(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) **1-0023893**

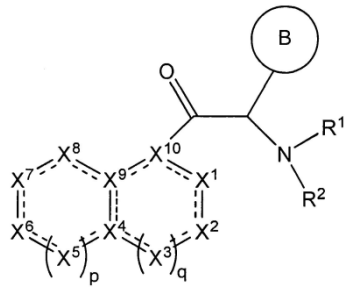
(51)[7] **C07D 209/14**; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/08; C07D 403/10; C07D 403/12; C07D 405/12; C07D 409/08; C07D 409/12; C07D 413/08; C07D 413/12; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 401/08

(13) **B**

(21) 1-2014-01374
(22) 26/09/2012
(86) PCT/EP2012/069007 26/09/2012
(87) WO2013/045516 04/04/2013
(30) 61/626,410 26/09/2011 US; 1116559.4 26/09/2011 GB
(45) 25/06/2020 387
(43) 26/01/2015 322A
(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 Ban Ca (BANCA)

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

(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 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.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Flavivirut, 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 Dengue do flavivirut được biết đến (DENV-1, -2, -3, và -4). Dengue 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 Dengue [dengue fever, DF], nửa triệu ca sốt Dengue 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 tử vong 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, Thailan), 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 chống lại kiểu huyết thanh đó nhưng chỉ có giá trị bảo vệ một phần và tạm thời ở lần nhiễm tiếp theo đối với một trong ba kiểu huyết thanh còn lại. Sau khi nhiễm một kiểu huyết thanh còn lại, 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 Flavivirut, 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 Flavivirut, 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.

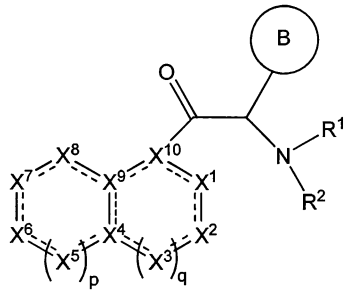
Sáng chế đề xuất hợp chất đã được chứng minh là có hoạt tính chống virut. Sáng chế cũng chứng minh được rằng hợp chất này ức chế hiệu quả quá trình tăng sinh của virut, đặc cụ thể là Flavivirut, cụ thể hơn nữa là virut Dengue (Dengue virus, DENV) và virut gây bệnh sốt vàng (Yellow Fever virus, YFV). 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 phòng ngừa nhiễm virut ở động vật, động vật có vú và người, cụ thể hơn là điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virut thuộc họ Flavivirut, và cụ thể hơn nữa là nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

Sáng chế còn mô tả 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 Flavivirut và cụ thể hơn là nhiễm virut Dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng, ở động vật hoặc động vật có vú, cụ thể hơn là ở người. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều chế các hợp chất này và đến dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất này để sử dụng trong 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

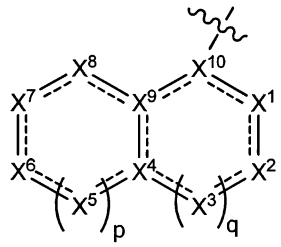
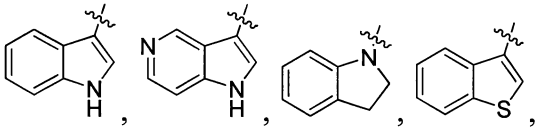
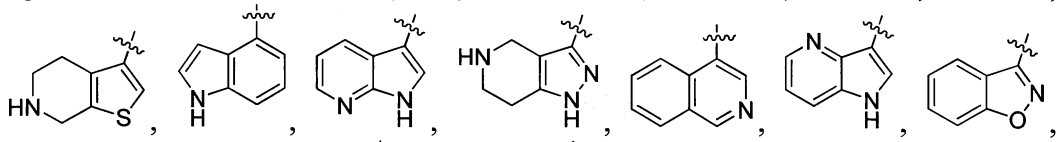
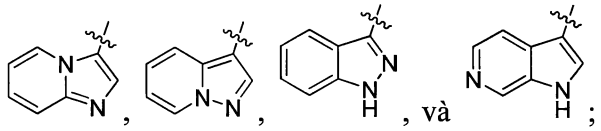
cũng đề cập đến các hợp chất này để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut, đặc biệt là nhiễm Flavivirut, ở người bằng cách sử dụng lượng hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, cho bệnh nhân cần điều trị. Cụ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

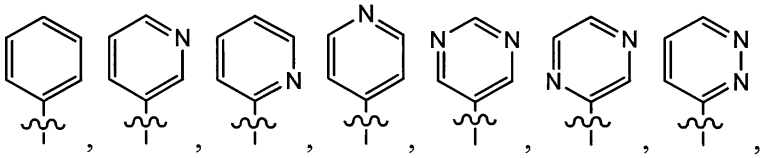
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (B) dưới đây:

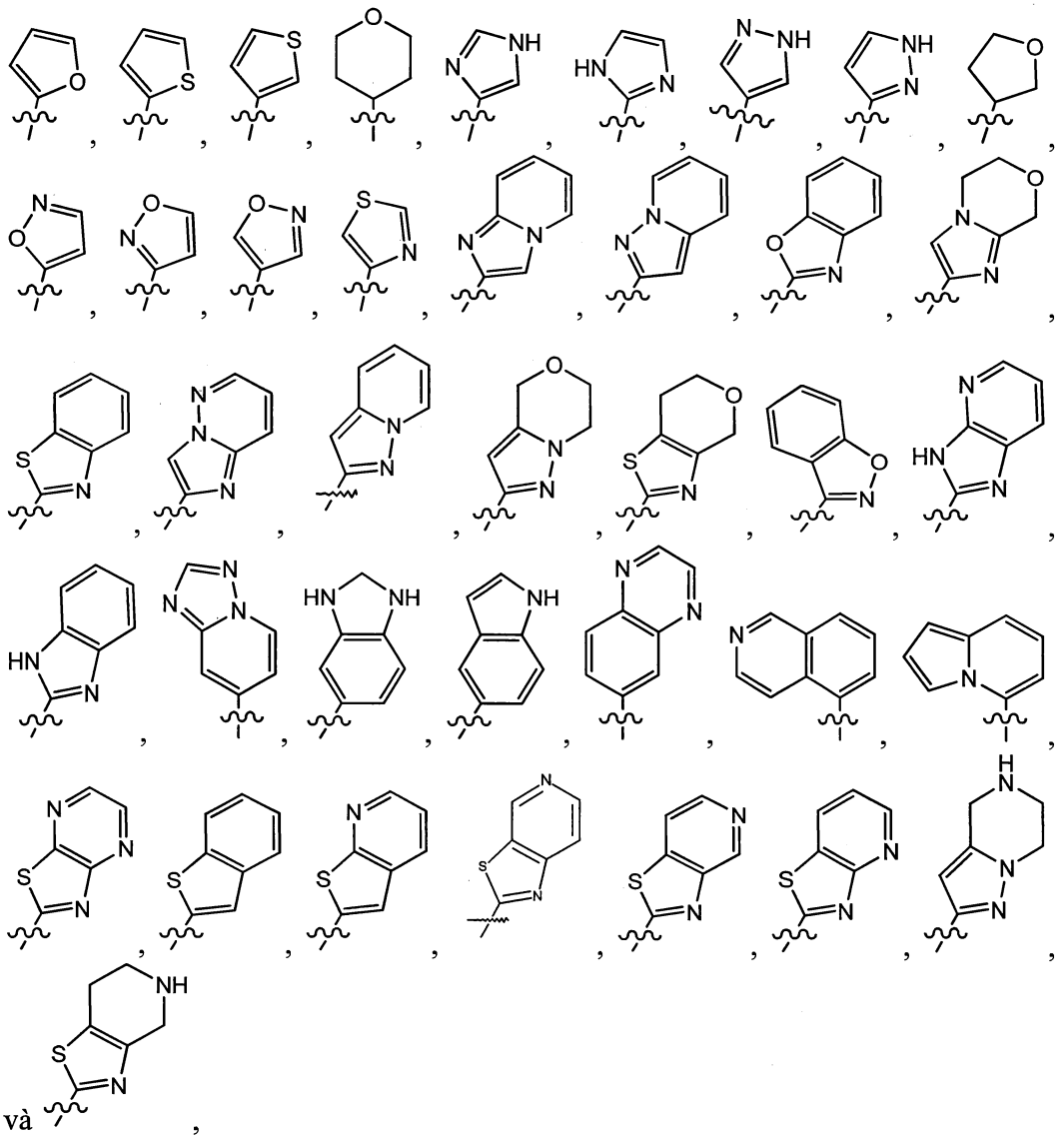


(B)

trong đó:

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc này được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ  ,



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

- R^2 là hydro;
- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, - 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, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl này, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, 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 này, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -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, aryl, và dị vòng;

trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng này 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;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất nêu trên.

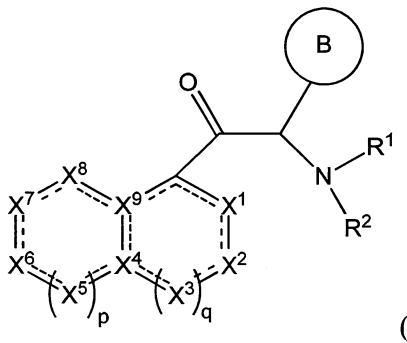
Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1: Thể hiện đồ thị 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 chỉ giới hạn ở những phương án này.

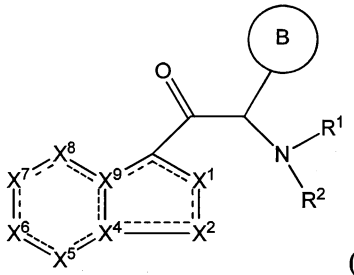
Phương án thứ nhất của sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức (D):



(D)

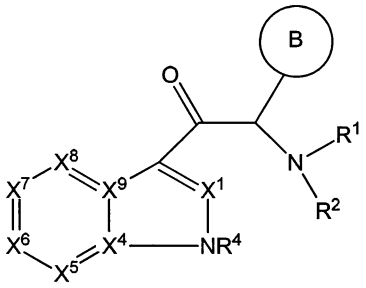
như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, hoặc dưới đây.

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



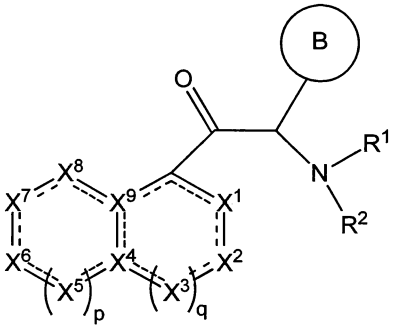
(D3).

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



(F1).

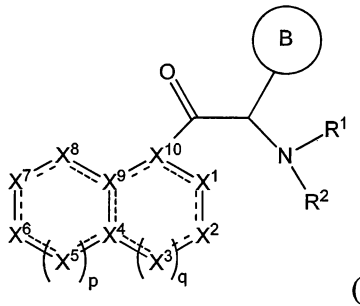
Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (D) để sử dụng làm thuốc:



(D)

như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ hoặc dưới đây.

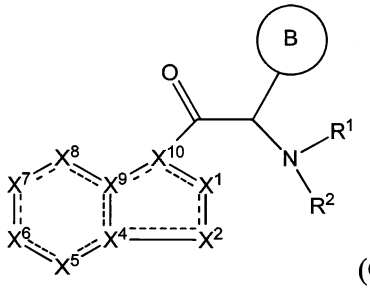
Khía cạnh thứ sáu đề cập đến hợp chất có công thức (B) để sử dụng làm thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm virut ở động vật (bao gồm cả ở người),



(B)

như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ hoặc bên dưới.

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 và dị vòng này 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 Flavivirut.

Theo một phương án khác, flavivirut là virut Dengue.

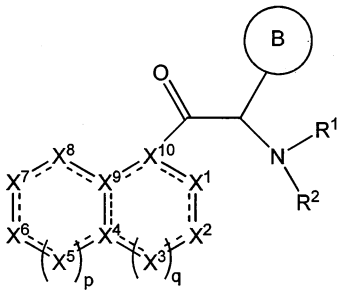
Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo phương án thứ tư đến thứ chín kết hợp với chất mang dược dụng.

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

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:

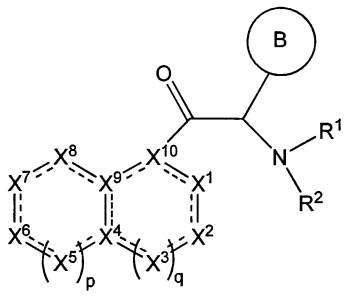
- phản ứng với dị vòng trong điều kiện Friedel Craft để thu được dẫn xuất keton có metylen liền kề với carbonyl;
- phản ứng với keton thu được trước đó trong điều kiện tạo thành halogen để thu được alpha-halogenoketon;
- thế alpha-halogenketon thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn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

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



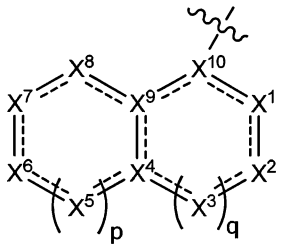
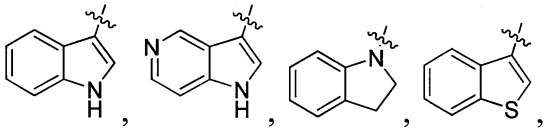
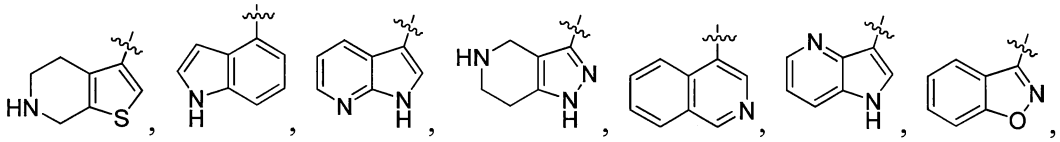
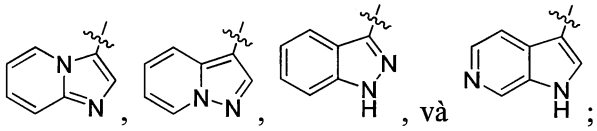
(B).

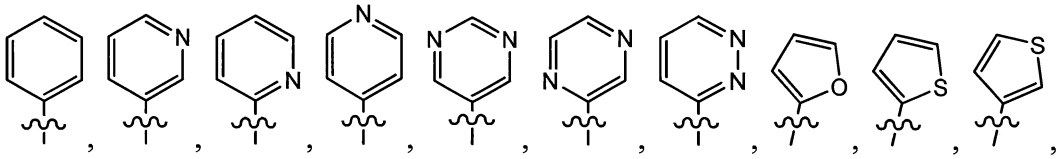
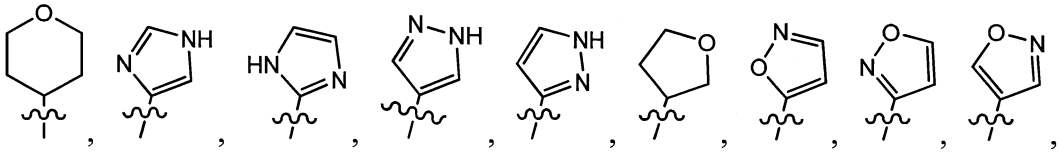
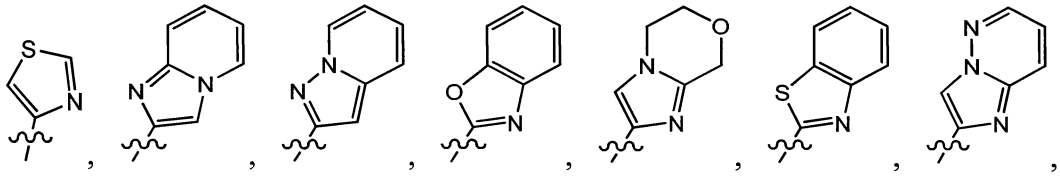
Theo phương án cụ thể của khía cạnh này của sáng chế, hợp chất, để sử dụng trong phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người; để sử dụng làm thuốc; hoặc bản thân nó; có cấu trúc theo công thức (B),

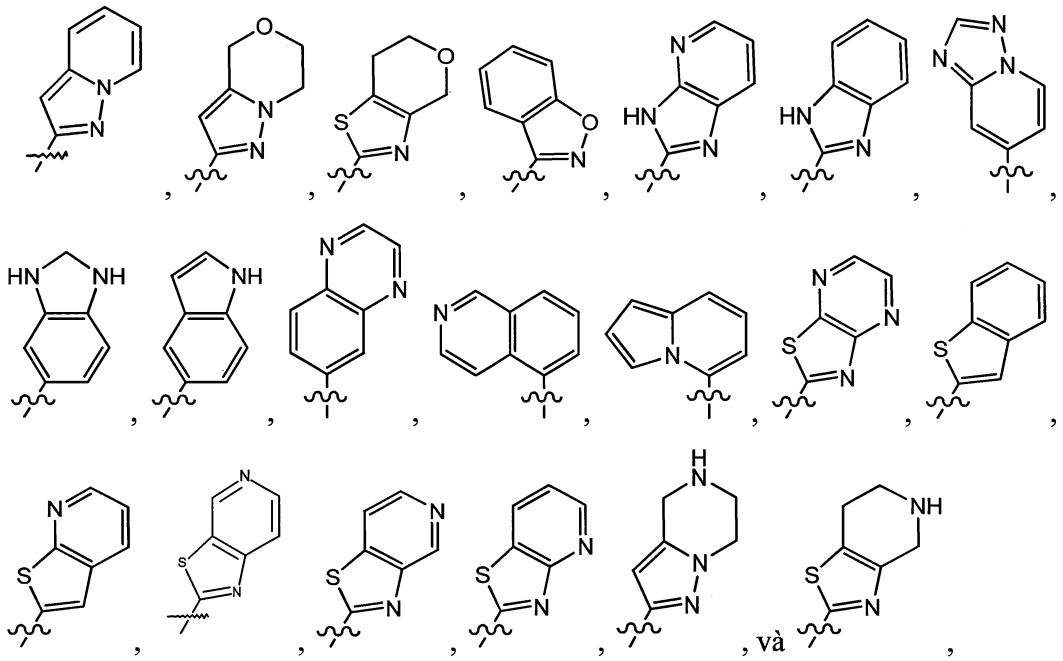


(B)

trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  , và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc này được thế bằng một hoặc hai Z^1;

vòng B được chọn từ  ,  ,  .



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

R^2 là hydro;

mỗi Z^1, Z^{1a} và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, heteroC_{1-6}alkyl, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl, tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, 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; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng 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^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, aryl, dị vòng, và dị vòng-C_{1-6}alkyl này tùy ý được thế bằng một, hai

hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, =O, halogen, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}alkyl, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl; tốt hơn nữa nếu C_{1-6}alkyl, và aryl, 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, -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

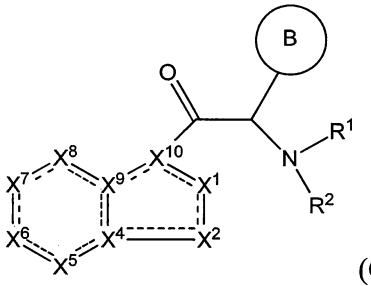
- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng; tốt hơn nữa nếu Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

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

và đặc biệt là chất đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

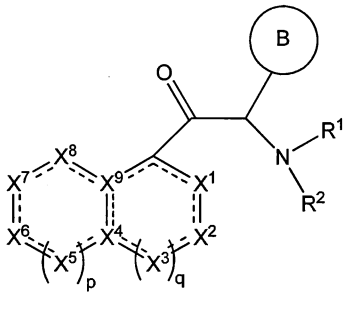
Theo một phương án cụ thể, hợp chất này có cấu trúc theo công thức (C),



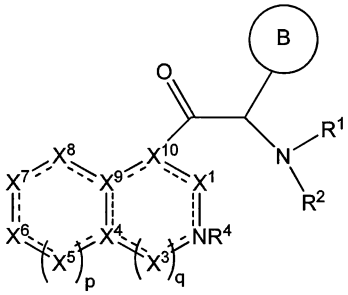
(C)

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} là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (B).

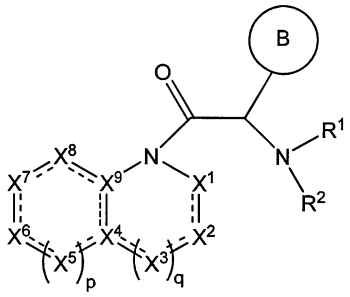
Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất này có cấu trúc theo công thức (D), (D1), (D2), (D3), (D4), hoặc (D5),



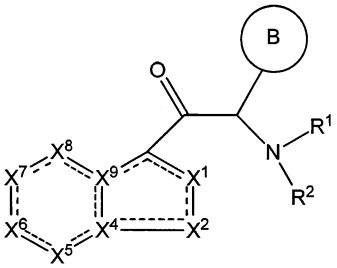
(D)



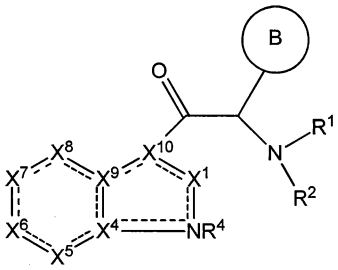
(D1)



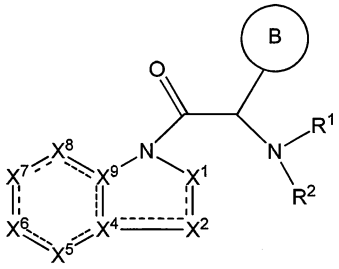
(D2)



(D3)



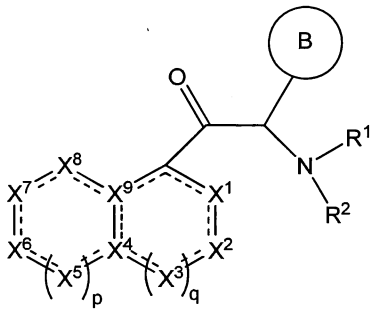
(D4)



(D5)

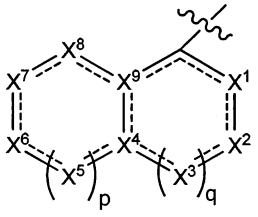
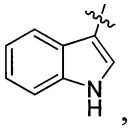
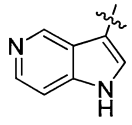
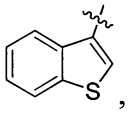
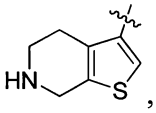
trong đó vòng B, R^1, R^2, đường chấm chấm, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và X^{10} được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (B).

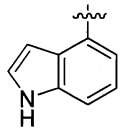
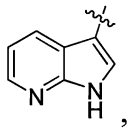
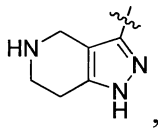
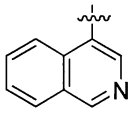
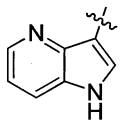
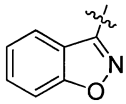
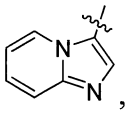
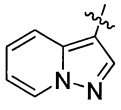
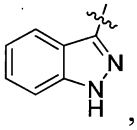
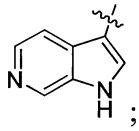
Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất này có cấu trúc theo công thức (D),



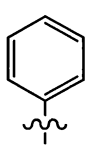
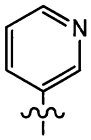
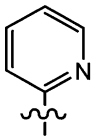
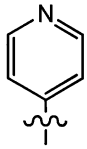
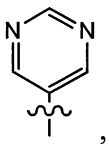
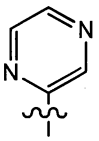
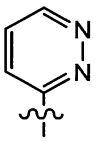
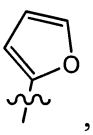
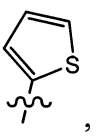
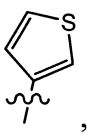
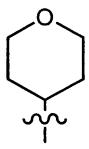
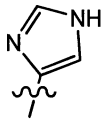
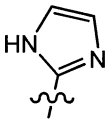
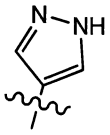
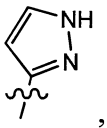
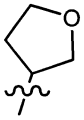
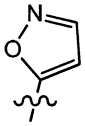
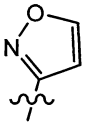
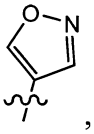
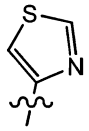
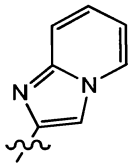
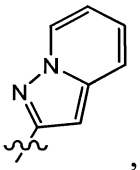
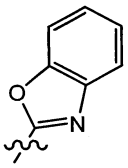
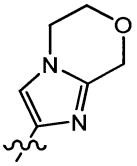
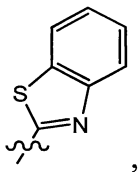
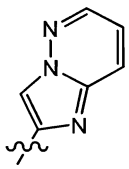
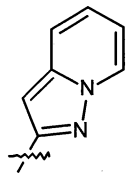
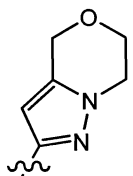
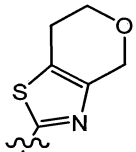
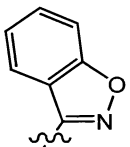
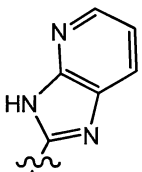
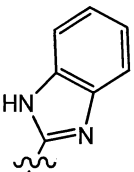
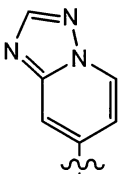
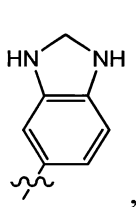
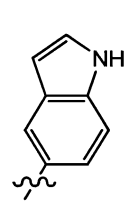
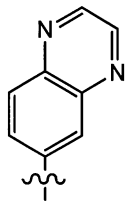
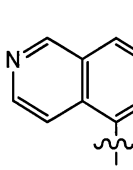
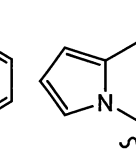
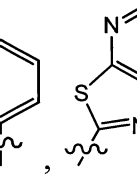
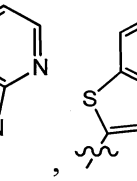
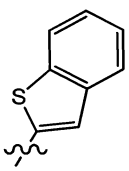
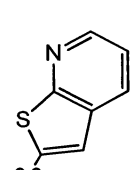
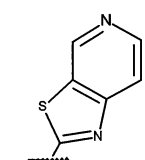
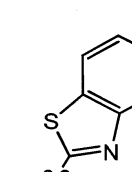
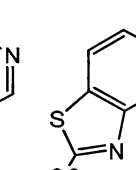
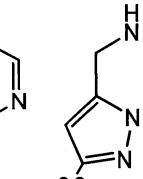
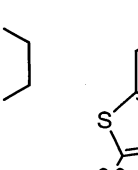
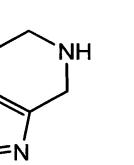
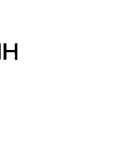
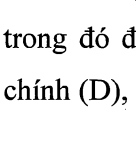
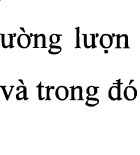
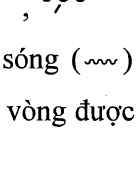
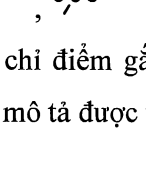
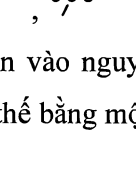
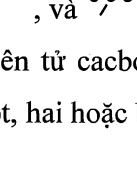
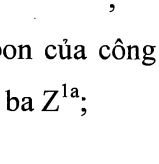
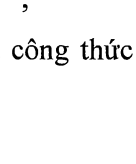
(D)

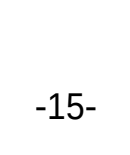
trong đó

gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,











; trong đó gốc này được thế bằng một hoặc hai Z^1;

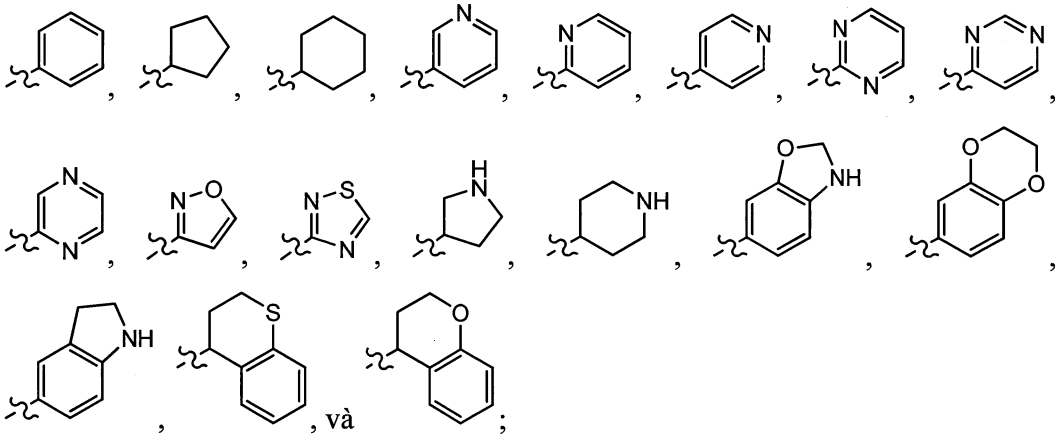
vòng B được chọn từ

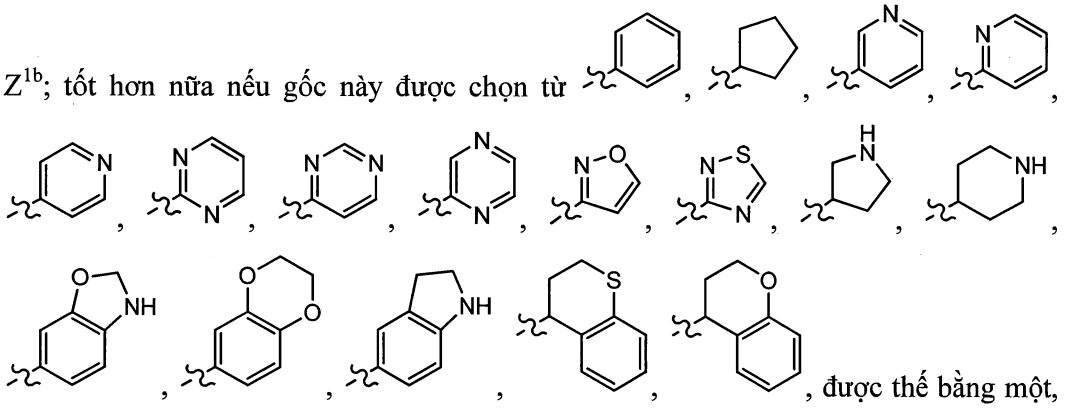




























































, và

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

- R^1 được chọn từ C_{3-7}xycloalkyl, aryl, dị vòng; tốt hơn nữa nếu R^1 là gốc chọn từ 

và trong đó C_{3-7}xycloalkyl, aryl, và dị vòng này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba Z^{1b}; tốt hơn nữa nếu gốc này được chọn từ  , 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 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^1, và Z^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, 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 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^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, 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, -$N(CH_3)_2$, pyrrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

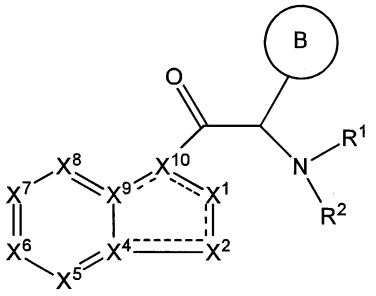
- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

trong C_{1-6}alkyl và dị vòng này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và -$N(CH_3)_2$;

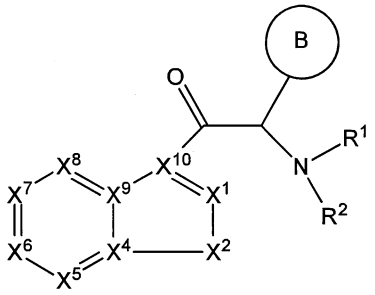
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, và C_{3-7}xycloalkyl;

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

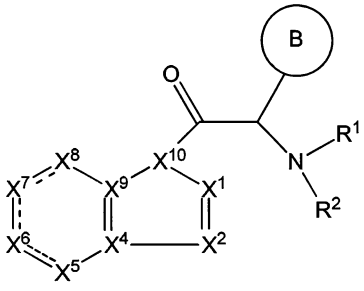
Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất này có cấu trúc theo công thức (E), (E1), hoặc (E2),



(E)



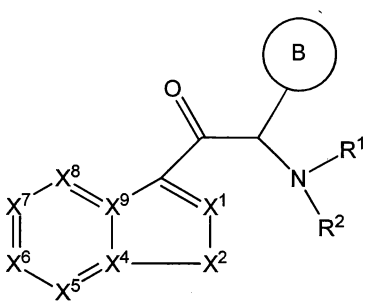
(E1)



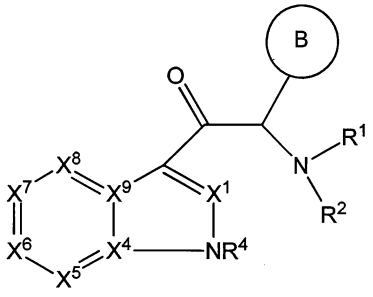
(E2)

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} là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (B).

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



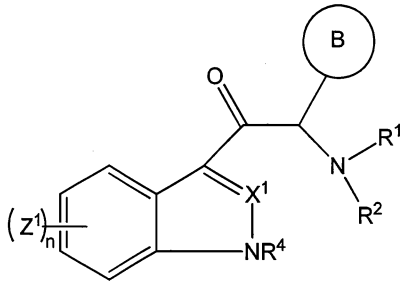
(F)



(F1)

trong đó vòng B, R^1, R^2, đường chấm chấm, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 và Z^4 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (B).

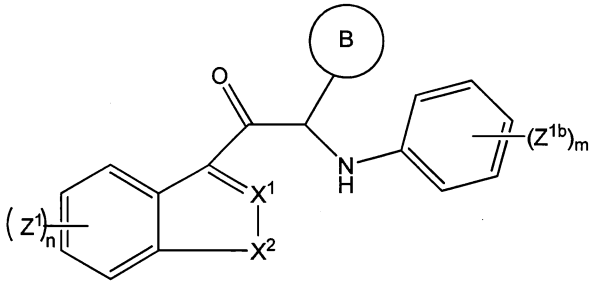
Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất này có cấu trúc theo công thức (G),



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, X^1, Z^1, và R^4 là như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án có công thức (B) và trong đó n được chọn từ 1, 2 và 3.

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

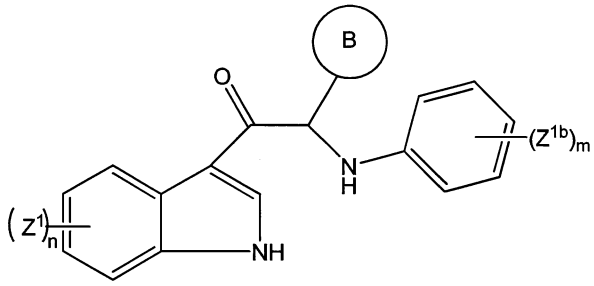


(H)

trong đó

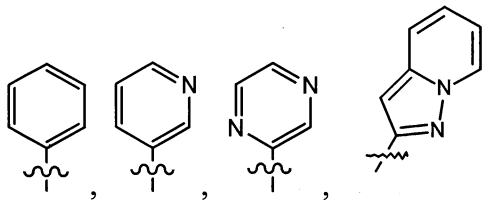
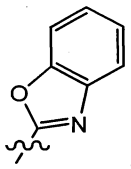
- vòng B, mỗi Z^1, và mỗi Z^{1b}, độc lập là như được mô tả ở một phương án bất kỳ; tốt hơn nếu Z^{1b} nằm ở vị trí meta hoặc para; tốt hơn nếu vòng B không phải là phenyl không được thế;
- m được chọn từ 1, 2, và 3;
- n được chọn từ 1, 2, và 3; và
- X^1 và X^2, được mô tả ở một phương án bất kỳ có công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

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

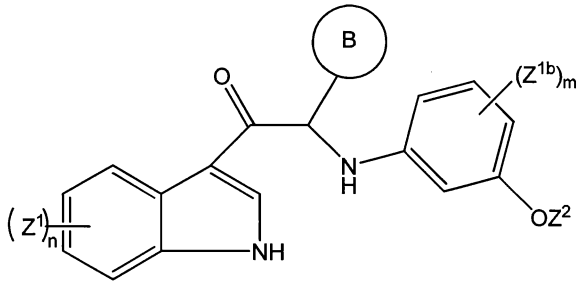


(I)

trong đó

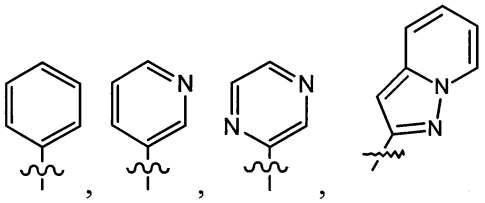
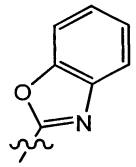
- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập, được mô tả ở phương án bất kỳ;
- tốt hơn nếu vòng B được chọn từ  , và  ; trong đó vòng được mô tả được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy;
- tốt hơn nếu Z^1 là halogen, hoặc C_{1-4}alkyl;
- tốt hơn nếu Z^{1b} là C_{1-4}alkoxy, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2-OH$;
- m được chọn từ 1, 2, và 3; tốt hơn nếu m được chọn từ 1 và 2;
- n được chọn từ 1, 2, và 3; tốt hơn nếu n là 1.

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

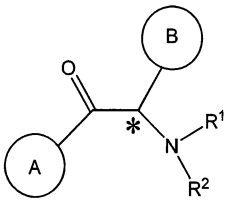


(J)

trong đó

- Z^1 là hydro, halogen, hoặc C_{1-4}alkyl;
- n là 1;
- tốt hơn nếu vòng B được chọn từ  , và  ; trong đó vòng được mô tả 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 là 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 không đối xứng này có thể xuất hiện ở cấu hình R hoặc S của nó. Theo một phương án được ưu tiên, tâm không đối xứng này ở cấu hình R. Theo một phương án được ưu tiên khác, tâm không đối xứng này ở cấu hình S.



Theo một phương án cụ thể hơn nữa, vòng B được chọn từ phenyl được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1a}; và pyridyl.

Theo một phương án khác, R^1 được chọn từ aryl; và dị vòng; trong đó aryl và dị vòng này được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ phenyl và pyridin, được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}. Theo một phương án cụ thể hơn nữa, R^1 được chọn từ phenyl và 3-pyridyl, được thế bằng một hoặc nhiều Z^{1b}.

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

- 1-(6-clo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon;
- 4-(2-(7-clo-1H-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril;
- 1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(7-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 4-(1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;
- 1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- 1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon;
- (-)-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- (+)-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(7-metyl-1H-indol-3-yl)etanon;

- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-metyl-1H-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon;
- 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-7-yl)etyl axetat;
- 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-(5-flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-7-yl)etyl axetat;
- 2-(5-flopyridin-3-yl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-5-yl)etyl axetat;
- 1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-7-yl)etyl axetat;
- 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 3-(3-(2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-5-yl)propyl axetat;
- 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)etanon;
- 3-(3-(2-(4-flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-5-yl)propyl axetat;
- 2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon;

- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-indol-3-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etanon;
- axit 3-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-phenylisoxazol-3-yl)axetyl)-1H-indol-5-yl)propanoic;
- 1-(5-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;
- 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;
- 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(3-metylpyridin-2-yl)-1-(7-((metylsulfonyl)metyl)-1H-indol-3-yl)etanon; và
- axit 3-(3-(2-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)axetyl)-1H-indol-5-yl)propanoic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả ở khía cạnh đầu tiên có các công thức (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.

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

Theo 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 flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người. Theo một phương án cụ thể, nhiễm flavivirut 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 phòng và điều trị bệnh nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa 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 các công thức (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 chất mang dược dụng. Dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ các công thức (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 các hợp chất để sử dụng trong 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 theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm bước cho imin phản ứng với aldehyt trong điều kiện nghịch chuyển phân cực có mặt chất xúc tác thiazoli để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

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

- phản ứng với dị vòng trong điều kiện Friedel Craft để thu được dẫn xuất keton có metylen liền kề với carbonyl,
- phản ứng với keton thu được trước đó trong 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 đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm các bước

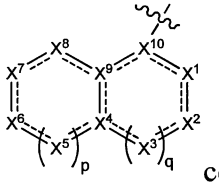
- cho heteroxyclicamin phản ứng với axit 2-halogeno-axetic halogenua để thu được dẫn xuất alpha-halogenoamit,

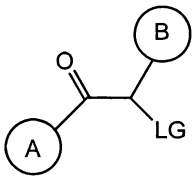
- thế alpha-halogenoamit thu được trước đó bằng amin để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

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

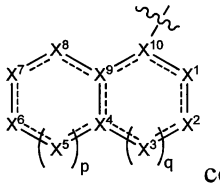
- cho aldehyt phản ứng với imin có mặt chất xúc tác để thu được dẫn xuất beta-aminoketon là hợp chất mong muốn.

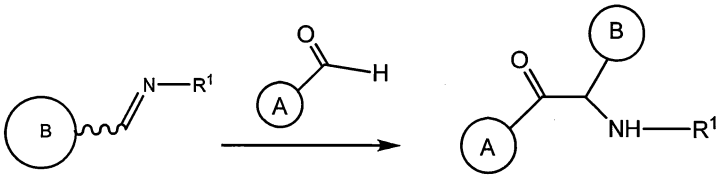
Một phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế, bao gồm bước:

– cho hợp chất có công thức (X1) phản ứng với amin R^1R^2NH trong dung môi thích hợp, trong đó vòng A tương ứng với gốc  có công thức (B), vòng B, R^1, và R^2 có ý 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 imin 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 tương ứng với gốc  có công thức (B), vòng B, và R^1, có ý 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 triệt bỏ, 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 loạn hoặc tình trạng thông qua việc ức chế bệnh nhiễm virut. Thuật ngữ "đối tượng" dùng để 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.

Trong toàn bộ bản mô tả, các thuật ngữ "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, thông thường số nguyên tử cacbon thể hiện số tối đa các nguyên tử cacbon có mặt tối ưu trong phần tử thế hoặc tác nhân liên kết; cần hiểu rằng nếu không có chỉ định nào khác, số nguyên tử cacbon thể hiện số nguyên tử cacbon cực đại tối ưu cho phần tử thế hoặc tác nhân 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" dùng để chỉ gốc 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 rất khác nhau. Một chức năng của nhóm bảo vệ là làm chất trung gian trong việc tổng hợp dược chất gốc. 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 vật lý 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 dùng để chỉ C_1-C_{18} hydrocacbon thông thường, bậc hai, bậc ba, không no hoặc no, không thơm, vòng hoặc không vòng và hỗn hợp của chúng. Do đó thuật ngữ này bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl và xycloalkynyl.

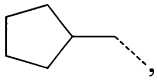
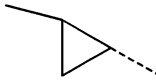
Thuật ngữ "heterohydrocarbyl", "hetero C_{1-18} hydrocarbyl", "nhóm heterohydrocarbyl", "nhóm hetero C_{1-18} hydrocarbyl" hoặc "nhóm hydrocarbyl tùy ý

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), hydrocacbon 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-dexyl, n-undexyl, n-dodexyl, n-tridexyl, n-tetradexyl, n-pentadexyl, n-hexadexyl, n-heptadexyl, n-octadexyl, n-nonadexyl, n-icosyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ alkyl chỉ C_{1-12} hydrocacbon, cụ thể hơn nữa là C_{1-6} hydrocacbon, cụ thể hơn là C_{1-3} hydrocacbon 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 vòng" 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, hydrocacbon 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-dexyl, n-undexyl, n-dodexyl, n-tridexyl, n-tetradexyl, n-pentadexyl, n-hexadexyl, n-heptadexyl, n-octadexyl, n-nonadexyl và n-icosyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "C_{3-18} xycloalkyl" như được sử dụng ở đây và trừ

khi có quy định khác có nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một no có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon chứa hoặc bao gồm hydrocacbon C_{3-10} một vòng hoặc C_{7-18} nhiều vòng no, 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 dùng để 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 dùng để 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 vị trí (thường là từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết đôi sp2. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: 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 dùng để chỉ C_{2-12} hydrocacbon, cụ thể hơn nữa chỉ C_{2-6} hydrocacbon 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 dùng để 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 vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết đôi sp2. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: 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 dùng để chỉ gốc hydrocacbon không thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết đôi sp2 và chứa hoặc bao gồm C_{3-10} monocyclic hoặc C_{7-18} polycyclic hydrocacbon. Các ví dụ

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: 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 dùng để 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 vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, sp liên kết ba. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: etynyl (-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 dùng để chỉ C_{2-12} hydrocacbon, cụ thể hơn nữa chỉ C_{2-6} hydrocacbon 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 dùng để 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 vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết ba sp. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: etynyl (-C≡CH) và 1-propynyl (propargyl, -CH_2C≡CH).

Thuật ngữ "xycloalkynyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc hydrocacbon không thơm có từ 3 đến 18 nguyên tử cacbon với ít nhất một vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, liên kết ba sp và chứa hoặc bao gồm C_{3-10} monocyclic hoặc C_{7-18} polycyclic hydrocacbon. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: 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 dùng để 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 alkan gốc. Gốc alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: 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 dùng để 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 vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, 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 alken gốc.

Thuật ngữ "alkynylen" như được sử dụng ở đây dùng để 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 vị trí (thường từ 1 đến 3, tốt hơn nếu 1) không no, cụ thể là cacbon-cacbon, 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 dùng để 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 các 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 dùng để 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 các 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 hoặc nguyên tử

khác loại bất kỳ sẽ tạo ra hợp chất bền vững. Do đó thuật ngữ heteroalkenyl bao gồm imin, –O-alkenyl, -NH-alkenyl, -N(alkenyl)$_2$, -N(alkyl)(alkenyl), và –S-alkenyl.

Thuật ngữ "heteroalkynyl" như được sử dụng ở đây dùng để 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 rằng một hoặc nhiều -CH_3 của alkynyl không phải mạch vòng đã nêu có thể được thay bằng –NH_2, rằng 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 ≡CH của alkynyl không phải mạch vòng có thể được thay bằng ≡N. Nguyên tử S trong các 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 dùng để 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 rằng một hoặc nhiều -CH_2- của alkylen này có thể được thay bằng –NH-, -O- hoặc -S-. Nguyên tử S ở các 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 dùng để 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 dùng để 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 hydrocacbon 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, naphtalen, antracen, 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, naphtalen, antracen, biphenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalenyl, 1,2,6,7,8,8a-hexahydroaxenaphtylenyl, 1,2-dihydroaxenaphtylenyl, và tương tự. Cụ thể là nhóm aryl là phenyl và naphtyl, đặc biệt là phenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" hoặc "arylalkyl-" như được sử dụng ở đây dùng để 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-phenyletan-1-yl, 2-phenylethen-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletyl, 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 dùng để 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 gốc 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 dùng để 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 dùng để chỉ gốc heteroalkyl trong đó một trong số các 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 dùng để 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 dùng để 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 trong số 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 này có nghĩa là pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl được oxy hóa lưu huỳnh, furanyl, thienyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, bis-tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, bis-tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, azoxinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathinyl, 2H-pyrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazoly, purinyl, 4H-quinolizinyl, phthalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, ß-carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenantrolinyl, 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 trong số 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 pyrolyl.

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 trong số N, O, S, hoặc P.

Thuật ngữ "dị vòng-alkyl" hoặc "dị vòng-alkyl-" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc alkyl không phải mạch vòng trong đó một trong số các 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 heteroaryl. 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 dùng để 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 quy định khác, thuật ngữ "alkoxy", "xyclo-alkoxy", "aryloxy", "arylalkyloxy", "heterocycleoxy", "alkylthio", "xycloalkylthio", "arylthio", "arylalkylthio" và "heterocyclethio" dùng để chỉ phần tử 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 sử 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 quy định khác, thuật ngữ halogen có nghĩa là nguyên tử bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm flo (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I).

Như được sử dụng ở đây so với phần tử thế, và trừ khi có quy định 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 phần tử 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 phần tử thế. Phần tử thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở và theo một phương án cụ thể phần tử 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 phần tử thế nào được tìm thấy ở nhiều hơn một vị trí ở hợp chất theo sáng chế cần được chọn độc lập.

Phần tử 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 thế 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 phần tử thế là được định tới.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có quy định 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.

Flavivirut là giống thuộc họ Flaviviridae. Giống này bao gồm virut, virut dengue, virut gây bệnh viêm não ký sinh trên ve, virut gây bệnh sốt vàng, và nhiều loại virut khác có thể gây viêm não. Flavivirut có cùng kích thước (40-65nm), có cấu trúc đối xứng (có vỏ bọc, icosahedral nucleocapsit), axit nucleic (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 (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 trọng (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 phổ biến nhất của bệnh lây truyền qua động vật chân khớp. Vì các đợt dịch gần đây ở các nước nằm ở Mỹ Latinh 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. Sau khi 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:

- các hợp chất này 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 đặt catheter.
- lượng có hiệu quả điều trị của chế phẩm chứa (các) hợp chất này, đặc biệt là để điều trị bệnh nhiễm virut ở người và động vật khác, tốt hơn nếu là lượng ức chế tái bản flavivirut có công thức được xác định ở đây và tương ứng với lượng đảm bảo mức trong huyết tương nằm trong khoảng từ 1µg/ml đến 100mg/ml, tùy ý 10mg/ml.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất để sử dụng trong phương pháp phòng và điều trị bệnh nhiễm virut ở đối tượng hoặc bệnh nhân bằng cách sử 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/ngày/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 hiệp đồng của kết hợp thuốc có thể được phân tích bằng sự định lượng của tương tác giữa từng thuốc, sử dụng nguyên tắc hiệu quả trung bình được mô tả bởi Chou và cộng sự trong Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. Tóm lại, nguyên lý này chỉ ra rằng tương tác (hiệp đồng, 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 hiệp đồng 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 và cộng sự trong J. Biol. Chem. (1954) 208:477-488 và bởi Baba và cộng sự trong 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 các hợp chất kết hợp (ví dụ, $FIC_x + FIC_y$) bằng 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 đồng, và khi nó thấp hơn 0,5, tổ hợp được xác định là có tính hiệp đồng. Khi chỉ số FIC nhỏ nhất là từ 1,0 đến 2,0, tổ hợp được xác định là cận đối vận và, khi cao hơn 2,0 thì tổ hợp được xác định là đối vận.

Nguyên tắc này có thể được sử dụng cho tổ hợp của các loại thuốc chống virut khác theo sáng chế hoặc cho tổ hợp của các thuốc chống virut theo sáng chế và thuốc khác thể hiện hoạt tính kháng virut hoặc 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 thích hợp 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 liên quan đến Picornavirus làm chất hoạt tính sinh học ở tỷ lệ tương ứng để mang lại tác dụng hiệp đồng chống lại sự nhiễm

Flavivirut, đặc biệt là nhiễm virut Dengue ở động vật có vú, 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 đến các hợp chất có công thức (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 đã nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn ở 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 đến các hợp chất có công thức (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 đã nêu liên quan đến sáng chế có thể được giới hạn ở 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 thái 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 bao gồm muối của hợp chất ở đây, đặc biệt 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, halogenua, 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 các axit thích hợp này bao gồm, ví dụ, các axit vô cơ như axit hydrohalogen, ví dụ axit clohydric hoặc bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và tương tự; hoặc các axit hữu cơ như, ví dụ, axetic, propanoic, hydroxyaxetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, lactic, pyruvic, oxalic (nghĩa là etandioic), malonic, succinic (nghĩa là axit butanedioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, xitric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, xyclohexansulfamic, 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 trong 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. Axit amin 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 dụng của nó. Ví dụ về muối sinh lý dụng của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối được tạo dẫn xuất từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm (ví dụ, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và NX_4^+ (trong đó X là C_1-C_4 alkyl). Muối sinh lý dụng chứa nguyên tử hydro hoặc nhóm amino bao gồm muối của các axit carboxylic hữu cơ như axit axetic, benzoic, lactic, fumaric, tartaric, maleic, malonic, malic, isethionic, lactobionic và succinic; các axit

sulfonic hữu cơ, như metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic và p-toluensulfonic; và các axit vô cơ, như clohydric, sulfuric, phosphoric và sulfamic. Các muối sinh lý dụng của hợp chất chứa nhóm hydroxy bao gồm anion của hợp chất kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NX_4^+ (trong đó thông thường X độc lập được chọn từ H hoặc nhóm C_1-C_4 alkyl). Tuy nhiên, muối của axit hoặc bazơ không sinh lý dụng cũng có thể sử dụng, ví dụ, trong điều chế hoặc tinh chế hợp chất sinh lý dụng. Tất cả các muối, dù bắt nguồn hoặc không bắt nguồn từ axit hoặc bazơ sinh lý dụng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các anion được ưu tiên để tạo thành muối cộng axit dược dụng là axetat, benzensulfonat, benzoat, bicacbonat, bitartrat, bromua, canxi edetat, camsyiat, cacbonat, 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, dietanolamin, etylendiamin, meglumin, procain, và tương tự; và chúng được tạo thành với cation kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi có quy định 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 quy định khác, các định nghĩa hóa học của hợp chất là 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 nhất một tâm không đối xứng) 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 các 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 không đối xứng" dùng để chỉ hợp chất có dư đồng phân không đối xứng 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.

Tách 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 có hoạt tính quang học ("Stereochemistry of Carbon Compound," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. giờ., (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 không đối xứng 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 không đối xứng, 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 trong điều kiện không đối xứng. Theo phương pháp (1), muối đồng phân không đối quang có thể được tạo thành bởi phản ứng với bazơ không đối xứng 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 không đối xứng, 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 không đối xứng 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 không đối xứng 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 không đối xứng, 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 naphtyl-isoquinolin (Hoye, T., WO 96/15111). Theo 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 không đối xứng. Pha tĩnh không đối xứng thích hợp là, ví dụ, polysaccarit, cụ thể xenluloza hoặc dẫn xuất amyloza. Pha tĩnh không đối xứng dựa vào polysacarit là ChiralCeI^{TM} CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ và OK, và Chiralpak^{TM} AD, AS, OP(+) và OT(+). Chất rửa giải thích hợp hoặc pha động để sử dụng kết hợp với pha tĩnh không đối xứng polysacarit là hexan và tương tự, được biến đổi bằng rượu 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).

Các thuật ngữ cis và trans được sử dụng ở đây theo thuật ngữ Chemical Abstracts và bao gồm chỉ dẫn vị trí của phần tử 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, chất trơn chảy, chất độn, chất gắn kết và tương tự. Chế phẩm chứa nước được bào chế ở dạng vô trùng và khi được nhằm để phân tán theo các đường không phải đường uống thì thường ở dạng đẳng trương. Chế phẩm 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, các hydratcacbon 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 sử 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 dược phẩm này và các chế phẩm 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. 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 vi cầu thường có đường 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 dodexylsulphonic 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 rượu/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 amin rượu của axit dodexylbenzen sulphonic hoặc axit dibutyl-naphtalensulphonic hoặc sản phẩm ngưng axit naphtalen-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 vòng béo, 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 hydrocacbon (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 -polyetoxyetanol, 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 halogenua, có 4 gốc hydrocacbon tùy ý được thế bằng halo, phenyl, phenyl hoặc hydroxy được thế; ví dụ amoni bậc bốn chứa N-phần tử thế ít nhất một gốc C8-C22 alkyl (ví dụ xetyl, lauryl, palmityl, myristyl, oleyl và tương tự) và, làm phần tử 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 sử 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 tĩnh 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 chế phẩm dược. 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 thích hợp 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 tĩnh mạch, trong da, nội tủy mạc và ngoài màng

cứng). Chế phẩm thường được trình 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 chúng 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 trong máy nén thích hợp các thành phần hoạt tính ở dạng chảy tự do như bột hoặc cốm, tùy ý trộn với chất gắn kết, chất bôi trơn, dung môi trơ, chất bảo quản, chất phân tán hoặc chất có hoạt tính bề mặt. Viên nén được dập khuôn có thể được tạo thành bằng cách dập khuôn 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 bào chế 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 sử dụng là kem hoặc mỡ khu trú chứa thành phần hoạt tính ở lượng, ví dụ, 0,075 đến 20% trọng lượng/trọng lượng (bao gồm thành phần hoạt tính nằm trong dải từ 0,1% đến 20% lượng gia 0,1% trọng lượng/trọng lượng như 0,6% trọng lượng/trọng lượng, 0,7% trọng lượng/trọng lượng, v.v.), tốt hơn nếu 0,2 đến 15% trọng lượng/trọng lượng và tốt nhất nếu 0,5 đến 10% trọng lượng/trọng lượng. Khi được bào chế 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 bào chế kem với gốc kem nước trong dầu. Nếu muốn, pha nước của gốc kem có thể bao gồm, ví dụ, ít nhất 30% trọng lượng/trọng lượng rượu polyhydric, nghĩa là rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG400) và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm 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. Tùy 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 thuộc vào các tính chất cần có. Hoặc, lipit có điểm nóng chảy cao như parafin trắng mềm và/hoặc parafin lỏng hoặc dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Dạng chế phẩm thích hợp để sử 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% trọng lượng/trọng lượng. Chế phẩm thích hợp để sử 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 sử 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 sử 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 sử 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 sử 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 sử 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 bao 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.

Các thành phần bổ sung 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 ví dụ polyeste, polyaxit amin, polyvinyl pyrolidon, etylen-vinyl axetat copolyme, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, protamin sulphat 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 các 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 sử dụng, dược phẩm có thể cần lớp phủ bảo vệ bên ngoài. Dạng dược phẩm thích hợp để tiêm bao gồm dung dịch nước hoặc hỗn dịch vô trùng hoặc bột vô trùng để pha chế ngay tức 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 kề nhau. Ở trường hợp sau, mỗi thành phần hoạt tính có thể được bào chế 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 sol khí.

Theo một phương án khác, bản mô tả đề cập đến chất tiền thân hoặc dạng "tiền dược chất" của hợp chất theo sáng chế. Người ta có thể mong đợi tạo ra hợp chất theo sáng chế ở dạng chất hóa học mà bản thân nó không có hoạt tính sinh học đáng kể nhưng khi được đưa vào trong động vật dạng này sẽ trải qua một phản ứng hóa học được xúc tác bởi chức năng bình thường của cơ thể động vật, không kể những cái khác, enzym có trong dạ dày hoặc trong huyết thanh, phản ứng hóa học này có tác dụng giải phóng hợp chất được nêu ở đây. Do đó, thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để

chỉ các loại chất hóa học được biến đổi in vivo thành dược chất.

Tiền dược chất theo sáng chế đã bộc lộ có thể có dạng bất kỳ thích hợp để bào chế, 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 dược chất trong tiền dược chất có thể có các cấu trúc khác nhau 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 đã bộc lộ thuật ngữ "tiền dược chất thích hợp cho điều trị" 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 sử dụng và không có độc tính, kích thích hoặc phản ứng dị ứng quá mức và đạt được kết quả điều trị dự tính.

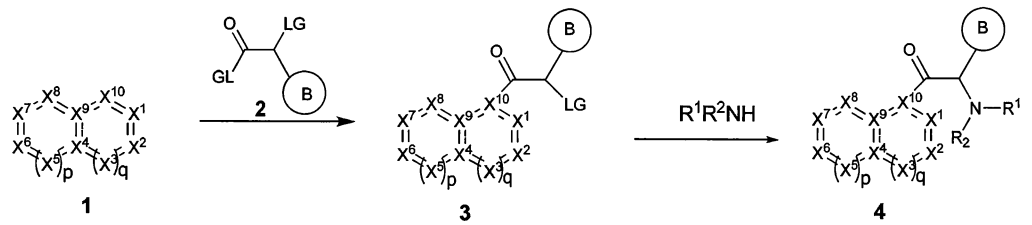
Cụ thể hơn thuật ngữ "tiền dược chất", như được sử dụng ở đây, chỉ dẫn xuất không hoạt hóa hoặc ít hoạt hóa đáng kể của hợp chất theo sáng chế, nó trải qua sự biến đổi enzym hoặc tự thân trong cơ thể để giải phóng dạng hoạt tính dược của hợp chất. Để có cái nhìn toàn diện, tham khảo Rautio J. và cộng sự ("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 aryl đối xứng 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:

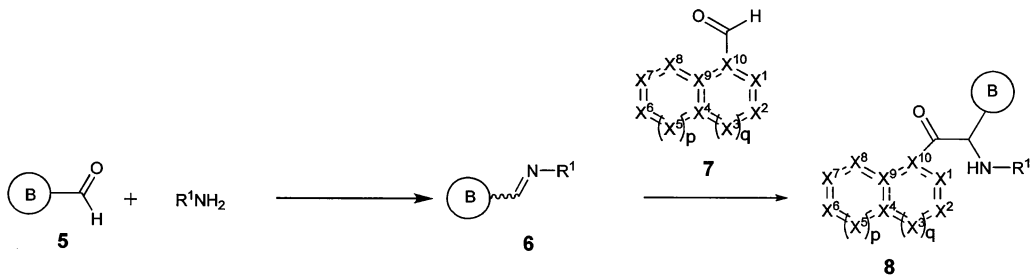


Sơ đồ 1: B, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p, q và LG là như được mô tả cho hợp chất theo sáng chế và các phương án và công thức của nó.

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, 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:



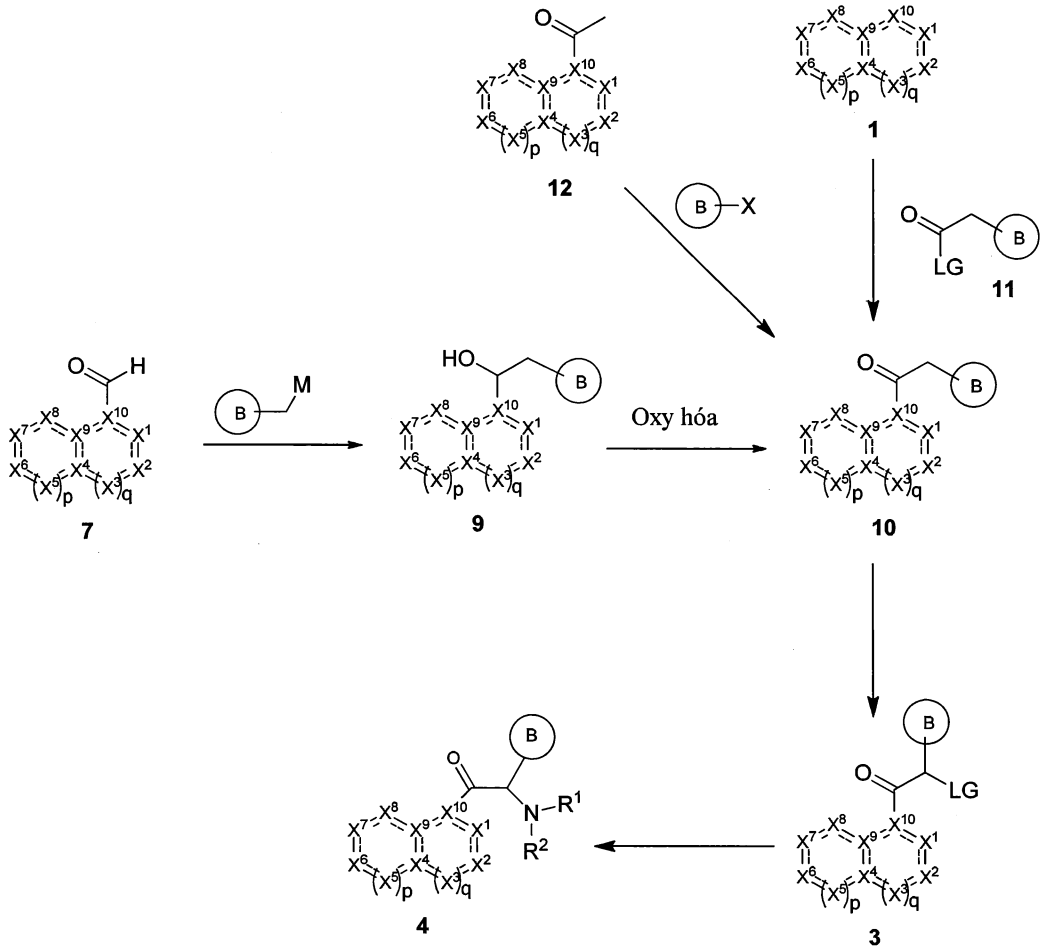
Sơ đồ 2: tất cả B, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p và q là như được mô tả

cho hợp chất theo sáng chế và các phương án và công thức của nó

Aldehyt 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, trong 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, $PtBu_3$ và tương tự) và a bazơ (ví dụ NaOtBu, 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

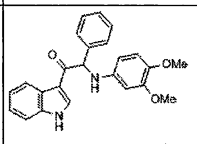
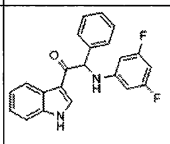
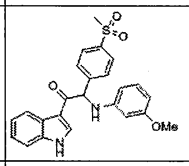
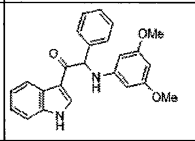
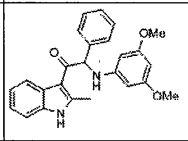
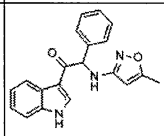
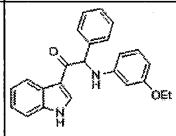
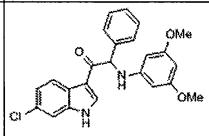
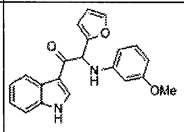
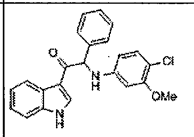
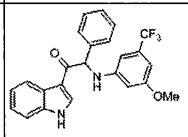
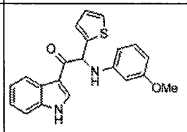
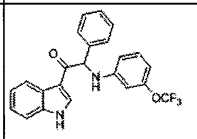
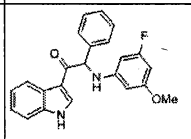
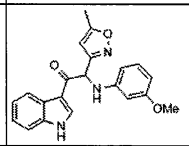
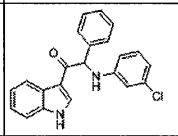
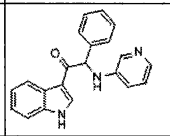
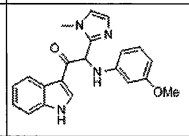
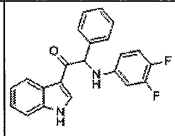
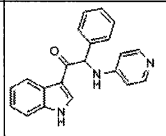
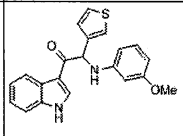
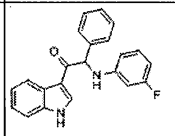
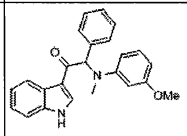
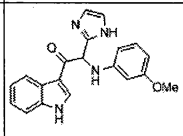
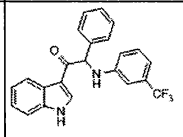
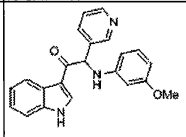
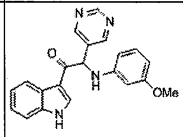
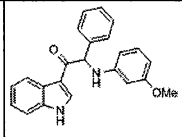
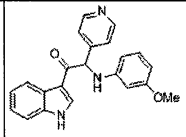
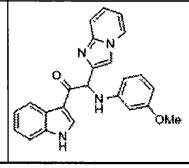
h	giờ
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography)
min	phút
NMP	N-Metyl-2-pyrolidon
TBDMSCl	tert-Butyldimetylclosilan
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng (Thin layer chromatography)
t_r	thời gian lưu

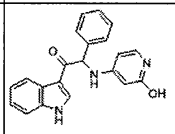
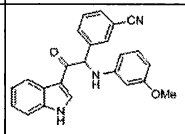
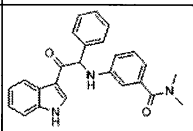
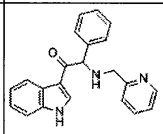
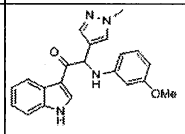
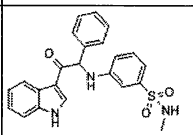
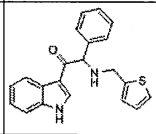
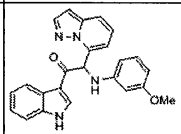
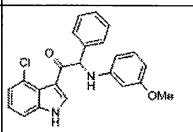
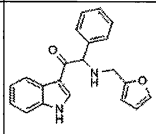
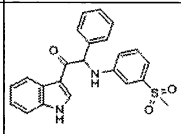
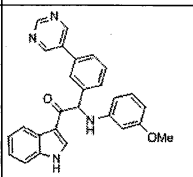
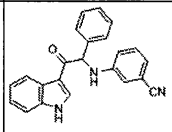
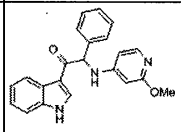
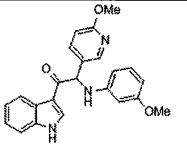
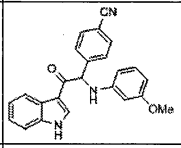
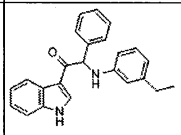
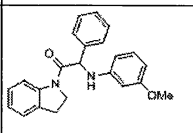
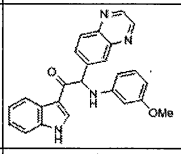
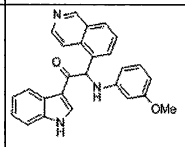
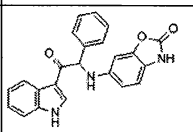
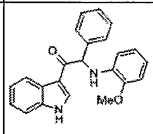
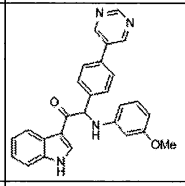
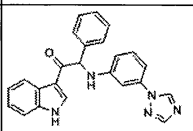
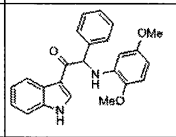
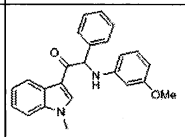
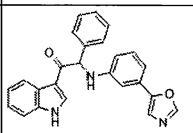
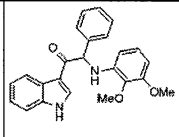
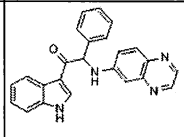
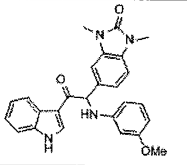
Ví dụ thực hiện sáng chế

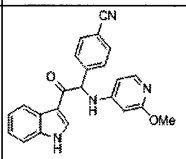
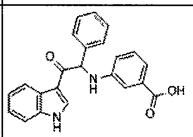
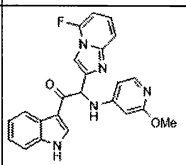
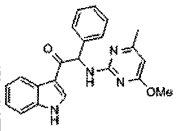
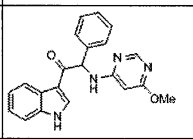
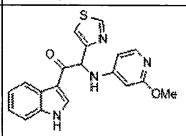
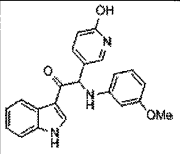
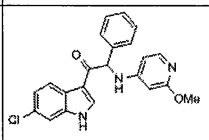
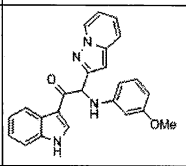
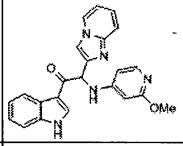
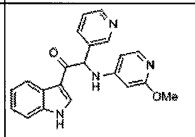
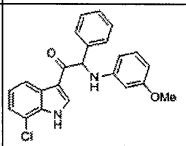
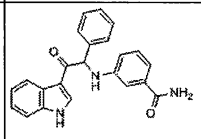
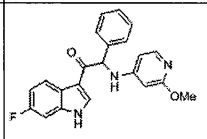
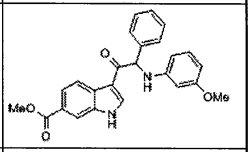
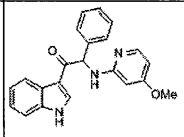
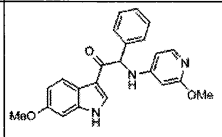
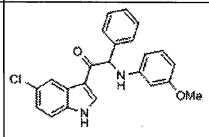
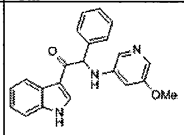
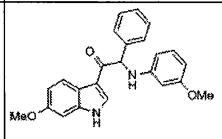
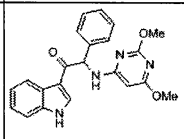
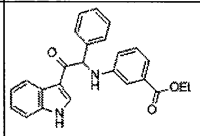
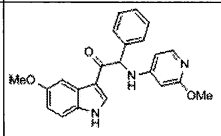
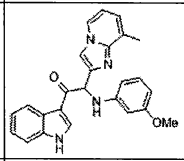
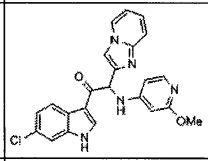
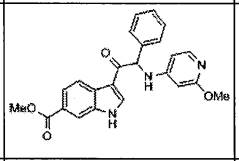
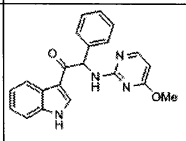
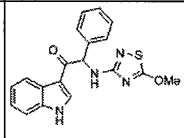
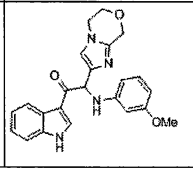
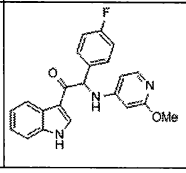
Các ví dụ sau được đề xuất với mục đích minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

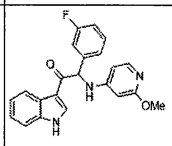
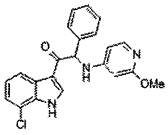
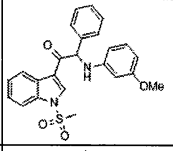
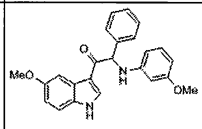
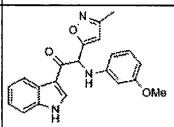
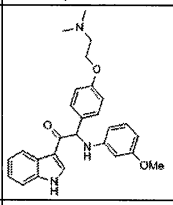
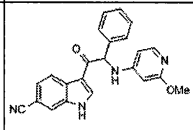
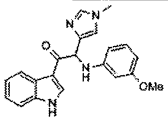
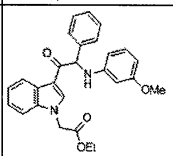
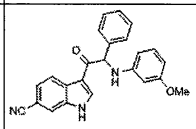
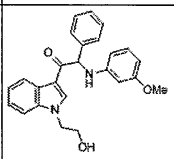
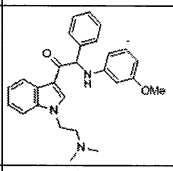
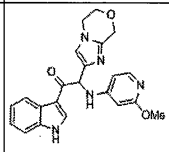
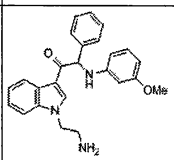
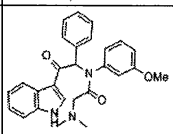
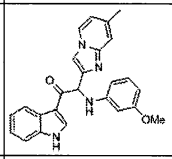
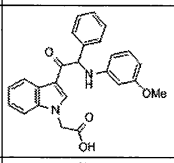
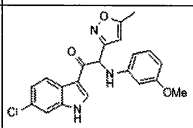
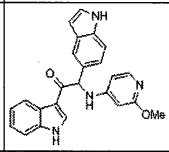
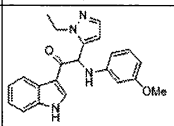
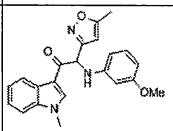
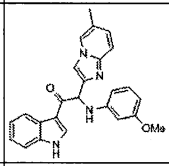
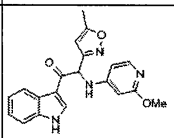
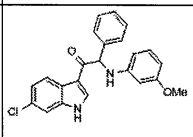
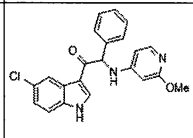
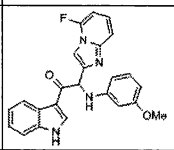
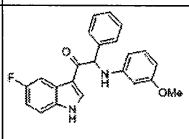
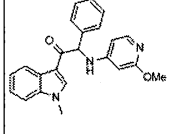
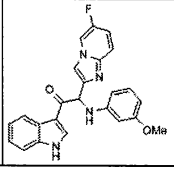
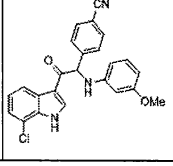
Phần A trình bày quy trình điều chế hợp chất (chất trung gian và hợp chất cuối cùng) trong khi đó Phần B trình bày các ví dụ dược lý.

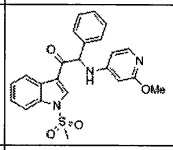
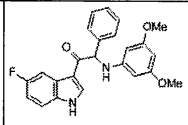
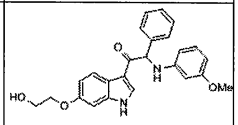
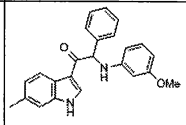
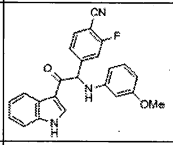
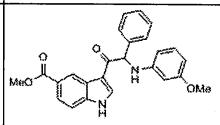
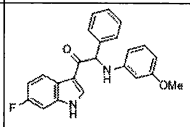
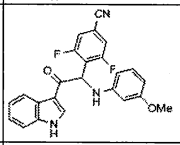
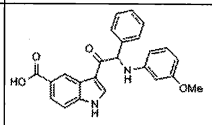
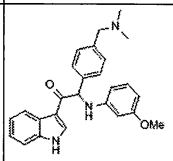
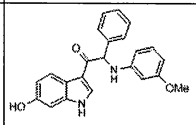
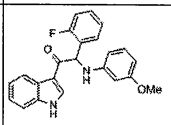
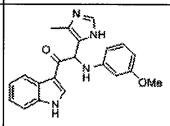
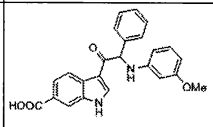
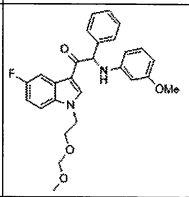
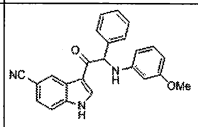
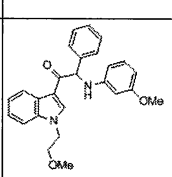
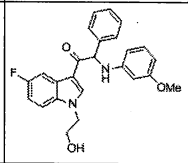
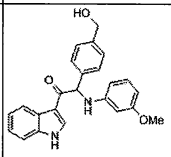
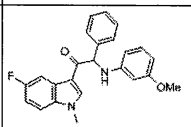
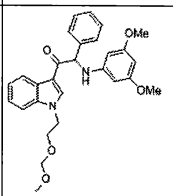
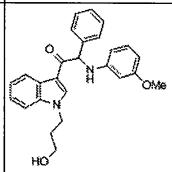
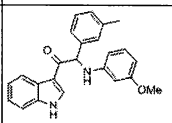
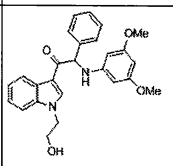
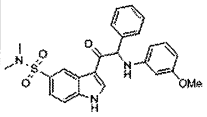
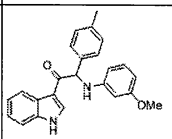
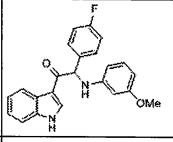
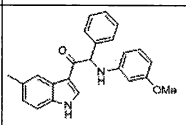
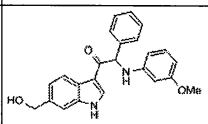
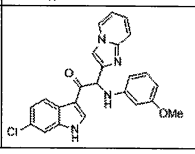
Bảng 1: Cấu trúc của hợp chất ví dụ theo sáng chế và các chất khác và các mã tương ứng của chúng. (Code: Mã, Structure: Cấu trúc; Enantiomer: chất đồng phân đối ảnh)

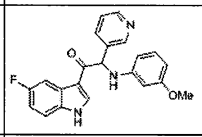
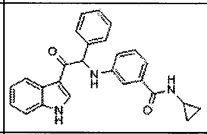
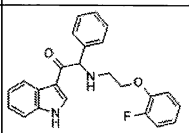
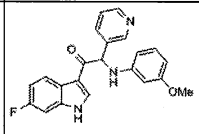
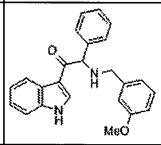
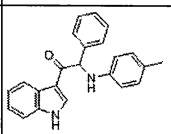
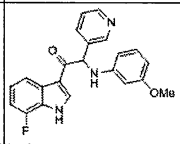
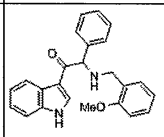
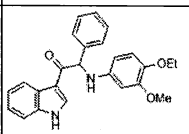
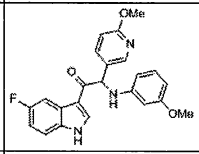
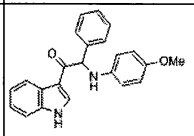
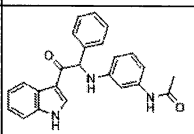
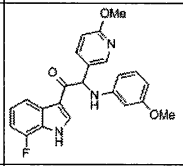
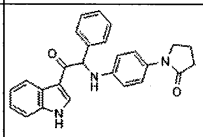
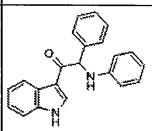
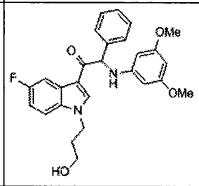
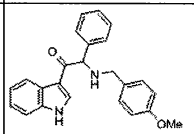
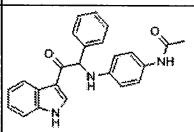
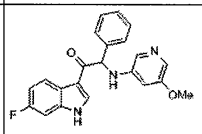
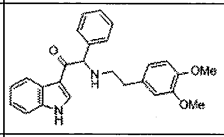
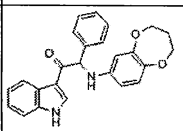
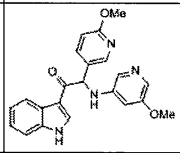
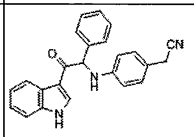
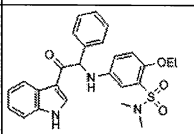
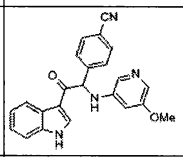
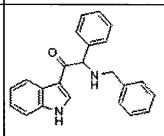
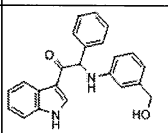
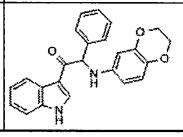
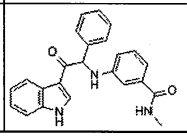
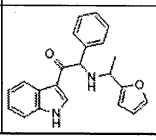
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020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

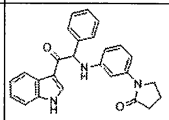
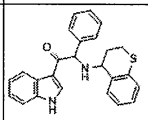
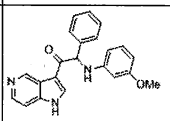
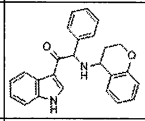
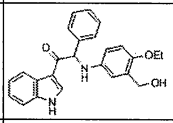
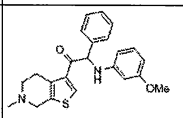
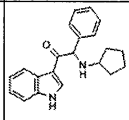
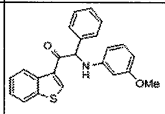
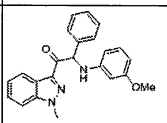
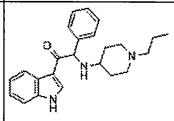
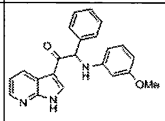
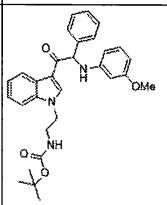
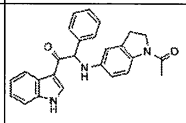
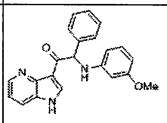
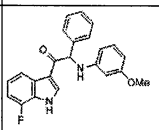
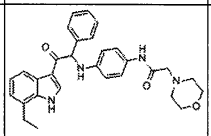
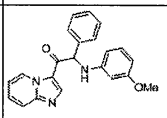
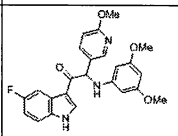
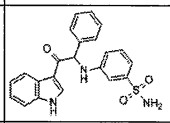
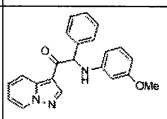
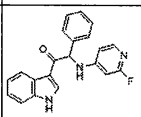
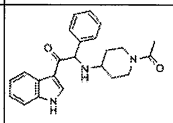
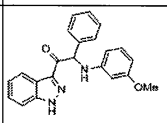
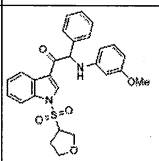
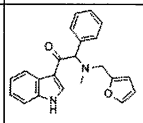
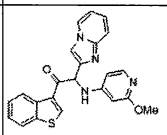
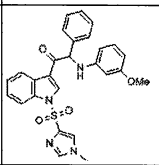
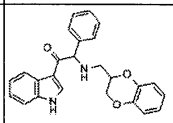
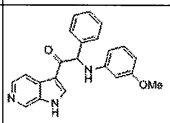
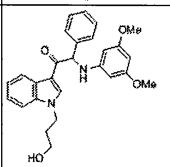
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050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

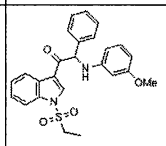
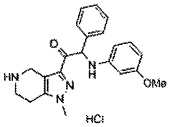
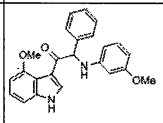
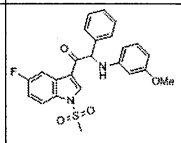
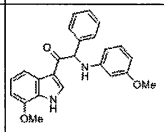
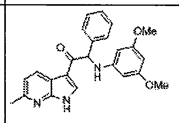
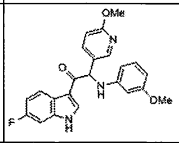
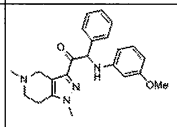
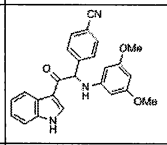
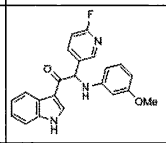
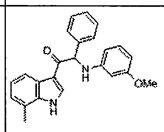
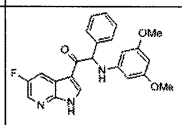
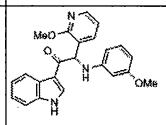
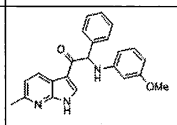
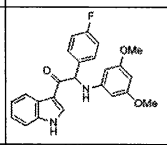
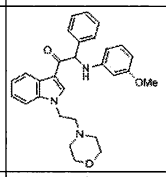
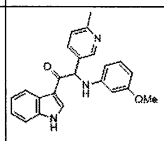
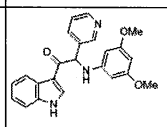
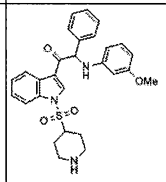
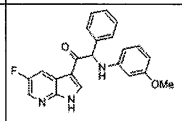
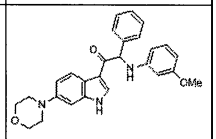
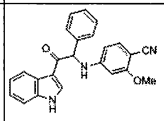
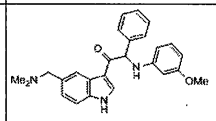
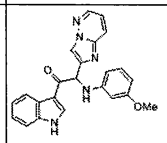
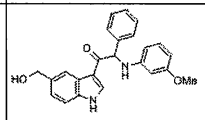
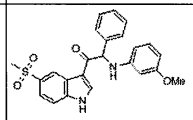
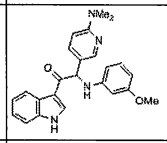
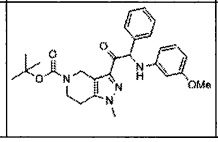
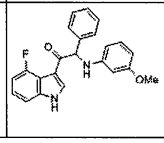
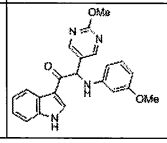
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080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

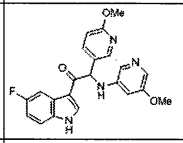
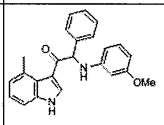
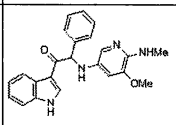
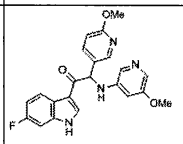
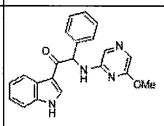
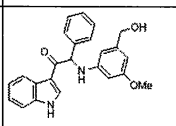
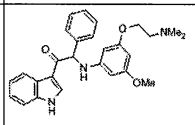
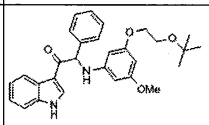
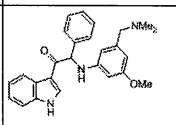
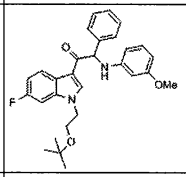
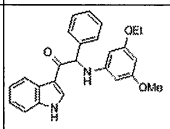
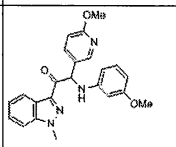
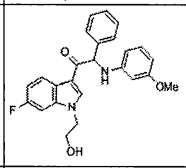
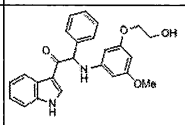
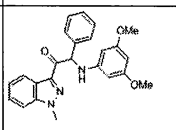
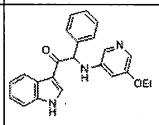
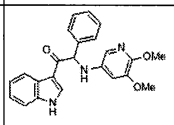
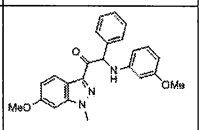
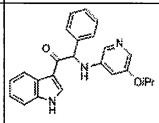
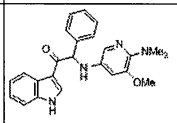
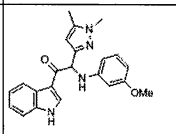
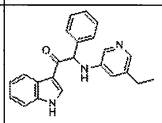
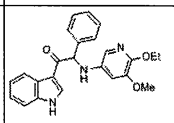
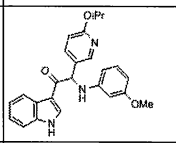
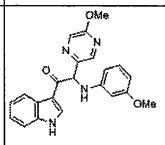
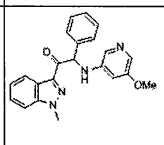
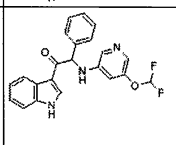
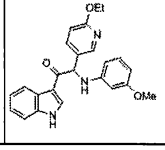
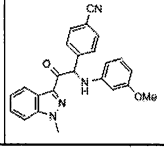
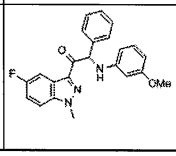
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110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

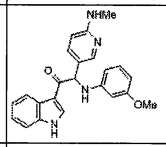
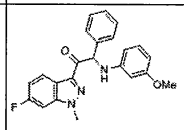
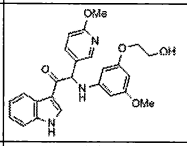
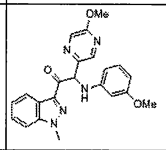
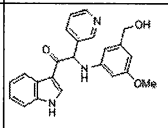
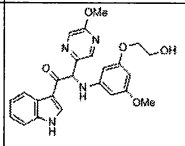
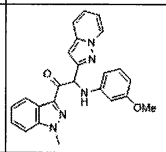
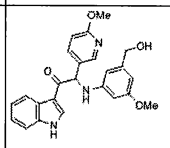
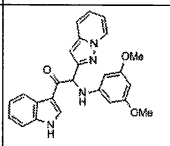
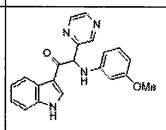
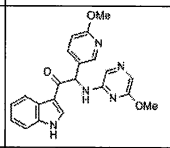
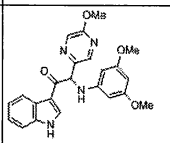
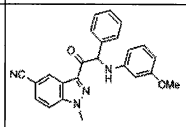
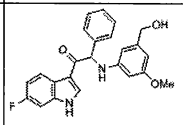
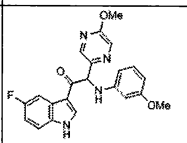
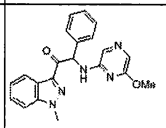
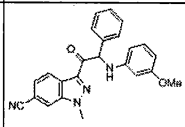
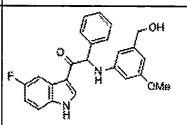
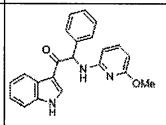
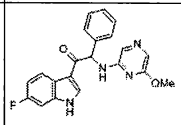
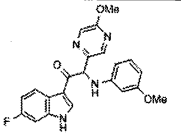
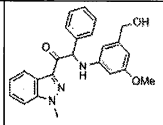
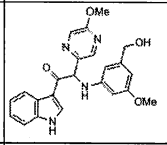
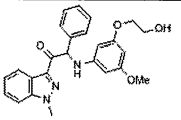
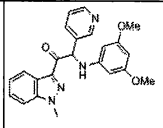
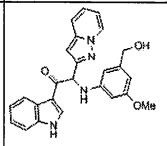
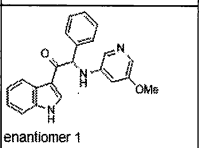
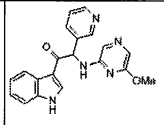
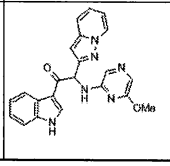
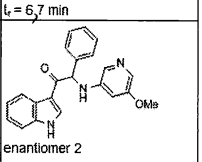
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140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

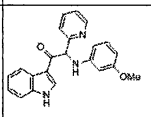
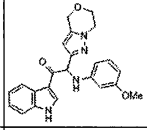
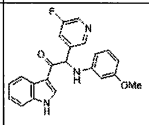
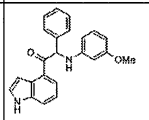
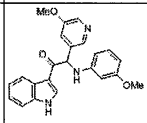
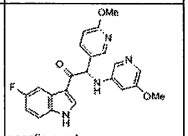
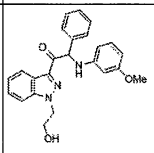
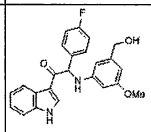
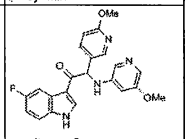
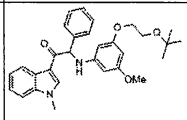
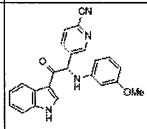
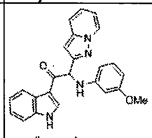
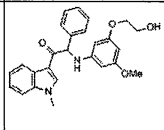
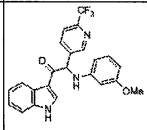
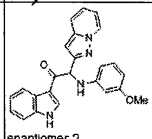
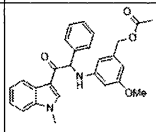
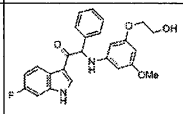
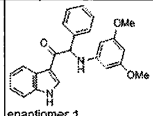
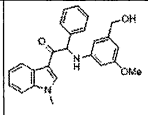
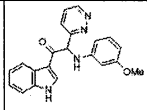
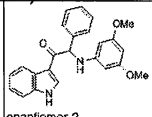
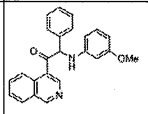
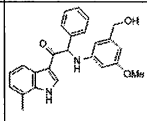
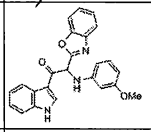
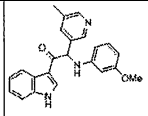
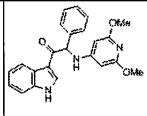
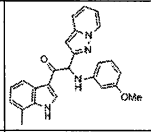
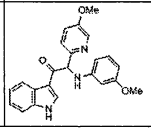
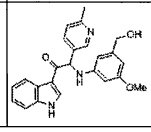
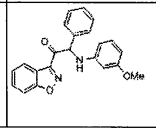
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170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

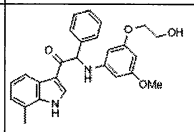
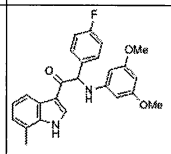
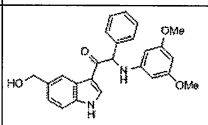
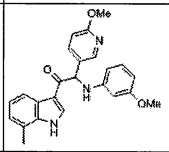
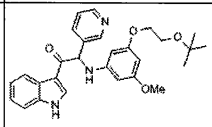
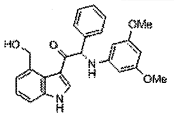
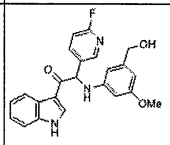
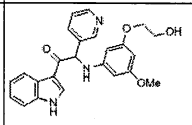
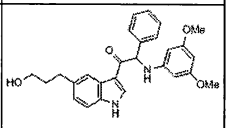
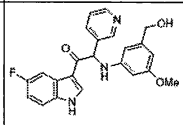
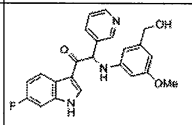
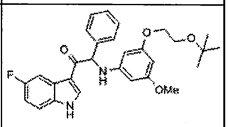
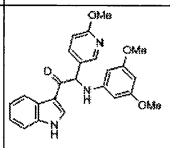
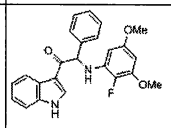
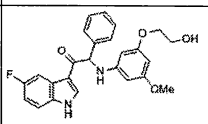
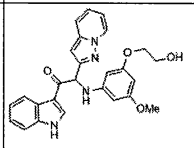
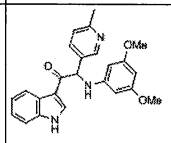
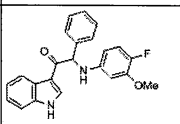
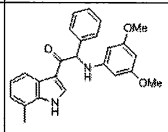
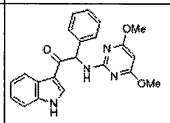
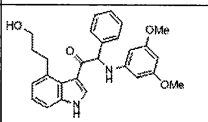
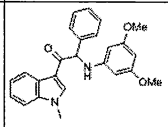
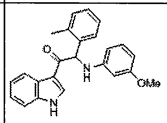
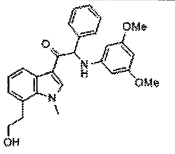
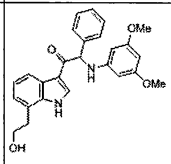
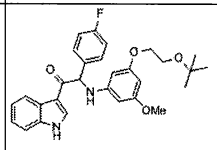
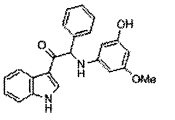
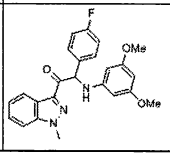
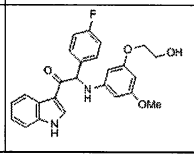
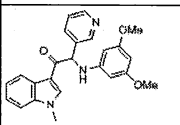
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200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

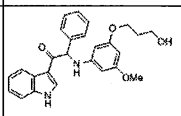
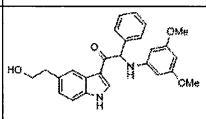
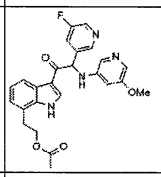
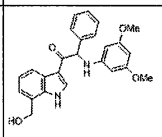
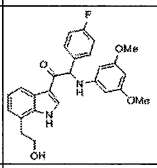
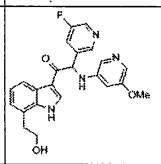
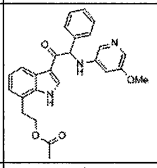
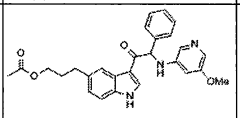
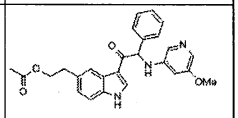
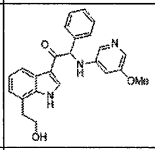
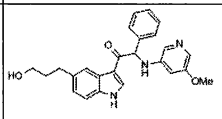
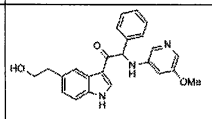
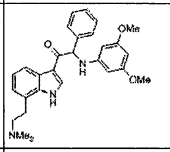
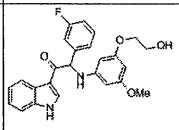
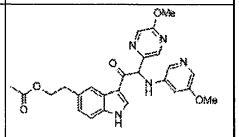
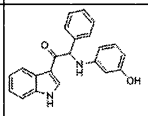
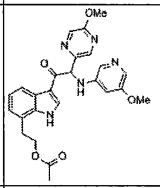
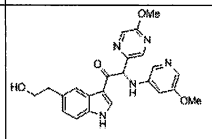
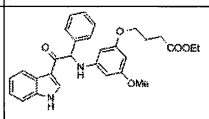
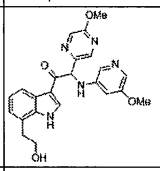
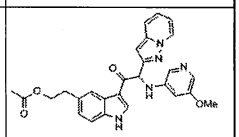
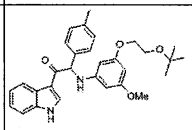
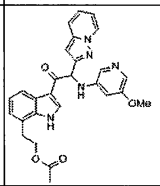
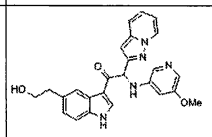
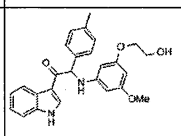
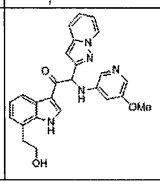
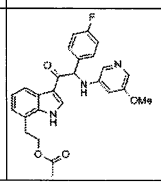
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230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

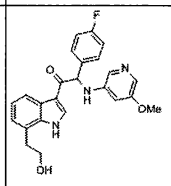
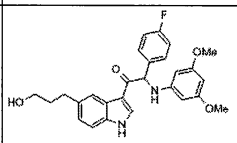
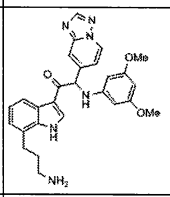
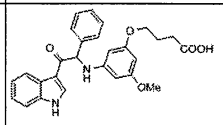
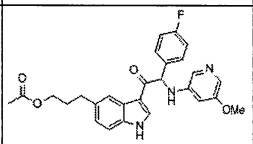
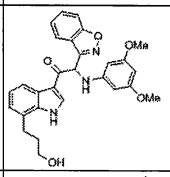
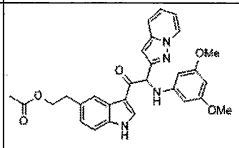
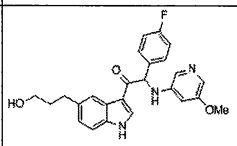
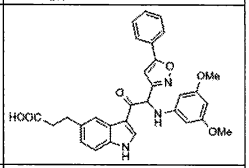
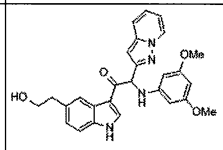
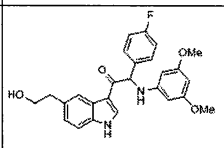
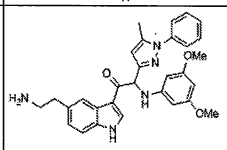
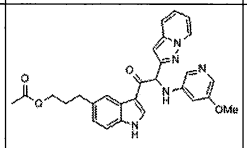
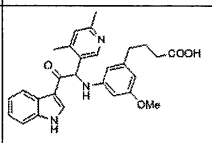
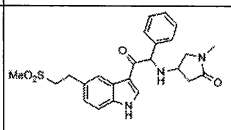
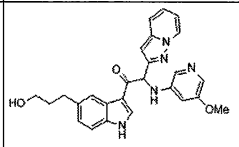
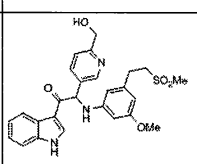
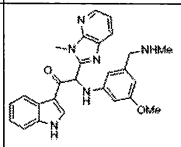
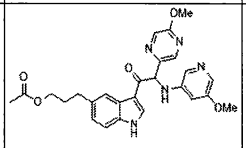
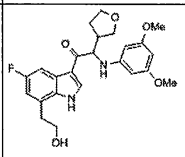
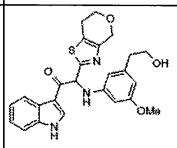
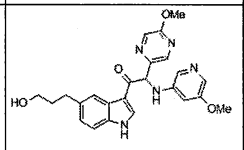
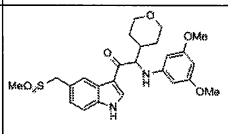
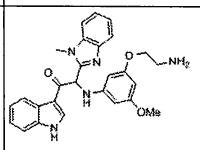
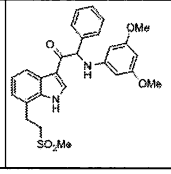
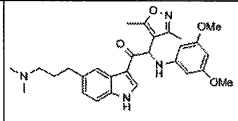
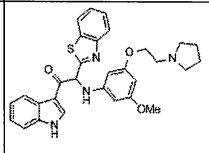
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260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

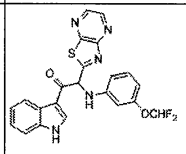
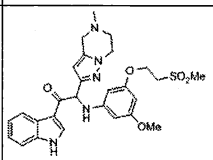
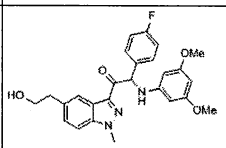
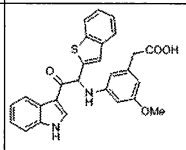
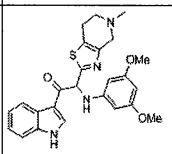
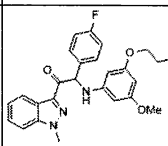
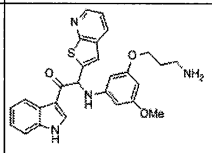
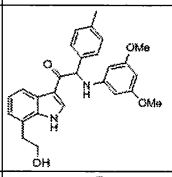
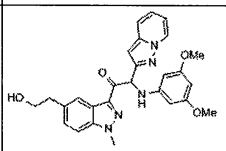
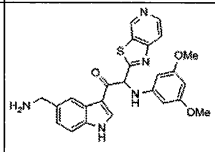
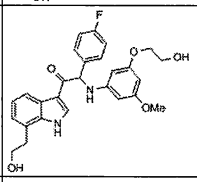
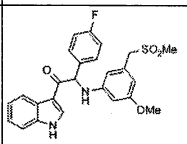
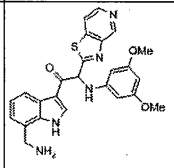
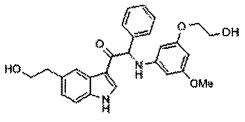
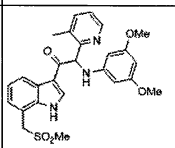
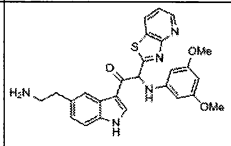
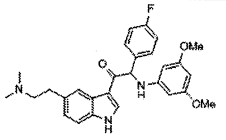
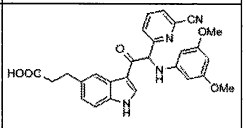
Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	 enantiomer 1 t_r = 6,7 min
CPD-280		CPD-290		CPD-300	 enantiomer 2 t_r = 12,1 min

Code	Structure	Code	Structure	Code	Structure
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	 enantiomer 1 t_r = 9,7 min
CPD-303		CPD-313		CPD-323	 enantiomer 2 t_r = 12,5 min
CPD-304		CPD-314		CPD-324	 enantiomer 1 t_r = 9,3 min
CPD-305		CPD-315		CPD-325	 enantiomer 2 t_r = 12,9 min
CPD-306		CPD-316		CPD-326	 enantiomer 1 t_r = 8,1 min
CPD-307		CPD-317		CPD-327	 enantiomer 2 t_r = 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 chế 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 (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 (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	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.

Phương pháp 2

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	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.

Phương pháp 3

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	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.

Phương pháp 4

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	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.

Phương pháp 5

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	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/phút

Phương pháp 7:

Chất rửa giải: n-heptan/diclometan/etanol/dietylamin: 50/50/1/0,1

Tốc độ dòng: 20 mL/phút

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 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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-(1H-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 clohydric 5%. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sau đó tái kết tinh.

Quy trình chung C:

Hỗn hợp chứa 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 phút. (cụ thể hơn từ 15 đến 120 phút). Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế 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 trong áp suất giảm và tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel. Tinh chế 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 ở 130 đến 150 °C) trong 5 đến 120 phút (cụ thể hơn từ 15 đến 30 phút). sau đó cô đặc hỗn hợp. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric 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 chế 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 dicacbonat (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 trong 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 trong áp suất giảm. Hợp chất được bảo vệ BOC được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế 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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được lượng imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế 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. Dịch lọc được cô đặc trong

áp suất giảm để thu được lượng imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế 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 chế 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 dịch lọc chứa imin được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

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 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 160°C trong 4 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế 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 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 – 120 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc tạo kết tủa.

Quy trình chung M:

Thêm alkyl halogenua 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 trong áp suất giảm và tinh chế 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 rượu (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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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 phút ở 0°C, thêm dung dịch chứa 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 trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc bằng cách tạo kết tủa.

Quy trình chung P:

Thêm dung dịch chứa phenyltrimetylamoni tribromua trong THF vào dung dịch chứa α-metylketon trong THF được làm lạnh đến 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 2 đến 20h. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel hoặc bằng cách tạo kết tủa.

Quy trình chung Q:

Thêm DMAP và anhydrit axetic vào dung dịch chứa rượu trong diclometan. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 đến 60 phút. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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 phút ở 0°C, thêm indol và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phần bã được đưa vào THF và dung dịch amoni axetat solution 20%. Cho hỗn hợp hồi lưu trong 30 phút. 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 trong áp suất giảm Tinh chế 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 dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel.

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

Bước 1: 2-Clo-1-(1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa thu được 1,294g (56%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung B từ 2-clo-1-(1H-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 chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung B từ 2-clo-1-(1H-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 chế 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 0,005g (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Etoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((4-Clo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,027g (18%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometoxy)phenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Clophenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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 0,005g (4%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,4-Diflophenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Flophenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,030g (23%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometyl)phenyl)amino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((3-(triflometyl)phenyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 3-(triflometyl)anilin (0,100mL; 0,801mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong etanol (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-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-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1H-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 chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (3,240g: 13,77mmol) trong THF (140mL) 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 giờ. Tinh chế bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 3,690g (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-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-bromo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Diflophenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(2-metyl-1H-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 phút. Tinh chế 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-1H-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 chế 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-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-clo-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(triflometyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Flo-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,047g (32%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylamino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-3-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 20%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,004g (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-4-ylamino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(pyridin-4-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 20%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,022g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)(metyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)(metyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung D từ 2-clo-1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-indol-3-carbaldehyt (3,770g; 25,97mmol), di-tert-butyl dicacbonat (6,800g; 31,16mmol) và DMAP (0,317g; 2,595mmol) trong axetonitril (70mL) để thu được 6,100g (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-(1H-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-1H-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 chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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 0,074g (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058g (7%) hợp chất mong muốn là dầu. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

Ví dụ 25: điều chế 1-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,180g; 0,667mmol) và trietylamin (0,095mL; 0,676mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanon

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

Bước 2: 1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,265g; 1,080mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metylene)anilin (0,890mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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-(1H-imidazol-2-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

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

Bước 2: 2-(1H-Imidazol-2-yl)-1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,265g; 1,080mmol) và N-((1H-imidazol-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,890mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,295g; 1,203mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(pyrimidin-5-ylmetylen)anilin (1,064mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1H-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 (2mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 120°C trong 60 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 20%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng cách tái kết tinh từ diclometan thu được 0,017g (13%) 2-((2-hydroxypyridin-4-yl)amino)-1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,108g; 0,400mmol), pyridin-2-ylmetanamin (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 phút. Tinh chế 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%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-((thiophen-2-ylmetyl)amino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-((thiophen-2-ylmetyl)amino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,111g; 0,412mmol), thiophen-2-ylmetanamin (0,100mL; 0,972mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((Furan-2-ylmetyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,103g; 0,382mmol), furan-2-ylmetanamin (0,100mL; 0,382mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzonitril

3-((2-(1H-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzonitril được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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 0,007g (5%) 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-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,144g; 0,534mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,028mmol) và dung dịch chứa 4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,030mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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-(1H-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 quinoxalin-6-carbaldehyt (0,100g; 0,632mmol) và 3-metoxyanilin (0,071mL; 0,632mmol).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,155g; 0,630mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(quinoxalin-6-ylmetylen)anilin (0,632mmol) trong etanol (0,7mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 18 giờ. Tinh chế 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 0,069g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((2-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,110g; 0,408mmol), 2,5-dimetoxyanilin (0,102g; 0,666mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,3-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,044g; 0,163mmol), 2,3-dimetoxyanilin (0,050mL; 0,326mmol) và DIPEA (0,100mL; 0,574mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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-(1H-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-formylbenzonitril(0,135g; 1,030mmol) và 3-metoxyanilin (0,116mL; 1,032mmol).

Bước 2: 3-(2-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,252g; 1,028mmol) và dung dịch chứa 3-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,030mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế 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 0,077g (20%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

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

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

Bước 2: 3-(2-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-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 (0,5mL), được gia nhiệt ở 50°C trong 3 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, metanol được thêm vào. Lọc kết tủa thu được. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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 0,095g (35%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 65 giờ. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Etylphenyl)amino)-1-(1H-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 (2mL) chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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 0,028g (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-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,186g; 0,759mmol) và dung dịch chứa N-(isoquinolin-5-ylmetylen)-3-metoxyanilin (0,757mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 2 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, tinh chế 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-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,166g; 0,677mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(4-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin (0,679mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 75 °C trong 3,5 ngày. Tinh chế 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-1H-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-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,028g (6%) hợp chất mong muốn là bọt màu trắng. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Phương pháp B:

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

metyliodua (0,166mL; 2,573mmol) và kali cacbonat (0,205g; 1,476mmol) trong DMF (5mL) hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tinh chế 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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,140g; 0,493mmol), 3-metoxyanilin (0,110mL; 0,987mmol) và DIPEA (0,169mL; 0,987mmol) trong axetonitril (1,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1,5 giờ. Sau khi để ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, lọc kết tủa tạo thành. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyl-2-(quinoxalin-6-ylamino)etanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-phenyl-2-(quinoxalin-6-ylamino)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-N,N-dimetylbenzamit

3-((2-(1H-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-N,N-dimetylbenzamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế

(Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,028g (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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-N-metylbenzensulfonamit

3-((2-(1H-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-N-metylbenzensulfonamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,006g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

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

Bước 2: 1-(4-Clo-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-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-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,166g; 0,677mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(3-(pyrimidin-5-yl)benzyliden)anilin (0,679mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,251g; 1,020mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (1,021mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-on

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

0,378mmol), 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (0,104g; 0,693mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,023g (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-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,104g; 0,386mmol), 3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)anilin (0,093g; 0,581mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C for 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,009g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-(oxazol-5-yl)phenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan, sau đó là tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on

Bước 1: 5-(((3-Metoxyphenyl)imino)metyl)-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-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-(1H-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,077g; 0,285mmol) và trietylamin (0,060mL; 0,430mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,140g; 0,572mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)-1,3-dimetyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on (0,573mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, tạo kết tủa từ axeton 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-(1H-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 (1mL).

Bước 2: 4-(2-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 4-(((2-metoxypyridin-4-yl)imino)metyl)benzonitril (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,125g (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-(1H-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 (1mL). ESI/APCI(+): 228 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,204g; 0,832mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-4-metoxy-6-metylpyrimidin-2-amin (0,949mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 giờ. Tinh chế 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 0,001g (1%) hợp chất mong muốn là bột. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

Ví dụ 62: điều chế 2-(6-hydroxypyridin-3-yl)-1-(1H-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-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,249g; 1,016mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)pyridin-2-ol (1,015mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 4 ngày. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó tinh chế 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-(1H-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 (1mL). 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 trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Bước 2: 2-(Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,140g; 0,519mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 (1mL), được gia nhiệt ở 65 °C trong 4 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,031g (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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzamit

3-((2-(1H-Indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzamit được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,105g; 0,389mmol), 3-aminobenzamit (0,099g; 0,727mmol) và DIPEA (0,200mL; 1,148mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,003g (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-(1H-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 (1mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,202g; 0,824mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-4-metoxypyridin-2-amin (0,999mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (cột SunFire; phương pháp 2) thu được 0,032g (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-(1H-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 (1mL). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,203g; 0,828mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-5-metoxypyridin-3-amin (0,987mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 65 giờ. Tinh chế 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 0,033g (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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoate

Etyl 3-((2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoate được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,292g; 1,083mmol), etyl 3-aminobenzoat (0,322g; 1,949mmol) và DIPEA (0,400mL; 2,296mmol) trong axetonitril (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế 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 0,123g (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-1H-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-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-clo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,500g; 2,784mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,740g; 3,391mmol) và DMAP (0,050g; 0,409mmol) trong axetonitril (9mL) để thu được 0,760g (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-1H-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 (1mL), tert-butyl 6-clo-3-formyl-1H-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 (2mL), được gia nhiệt ở 65°C trong 5 ngày. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (25% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) sau đó là tạo kết tủa từ axeton và heptan thu được 0,015g (4%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI (+): 432, 434 (M+H).

Ví dụ 69: điều chế 1-(1H-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 (1mL). ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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 0,002g (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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoic

hỗn hợp chứa etyl 3-((2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzoat (0,067g; 0,168mmol) và lithi hydroxit (0,065g; 2,714mmol) trong etanol (2,5mL) và nước (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Axit hóa pha nước bằng dung dịch axit clohydric 1N và chiết bằng etyl axetat. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng cách tái kết tinh từ dietyl ete thu được 0,010g (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-(1H-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 chế 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 (1mL) và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 phút. Thêm tert-butyl 3-formyl-1H-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 giờ. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,015g (5%) 1-(1H-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-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Clo-1H-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 6-clo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,001mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (1,000mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế 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 0,094g (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-(1H-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 (1mL).

Bước 2: 1-(1H-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 (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 2-metoxy-N-(pyridin-3-ylmetylen)pyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,069g (19%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

Ví dụ 74: điều chế 1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 6-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-flo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,653g; 4,003mmol), di-tert-butyl dicacbonat (1,048g; 4,802mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 0,924g (88%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

ESI/APCI(+): 264 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ10,06 (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-1H-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 6-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,263g; 0,999mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 3 ngày. Tinh chế 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-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-6-metoxy-1H-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 dicacbonat (0,697g; 3,134mmol) và DMAP (0,032g; 0,266mmol) trong axetonitril (4mL) để thu được 0,648g (88%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(6-Metoxy-1H-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-6-metoxy-1H-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 chế 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 0,070g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Metoxy-1H-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-1H-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 chế 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 0,053g (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-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-5-metoxy-1H-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 dicacbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,4007mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 0,934g (85%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Bước 2: 1-(5-Metoxy-1H-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-1H-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 chế 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 0,085g (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)-1H-indol-6-carboxylat

Bước 1: 1-tert-Butyl 6-metyl 3-formyl-1H-indol-1,6-dicarboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ metyl 3-formyl-1H-indol-6-carboxylat (0,813g; 4,001mmol), di-tert-butyl dicacbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,4007mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 1,139g (94%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: Metyl 3-(2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-indol-

1,6-dicarboxylat (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 chế 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 0,055g (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-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: N-((6,8-Dihydro-5H-imidazo[2,1-c]oxazin-2-yl)metylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 6,8-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehyt (0,125g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol).

Bước 2: 2-(6,8-Dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa N-((6,8-dihydro-5H-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 chế 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 0,036g (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-(1H-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 chế thêm. ESI/APCI(+): 271 (M+H).

Bước 2: 2-(5-Floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-(1H-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-1H-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 chế 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 chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,063g (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-(1H-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) được khuấy ở 65°C trong 16 giờ. Làm bay hơi dung môi và làm khô phần bã trong áp suất giảm để thu được 2-metoxy-N-(thiazol-4-ylmetylen)pyridin-4-amin định lượng được sử dụng mà không phải tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 220 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,044g (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-(1H-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 (2mL). Sau khi khuấy trong 5 phút 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 clohydric 1N, dung dịch natri

bicacbonat 1N và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 206 (M+H).

Bước 2: Thêm lithi aluminum hydrua (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 giờ. Thêm dung dịch muối Rochelle 1N và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Tách các pha. Chiết pha nước bằng ete. Kết hợp pha hữu cơ, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,088g (48% trong 2 bước) 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-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 (0,7mL), được gia nhiệt ở 65 °C qua đêm. Tinh chế 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 0,055g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 7-clo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-clo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,718g; 3,998mmol), di-tert-butyl dicacbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 0,687g (61%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(7-Clo-1H-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-1H-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 chế 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 0,058g (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)-1H-indol-6-carboxylat

Metyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-indol-1,6-dicarboxylat (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 chế 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 0,038g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 5-clo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-clo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,718g; 3,998mmol), di-tert-butyl dicacbonat (1,048g; 4,712mmol) và DMAP (0,049g; 0,401mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 1,001g (89%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(5-Clo-1H-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-1H-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 chế 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 0,011g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế 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 phút. Thêm dung dịch chứa N-benzyliden-2,6-dimetoxypyrimidin-4-amin (0,877mmol) trong metanol (1mL) và tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,005g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 65°C trong 24 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 266 (M+H); 288 (M+Na); 531 (2M+H); 553 (2M+Na).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,022g (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-(1H-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 chế thêm. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,020g (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,068g (17%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 90: điều chế 2-(3-flophenyl)-1-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,093g (24%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

Ví dụ 91: điều chế 1-(5-metoxy-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Metoxy-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,085g (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)-1H-indol-6-carbonitril

Bước 1: tert-Butyl 6-xyano-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-1H-indol-6-carbonitril (0,511g; 3,003mmol), di-tert-butyl

dicacbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong axetonitril (7mL) để thu được 0,697g (76%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 2: 3-(2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-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 chế 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)-1H-indol-6-carbonitril

3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,038g (9%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

Ví dụ 94: điều chế 2-(6,8-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 6,8-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-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 trong áp suất giảm để thu được N-((6,8-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin định lượng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-(6,8-Dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-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-1H-indol-

1-carboxylat (0,252g; 1,026mmol) và dung dịch chứa N-((6,8-dihydro-5H-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 chế 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 chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; .phương pháp 2) thu được 0,131g (32%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu vàng ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

Ví dụ 95: điều chế 1-(1H-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 (0,5mL) ở 65°C trong 24h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 266 (M+H)

Bước 2: 1-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-(1H-indol-5-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa N-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 1H-indol-5-carbaldehyt (0,098g; 0,675mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,144g; 1,160mmol) trong etanol (1mL) ở 70°C trong 65 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 252 (M+H). ESI/APCI(-): 250 (M-H).

Bước 2: 1-(1H-Indol-3-yl)-2-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,214g; 0,872mmol) và dung dịch chứa N-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-metoxypyridin-4-amin (0,675mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,011g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 65°C trong 24 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 266 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,084g (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-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Clo-1H-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-1H-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 chế 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 0,089g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 chế 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 0,034g (7%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 100: điều chế 1-(7-clo-1H-indol-3-yl)-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-Clo-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,083g (21%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

Ví dụ 101: điều chế 1-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,497mmol) trong etanol (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((3-metylisoxazol-5-yl)metylen)anilin (1,000mmol) trong etanol (0,7mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh chế 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 0,051g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etanon

Bước 1: 3-Metoxy-N-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metylen)anilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt (0,110g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,113mL; 1,000mmol). ESI/APCI(+): 216 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,497mmol) trong etanol (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (0,7mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh chế 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 0,045g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,150g; 0,556mmol), 2-bromoetanol (0,079mL; 1,113mmol) và kali cacbonat (0,115g; 0,834mmol) trong DMF (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,020g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,020g; 0,064mmol), 3-metoxyanilin (0,014mL; 0,127mmol) và DIPEA (0,021mL; 0,127mmol) trong axetonitril (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,006g (25%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 401 (M+H).

Ví dụ 104: điều chế 1-(1-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon và tert-butyl (2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Bước 1: tert-Butyl (2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,120g (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)-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat được điều chế theo quy trình chung C từ tert-butyl (2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (0,120g; 0,291mmol), 3-metoxyanilin (0,065mL; 0,581mmol) và DIPEA (0,099mL; 0,581mmol) trong axetonitril (3mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1,5h. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,066g (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)-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (0,066g; 0,132mmol) trong diclometan (6mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng TLC điều chế sử dụng metanol 10% trong diclometan làm rửa giải thu được 0,033g (62%) 1-(1-(2-aminoetyl)-1H-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)-1H-indol-1-yl)axetat

Bước 1: Etyl 2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-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 1 giờ. Tinh chế bằng cách tạo kết tủa sau đó tái kết tinh từ etanol thu được 0,475g (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)-1H-indol-1-yl)axetat được điều chế theo quy trình chung C từ etyl 2-(3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058g (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)-1H-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)-1H-indol-1-yl)axetat (0,040g;

0,090mmol) trong etanol (2mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Etanol được làm bay hơi trong áp suất giảm. Pha loãng phần bã bằng nước và chiết bằng diclometan. Tách các pha. Axit hóa pha nước bằng dung dịch axit clohydric 1N đến pH 2-3 và chiết bằng etyl axetat. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi trong áp suất giảm để thu được 0,021g (55%) axit 2-(3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-pyrazol-5-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: N-((1-Etyl-1H-pyrazol-5-yl)metylen)-3-metoxyanilin được điều chế định lượng theo quy trình chung I từ 1-etyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyt (0,254g; 2,046mmol) và 3-metoxyanilin (0,229mL; 2,045mmol). ESI/APCI(+): 230 (M+H).

Bước 2: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 1,520g; 37,89mmol) vào dung dịch chứa 1H-indol-3-carbaldehyt (5,000g; 34,45mmol) trong DMSO (35mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Thêm etyl cloformat (3,520mL; 37,89mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào hỗn hợp đá-nước. Lọc kết tủa thu được và hòa tan trong etyl axetat. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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-1H-indol-1-carboxylat là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 218 (M+H).

Bước 3: 2-(1-Etyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,124g; 0,460mmol) và trietylamin (0,064mL; 0,462mmol) trong etanol (2mL), etyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,200g; 0,921mmol) và dung dịch chứa N-((1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)metylen)-3-metoxyanilin (0,921mmol) trong etanol (1mL), gia nhiệt qua đêm ở 70°C. Tinh chế 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 0,008g (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tinh chế 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-(1H-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 trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 270 (M+H)

Bước 2: 2-(5-Floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều

chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,072g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 65°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 270 (M+H); 292 (M+Na).

Bước 2: 2-(6-Floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan thu được 0,078g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm metansulfonyl clorua (0,200mL; 2,578mmol) và DIPEA (0,300mL; 1,722mmol) vào hỗn dịch chứa 1H-indol-3-carbaldehyt (0,214g; 1,447mmol) trong diclometan (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Thêm nước và khuấy dung dịch trong 1 giờ. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch bicacbonat bão hòa và nước, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan thu được 0,189g (57%) 1-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 224 (M+H).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1H-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)-1H-indol-3-carbaldehyt (0,144g; 0,645mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,914mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,041g (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-(1H-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-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,281g; 1,146mmol) và dung dịch chứa N-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,943mmol) trong etanol (0,7mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 30%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,087g (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)-1H-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)-1H-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 giờ. Hỗn hợp được then pha loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol 5% trong

diclometan làm rửa giải thu được 0,006g (30%) 1-(1-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-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-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,050g; 0,140mmol) trong diclometan (3mL) làm lạnh ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 15 phút. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)-2-clo-N-(3-metoxyphenyl)axetamit (0,027g; 0,062mmol) trong THF khô (2mL) 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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol 10% trong diclometan làm rửa giải thu được 0,015g (57%) N-(2-(1H-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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

1-(6-Clo-1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 6-clo-3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là

tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,060g (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-1H-indol-3-yl)-2-(5-metylisoxazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,005g (1%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI (+): 376 (M+H).

Ví dụ 117: điều chế 1-(6-clo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Clo-1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,498mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 6-clo-3-formyl-1H-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 chế 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 0,047g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 5-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-flo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,454g; 2,783mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,728g; 3,336mmol) và DMAP (0,034g; 0,278mmol) trong axetonitril (7mL) để thu được 0,473g (65%) hợp chất mong muốn là chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 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-1H-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-1H-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 chế 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 0,043g (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-1H-indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)benzonitril

4-(2-(7-Clo-1H-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-1H-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 chế 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 0,050g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2-Metoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1-(metylsulfonyl)-1H-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)-1H-indol-3-carbaldehyt (0,189g; 0,847mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-2-metoxypyridin-4-amin (0,909mmol) trong etanol (2mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24h. Cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong etyl axetat sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,008g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(6-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-metyl-1H-indol (0,200g; 1,525mmol), pyridin (0,100mL; 1,270mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,240mL; 1,530mmol) trong toluen (2,5mL). Tinh chế bằng cách tạo kết tủa thu được 0,200g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-metyl-1H-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 iodua trong axetonitril (1,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200 °C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge, phương pháp 5) thu được 0,006g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-flo-1H-indol (0,250g; 1,850mmol), pyridin (0,120mL; 1,518mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,292mL; 1,861mmol) trong toluen (3mL). Tinh chế bằng cách tạo kết tủa thu được 0,150g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(6-flo-1H-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 iodua trong hỗn hợp gồm dioxan (1mL) và DMF (0,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải bằng diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,012g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 65°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 269 (M+H)

Bước 2: 2-(4-((Dimetylamino)metyl)phenyl)-1-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa N-(4-((dimetylamino)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,986mmol) trong etanol (1,5mL), gia nhiệt qua đêm ở 65 °C. Tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,135g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-metyl-1H-imidazol-5-yl)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa 3-metoxy-N-((4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metylen)anilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 4-metyl-1H-imidazol-5-carbaldehyt (0,110g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,115mL; 1,023mmol) trong etanol (0,7mL) ở 65°C trong 24 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 216 (M+H). ESI/APCI (-): 214 (M-H).

Bước 2: 1-(1H-Indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(4-metyl-1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((4-metyl-1H-imidazol-5-yl)metylen)anilin (0,999mmol) trong etanol (1,5mL), gia nhiệt qua đêm ở 65 °C. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng HPLC điều chế (Cột XBridge, phương pháp 3). Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột SunFire; phương

pháp 3) thu được 0,043g (12%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 361 (M+H).

Ví dụ 125: điều chế 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-indol-5-carbonitril

Bước 1: tert-Butyl 5-xyano-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-1H-indol-5-carbonitril (0,340g; 1,999mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,524g; 2,401mmol) và DMAP (0,024g; 0,197mmol) trong axetonitril (7mL) để thu được 0,379g (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)-1H-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-1H-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 chế 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 0,034g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: ((4-Bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan 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 (10mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,749g (93%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu.

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)dimetylsilan (0,500g; 1,660mmol) trong THF (6mL) làm lạnh ở -70°C, đ. Sau 30 phút 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 trong áp suất

giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (10% đến 80%) trong heptan để thu được 0,382g (92%) 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-(1H-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 (0,7mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa N-(4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzyliden)-3-metoxyanilin (0,998mmol) trong etanol (0,7mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,148g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon (0,148g; 0,296mmol) trong DMF (2,5mL). Sau 3h ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric 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 chế 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 0,027g (24%) 2-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-1-(1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp M từ 2-clo-1-(1H-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 (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,215g (84%) hợp chất mong muốn là dầu màu đỏ. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Bước 2: 1-(1-(3-Hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng TLC điều chế using 10% etyl axetat trong diclometan làm rửa giải thu được 0,027g (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-1H-indol-5-sulfonamit

Bước 1: tert-Butyl 5-(N,N-dimetylsulfamoyl)-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-formyl-N,N-dimetyl-1H-indol-5-sulfonamit (0,505g; 2,003mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,524g; 2,401mmol) và DMAP (0,024g; 0,197mmol) trong axetonitril (5mL) để thu được 0,602g (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-1H-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-1H-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 chế 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 0,047g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-5-metyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-metyl-1H-indol-3-carbaldehyt (0,478g; 3,003mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,524g; 3,602mmol) và DMAP (0,036g; 0,295mmol) trong axetonitril (8mL) để thu được 0,710g (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-1H-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-1H-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 chế 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 0,053g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 5-flo-1H-indol (1,000g; 7,400mmol), pyridin (0,120mL; 7,419mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (1,100mL; 7,390mmol) trong toluen (19mL). Tinh chế bằng cách tạo kết tủa thu được 0,978g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo general phương pháp E từ 2-clo-1-(5-flo-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,045g (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-(1H-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) ở 60°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 255 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 2-flo-4-(((3-metoxyphenyl)-imino)metyl)benzonitril (0,919mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 3 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 0,154g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 273 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,260g; 1,060mmol) và dung dịch chứa 3,5-diflo-4-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (0,904mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 3 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,214g (58%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 418 (M+H).

Ví dụ 133: điều chế 1-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1:

6-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)-1H-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 (13mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,888g (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)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat để thu được 0,669g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,300g; 0,750mmol) và 3-metoxyanilin (1,680mL; 15,02mmol) trong axetonitril (3mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 0,200g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,200g; 0,411mmol) trong DMF (3,5mL). Sau 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric 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 chế 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-1H-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)-1H-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)-1H-indol-6-carboxylat (0,100g; 0,241mmol) trong hỗn hợp gồm THF (3mL) và metanol (3mL) và cho hỗn hợp hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc một phần trong áp suất giảm. Axit hóa dung dịch nước còn lại bằng dung dịch axit clohydric 1N đến pH 2-3. Lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô. Tinh chế 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)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-metoxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(1H-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 (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,115g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat 5% trong diclometan làm rửa giải sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,025g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol), iodometan (0,216mL; 3,470mmol) và kali cacbonat (0,192g; 1,389mmol) trong DMF (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 50%) trong heptan thu được 0,076g (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-1H-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-1H-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 phút. Tinh chế 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 0,020g (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-(1H-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) ở 60°C trong 18h. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(3-metylbenzyliden)anilin (1,019mmol) trong etanol (1,5mL), gia nhiệt ở 60°C trong 2 ngày. Tinh chế 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 0,085g (23%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

Ví dụ 138: điều chế 1-(1H-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 chế thêm. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,274g; 1,117mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(4-metylbenzyliden)anilin (1,014mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Tinh chế 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 0,085g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch chứa metyl 1H-indol-6-carboxylat (2,000g; 11,42mmol) trong THF (30mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrua (0,866g; 22,82mmol) trong THF khô (30mL) 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 khan pha hữu cơ trên magie sulfat và làm bay hơi trong áp suất giảm để thu được 2,050g (1H-indolyl-6-yl)metanol là dầu màu vàng which được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(-): 146 (M-H).

Bước 2: Thêm từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng; 0,271g; 6,775mmol) vào dung dịch chứa (1H-indol-6-yl)metanol (0,500g; 3,397mmol) trong THF khô (20mL) làm lạnh ở 0°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, thêm TBDMSCl (0,512g; 3,397mmol). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,482g (46% trong 2 bước) 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 262 (M+H). ESI/APCI(-): 260 (M-H).

Bước 3: 2-Clo-1-(6-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol (0,265g; 1,014mmol), pyridin (0,082mL; 1,014mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,151mL; 1,014mmol) trong toluen (2,6mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 100%) trong heptan thu được 0,064g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(6-(hydroxymetyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan và sau đó tinh chế thêm một lần nữa bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,021g (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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được sản phẩm etyl 2-((1H-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 chế thêm. ESI/APCI(+): 220 (M+H); 242 (M+Na). ESI/APCI(-): 218 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 2-((1H-indol-6-yl)oxy)axetat (thô, 4,844mmol) trong THF (15mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrua (0,406g; 10,97mmol) trong THF làm lạnh ở 0°C trong 25 phút. 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 giờ. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 90%) trong heptan thu được 0,586g (68% sau 2 bước) 2-((1H-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)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-((1H-indol-6-yl)oxy)etanol (0,581g; 3,279mmol), DBU (0,500mL; 3,350mmol) và TBDMSCl (1,000g; 6,635mmol) trong THF (12mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,757g (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)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-1H-indol (0,400g; 1,372mmol), pyridin (0,115mL; 1,422mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (0,240mL; 1,536mmol) trong toluen (3,5mL). Phần bã thu được sau khi chiết được tinh chế bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat và heptan. Tinh chế thêm bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat thu được 0,060g (10%) hợp chất mong muốn là bột màu be. Dịch lọc của sự tái kết tinh được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong

heptan để thu được 0,066g 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)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon (0,242g; 0,545mmol) và 3-metoxyanilin (1,157mL; 10,344mmol) trong axetonitril (2,6mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,099g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon (0,099g; 0,186mmol) trong diclometan (2,75mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 2,5 giờ 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 chế 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)-1H-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)-1H-indol-5-carboxylat

Bước 1: Metyl 3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-indol-5-carboxylat được điều chế theo quy trình chung A từ metyl 1H-indol-5-carboxylat (2,000g; 11,42mmol), pyridin (0,923mL; 11,42mmol) và α-clophenylaxetyl clorua (1,676mL; 11,42mmol) trong toluen (30mL). Tạo kết tủa bằng cách tạo kết tủa thu được 0,324g (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)-1H-indol-5-carboxylat được điều chế theo quy trình chung E từ metyl 3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-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 phút. Tinh chế 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 0,040g (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)-1H-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)-1H-indol-5-carboxylat (0,028g; 0,068mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (0,5mL) và THF (0,5mL). Cho hỗn hợp hồi lưu trong 3h và được cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan bã trong nước và axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N. Lọc kết tủa thu được và rửa bằng nước. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,007g (22%) axit 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-indol-5-carboxylic. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

Ví dụ 143: điều chế 2-(2-flophenyl)-1-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H)

Bước 2: 2-(2-Flophenyl)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,139g; 0,515mmol) và trietylamin (0,100mL; 0,717mmol), trong etanol (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,272g; 1,109mmol) và dung dịch chứa N-(2-flobenzyliden)-3-metoxyanilin (0,998mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 2 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 35%) trong heptan sau đó là tinh chế 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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1H-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 (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h và được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,070g (27%) hợp chất mong muốn dưới dạng chất dầu. 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)-1H-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)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,036g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Flo-1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1H-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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,015g (45%) 1-(5-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung M từ 2-clo-1-(1H-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 (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h và được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,144g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,038g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-(metoxymetoxy)etyl)-1H-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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,005g (15%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

Ví dụ 148: điều chế 2-(4-flophenyl)-1-(1H-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 (0,5mL) ở 60 °C for 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H).

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,350g; 1,136mmol) và dung dịch chứa N-(4-flobenzyliden)-3-metoxyanilin (1,253mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 4 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,120g (26%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 375 (M+H).

Ví dụ 149: điều chế 1-(6-clo-1H-indol-3-yl)-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

1-(6-Clo-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 6-clo-3-formyl-1H-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 (1,5mL), được gia nhiệt ở 60 °C trong 18 giờ. Tinh chế 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 0,052g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1H-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 (0,37mL), tert-butyl 5-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol)

trong etanol (0,75mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20h. Tinh chế 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 0,036g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1H-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 (0,37mL), tert-butyl 6-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol) trong etanol (0,75mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20h. Tinh chế 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 0,045g (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-1H-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 (2mL) làm lạnh ở -15°C được. Sau 15 phút ở -15°C, thêm nhỏ giọt 7- floindol (0,497g; 3,678mmol). Hỗn hợp 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 trong áp suất giảm để thu được 0,078g chất rắn màu vàng. Sau 24 giờ, lọc kết tủa trong pha nước để thu được 0,264g chất rắn màu trắng. Dịch 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 trong 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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat 40% trong heptan làm rửa giải để thu được 0,485g (81%) 7-flo-1H-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-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-flo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,485g; 2,973mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,780g; 3,574mmol) và DMAP (0,046g; 0,377mmol) trong axetonitril (9mL) để thu được 0,687g (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-1H-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 (0,37mL), tert-butyl 7-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-(pyridin-3-ylmetylen)anilin (0,499mmol) trong etanol (0,75mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 20 giờ. Tinh chế 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 0,033g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1H-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 (0,25mL), tert-butyl 5-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,066g; 0,251mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,248mmol) trong etanol (0,25mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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 0,004g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(7-Flo-1H-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 (0,25mL), tert-butyl 7-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,066g; 0,251mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,248mmol) trong etanol (0,25mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế 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 0,005g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-Clo-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung M từ 2-clo-1-(5-flo-1H-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 (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan thu được 0,219g (91%) hợp chất mong muốn là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(5-flo-1-(3-hydroxypropyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,032g (19%) sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

Ví dụ 156: điều chế 1-(6-flo-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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-(1H-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 (1,5mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 244 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (2mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,025g (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-(1H-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 (1,5mL) được gia nhiệt ở 60°C trong 6 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 238 (M+H).

Bước 2: 4-(2-(1H-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 (2mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,132g (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 (5mL) làm lạnh ở 0°C trong 2 giờ. 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 giờ. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 90%) trong heptan thu được 0,239g (42%) 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 (5mL) vào dung dịch chứa 1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-phenyletanon (0,100g; 0,396mmol) trong THF (4mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng dietyl ete. Dịch lọc được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,114g hỗn hợp chứa 1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon là dầu màu nâu. 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) (độ tinh sạch 80%).

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 (2mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong 2,5 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 80%) trong heptan thu được 0,102g hỗn hợp chứa 1-(benzo[b]thiophen-3-yl)-2-brom-2-phenyletanon (độ tinh sạch tương tự như trong 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 (2mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (20% đến 90%) trong heptan thu được 0,029g (44% qua hai bước) 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-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-1H-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 dicacbonat (0,896g; 4,105mmol) và DMAP (0,042g; 0,342mmol) trong axetonitril (8mL) để thu được 0,779g (92%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,114g; 0,423mmol) và trietylamin (0,059mL; 0,423mmol) trong etanol (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (0,250g; 1,015mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,846mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong

heptan sau đó tinh chế 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-(1H-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 axit axetic (3,630mL; 63,45mmol) trong nước (9mL) được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 4%) trong diclometan thu được 0,550g (89%) 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyt. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H).

Bước 2: tert-Butyl 3-formyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-3-carbaldehyt (0,550g; 3,763mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,986g; 4,518mmol) và DMAP (0,048g; 0,376mmol) trong axetonitril (8mL) để thu được 0,802g (87%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 3: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,137g; 0,508mmol) và trietylamin (0,071mL; 0,508mmol) trong etanol (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-carboxylat (0,300g; 1,218mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (1,015mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế 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 0,019g (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-metylthiazoli 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 chế 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 0,112g (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 (8mL) làm lạnh ở -78°C dưới khí quyển nitơ được thêm nhỏ giọt dung dịch diisobutylnhôm hydrua 1M trong diclometan (4,630mL; 4,630mmol). Khuấy phản ứng trong 1,5 giờ ở -78°C sau đó nó được để ấm đến -15°C trong 30 phút. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch muối Rochelle 1N và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong 1 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,128g (41%) 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 (10mL). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thêm Celite ® và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Lọc hỗn dịch màu đỏ. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,064g (51%) 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-metylthiazoli clorua (0,059g; 0,219mmol) và trietylamin (0,031mL; 0,219mmol) trong etanol (0,5mL), pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt (0,093g; 0,438mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,438mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,020g (13%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

Ví dụ 164: điều chế 1-(1H-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-1H-indazol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-indazol-3-carboxaldehyt (0,500g; 3,421mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,896g; 4,105mmol) và DMAP (0,042g; 0,342mmol) trong axetonitril (8mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (5% đến 40%) trong heptan thu được 0,318g (38%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Bước 2: 1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,174g; 0,646mmol) và trietylamin (0,091mL; 0,646mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,004g (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-metylthiazoli clorua (0,110g; 0,408mmol) và trietylamin (0,080mL; 0,574mmol) trong etanol (0,5mL), 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 chế 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 0,022g (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-(1H-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 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (0,400g; 3,386mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10mL) và nitrometan (10mL) làm lạnh ở 0°C dưới khí

quyển argon trong 1 giờ. 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, 6x100mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,295g (60%) 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-carbaldehyt được sử dụng mà không cần tinh chế 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-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-carbaldehyt (0,295g; 2,019mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,529g; 2,019mmol) và DMAP (0,025g; 0,202mmol) trong axetonitril (5mL) để thu được 0,411g (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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan và tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,055g (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-(1H-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 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin (0,400g; 3,386mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10mL) và nitrometan (10mL) làm lạnh ở 0°C dưới khí quyển argon trong 1 giờ. 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, 6x100mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,333g (67%) 1H-

pyrolo[3,2-c]pyridin-3-carbaldehyt được sử dụng mà không cần tinh chế 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-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-3-carbaldehyt (0,330g; 2,258mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,591g; 2,708mmol) và DMAP (0,027g; 0,226mmol) trong axetonitril (5mL) để thu được 0,374g (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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etylaxetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó tinh chế lần hai bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan và tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,056g (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 clohydric 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 (5mL). Sau khi làm lạnh đến -5°C, thêm dung dịch chứa natri nitrit (0,316g; 4,580mmol) trong nước (0,5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở -5 °C trong 40 phút 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (5% đến 10%) trong diclometan thu được 0,431g (46%) 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 hydrua (0,110g; 2,899mmol) in dietyl ete (20mL) được hồi lưu trong 30 phút. 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 (6mL). Hỗn hợp được hồi lưu trong 5,5 giờ. 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 trong áp suất giảm để thu được 0,415g (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 chế 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 (18mL). Sau 5 giờ 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 phút 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (5% đến 10%) trong diclometan thu được 0,235g (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-metylthiazoli 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 giờ. Tinh chế 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 0,023g (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-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1mL), 1-metyl-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,139g (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 (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong 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 chế 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 (2mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 120 °C trong 30 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,043g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-Flo-1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,277g; 1,052mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (1,046mmol) trong etanol (1,5mL), gia nhiệt ở 60°C trong 48 giờ. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng cách tạo kết tủa từ diisopropyl ete và etyl axetat thu được 0,042g (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-1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 273 (M+H).

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 5-flo-3-formyl-1H-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 (2mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Tinh chế 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 0,043g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 201 (M+H).

Bước 2: 2-((2-Flopyridin-4-yl)amino)-1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,311g; 1,268mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-2-flopyridin-4-amin (1,138mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 96 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,035g (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)-1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5mL) 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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)-1H-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)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-2-phenyl-1-(1-((tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058g (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-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Thêm 1-Metyl-1H-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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,301g (98%) 2-clo-1-(1-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1H-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-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)sulfonyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,166g; 0,402mmol) và m-anisidin (0,449mL; 4,011mmol) trong axetonitril (1,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,058g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(3-hydroxypropyl)-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,022g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

Ví dụ 177: điều chế 1-(1-(etylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,247g (92%) 2-clo-1-(1-(etylsulfonyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(etylsulfonyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,130g; 0,359mmol) và m-anisidin (0,402mL; 3,591mmol) trong axetonitril (1,5mL), chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 45 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,039g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,695mmol) trong DMF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,219g (86%) 2-clo-1-(5-flo-1-(metylsulfonyl)-1H-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)-1H-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)-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,030g (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) δ9,22 (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1H-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 (0,4mL), tert-butyl 6-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,158g; 0,600mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((6-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (0,503mmol) trong etanol (0,735mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 113 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol (5%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,032g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 4 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

Bước 2: 2-(6-Flopyridin-3-yl)-1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,281g; 1,146mmol) và dung dịch chứa N-((6-flopyridin-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (1,047mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,123g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,294g; 1,199mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((2-metoxypyridin-3-yl)metylen)anilin (1,028mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước thu được 0,105g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 5%) trong diclometan thu được 0,198g (70%) 2-clo-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,019g (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)-1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,053g; 1,333mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,200g; 0,741mmol) trong DMF (5mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,320g (78%) benzyl 4-((3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-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)-1H-indol-1-

yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung E từ benzyl 4-((3-(2-clo-2-phenylaxetyl)-1H-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 vi sóng ở 150°C trong 15 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,068g (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)-1H-indol-1-yl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (0,135g; 0,212mmol), amoni format (0,047g; 0,741mmol) và palađi hydroxit (0,003g; 0,021mmol) trong hỗn hợp gồm metanol (1mL) và THF (0,5mL) được chiếu bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,009g (8%) 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(piperidin-4-ylsulfonyl)-1H-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-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (2mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 100%) trong heptan sau đó là Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,100g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm TBDMSCl (0,285g; 1,891mmol) vào dung dịch chứa (1H-indol-5-yl)metanol (0,253g; 1,719mmol), trietylamin (0,479mL; 3,437mmol) và DMAP (0,021g; 0,172mmol) trong diclometan (4mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong 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 clohydric 0,5N và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,370g (82%) 5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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)-1H-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)-1H-indol (0,370g; 1,415mmol) và pyridin (0,114mL; 1,415mmol) trong toluen (4mL) ở 55°C. Chất rắn thu được sau khi tạo kết tủa được tái kết tinh từ axetonitril để thu được 0,183g (31%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu hồng. ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Bước 3: 1-(5-(Hydroxymetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,002g (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-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-carboxylat

tert-Butyl 3-(2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-6,7-dihydro-1H-

pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-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-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan thu được 0,235g (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-1H-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-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-carboxylat (0,235g; 0,493mmol) trong dioxan (2mL) 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 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phần bã được tán nhỏ bằng dietylether và lọc chất rắn thu được và làm khô trong áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 0,104 (48%) 2-((3-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

Ví dụ 188: điều chế 1-(7-metoxy-1H-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 (2mL) được làm lạnh đến -15°C. Sau 15 phút ở -15 °C, thêm dung dịch chứa 7-metoxy-1H-indol (0,498g; 3,384mmol) trong diclometan (1,5mL). 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 khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,346g (58%) 7-metoxy-1H-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu xanh lá cây. ^{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-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-metoxy-1H-indol-3-carbaldehyt (0,346g; 1,975mmol), di-tert-butyl dicarboxylat (0,552g; 2,529mmol) và DMAP (0,032g; 0,262mmol) trong axetonitril (6mL) để thu được 0,505g (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-1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,297g; 1,079mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (1,037mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,018g (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-1H-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-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon hydroclorua (0,086g; 0,208mmol) trong THF (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 h và được cô đặc trong 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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,030g (35%) 1-(1,5-dimetyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-7-metyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 7-metyl-1H-indol-3-carbaldehyt (0,500g; 3,141mmol), di-tert-butyl dicarboxylat (0,910g; 4,170mmol) và DMAP (0,057g; 0,467mmol) trong axetonitril (10mL) để thu được 0,790g (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-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-7-metyl-1H-indol-1-carboxylat (0,280g; 1,080mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,989mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế 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 0,019g (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-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 6-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbaldehyt (0,481g; 3,003mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,300mmol) trong axetonitril (7.5mL) để thu được 0,753g (96%) hợp chất mong muốn.

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-metyl-1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (55%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,058g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 227 (M+H). ESI/APCI(-): 225 (M-H).

Bước 2: 1-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 3-metoxy-N-((6-metylpyridin-3-yl)metylen)anilin (1,023mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 48 giờ. Tinh chế 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 0,021g (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-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: vào dung dịch chứa 5-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (0,545g; 4,004mmol) trong hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan (10mL) và nitrometan (10mL) 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 giờ. 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 trong áp suất giảm để thu được 0,503g (77%) 5-flo-1H-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-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-flo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbaldehyt (0,497g; 3,028mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,793g; 3,633mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong axetonitril (7.5mL) để thu được 0,687g (86%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ10,06 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,54 (1H, d); 8,25 (1H, dd); 1,66 (9 H, s).

Bước 3: 1-(5-Flo-1H-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-1H-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 chế 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 0,034g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa 1H-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 (20mL) được gia nhiệt đến 75°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (0% đến 12%) trong diclometan thu được 0,657g (55%) 1-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin. ESI/APCI(+): 175 (M+H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt phospho oxyclorua (0,520mL; 5,579mmol) vào DMF (2mL) được làm lạnh đến 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa 1-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimetylmetanamin (0,486g; 2,789mmol) trong DMF (5mL) được thêm nhỏ giọt vào chất phản ứng Vilsmeier lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,365g (65%) 5-((dimetylamino)metyl)-1H-indol-3-carbaldehyt. ESI/APCI(+): 203 (M+H).

Bước 3: tert-Butyl 5-((dimetylamino)metyl)-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 5-((dimetylamino)metyl)-1H-indol-3-carbaldehyt (0,365g; 1,805mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,473g; 2,166mmol) và DMAP (0,022g; 0,180mmol) trong axetonitril (5mL) để thu được 0,112g (21%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 303 (M+H).

Bước 5: 1-(5-((Dimetylamino)metyl)-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 5-((dimetylamino)metyl)-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,112g; 0,370mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,369mmol) trong etanol (0,5mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 2 ngày. Tinh chế 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 chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,001g (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)-1H-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 (10mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,210g (47%) 5-metylsulfonyl-1H-indol là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 196 (M+H); 218 (M+Na). ESI/APCI(-): 194 (M-

H).

Bước 2: 5-(Metylsulfonyl)-1H-indol-3-carbaldehyt được điều chế theo quy trình chung R từ dung dịch chứa oxalyl clorua (0,107mL; 1,231mmol) trong diclometan (8mL), DMF (0,095mL; 1,228mmol) và 5-(metylsulfonyl)-1H-indol (0,200g; 1,024mmol). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,155g (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 dicacbonat (0,182g; 0,831mmol), DMAP (0,017g; 0,139mmol) và trietylamin (0,116mL; 0,833mmol) vào dung dịch chứa 5-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-carbaldehyt (0,155g; 0,694mmol) trong diclometan (10mL). Sau khi khuấy trong 15 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan thu được 0,198g (88%) tert-butyl 3-formyl-5-(metylsulfonyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo phương pháp chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,093g; 0,345mmol) và trietylamin (0,042mL; 0,313mmol) trong etanol (2mL), tert-butyl 3-formyl-5-(metylsulfonyl)-1H-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 chế 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 0,070g (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) δ9,11 (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-1H-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 (2,5mL) được làm lạnh đến -15°C. Sau 15 phút ở -15°C, thêm dung dịch chứa 4-flo-1H-indol (0,500g; 3,700mmol) trong

diclometan (2mL). 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 khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,144g (24%) 4-flo-1H-indol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 164. ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Bước 2: tert-Butyl 4-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 4-flo-1H-indol-3-carbaldehyt (0,164g; 1,005mmol), di-tert-butyl dicarboxylat (0,301g; 1,379mmol) và DMAP (0,032g; 0,261mmol) trong axetonitril (3mL) để thu được 0,230g (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-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 4-flo-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,230g; 0,874mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,809mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 72 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,021g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-4-metoxy-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 4-metoxy-1H-indol-3-carbaldehyt (0,400g; 2,283mmol), di-tert-butyl dicarboxylat (0,600g; 2,749mmol) và DMAP (0,030g; 0,246mmol) trong axetonitril (7mL) để thu được 0,537g (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-1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-4-metoxy-1H-indol-1-carboxylat (0,252g; 0,915mmol) và dung dịch chứa N-benzyliden-3-metoxyanilin (0,800mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,031g (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-1H-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-1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (60%) trong heptan làm rửa giải sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,016g (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-(1H-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 (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 267 (M+H). ESI/APCI(-): 265 (M-H).

Bước 2: 4-(1-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(1H-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 (0,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-indol-1-carboxylat (0,270g; 1,101mmol) và dung dịch chứa 4-(((3,5-dimetoxyphenyl)imino)metyl)benzonitril (1,007mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế 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-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (55%) trong heptan làm rửa giải sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,003g (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-(1H-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 trong 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 chế thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,498mmol) trong etanol (2mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,008g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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 (1,5mL) ở 60 °C trong 6 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,069mL; 0,498mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 (1,5mL) và diclometan (1,5mL), được gia nhiệt ở 70 °C trong 2 ngày. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,010g (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 anhydrit

axetic (1mL) được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 85°C trong 1 giờ và thêm indol (1,250g; 10,67mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 20 phút và ở 105°C trong 30 phút. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,674g (27%) 1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1H-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 0°C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10 %) trong diclometan thu được 0,275g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Bước 3: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1H-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 phút. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,019g (31%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm anhydrit axetic (2,000mL; 21,16mmol) vào dung dịch chứa 6-nitroindol (0,800g; 4,934mmol) trong pyridin (8mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước muối. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong 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 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và nước muối. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,266g (31%) 1-(6-amino-1H-indol-1-yl)etanon là chất rắn màu nâu.

Bước 2: Khuấy hỗn hợp chứa 1-(6-amino-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,242g (80%) 4-(1H-indol-6-yl)morpholin là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 203 (M+H). ESI/APCI(-): 201 (M-H).

Bước 3: 6-Morpholino-1H-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-(1H-indol-6-yl)morpholin (0,242g; 1,197mmol). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,228g (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 dicacbonat (0,259g; 1,188mmol), DMAP (0,024g; 0,198mmol) và trietylamin (0,165mL; 1,190mmol) vào dung dịch chứa 6-morpholino-1H-indol-3-carbaldehyt (0,228g; 0,990mmol) trong diclometan (15mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, 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 trong áp suất giảm để thu được 0,308g (94%) tert-butyl 3-formyl-6-morpholino-1H-indol-1-carboxylat là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 331 (M+H).

Bước 5: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(6-morpholino-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,082g; 0,304mmol) và trietylamin (0,042mL; 0,303mmol) trong etanol (2mL), tert-butyl 3-formyl-6-morpholino-1H-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 chế 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 0,059g (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) δ11,84 (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-(1H-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 axit imidazo[1,2-b]pyridazin-2-carboxylic (0,390g; 2,391mmol) trong diclometan (7mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và thêm N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,266g; 2,727mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. 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 trong áp suất giảm để thu được 0,360g (73%) N-metoxy-N-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-carboxamit là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Bước 2: Thêm lithi nhôm hydrua (0,075g; 1,976mmol) vào dung dịch chứa N-metoxy-N-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-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 giờ. Thêm dung dịch đệm axit xitric (pH 5) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. 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 trong áp suất giảm để thu được 0,190g (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]pyridazin-2-carbaldehyt (0,124g; 0,843mmol) và 3-metoxyanilin (0,101mL; 0,901mmol) trong etanol (2mL) ở 60°C trong 20 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Bước 4: 2-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,055g (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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 0,026g (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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 0,093g (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-1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1H-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-1H-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 chế 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 0,095g (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-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 chế 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 0,053g (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-(1H-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 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô trong chân không để thu được 4,460g (97%) 2-(dimetylamino)etyl metansulfonat 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,400g (62%) 3-amino-5-metoxyphenol là dầu màu cam. ESI/APCI(+): 140 (M+H).

Bước 3: thêm nhỏ giọt natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,316g; 7,925mmol) sau đó là 2-(dimetylamino)etyl metansulfonat 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 giờ. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/25% amoni hydroxit (9/1) (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,264g (35%) 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyanilin là dầu màu nâu. ESI/APCI(+): 211 (M+H).

Bước 4: hỗn hợp chứa 2-clo-1-(1H-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 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế 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 chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,005g (18%) 2-((3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ12,14 (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-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 3,930g (85%) 2-(tert-butoxy)etyl 4-metylbenzensulfonat là dầu không màu. ESI/APCI(+): 295 (M+Na).

Bước 2: Thêm natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 0,035g; 0,870mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-1-(6-flo-1H-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 phút. Thêm 2-(tert-Butoxy)etyl 4-metylbenzensulfonat (0,263g; 0,966mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,085g (45%) 1-(1-(2-(tert-butoxy)etyl)-6-flo-1H-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-1H-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-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,066g (64%) 1-(1-(2-(tert-butoxy)etyl)-6-flo-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Hòa tan 1-(1-(2-(tert-Butoxy)etyl)-6-flo-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,007g (11%) 1-(6-flo-1-(2-hydroxyetyl)-1H-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) δ8,95 (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt etanol (2,460mL; 42,21mmol) vào hỗn dịch chứa natri hydrua (độ phân tán 60% 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 phút 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 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (30% đến 100%) trong heptan thu được 1,920g (45%) 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan thu được 0,357g (52%) 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,090g (24%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu xanh lá cây. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

Ví dụ 213: điều chế 1-(1H-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 hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 1,690g; 42,21mmol) trong DMF (15mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau 30 phút 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,210g (26%) 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan thu được 0,243g (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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,045g (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-(1H-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 chế thêm. ESI/APCI (+): 211 (M+H).

Bước 2: 2-((5-Etylpyridin-3-yl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (0% đến 100%) trong nước thu được 0,051g (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-(1H-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-metoxyazin-pyrazin-2-carbaldehyt (0,138g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,142g (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-(1H-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 chế thêm. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Bước 2: 2-(6-Etoxypyridin-3-yl)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 45%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058g (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-1H-indol-3-yl)-2-

phenyletanon

Bước 1: tert-Butyl 3-formyl-4-metyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo according to quy trình chung F từ 4-metyl-1H-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 0,392g (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-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,046g (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-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,048g (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) δ12,02 (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon và 2-((3-etoxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: thêm nhỏ giọt natri hydrua (độ phân tán 60% 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 giờ. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,241g 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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 0,054g (26%) 2-((3-(2-(tert-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được tách sau khi tinh chế bằng cách cột nhanh trên silica gel được mô tả ở trên. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,008g hợp chất tinh chế là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (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); 7,25-7,35 (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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 giờ. Hỗn hợp được rót vào hỗn hợp đá/nước, trung hòa bằng kali cacbonat và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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 0,009g (19%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ12,13 (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-(1H-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 giờ 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 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,467g (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 giờ. Hỗn hợp được rót vào hỗn hợp đá/dung dịch natri hydroxit 1N và chiết bằng etyl axetat. Làm khan pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,111g (29%) 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 chế thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Bước 4: 2-((5,6-Dimetoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó tái kết tinh từ etyl axetat và heptan thu được 0,006g (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-(1H-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 trong 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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,337g (81%) 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 giờ. Làm bay hơi dung môi và làm khô phần bã trong 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 chế thêm. ESI/APCI (+): 256 (M+H).

Bước 3: 2-((6-(Dimetylamino)-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,046g (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-(1H-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 trong 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 trong áp suất giảm để thu được 0,476g 2-etoxy-3-metoxy-5-nitropyridin là bọt màu nâu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 199 (M+H).

Bước 2: thêm dung dịch axit clohydric 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 giờ. Hỗn hợp được rót vào hỗn hợp đá/dung dịch natri hydroxit 1N và được lọc qua celite. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,168g (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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Bước 4: 2-((6-Etoxy-5-metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,018g (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-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,092g (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-1H-indazol-3-yl)-2-oxoetyl)benzonitril

4-(1-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(1-metyl-1H-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-1H-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 chế 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 0,176g (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-(1H-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 trong 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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong 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 chế. ESI/APCI (+): 242 (M+H).

Bước 3: 1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,008g (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-(1H-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 phút. Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h và hồi lưu trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong 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 hydrua (2,200g; 57,99mmol) trong THF (15mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 1,670g (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 chế thêm. ESI/APCI(+): 342 (M+H).

Bước 3: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,060g (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-(1H-

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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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-(1H-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 phút. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol/amoni hydroxit 25% (9/1) (2% đến 20%) trong diclometan thu được 0,032g (13%) 2-((3-((dimetylamino)metyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ12,14 (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-1H-indazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Lọc kết tủa, rửa bằng etanol và làm khô trong áp suất giảm để thu được 0,249g (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-1H-indazol-3-yl)-2-

phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước. Tinh chế thêm bằng cách kết tinh từ axetonitril thu được 0,008g (2%) hợp chất mong muốn là tinh thể trong suốt. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 231: điều chế 1-(6-metoxy-1-metyl-1H-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-1H-indazol-3-carbaldehyt (0,088g; 0,500mmol) và xeri cacbonat (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 trong áp suất giảm trên phospho (V) oxit để thu được 0,063g (66%) 6-metoxy-1-metyl-1H-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-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,042g (32%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 232: điều chế 2-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: Dung dịch chứa N-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin trong etanol được điều chế bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (0,127g; 1,023mmol) và 3-metoxyanilin (0,119mL; 1,056mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60 °C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na).

Bước 2: 2-(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,263g; 1,072mmol) và dung dịch chứa N-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metylen)-3-metoxyanilin (1,023mmol) trong etanol (1,5mL), được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan. Tinh chế 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 0,085g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 0,393g (15%) 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 0,291g (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) ở 60 °C trong 6 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: 2-((5-(Diflometoxy)pyridin-3-yl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan. Tinh

chế 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 0,018g (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) δ12,20 (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-1H-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 5-flo-1H-indazol-3-carbaldehyt (0,050g; 0,305mmol), xeri cacbonate (0,397g; 1,218mmol) và metyl iodua (0,038mL; 0,609mmol) trong DMSO (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm nước. Lọc kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,027g (50%) 5-flo-1-metyl-1H-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Bước 2: 1-(5-Flo-1-metyl-1H-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-metylthiazoli clorua (0,020g; 0,076mmol) và trietylamin (0,011mL; 0,076mmol) trong etanol (0,5mL), 5-flo-1-metyl-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,010g (17%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ7,92 (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-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 12%) trong diclometan. Tinh chế 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 0,006g (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-1H-indazol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Lọc kết tủa, rửa bằng etanol và làm khô để thu được 0,312g (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-1H-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,209g (56%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 412 (M+H).

Ví dụ 239: điều chế 1-(1H-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 azin-pyrazin-2-carbaldehyt (0,108g; 0,999mmol) và 3-metoxyanilin (0,112mL; 1,001mmol). ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,046g (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-1H-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-1H-imidazol-5-carbonitril (0,100g; 0,584mmol) trong DMSO (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Thêm nước và lọc kết tủa. Hòa tan chất rắn màu hồng trong diclometan và rửa bằng nước muối. Làm khan pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,083g (77%) 3-formyl-1-metyl-1H-indazol-5-carbonitril là chất rắn màu cam. ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Lọc kết tủa tạo thành trong phản ứng. Tái kết tinh chất rắn từ dietyl ete và rửa bằng metanol để thu

được 0,230g (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-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((6-Metoxypyrazin-2-yl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,049g (13%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 374 (M+H).

Ví dụ 242: điều chế 1-(1H-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(1H-Indol-3-yl)-2-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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 0,020g (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-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,187g (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-1H-indazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,077g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,005g (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-1H-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa axit 6-flo-1H-indazol-3-carboxylic (0,500g; 2,776mmol) trong THF (5mL) vào hỗn dịch chứa lithi nhôm hydrua (0,210g; 5,553mmol) trong THF (20mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 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 khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được thô (6-flo-1H-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-1H-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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,153g (34% qua hai bước) 6-flo-1H-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-1H-indazol-3-carbaldehyt (0,150g; 0,914mmol), xeri cacbonate (1,190g; 3,652mmol) và metyl iodua (0,114mL; 1,831mmol) trong DMSO (7,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Thêm nước và lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô để thu được 0,105g (65%) 6-flo-1-metyl-1H-indazol-3-carbaldehyt là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Bước 3: 1-(6-Flo-1-metyl-1H-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-metylthiazoli clorua (0,079g; 0,295mmol) và trietylamin (0,041mL; 0,295mmol) trong etanol (1mL), 6-flo-1-metyl-1H-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 chế 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 0,054g (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) δ8,13 (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,150g (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) δ12,23 (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin

(0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,081g (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) δ12,17 (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-(1H-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) ở 60 °C trong 6 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Bước 1: 1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,137g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (0% đến 90%) trong nước thu được 0,032g (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-1H-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-1H-imidazol-6-carbonitril (0,250g; 1,461mmol) trong DMSO (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Thêm nước và lọc kết tủa. Hòa tan chất rắn màu hồng trong diclometan và rửa bằng nước muối. Làm khan pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,247g of thô 3-formyl-1-metyl-1H-indazol-6-carbonitril (contaminated with 3-formyl-2-metyl-2H-indazol-6-carbonitril). ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Bước 2: 3-(2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenylaxetyl)-1-metyl-1H-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-1H-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 0,064g (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-1H-indol-3-yl)-2-((6-metoxypyrazin-2-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan sau đó là tinh chế 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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,089g (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) δ12,14 (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-(1H-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 trong áp suất giảm và làm khô phần bã trong 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 chế thêm.

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế 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 0,019g (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-(1H-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 trong áp suất giảm và làm khô phần bã trong 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 chế thêm.

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 chế 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 chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,004g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa 3-amino-5-metoxyphenol (1,860g; 13,37mmol), xeri cacbonate (8.710g; 26,73mmol) và 2-brometanol (1,040mL; 14,70mmol) trong DMF (40mL) được 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong diclometan thu được 0,749g (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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,011g (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-(1H-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-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,008g (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) δ12,14 (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-(1H-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 trong áp suất giảm và làm khô phần bã trong 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 chế thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,003g (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-(1H-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 trong áp suất giảm và làm khô phần bã trong 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 chế thêm.

Bước 2: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (25% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat/diclometan/heptan (3/3/4) làm rửa giải sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,009g (2%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

Ví dụ 260: điều chế 1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

1-(5-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan

sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,120g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (20% đến 80%) trong nước thu được 0,053g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)etanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,146g (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-1H-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-1H-indazol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung L từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), 1-metyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,031g (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-(1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon thu được (-)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon và (+)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon.

1-(1H-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 chế bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 6). Trong các điều kiện này, thu được 0,021g của chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 6,7 phút; ee > 98%) và 0,020g của chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,1 phút; ee = 96%).

Ví dụ 265: điều chế 1-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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 0,013g (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-(1H-indol-4-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước 1: tert-butyl 4-Formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 1H-indol-4-carbaldehyt (0,435g; 2,997mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,786g; 3,601mmol) và DMAP (0,037g; 0,303mmol) trong axetonitril (7.5mL) để thu được 0,654g (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-(1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 4) thu được 0,051g (14%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 357 (M+H). ESI/APCI(-): 355 (M-H).

Ví dụ 267: điều chế 1-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-indazol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

Bước1: thêm 2-(2-cloetoxy)tetrahydro-2H-pyran (0,210mL; 1,422mmol) vào dung dịch chứa 1H-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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 35%) trong heptan thu được 0,145g (38%) 1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-indazol-3-carbaldehyt là dầu

màu vàng nhạt.

Bước 2: 2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-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-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,138g (59%) sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (80% purity). ESI/APCI(+): 486 (M+H).

Bước 2: thêm dung dịch axit clohydric 1N (0,150mL; 0,150mmol) vào dung dịch chứa 2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-phenyl-1-(1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-indazol-3-yl)etanon (0,138g; 0,284mmol) trong axetonitril (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,022g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1H-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 phút và ở 150°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,151g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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 trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong diclometan thu được 0,032g (24%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8,94 (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-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl axetat

Bước 1: Thêm nhỏ giọt anhydrit axetic (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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,314g (82%) 3-amino-5-metoxybenzyl axetat ở dạng dầu. ESI/APCI(+): 196 (M+H).

Bước 2: 3-Metoxy-5-((2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)benzyl axetat được điều chế theo quy trình chung C từ 2-clo-1-(1-metyl-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,057g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Thêm kali cacbonat (0,036g; 0,258mmol) vào dung dịch chứa 3-metoxy-5-((2-(1-metyl-1H-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 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và lọc qua nút celite. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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 0,020g (38%) 2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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) δ8,92 (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 giờ. Tinh chế 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 0,002g (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-(1H-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) ở 60 °C trong 24 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,029g (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-(1H-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) ở 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 243 (M+H); 265 (M+Na).

Bước 2: 1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh chế 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 0,139g (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) δ12,07 (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-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)etanon

Bước 1: thêm nhỏ giọt natri nitrit (0,553g; 8,015mmol) vào dung dịch chứa hydroclorua của axit morpholin-3-carboxylic (1,000g; 5,967mmol) trong nước (3mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Hòa phần bã trong axeton. Lọc chất rắn. Dịch lọc được cô đặc trong 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 chế thêm. ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa trifloanhydrit axetic (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 trong áp suất giảm. Hòa tan bã

trong etyl axetat (25mL) và khuấy bằng kali cacbonat. Lọc chất rắn through cellite. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được 6,7-dihydro-4H-[1,2,3]oxadiazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ium-3-olat là sáp màu nâu nhạt mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ESI/APCI (+): 143 (M+H).

Bước 3: Thêm etyl propiolat (0,650mL; 6,414mmol) vào dung dịch chứa 6,7-dihydro-4H-[1,2,3]oxadiazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8-ium-3-olat (5,967mmol) trong xylen (20mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 140°C trong 5 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (50%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,638g (55% qua 3 bước) etyl 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-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 hydrua (0,100g; 2,635mmol) vào dung dịch chứa etyl 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-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 phút. Sau khi thêm magie sulfat, tiếp tục khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,245g (95%) (6,7-dihydro-4H-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-4H-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 giờ. Hỗn hợp được lọc qua celite. Rửa phần chất rắn bằng diclometan và etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được 0,201g (86%) 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehyt là chất rắn màu cam. ESI/APCI (+): 153 (M+H).

Bước 6: Dung dịch chứa N-((6,7-dihydro-4H-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-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehyt (0,102g; 0,670mmol) và 3-metoxyanilin (0,078mL; 0,690mmol) trong etanol (0,5mL) ở 60°C trong 18 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 7: 2-(6,7-Dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl)-1-(1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,193g; 0,787mmol) và dung dịch chứa N-((6,7-dihydro-4H-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 giờ. Tinh chế 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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,065g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 260 (M+H).

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng isopropanol (2,5%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,051g (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-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 80%) trong heptan để thu được 0,161g (45%) 5-formylpicolinonitrillà 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-(1H-Indol-3-yl)-1-((3-metoxyphenyl)amino)-2-oxoetyl)picolinonitrilđược 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-1H-indol-1-carboxylat (0,245g; 0,999mmol) và dung dịch chứa 5-(((3-metoxyphenyl)imino)metyl)picolinonitril(0,999mmol) trong etanol (1mL), được gia nhiệt ở 70°C trong 3 ngày. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (42%) trong heptan làm rửa giải thu được 0,049g (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-(1H-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) ở 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+):281 (M+H).

Bước 2: 1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,125g (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) δ12,28 (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

1-(6-Flo-1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL;

0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 6-flo-3-formyl-1H-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 chế 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 0,025g (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) δ12,19 (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-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong diclometan thu được 2,820g (77%) 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 dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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 pyridazin-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 chế thêm. ESI/APCI(+):214 (M+H).

Bước 4: 1-(1H-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-

metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,080g (22%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,22 (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-7-metyl-1H-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 chế 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 0,080g (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) δ12,08 (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((2,6-Dimetoxypyridin-4-yl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1H-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 phút, ở 120°C trong 15 phút và ở 130°C trong 35 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,021g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 257 (M+H).

Bước 2: 2-((3-(Hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong etyl axetat. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong etyl axetat thu được 0,056g (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-(1H-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) ở 60 °C qua đêm. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+):231 (M+H).

Bước 2: 2-(5-Flopyridin-3-yl)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong

etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế 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 0,161g (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) δ12,26 (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-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon thu được (-)-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon và (+)-1-(5-flo-1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-Flo-1H-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 chế bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 6). Trong các điều kiện này, thu được 0,015g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 9,7 phút; ee = 90%) và 0,013g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,5 phút; ee = 96%).

Ví dụ 287: Tách các chất đồng phân đối hình của 1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon thu được (-)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon và (+)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

1-(1H-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 chế bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 7). Trong các điều kiện này, thu được 0,008g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 9,3 phút; ee = 98%) và 0,008g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 12,9 phút; ee = 94%).

Ví dụ 288: Tách các chất đồng phân đối hình của 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon dẫn đến (-)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon và (+)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,050 g) được tách thành các chất đồng phân đối hình của nó và tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột ChiralPak; phương pháp 7). Trong các điều kiện này, thu được 0,016g chất đồng phân đối hình rửa giải nhanh hơn (t_r = 8,1 phút; ee = 96%) và 0,012g chất đồng phân đối hình rửa giải chậm hơn (t_r = 17,9 phút; ee = 96%).

Ví dụ 289: điều chế 2-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1H-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) được gia nhiệt ở 140°C trong 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm để thu được 1,170g (81%) 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 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, lọc kết tủa và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 1M. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 25%) trong heptan thu được 0,079g (43%) 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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Bước 4: 2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1H-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-1H-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 chế 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-1H-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1H-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-1H-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 chế 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 trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,225g (36%) 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,052g (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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20%) trong heptan thu được 0,092g (86%) 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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,004g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 3-formyl-7-metyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 1) thu được 0,012g (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) δ12,09 (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-1H-indol-3-yl)etanon

2-((3-Metoxyphenyl)amino)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(7-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,055g (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-(1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI (+): 261 (M+H).

Bước 2: 2-(6-Flopyridin-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 4%) trong diclometan thu được 0,038g (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(5-Flo-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,100g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-1H-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-1H-indol-1-carboxylat (0,127g; 0,518mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,008g (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-(1H-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 giờ.

Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+):312 (M+H).

Bước 2: 2-((3-(2-Hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-metylthiazoli clorua (0,067g; 0,248mmol) và trietylamin (0,035mL; 0,252mmol) trong etanol (1mL), tert-butyl 3-formyl-1H-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 chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) sau đó là tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,010g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 1-(7-Metyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,320g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-metyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,314g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-metyl-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,042g (29%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-metyl-1H-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) δ12,08 (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm dung dịch chứa 1H-benzotriazol (1,360g; 11,42mmol) và thionyl clorua (0,294mL; 4,053mmol) trong diclometan (7mL) vào dung dịch chứa axit phenylaxetic (0,500g; 3,672mmol) trong diclometan (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lọc kết tủa màu trắng và dịch lọc được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm để thu được 0,812g (93%) 1-(1H-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-1H-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-(1H-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 giờ. Thêm metanol và hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20%

đến 70%) trong heptan thu được 0,266g (58%) 1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon là dầu màu hồng. 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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,350g (76%) sản phẩm mong muốn là bột màu hồng.

Bước 3: 2-Brom-1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1-metyl-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 50%) trong heptan thu được 0,302g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(1-metyl-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,051g (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)-1H-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 1H-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 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 0,914g 7-vinyl-1H-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-1H-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 giờ. 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 giờ. Thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Sau 5 phút 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 70%) trong heptan thu được 0,490g (44% qua hai bước) 2-(1H-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)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-(1H-indol-7-yl)etanol (0,200g; 1,241mmol), DBU (0,280mL; 1,876mmol) và TBDMSCl (0,412g; 2,734mmol) trong THF (4,6mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,288g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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 chế

bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 70%) trong heptan thu được 0,179g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,045g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,033g (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-1H-indazol-3-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1-metyl-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,062g (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-1H-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 trong 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 chế thêm.

Bước 2: 2-(4-Flophenyl)-1-(7-metyl-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 7-metyl-1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa từ dietyl ete thu được 0,188g (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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 30%) trong heptan thu được 0,225g (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-1H-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 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 1M. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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-1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa hydroclorua của axit (pyridin-3-yl)axetic (1,850g; 10,67mmol) và anhydrit axetic (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 gia nhiệt ở 85°C trong 20 phút và ở 105°C trong 30 phút. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,674g (27%) 1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,275g (36%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu nâu. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Bước 3: hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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 trong áp suất giảm. The residue was partitioned diclometan và dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Tách các pha. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 15%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,015g (42%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ12,22 (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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(hydroxymetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(pyridin-3-yl)etanon

1-(6-Flo-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 12%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,029g (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-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,068g (30%) 2-flo-3,5-dimetoxyanilin là chất rắn màu trắng. ESI/APCI(+): 172 (M+Na). ^{1}H NMR (DMSO-

d_6) δ5,94 (1H, dd); 5,89 (1H, dd); 3,73 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Bước 2: 2-((2-Flo-3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1H-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 phút và ở 120°C trong 10 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70 %) trong heptan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,058g (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) δ12,20 (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-(1H-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon

Bước 1: hỗn hợp chứa axit 2-(6-metylpyridin-3-yl)axetic (0,150g; 0,992mmol) trong anhydrit axetic (0,094mL; 0,996mmol) được chiếu bức xạ ở 85 °C trong 1 h trong trong lò vi sóng. 1H-Indol (0,116g; 0,990mmol) thêm và hỗn hợp phản ứng được chiếu bức xạ ở 85 °C trong 60 phút trong lò vi sóng. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,057g (23%) 1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-(6-metylpyridin-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1H-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 ở 0 °C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,039g (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-(1H-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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,020g (43%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

vào dung dịch chứa 2-brom-1-(1H-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 phút trong lò vi sóng. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng cách chiết pha rắn trên Cột ngược pha C18 sử dụng gradien của Axetonitril (30% đến 100%) trong nước thu được 0,010g (16%) 2-((4,6-dimetoxypyrimidin-2-yl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

Ví dụ 309: điều chế 1-(1H-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-(1H-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-1H-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 chế 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 0,056g (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-(1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(4-Flophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung

O từ dung dịch chứa 1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,324g (64%) sản phẩm mong muốn. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Bước 2: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(1H-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 ở 0 °C trong 1 h và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,153g (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-(1H-indol-3-yl)etanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,052g (39%) 2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 5-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ (1H-indol-5-yl)metanol (1,000g; 6,785mmol), DBU (1,520mL; 10,18mmol) và TBDMSCl (2,250g; 14,93mmol) trong THF (25mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (5% đến 50%) trong heptan thu được 1,540g (86%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be.

Bước 2: 1-(5-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan để thu được 0,550g (50%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,019g (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) δ12,08 (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 4-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ (1H-indol-4-yl)metanol (1,000g; 6,785mmol), DBU (1,520mL; 10,18mmol) và TBDMSCl (2,250g; 14,93mmol) trong THF (25mL). Tinh chế bằng

sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 1,650g (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)-1H-indol (1,000g; 3,825mmol) và pyridin (0,300mL; 3,717mmol) trong toluen (10mL) được gia nhiệt ở 55°C. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 55°C trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước và metanol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,648g (41%) 1-(4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon là dầu màu nâu và 0,317g (28%) 2-clo-1-(4-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon.

Bước 3: 2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(hydroxymetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-clo-1-(4-(hydroxymetyl)-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) sau đó là tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,028g (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) δ12,24 (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: thêm metyl dietylphosphonoacetate (8,700mL; 47,40mmol) vào hỗn hợp chứa 1H-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 trong áp suất giảm. Hòa phần bã trong nước, dung dịch axit clohydric 1N và dietyl ete .Lọc kết tủa màu cam. Tách pha dịch lọc. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 2,350g (35%) metyl 3-

(1H-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-(1H-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 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm để thu được 1,820g (90%) metyl 3-(1H-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-(1H-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 khan pha hữu cơ trên magie sulfat và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 1,400g (89%) 3-(1H-indol-5-yl)propan-1-ol dầu không màu. ESI/APCI(+): 176 (M+H).

Bước 4: 5-(3-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 3-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của diclometan (15% đến 70%) trong heptan thu được 0,313g (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)-1H-indol (0,310g; 1,071mmol) trong diclometan (4mL) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 100%) trong heptan thu được 0,071g (23%) 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan thu được 0,096g (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)-1H-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 clohydric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế 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)-1H-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) δ12,06 (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 1-(5-Flo-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 5-flo-1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa từ etyl axetat thu được 0,820g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-flo-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 70%) trong heptan thu được 1,040g (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-1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,101g (68%) 2-((3-(2-(tert-butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-2-phenyletanon

2-((3-(2-tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-1H-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 trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat 1M. Tách các pha. Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan thu được 0,060g (67%) 1-(5-flo-1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Dung dịch chứa 2-brom-1-(1H-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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 40%) trong heptan thu được 0,054g (94%) 2-((4-flo-3-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Thêm kali cacbonat (2,380g; 17,22mmol) vào dung dịch chứa 1H-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 trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 1,059g (76%) metyl 3-(1H-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-(1H-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 dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,936g (88%) metyl 3-(1H-indol-4-yl)propanoat. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Bước 3: Thêm lithi borohydrit (0,230g; 10,58mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(1H-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 trong áp suất giảm để thu được 0,730g (91%) 3-(1H-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)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 3-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,388g (78%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 290 (M+H). ESI/APCI(-): 288 (M-H).

Bước 5: 1-(4-(3-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 4-(3-((tert-

butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 60%) trong heptan thu được 0,090g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 100%) trong heptan thu được 0,040g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,040g; 0,107mmol) trong axetonitril (0,5mL). Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm và tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,009g (18%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(4-(3-hydroxypropyl)-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: 2-(1H-Indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 2-(1H-indol-7-yl)etanol (0,200g; 1,241mmol), DMAP (0,310g; 2,537mmol) và anhydrit axetic (0,310mL; 3,285mmol) trong diclometan (30mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,218g (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 cacbonat (0,483g; 2,965mmol) và metyl iodua (0,055mL;

1,767mmol) vào dung dịch chứa 2-(1H-indol-7-yl)etyl axetat (0,118g; 0,581mmol) trong DMF (4mL). Sau 7h ở nhiệt độ phòng, thêm tiếp xeri cacbonat (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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 60%) trong heptan thu được 0,094g (75%) 2-(1-metyl-1H-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)-1H-indol-7-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 2-(1-metyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 80%) trong heptan thu được 0,071g (49%) sản phẩm mong muốn là bột màu tím. 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)-1H-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 clohydric 1N, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,069g (88%) 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký

nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,057g (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-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-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 phút. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 95%) trong heptan thu được 0,042g (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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

hỗn hợp chứa 2-brom-1-(1H-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 giờ. Thêm dung dịch axit clohydric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70 %) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 20 %) trong diclometan thu được 0,033g (43%) 2-((3-hydroxy-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ12,12 (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-1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon

Bước 1: Thêm nhỏ giọt natri hydrua (độ phân tán 60% 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 phút ở 0°C, thêm metyl iodua (0,939mL; 15,08mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 23 giờ. Hỗn hợp 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 50%) trong heptan thu được 1,732g (80%) 1-(1-metyl-1H-indol-3-yl)etanon là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 174 (M+H); 196 (M+Na).

Bước 2: hỗn hợp chứa tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi (0,030g; 0,033mmol), (±) 2,2'-bis(diphenylphosphino)binaphtyl (0,051 g: 0,082mmol) và natri tert-butoxit (0,211g; 2,300mmol) trong THF (3,9mL) được loại khí trong 15 phút với argon. Thêm 1-(1-Metyl-1H-indol-3-yl)etanon (0,200g; 1,155mmol), 3-brompyridin (0,094mL; 0,862mmol) và THF (1,9mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 39 giờ. 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 clohydric 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,093g (39%) 1-(1-metyl-1H-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-1H-indol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)etanon (0,051g; 0,204mmol) trong THF (5mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 6 giờ. Thêm 3,5-Dimetoxyanilin (0,312g; 2,037mmol) và hỗn hợp phản ứng was hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng was lọc và rửa phần chất rắn bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô đặc trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 90%) trong heptan thu được 0,043g (53%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-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-(1H-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 cacbonat (4,680g; 14,37mmol) trong DMF (24mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 100%) trong heptan thu được 0,758g (53%) 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-(1H-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 clohydric 1N. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,036g (26%) 2-((3-(3-hydroxypropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Bước 1: Dung dịch chứa (1H-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 dịch lọc được cô đặc trong áp

suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 10%) trong heptan thu được 0,344g (77%) 7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-clo-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung A từ 7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng a gradient etyl axetat (0% đến 25%) trong heptan để thu được 0,060g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 1-(7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1H-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 phút và ở 150°C trong 15 phút. Tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,006g (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)-1H-indol-7-yl)etyl axetat

Bước 1: 2-(3-Formyl-1H-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-(1H-indol-7-yl)etyl axetat (1,560g; 7,676mmol) trong diclometan (5mL). Phần bã thu được sau khi cô đặc pha hữu cơ trong áp suất giảm được làm khô để thu được thô 2-(3-formyl-1H-indol-7-yl)etyl axetat là chất rắn màu be được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 232 (M+H). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Bước 2: tert-Butyl 7-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 2-(3-formyl-1H-indol-7-yl)etyl axetat (1,776g; 7,680mmol), di-tert-butyl dicacbonat (2,011g; 9,214mmol) và DMAP (0,094g; 0,768mmol) trong

axetonitril (40mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 60%) trong heptan thu được 1,770g (70%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu vàng.

Bước 3: 2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenylaxetyl)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,148g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,037g (28%) hợp chất mong muốn là bột màu nâu. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

Ví dụ 326: điều chế 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,178g; 0,452mmol) trong diclometan (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 80%) trong heptan thu được 0,102g (81%) 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,102g; 0,365mmol) trong diclometan (4,9mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. 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 trong 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 giờ. 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 trong 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 clohydric 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 trong áp suất giảm để thu được 0,064g (57%) 1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon là dầu màu cam được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế 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)-1H-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 giờ. 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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng metanol (10%) trong diclometan làm rửa giải thu được 0,029g (31%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon

Hỗn dịch chứa 2-brom-1-(1H-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 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (0% đến 50%) trong heptan thu được 0,065g (61%) 2-((3-hydroxyphenyl)amino)-1-(1H-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-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoate

Bước 1: Thêm di-tert-butyl dicacbonat (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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 0,427g (50%) 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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (2% đến 40%) trong heptan thu được 0,189g (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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được

0,054g (72%) etyl 4-(3-amino-5-metoxyphenoxy)butanoat là dầu màu cam.

Bước 3: Etyl 4-(3-((2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoat được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1H-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 phút. Tinh chế 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 0,057g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon

Bước 1: 1-(1H-Indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa từ diclometan để thu được 0,417g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 80%) trong heptan thu được 0,642g of thô 2-brom-1-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon là chất rắn màu hồng được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế 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-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon được điều chế theo quy trình chung C từ 2-brom-1-(1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10 đến 80%) trong heptan thu được 0,058g (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-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon

2-((3-(2-(tert-Butoxy)etoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon (0,058g; 0,119mmol) được hòa tan trong dung dịch hydro 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (50% đến 100%) trong heptan thu được 0,030g (58%) 2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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) δ8,85 (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)-1H-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 1H-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 giờ. Hỗn hợp được cô đặc một phần trong áp suất giảm. Rót phần bã vào hỗn hợp đá/nước và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong heptan thu được 3,110g (63%) 5-vinyl-1H-indol là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 144 (M+H). ESI/APCI(-): 142 (M-H).

Bước 2: vào dung dịch chứa 5-vinyl-1H-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 giờ. 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 giờ. Làm ngừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp được

khuấy mãnh liệt trong 5 phút và phân chia giữa etyl axetat và nước. Tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 2,310g (66%) 2-(1H-indol-5-yl)etanol ở dạng dầu. ESI/APCI(+):162 (M+H); 184 (M+Na).

Bước 3: 5-(2-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-indol được điều chế theo quy trình chung N từ 2-(1H-indol-5-yl)etanol (0,464g; 2,878mmol), TBDMSCl (0,954g; 6,330mmol) và DBU (0,651mL; 4,319mmol) trong THF (10mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 16%) trong heptan thu được 0,582g (73%) hợp chất mong muốn là dầu màu vàng. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Bước 4: 1-(5-(2-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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 chế 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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,083g (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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,032g (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)-1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 1-(7-(2-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan thu được 0,149g (23%) hợp chất mong muốn. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H). Tách được 0,137g (29%) 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon.

Bước 2: 2-Brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 0,097g (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)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,036g (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)-1H-indol-5-yl)propyl axetat

Bước 1: 3-(1H-Indol-5-yl)propyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 3-(1H-indol-5-yl)propan-1-ol (1,400g; 7,989mmol), DMAP (0,976g; 8,185mmol) và

anhydrit axetic (1,900mL; 20,14mmol) trong diclometan (150mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng diclometan làm rửa giải thu được 1,590g (92%) hợp chất mong muốn dầu không màu. ESI/APCI(+): 218 (M+H)

Bước 2: 3-(3-Formyl-1H-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-(1H-indol-5-yl)propyl axetat (1,590g; 7,318mmol) trong diclometan (15mL). Phần bã thu được sau khi cô đặc pha hữu cơ trong áp suất giảm was làm khô để thu được 1,700g (95%) hợp chất mong muốn là chất rắn màu be được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 246 (M+H). ESI/APCI(-): 244 (M-H).

Bước 3: tert-Butyl 5-(3-acetoxypropyl)-3-formyl-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 3-(3-formyl-1H-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 2,350g (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)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,224g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-(3-Hydroxypropyl)-1H-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)-1H-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 gia nhiệt ở 45°C trong 3 giờ. Tinh chế 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 0,072g (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-(1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(3-Flophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ dung dịch chứa 1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,459g (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-(1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 2-(3-flophenyl)-1-(1H-indol-3-yl)etanon (0,459g; 1,812mmol) trong THF (12mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,749g; 1,994mmol). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 80%) trong heptan thu được 0,466g (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-(1H-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 trong áp suất giảm. Tinh chế phần bã bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (10% đến 100%) trong heptan. Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (2% đến 8%) trong diclometan thu được 0,030g (42%) 2-(3-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-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)-1H-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 chế thêm. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Bước 2: 2-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,281g (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)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,084g (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)-1H-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) ở 60°C trong 5,5 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế 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)-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,130g (27%) hợp chất mong muốn là dầu màu đỏ. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H)

Ví dụ 339: điều chế 1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

1-(7-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,053g (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)-1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-(3-(2-(5-Flopyridin-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-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-1H-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 chế bằng cách tạo kết tủa từ diclometan thu được 0,254g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(5-Flopyridin-3-yl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,074g (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)-1H-indol-5-yl)etyl axetat

Bước 1: 2-(1H-Indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung Q từ 2-(1H-indol-5-yl)etanol 2,310g; 14,33mmol), DMAP (3,500g; 28.66mmol) và anhydrit axetic (3,500mL; 37.26mmol) trong diclometan (250mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (15% đến 70%) trong heptan thu được 2,580g (89%) hợp chất mong muốn ở dạng dầu.

Bước 2: 2-(3-Formyl-1H-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-(1H-indol-5-yl)etyl axetat (2,580g; 12,69mmol) trong diclometan (20mL). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (30% đến 100%) trong heptan thu được 2,780g (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-1H-indol-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung F từ 2-(3-formyl-1H-indol-5-yl)etyl axetat (2,780g; 12,02mmol), di-tert-butyl dicacbonat (2,150g; 14,43mmol) và DMAP (0,294g; 2,406mmol) trong axetonitril (50mL). Tinh chế 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)-1H-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,216g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)-2-phenyletanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,075g (38%) là chất rắn màu be. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ12,10 (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)-1H-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-

hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,311g (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)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,165g (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) δ12,10 (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)-1H-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)axetyl)-1H-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,218g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-

yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

1-(5-(2-Hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,077g (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)-1H-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 giờ. Định lượng imin được tạo ra và dung dịch được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 2-(3-(2-(4-Flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-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-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan thu được 0,191g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(4-Flophenyl)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 5) thu được 0,038g (22%) hợp chất mong muốn là bột màu vàng. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

Ví dụ 350: điều chế axit 4-(3-((2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)-5-metoxyphenoxy)butanoic

Thêm dung dịch natri hydroxit 1N (0,308mL; 0,308mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(3-((2-(1H-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 clohydric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) sau đó là Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 7%) trong diclometan thu được 0,009g (19%) axit 4-(3-((2-(1H-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) δ12,14 (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)-1H-indol-5-yl)etyl axetat

2-(3-(2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)axetyl)-1H-indol-5-yl)etyl axetat được điều chế theo quy trình chung K từ hỗn hợp chứa 3-benzyl-5-(2-hydroxyetyl)-4-metylthiazoli clorua (0,135g; 0,500mmol) và trietylamin (0,070mL; 0,505mmol) trong etanol (1,5mL), tert-butyl 5-(2-acetoxyetyl)-3-formyl-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của

etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan thu được 0,250g (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)-1H-indol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon

2-((3,5-Dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-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)-1H-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 giờ. Tinh chế 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 0,086g (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) δ11,99 (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)-1H-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-((5-Metoxypyridin-3-yl)amino)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)axetyl)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,233g (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)-1H-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)-1H-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 giờ. Hỗn hợp được lọc qua celite và dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Hòa tan bã trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch đệm axit xitric (pH 5). Làm khan pha hữu cơ trên magie sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 7%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 3) thu được 0,040g (19%) 1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-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)-1H-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-(5-Metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,397g (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)-1H-indol-3-yl)-2-(5-metoxypyrazin-2-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

1-(5-(3-Hydroxypropyl)-1H-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)-1H-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 gia nhiệt ở 45 °C trong 5 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 10%) trong diclometan thu được 0,090g (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)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon (0,089g; 0,319mmol) trong diclometan (4.3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Thêm nước và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong áp suất giảm để thu được quantitatively 2-(3-(2-phenylaxetyl)-1H-indol-7-yl)etyl metansulfonat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

Thêm natri thiometoxit (0,045g; 0,642mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-(2-phenylaxetyl)-1H-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 giờ. Sau khi thêm natri thiometoxit (0,018g; 0,257mmol), Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế 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)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon là bột màu trắng. ESI/APCI(+): 310 (M+H). ESI/APCI(-): 308 (M-H).

Bước 2: Thêm nhỏ giọt axit 3-cloperoxybenzoic (0,125g; 0,507mmol) vào dung dịch chứa 1-(7-(2-(metylthio)etyl)-1H-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 giờ. 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (40% đến 90%) trong heptan thu được 0,037g (46%) 1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1H-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)-1H-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 giờ. 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. Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm. Phân chia phần bã giữa etyl axetat và dung dịch axit clohydric 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 trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng etyl axetat (40% đến 90%) trong heptan thu được 0,035g (66%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 1-(5-(3-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-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)-1H-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 chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 100%) trong heptan thu được 0,042g (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)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung P từ dung dịch chứa 1-(5-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-1H-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon (0,042g; 0,099mmol) trong THF (1mL) và phenyltrimetylamoni tribromua (0,045g; 0,118mmol). Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (1% đến 10%) trong diclometan thu được 0,020g (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)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung E từ 2-brom-2-(4-flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-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 phút. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (20% đến 100%) trong heptan thu được 0,008g (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)-1H-indol-5-yl)propyl axetat

3-(3-(2-(4-Flophenyl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)axetyl)-1H-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-1H-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 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của metanol (0% đến 5%) trong diclometan thu được 0,193g (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)-1H-indol-3-yl)-2-((5-metoxypyridin-3-yl)amino)etanon

2-(4-Flophenyl)-1-(5-(3-hydroxypropyl)-1H-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)-1H-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 gia nhiệt ở 45°C trong 5 giờ. Tinh chế 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 0,027g (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)-1H-indol-3-yl)etanon

Bước 1: 2-(4-Flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon được điều chế theo quy trình chung O từ 5-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-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 chế 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)-1H-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 giờ. 3,5-Dimetoxyanilin (0,309g; 2,021mmol) thêm và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm dung dịch axit clohydric 1N và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien của etyl axetat (5% đến 50%) trong diclometan sau đó là tinh chế bằng cách HPLC điều chế (Cột XBridge; phương pháp 2) thu được 0,025g (28%) 2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-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) δ12,07 (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-(1H-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)butanoic;

2-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(metylsulfonyl)etyl)phenyl)amino)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-flo-7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-((metylsulfonyl)metyl)-1H-indol-3-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(3-(dimetylamino)propyl)-1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)etanon;

2-(benzo[d]isoxazol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(7-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl)etanon;

axit 3-(3-(2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-phenylisoxazol-3-yl)axetyl)-1H-indol-5-yl)propanoic;

1-(5-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)etanon;

1-metyl-4-((2-(5-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-oxo-1-phenyletyl)amino)pyrolidin-2-on;

1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-((metylamino)metyl)phenyl)amino)-2-(3-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)etanon;

2-(6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]thiazol-2-yl)-2-((3-(2-hydroxyetyl)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)etanon;

2-((3-(2-aminoetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)etanon;

2-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1-(1H-indol-3-yl)-2-((3-metoxy-5-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)etanon;

2-((3-(diflometoxy)phenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(thiazolo[4,5-b]pyrazin-2-yl)etanon;

axit 2-(3-((1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxoetyl)amino)-5-metoxyphenyl)axetic;

2-((3-(3-aminopropoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1H-indol-3-yl)-2-(thieno[2,3-b]pyridin-2-yl)etanon;

1-(5-(aminometyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)etanon;

1-(7-(aminometyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yl)etanon;

1-(5-(2-aminoetyl)-1H-indol-3-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(thiazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)etanon;

1-(1H-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-(1H-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)-1H-indol-3-yl)-2-(p-tolyl)etanon;

2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(7-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)etanon;

2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-3-yl)-2-phenyletanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-(dimetylamino)etyl)-1H-indol-3-yl)-2-(4-flophenyl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-2-(4-flophenyl)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;

2-(4-flophenyl)-2-((3-(2-hydroxyetoxy)-5-metoxyphenyl)amino)-1-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)etanon;

2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)-1-(5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-2-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)etanon;

2-(4-flophenyl)-1-(1H-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)-1H-indol-3-yl)etanon; và

axit 3-(3-(2-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-((3,5-dimetoxyphenyl)amino)axetyl)-1H-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 (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 ARN 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 gây bệnh 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 gây bệnh 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 ARN 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; Bảng 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 phút ở 48°C và 10 phút ở 95°C, sau đó là 40 chu trình 15 s ở 95°C và 1 phút 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-mẫu dò	**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 mẫu dò	**FAM**–CAGCATCATTCCAGGCACAG–**MGB** (SEQ ID N.7)	DENV-1, -3	
DEN_4 mẫu dò	**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-mẫu dò	**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)-2H-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 498nm. 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 chỗ 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

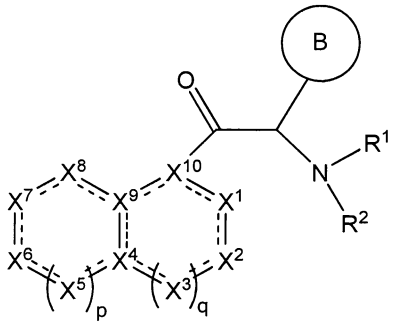
Ví dụ 363: Hoạt tính in vivo của hợp chất theo sáng chế chống lại việc nhiễm dengue

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 để 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 hình thành vệt tan (PFU) của DENV-2 (chủng TSV01) ở ngày 0. Ngay lập tức xử lý chuột bị làm nhiễm (6 hoặc 8 con mỗi nhóm) bằng 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 vệt tan. Mô hình gây chết ở chuột AG129 (thiếu alpha/beta interferon và thụ thể gamma interferon) như được mô tả bởi Tan và cộng sự (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 hình thành vệt tan (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 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 giảm 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).

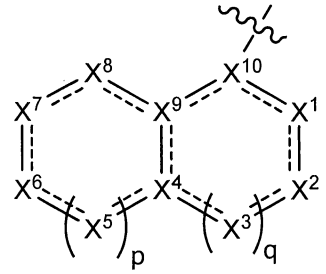
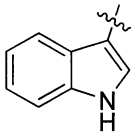
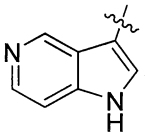
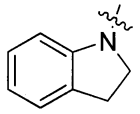
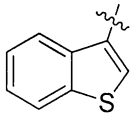
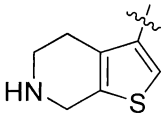
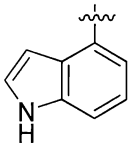
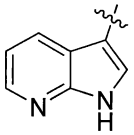
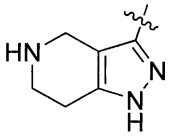
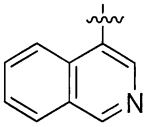
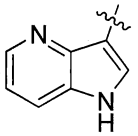
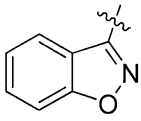
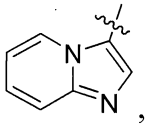
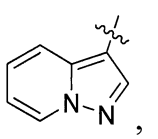
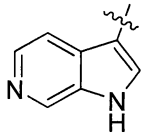
YÊU CẦU BẢO HỘ

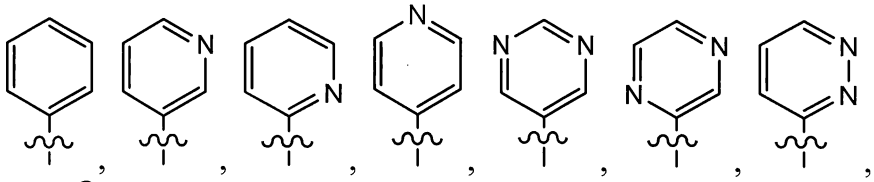
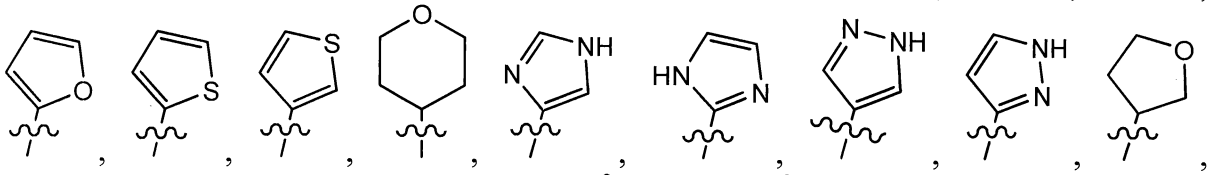
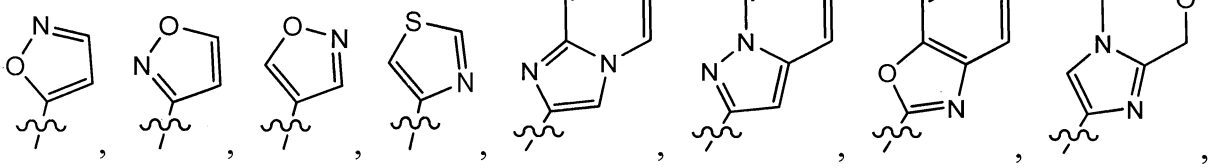
1. Hợp chất có công thức (B):

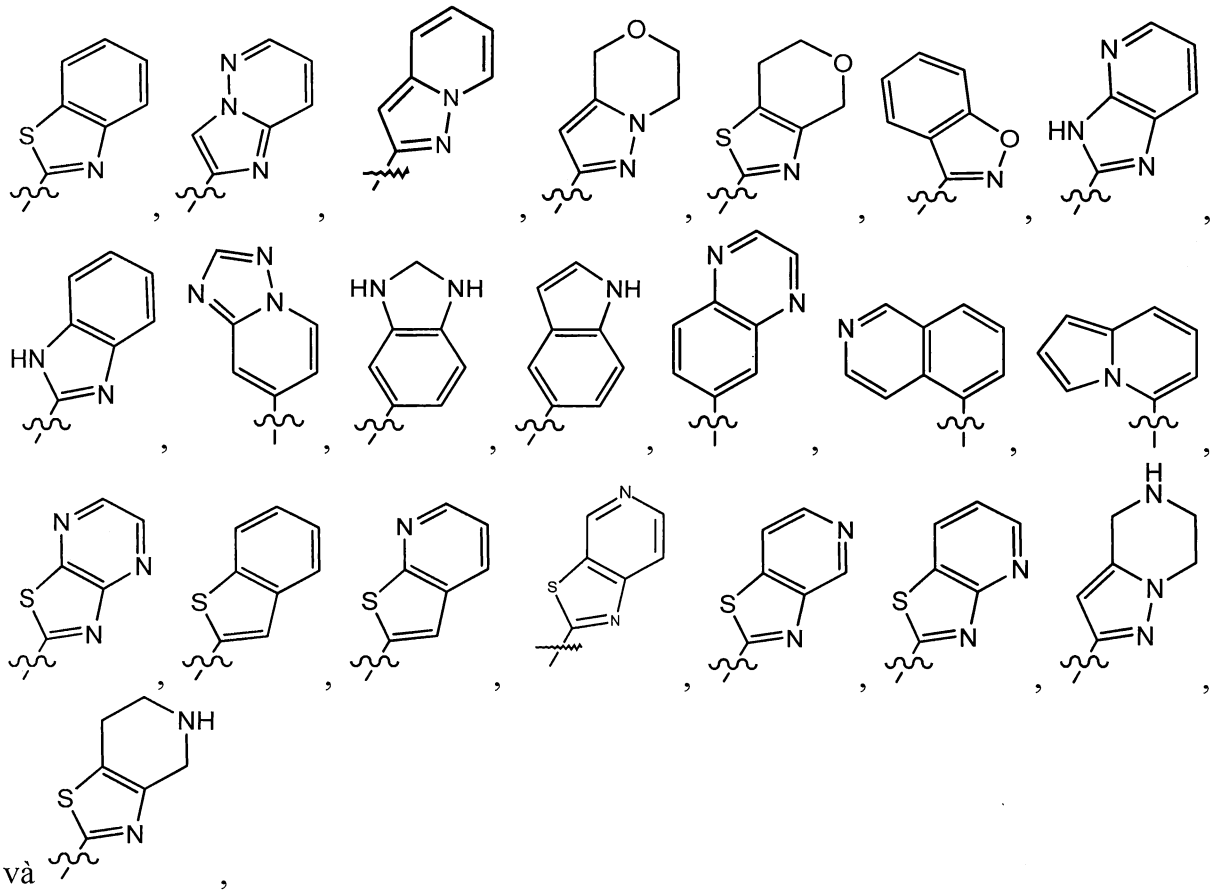


(B)

trong đó:

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl 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 điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã được mô tả 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, được thế bằng một, hai, hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -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, 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;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P.

2. Hợp chất có công thức (B) theo điểm 1, trong đó:

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, -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, và -$N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

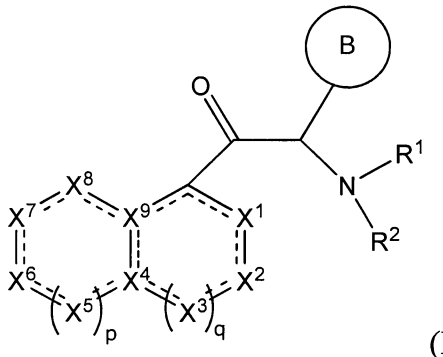
- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, và dị vòng;

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;

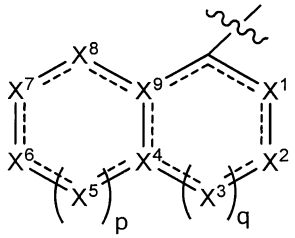
và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này có công thức (D):

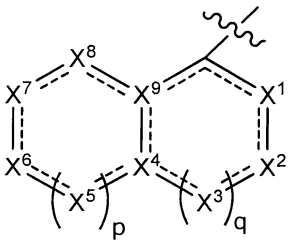
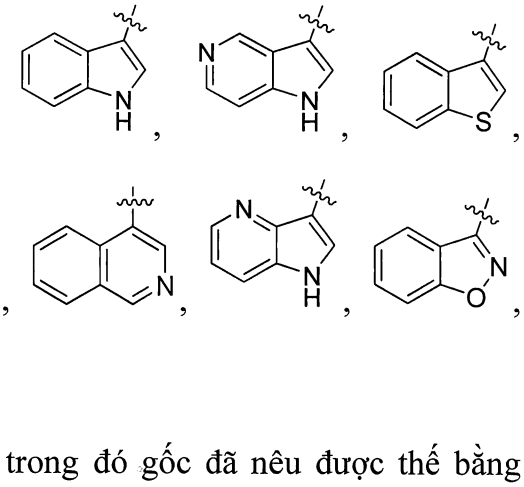


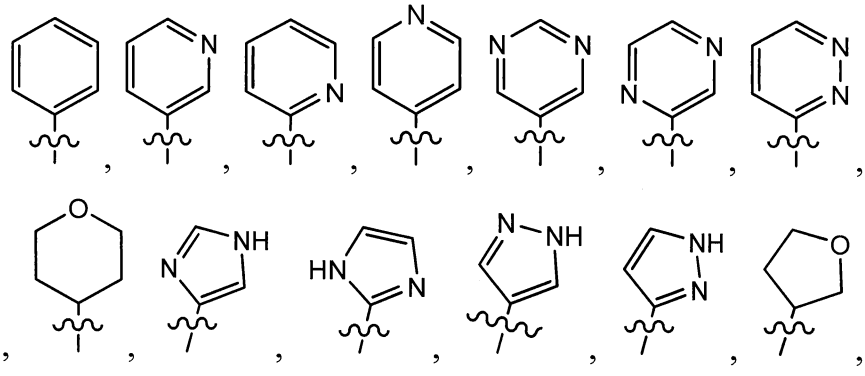
(D)

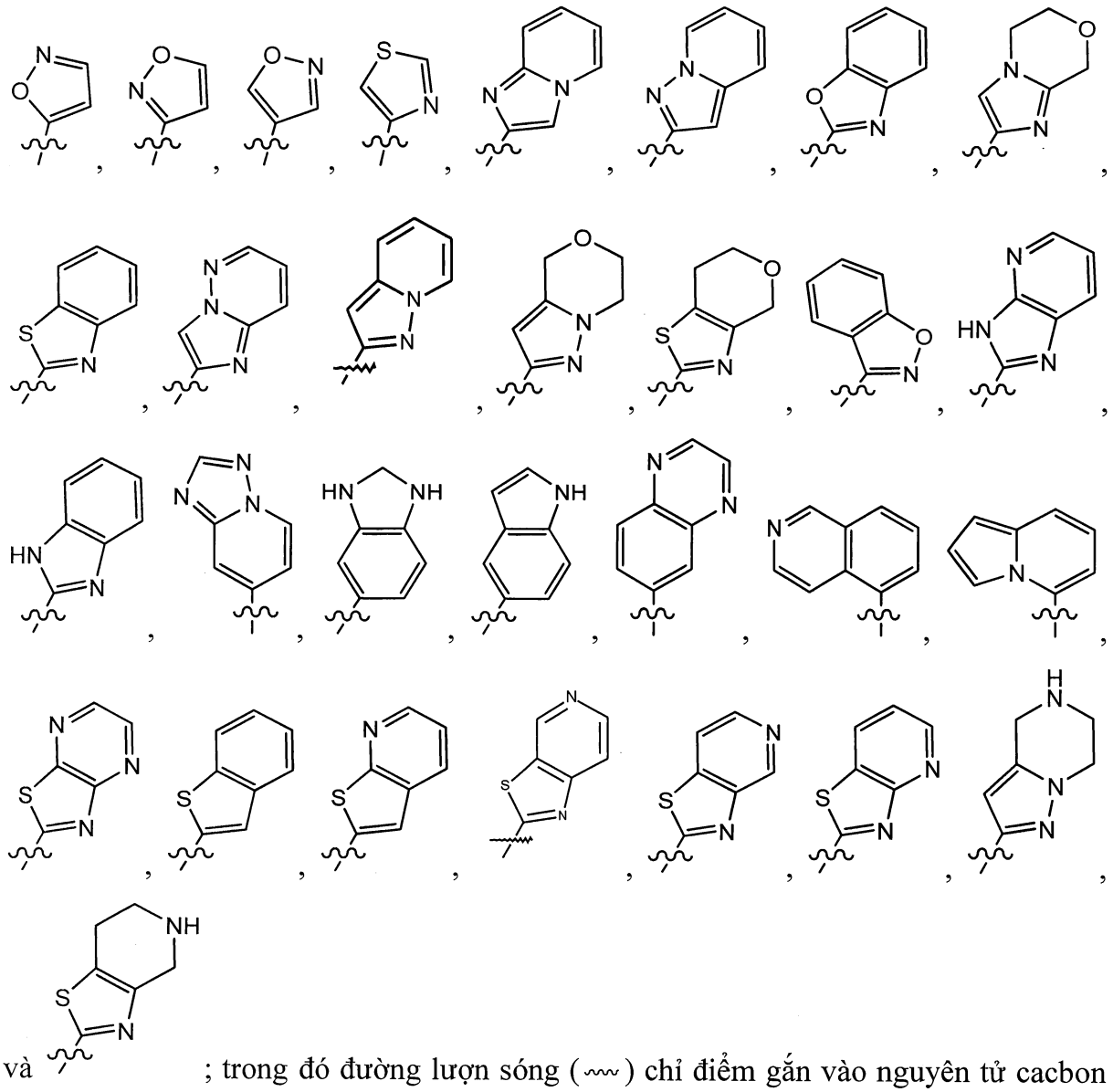
trong đó:

- gốc  , vòng B, R^1, và R^2 là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2.

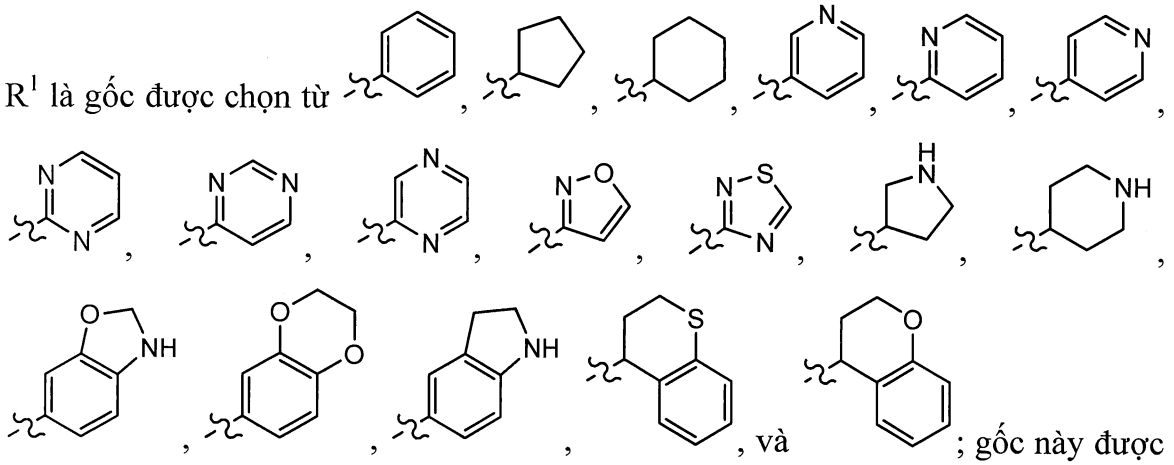
4. Hợp chất có công thức (D) theo điểm 3, trong đó:

- gốc  được chọn từ  ; 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 điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (D), và trong đó các vòng đã được mô tả được thế bằng một, hai, hoặc ba Z^{1a};

- R^1 là gốc được chọn từ  , và ; gốc này 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 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^1, và Z^{1a}, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, 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, $-S(O)_2C_{1-4}$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;

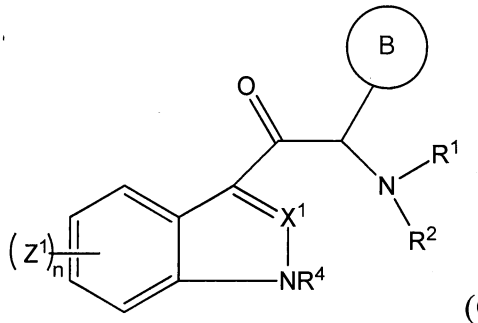
  trong đó C_{1-6}alkyl, và aryl đã nêu, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ hydroxyl, halogen, diflometyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, -C(=O)OH, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- 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.

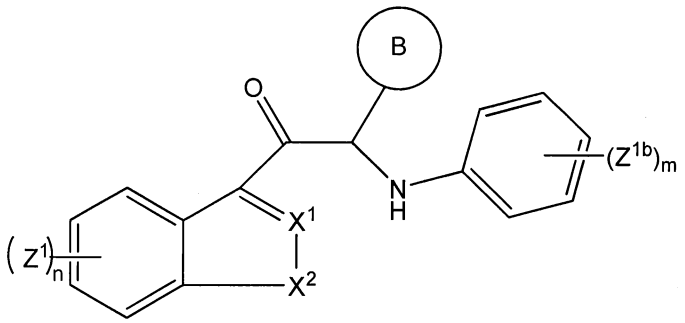
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (G):



(G)

trong đó vòng B, R^1, R^2, và Z^1, là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, R^4 là hydro, và X^1 là N hoặc CH, và n được chọn từ 1; và 2.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (H):



(H)

trong đó:

- vòng B, mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4;
- m được chọn từ 1, 2, và 3;
- n được chọn từ 1, và 2;

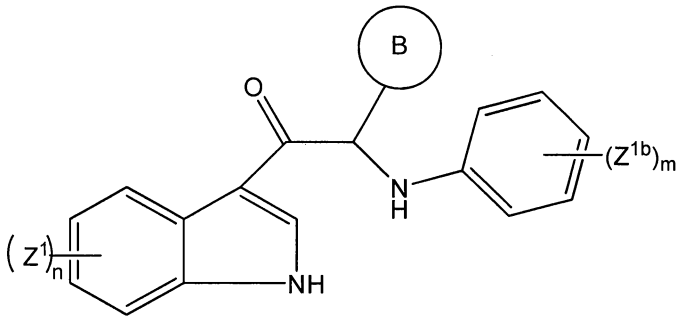
và

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.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (I):

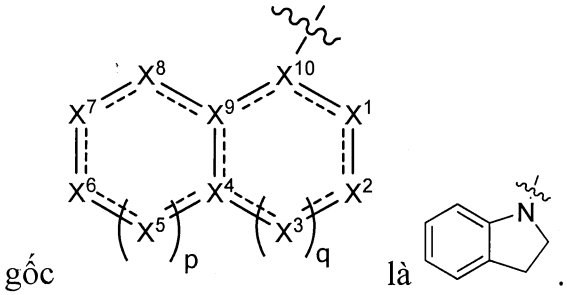


(I)

trong đó:

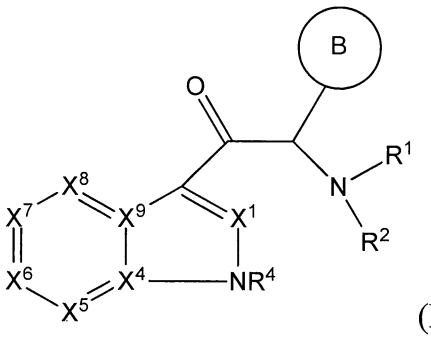
- mỗi Z^1 độc lập, và mỗi Z^{1b} độc lập như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4;
- vòng B là như được xác định theo điểm 1, trong đó các vòng đã được mô tả được thế bằng halogen, C_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkoxy;
- n được chọn từ 1, và 2; và
- m được chọn từ 1, 2, và 3.

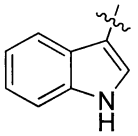
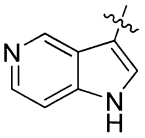
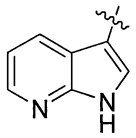
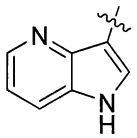
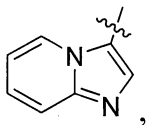
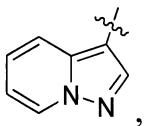
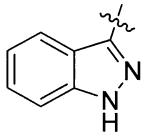
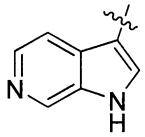
8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:



gốc là .

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (F1):



(F1) và gốc hai vòng được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

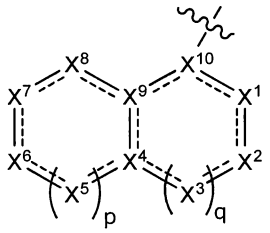
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó nguyên tử cacbon

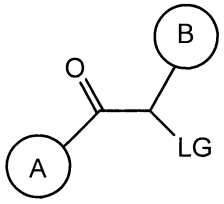
được thế bằng vòng B có cấu hình R.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó nguyên tử cacbon được thế bằng vòng B có cấu hình S.

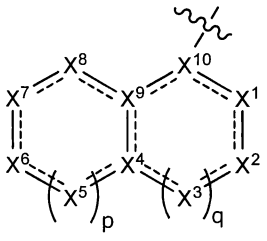
12. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng, và lượng hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

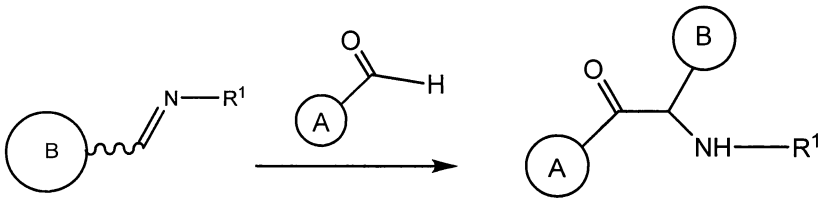
13. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, phương pháp này bao gồm các bước:

– 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  có công thức (B) như được xác định ở điểm 1, vòng B, R^1, và R^2 có nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, và LG là nhóm rời chuyển như được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tốt hơn là được chọn từ clo, brom, và iot; hoặc



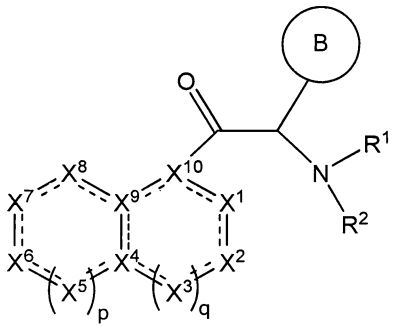
(X1)

– 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 phù hợp để 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 từ 1 đến 9, và với điều kiện là ở vòng A có các công thức (X3) và (A1), nguyên tử cacbon liên kết với carbonyl.



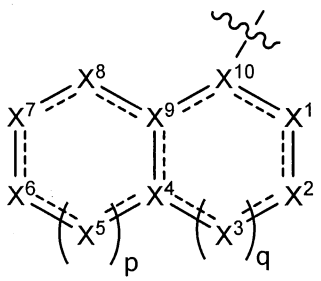
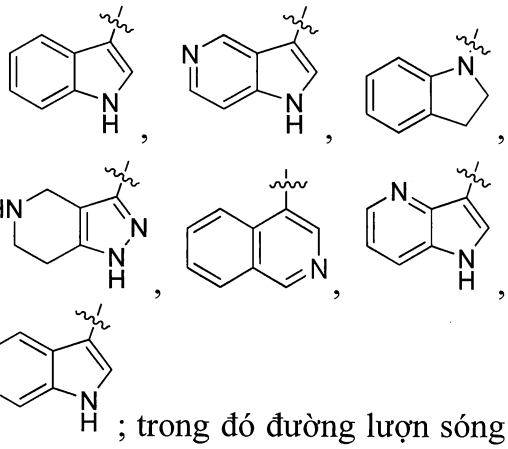
(X2) (X3) (A1)

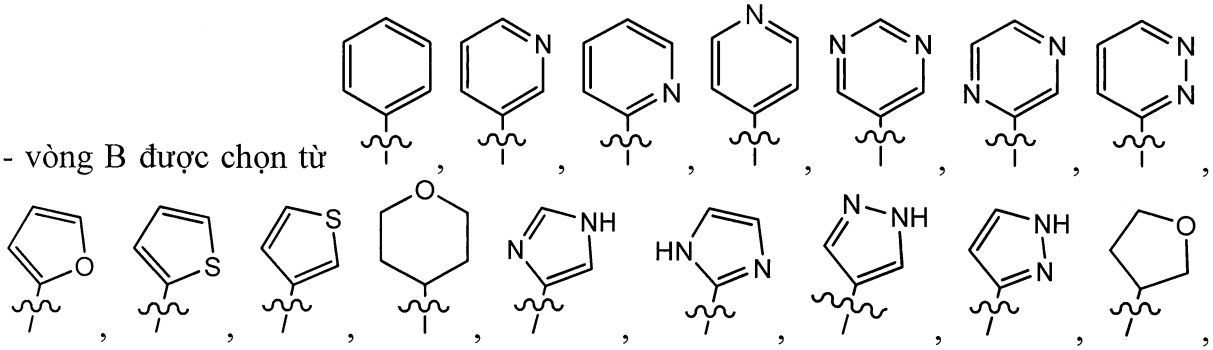
14. Hợp chất có công thức (B):

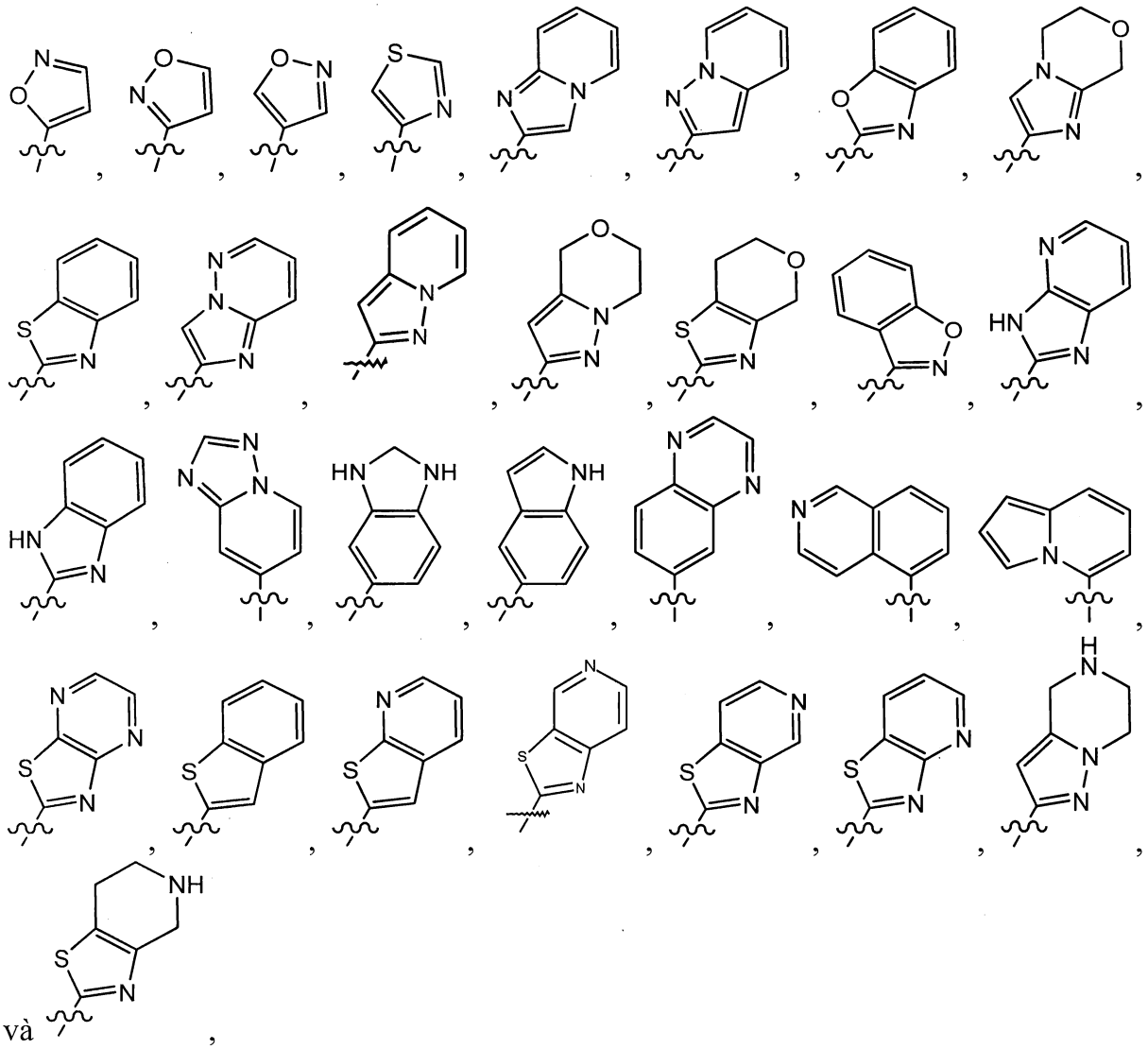


(B)

trong đó:

- gốc  được chọn từ  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl 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 điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã được mô tả 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, được thế bằng một, hai, hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -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, 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 $-N(CH_3)_2$;

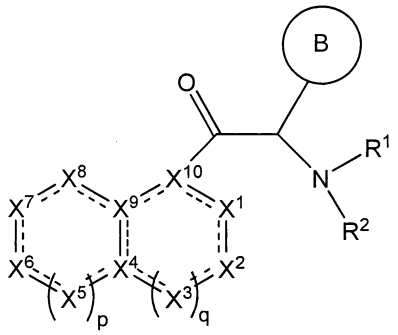
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P;

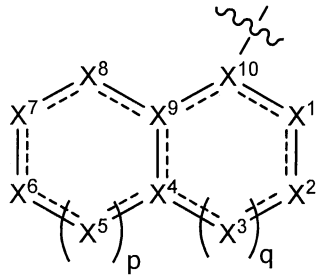
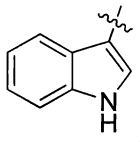
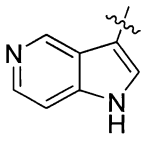
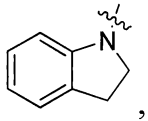
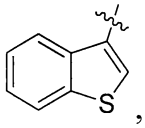
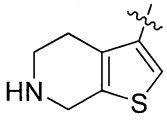
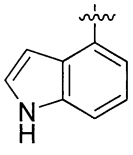
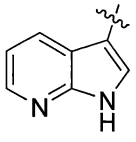
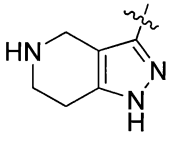
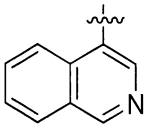
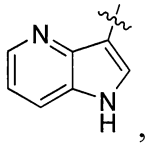
và, trong đó hợp chất đã nêu để sử dụng làm thuốc.

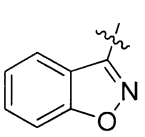
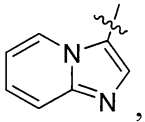
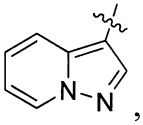
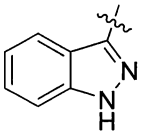
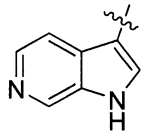
15. Hợp chất có công thức (B):

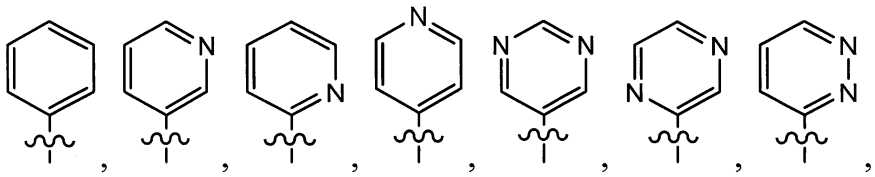
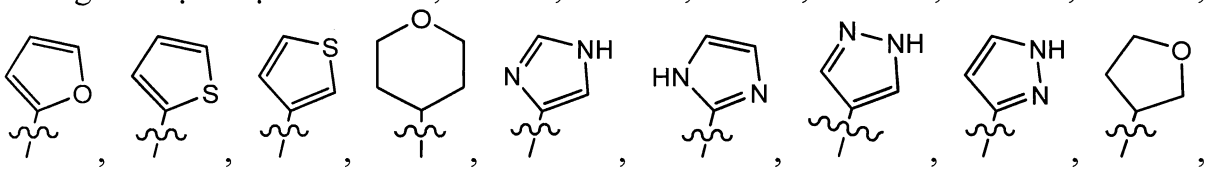
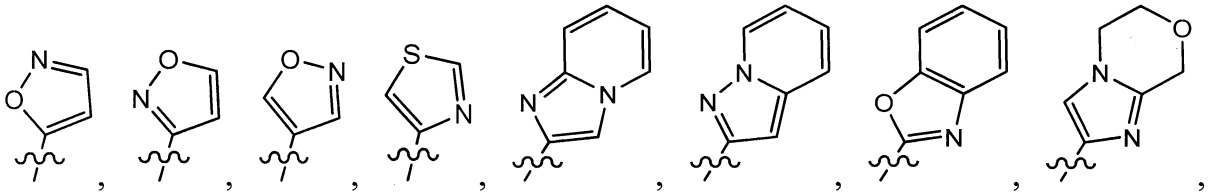
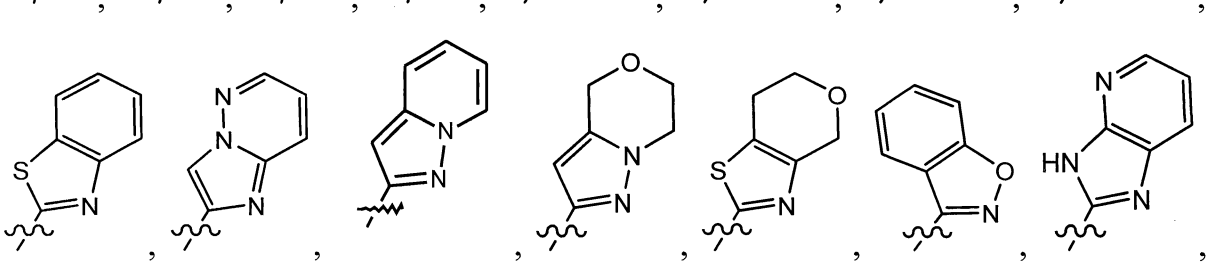
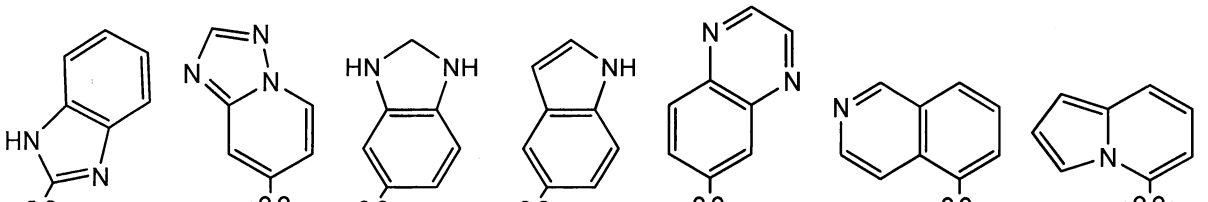
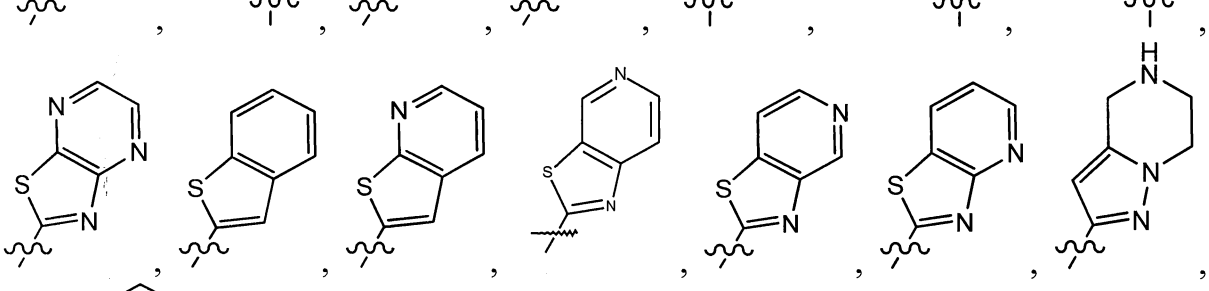
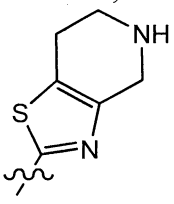


(B)

trong đó:

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,






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

- R^2 là hydro;
- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, $-O-C_{1-6}$alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$alkyl, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, pyrolidinyl, piperidinyl, và piperazinyl;

- mỗi Z^3 độc lập được chọn từ hydroxyl, C_{1-6}alkyl, 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 $-N(CH_3)_2$;

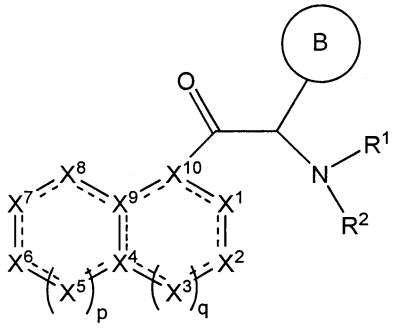
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P;

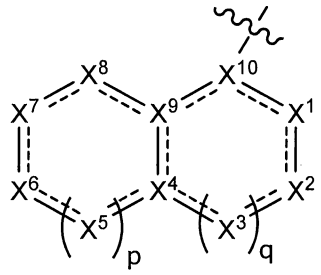
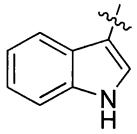
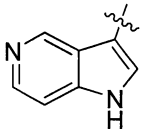
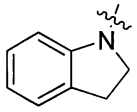
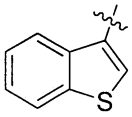
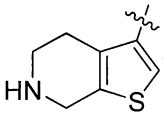
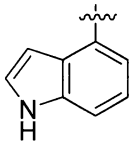
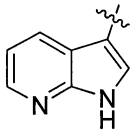
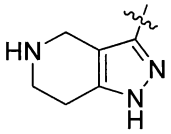
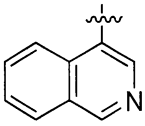
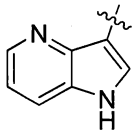
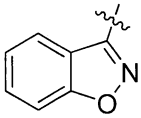
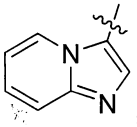
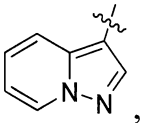
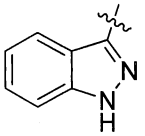
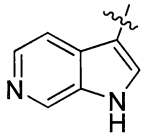
trong đó hợp chất đã nêu để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người.

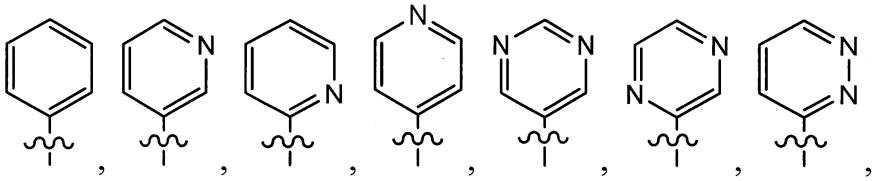
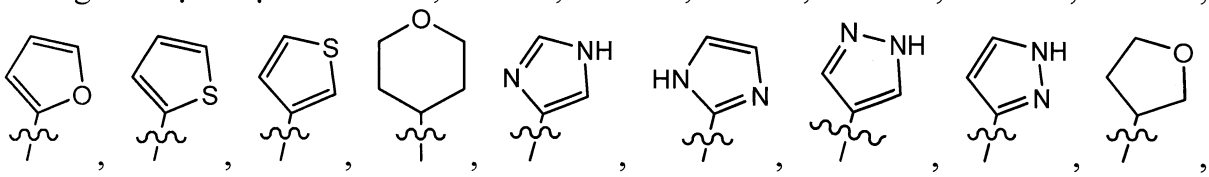
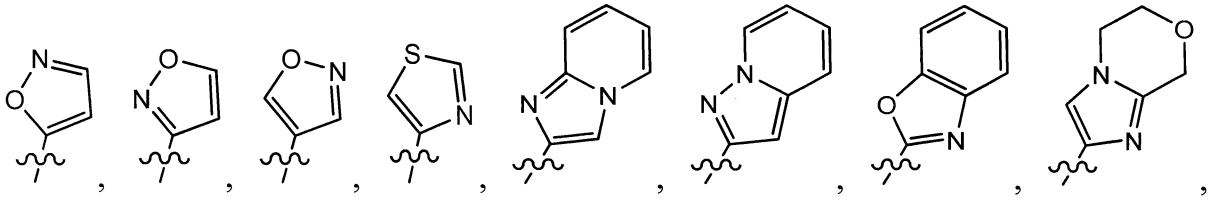
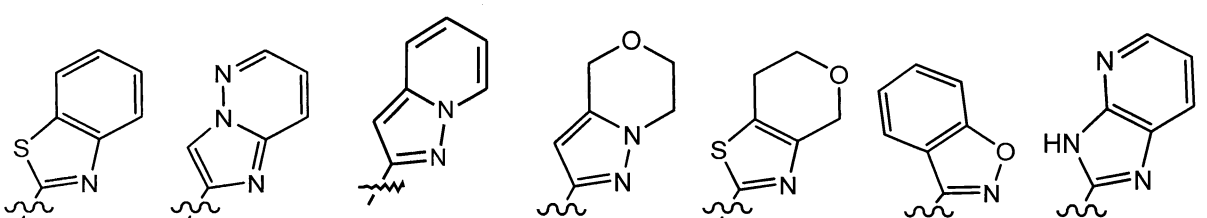
16. Hợp chất có công thức (B):

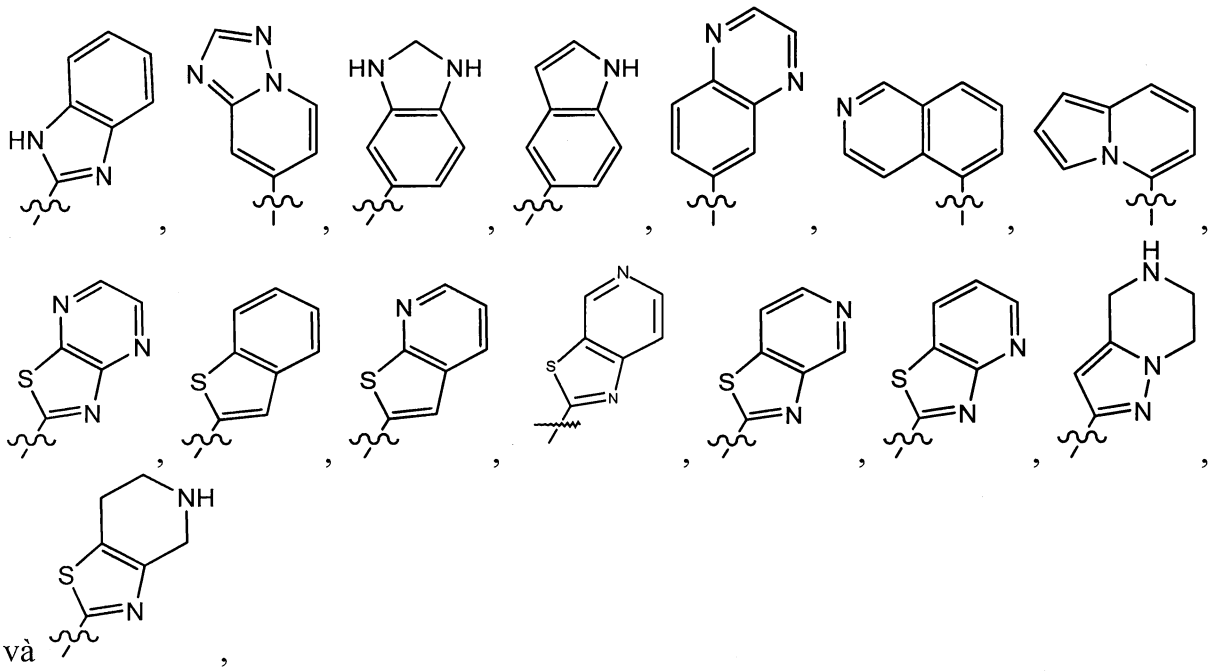


(B)

trong đó

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức chính (B); 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 điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã được mô tả 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, được thế bằng một, hai, hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -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, 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 $-N(CH_3)_2$;

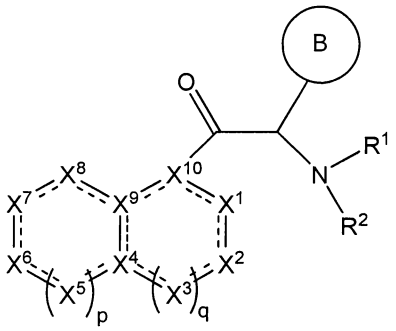
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P;

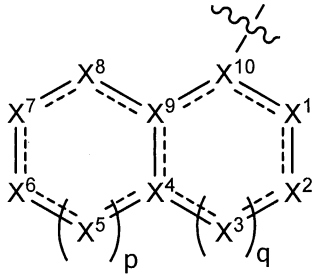
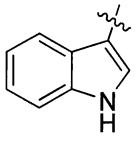
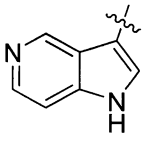
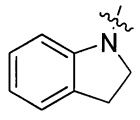
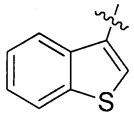
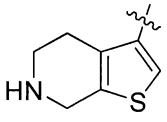
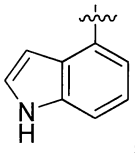
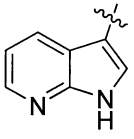
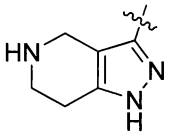
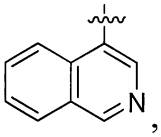
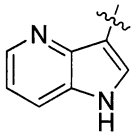
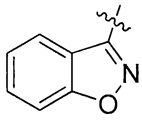
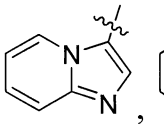
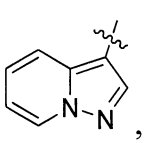
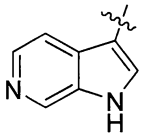
và trong đó hợp chất đã nêu để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người.

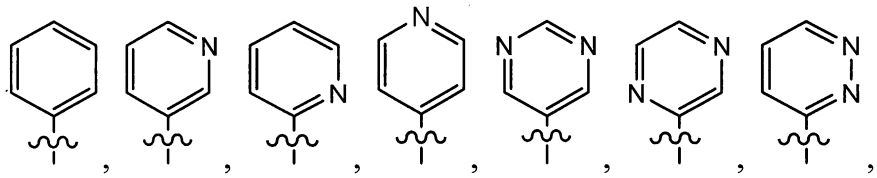
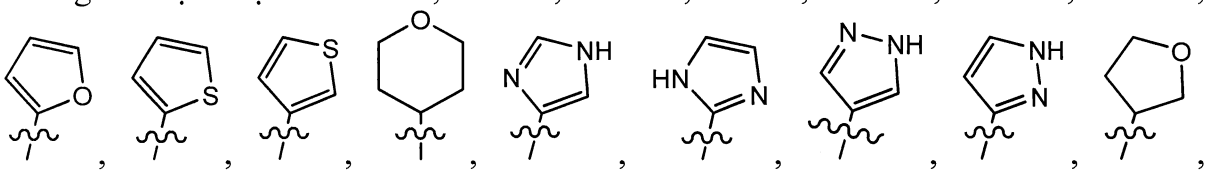
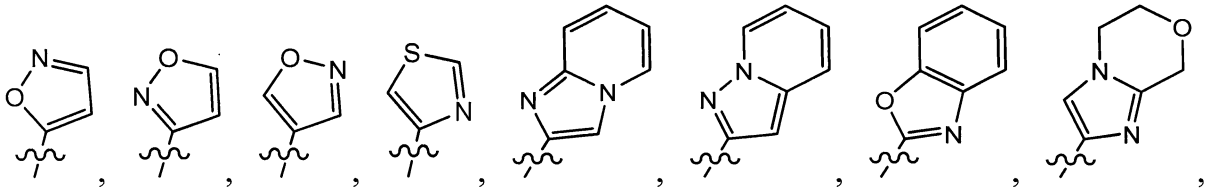
17. Hợp chất có công thức (B):



(B)

trong đó:

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl của công thức chính (B); trong đó gốc đã nêu được thế bằng một hoặc hai Z^1;

- vòng B được chọn từ  ,  ,  ,

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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$alkyl, xyano, -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, 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 -$N(CH_3)_2$;

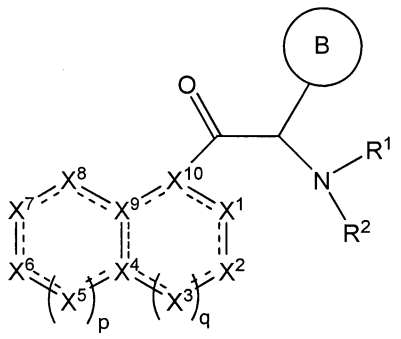
- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P;

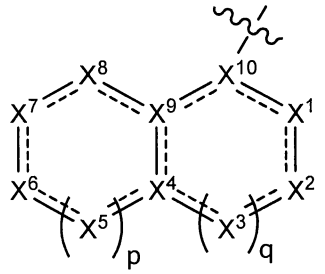
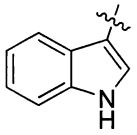
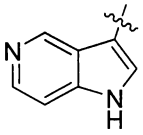
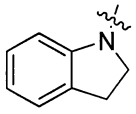
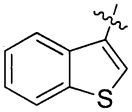
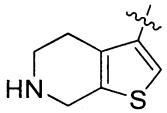
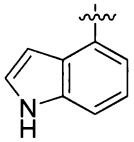
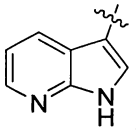
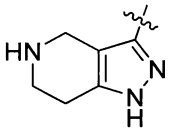
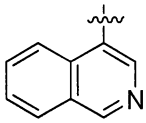
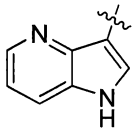
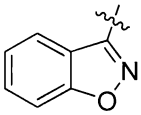
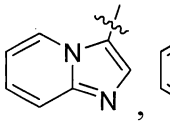
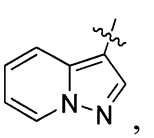
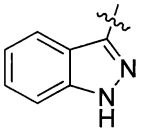
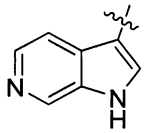
trong đó hợp chất đã nêu để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự nhiễm flavivirut ở động vật, động vật có vú hoặc người; cụ thể là, sự nhiễm virut dengue hoặc virut gây bệnh sốt vàng.

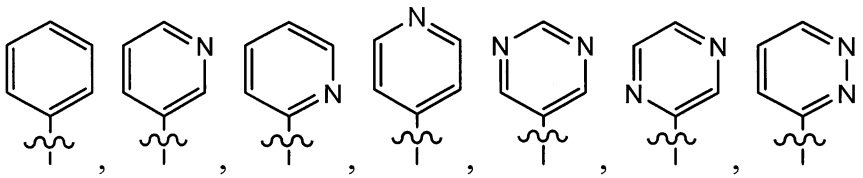
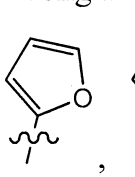
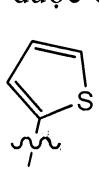
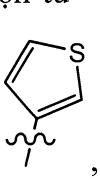
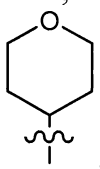
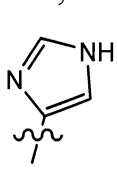
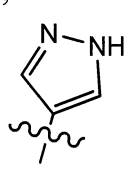
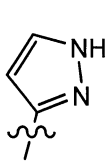
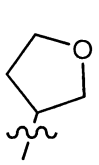
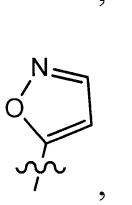
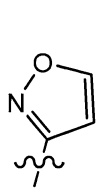
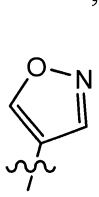
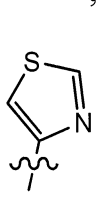
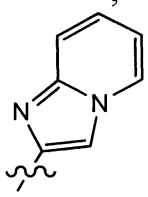
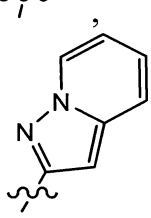
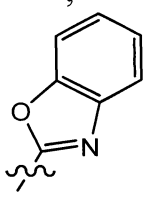
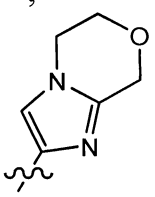
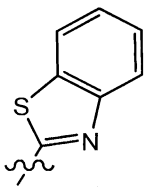
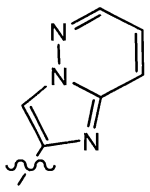
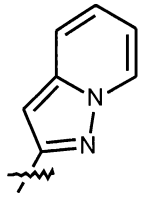
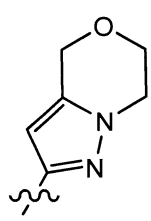
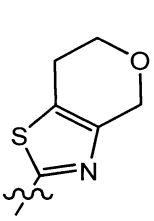
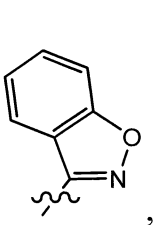
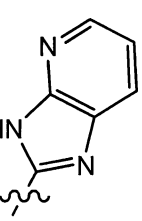
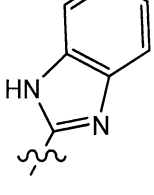
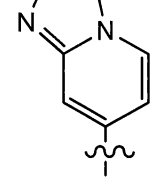
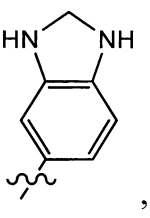
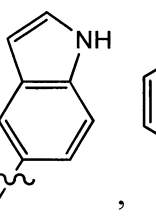
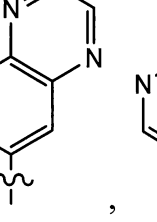
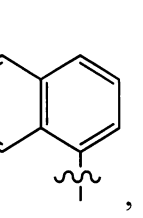
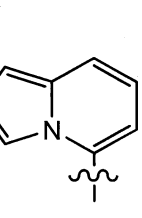
18. Hợp chất có công thức (B):

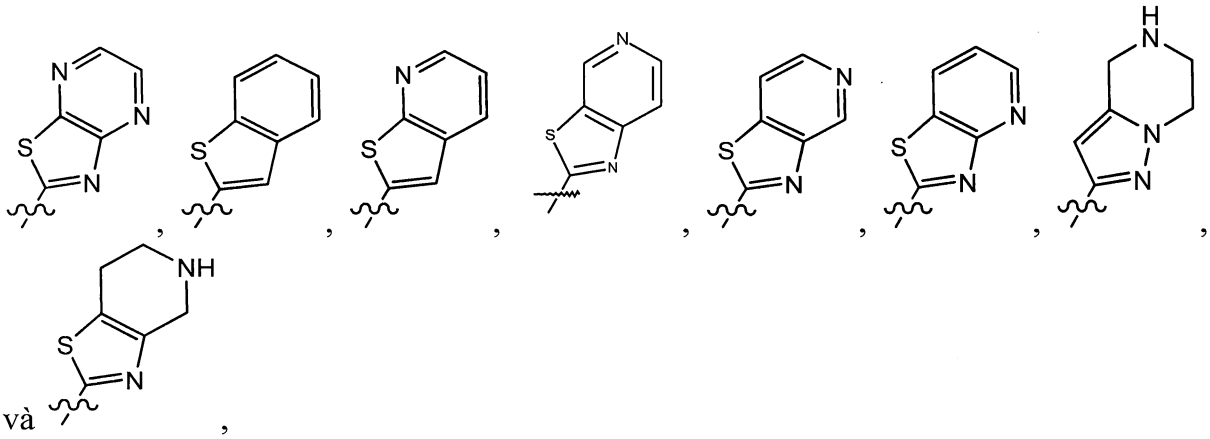


(B)

trong đó

- gốc  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  ; trong đó đường lượn sóng (〰) chỉ điểm gắn vào carbonyl 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 điểm gắn vào nguyên tử cacbon của công thức chính (B), và trong đó các vòng đã được mô tả 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, được thế bằng một, hai, hoặc ba Z^{1b};

- R^2 là hydro;

- mỗi Z^1, Z^{1a}, và 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, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, 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, 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, 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, triflometyl, diflometyl, -O-C_{1-6}alkyl, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$alkyl, xyano, $-C(=O)OH$, -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, aryl, và dị vòng;

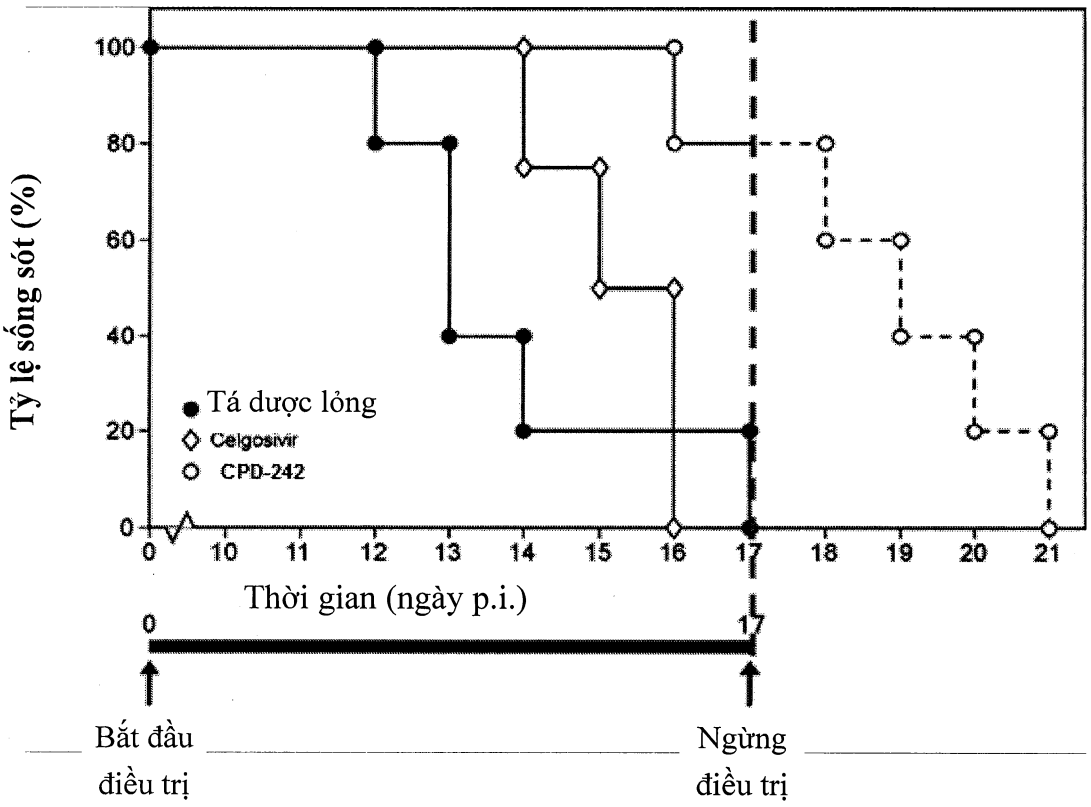
  trong đó C_{1-6}alkyl, aryl, và dị vòng đã nêu tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl và $-N(CH_3)_2$;

- mỗi Z^4 và Z^5 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6}alkyl, aryl, C_{3-7}xycloalkyl, và dị vòng;

và đồng phân lập thể hoặc tautome, solvat, muối, cụ thể là muối dược dụng của nó;

trong đó thuật ngữ "dị vòng" có nghĩa là hệ vòng no, không no, hoặc thơm có 3 đến 18 nguyên tử bao gồm ít nhất một trong số N, O, S hoặc P;

và trong đó hợp chất đã nêu để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự nhiễm flavivirut ở người; cụ thể là, 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

Danh mục trình tự

<110> KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

<120> Chất ức chế tái bản virut

<130> LRD-010-PCT

<140> PCT/EP2012/069007
<141> 2012-09-26

<160> 11

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 1
tcggagccgg agtttacaaa 20

<210> 2
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 2
tcttaacgtc cgcccatgat 20

<210> 3
<211> 19
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mẫu dò

<220>
<221> 6-carboxyfluorescein
<222> (1)..(1)

<220>
<221> trình tự gắn kết rãnh phụ
<222> (19)..(19)

<400> 3
attccacaca atgtggcat 19

<210> 4
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 4
ggatagacca gagatcctgc tgt 23

<210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 5
cattccattt tctggcgttc 20

<210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 6
caatccatct tgcggcgctc 20

<210> 7
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mẫu dò

<220>
<221> 6-carboxyfluorescein
<222> (1)..(1)

<220>
<221> trình tự gắn kết rãnh phụ
<222> (20)..(20)

<400> 7
cagcatcatt ccaggcacag 20

<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mẫu dò

<220>
<221> 6-carboxyfluorescein
<222> (1)..(1)

<220>
<221> trình tự gắn kết rãnh phụ
<222> (20)..(20)

<400> 8
caacatcaat ccaggcacag 20

<210> 9
<211> 23
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> mồi

<400> 9
tggcatattc cagtcaacct tct 23

<210> 10
<211> 22
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mồi

<400> 10
gaagcccaag atggaatcaa ct 22

<210> 11
<211> 19
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> mẫu dò

<220>
<221> 6-carboxyfluorescein
<222> (1)..(1)

<220>
<221> trình tự gắn kết rãnh phụ
<222> (19)..(19)

<400> 11
ttccacacaa tgtggcatg 19