,94 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 8,22 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,27-7,41 (3H, m); 6,55 (1H, d); 6,14 (1H, d); 6,10 (2H, d); 5,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,68 (6H, s).

Ví dụ 322: điều chế 2-((3-(3-hydroxypropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm 3-brompropan-1-ol (1,100g; 7,914mmol) vào hỗn hợp chứa 3-amino-5-metoxyphenol (1,000g; 7,186mmol) và xeri carbonat (4,680g; 14,37mmol) trong DMF (24mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 20 h. Sau khi làm lạnh đến 0°C, thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan thu được 0,758 g (53%) of 3-(3-amino-5-metoxyphenoxy)propan-1-ol ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 198 (M+H).

Bước 2: khuấy hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,318mmol), 3-(3-amino-5-metoxyphenoxy)propan-1-ol (0,063g; 0,319mmol) và trietylamin (0,088mL; 0,635mmol) trong Axetonitril (2mL) ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Thêm tiếp 3-(3-Amino-5-metoxyphenoxy)propan-1-ol (0,063g; 0,319mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit hydrocloric 1N. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp

suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,036 g (26%) 2-((3-(3-hydroxypropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,07-7,36 (5H, m); 6,32 (1H, d); 5,93-6,15 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,51 (1H, t); 3,89 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,51 (2H, m); 1,78 (2H, m).

Ví dụ 323: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa (1*H*-indol-7-yl)metanol (0,251g; 1,705mmol), imidazol (0,287g; 4.216mmol) và TBDMSCl (0,300g; 1,990mmol) trong THF (8mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Lọc chất rắn và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 10%) trong heptan thu được 0,344 g (77%) of 7-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol a colorless oil. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,83 (1H, s); 7,35 (1H, d); 7,23 (1H, t); 7,01 (1H, d); 6,89 (1H, t); 6,35 (1H, dd); 4,91 (2H, s); 0,83 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Bước 2: 1-(7-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 7-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol (0,173g; 0,662mmol), pyridin (0,060mL; 0,742mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,095mL; 0,662mmol) trong toluen (1,5mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng a gradient etyl axetat (0% đến 25%) trong heptan để thu được 0,060 g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu đỏ. ESI/APCI(+): 414, 416 (M+H). ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(hydroxymetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(7-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,060g; 0,145mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,220g; 1,436mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ ở 100°C trong 15 min và ở 150°C trong 15 min. Tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,006 g (10%) hợp chất mong

muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H).

Ví dụ 324: điều chế 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: 2-(3-Formyl-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (0,806mL; 9,207mmol) trong diclometan (30mL), DMF (0,773mL; 9,984mmol) và dung dịch chứa 2-(1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (1,560g; 7,676mmol) trong diclometan (5mL). Phần bã thu được sau khi cô đặc pha hữu cơ dưới áp suất giảm được làm khô để thu được thô 2-(3-formyl-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat là chất rắn màu be được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 232 (M+H). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Bước 2: *tert*-Butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 2-(3-formyl-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (1,776g; 7,680mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (2,011g; 9.214mmol) và DMAP (0,094g; 0,768mmol) trong Axetonitril (40mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan thu được 1,770 g (70%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng.

Bước 3: 2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,120g; 0,445mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,646mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,273g; 0,824mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,857mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,148 g (41%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

Ví dụ 325: điều chế 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,148g; 0,334mmol) trong hỗn hợp gồm THF (2mL) và metanol (2mL) và kali cacbonat (0,095g; 0,689mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch

bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 6%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,037 g (28%) hợp chất mong muốn as a brown powder. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 326: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (1,600mL; 6.400mmol)vào dung dịch chứa 1-(7-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,178g; 0,452mmol) trong diclometan (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 80%) trong heptan thu được 0,102 g (81%) of 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon. ESI/APCI(+): 280 (M+H); 302 (M+Na). ESI/APCI(-): 278 (M-H).

Bước 2: Thêm trietylamin (0,074mL; 0,534mmol) và mesyl clorua (0,032mL; 0,413mmol)vào hỗn dịch chứa 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,102g; 0,365mmol) trong diclometan (4.9mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Dung dịch dimetylamin 2N trong THF (2,100mL; 4,200mmol) được thêm từ từ trong 4 ngày ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được cô đặc một phần dưới áp suất giảm để loại bỏ diclometan. Thêm dung dịch dimetylamin 2N trong THF (1,000mL; 2,000mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 6 h. Thêm dung dịch dimetylamin 2N trong THF (1,000mL; 2,000mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Pha hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch axit hydrochloric 2N. Kết hợp pha nước axit, bazơ hóa bằng dung dịch natri hydroxit 2N và chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 0,064 g (57%) 1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là dầu màu cam được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 307 (M+H); 329 (M+Na). ESI/APCI(-): 305 (M-H).

Bước 3: Thêm dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,110g; 0,292mmol) trong THF (3mL) vào dung dịch chứa 1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-

phenyletanon (0,063g; 0,206mmol) trong THF (2,5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 5 h. Thêm 3,5-Dimetoxyanilin (0,154g; 1,005mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 2 h và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Thêm 3,5-Dimetoxyanilin (0,051g; 0,553mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 65 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,029 g (31%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bột màu be. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,24 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,04 (1H, d); 7,64 (2H, m); 7,29 (1H, t); 7,05-7,2 (4H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,68 (6H, s); 3,08 (2H, m); 2,79 (2H, m); 2,43 (6H, m).

Ví dụ 327: điều chế 2-((3-hydroxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Hỗn dịch chứa 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,098g; 0,312mmol) và 3-aminophenol (0,068g; 0,623mmol) trong Axetonitril (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,065 g (61%) 2-((3-hydroxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 343 (M+H). ESI/APCI(-): 341 (M-H).

Ví dụ 328: điều chế etyl 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoate

Bước 1: Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (0,863 g, 3,954mmol) trong THF (2mL) vào dung dịch chứa 3-amino-5-metoxyphenol (0,500g; 3,593mmol) trong THF (10mL). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,427 g (50%) of *tert*-butyl (3-hydroxy-5-metoxyphenyl)carbamat ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Bước 2: hỗn hợp chứa *tert*-butyl (3-hydroxy-5-metoxyphenyl)carbamat (0,200g; 0,836mmol), kali cacbonat (0,231g; 1,671mmol), etyl 4-brombutyrat (0,245g; 1,256mmol) và kali iodua (0,014g; 0,084mmol) trong axeton (5mL) được khuấy ở 60°C trong 65 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,189 g (64%) etyl 4-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoat ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 354 (M+H) ; 376 (M+Na).

Bước 3: Etyl 4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoat (0,104g; 0,294mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan (3,000mL; 12,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc một phần. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,054 g (72%) of etyl 4-(3-amino-5-metoxyphenoxy)butanoat là dầu màu cam.

Bước 3: Etyl 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoat được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,102g; 0,324mmol), etyl 4-(3-amino-5-metoxyphenoxy)butanoat (0,082g; 0,324mmol) và trietylamin (0,090mL; 0,647mmol) trong Axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 20 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50 %) trong heptan sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,057 g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Ví dụ 329: điều chế 2-((3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

Bước 1: 1-(1*H*-Indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1*H*-indol (0,350g; 2,988mmol) trong diclometan(15mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (3,880mL; 3,880mmol) và dung dịch chứa 2-(*p*-tolyl)axetyl clorua (0,655g; 3,884mmol) trong diclometan (2mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ diclometan để thu được 0,417 g (56%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H)

Bước 2: 2-Brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,417g; 1,673mmol) trong THF (11mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,692g; 1,840mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 80%) trong heptan thu được 0,642 g of thô 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon là chất rắn màu hồng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H)

Bước 3: 2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,075g; 0,228mmol), 3-(2-(*tert*-butoxy)etoxy)-5-metoxyanilin (0,060g; 0,251mmol) và trietylamin (0,064mL; 0,456mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10 đến 80%) trong heptan thu được 0,058 g (52%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H)

Ví dụ 330: điều chế 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon

2-((3-(2-(*tert*-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon (0,058g; 0,119mmol) được hòa tan trong dung dịch hydrogen clorua 4N trong dioxan (1,5mL; 6.000mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan thu được 0,030 g (58%) of 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon là chất rắn. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,40-7,56 (3H, m); 7,12-7,27 (2H, m); 7,08 (2H, d); 6,27 (1H, d); 6,03 (3H, br s); 5,70 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,83 (2H, d); 3,58-3,68 (5H, m); 2,20 (3H, s).

Ví dụ 331: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm metyltriphenylphosphonium bromua (14,77g; 41,33mmol) và dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (5.800g; 51,67mmol) trong THF (50mL) vào dung dịch chứa 1*H*-indol-5-carbaldehyt (5,000g; 34,45mmol) trong THF (200mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Hỗn hợp được cô đặc một phần dưới áp suất giảm. Rót phần bã vào hỗn hợp đá/nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 3,110 g (63%) of 5-vinyl-1*H*-indol là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 144 (M+H). ESI/APCI(-): 142 (M-H).

Bước 2: vào dung dịch chứa 5-vinyl-1*H*-indol (2,960g; 20,67mmol) trong THF (100mL) được thêm nhỏ giọt dung dịch phức boran–tetrahydrofuran 1M trong THF (20,70mL; 20,70mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2,5 h. Thêm lần lượt dung dịch natri hydroxit 10% (8,240mL; 24,83mmol) và dung dịch hydro peroxit 30% (2,350mL; 24,83mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3,5 h. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được khuấy mãnh liệt trong 5 min và phân chia giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 2,310 g (66%) of 2-(1*H*-indol-5-yl)etanol ở dạng dầu. ESI/APCI(+):162 (M+H); 184 (M+Na).

Bước 3: 5-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-(1*H*-indol-5-yl)etanol (0,464g; 2,878mmol), TBDMSCl (0,954g; 6,330mmol) và DBU (0,651mL; 4,319mmol) trong THF (10mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 16%) trong heptan thu được 0,582 g (73%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Bước 4: 1-(5-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 5-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol (0,580g; 2.106mmol) trong diclometan (15mL), a 1M dietylnhôm clorua solution trong hexan (2,740mL; 2,740mmol) và dung dịch chứa phenylaxetyl clorua (0,365mL; 2,739mmol) trong diclometan (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong

heptan thu được 0,182 (22%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H)

Bước 5: 2-Brom-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,182g; 0,462mmol) trong THF (3mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,191g; 0,509mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,083 g (50%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Bước 6: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,040g; 0,112mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,086g; 0,558mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,032 g (65%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu xám. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H)

Ví dụ 332: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 1-(7-(2-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol (0,434 g, 1,576mmol) trong diclometan (9mL), a 1M dietylnhôm clorua solution trong hexan (2,048mL; 2,048mmol) và 2-(4-flophenyl)axetyl clorua (0,353 g, 2,048mmol) trong diclometan (1mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,149 g (23%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H). Tách được 0,137 g (29%) 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon.

Bước 2: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,137g; 0,461mmol) trong THF (3mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,203g; 0,540mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%)

trong heptan thu được 0,097 g (56%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,050g; 0,133mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,102g; 0,665mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,036 g (58%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,66 (2H, dd); 6,99-7,20 (4H, m); 6,35 (1H, d); 6,12 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,69 (2H, t); 3,62 (6H, s); 3,02 (2H, t).

Ví dụ 333: điều chế 3-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat

Bước 1: 3-(1*H*-Indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 3-(1*H*-indol-5-yl)propan-1-ol (1,400g; 7,989mmol), DMAP (0,976g; 8,185mmol) và axetic anhydrit (1,900mL; 20,14mmol) trong diclometan (150mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 1,590 g (92%) hợp chất mong muốn dầu không màu. ESI/APCI(+): 218 (M+H)

Bước 2: 3-(3-Formyl-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (0,800mL; 9,139mmol) trong diclometan (40mL), DMF (0,750mL; 9.687mmol) và dung dịch chứa 3-(1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (1,590g; 7.318mmol) trong diclometan (15mL). Phần bã thu được sau khi cô đặc pha hữu cơ dưới áp suất giảm was làm khô để thu được 1,700 g (95%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 246 (M+H). ESI/APCI(-): 244 (M-H).

Bước 3: *tert*-Butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-(3-formyl-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (1,710g; 6,931mmol), di-*tert*-butyl dicarboxylat (1,820g; 8,339mmol) và DMAP (0,090g; 0,737mmol) trong Axetonitril (35mL) để thu được 2,350 g (98%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,63 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,98 (1H, s); 7,31 (1H, dd); 3,99 (2H, t); 2,76 (2H, t); 2,01 (3H, s); 1,92 (2H, m); 1,66 (9H, s).

Bước 4: 3-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,132g; 0,489mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,340g; 0,984mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,980mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,224 g (50%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H).

Ví dụ 334: điều chế 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 3-(3-(2-(5-metoxypiridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (0,224g; 0,490mmol) trong THF (3mL) và metanol (3mL) và kali cacbonat (0,135g; 0,977mmol). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 45°C trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,072 g (35%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H)

Ví dụ 335: điều chế 2-(3-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(3-Flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1*H*-indol (0,292g; 2,492mmol) trong diclometan (15mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (3,240mL; 3,240mmol) và dung dịch chứa 2-(3-flophenyl)axetyl clorua (0,559g; 3,184mmol) trong diclometan (2mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,459 g (73%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-2-(3-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(3-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon (0,459g; 1,812mmol) trong THF (12mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,749g; 1,994mmol). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl

axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,466 g (77%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Bước 3: Thêm 2-(3-amino-5-metoxyphenoxy)etanol (0,030 g, 0,164mmol)vào dung dịch chứa 2-brom-2-(3-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon (0,054 g, 0,164mmol) và trietylamin (0,046 mL, 0,328mmol) trong Axetonitril (0,3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan. Tinh sạch thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 8%) trong diclometan thu được 0,030 g (42%) 2-(3-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

Ví dụ 336: điều chế 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: Dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)pyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-metoxypyrazin-2-carbaldehyt (0,130g; 0,941mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,133g; 1,071mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 16 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Bước 2: 2-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,717mL; 0,500mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,998mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,281 g (59%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

Ví dụ 337: điều chế 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl

axetat (0,280g; 0,589mmol) trong hỗn hợp gồm THF (4mL) và metanol (4mL) và kali cacbonat (0,163g; 1,178mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,084 g (33%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 434 (M+H), ESI/APCI(-): 432 (M-H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,76 (1H, s); 8,53 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,04-7,19 (2H, m); 6,85 (1H, s); 6,69 (1H, d); 6,37 (1H, d); 3,86 (3H, s); 3,66-3,77 (5H, m); 3,03 (2H, t).

Ví dụ 338: điều chế 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: Dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)pyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbaldehyt (0,139g; 0,951mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,121g; 0,975mmol) trong etanol (0,5mL) at 60°C trong 5,5 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Bước 2: 2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,550mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,998mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylmetylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,130 g (27%) hợp chất mong muốn as a red oil. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H)

Ví dụ 339: điều chế 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ a solution 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,130 g, 0,269mmol) trong THF (2mL) và metanol (2mL) và kali cacbonat (0,074 g, 0,538mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến

10%) trong diclometan thu được 0,053 g (44%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,05 (1H, br s); 8,77 (1H, s); 8,60 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,00-7,23 (3H, m); 6,76-6,91 (2H, m); 6,55-6,68 (2H, m); 6,42 (1H, d); 4,70 (1H, br s); 3,61-3,79 (5H, m); 3,01 (2H, t).

Ví dụ 340: điều chế 2-(3-(2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-5-metoxypyridin-3-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 5-flonicotinaldehyt (0,125g; 0,999mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,124g; 0,999mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 4 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-(3-(2-(5-Flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,500mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,998mmol) và dung dịch chứa *N*-((5-flopyridin-3-yl)metylen)-5-metoxypyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng cách tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,254 g (55%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

Ví dụ 341: điều chế 2-(5-flopyridin-3-yl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(5-Flopyridin-3-yl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,190g; 0,411mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3mL) và metanol (3mL) và kali cacbonat (0,114g; 0,822mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,074 g (43%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 421 (M+H). ESI/APCI(-): 419 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,93 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,44 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,83-7,96 (2H, m); 7,55 (1H, d);

7,03-7,21 (2H, m); 6,79-6,93 (2H, m); 6,36 (1H, d); 3,65-3,79 (5H, m); 3,03 (2H, t).

Ví dụ 342: điều chế 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat

Bước 1: 2-(1*H*-Indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 2-(1*H*-indol-5-yl)etanol 2,310g; 14,33mmol), DMAP (3,500g; 28.66mmol) và axetic anhydrit (3,500mL; 37.26mmol) trong diclometan (250mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 2,580 g (89%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu.

Bước 2: 2-(3-Formyl-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (1,330mL; 15.23mmol) trong diclometan (8mL), DMF (1,180mL; 15,23mmol) và dung dịch chứa 2-(1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (2,580g; 12,69mmol) trong diclometan (20mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 2,780 g (95%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 232 (M+H); 254 (M+Na). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Bước 3: *tert*-Butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 2-(3-formyl-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (2,780g; 12,02mmol), di-*tert*-butyl dicarbonat (2,150g; 14,43mmol) và DMAP (0,294g; 2,406mmol) trong Axetonitril (50mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50 %) trong heptan thu được 3,940 (99%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 354 (M+Na).

Bước 4: 2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,999mmol) và dung dịch chứa *N*-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,996mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,216 g (49%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

Ví dụ 343: điều chế 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (0,216g; 0,487mmol) trong THF (5mL) và metanol (5mL) và kali cacbonat (0,135g; 0,977mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,075 g (38%) of là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,10 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,66 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,26-7,35 (2H, m); 7,17-7,25 (1H, m); 7,09 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,68 (1H, d); 6,17 (1H, d); 4,62 (1H, t); 3,72 (3H, s); 3,54-3,66 (2H, m); 2,80 (2H, t),

Ví dụ 344: điều chế 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((5-metoxypyrazin-2-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,311 g (65%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

Ví dụ 345: điều chế 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (0,311g; 0,654mmol) trong THF (7,5mL) và metanol (7,5mL) và kali cacbonat (0,181g; 1,210mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ Axetonitril thu được 0,165 g (58%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ^{1}H

NMR (DMSO-d_6) δ□12,10 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,52 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,86 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,11 (1H, d); 6,84 (1H, br s); 6,68 (1H, d); 6,33 (1H, d); 4,64 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,55-3,67 (2H, m); 2,81 (2H, t).

Ví dụ 346: điều chế 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)pyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,218 g (45%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H).

Ví dụ 347: điều chế 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (0,218g; 0,451mmol) trong THF (5mL) và metanol (5mL) và kali cacbonat (0,124g; 0,904mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etanol thu được 0,077 g (39%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ11,95 (1H, br s); 8,68 (1H, s); 8,52 (1H, d); 7,94 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,52 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,29 (1H, d); 7,04-7,15 (1H, m); 7,01 (1H, d); 6,68-6,83 (2H, m); 6,58 (1H, s); 6,52 (1H, d); 6,31 (1H, d); 4,55 (1H, t); 3,64 (3H, s); 3,46-3,58 (2H, m); 2,72 (2H, t),

Ví dụ 348: điều chế 2-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: Dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-5-metoxypyridin-3-amin trong etanol

được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (0,120g; 0,967mmol) và 5-metoxypyridin-3-amin (0,121g; 0,975mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 20 h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: 2-(3-(2-(4-Flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), *tert*-butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,998mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-5-metoxypyridin-3-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,191 g (41%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 462 (M+H). ESI/APCI(-): 460 (M-H).

Ví dụ 349: điều chế 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(4-Flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl axetat (0,190g; 0,412mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3mL) và metanol (3mL) và kali cacbonat (0,114g; 0,823mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,038 g (22%) hợp chất mong muốn là bột màu vàng. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

Ví dụ 350: điều chế 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoic axit

Thêm dung dịch natri hydroxit 1N (0,308mL; 0,308mmol)vào dung dịch chứa etyl 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoat (0,050g; 0,103mmol) trong dioxan (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Thêm dung dịch axit hydrocloric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) sau đó là Tinh sạch bằng sắc ký nhanh

trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan thu được 0,009 g (19%) axit 4-(3-((2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoic là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 459 (M+H). ESI/APCI(-): 457 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (3H, m); 6,31 (1H, d); 5,99-6,12 (3H, m); 5,71 (1H, s); 3,84 (2H, t); 3,61 (3H, s); 2,73 (1H, br s); 2,32 (2H, t); 1,86 (2H, m).

Ví dụ 351: điều chế 2-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazolium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), *tert*-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,331g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3,5-dimetoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan thu được 0,250 g (50%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 513 (M+H). ESI/APCI(-): 511 (M-H).

Ví dụ 352: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 2-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)etyl axetat (0,250g; 0,488mmol) trong THF (5mL) và metanol (5mL) và kali cacbonat (0,135g; 0,977mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ etanol thu được 0,086 g (37%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 471 (M+H). ESI/APCI(-): 469 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□11,99 (1H, br s); 8,74 (1H, s); 8,58 (1H, d); 8,01 (1H, s); 7,59 (1H, d); 7,36 (1H, d); 7,00-7,20 (2H, m); 6,80 (1H, t); 6,64 (1H, s); 6,26 (2H, s); 6,09 (2H, s); 5,74 (1H, s); 4,62 (1H, t); 3,62 (6H, s); 3,58 (2H, m); 2,79 (2H, t).

Ví dụ 353: điều chế 3-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-

2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,353g; 1,022mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylmetylen)pyridin-3-amin (0,951mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 72 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,233 g (46%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 498 (M+H). ESI/APCI(-): 496 (M-H).

Ví dụ 354: điều chế 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon

Thêm kali cacbonat (0,135g; 0,977mmol)vào dung dịch chứa 3-(3-(2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (0,233g; 0,468mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (3mL), THF (3mL) và nước (0,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp được lọc qua celite và nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan bã trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch đệm axit xitric (pH 5). Làm khô pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,040 g (19%) of 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 456 (M+H). ESI/APCI(-): 454 (M-H).

Ví dụ 355: điều chế 3-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,340g; 0,984mmol) và dung dịch chứa 5-metoxy-*N*-((5-

metoxypyrazin-2-yl)metylen)pyridin-3-amin (0,941mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 48 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,397 g (64%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 490 (M+H). ESI/APCI(-): 488 (M-H).

Ví dụ 356: điều chế 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-(3-Hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ dung dịch chứa 3-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (0,297g; 0,607mmol) trong THF (4mL) và metanol (4mL) và kali cacbonat (0,171g; 1,237mmol). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 45 °C trong 5 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,090 g (33%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhạt. ESI/APCI(+): 448 (M+H).

Ví dụ 357: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm trietylamin (0,065mL; 0,498mmol) và mesyl clorua (0,028mL; 0,468mmol) vào hỗn dịch chứa 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,089g; 0,319mmol) trong diclometan (4.3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 h. Thêm nước và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được quantitatively 2-(3-(2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl metansulfonate được sử dụng mà không cần tinh sạch thêm. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

Thêm natri thiometoxit (0,045g; 0,642mmol)vào dung dịch chứa 2-(3-(2-phenylaxetyl)-1*H*-indol-7-yl)etyl metansulfonat (0,319mmol) trong metanol (3,6mL). Sau 18 h ở nhiệt độ phòng, thêm tiếp natri thiometoxit (0,045g; 0,642mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8,5 h. Sau khi thêm natri thiometoxit (0,018g; 0,257mmol), Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 50%) trong heptan thu được 0,041g (42%) 1-(7-(2-(metylthio)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bột màu trắng.

ESI/APCI(+): 310 (M+H). ESI/APCI(-): 308 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt 3-cloperoxybenzoic axit (0,125g; 0,507mmol)vào dung dịch chứa 1-(7-(2-(metylthio)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,087g; 0,236mmol) trong diclometan (1mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 2 h ở nhiệt độ phòng, thêm axit 3-cloperoxybenzoic (0,040g; 0,174mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 90%) trong heptan thu được 0,037 g (46%) 1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 342 (M+H); 364 (M+Na). ESI/APCI(-): 340 (M-H).

Bước 3: Thêm dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,058g; 0,154mmol) trong THF (1,6mL)vào dung dịch chứa 1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,037g; 0,108mmol) trong THF (1,3mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Thêm 3,5-Dimetoxyanilin (0,167g; 1,090mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong 3 h và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Nước lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit hydrocloric 1N. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (40% đến 90%) trong heptan thu được 0,035 g (66%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bột màu be. ESI/APCI(+): 493 (M+H); 515 (M+Na). ESI/APCI(-): 491 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12,22 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 8,06 (1H, t); 7,63 (2H, m); 7,26 (2H, m); 7,13-7,20 (3H, m); 6,35 (1H, d); 6,11 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,71 (1H, s); 3,61 (6H, s); 3,47 (2H, m); 3,33 (2H, m); 3,02 (3H, s).

Ví dụ 358: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 1-(5-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 5-(3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol (0,130g; 0,449mmol) trong diclometan

(2,5mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (0,584mL; 0,584mmol) và dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)axetyl clorua (0,101g; 0,584mmol) trong diclometan (1mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 100%) trong heptan thu được 0,042 g (22%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon (0,042g; 0,099mmol) trong THF (1mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,045g; 0,118mmol). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,020 g (52%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 390, 392 (M+H). ESI/APCI(-): 388, 390 (M-H).

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,020g; 0,051mmol) và 3,5-dimetoxyanilin (0,039g; 0,256mmol) trong Axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100 °C trong 15 min. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,008 g (34%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

Ví dụ 359: điều chế 3-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-(4-Flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazol-3-ium clorua (0,133g; 0,486mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (0,5mL), *tert*-butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1*H*-indol-1-carboxylat (0,350g; 1,013mmol) và dung dịch chứa *N*-(4-flobenzyliden)-5-metoxypyridin-3-amin (0,967mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,193 g (40%) hợp chất mong muốn là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

Ví dụ 360: điều chế 2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(4-Flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung S từ a 3-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propyl axetat (0,193g; 0,406mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3mL) và metanol (3mL) và kali cacbonat (0,117g; 0,847mmol). Hỗn hợp được được gia nhiệt ở 45°C trong 5 h. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,027 g (15%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H).

Ví dụ 361: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(4-Flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ 5-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1*H*-indol (0,430g; 1,561mmol) trong diclometan (5mL), dung dịch dietylnhôm clorua 1M trong hexan (0,322mL; 0,322mmol) và dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)axetyl clorua (0,322mL; 2,351mmol) trong diclometan (5mL). Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 70%) trong heptan thu được 0,062 (13%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 298 (M+H). ESI/APCI(-): 296 (M-H).

Bước 2: Thêm dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua (0,106g; 0,282mmol) trong THF (2,5mL)vào dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon (0,060g; 0,202mmol) trong THF (2,5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 5 h. 3,5-Dimetoxyanilin (0,309g; 2,021mmol) thêm và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch axit hydrocloric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh sạch bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh sạch bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,025 g (28%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ□12,07 (1H, br s); 8,84 (1H, d); 7,99 (1H, s); 7,59-7,72 (2H, m); 7,36 (1H, d); 7,02-7,19 (3H, m); 5,98-6,13 (3H, m); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s); 3,52-3,60 (2H, m); 2,78 (2H, t).

Một số ví dụ về hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự được mô tả ở đây là như sau, nhưng không chỉ giới hạn ở:

axit 4-(3-((1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)butanoic;

2-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(metylsulfonyl)etyl)phenyl)amino)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-((metylsulfonyl)metyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etanon;

2-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl)-1-(7-(3-aminopropyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)etanon;

2-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(3-hydroxypropyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;

3-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-phenylisoxazol-3-yl)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propanoic axit;

1-(5-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-metyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl)etanon;

1-metyl-4-((2-(5-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)pyrolidin-2-on;

1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-((metylamino)metyl)phenyl)amino)-2-(3-metyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)etanon;

2-(6,7-dihydro-4*H*-pyrano[3,4-*d*]thiazol-2-yl)-2-((3-(2-hydroxyetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)etanon;

2-((3-(2-aminoetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(1-metyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)etanon;

2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)etanon;

2-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(thiazolo[4,5-*b*]pyrazin-2-yl)etanon;

axit 2-(3-((1-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)-2-(1*H*-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)axetic;

2-((3-(3-aminopropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)etanon;

1-(5-(aminometyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[5,4-*c*]pyridin-2-yl)etanon;

1-(7-(aminometyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)etanon;

1-(5-(2-aminoetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)etanon;

1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(metylsulfonyl)etoxy)phenyl)amino)-2-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-(5-metyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(*p*-tolyl)etanon;

2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon;

2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-1*H*-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;

2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)etanon;

2-(4-flophenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-((metylsulfonyl)metyl)phenyl)amino)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(3-metylpyridin-2-yl)-1-(7-((metylsulfonyl)metyl)-1*H*-indol-3-yl)etanon; và

axit 3-(3-(2-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)axetyl)-1*H*-indol-5-yl)propanoic.

Phần B

Ví dụ 362: Hoạt tính diệt virut của hợp chất theo sáng chế

Đối với virut Dengue: tế bào Vero-B cells (5×10^4) được cấy vào khay 96 giếng. Một ngày sau, thay môi trường nuôi cấy bằng100 µL dung dịch thử nghiệm chứa hợp chất 2× lần pha loãng (dải nồng độ: 50 µg/mL – 0,004 µg/mL) và 100 µL chất để tiêm chủng virut dengue (DENV). Sau khoảng thời gian cấy 2 giờ, rửa lớp đơn tế bào 3 lần bằng dung dịch thử nghiệm để loại bỏ các chất dư, virut không hấp phụ và môi trường được ủ tiếp 4 ngày (DENV-2 NGC), 5 ngày (DENV-4 strain Dak HD 34 460) hoặc 7 hoặc 8 ngày (DENV-1 Djibouti chủng D1/H/IMTSSA/98/606 và DENV-3 chủng H87 prototype) có chất ức chế. Thu dịch nổi và RNA virut được xác định bằng RT-PCR thời gian thực định lượng. Nồng độ hiệu quả 50% (50% effective concentration EC_{50}), được xác định là nồng độ hợp chất cần để ức chế tái bản ARN virut đến 50%, được xác định bằng cách sử dụng thuật toán logarit.

Hoạt tính diệt virut của hợp chất chống lại DENV-2 NGC cũng được thí nghiệm ở tế bào biểu mô cơ sở ung thư túi phổi ở người (tế bào A549), sử dụng quy trình được mô tả ở trên khác ở chỗ ít tế bào/giếng hơn được cấy (2×10^4 tế bào/giếng).

Đối với virut sốt vàng: tế bào Vero-B (5×10^4) được cấy vào khay 96 giếng. Một ngày sau, thay môi trường nuôi cấy bằng 100 µL dung dịch thử nghiệm chứa hợp chất 2× lần pha loãng (dải nồng độ: 50 µg/mL – 0,004 µg/mL) và 100 µL chất để tiêm chủng virut sốt vàng (YFV-17D). Sau khoảng thời gian cấy 2 giờ, rửa lớp đơn tế bào 3 lần bằng dung dịch thử nghiệm để loại bỏ các chất dư, virut không hấp phụ và môi trường được ủ tiếp 4 ngày. Thu dịch nổi và RNA virut được xác định bằng RT-PCR thời gian thực định lượng. Nồng độ hiệu quả 50% (50% effective concentration EC_{50}), được xác định là nồng độ hợp chất cần để ức chế tái bản ARN virut đến 50%, được xác định bằng cách sử dụng thuật toán logarit.

Transcriptaza phiên mã ngược định lượng-PCR (RT-qPCR)

ARN được tách từ 100 µL (hoặc trong một số trường hợp 150 µL) dịch nổi bằng kit NucleoSpin 96 Virus (Macherey-Nagel, Düren, Đức) như được mô tả bởi nhà sản xuất. Trình tự mồi TaqMan (DENV-For, DENV-Rev, YFV-For, YFV-Rev; Table 2) và mẫu dò TaqMan (DENV-Probe và YFV-Probe; Bảng 2) được chọn từ gen không

cấu trúc 3 (NS3) hoặc NS5, của flavivirut tương ứng sử dụng phần mềm Primer Express (phiên bản 2,0; Applied Biosystems, Lennik, Bỉ). Mẫu dò TaqMan được đánh dấu phát huỳnh quang bằng 6-carboxyfluorescein (FAM) ở đầu kết thúc 5' làm thuốc nhuộm báo cáo, và có chất gắn kết rãnh phụ (minor groove binder, MGB) ở đầu kết thúc 3' là trình tự ngừng (Bảng 2). Thực hiện RT-PCR định lượng một bước ở tổng thể tích là 25µL, chứa 13,9375µL H_2O, 6,25µL hỗn hợp phản ứng cho PCR (Eurogentec, Seraing, Bỉ), 0,375 µL mồi xuôi, 0,375µL mồi ngược, 1µL probe, 0,0625µL transcriptaza phiên mã ngược (Eurogentec) và 3 µL mẫu. RT-PCR được thực hiện sử dụng hệ thống ABI 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, USA) sử dụng các điều kiện sau: 30 min ở 48°C và 10 min ở 95°C, sau đó là 40 chu trình 15 s ở 95°C và 1 min ở 60°C. Phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm ABI PRISM 7500 SDS (phiên bản 1,3,1; Applied Biosystems). Để định lượng tuyệt đối, tạo đường cong chuẩn sử dụng 10 lần pha loãng khuôn có nồng độ đã biết.

Bảng 2: Đoạn mồi và đoạn dò được sử dụng cho RT-PCR định lượng trong thời gian thực.

mồi/mẫu dò	Trình tự (5' → 3') [a]	Nguồn [b]	Đích
DENV-For	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA (SEQ ID N.1)	DENV 2 NGC	NS3
DENV-Rev	TCTTAACGTCCGCCCATGAT (SEQ ID N.2)		
DENV-Probe	*FAM*–ATTCCACACAATGTGGCAT–*MGB* (SEQ ID N.3)		
DenS	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID N.4)	DENV-1, -3, -4	NS5
DenAS1-3	CATTCCATTTTCTGGCGTTC (SEQ ID N.5)	DENV-1, -3	
DenAS4	CAATCCATCTTGCGGCGCTC (SEQ ID N.6)	DENV-4	
DEN_1-3	*FAM*–	DENV-1, -	

probe	CAGCATCATTCCAGGCACAG–*MGB* (SEQ ID N.7)	3	
DEN_4 probe	*FAM*–CAACATCAATCCAGGCACAG–*MGB* (SEQ ID N.8)	DENV-4	
YFV-For	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID N.9)	YFV-17D	NS3
YFV-Rev	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID N.10)		
YFV-Probe	*FAM*–TTCCACACAATGTGGCATG–*MGB* (SEQ ID N.11)		

[a] Thuốc nhuộm báo cáo (FAM) và trình tự ngừng (MGB/TAMRA) được bôi đậm và in nghiêng.

[b] Trình tự nucleotit và vị trí của mồi và mẫu dò trong hệ gen được tạo ra từ trình tự nucleotit của DENV 2 NGC (số tham chiếu GenBank no. M29095; Irie et al., 1989), chủng virut dengue kiểu huyết thanh 1 Djibouti D1/H/IMTSSA/98/606 (Genbank Accession Number AF298808), chủng virut dengue kiểu huyết thanh 3 H87 prototype (c93130), chủng virut dengue kiểu huyết thanh 4 Dak HD 34 460 (chỉ một phần trình tự không được công bố là sẵn có) và YFV-17D (GenBank accession no. X03700; Rice et al., 1985).

Thử nghiệm gây độc tế bào

Tác dụng gây độc tế bào tiềm năng của hợp chất được đánh giá ở tế bào Vero-B im lặng không bị nhiễm. Cấy tế bào ở 5×10^4 tế bào/giếng trong khay 96 giếng có mặt hợp chất được pha loãng theo cấp số 2 (nằm trong khoảng từ 50 µg/mL – 0,004 µg/mL) và được cấy trong 4 ngày. Bỏ môi trường nuôi cấy và thêm 100µL 3-(4,5-dimetylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymetoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2*H*-tetrazolium/phenazinmetosulfat (MTS/PMS; Promega, Leiden, The Netherlands) trong PBS vào mỗi giếng. Sau khoảng thời gian nuôi cấy là 2 giờ ở 37°C, xác định mật độ quang ở 498 nm. Tính toán hoạt tính gây độc tế bào sử dụng công thức sau: % khả năng sống của tế bào = $100 \times (OD_{Hợp\ chất}/OD_{CC})$, trong đó $OD_{hợp}$ chất và OD_{CC} tương ứng với mật độ quang ở 498nm của canh trường tế bào không bị nhiễm được xử lý

bằng hợp chất và của canh trường tế bào không được xử lý và không bị nhiễm (nghĩa là, nồng độ làm giảm tổng số tế bào đến 50%; CC_{50}) được tính toán sử dụng phép nội suy đường thẳng.

Sử dụng quy trình tương tự để đánh giá tính gây độc tế bào ở tế bào A549 khác ở chố tế bào này được cấy ở 2×10^4 tế bào/giếng.

Bảng 3 thể hiện hoạt tính chống lại DENV-2 ở tế bào Vero-B và tính gây độc tế bào ở một số hợp chất ví dụ theo sáng chế. (Code: Mã)

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-001	0,08	29	380	CPD-036	0,04	14	333
CPD-002	0,01	16	2307	CPD-037	1,20	19	16
CPD-003	0,11	13	114	CPD-039	2,48	15	6
CPD-004	0,19	11	57	CPD-040	4,24	> 129	> 30
CPD-005	0,93	5	6	CPD-041	0,50	14	29
CPD-006	0,75	6	8	CPD-042	12,51	> 138	> 11
CPD-007	2,53	5	2	CPD-043	0,29	> 126	> 440
CPD-008	2,42	12	5	CPD-044	6,48	65	10
CPD-009	0,66	4	7	CPD-045	0,06	> 139	> 2183
CPD-010	0,07	18	244	CPD-046	0,65	17	26
CPD-011	1,66	23	14	CPD-047	0,42	16	39
CPD-012	0,05	14	297	CPD-048	2,09	> 115	> 54
CPD-013	0,002	9	5726	CPD-049	0,08	> 134	> 1642
CPD-014	0,02	8	354	CPD-050	2,40	87	36
CPD-015	0,02	22	1065	CPD-051	2,47	> 125	> 51
CPD-016	5,01	54	11	CPD-052	3,72	52	14
CPD-018	0,37	19	52	CPD-053	0,02	18	774
CPD-019	0,14	71	514	CPD-054	2,09	> 115	> 54
CPD-020	0,14	16	114	CPD-055	0,07	50	759
CPD-021	1,62	> 115	> 70	CPD-056	0,45	> 139	> 312
CPD-022	12,80	77	6	CPD-057	6,05	15	2
CPD-023	0,30	16	53	CPD-058	2,85	64	22
CPD-024	0,50	14	27	CPD-059	1,25	16	13
CPD-025	0,68	48	69	CPD-060	10,33	> 113	> 10
CPD-026	17,19	> 138	> 8	CPD-061	1,71	59	34
CPD-027	0,13	15	111	CPD-062	0,58	> 134	> 230
CPD-028	135,17	> 144	> 1	CPD-063	14,33	> 134	> 9
CPD-029	0,84	65	78	CPD-064	8,75	72	8
CPD-030	0,09	> 126	> 1412	CPD-065	12,10	90	7
CPD-031	50,19	> 145	> 2	CPD-066	6,32	95	15
CPD-032	55,53	> 146	> 2	CPD-067	0,04	20	546
CPD-033	9,15	71	8	CPD-068	1,32	12	9
CPD-034	46,49	> 151	> 3	CPD-069	2,13	71	33
CPD-035	2,11	14	7	CPD-070	3,27	90	27

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-071	60,85	135	2	CPD-109	0,53	84	159
CPD-072	6,84	68	10	CPD-110	0,58	73	127
CPD-073	2,35	76	32	CPD-111	0,44	> 115	> 263
CPD-074	0,81	77	95	CPD-112	3,27	12	4
CPD-075	1,52	102	67	CPD-113	0,49	> 112	> 232
CPD-076	3,77	115	31	CPD-114	1,10	52	48
CPD-077	0,04	13	313	CPD-115	10,58	49	5
CPD-078	11,64	109	9	CPD-116	0,14	13	88
CPD-080	0,99	> 124	> 125	CPD-117	3,57	> 133	> 37
CPD-081	10,76	50	5	CPD-118	0,01	13	943
CPD-082	61,85	109	2	CPD-119	0,03	13	372
CPD-083	0,03	26	941	CPD-120	0,02	11	674
CPD-084	0,03	> 127	> 4185	CPD-121	5,76	60	10
CPD-085	0,07	16	227	CPD-122	0,02	16	785
CPD-086	0,04	12	329	CPD-123	0,05	15	337
CPD-087	0,80	> 128	> 161	CPD-124	0,56	3	5
CPD-088	2,53	> 121	> 48	CPD-125	7,19	> 138	> 19
CPD-089	0,67	> 139	> 208	CPD-126	0,07	16	241
CPD-090	2,90	13	5	CPD-127	2,15	72	33
CPD-092	0,10	19	184	CPD-128	0,56	63	113
CPD-093	16,79	87	5	CPD-129	1,09	> 108	> 99
CPD-094	0,14	11	77	CPD-130	0,03	15	749
CPD-096	2,90	> 121	> 42	CPD-131	0,01	13	1779
CPD-097	2,32	12	5	CPD-132	0,05	12	235
CPD-098	10,69	> 121	> 11	CPD-133	0,04	19	499
CPD-099	1,76	12	7	CPD-134	0,46	49	106
CPD-100	12,03	42	3	CPD-135	40,66	> 124	> 3
CPD-101	4,90	11	2	CPD-136	0,22	> 120	> 545
CPD-102	0,62	65	105	CPD-137	0,05	> 128	> 2762
CPD-103	12,43	> 138	> 11	CPD-138	0,27	20	74
CPD-104	0,35	65	186	CPD-139	0,02	20	915
CPD-105	1,23	14	11	CPD-140	2,15	53	24
CPD-106	8,93	> 120	> 13	CPD-141	1,63	44	27
CPD-107	7,88	20	3	CPD-142	0,10	13	137

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-144	0,06	20	320	CPD-198	0,14	16	119
CPD-146	0,05	25	498	CPD-199	24,90	> 120	> 4
CPD-148	0,07	44	594	CPD-200	2,24	54	24
CPD-149	0,03	14	554	CPD-201	12,23	74	6
CPD-150	0,03	105	3956	CPD-202	8,33	104	12
CPD-151	0,09	> 133	> 1443	CPD-203	0,73	> 134	> 185
CPD-152	0,09	75	814	CPD-205	0,06	14	244
CPD-153	0,29	> 133	> 454	CPD-206	0,02	12	625
CPD-154	0,06	44	778	CPD-207	3,83	16	4
CPD-155	0,08	15	191	CPD-208	0,37	> 102	> 279
CPD-156	0,02	11	665	CPD-209	1,12	> 100	> 89
CPD-157	0,05	15	299	CPD-210	0,20	13	68
CPD-158	0,09	63	746	CPD-211	2,83	> 111	> 39
CPD-159	0,11	67	624	CPD-212	0,42	> 110	> 260
CPD-170	0,44	26	58	CPD-213	0,06	15	256
CPD-173	0,02	69	3693	CPD-214	0,03	16	469
CPD-174	10,07	61	6	CPD-215	0,16	14	90
CPD-179	5,30	135	26	CPD-216	0,84	> 106	> 127
CPD-180	56,97	> 145	> 2	CPD-217	0,25	11	44
CPD-181	4,22	> 122	> 28	CPD-218	2,39	13	6
CPD-182	3,01	12	4	CPD-219	0,52	86	166
CPD-183	15,20	86	6	CPD-221	29,28	80	3
CPD-184	22,42	70	3	CPD-222	0,13	> 129	> 1003
CPD-186	4,35	40	9	CPD-223	57,95	> 128	> 2
CPD-187	3,18	58	18	CPD-224	0,05	> 134	> 2622
CPD-189	0,93	> 145	> 156	CPD-225	0,38	> 134	> 357
CPD-190	1,71	11	7	CPD-226	0,07	73	1005
CPD-191	2,58	13	5	CPD-227	0,27	> 124	> 454
CPD-192	5,62	50	9	CPD-228	1,62	13	8
CPD-193	0,72	> 133	> 185	CPD-229	2,40	> 115	> 48
CPD-194	0,94	61	65	CPD-230	0,12	21	176
CPD-195	12,73	65	5	CPD-231	1,22	18	15
CPD-196	62,56	> 139	> 2	CPD-232	0,10	> 125	> 1206
CPD-197	3,30	> 139	> 42	CPD-233	0,01	11	817

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-234	0,05	15	319	CPD-270	0,13	> 128	> 1001
CPD-235	0,004	13	3701	CPD-272	0,47	> 124	> 263
CPD-236	0,02	69	4562	CPD-273	0,32	> 122	> 382
CPD-237	1,35	> 113	> 84	CPD-274	0,39	100	257
CPD-238	0,04	> 125	> 3548	CPD-275	9,96	> 126	> 13
CPD-239	22,65	> 125	> 6	CPD-276	2,62	23	9
CPD-240	0,11	63	578	CPD-277	0,29	16	54
CPD-241	0,04	58	1531	CPD-278	0,27	> 125	> 455
CPD-242	0,04	59	1340	CPD-279	0,18	> 124	> 682
CPD-243	1,69	13	8	CPD-280	0,78	> 139	> 179
CPD-245	0,08	16	192	CPD-281	0,21	> 128	> 612
CPD-246	0,32	16	51	CPD-282	0,26	> 128	> 490
CPD-247	0,42	15	37	CPD-283	0,17	56	323
CPD-248	0,56	15	27	CPD-284	0,62	74	120
CPD-249	0,10	53	553	CPD-285	0,04	50	1327
CPD-250	0,22	15	65	CPD-286	1,05	> 126	> 120
CPD-251	0,07	14	195	CPD-287	0,44	> 132	> 303
CPD-252	0,48	68	140	CPD-288	0,12	77	620
CPD-254	0,02	13	743	CPD-289	0,06	68	1150
CPD-255	0,04	63	1535	CPD-290	0,88	> 125	> 142
CPD-256	0,19	83	433	CPD-291	0,06	53	872
CPD-257	0,45	17	37	CPD-292	0,06	68	1043
CPD-258	1,47	72	49	CPD-293	0,001	65	50498
CPD-259	0,54	14	26	CPD-294	0,02	41	2598
CPD-260	0,08	> 126	> 1681	CPD-295	0,03	18	679
CPD-261	0,39	15	40	CPD-296	0,05	31	605
CPD-262	0,06	71	1099	CPD-297	0,03	22	668
CPD-263	2,18	13	6	CPD-298	0,42	> 116	> 278
CPD-264	0,51	> 124	> 244	CPD-299	0,02	62	3136
CPD-265	0,02	> 124	> 5616	CPD-300	1,29	50	39
CPD-266	0,06	> 124	> 2222	CPD-301	0,08	89	1097
CPD-267	1,30	79	61	CPD-302	0,65	15	23
CPD-268	0,46	15	34	CPD-303	0,52	71	135
CPD-269	0,48	13	28	CPD-305	0,09	> 116	> 1263

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI	Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-307	0,18	> 124	> 702	CPD-338	0,01	> 124	> 16618
CPD-309	0,54	74	138	CPD-339	0,09	19	205
CPD-310	0,06	25	454	CPD-340	0,02	> 119	> 6223
CPD-311	2,58	77	30	CPD-341	0,002	12	6121
CPD-312	4,67	69	15	CPD-343	0,19	> 119	> 637
CPD-313	0,04	58	1464	CPD-344	0,09	94	1054
CPD-314	0,21	50	240	CPD-345	0,21	106	493
CPD-315	0,05	13	265	CPD-346	0,01	54	9945
CPD-316	0,02	29	1180	CPD-347	0,98	6	6
CPD-317	0,58	88	153	CPD-348	0,10	14	151
CPD-318	0,06	54	967	CPD-350	0,01	46	3462
CPD-319	0,12	20	172	CPD-351	0,11	65	605
CPD-320	0,07	> 124	> 1781	CPD-352	0,29	71	247
CPD-321	0,11	33	310	CPD-353	0,10	56	582
CPD-322	0,02	51	2855	CPD-355	0,03	44	1511
CPD-323	0,35	58	166	CPD-356	0,12	13	113
CPD-324	0,01	30	3306	CPD-357	1,35	55	40
CPD-325	0,09	68	731	CPD-358	0,18	63	345
CPD-326	0,001	13	9127	CPD-359	0,10	52	501
CPD-327	0,35	11	33	CPD-360	0,04	> 124	> 3541
CPD-328	0,01	13	1231	CPD-361	0,09	50	586
CPD-329	0,01	41	2980	CPD-362	0,09	41	470
CPD-330	4,63	> 139	> 30	CPD-364	1,12	62	55
CPD-331	0,02	14	736	CPD-365	2,03	12	6
CPD-332	0,04	20	527	CPD-366	0,26	78	293
CPD-333	0,04	90	2078	CPD-367	0,04	> 103	> 2863
CPD-334	0,07	122	1746	CPD-369	0,01	11	1306
CPD-335	0,02	18	909	CPD-370	0,06	66	1152
CPD-336	0,01	> 123	> 8498	CPD-371	0,03	12	389
CPD-337	0,005	15	3237				

Bảng 4 thể hiện kết quả kháng DENV-1, DENV-3 và DENV-4 trong tế bào Vero-B của một số hợp chất theo sáng chế. (Code: Mã; ND: không xác định)

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)
CPD-001	1,60	29,40	4,45	CPD-128	7,50	18,37	ND
CPD-002	0,54	< 0,5	27,20	CPD-130	0,35	1,70	7,42
CPD-004	4,53	8,55	ND	CPD-131	0,25	0,68	4,77
CPD-010	1,29	3,54	5,43	CPD-132	2,45	3,47	ND
CPD-012	4,42	< 0,5	ND	CPD-133	2,25	4,17	ND
CPD-013	0,09	< 0,5	1,81	CPD-137	0,67	3,81	2,78
CPD-019	0,67	2,18	8,38	CPD-138	3,21	6,52	ND
CPD-020	15,08	ND	ND	CPD-139	0,65	0,46	3,81
CPD-025	7,89	12,95	11,76	CPD-142	1,71	3,97	ND
CPD-027	2,10	9,90	3,70	CPD-144	2,89	3,08	ND
CPD-029	2,82	ND	ND	CPD-146	0,69	2,72	4,25
CPD-030	4,80	6,24	13,15	CPD-148	1,65	5,54	2,87
CPD-036	2,43	3,42	5,85	CPD-149	2,88	4,01	5,72
CPD-043	3,38	5,88	4,76	CPD-150	1,28	1,07	8,87
CPD-045	0,64	0,87	11,05	CPD-151	0,53	2,10	4,87
CPD-049	2,21	10,54	2,27	CPD-152	2,05	0,99	5,62
CPD-051	5,76	24,23	32,63	CPD-153	6,26	2,26	3,68
CPD-053	1,64	11,18	7,11	CPD-154	3,92	4,40	9,87
CPD-055	1,86	3,38	4,44	CPD-155	2,94	ND	ND
CPD-056	10,57	69,18	5,92	CPD-156	0,61	2,12	3,37
CPD-067	< 0,5	1,20	ND	CPD-157	1,31	0,85	5,10
CPD-077	1,42	2,07	4,27	CPD-158	2,50	2,19	7,20
CPD-083	0,54	0,71	2,52	CPD-159	1,48	3,16	6,86
CPD-084	< 0,5	2,38	3,09	CPD-173	30,71	ND	ND
CPD-086	0,97	1,05	3,57	CPD-193	23,67	18,93	5,44
CPD-087	6,05	ND	ND	CPD-194	ND	ND	18,69
CPD-092	ND	0,93	6,73	CPD-203	5,09	5,06	5,32
CPD-104	3,85	24,02	14,88	CPD-206	0,37	0,67	1,52
CPD-116	4,19	9,30	ND	CPD-208	ND	6,65	6,95
CPD-118	0,44	3,68	ND	CPD-210	1,03	ND	ND
CPD-119	0,69	1,74	2,91	CPD-212	ND	5,90	2,64
CPD-120	2,31	5,18	ND	CPD-213	0,81	2,54	2,85
CPD-122	3,64	8,25	ND	CPD-214	0,15	0,99	4,16
CPD-123	1,60	2,56	2,64	CPD-219	ND	22,07	ND
CPD-126	2,99	8,50	6,29	CPD-222	1,81	3,27	3,14

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)
CPD-225	ND	2,99	1,16	CPD-289	0,80	0,91	10,22
CPD-226	0,92	0,81	8,64	CPD-291	0,80	0,80	8,67
CPD-227	ND	2,91	7,45	CPD-292	0,83	1,11	7,08
CPD-229	2,81	42,99	7,55	CPD-293	0,06	0,04	1,15
CPD-230	0,35	3,53	2,56	CPD-294	0,23	0,67	7,21
CPD-232	0,85	2,69	1,15	CPD-295	0,34	1,38	6,29
CPD-233	0,22	1,29	3,09	CPD-296	0,99	1,83	3,31
CPD-234	0,76	2,00	4,19	CPD-297	ND	0,57	6,68
CPD-235	0,09	0,27	3,02	CPD-298	2,02	5,79	4,52
CPD-236	0,17	0,31	2,45	CPD-299	0,50	0,78	3,65
CPD-237	ND	ND	8,31	CPD-300	5,29	21,12	4,13
CPD-238	0,54	1,65	10,17	CPD-301	1,12	0,50	4,25
CPD-240	1,20	2,38	8,73	CPD-303	3,26	ND	ND
CPD-241	0,62	0,62	5,69	CPD-305	0,44	1,02	2,56
CPD-242	0,40	0,57	7,87	CPD-307	2,43	ND	11,49
CPD-245	0,70	2,38	3,01	CPD-309	0,62	0,70	2,80
CPD-249	1,13	4,57	1,98	CPD-310	1,11	0,65	9,37
CPD-252	ND	12,56	2,29	CPD-313	0,72	1,11	5,84
CPD-254	0,67	0,80	1,15	CPD-314	1,70	2,80	8,76
CPD-255	0,75	1,66	3,36	CPD-315	0,38	1,01	1,97
CPD-256	6,76	4,49	19,90	CPD-316	0,39	0,32	4,42
CPD-258	ND	ND	9,42	CPD-317	4,13	12,84	10,63
CPD-260	6,63	22,63	5,44	CPD-318	0,22	2,32	10,84
CPD-262	2,33	6,73	8,49	CPD-319	2,84	1,70	2,27
CPD-265	0,29	1,64	4,88	CPD-320	0,96	1,17	9,44
CPD-266	0,70	4,32	3,51	CPD-321	0,40	0,32	2,74
CPD-270	1,57	1,87	ND	CPD-322	0,30	0,32	3,00
CPD-273	0,58	7,66	8,41	CPD-323	3,62	4,99	ND
CPD-278	2,84	13,20	5,80	CPD-324	0,27	0,19	5,32
CPD-279	0,62	0,89	8,66	CPD-325	0,87	1,84	7,16
CPD-281	0,85	5,57	1,12	CPD-326	0,05	0,09	1,89
CPD-282	1,24	3,12	13,13	CPD-327	1,42	4,61	2,25
CPD-283	2,83	7,14	7,89	CPD-328	0,20	0,13	2,84
CPD-285	0,84	2,20	2,31	CPD-329	0,27	0,32	2,92
CPD-288	1,90	2,70	6,33	CPD-331	0,39	0,39	3,28

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	Code	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)
CPD-332	0,72	1,35	2,84	CPD-344	ND	0,79	25,90
CPD-333	0,39	0,49	5,92	CPD-345	ND	1,73	2,94
CPD-334	1,29	0,81	16,77	CPD-346	ND	0,04	1,27
CPD-335	0,32	0,42	2,38	CPD-348	ND	ND	3,75
CPD-336	0,26	0,35	5,77	CPD-350	ND	0,28	3,11
CPD-337	0,09	0,23	0,95	CPD-351	ND	2,02	9,58
CPD-338	0,35	0,25	1,82	CPD-352	ND	3,03	8,60
CPD-339	0,81	0,82	2,93	CPD-353	ND	0,17	7,18
CPD-340	0,18	0,24	6,39	CPD-355	ND	0,30	6,17
CPD-341	ND	0,05	3,36	CPD-359	ND	ND	5,48
CPD-343	ND	3,11	ND	CPD-360	ND	ND	5,78

Bảng 5 thể hiện tác dụng chống lại YFV ở tế bào Vero-B của một số hợp chất ví dụ theo sáng chế. (Code: Mã)

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-001	9,16	43	5
CPD-002	2,81	25	9
CPD-010	< 0,6	12	> 22
CPD-012	< 0,5	12	> 23
CPD-013	0,52	11	20
CPD-019	6,18	56	9
CPD-193	< 0,5	> 133	> 250

Bảng 6 thể hiện tác dụng chống lại DENV-2 ở tế bào A549 của một số ví dụ của hợp chất theo sáng chế. Code: Mã

Code	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)	SI
CPD-010	0,066	16	242
CPD-131	0,008	11	1447
CPD-236	0,019	65	3428
CPD-242	0,010	47	4642
CPD-255	0,029	59	2030
CPD-293	0,003	> 117	> 43103
CPD-294	0,015	61	4048
CPD-320	0,006	> 124	> 22522
CPD-328	0,006	12	2140
CPD-334	0,024	85	3536
CPD-336	0,005	> 123	> 22523
CPD-338	0,026	> 124	> 4808
CPD-340	0,027	> 119	> 4425
CPD-346	0,008	60	7559
CPD-350	0,008	63	7758
CPD-360	0,027	> 124	> 4630

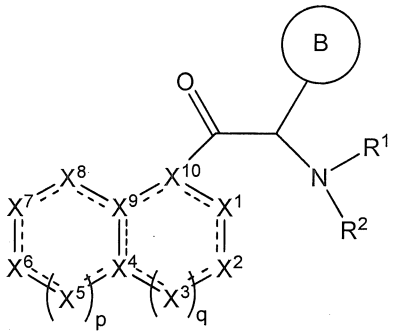
Ví dụ 363: Hoạt tính in vivo của hợp chất theo sáng chế chống lại việc nhiễm dengue

Mô hình virut-huyết dengue ở chuột được mô tả trong Schul W, Liu W, Xu HY, Flamand M, Vasudevan SG. J. Infect Dis. 2007; 95(5):665-74) có thể được sử dụng thể thử nghiệm hiệu quả in vivo của hợp chất. Trong mô hình này, chuột AG129 (thiếu alpha/beta interferon và thụ thể gamma interferon) được tiêm nhiễm vào trong bụng bằng 2 $x10^6$ đơn vị tạo mảng (PFU) của DENV-2 (chủng TSV01) ở ngày 0. Ngay lập tức xử lý chuột bị làm nhiễm (6 hoặc 8 con mỗi nhóm) với hợp chất để thử nghiệm ở một hoặc nhiều liều đã chọn qua tiêm IP, IV hoặc SC hoặc cho uống và tá dược lỏng được dùng làm chất đối chứng ở ba ngày liên tiếp. Ở ngày 4, lấy mẫu máu và chuẩn độ virut được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm mảng. Mô hình gây chết ở chuột AG129 (thiếu alpha/beta interferon và thụ thể gamma interferon) như được mô tả bởi Tan et al (PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(4) và Ann Acad Med Singapore 2011;40:523-32) được thiết lập để thử nghiệm hiệu quả *in vivo* của hợp chất CPD-242. Chuột cái AG129 (B&K Universal, UK), 7-9 tuần tuổi, được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm thí nghiệm (n = 4 hoặc 5 mỗi nhóm): 1 nhóm bị nhiễm chỉ nhận được tá dược lỏng và 2 nhóm bị nhiễm được xử lý bằng hợp chất thí nghiệm CPD-242 (60 mg/kg/ngày, sc, hai lần mỗi ngày, hòa tan trong DMSO 10%, Solutol 5% trong nước muối (0,9%)) hoặc bằng hợp chất tham khảo Celgosivir (100 mg/kg/ngày; ip, hai lần mỗi ngày, hòa tan trong NaCl 0,9%). Chuột được cấy dưới da ở ngày 0 bằng 1 $x10^7$ đơn vị tạo mảng (PFU) của chủng DENV-2 không được làm thích ứng với chuột D2Y98P, chủng nguy

cơ nhiễm cao ở chuột AG129, kết quả là bị bệnh nghiêm trọng và thậm chí chết trong 2 ngày. Chuột bị nhiễm lần lượt được điều trị bằng BID trong 17 ngày liên tiếp hoặc tá dược lỏng, Celgosivir hoặc CPD-242. Chuột được gây chết ngay khi chúng có dấu hiệu bị liệt do virut và/hoặc mất hơn >=30 % trọng lượng. Kết quả thu được ở thí nghiệm *in vivo* này được thể hiện trong Fig. 1 và được chỉ rõ trong điều trị chuột AG129 bị nhiễm dengue có CPD-242 dẫn đến làm chậm đáng kể (p: 0,0017) ở những trường hợp bị nhiễm virut (ngày gây chết được nêu).

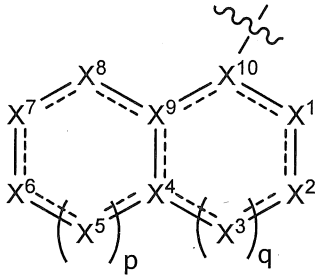
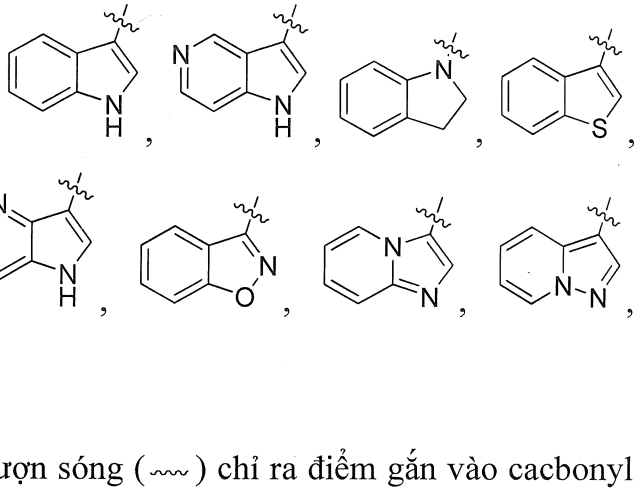
YÊU CẦU BẢO HỘ

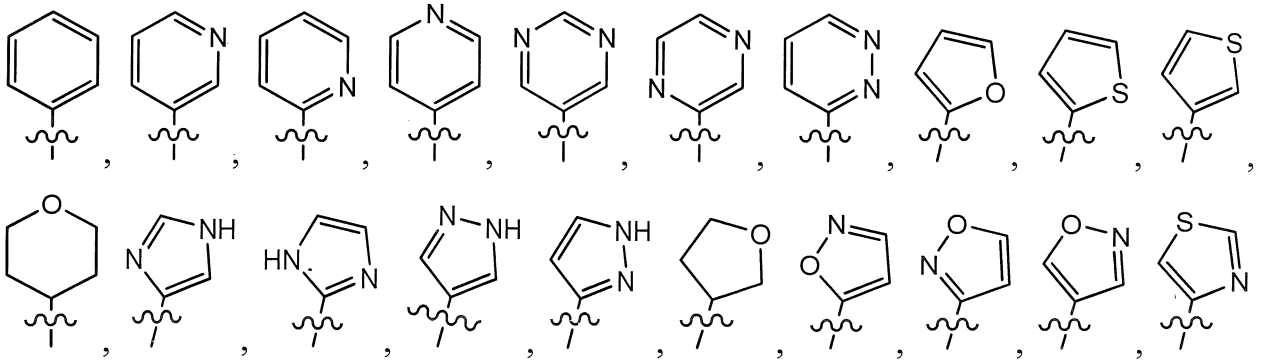
1. Hợp chất có công thức (B)

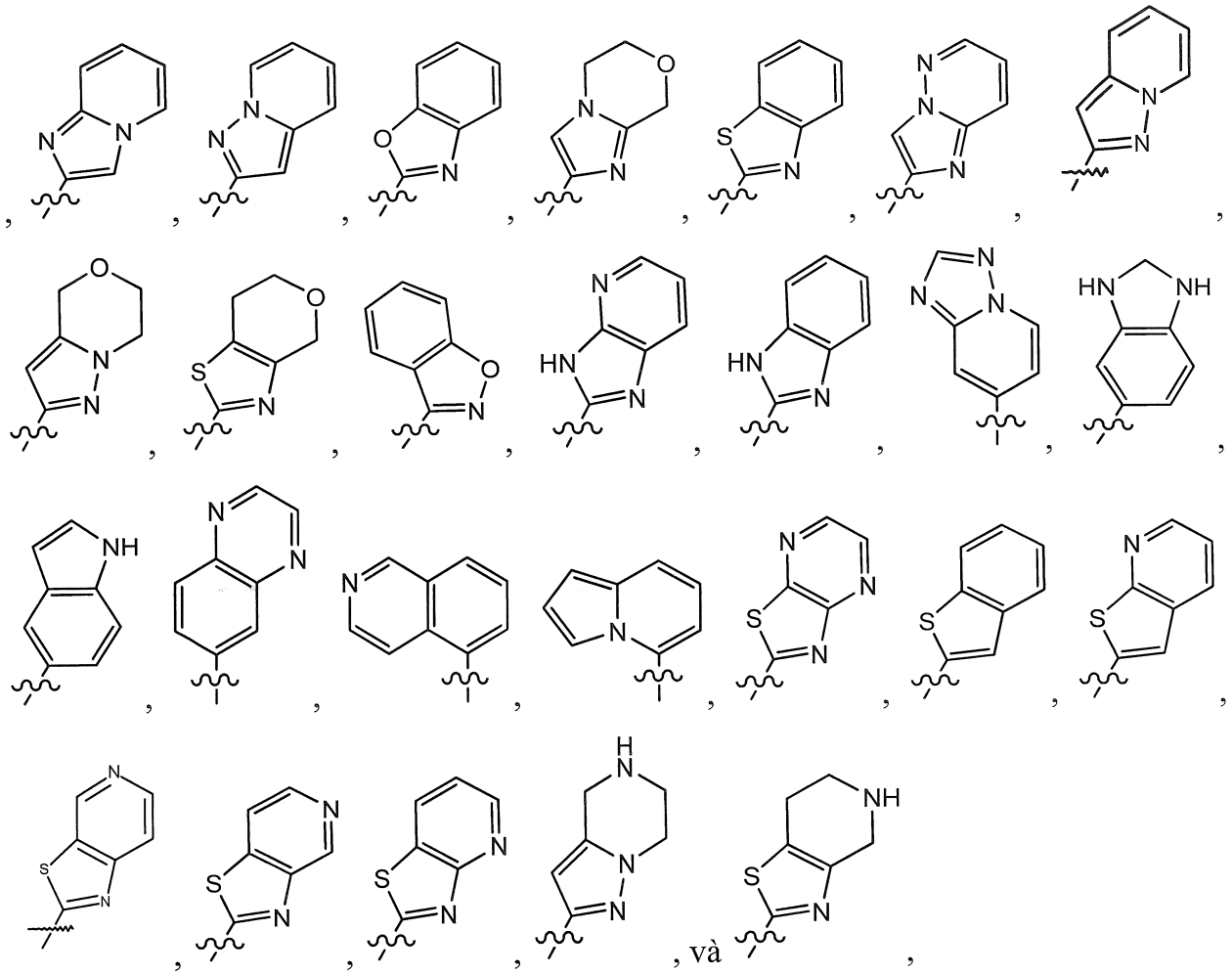


(B)

trong đó

- gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ 



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH,

=S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -$C(O)OC_{1-6}$alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, -$NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -$C(O)OC_{1-6}$alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

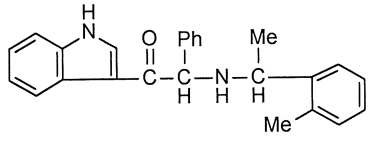
với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr.

1014535-82-0);

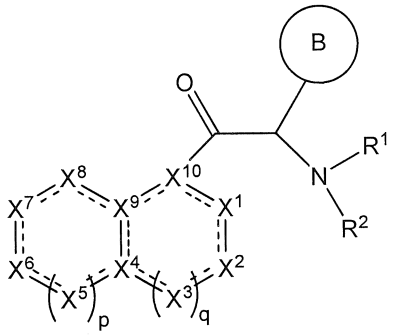
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;

- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc



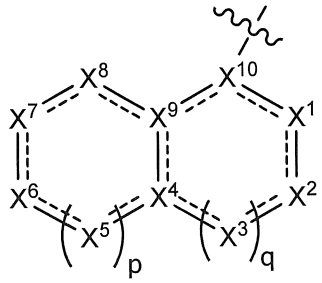
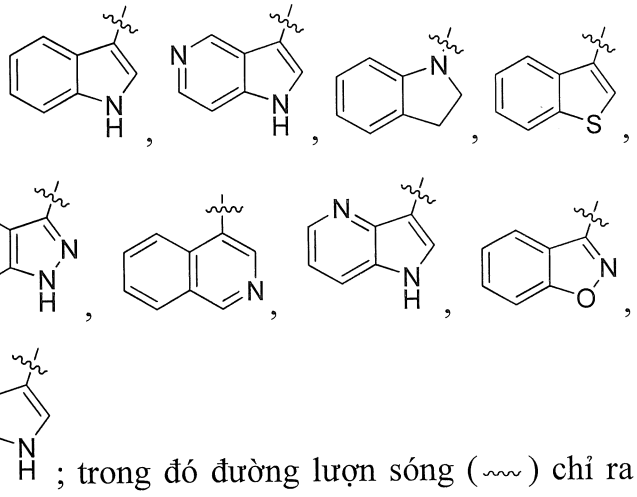
.

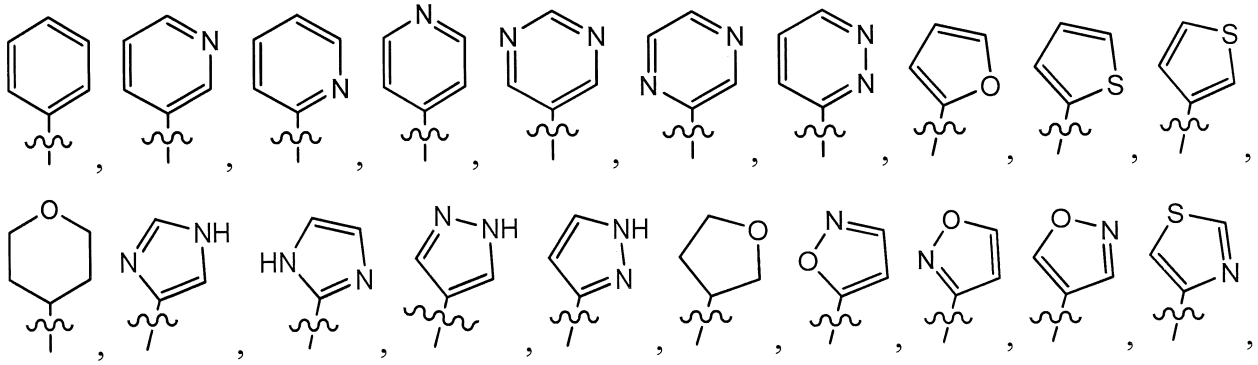
2. Hợp chất có công thức (B)

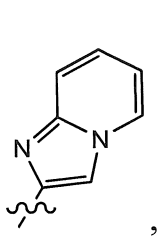
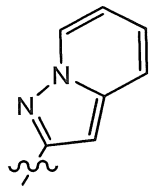
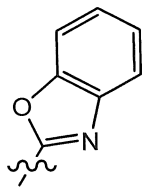


(B)

trong đó

- gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ 

$C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, -O-C(=O)Z^3, =O, $-SZ^2$, =S, -S(=O)Z^2, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18

nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

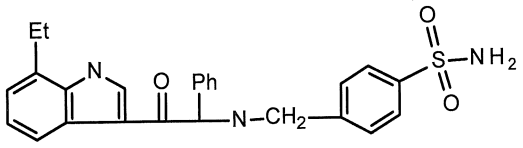
thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

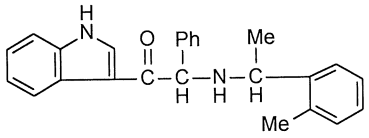
với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit;
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit;
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon;
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon;
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon;
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon;
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon;
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon;

- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit;
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on;
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon;
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;

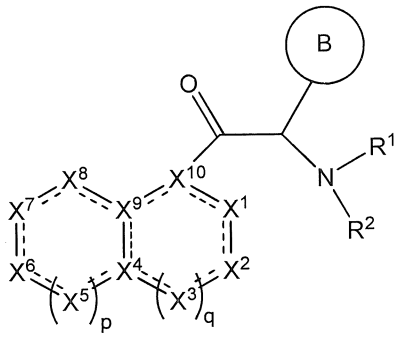
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;



; hoặc 

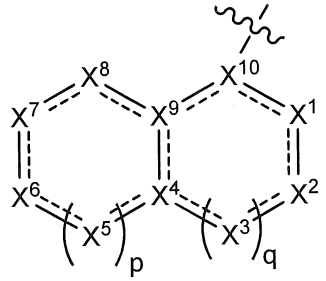
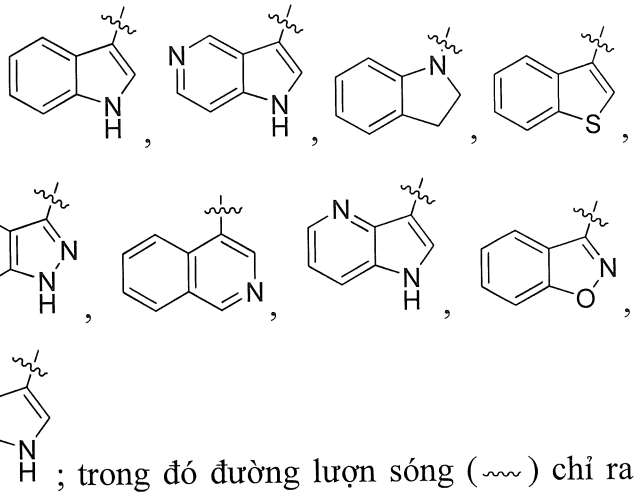
.

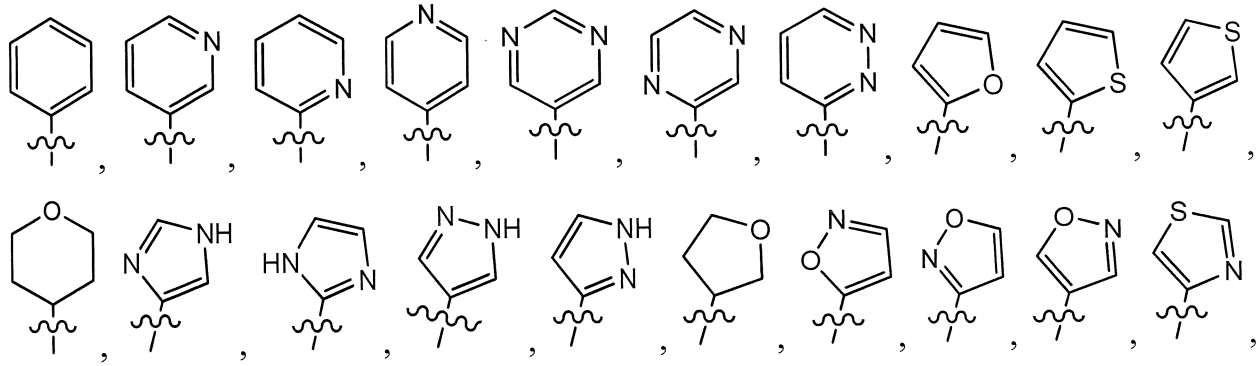
3. Hợp chất có công thức (B)

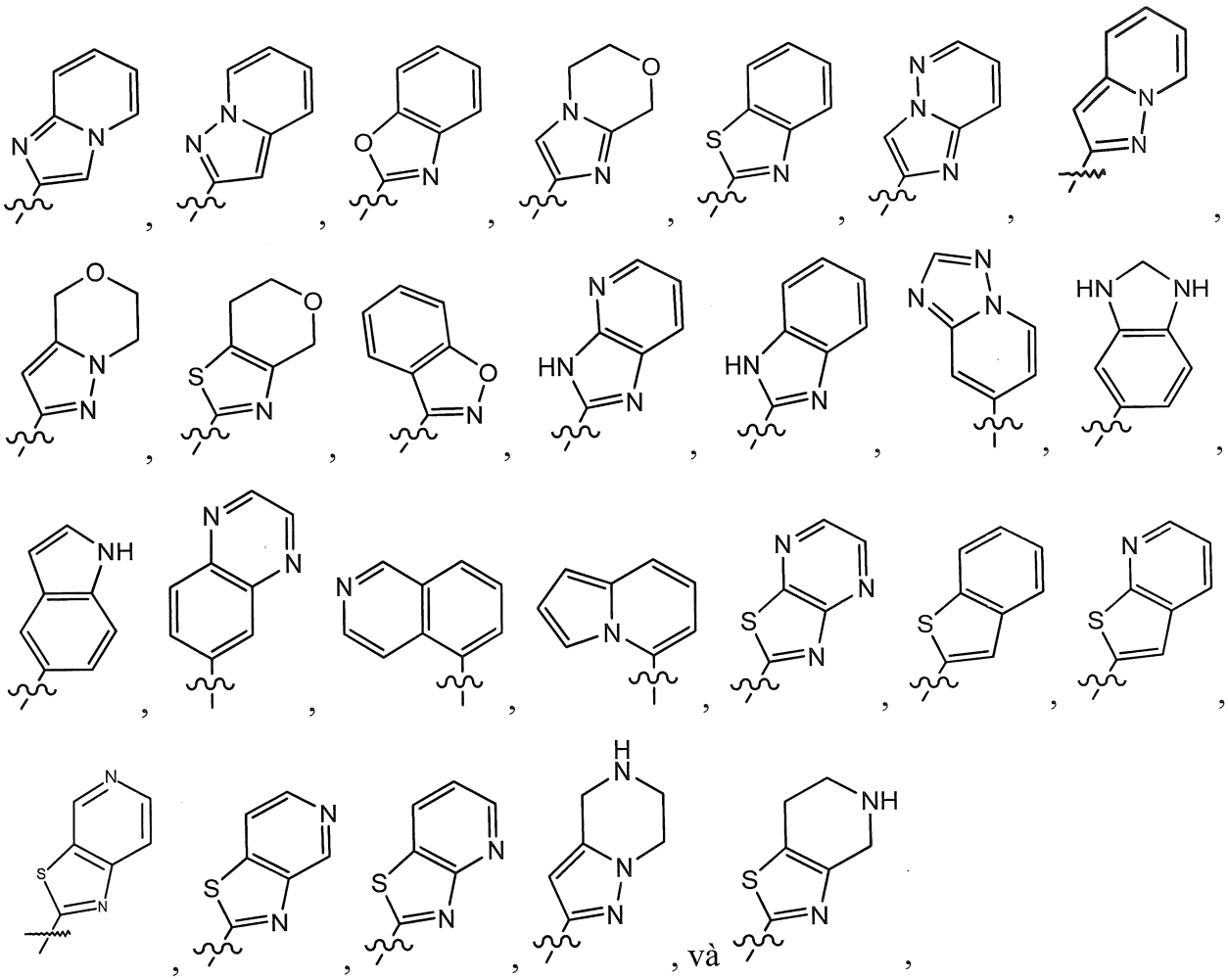


(B)

trong đó

- gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ 



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, không được thế;

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -

$C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$; $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, $C_{1-6}alkyl$, $heteroC_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng-$C_{1-6}alkyl$;

và trong đó $C_{1-6}alkyl$, $heteroC_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng-$C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}alkyl$, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$; $-S(O)_2C_{1-4}alkyl$, và $-O-C_{1-6}alkyl$;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng-$C_{1-6}alkyl$;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, aryl, dị vòng, và dị vòng-$C_{1-6}alkyl$ đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, $-O-C_{1-6}alkyl$, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}alkyl$, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}alkyl$, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng;

trong đó $C_{1-6}alkyl$, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ $C_{1-6}alkyl$ và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, $C_{1-6}alkyl$, aryl, $C_{3-7}xycloalkyl$, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt

nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, $-C(=O)OH$, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là

muối dược dụng) của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl.

6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó

- mỗi Z^1, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl,

aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, xyano, -$C(=O)Z^3$, -$C(=O)OZ^2$, -$C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

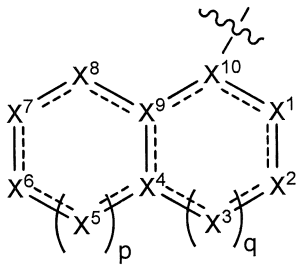
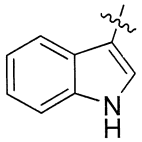
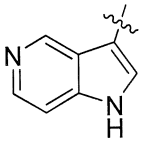
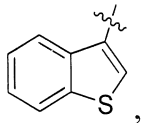
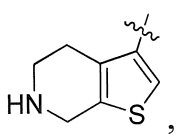
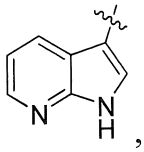
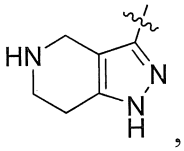
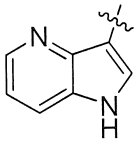
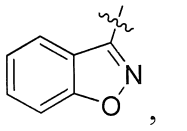
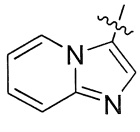
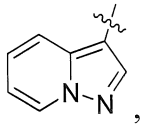
trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

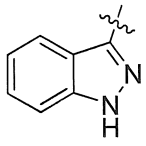
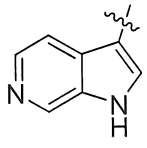
- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

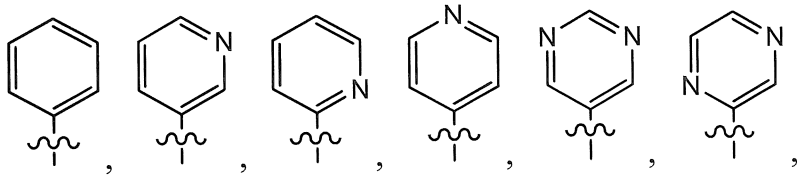
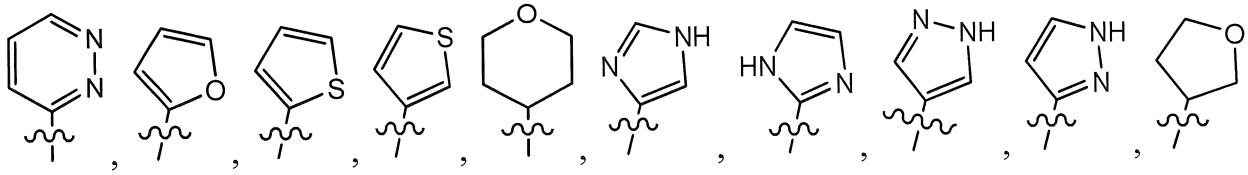
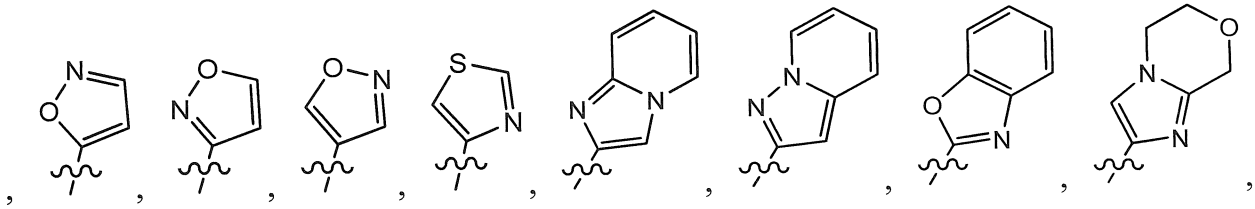
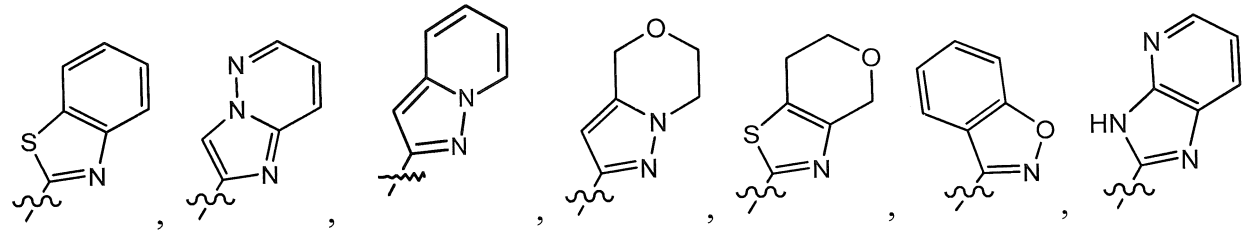
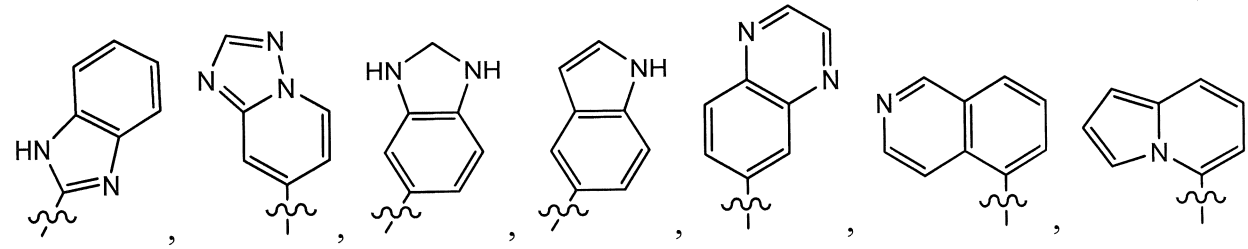
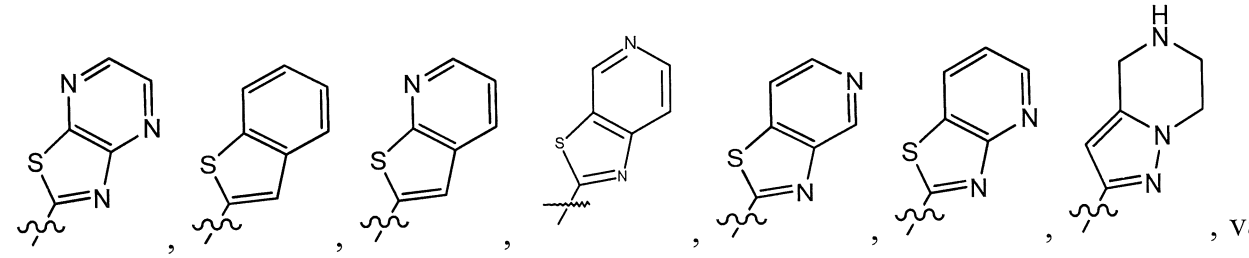
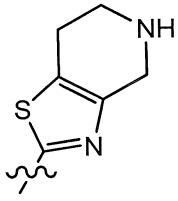
trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl.

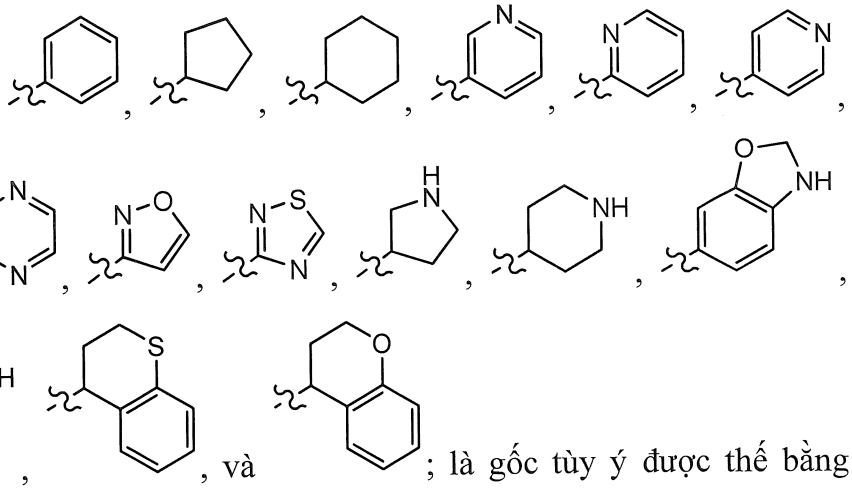
7. Hợp chất có công thức (B) theo điểm 1 hoặc 3, trong đó

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 , và  ; trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai

hoặc ba Z^{1a};

- R^1 là gốc được chọn từ  ; là gốc tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- Z^{1b}, được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

  và trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH,, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- R^2 là hydro;
- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

  trong đó aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;
- Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

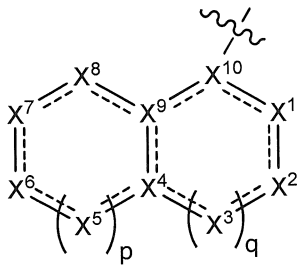
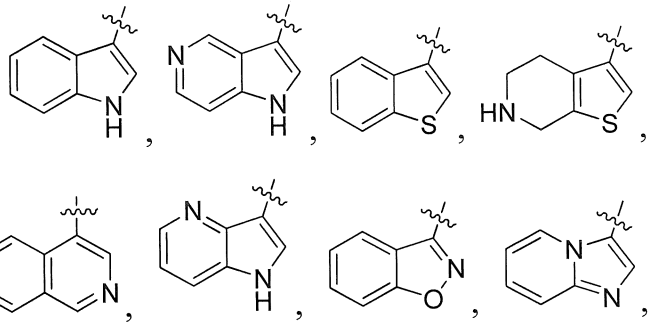
  trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -

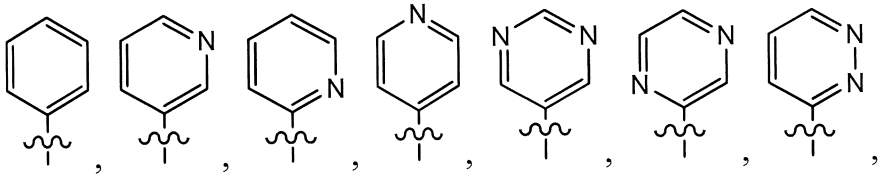
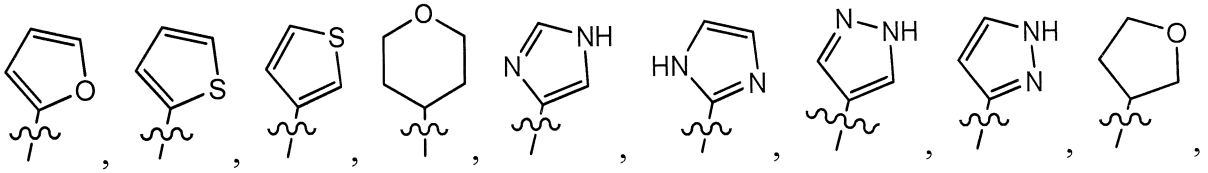
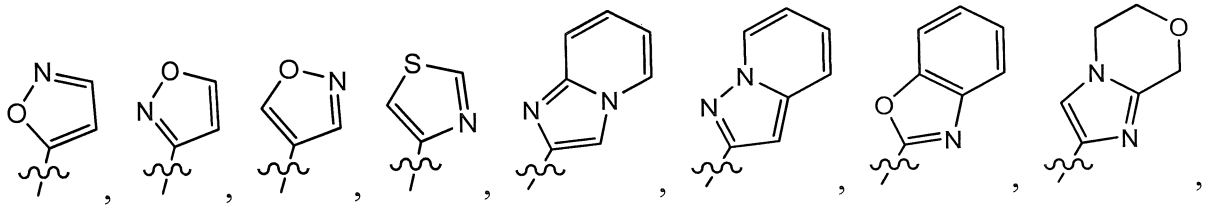
C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

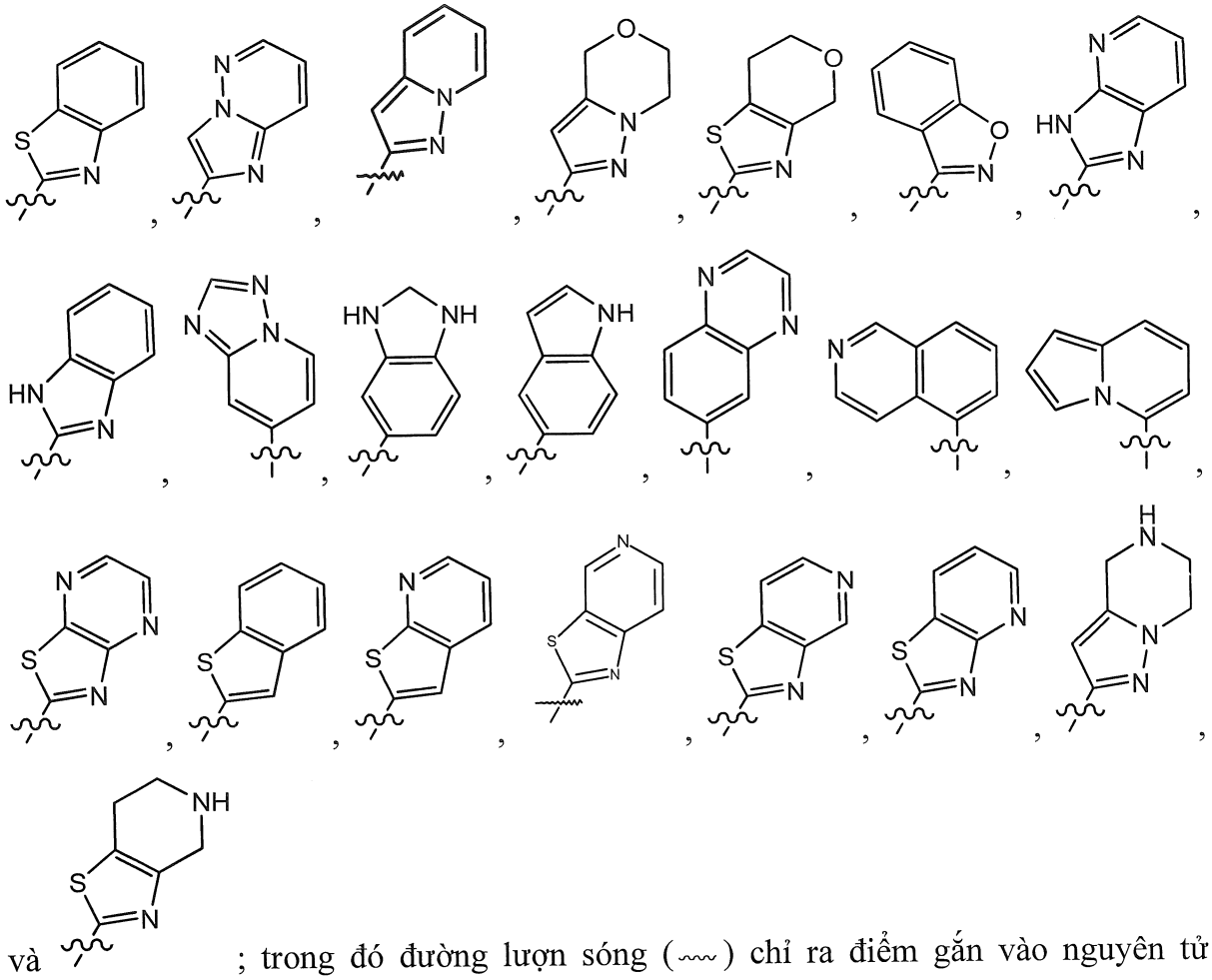
- Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;
  trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl.

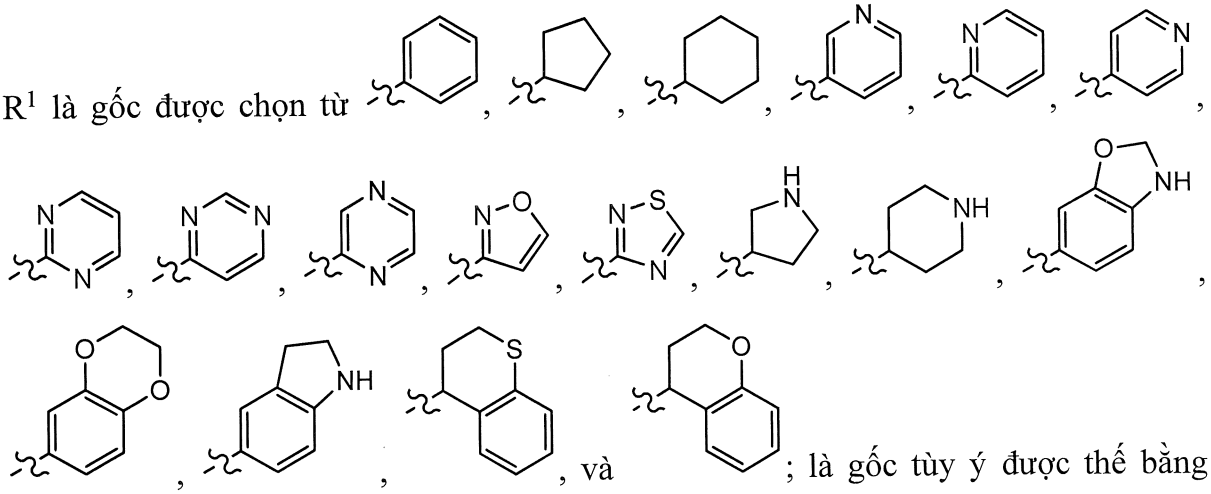
8. Hợp chất có công thức (B) theo điểm 2 hoặc 5, trong đó

- gốc  được chọn từ  ; trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ 





và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 là gốc được chọn từ  ; là gốc tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};
- R^2 là hydro;
- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-}

$_{6}$alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, -NZ^4Z^5, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

  trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

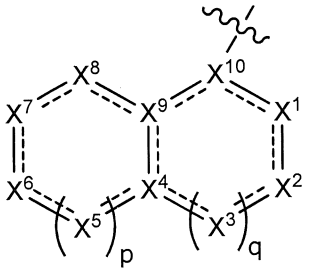
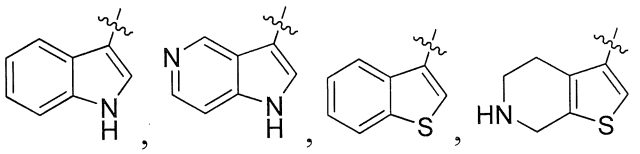
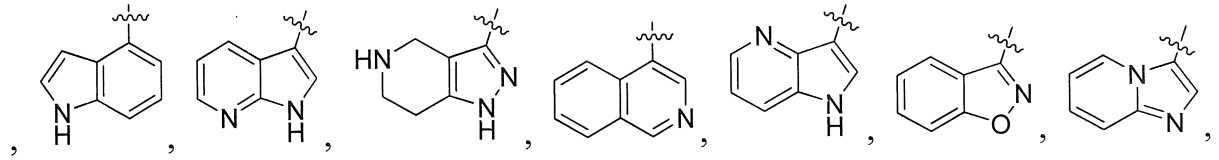
  trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

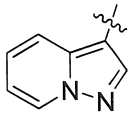
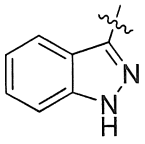
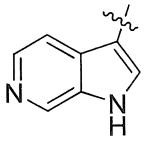
- Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

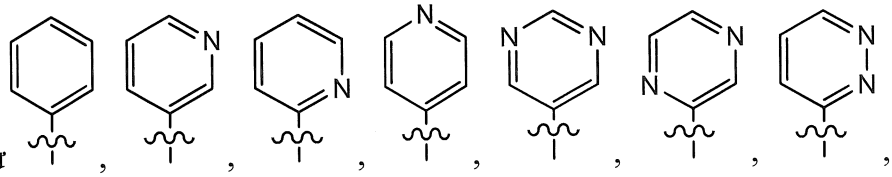
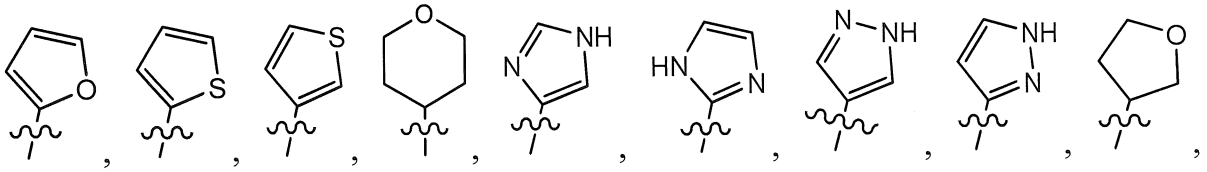
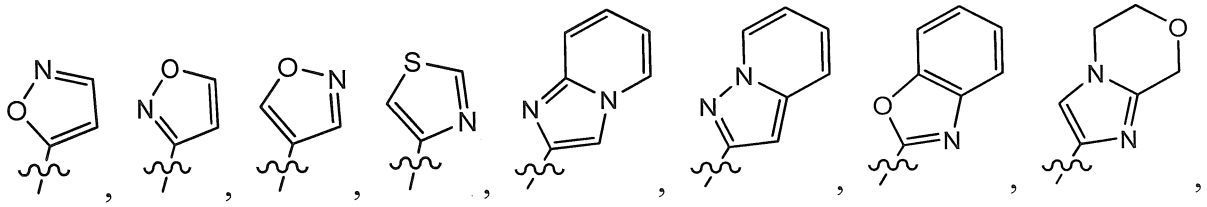
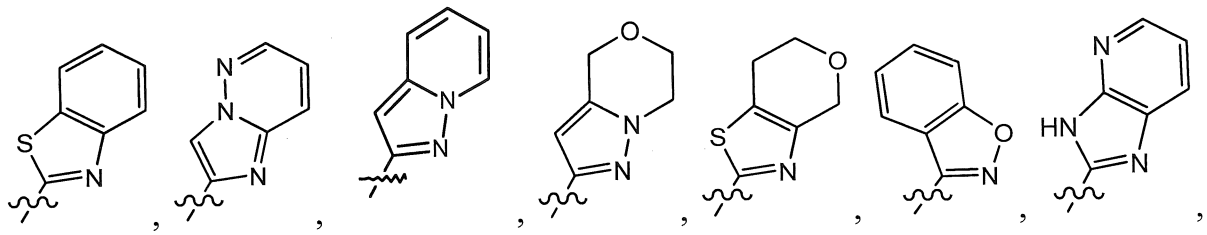
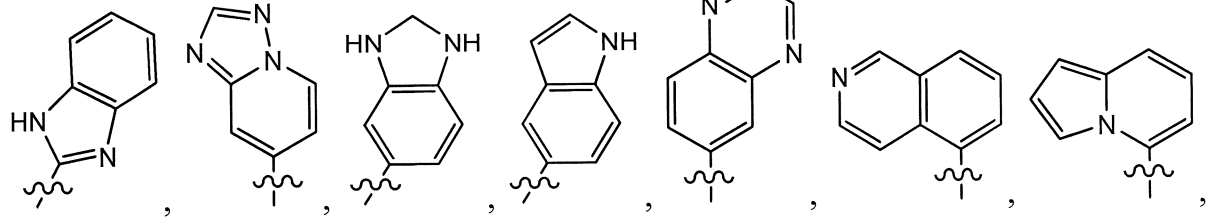
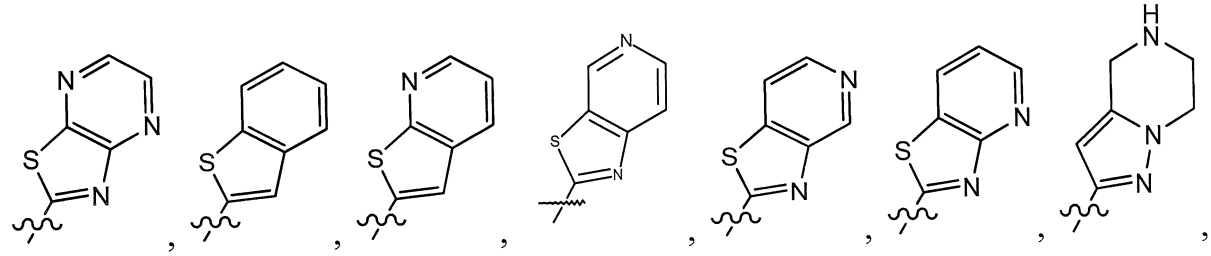
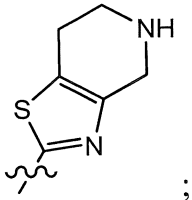
  trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl.

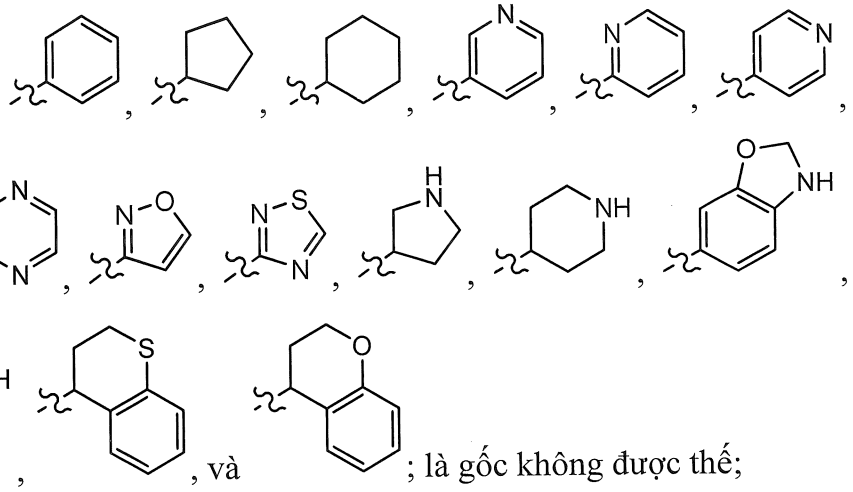
9. Hợp chất có công thức (B) theo điểm 3 hoặc 6, trong đó

- gốc  được chọn từ  ,  ,



, và 
; trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ 
, 
, 
, 
, 
, 
và 
; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai

hoặc ba Z^{1a};

- R^1 là gốc được chọn từ  ; là gốc không được thế;
- R^2 là hydro;
- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

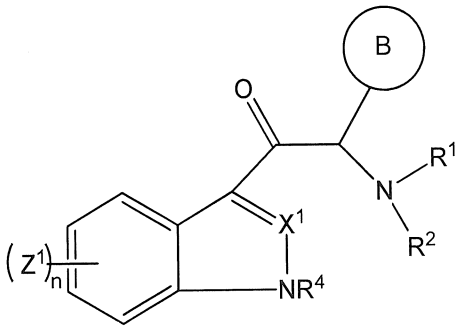
  trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;
- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

  trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, -O-C(O)Me, xyano, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;
- Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

  trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;
  trong đó C_{1-6}alkyl và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl.

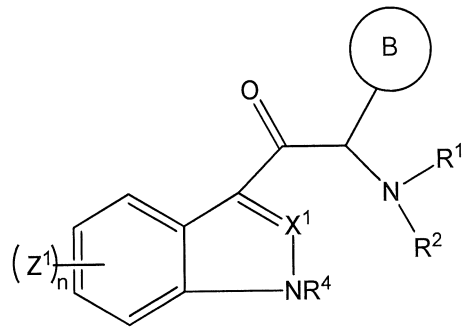
10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 4, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (G),



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, X^1, Z^1, và R^4 được xác định theo điểm 1 hoặc 4, R^4 là hydro và X^1 là N hoặc CH, và n được chọn từ 0.

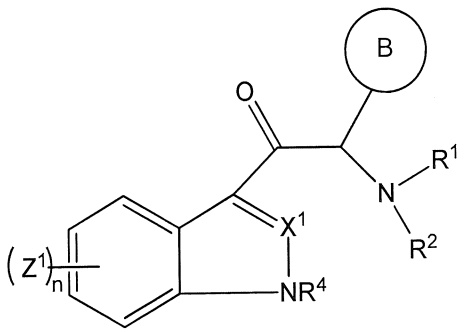
11. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 5, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (G),



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, X^1, và Z^1, được xác định theo điểm 2 hoặc 5, R^4 là hydro và X^1 là N hoặc CH, và n được chọn từ 0; 1; 2 và 3.

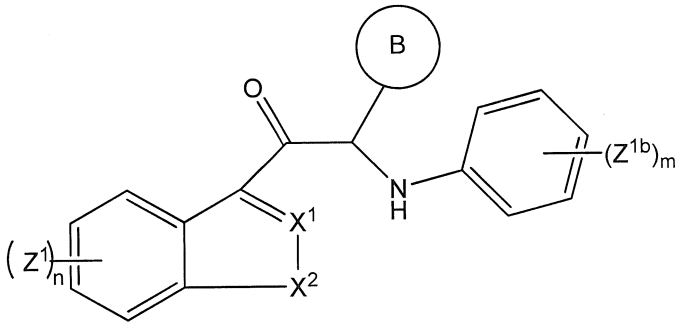
12. Hợp chất theo điểm 3 hoặc 6, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (G),



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, X^1, và Z^1, được xác định theo điểm 3 hoặc 6, R^4 là hydro và X^1 là N hoặc CH, và n được chọn từ 1; 2 và 3.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 4, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (H),



(H)

trong đó

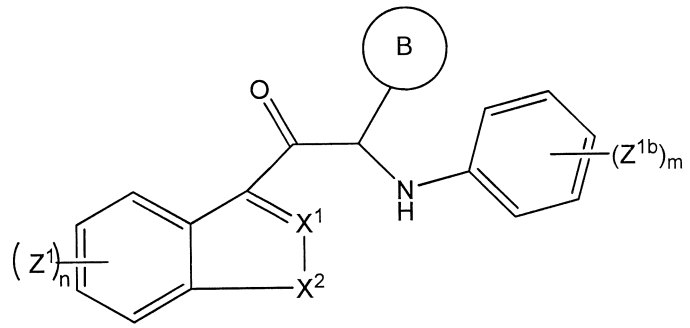
- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 4;
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3;
- n là 0; và
-

  trong đó X^2 là NH và X^1 là CH hoặc N, hoặc

  X^2 là S và X^1 là CH, hoặc

- X^2 là O và X^1 là N.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 hoặc 5, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (H),



(H)

trong đó

- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm 2 hoặc 5,

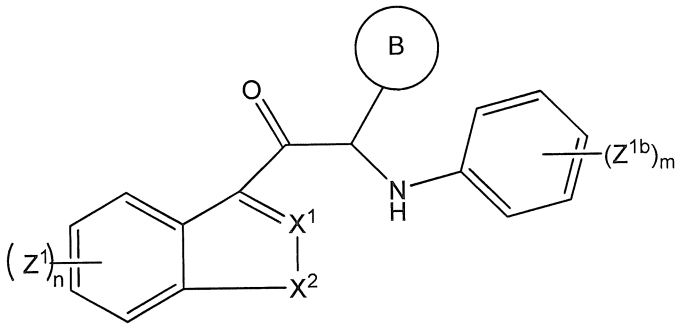
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3;
- n được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và

trong đó X^2 là NH và X^1 là CH hoặc N, hoặc

X^2 là S và X^1 là CH, hoặc

X^2 là O và X^1 là N.

15. Hợp chất theo điểm 3 hoặc 6, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (H),



(H)

trong đó

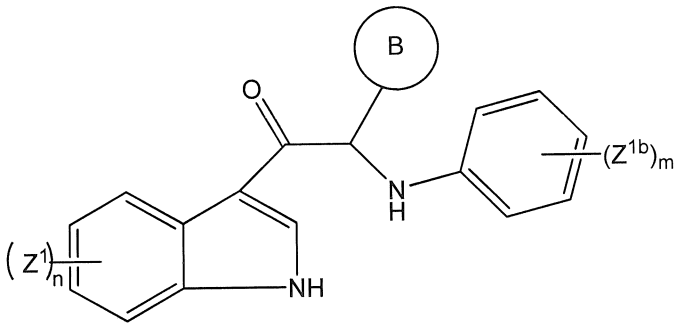
- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm 3 hoặc 6,
- m là 0;
- n được chọn từ 1, 2, và 3; và

trong đó X^2 là NH và X^1 là CH hoặc N, hoặc

X^2 là S và X^1 là CH, hoặc

X^2 là O và X^1 là N.

16. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 4, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (I),

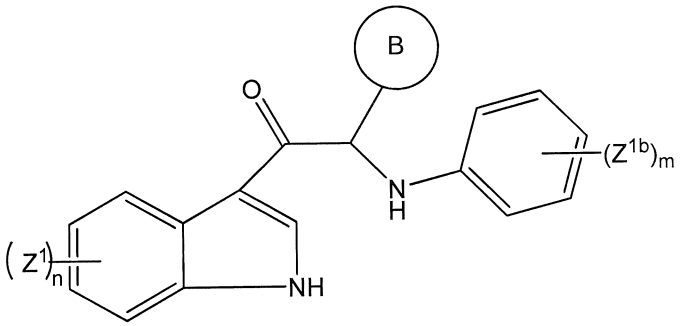


(I)

trong đó

- mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 4;
- vòng B được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 4;
- n là 0; và
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

17. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 5, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (I),

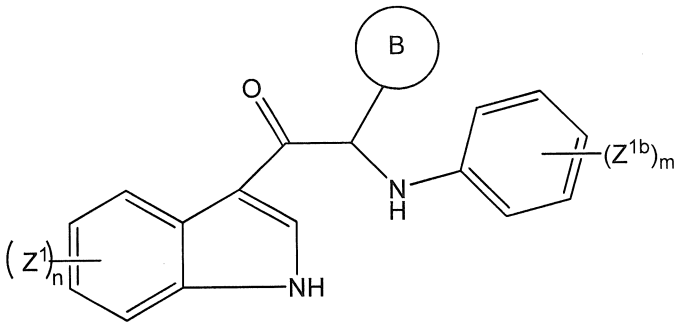


(I)

trong đó

- mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm 2 hoặc 5;
- vòng B được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 hoặc 5;
- n được chọn từ 0, 1, 2, và 3; và
- m được chọn từ 0, 1, 2, và 3.

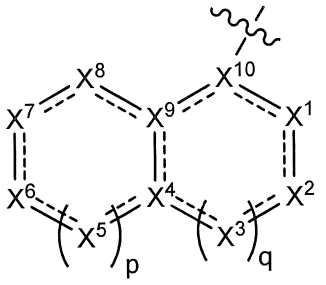
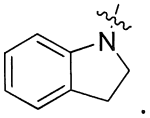
18. Hợp chất theo điểm 3 hoặc 6, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (I),



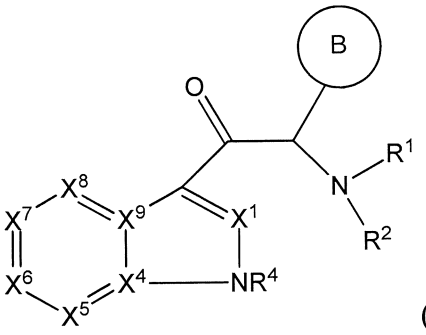
(I)

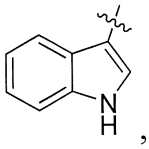
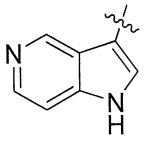
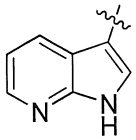
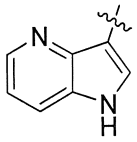
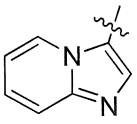
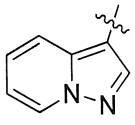
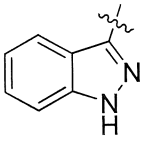
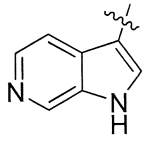
trong đó

- mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được xác định theo điểm 3 hoặc 6;
- vòng B được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 3 hoặc 6;
- n được chọn từ 1, 2, và 3; và
- m là 0.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó gốc  là  .

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hợp chất này có cấu trúc theo công thức (F1)

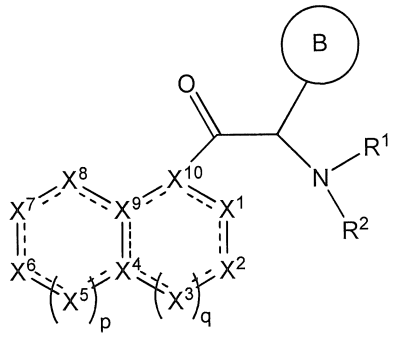


(F1), và gốc hai vòng được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, trong đó nguyên tử cacbon được thế bằng vòng B là có cấu hình R.

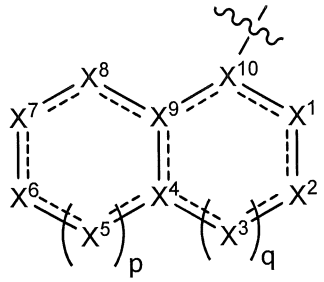
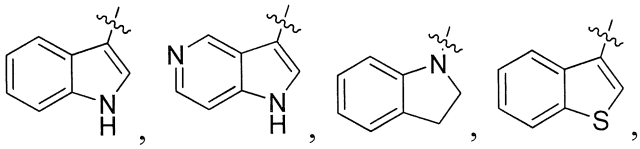
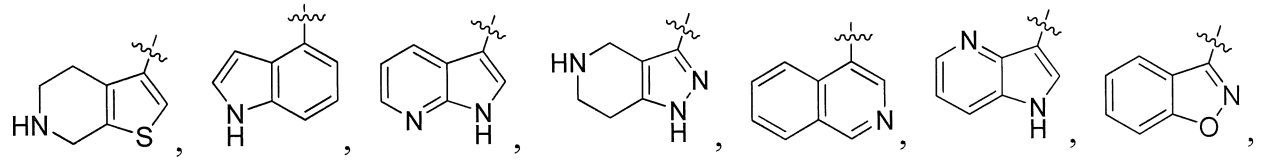
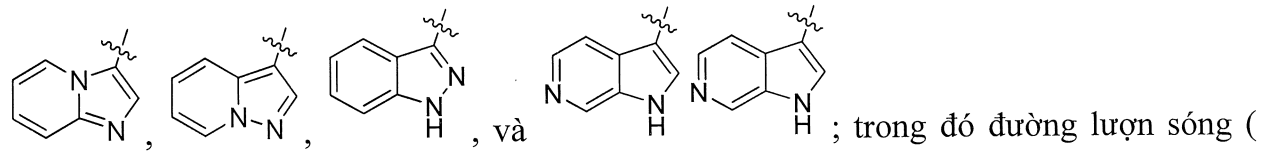
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-20, trong đó nguyên tử cacbon được thế bằng vòng B là có cấu hình S.

23. Hợp chất có công thức (B),

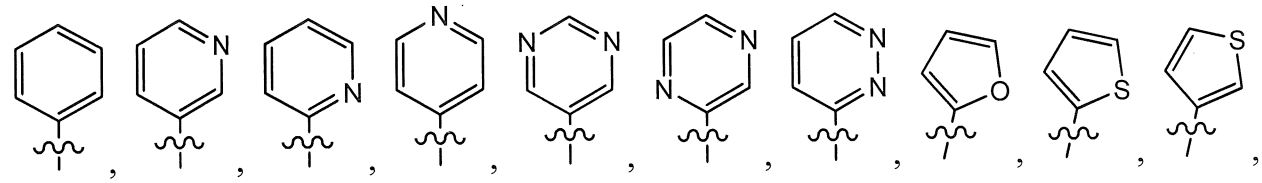


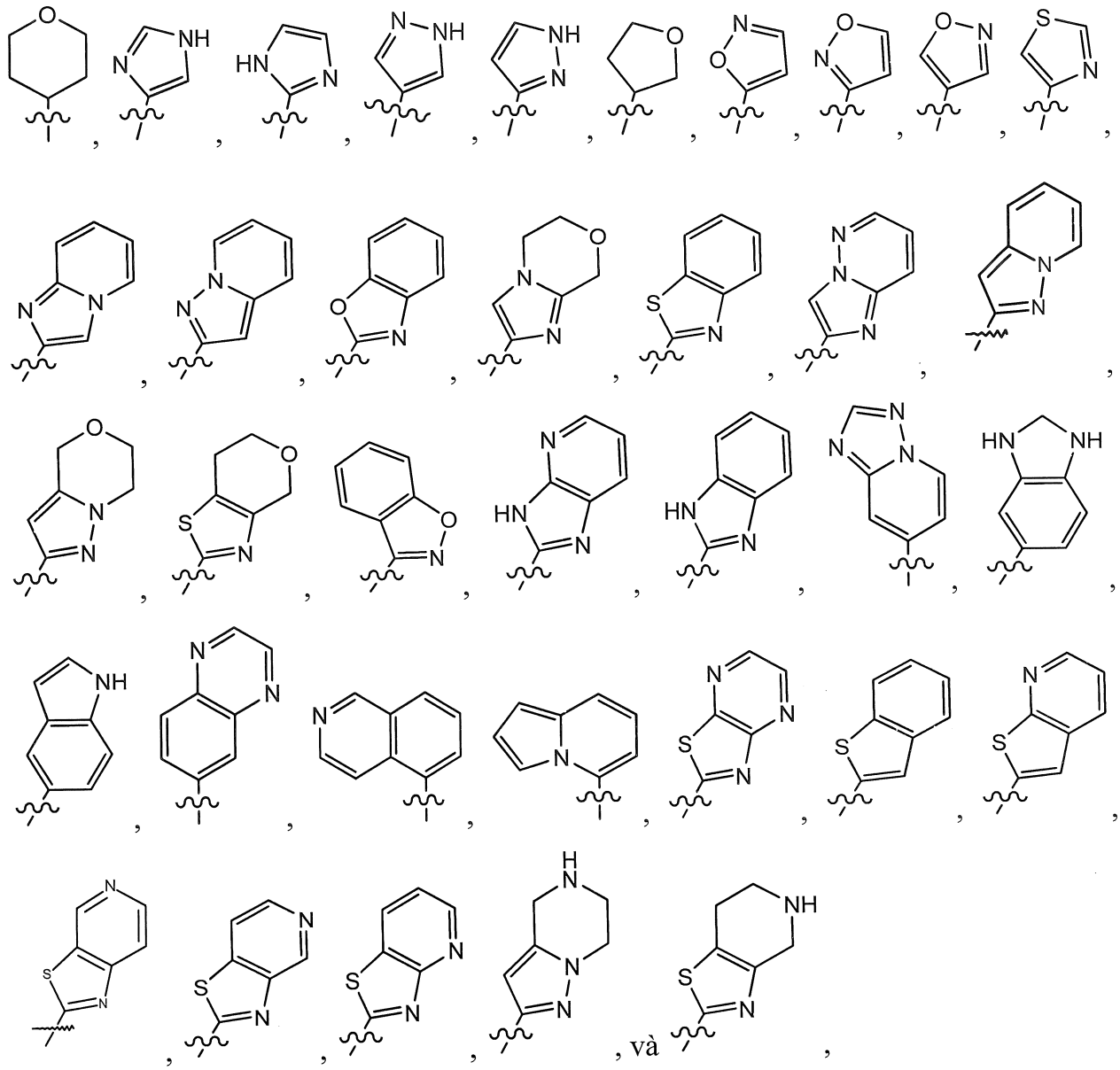
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkylaryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkylaryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -

$C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-$C(=O)Z^3$, =O, -SZ^2, =S, -$S(=O)Z^2$, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, -$NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -$C(=O)Z^3$, -$C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-

metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS

nr. 1015662-06-2);

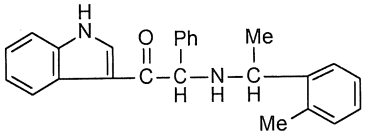
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr.

875166-36-2);

- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-

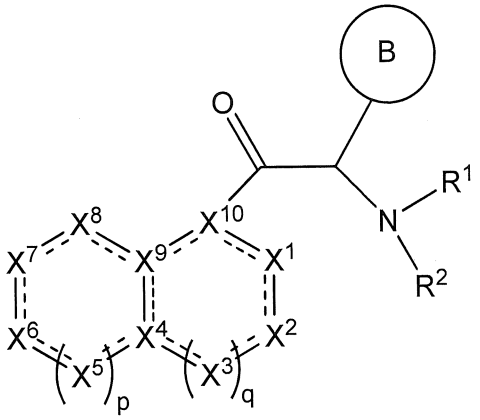
phenyletanon

- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)phenyl]amino)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl]amino)-2-phenyletanon; hoặc



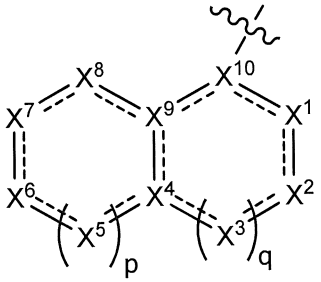
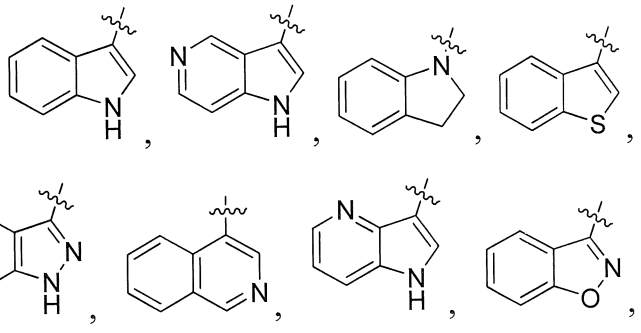
để sử dụng làm thuốc.

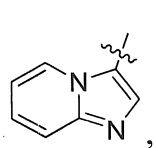
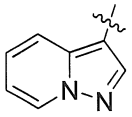
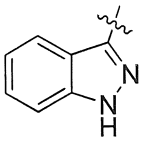
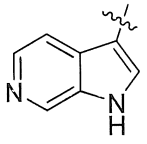
24. Hợp chất có công thức (B),



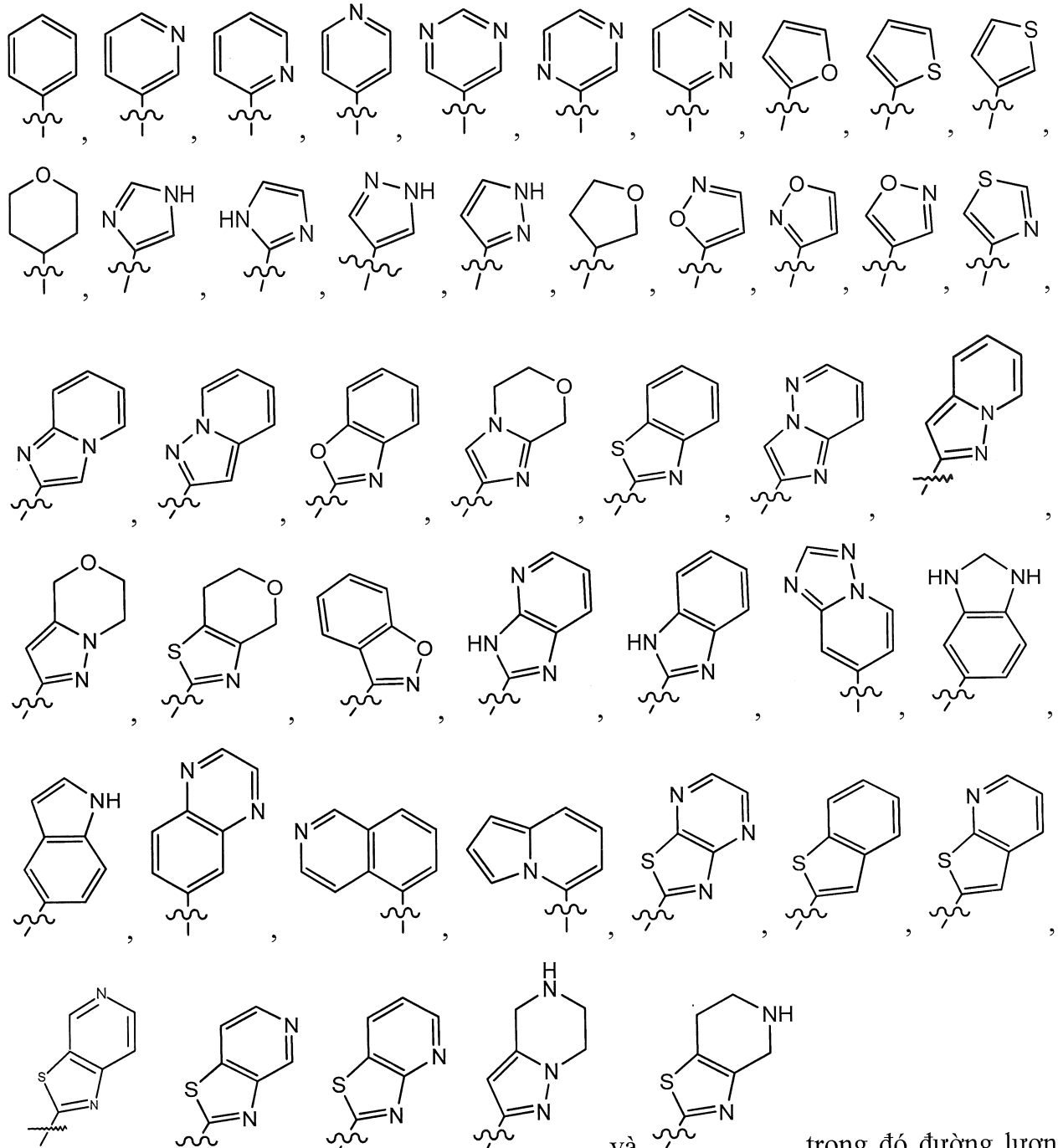
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ 




và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ



và ,trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

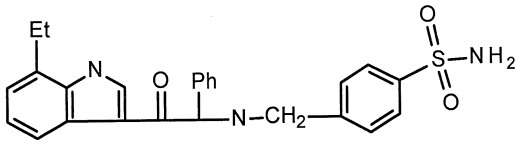
- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);

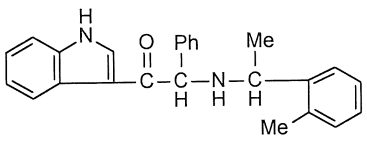
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr.

924712-67-4);

- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
-
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

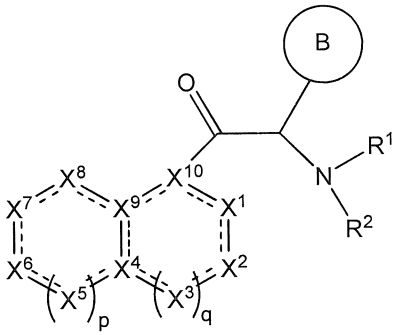




; hoặc

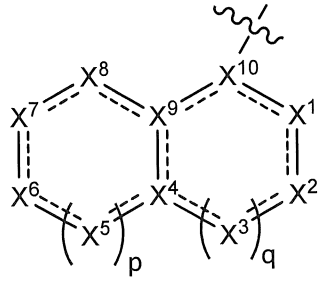
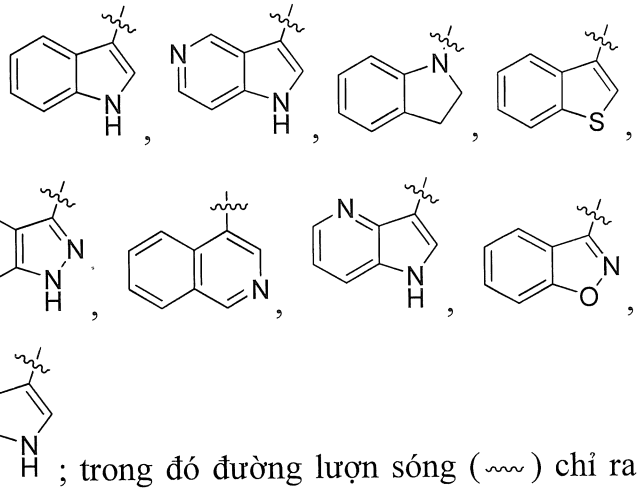
để sử dụng làm thuốc.

25. Hợp chất có công thức (B),

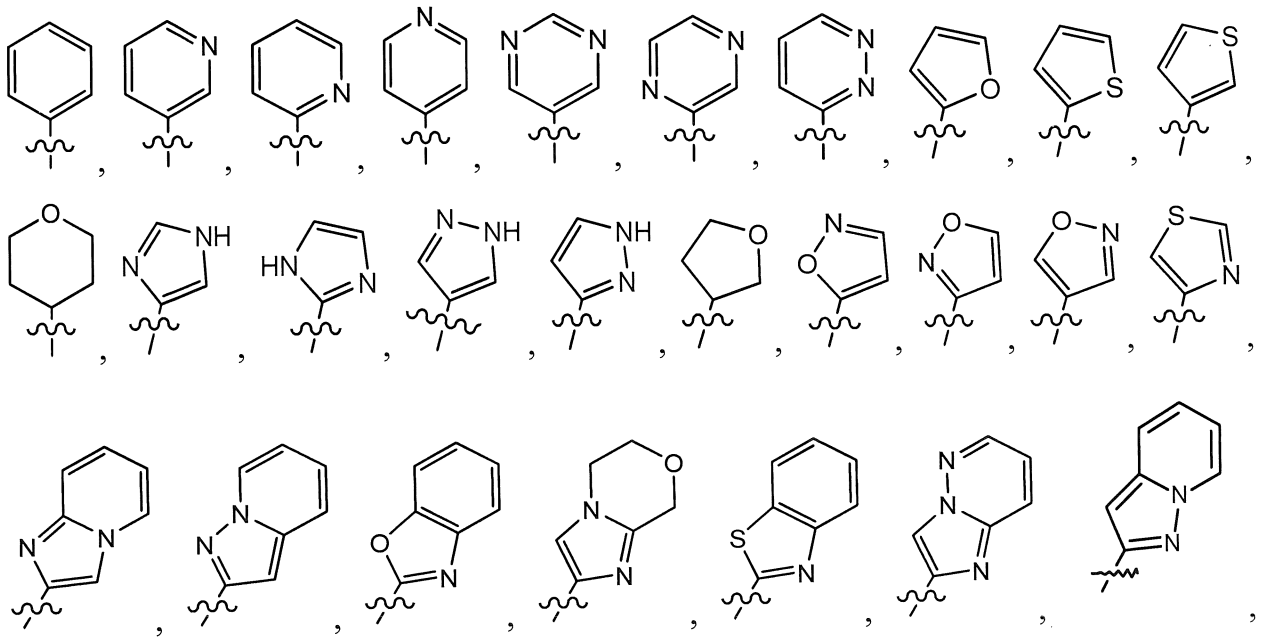


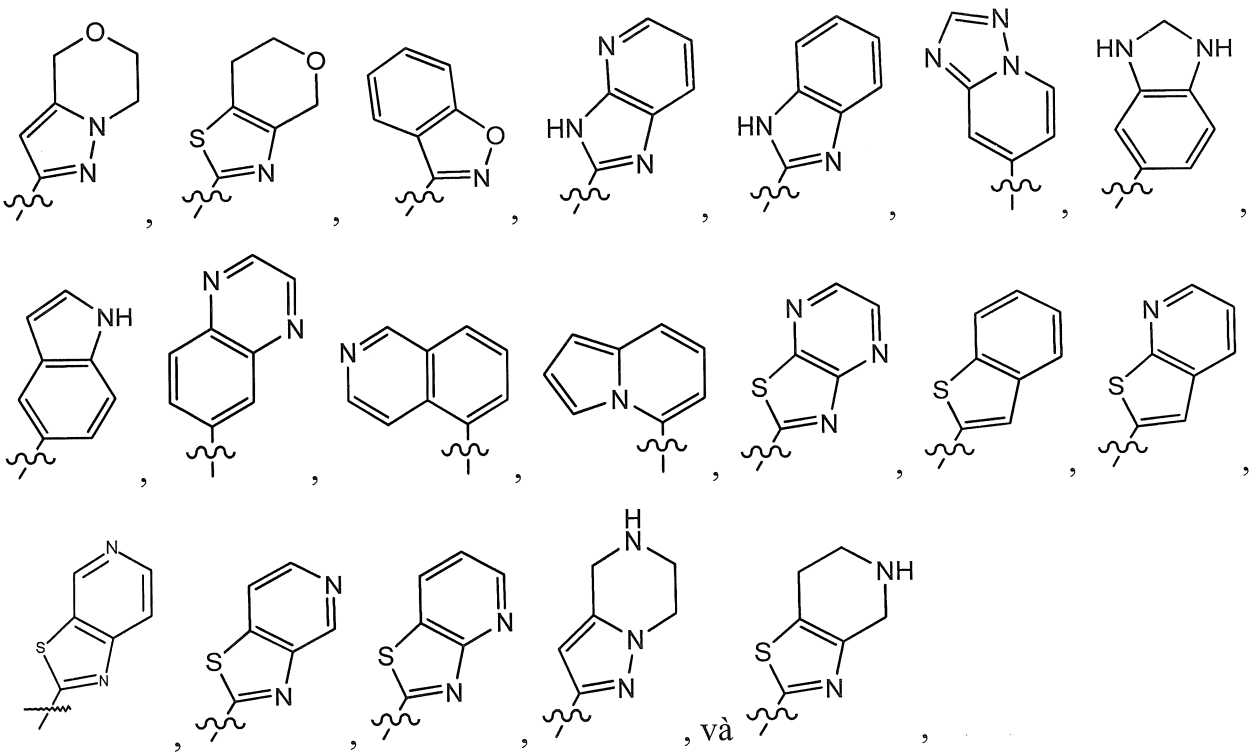
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, không được thế;

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, -

$C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

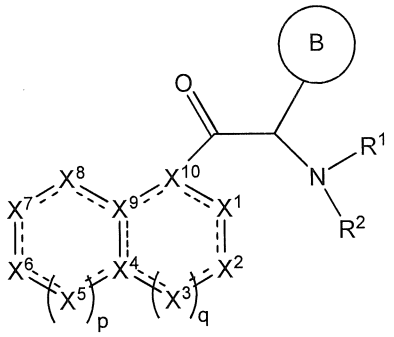
trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu;

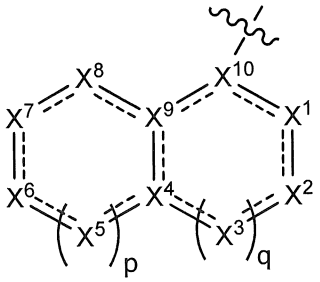
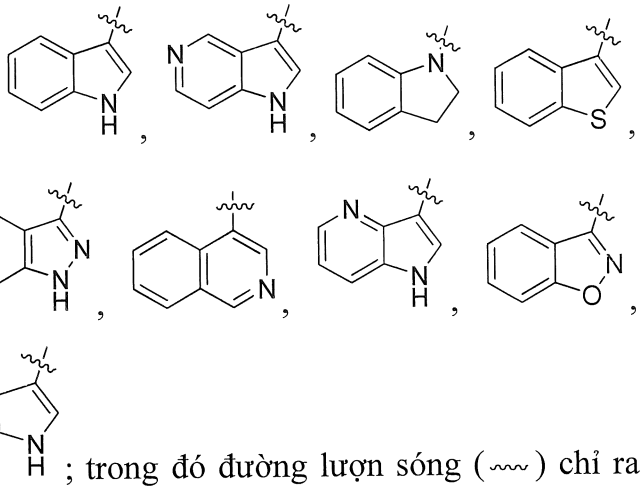
để sử dụng làm thuốc.

26. Hợp chất có công thức (B),

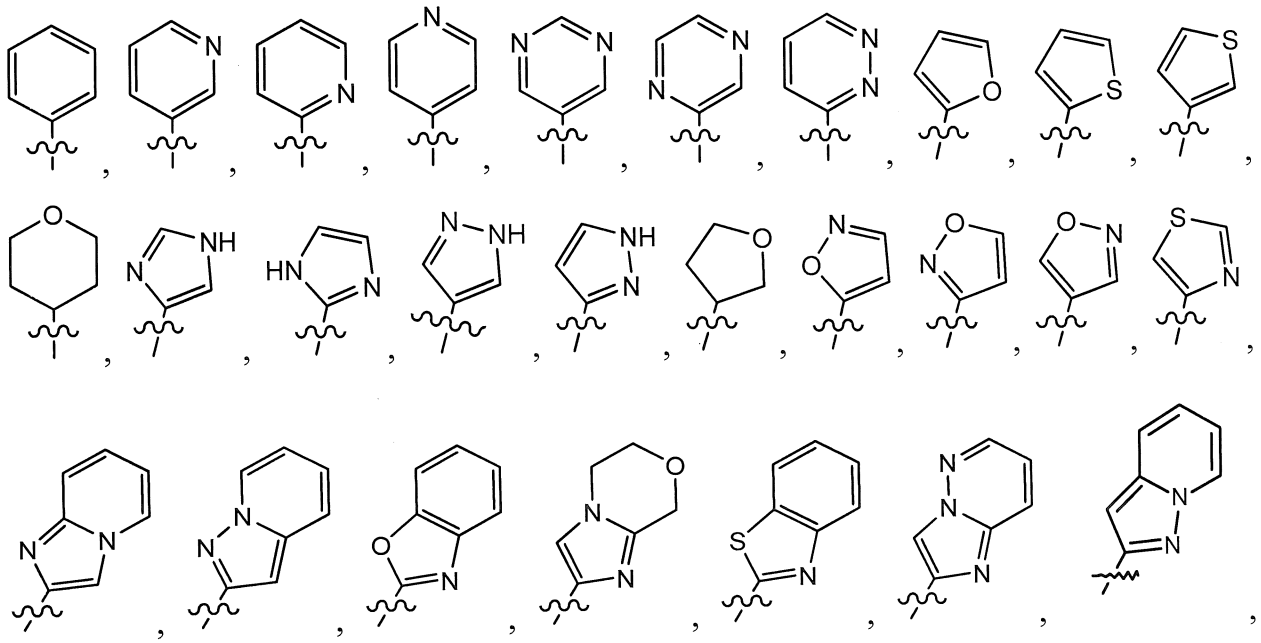


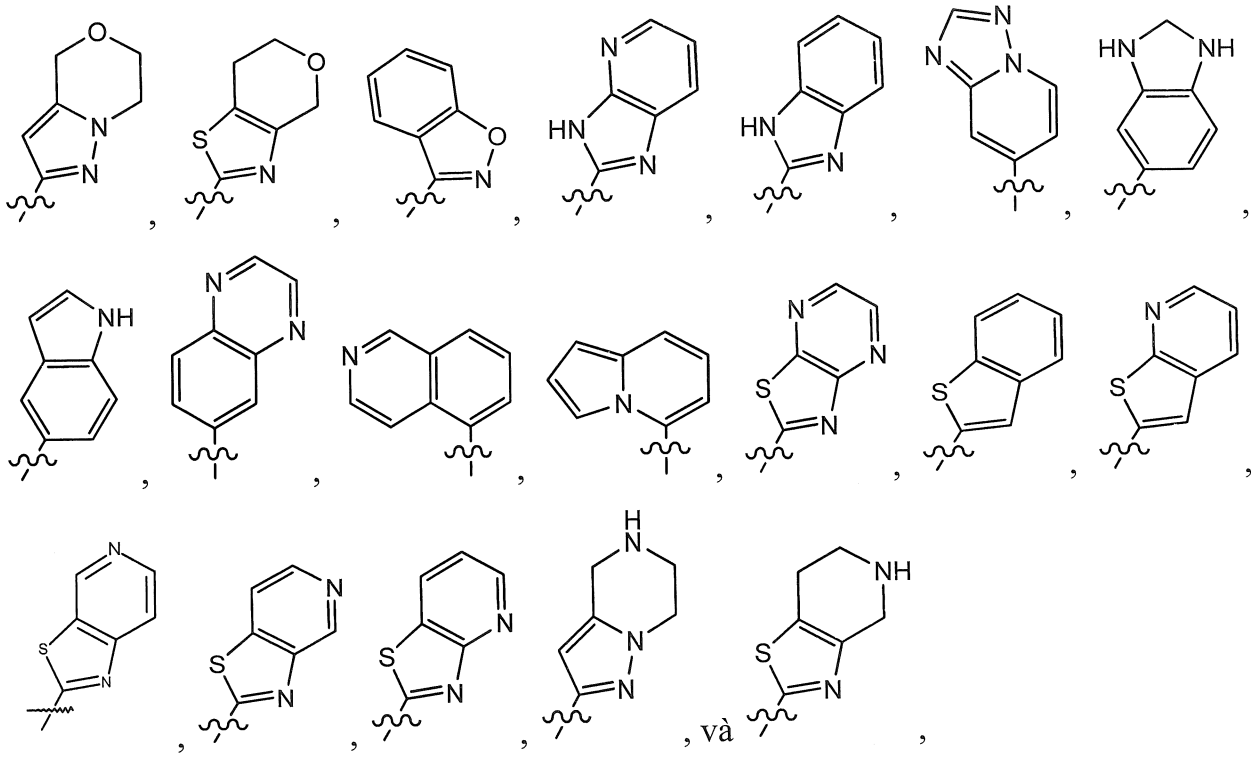
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ, C_{3-7}xycloalkylaryl, và dị vòng;

và trong đó, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;
- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O- C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

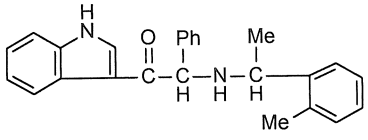
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon

(CAS nr. 949443-90-7);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;

- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)phenyl]amino)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl]amino)-2-

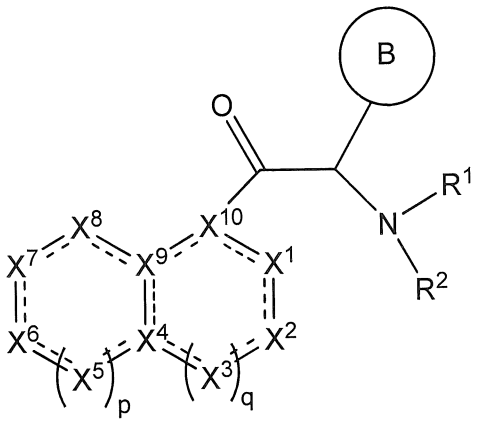
phenyletanon; và



;

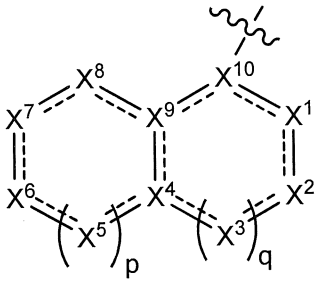
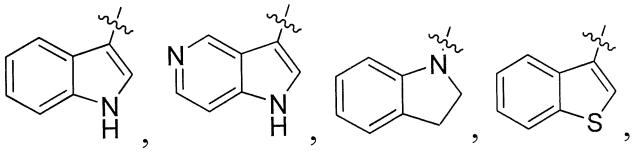
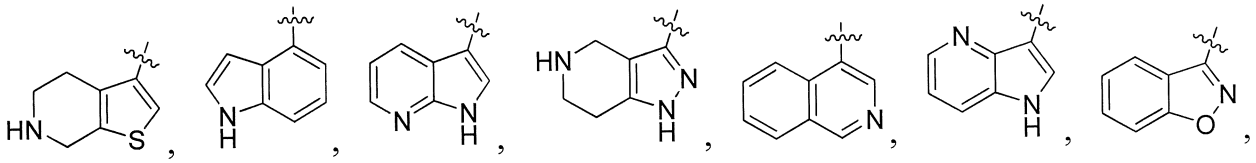
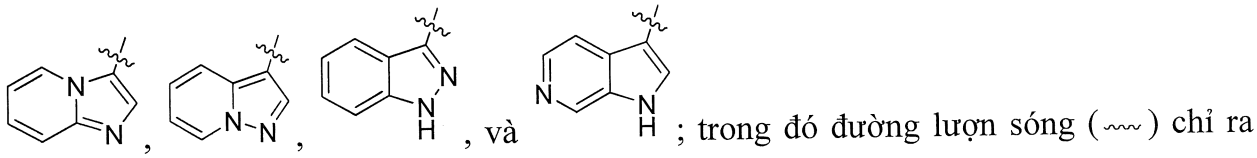
để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người.

27. Hợp chất có công thức (B),

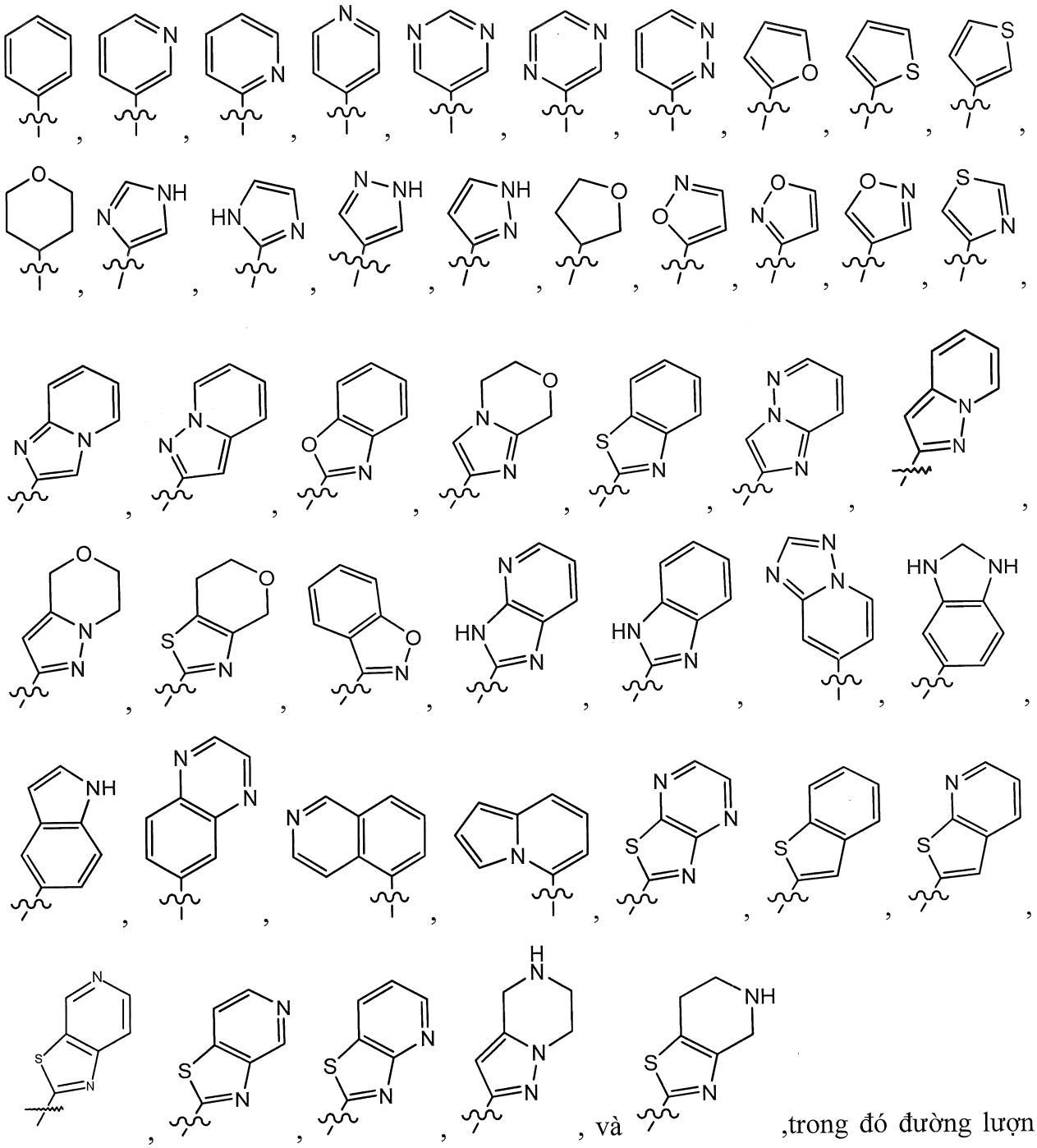


(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ



sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

  và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O- C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, -O-C(=O)Z^3, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, hetero C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

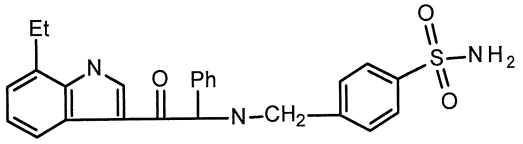
- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon

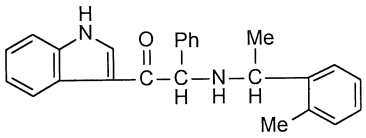
(CAS nr. 920819-87-0);

- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;

- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
-
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;



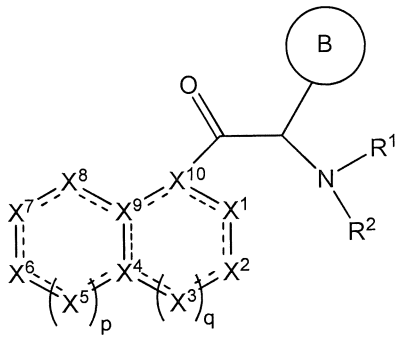
; hoặc



;

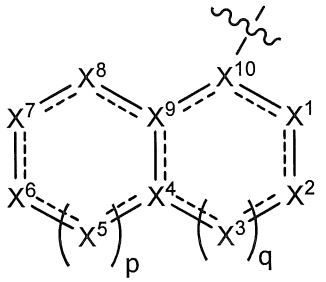
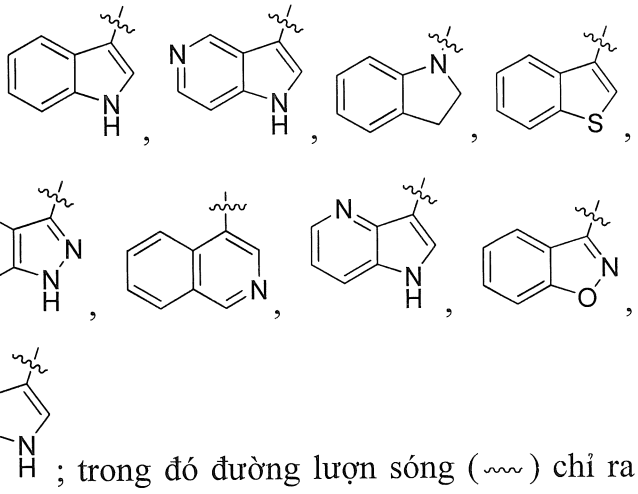
để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người.

28. Hợp chất có công thức (B),

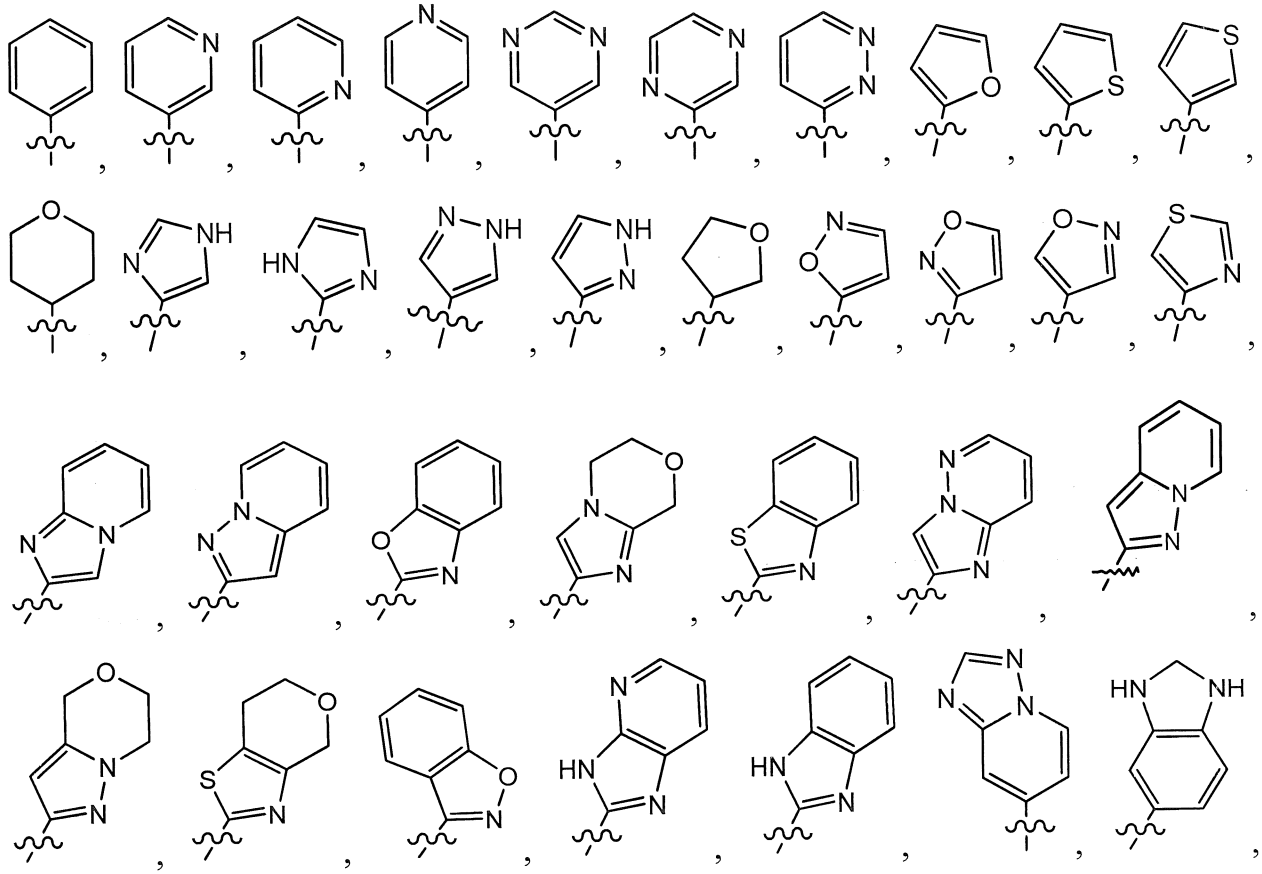


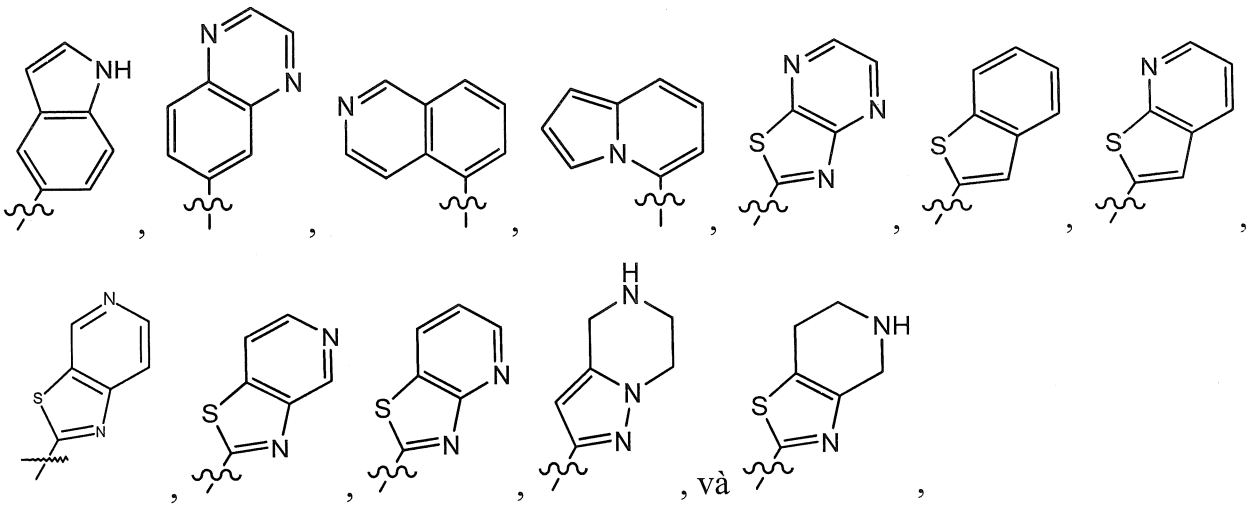
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu không được thế;

- R^2 là hydro

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkylheteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòngC_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)O $_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O- C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -

$C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó alkyl, C_{1-6}alkenyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkylaryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

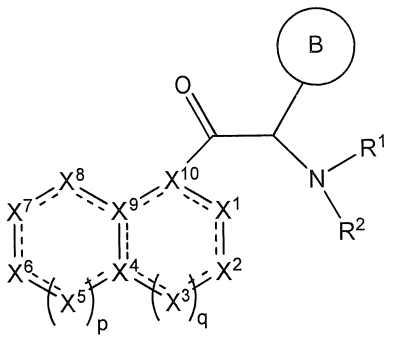
trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu;

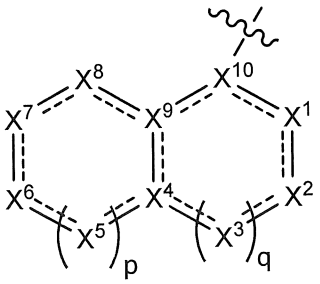
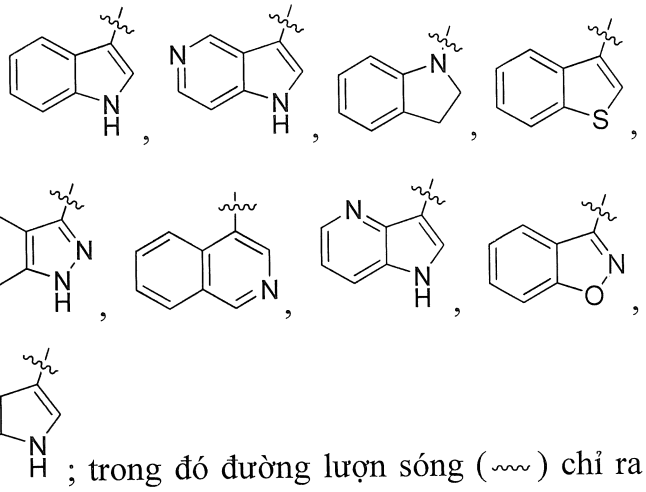
để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người.

29. Hợp chất có công thức (B),

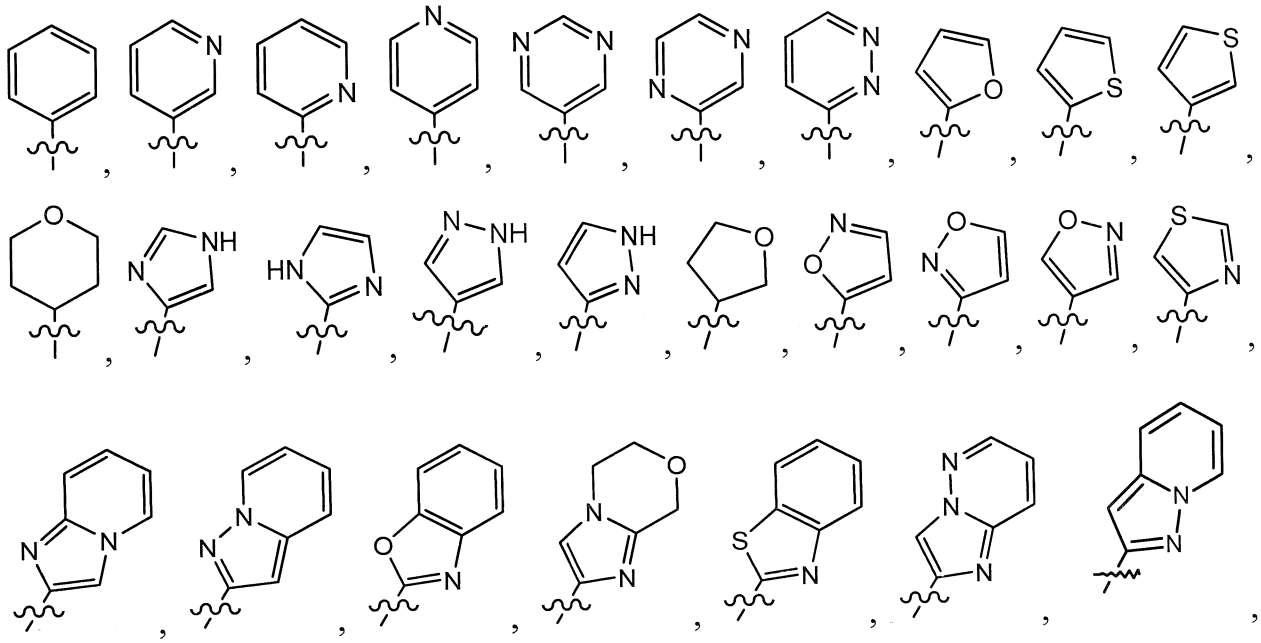


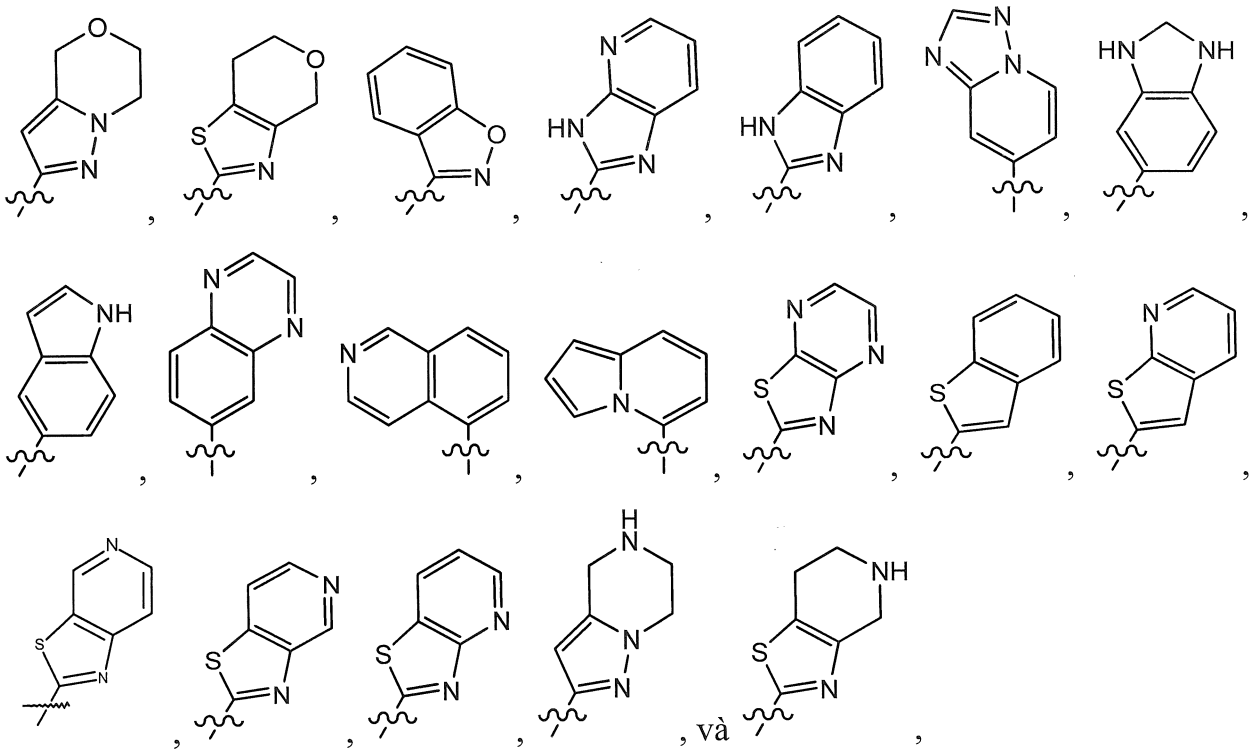
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-$C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O- C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;
thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,
với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

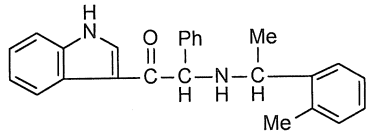
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon

(CAS nr. 949443-90-7);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;

- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)phenyl]amino)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl]amino)-2-

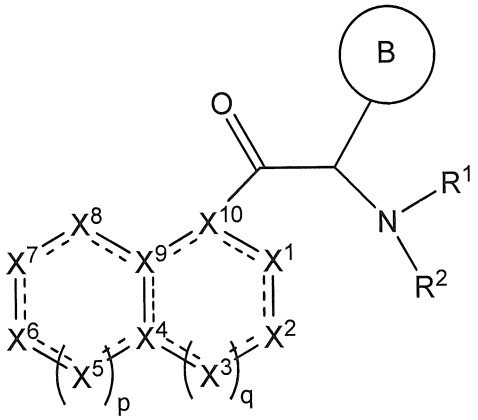
phenyletanon; hoặc



;

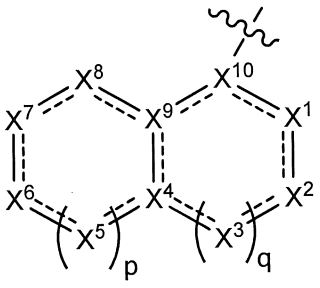
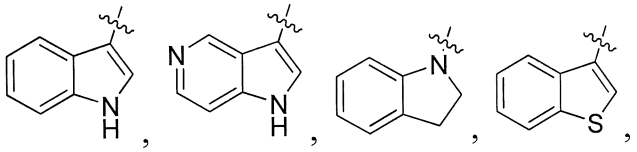
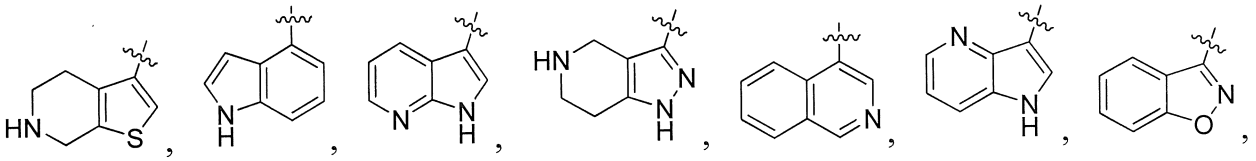
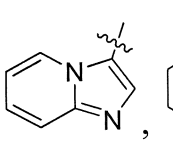
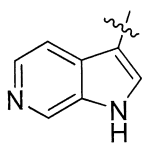
để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người, cụ thể, sự nhiễm flavivirut là sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

30. Hợp chất có công thức (B),

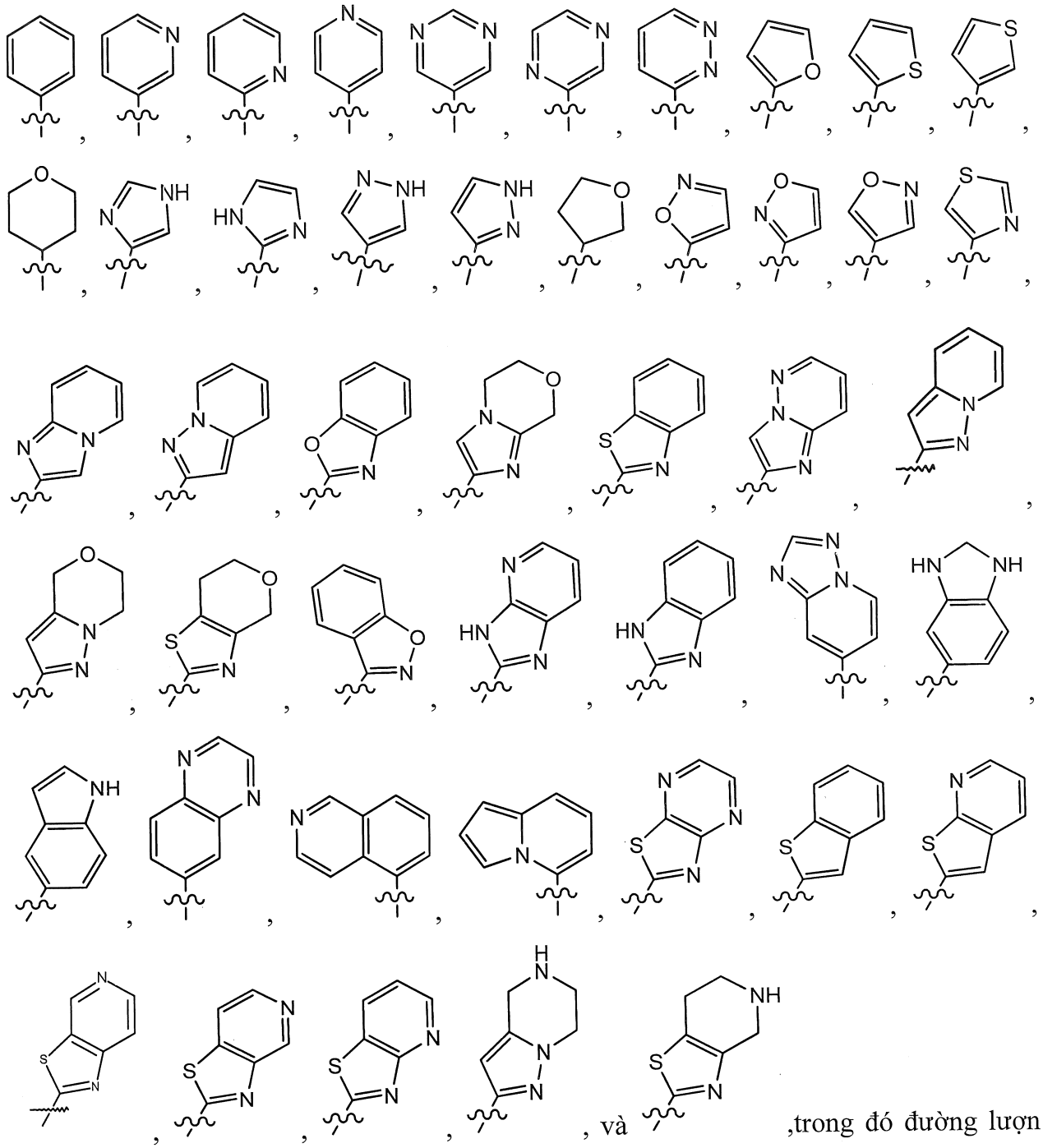


(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ



,trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là

muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

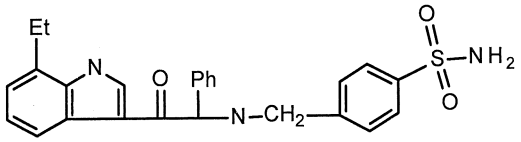
- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
-
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);

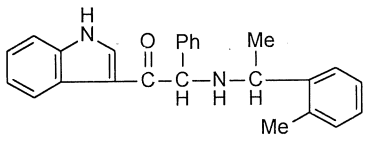
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon

(CAS nr. 920819-87-0);

- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;

- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

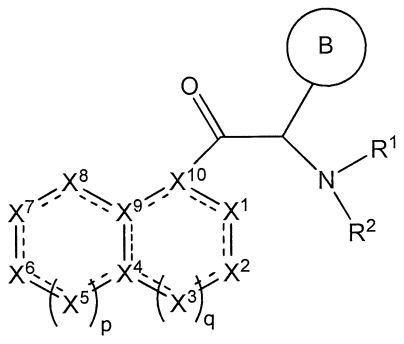


; hoặc 

;

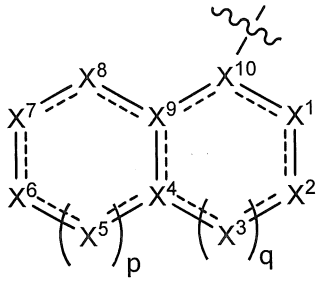
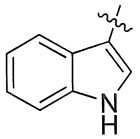
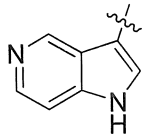
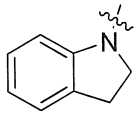
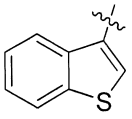
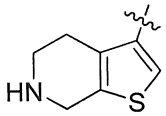
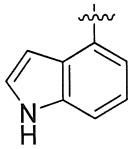
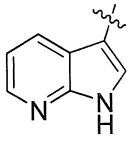
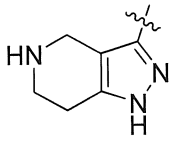
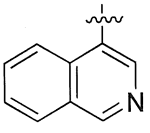
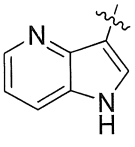
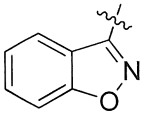
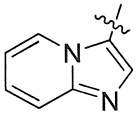
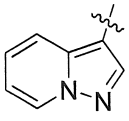
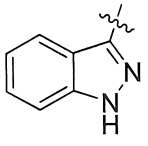
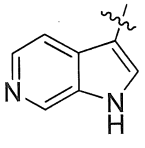
để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người, cụ thể, sự nhiễm flavivirut là sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

31. Hợp chất có công thức (B),

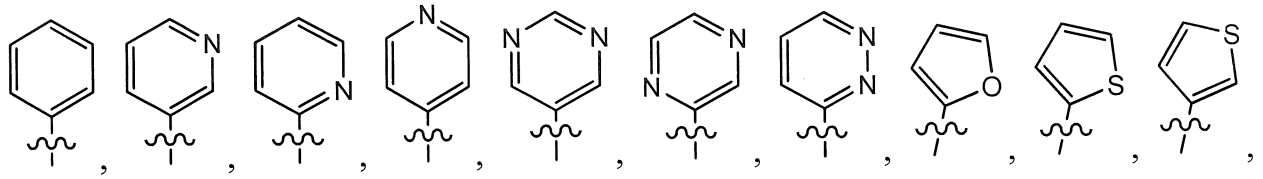
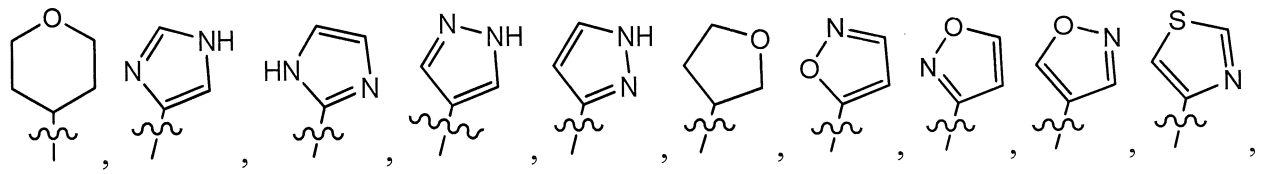
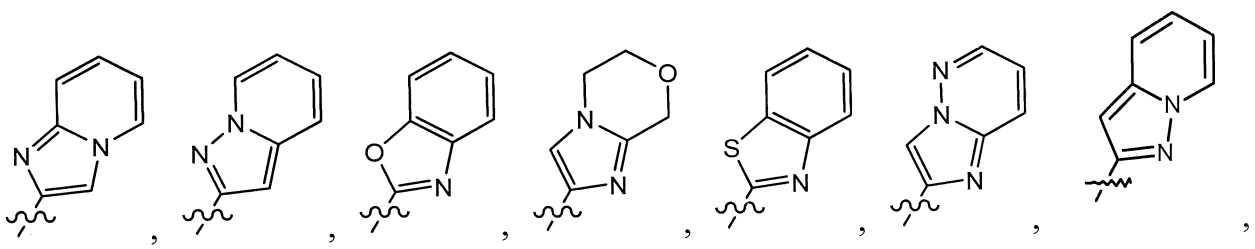
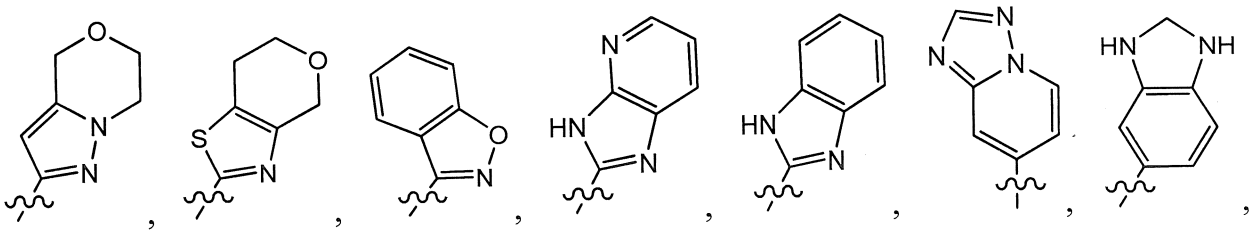


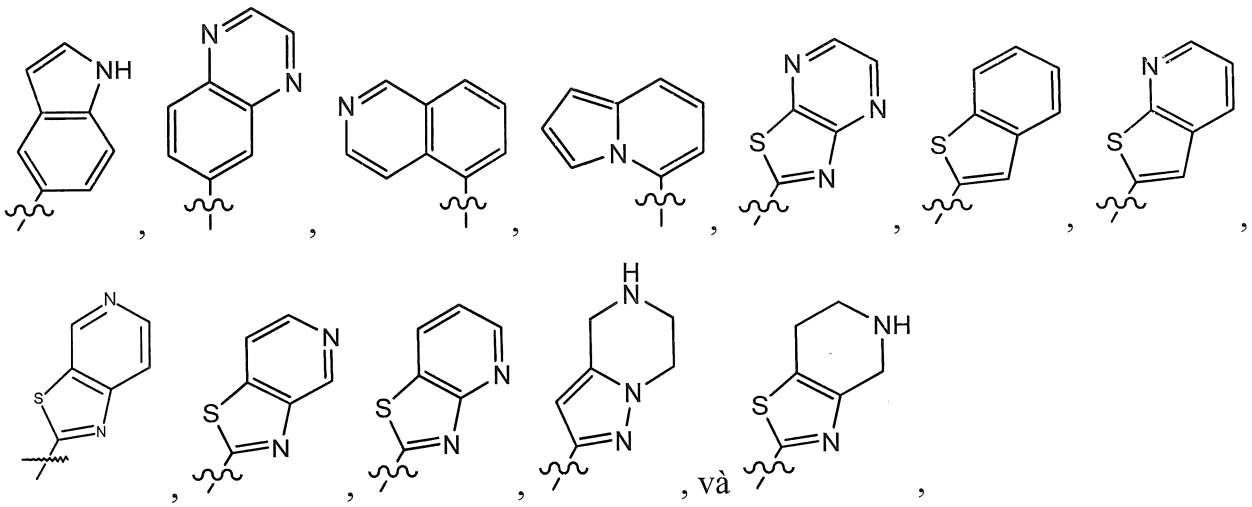
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ



trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, không được thế;

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -

$C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

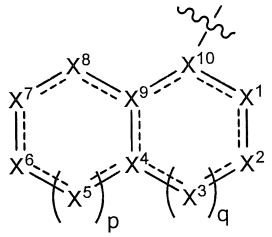
trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

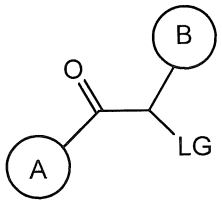
thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu;

để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người, cụ thể, sự nhiễm flavivirut là sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

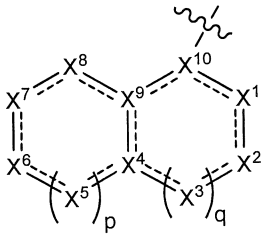
32. Dược phẩm bao gồm chất mang dược dụng, và dưới dạng hoạt chất lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22 hoặc muối dược dụng của chúng.

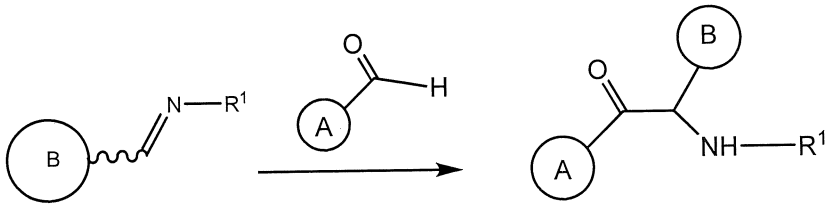
33. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22 bao gồm bước

– cho hợp chất có công thức (X1) phản ứng với amin R^1R^2NH trong dung môi thích hợp, trong đó vòng A tương ứng với gốc  của công thức (B) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22, vòng B, R^1, và R^2 có nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22, và LG là nhóm rời chuyển như được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, tốt hơn là được chọn từ clo, brom, và iot; hoặc



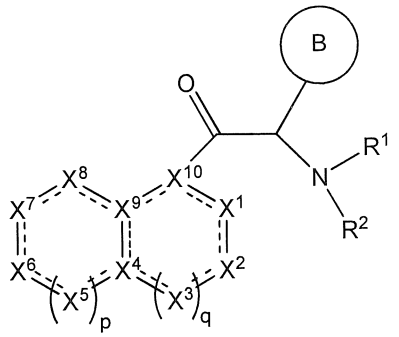
(X1)

– cho imin có công thức (X2) phản ứng với aldehyt có công thức (X3) với sự có mặt của chất xúc tác và dung môi thích hợp thu được hợp chất có công thức (A1), trong đó vòng A có công thức  , vòng B, và R^1, có nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-22, và với điều kiện trong vòng A của công thức (X3) và (A1), nguyên tử cacbon liên kết với cacbonyl.



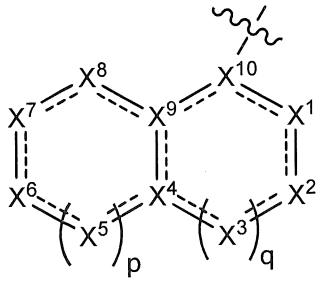
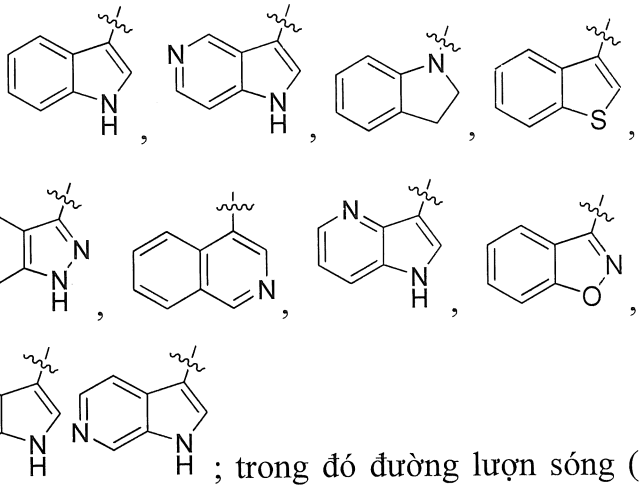
(X2) (X3) (A1)

34. Hợp chất có công thức (B),

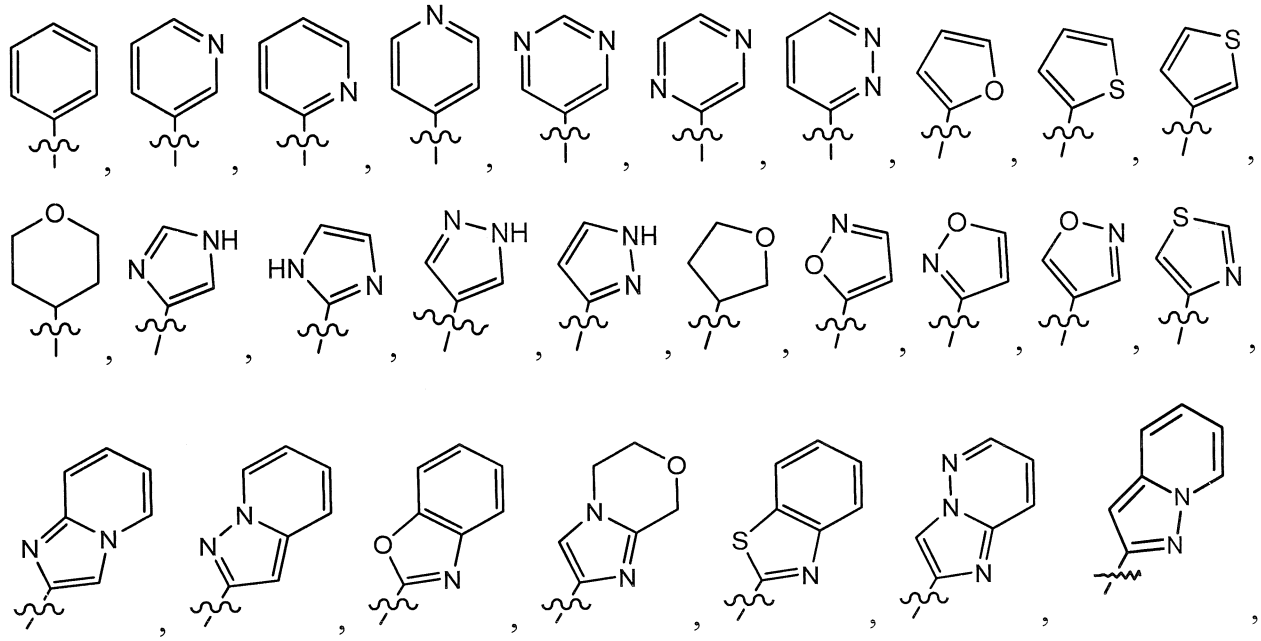


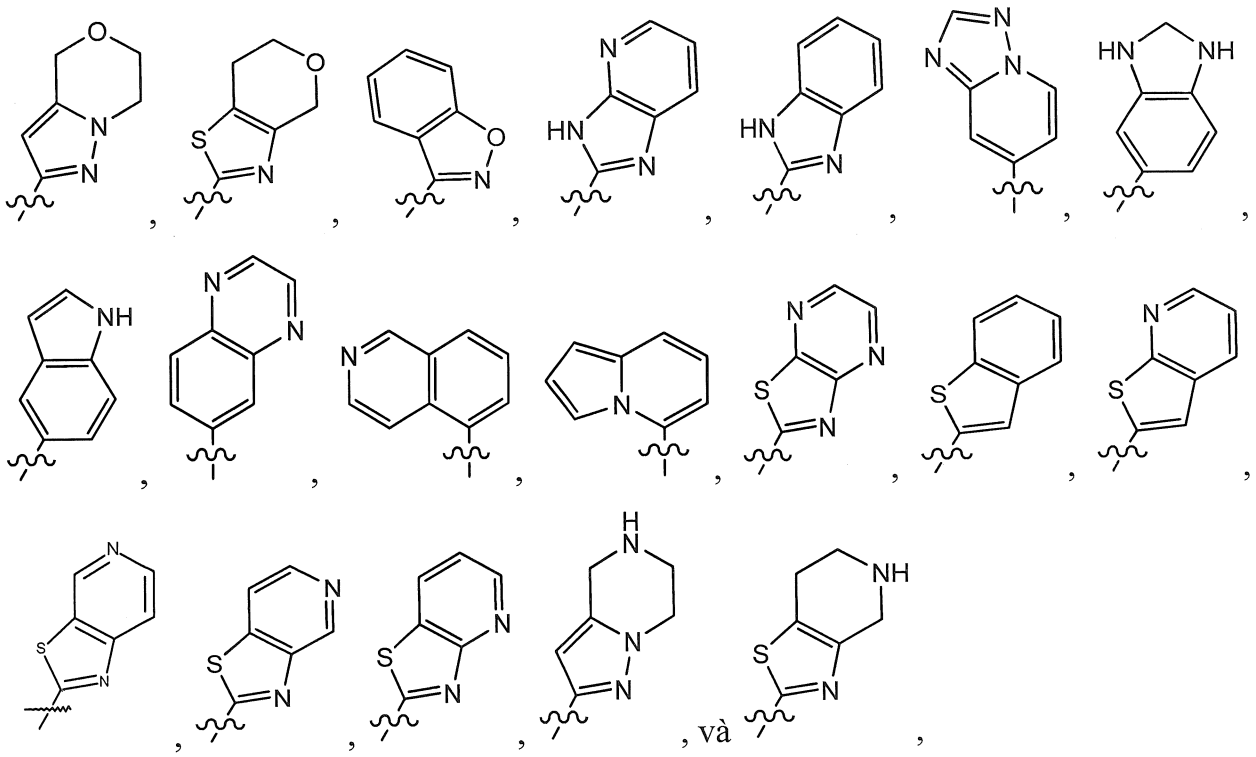
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, hetero C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)H$, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O- C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkylaryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;
thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,
với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

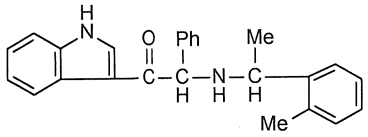
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon

(CAS nr. 949443-90-7);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;

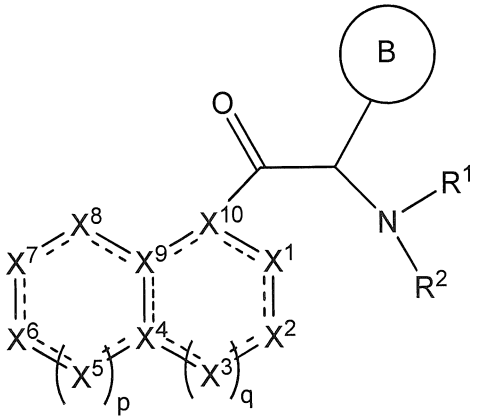
- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)phenyl]amino)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl]amino)-2-

phenyletanon; hoặc



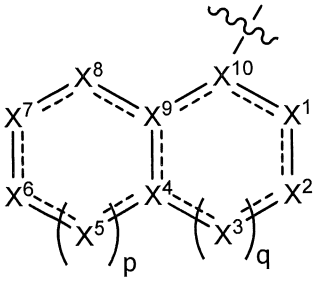
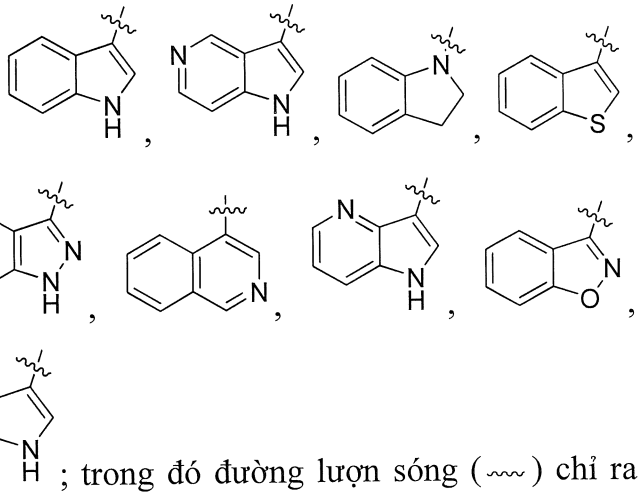
; để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người.

35. Hợp chất có công thức (B),

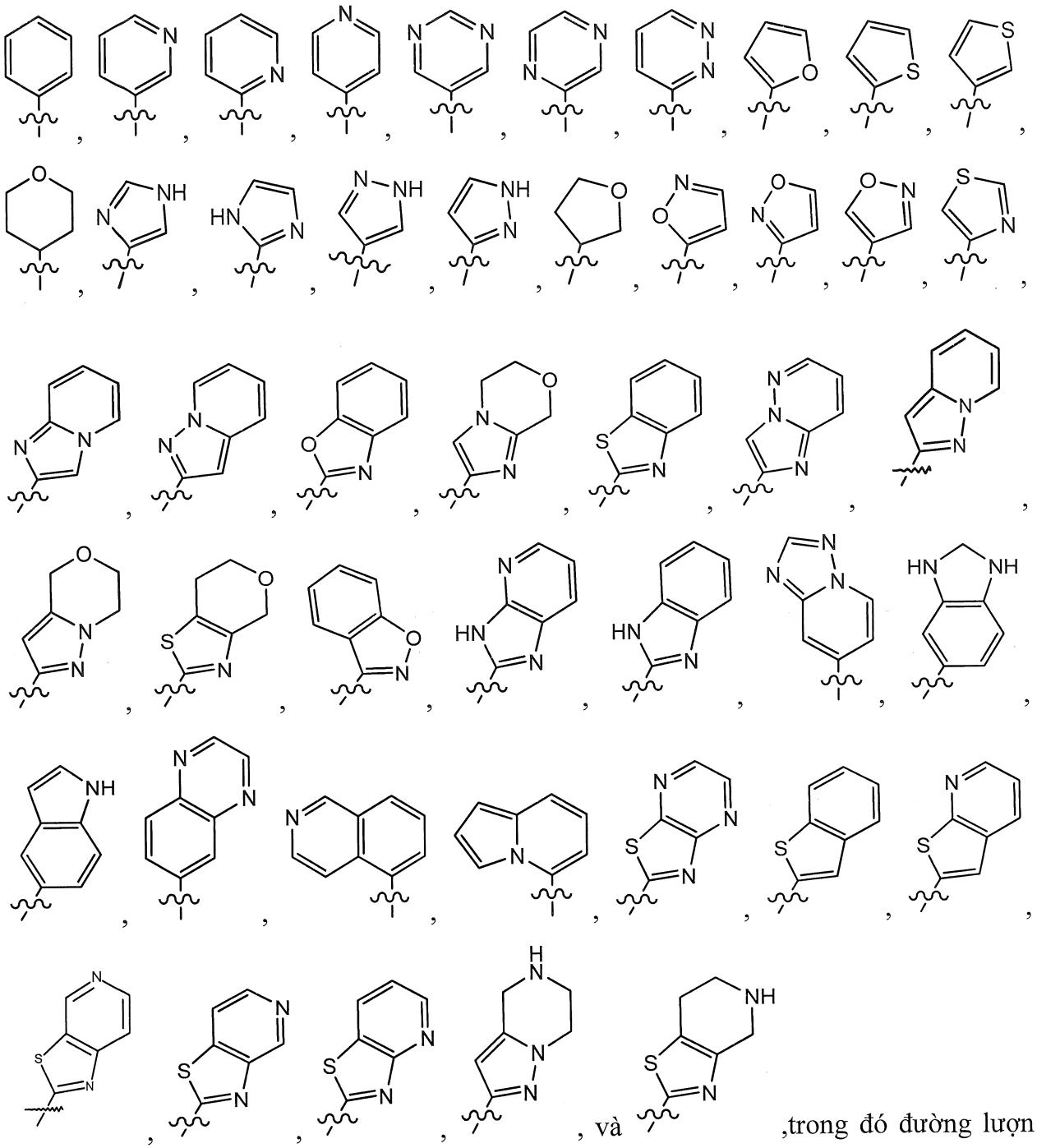


(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ



,trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy,

nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, , $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkylaryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là

muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

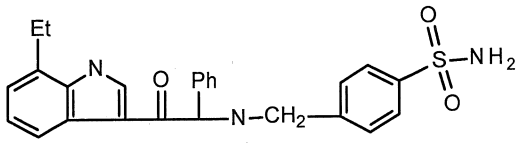
- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr.

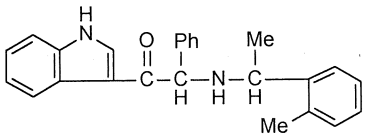
1134766-19-0);

- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);

- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

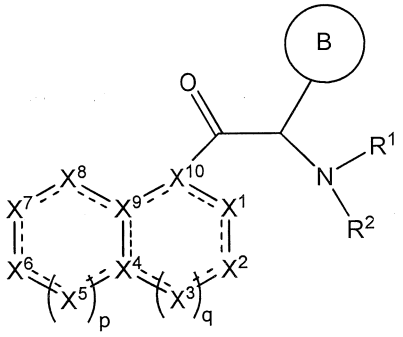


; hoặc 

;

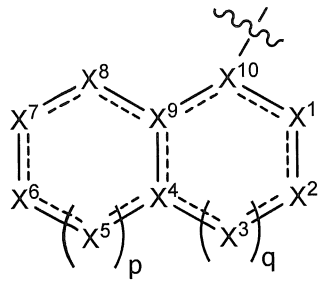
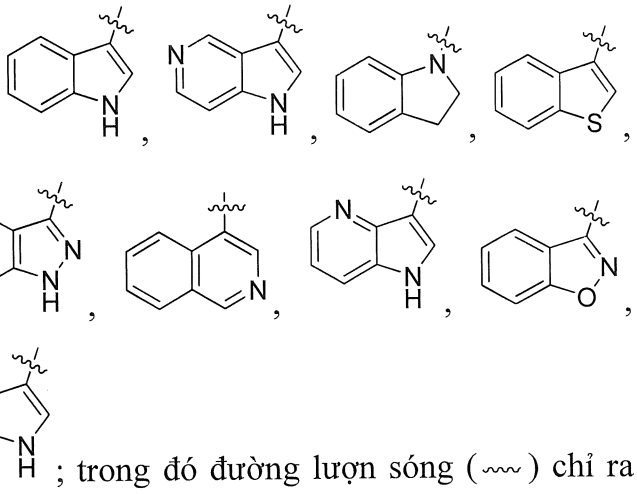
để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người.

36. Hợp chất có công thức (B),

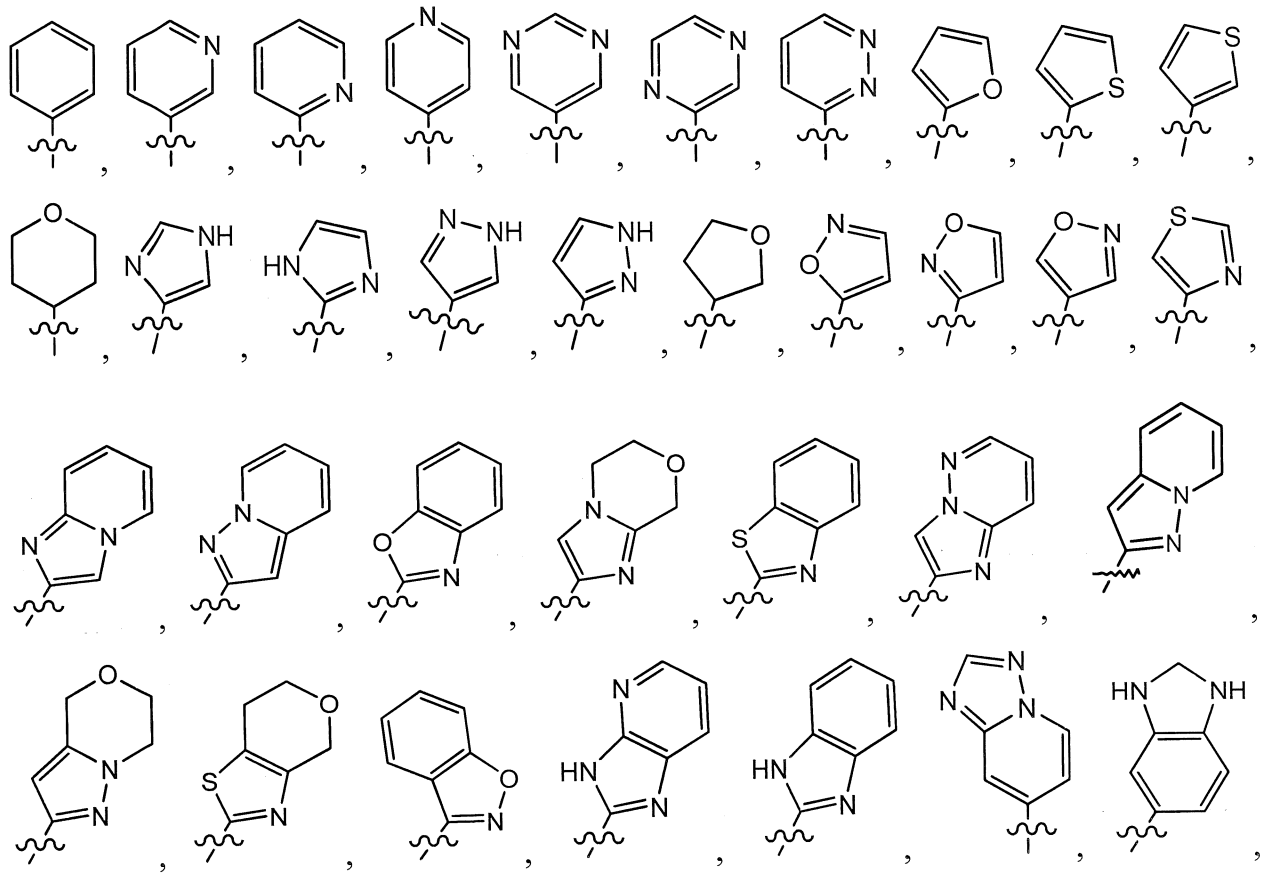


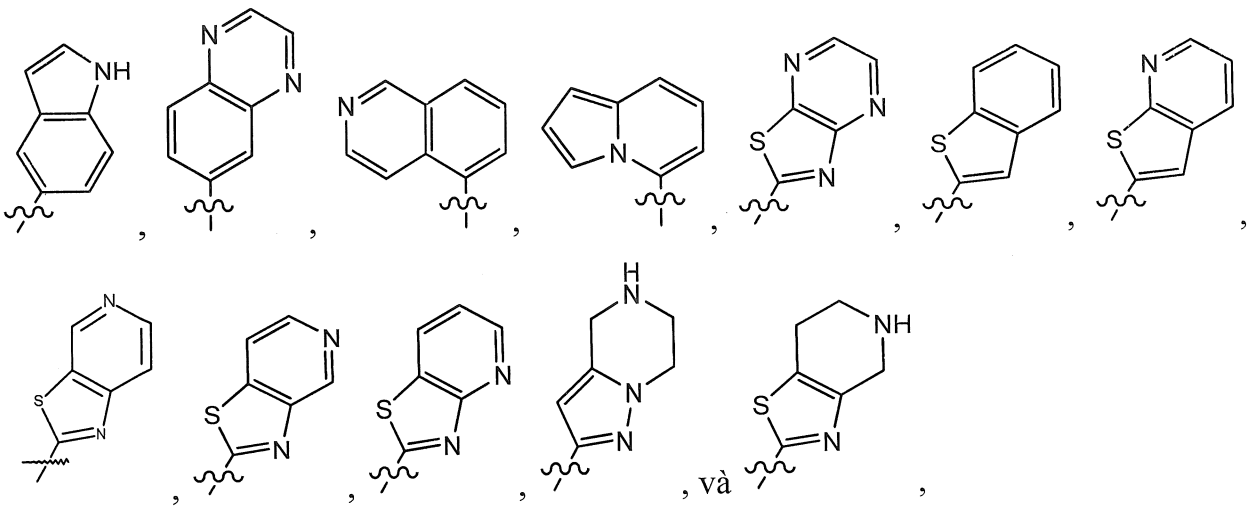
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, không được thế;

- R^2 là hydro,

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -

$C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng- C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

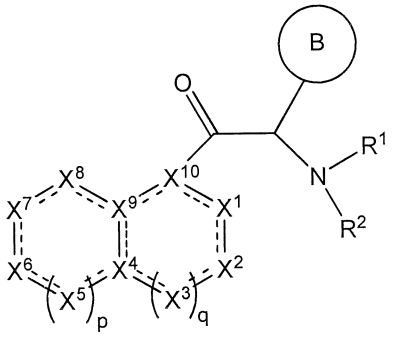
trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu;

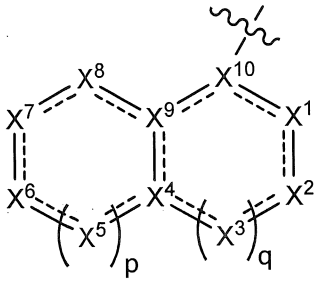
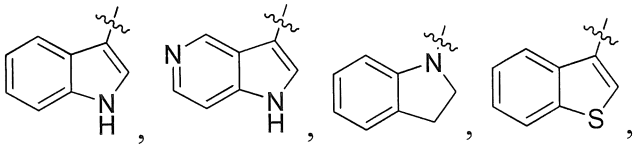
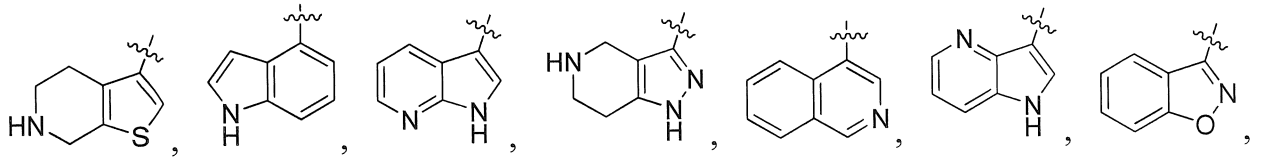
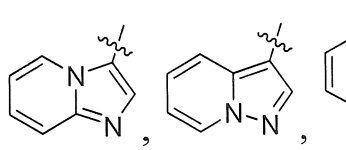
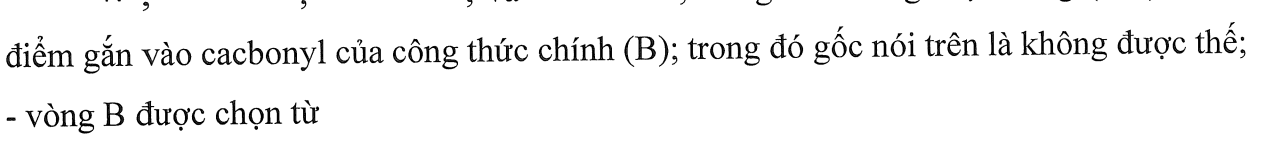
để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người.

37. Hợp chất có công thức (B),

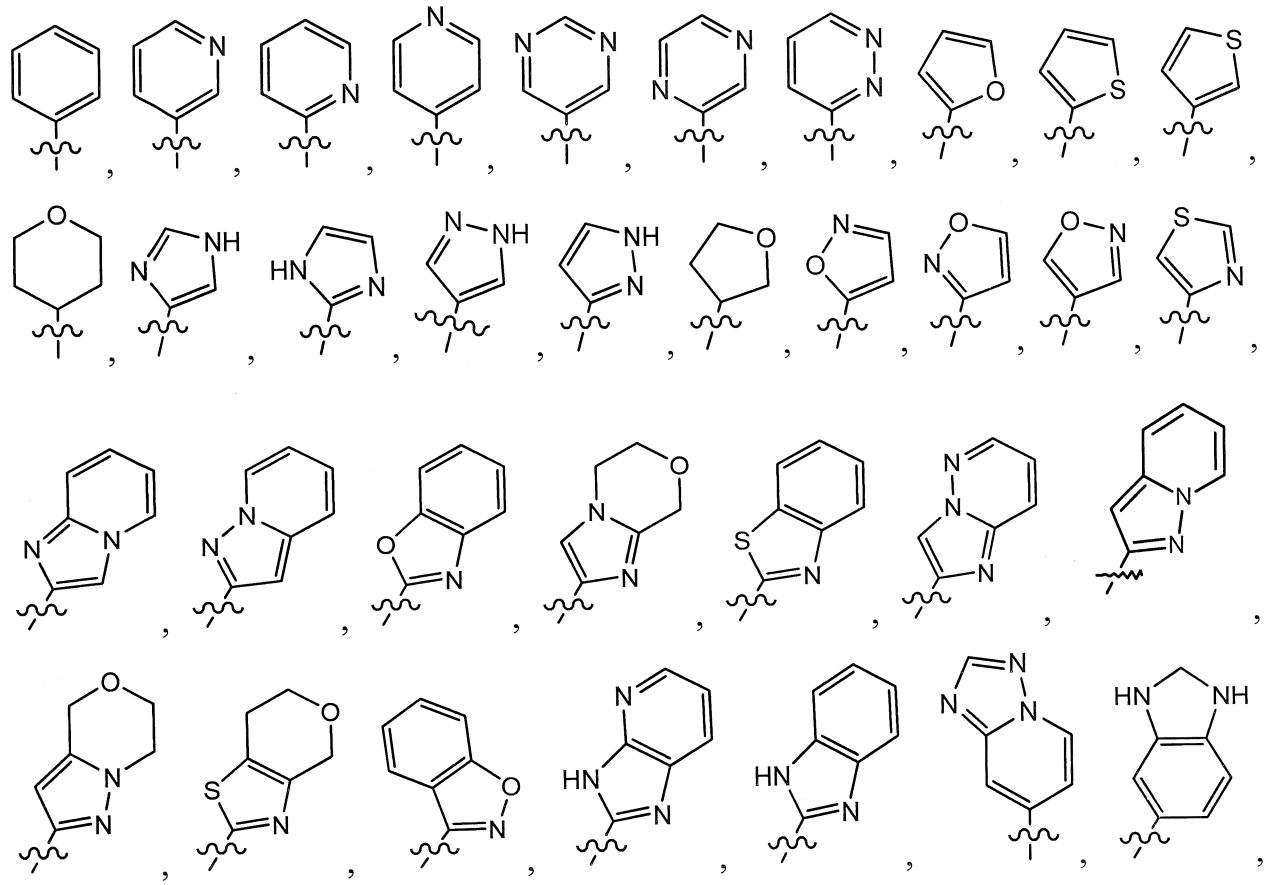


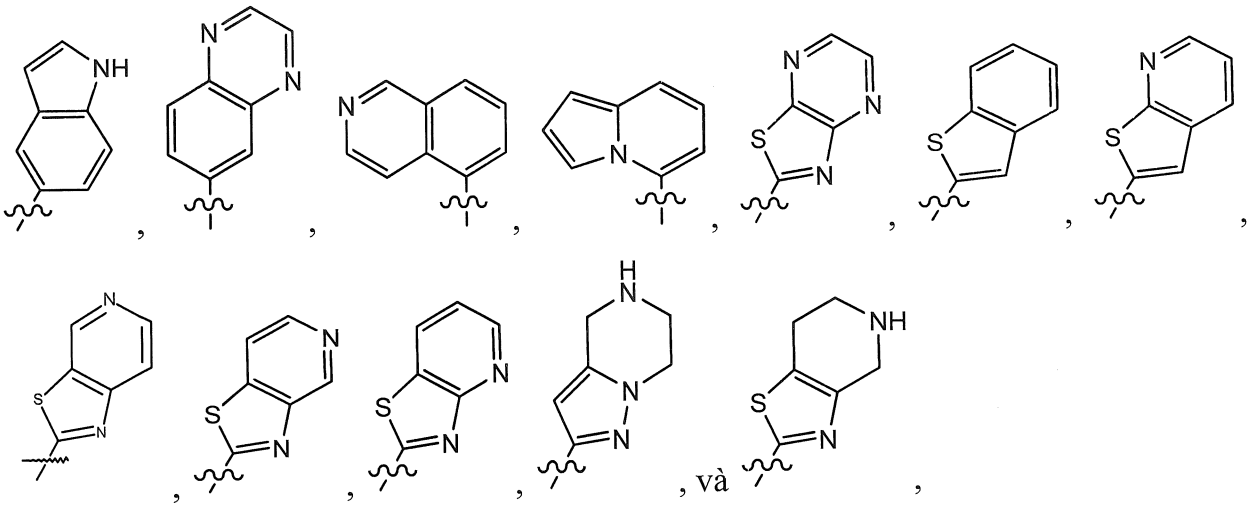
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc nói trên là không được thế;

- vòng B được chọn từ





trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu có thể tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó, C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;
- mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó hetero C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-$C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và $-O-C_{1-6}$alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, hetero C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, hetero C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl,

$-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, morpholinyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-NH_2$, và $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, , aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng

hoặc 1-(1H-indol-4-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(4-isoquinolyl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

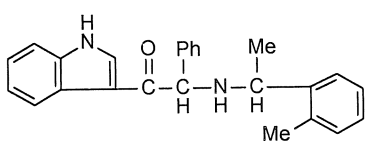
trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030232-46-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);

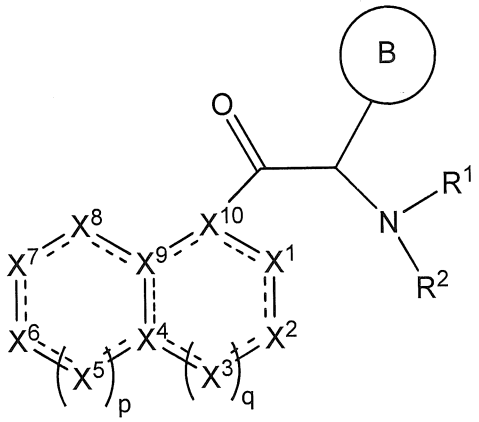
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(morpholino(phenyl)metylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(4-(dimetylamino)benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(2-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(2-(dimetylamino)-1-phenyletylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl(thiophen-3-ylmetyl)amino)-2-phenyletanon;
- 2-(3,4-dimetoxyphenetylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-(2-metoxyphenyl)etylamino)-2-phenyletanon;

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxybenzylamino)-2-phenyletanon;
- 2-(benzylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon; hoặc
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)phenyl]amino)-2-phenyletanon;
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-([3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl]amino)-2-phenyletanon; hoặc
- 

;

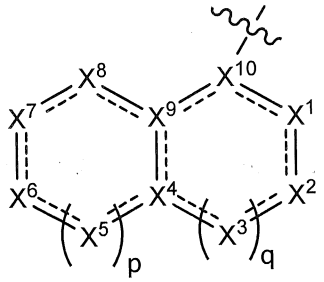
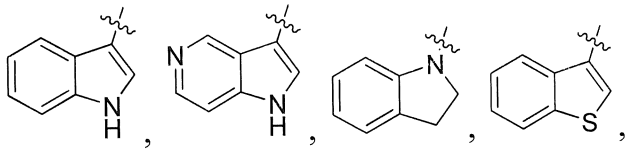
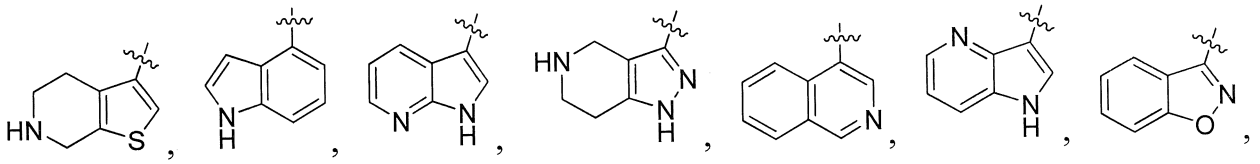
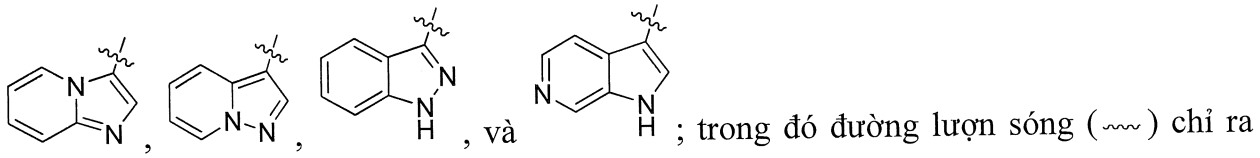
để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người; cụ thể, sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

38. Hợp chất có công thức (B),

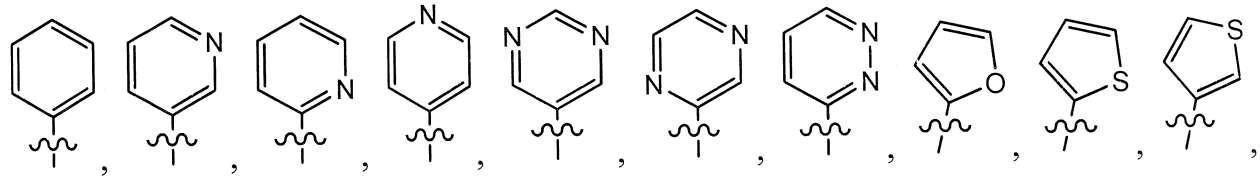


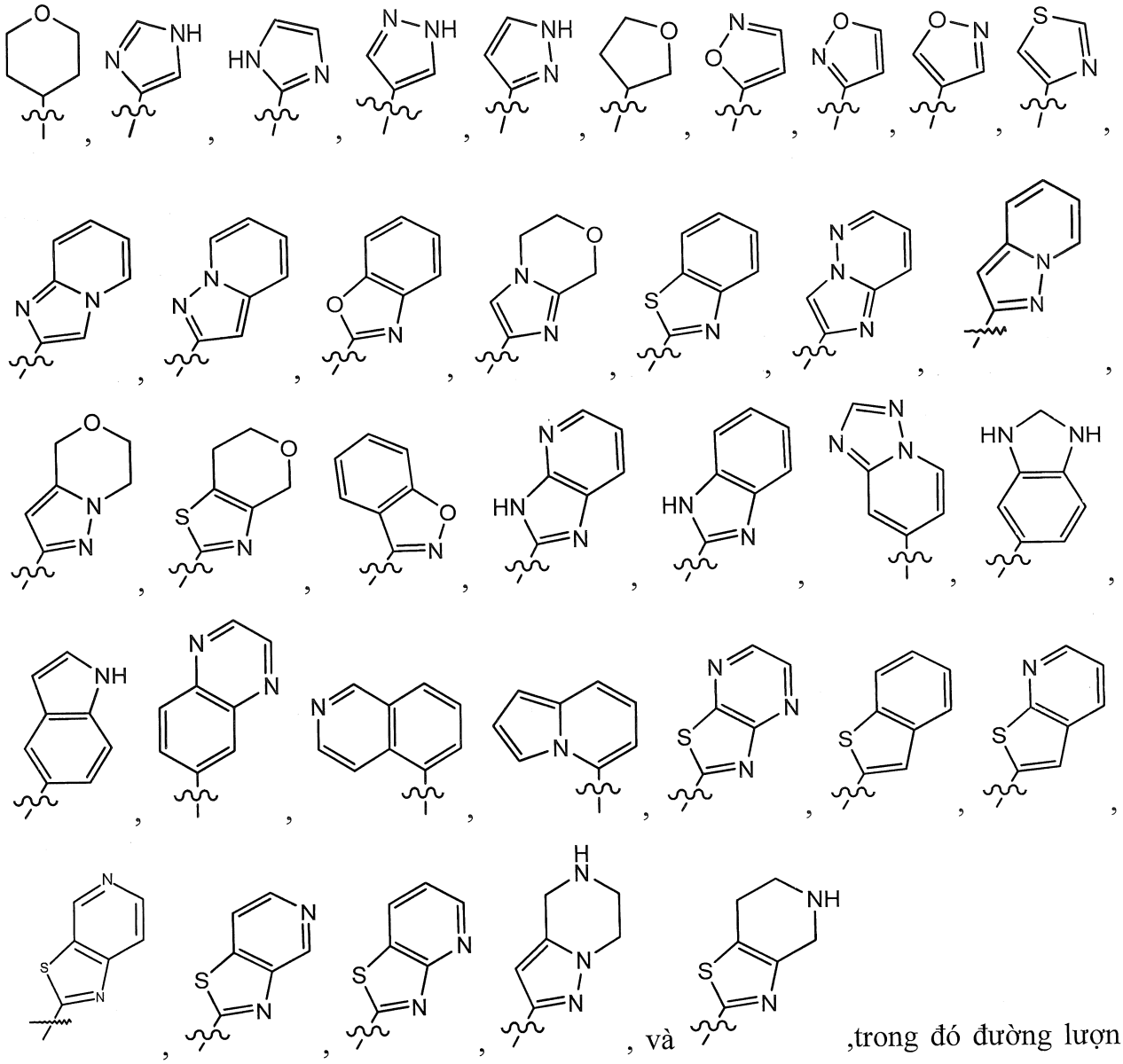
(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  , và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

- vòng B được chọn từ





,trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu không được thế;

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heter C_{1-6}oalkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, -OCF_3, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkyl, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; -$S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkylaryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ=O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkylaryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxy-N-metyl-anilino)-2-phenyl-etanon;

hoặc 3-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-N,N-dimetyl-benzamit;

hoặc 2-[2-furylmetyl(metyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;

hoặc 2-(dimetylamino)-N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]-N-(3-metoxyphenyl)axetamit;

và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc

hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu,

với điều kiện hợp chất có công thức (B) không phải là

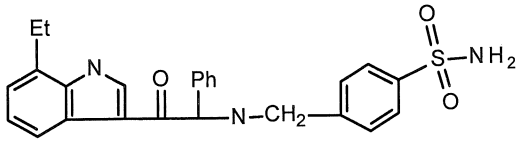
- N-(5-(2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)-2-metoxyphenyl)-metansulfonamit (CAS nr. 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletylamino)benzensulfonamit (CAS nr. 1211427-21-2);
- 2-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1090733-87-1);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1296377-78-0);
- 1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1287040-60-1);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1286579-37-0);
- 3,4-dihydro-6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2(1H)-quinolinon (CAS nr. 1277962-26-1);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(m-tolylamino)etanon (CAS nr. 1252467-88-1);
- 2-(4-etoxy-3-(hydroxymetyl)phenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1241127-58-1);
- 2-[(1-axetyl-4-piperidinyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1210169-39-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(6-metoxy-3-pyridinyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1181884-55-8);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1134766-19-0);
- 2-[(3,5-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr.

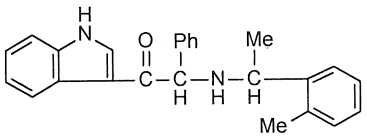
1030232-46-2);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(phenylamino)-etanon (CAS nr. 1030214-83-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1030212-41-9);
- 2-(3-(diflometoxy)-4-metoxyphenylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (CAS nr. 1015662-06-2);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(3,4,5-trimetoxyphenyl)amino]-etanon (CAS nr. 1014535-82-0);
- 2-[(4-flophenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014493-63-0);
- 2-[(4-etoxy-3-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 1014422-80-0);
- 2-[(1-axetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 949443-90-7);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-[(1-propyl-4-piperidinyl)amino]-etanon (CAS nr. 941047-24-1);
- 2-(xyclopentylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931079-25-3);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metylphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931016-79-4);
- 2-(xyclopropylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 931000-99-6);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924713-60-0);
- 2-[(3,4-dimetoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 924712-67-4);
- 2-etoxy-5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-N,N-dimetyl-benzensulfonamit (CAS nr. 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-2-metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (CAS nr. 920834-07-7);
- 2-[(3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-4-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920819-87-0);
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-benzenaxetonitril (CAS nr. 920669-36-9);

- 1-(1H-indol-3-yl)-2-[(4-metoxyphenyl)amino]-2-phenyl-etanon (CAS nr. 920601-77-0);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(1,1-dioxotetrahydrothiophen-3-ylamino)etanon (CAS nr. 878619-92-2);
- 2-[[3-(hydroxymetyl)phenyl]amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 875166-36-2);
- 2-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon (CAS nr. 874669-99-5);
- 1-(1H-indol-3-yl)-2-(metyl((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)amino)-2-phenyletanon;
- N-[5-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metyl-phenyl]metansulfonamit;
- N-[5-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]phenyl]-N,N-dimetyl-axetamit;
- 4-[[2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- 4-[[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-1,5-dimetyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;
- (2S)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-2-anilino-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(3-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metylanilino)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(4-metoxyanilino)-2-phenyletanon;
- Metyl 4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]benzoat;
- (2S)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(4-etoxy-3-metoxyanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]axetonitril;
- (2S)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

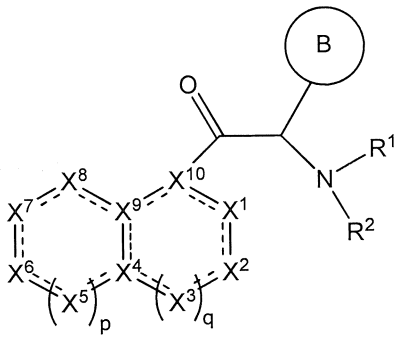
- (2R)-2-[(1-axetyl-2,3-dihydroindol-5-yl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- (2S)-1-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(3,4,5-trimetoxyanilino)etanon;
- (2S)-2-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]phenyl]etansulfonamit;
- 5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl]amino]-3H-1,3-benzoxazol-2-on
- (2R)-2-(4-floanilino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-etanon;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-etyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyl-etyl]amino]-2-metoxy-phenyl]metansulfonamit;
- 2-[(3-(hydroxymetyl)-4-metoxyphenyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;



; hoặc  ;

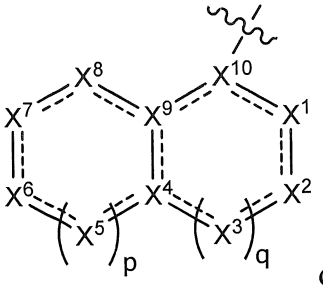
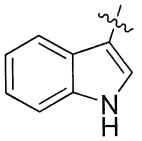
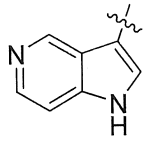
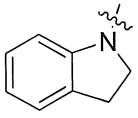
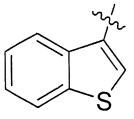
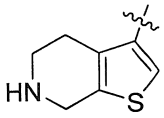
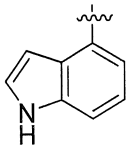
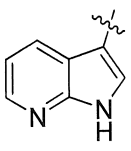
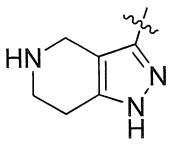
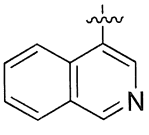
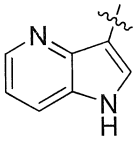
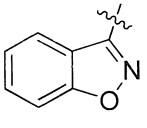
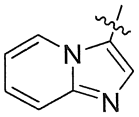
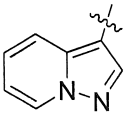
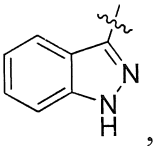
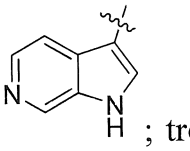
để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người; cụ thể, sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

39. Hợp chất có công thức (B),

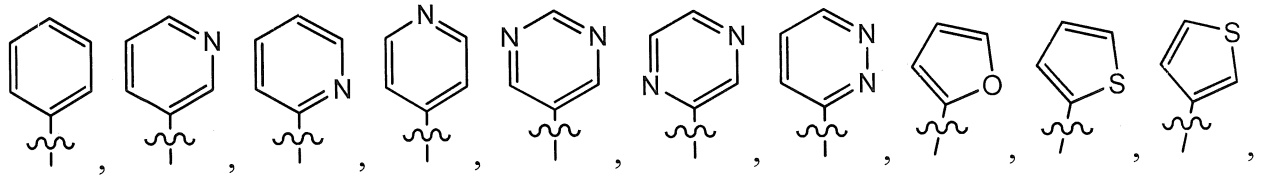


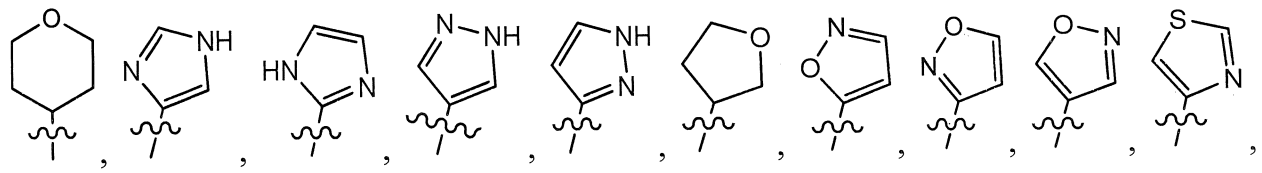
(B)

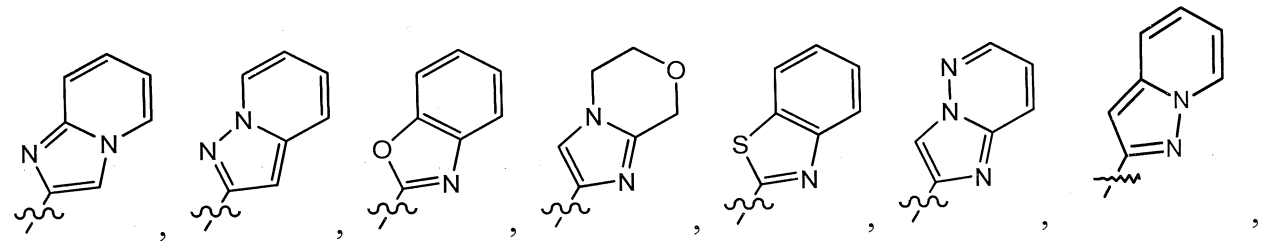
trong đó

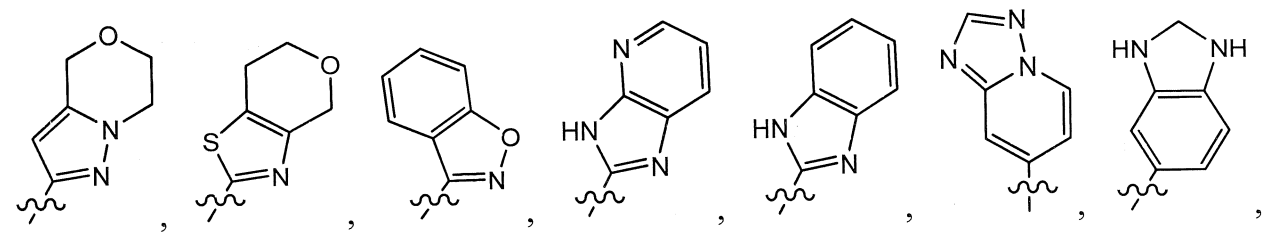
gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào cacbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc nhiều Z^1;

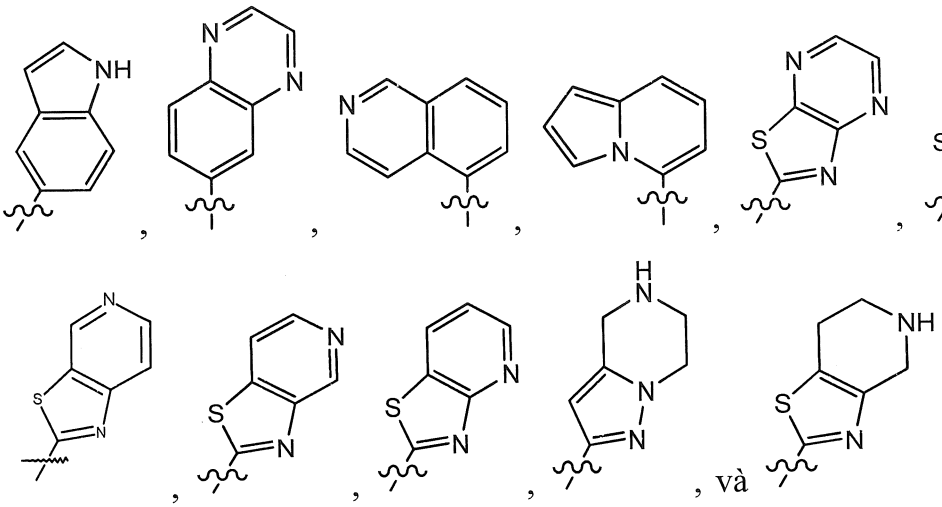
- vòng B được chọn từ











,trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ ra điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã nêu được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1a};

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, không được thế;

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, sulfhydryl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, triflometyl, triflometoxy, nitro, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, xyano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, -C(=O)H, C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

và trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, -SH, =S, triflometyl, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, xyano, nitro, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$alkyl, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}alkyl; $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, và –O-C_{1-6}alkyl;

- mỗi Z^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl;

trong đó C_{1-6}alkyl, heteroC_{1-6}alkylaryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, -SH, =S, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, nitro, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, hetero C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, và -$N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

hoặc 1-(indolin-1-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon;

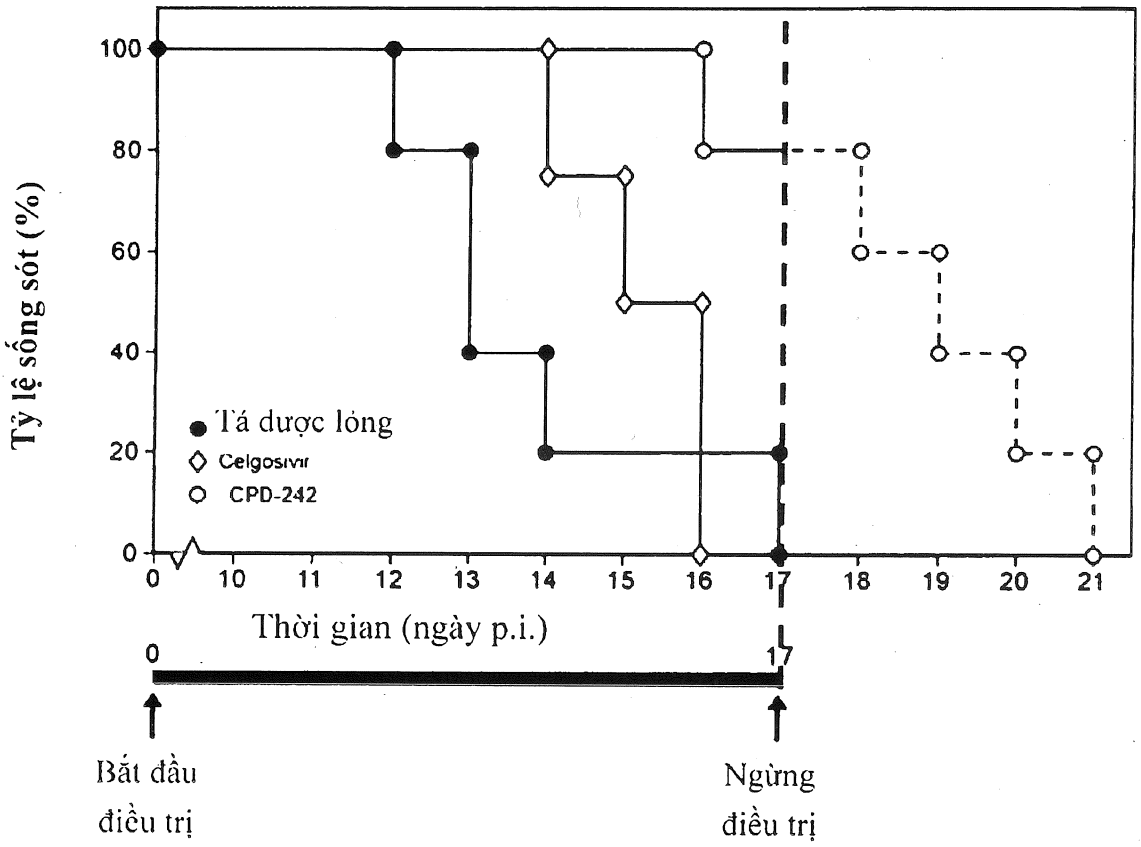
và đồng phân (cụ thể là đồng phân lập thể hoặc tautome), solvat, hoặc muối (cụ thể là muối dược dụng) của chúng;

trong đó thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây có nghĩa là hydrocacbon bình thường, bậc hai, hoặc bậc ba, mạch thẳng hoặc vòng hoặc tổ hợp của hydrocacbon mạch thẳng và hydrocacbon vòng, hydrocacbon có mạch nhánh hoặc hydrocacbon mạch thẳng không có vị trí không no,

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một N, O, S hoặc P;

thuật ngữ "aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon bắt nguồn từ việc loại bỏ hydro từ nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm ban đầu;

để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người; cụ thể, sự nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.



	Ngày chết trung bình	giá trị p (t-thí nghiệm)
tá dược lỏng	13,8 ± 1,9	
Celgosivir	15, 2 ± 1,0	đối với tá dược lỏng: 0,095
CPD-242	18, 8± 1,9	đối với tá dược lỏng: 0,0017 đối với Celgosivir: 0,0055

Fig. 1