



(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)



1-0029053

(51)⁷ C07D 231/20; A61K 31/352; A61K 31/4152; C07D 311/04; A61P 7/00; C07D 307/79; A61K 31/343; A61K 31/655 (13) B

(21) 1-2010-02045

(22) 04/01/2009

(86) PCT/CN2009/000001 04/01/2009

(87) WO2009/092276 30/07/2009

(30) 200810000346.6 10/01/2008 CN

(45) 25/08/2021 401

(43) 27/06/2011 279A

(73) 1. JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

No. 145 East Renmin Road, Xipu District, Lianyungang, Jiangsu, 222002, China

2. SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

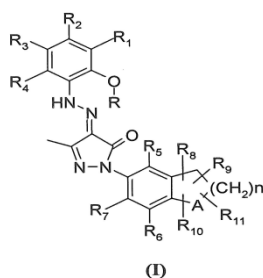
No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245 China

(72) TANG, Peng Cho (CN); LÜ, Hejun (CN); ZHENG, Hao (CN); CHEN, Yiqian (CN); FEI, Hongbo (CN); WANG, Shenglan (CN); WANG, Li (CN).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLON-AZO ĐƯỢC THỂ BẰNG BIXYCLO, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất pyrazolon-azo được thể bằng bixyclo có công thức (I) hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dung của chúng, quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này được sử dụng làm chất chủ vận của thụ thể thrombopoietin. Định nghĩa về các nhóm thế ở công thức (I) là như được mô tả trong bản mô tả.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất pyrazolon-azo được thể bằng bixyclo có công thức (I), quy trình điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này được sử dụng làm chất chủ vận của thụ thể thrombopoietin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thrombopoietin (TPO), còn gọi là yếu tố phát triển và sinh trưởng tế bào nhân khổng lồ (megakaryocyte growth và development factor: MGDF), yếu tố kích thích tạo tiểu cầu (thrombocytopoiesis stimulating factor: TSF), phối tử bạch cầu tăng sinh tủy c (c-myeloproliferative leukemia ligand: c-Mpl), phối tử mpl hoặc megapoiectin, là glycoprotein có liên quan đến việc tạo ra tiểu cầu. Xem tài liệu: Wendling, F., et. al., *Biotherapy* 10(4): 269-77 (1998); Kuter D.I. et al., *The Oncologist*, 1: 98-106 (1996); Metcalf, *Nature* 369: 519-520 (1994).

Trong một số trường hợp, hoạt tính của TPO là nhờ sự gắn kết của TPO với thụ thể TPO (còn gọi là MPL). Thụ thể TPO đã được tách dòng và trình tự axit amin của nó cũng được mô tả. Xem tài liệu: Vigon et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 89: 5640-5644 (1992).

TPO là polypeptit được glycosyl hóa bằng 332-axit amin đóng vai trò then chốt trong việc điều hòa việc tạo ra tế bào nhân khổng lồ, và ở quá trình mà trong đó các tiểu cầu được tạo ra bằng tế bào nhân khổng lồ tủy xương. Xem tài liệu: Kuter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11104-11108 (1994); Barley et al., *Cell* 77:1117-1124 (1994); Kaushansky et al., *Nature* 369:568-571 (1994); Wendling et al., *Nature* 369: 571-574 (1994); và Sauvage et al., *Nature* 369: 533-538 (1994). TPO được tạo ra ở gan nhưng chức năng chủ yếu ở tủy xương, ở đó nó kích thích sự biệt hóa tế bào gốc thành tế bào nguyên bản có nhân khổng lồ và kích thích sự tăng sinh, sự tạo thể nhân đa bội của tế bào nhân khổng lồ và cuối cùng, đi vào vòng toàn hoàn tiểu cầu ở cơ thể. TPO cũng là thể điều hòa chính trong các trường hợp liên quan đến việc giảm tiểu cầu và ở một số nghiên cứu

bao gồm sự gia tăng số lượng tiểu cầu, kích thước tiểu cầu và việc đưa các đồng vị vào tiểu cầu của động vật nhận. Xem tài liệu: Metcalf Nature 369: 519-520 (1994). Đặc biệt, TPO được xem là có tác dụng đến việc sản sinh các tế bào nhân khổng lồ thông qua một số con đường: (1) nó gây ra sự gia tăng kích thước và số lượng tế bào nhân khổng lồ; (2) làm gia tăng hàm lượng ADN, các dạng đa bội và số lượng của tế bào nhân khổng lồ; (3) nó làm gia tăng sự nội nguyên phân của tế bào nhân khổng lồ; (4) nó làm gia tăng số lượng tế bào nhân khổng lồ trưởng thành; (5) nó làm gia tăng tỷ lệ phần trăm của tế bào tiền thân, số lượng tế bào dương tính axetylcholinesteraza nhỏ, số lượng tế bào tủy xương.

Tiểu cầu là cần thiết đối với việc đông máu. Khi số lượng tiểu cầu quá thấp, bệnh nhân có nguy cơ bị tử vong do sự xuất huyết mạnh mẽ. Do đó, TPO được sử dụng cho cả việc chẩn đoán và điều trị các rối loạn huyết học khác nhau, ví dụ, các bệnh chủ yếu do sự thiếu hụt tiểu cầu. Tương tự, TPO có thể là hữu ích để điều trị các tình trạng giảm tiểu cầu, đặc biệt là tình trạng do liệu pháp hóa học, liệu pháp phóng xạ hoặc sự cấy ghép tủy xương để điều trị bệnh ung thư hoặc u lympho gây ra.

Do sự khôi phục hàm lượng tiểu cầu chậm ở các bệnh nhân mắc tình trạng giảm tiểu cầu là một vấn đề nghiêm trọng, mong muốn tạo ra hợp chất để điều trị tình trạng giảm tiểu cầu bằng cách tác dụng như một chất giống như TPO. Cách đây một vài năm, sự phát triển của chất peptit giống như TPO đã được thông báo (WO96/40750, WO98/25965). Các peptit này được thiết kế để gắn kết và hoạt hóa thụ thể TPO (TPO-R) nhưng không có trình tự tương đồng với TPO tự nhiên. Trong những năm gần đây, một số chất giống như TPO phân tử nhỏ đã được thông báo, bao gồm 1,4-benzodiazepin-2-on (JP11001477), phức hợp kim loại thu được từ phối tử nền Schiff (WO99/11262), dẫn xuất polyamin vòng (WO00/28987), thiazol-2-yl-benzamit (WO01/07423, WO01/53267), dẫn xuất azo-aryl (WO00/35446, WO01/17349), 2-aryl-naphthimidazol (WO01/39773, WO01/53267), và dẫn xuất semicarbazon (WO01/34585). Ở hệ trên cơ sở tế bào, tất cả các phân tử này có thể hoạt hóa con đường tải nạp tín hiệu phụ thuộc vào sự có mặt của thụ thể TPO trên màng tế bào. Một số loại hợp chất nhất định có tác dụng trực tiếp lên chính thụ thể TPO. Đã được thông báo rằng một số dẫn

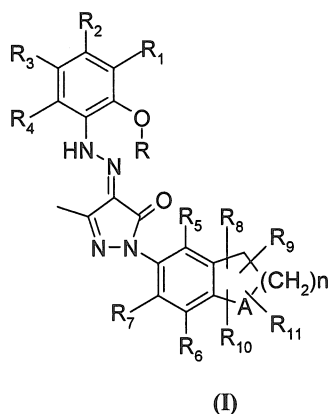
xuất thiosemicarbazon được thể nhất định là các chất chủ vận thực sự hữu hiệu của thụ thể TPO. Một số hợp chất được ưu tiên nhất thuộc loại này được nhận thấy là kích thích sự tăng sinh và biệt hóa các dòng tế bào chịu trách nhiệm về TPO ở người và TPO ở môi trường nuôi cấy tủy xương ở người có nồng độ dưới 100nM.

Một số patent đã chuyển nhượng cho GlaxoSmithKline mô tả chất tương tự thrombopoietin, eltrombopag (WO00/189457, WO01/089457, WO2006/064957), có hoạt tính tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất làm chất chủ vận thụ thể TPO và các chất giống với TPO.

Để giải quyết sự hạn chế của giải pháp đã biết, sáng chế đề cập đến hợp chất của dẫn xuất pyrazolon-azo được thể hai vòng có công thức (I) và tautome, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemic, muối, hydrat hoặc solvat được dụng cũng như chất chuyển hóa, tiền chất chuyển hóa hoặc tiền được chất của chúng:



trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm cacbon và oxy;

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

mỗi nhóm R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, hydroxyl, tetrazolyl, imidazolyl, dihydroimidazolyl, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

mỗi nhóm R_5 , R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

mỗi nhóm R_8 , R_9 , R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

n là 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế:

A được chọn từ nhóm bao gồm cacbon và oxy;

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm aryl và heteroaryl, trong đó mỗi aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, hydroxyl, tetrazolyl, imidazolyl, dihydroimidazolyl, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

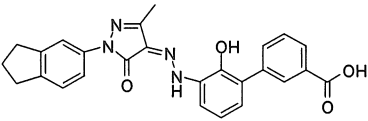
mỗi nhóm R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy và halogen;

mỗi nhóm R_5 , R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

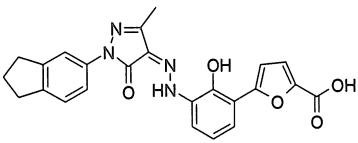
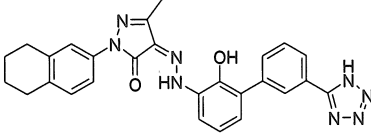
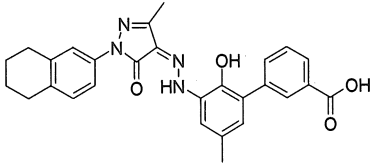
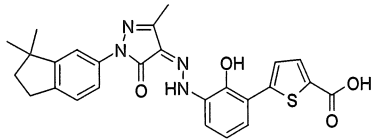
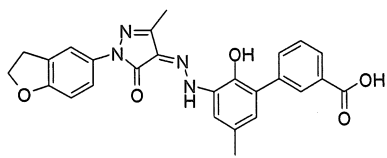
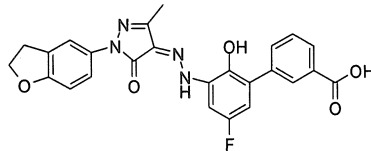
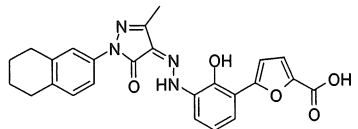
mỗi nhóm R_8 , R_9 , R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

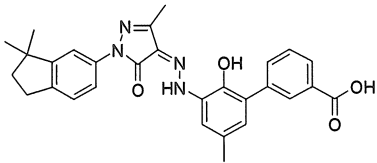
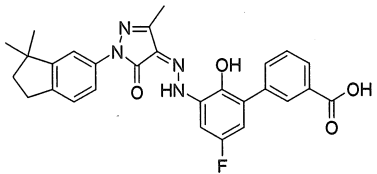
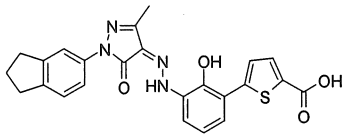
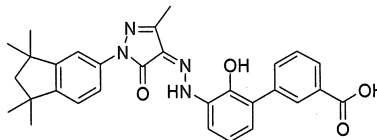
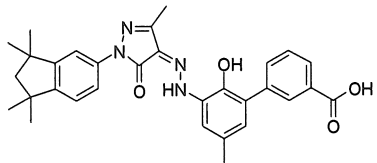
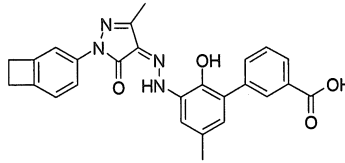
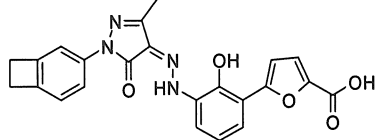
n là 0, 1 hoặc 2.

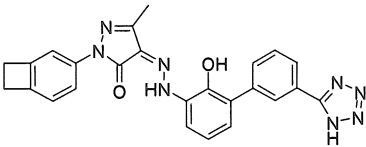
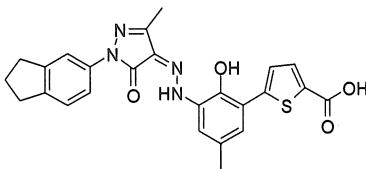
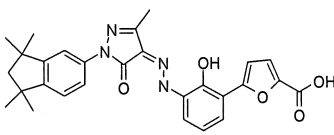
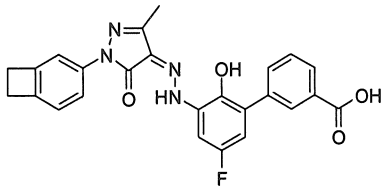
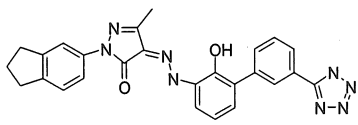
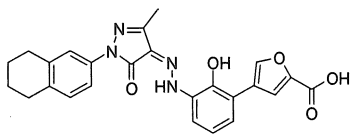
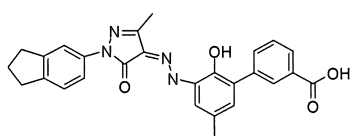
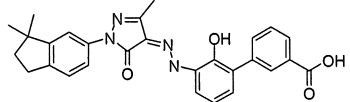
Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

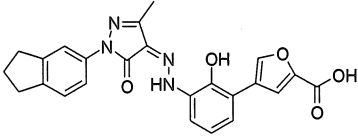
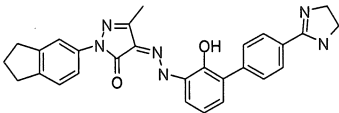
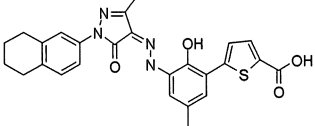
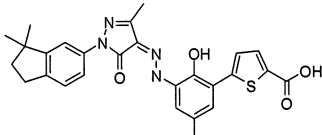
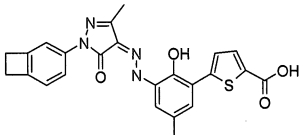
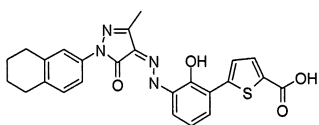
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên
1		Axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic

2		Axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic
3		Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
4		Axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
5		Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
6		Etyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1H-pyrol-3-carboxylic
7		Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
8		2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-4-{[2-hydroxy-3'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

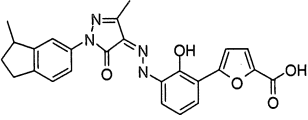
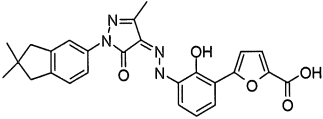
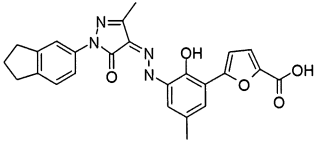
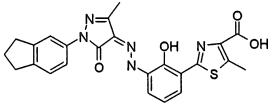
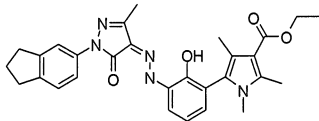
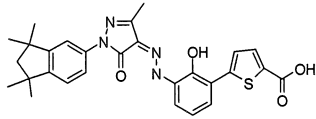
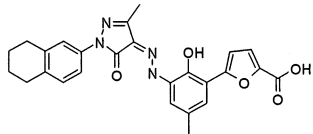
9		Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic
10		4-{[2-hydroxy-3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
11		Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
12		Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
13		Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic
14		Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-flo-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
15		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic

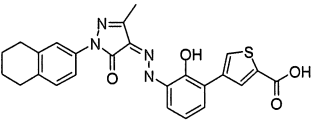
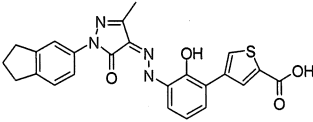
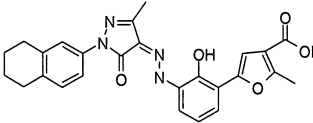
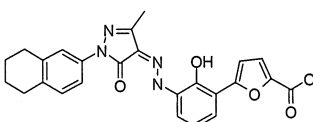
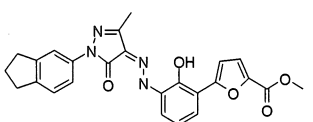
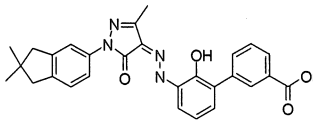
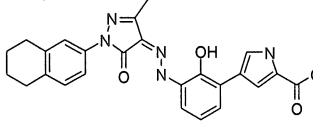
16		Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-methyl-biphenyl-3-carboxylic
17		Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
18		Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic
19		Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
20		Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
21		Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic
22		Axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-furan-2-carboxylic

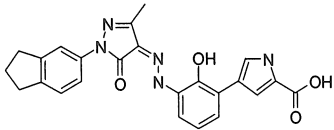
23		2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-4-{[2-hydroxy-3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
24		Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-methyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic
25		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-methyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetramethyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic
26		Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
27		4-{[2-hydroxy-3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
28		Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-methyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-ydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic
29		Axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-liden)-hydrazino]-5'-methyl-biphenyl-3-carboxylic
30		Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-

		yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
31		Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic
32		4-{[4'-(4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-2-hydroxy-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
33		Axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
34		Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-5-etyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
35		Axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic
36		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-ydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

37		Axit 5-{3-[N'-(1-bicyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-thiophen-2-carboxylic
38		Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-methyl-1-(3-methyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
39		Axit 2'-hydroxy-5'-methyl-3'-{N'-[3-methyl-1-(3-methyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic
40		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-methyl-1-(3-methyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
41		Axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
42		Axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-methyl-biphenyl-3-carboxylic
43		Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic

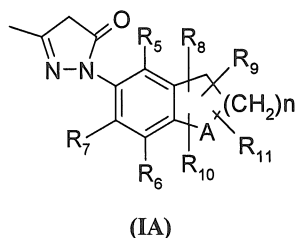
44		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic
45		Axit 5-(3-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic
46		Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-furan-2-carboxylic
47		Axit 2-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-5-metyl-thiazol-4-carboxylic
48		Etyl este của axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1,2,4-trimetyl-1 <i>H</i> -pyrol-3-carboxylic
49		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
50		Axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-

		carboxylic
51		Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic
52		Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic
53		Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic
54		Metyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic
55		Metyl este của axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic
56		Axit 3'-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
57		Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-

		yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxylic
58		Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxylic

hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (IA), cũng như hợp chất trung gian để tổng hợp hợp chất có công thức (I):



trong đó:

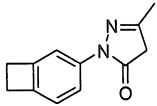
A được chọn từ nhóm bao gồm cacbon và oxy;

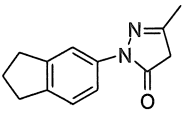
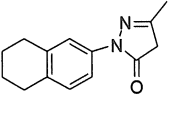
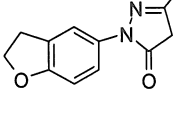
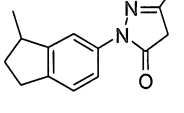
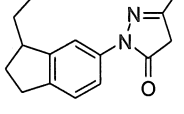
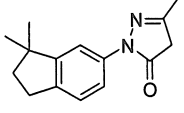
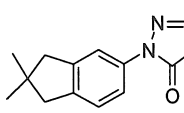
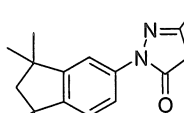
mỗi R_5 , R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

mỗi R_8 , R_9 , R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; và

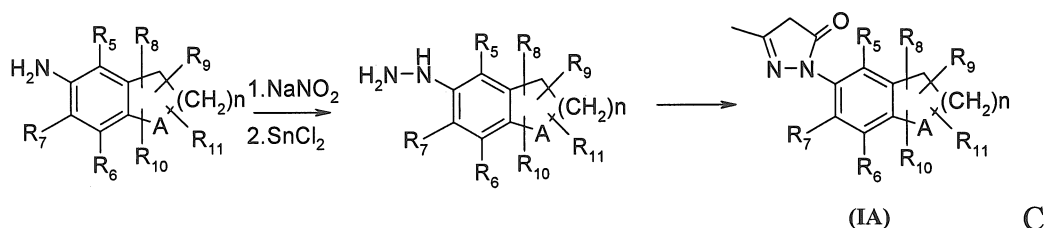
n là 0, 1 hoặc 2.

Tốt hơn, nếu hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

Số	Cấu trúc	Tên
1		2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

2		2-Indan-5-yl-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
3		5-methyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
4		2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
5		5-methyl-2-(3-methyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
6		2-(3-ethyl-indan-5-yl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
7		2-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
8		2-(2,2-dimethyl-indan-5-yl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on
9		5-methyl-2-(1,1,3,3-tetramethyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

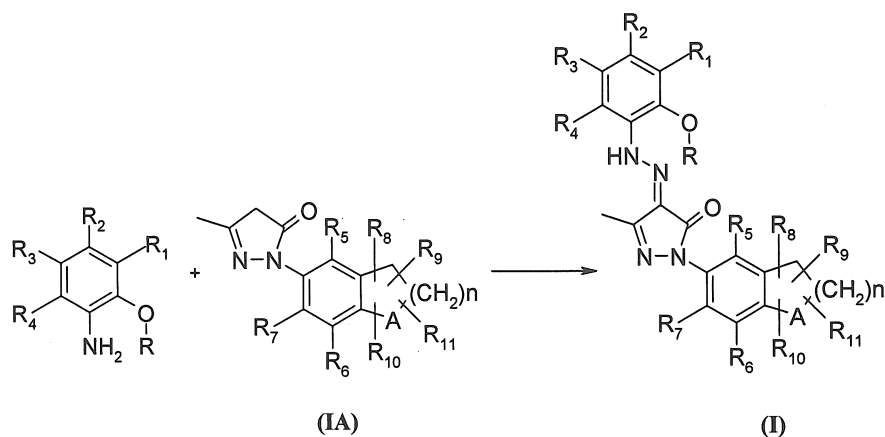
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (IA), bao gồm bước sau:



ho vòng benzo được thế bằng amin phản ứng với natri nitrit trong dung dịch axit bằng phản ứng diazo; khử hợp chất trung gian thu được bằng thiếc diclorua để tạo ra hydrazin; gia nhiệt hydrazin và hợp chất carbonyl ái điện tử, như etyl

axetoaxetat, trong dung môi thích hợp, như axit axetic, etanol và dung môi tương tự bằng phản ứng liên hợp để tạo ra hợp chất có công thức (IA).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), bao gồm các bước sau:



Cho hợp chất anilin được thể phản ứng với natri nitrit trong axit thích hợp như axit nitric, axit sulfuric, axit clohydric, bằng phản ứng diazo; cho hợp chất trung gian thu được phản ứng với hợp chất có công thức (IA) trong bazơ thích hợp, như natri bicacbonat, kali hydro cacbonat, bằng phản ứng liên hợp để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và công thức (IA) được sử dụng để điều chế chất chủ vận thụ thể TPO.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và công thức (IA) được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng giảm tiểu cầu. Ngoài ra, thuốc này có thể được sử dụng cùng với một lượng cho tác dụng điều trị của một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm bao gồm yếu tố kích thích tạo cụm, cytokin, chemokin, an intolokin hoặc chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể cytokin, thụ thể tan, kháng thể chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể hoặc một hoặc nhiều peptit hoặc hợp chất phân tử nhỏ có cơ chế giống như cơ chế của các thuốc này.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) và công thức (IA), hoặc muối, hydrat hoặc solvat được dụng của chúng. Hơn nữa, dược phẩm này có thể được đồng sử dụng với một lượng cho tác dụng điều trị của một hoặc nhiều dược chất được chọn từ nhóm

bao gồm nhân tố kích thích tạo cụm, cytokin, chemokin, an intolokin hoặc chất chủ vận thụ thể xytokin. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng dược phẩm này để sản xuất thuốc điều trị tình trạng giảm tiểu cầu.

Thuật ngữ “đồng sử dụng” có nghĩa là sử dụng đồng thời hoặc sử dụng lần lượt riêng rẽ hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế được phẩm chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dùng và một lượng cho tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) và công thức (IA), cũng như muối, hydrat hoặc solvat được dùng, trong đó quy trình này bao gồm việc kết hợp hợp chất có công thức (I) và công thức (IA) với chất mang và chất pha loãng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ có nghĩa xác định như sau.

Thuật ngữ “alkyl” chỉ gốc béo no bao gồm gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Tốt hơn, nếu nhóm alkyl là nhóm alkyl có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, propyl, 2-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl hoặc pentyl và nhóm tương tự. Tốt hơn nữa, nhóm alkyl là nhóm alkyl thấp có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, propyl, 2-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl hoặc *tert*-butyl và nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, tốt hơn, nếu nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, aryl, heteroaryl, axit carboxylic hoặc este của axit carboxylic.

Thuật ngữ “aryl” chỉ gốc có ít nhất một nhân thơm, tức là, hệ *pi*-electron liên hợp, bao gồm aryl, heteroaryl và biaryl vòng tất cả là nguyên tử cacbon. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, tốt hơn nếu, nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, aryl, heteroaryl, axit carboxylic hoặc este của axit carboxylic.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ aryl có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S là một nguyên tử vòng, nguyên tử vòng còn lại là C. Vòng này có thể là vòng 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm furyl, thienyl, pyridyl, pyrrolyl, N-alkyl pyrrolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, imidazolyl, tetrazolyl, và nhóm tương tự. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, tốt hơn, nếu nhóm thế là một hoặc nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, aryl, heteroaryl, axit carboxylic hoặc este của axit carboxylic.

Thuật ngữ “hydroxy” chỉ gốc -OH.

Thuật ngữ “alkoxyl” chỉ cả gốc -O-(alkyl) và gốc -O-(xycloalkyl không được thế). Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và nhóm tương tự. Nhóm alkoxyl có thể được thế hoặc không được thế. Khi được thế, tốt hơn, nếu nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, aryl, heteroaryl, axit carboxylic hoặc este của axit carboxylic.

Thuật ngữ “halogen” chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ “amino” chỉ gốc -NH₂.

Thuật ngữ “xyano” chỉ gốc -CN.

Thuật ngữ “nitro” chỉ gốc -NO₂.

Thuật ngữ “alkoxyl” chỉ -O-(alkyl).

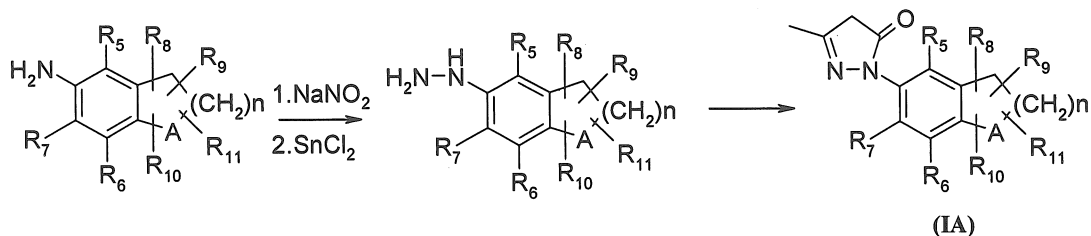
Thuật ngữ “axit carboxylic” chỉ gốc (alkyl) C(=O)OH.

Thuật ngữ “este của axit carboxylic” chỉ gốc (alkyl) C(=O)O (alkyl).

Thuật ngữ “dược phẩm” chỉ hỗn hợp chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trên đây hoặc muối được chấp nhận về mặt sinh lý/dược dụng của chúng với các thành phần hóa học như chất mang hoặc tá dược được chấp nhận về mặt sinh lý/dược dụng. Mục đích của dược phẩm là để việc sử dụng hợp chất cho sinh vật được thuận lợi.

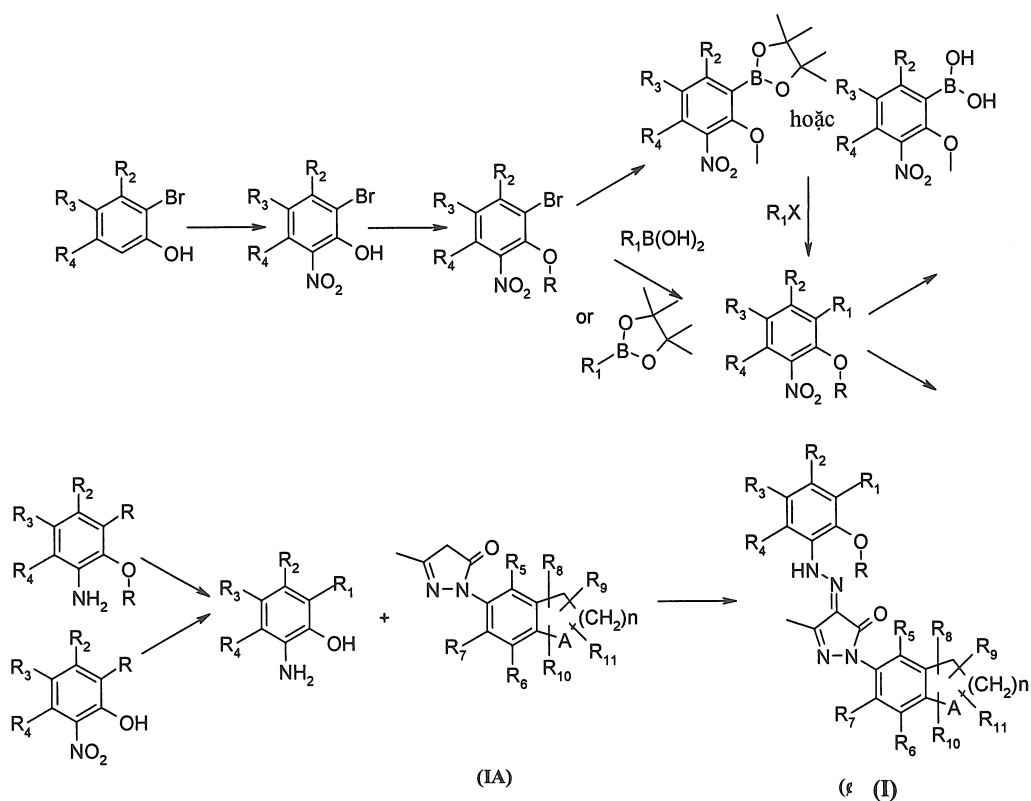
Phương pháp tổng hợp hợp chất được mô tả:

Sơ đồ I



Cho vòng benzo được thế bằng amin phản ứng với natri nitrit trong dung dịch axit bằng phản ứng diazo; khử hợp chất trung gian thu được bằng cách thiếc diclorua để tạo ra hydrazin; gia nhiệt hydrazin và hợp chất carbonyl ái điện tử, như ethyl axetoaxetat, trong dung môi thích hợp, như axit axetic, etanol và dung môi tương tự, bằng phản ứng liên hợp để tạo ra hợp chất có công thức (IA).

Sơ đồ II



Nitrat hóa 2-bromophenol được thế bằng natri nitrat để tạo ra nitrophenol, chuyển hóa thành nitrophenol được bảo vệ bằng hydroxyl bằng phản ứng alkyl hóa ở nhiệt độ thích hợp, với sự có mặt của haloalkyl, như metyl iodua; cho nitrophenol được bảo vệ bằng hydroxyl phản ứng với axit arylboronic được thế bằng phản ứng liên hợp Suzuki với sự có mặt của chất xúc tác tetrakis(triphenylphosphin)paladi; hoặc cho nitrophenol được bảo vệ bằng hydroxyl phản ứng với dẫn xuất axit boronic để tạo ra hợp chất axit arylboronic,

được cho phản ứng với hợp chất được halogen hóa R_1X bằng phản ứng liên hợp Suzuki để tạo ra hợp chất aryl được thế bằng R_1 ; khử hợp chất aryl được thế bằng R_1 bằng paladi trên cacbon trong môi trường hydro để tạo ra arylanilin; loại bỏ nhóm bảo vệ alkyl với sự có mặt của axit bromhydric để tạo ra anilin không được bảo vệ; hoặc loại bỏ nhóm bảo vệ alkyl của hợp chất aryl được thế với sự có mặt của axit bromhydric để tạo ra hợp chất nitro, mà hợp chất này được khử bằng paladi trên cacbon trong môi trường hydro để tạo ra arylanilin không được bảo vệ.

Cho hợp chất anilin được thế phản ứng với natri nitrit trong axit thích hợp như axit nitric, axit sulfuric, axit clohydric, bằng phản ứng diazo; cho hợp chất trung gian thu được phản ứng với hợp chất có công thức (IA) trong bazơ thích hợp, như natri bicacbonat, kali hydro cacbonat, bằng phản ứng liên hợp để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn được mô tả bằng các ví dụ sau không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Cấu trúc của tất cả các hợp chất được nhận diện bằng phép phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1H NMR) hoặc phổ khối (MS). Sự chuyển dịch hóa học 1H NMR được ghi trên ppm (10^{-6}). 1H NMR được thực hiện trên phổ kế Bruker AVANCE-400. Dung môi thích hợp là metanol được đơteri hóa (CD_3OD), clorofom được đơteri hóa ($CDCl_3$) và dimetyl sulfoxit được đơteri hóa ($DMSO-d_6$) với tetrametylsilan (TMS) làm chất chuẩn nội và độ dịch chuyển hóa học được ghi ở ppm (10^{-6}).

MS được xác định bằng phổ khối kế FINNIGAN LCQ Ad (ESI) (Thermo, Model: Finnigan LCQ advantage MAX).

IC_{50} được xác định bằng NovoStar ELIASA (BMG Co. German).

Loại silicagel lớp mỏng là đĩa silicagel Yantai Huanghai HSGF254 hoặc Qingdao GF254.

Nghiên cứu sắc ký cột thường sử dụng silicagel Yantai Huanghai 200~300 làm chất mang.

HPLC được xác định bằng phổ kế sắc ký lỏng áp suất cao Agilent 1200DAD (cột sắc ký Sunfire C18 150×4,6mm và phổ kế sắc ký lỏng áp suất cao Waters 2695-2996 (cột sắc ký Gemini C18 150×4,6mm).

Phản ứng hydro hóa dưới áp suất được thực hiện bằng phổ kế hydro hóa Pau 3916EKX và máy tạo hydro QL. Phản ứng vi sóng được thực hiện bằng bình phản ứng vi sóng CEM Discover-S 908860.

Trừ khi có quy định khác, các phản ứng sau được thực hiện trong môi trường nitơ.

Thuật ngữ “môi trường nitơ” chỉ bình phản ứng được trang bị bằng bầu khí nitơ dung tích 1l.

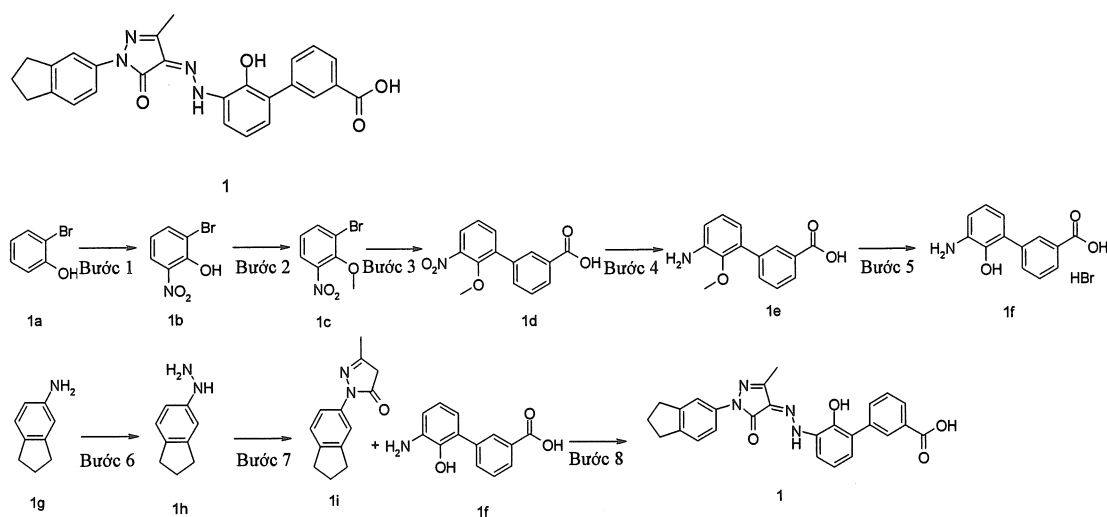
Thuật ngữ “môi trường hydro” chỉ rằng phản ứng được trang bị bầu khí hydro dung tích 1l.

Trừ khi có quy định khác, dung dịch được sử dụng trong phản ứng dưới đây chỉ dung dịch nước.

Thuật ngữ “TLC” chỉ phép sắc ký lớp mỏng.

Ví dụ 1

Axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

2-bromo-6-nitro-phenol

Dung dịch chứa 60ml axit sulfuric cô đặc được pha loãng bằng 186ml nước được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Natri nitrat (79,2g, 0,932mol) được bổ sung vào dung dịch này. 2-bromo-phenol 1a (60ml, 0,516mol) được bổ sung từng giọt ở tốc độ để nhiệt độ phản ứng được duy trì dưới 25°C. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được theo dõi bằng phép sắc ký lớp mỏng (TLC) cho đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Chất kết tủa được hòa tan trong 320ml etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-bromo-6-nitro-phenol 1b (48,2g, hiệu suất 42,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 218 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,88~7,02 (m, 1H), 7,89~7,91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,12~8,15 (m, 1H), 11,18 (s, 1H)

Bước 2

1-bromo-2-metoxi-3-nitro-benzen

2-bromo-6-nitro-phenol 1b (46,55g, 0,214mol) được hòa tan trong 500ml axeton tiếp đó là bổ sung kali cacbonat (35,36g, 0,256mol) và iometan (20,1ml, 0,32mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong 40 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng 1300ml etyl axetat và 500mL nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (300ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch axit clohydric 4N và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và tiếp đó làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-bromo-2-metoxi-3-nitro-benzen 1c (44,59g, hiệu suất 90,0%) ở dạng chất rắn màu nâu.

MS m/z (ESI): 234 [M+1]

Bước 3

axit 2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic

1-bromo-2-metoxy-3-nitro-benzen 1c (23,25g, 0,10mol), axit 3-carboxyphenylboronic (19,5g, 0,117mol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (8,86g, 7,7mol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi chứa 100ml dung dịch natri cacbonat 2N trong nước và 500ml 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở 105°C trong 43 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và tiếp đó 300ml dung dịch axit clohydric 6N và 400ml etyl axetat được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (200ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic 1d (53,93g) là chất rắn màu vàng nhạt.

MS m/z (ESI): 272 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,44~3,46 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 7,42~7,46 (m, 1H), 7,63~7,67 (m, 1H), 7,21~7,75 (m, 1H), 7,82~7,84 (m, 1H), 7,90~7,92 (m, 1H), 8,01~8,03 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H)

Bước 4

axit 2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-3-carboxylic

axit 2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic 1d (0,48g, 1,74mmol) được hòa tan trong 60ml etanol tiếp đó là bổ sung 0,5g paladi trên cacbon và amoni format (1,1g, 17,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 20 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-3-carboxylic 1e (0,42g, hiệu suất 93,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 242 [M-1]

Bước 5

Axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua

Axit 2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-3-carboxylic 1e (2,5g, 10,3mmol) được hòa tan trong 100ml axit bromhydric (40%). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

đến hồi lưu ở 120 °C qua đêm, và phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục hydrobromua của axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic 1f (2,4g, 88,8%) dưới dạng chất rắn màu kaki.

MS m/z (ESI): 230 [M+1]

[Đối chứng: WO01/89457]

Bước 6

Indan-5-yl-hydrazin

Indan-5-ylamin 1g (3,59g, 27,0mmol) được hòa tan trong 20ml axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (1,86g, 27mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa và được sử dụng trong phản ứng sau.

Trong khi làm nguội bằng bể đá-muối, thiếc clorua dihydrat (24,4g, 108,0mmol) được hòa tan trong 10ml dung dịch axit clohydric đậm đặc tiếp đó bổ sung hỗn hợp thừa nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 1,5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =9 bằng dung dịch chứa 40% natri hydroxit trong nước trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được chiết bằng 400ml etyl axetat và dịch chiết hữu cơ thu gom được được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục indan-5-yl-hydrazin 1h (2,05g, hiệu suất 51,3%) ở dạng chất rắn màu nâu đỏ.

MS m/z (ESI): 149 [M+1]

Bước 7

2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Indan-5-yl-hydrazin 1h (2,05g, 13,8mmol) được hòa tan trong 50ml dung dịch axit axetic tiếp đó là bổ sung etyl axetoaxetat (1,76ml, 13,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm và phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on 1i (1,84g, hiệu suất 62,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 215 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,90~2,97 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,07~2,14 (m, 2H)

Bước 8

Axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic

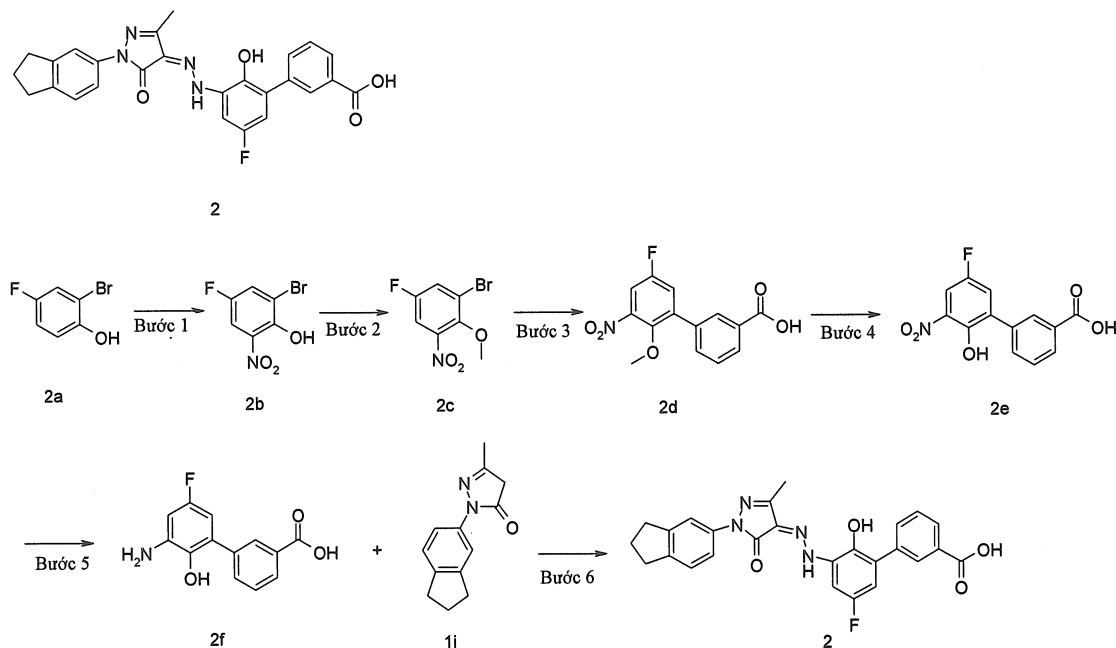
Trong khi làm lạnh bằng bể đá-muối, axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua 1f (267mg, 1,16mmol) được hòa tan trong 10ml axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (88mg, 1,28mmol) và 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on 1i (249mg, 1,16mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 10ml ethanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc, làm khô và tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic 1 (60mg, hiệu suất 11,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 453 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,03~2,10 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,86~2,93 (m, 4H), 7,13~7,17 (m, 2H), 7,28~7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60-7,82 (m, 5H), 7,96~7,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 2

Axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

2-bromo-4-floro-6-nitro-phenol

2-bromo-4-floro-phenol 2a (8,0g, 41,9mmol) được hòa tan trong 10ml axit sulfuric (50%) tiếp đó là bổ sung dung dịch natri nitrat (7,1g, 83,5mmol) trong 24ml axit sulfuric (25%), trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này pha loãng bằng 50ml nước và chiết bằng etyl axetat (50ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-bromo-4-floro-6-nitro-phenol 2b (8,0g, hiệu suất 80,8%) dưới dạng chất rắn màu đỏ, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Bước 2

1-bromo-5-floro-2-methoxy-3-nitro-benzen

2-bromo-4-floro-6-nitro-phenol 2b (24,7g, 104,7mmol) và kali cacbonat (17,34g, 125,6mmol) được hòa tan trong 300ml axeton tiếp đó là bổ sung

iodometan (9,8ml, 157,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở 80°C trong 22 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng 200ml etyl axetat và 200ml nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100ml $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch axit clohydric 4N và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-bromo-5-floro-2-metoxi-3-nitro-benzen 2c (16,18g, hiệu suất 61,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 252 [M+1]

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,99 (s, 3H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (q, $J = 8,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,89 (q, $J = 8,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H)

Bước 3

Axit 5'-floro-2'-metoxi-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic

1-bromo-5-floro-2-metoxi-3-nitro-benzen 2c (16,18g, 64,7mmol), axit 3-carboxyphenylboronic (13,88g, 77,7mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (3,73g, 3,2mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 65ml dung dịch natri cacbonat trong nước (2N) và 300ml 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở 120°C trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng 150ml dung dịch axit clohydric (6 N) và 200ml etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100ml $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5'-floro-2'-metoxi-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic 2d (7,86g, hiệu suất 41,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 290 [M-1]

Bước 4

Axit 3'-nitro-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

Axit 5'-floro-2'-metoxi-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic 2d (2,91g, 10,0mmol) được hòa tan trong 10ml axit bromhydric (40%). Hỗn hợp phản ứng

được gia nhiệt đến hồi lưu ở 120°C qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-nitro-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic 2e (2,38g, hiệu suất 85,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp.

MS m/z (ESI): 277 [M-1]

Bước 5

Axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

Axit 3'-nitro-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua 2e (417mg, 1,5mmol) được hòa tan trong 60mL etanol tiếp đó là bổ sung 0,5g paladi trên cacbon và amoni format (0,95g, 1,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu ở 80°C trong 20 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic 2f (339mg, hiệu suất 91,5%) dưới dạng chất rắn màu tía.

MS m/z (ESI): 246 [M-1]

Bước 6

Axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic

Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic 2f (296mg, 1,20mmol) được hòa tan trong 10ml axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (91mg, 1,32mmol) và 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on 1i (257mg, 1,20mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 8 bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 10mL etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc, làm khô và tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-

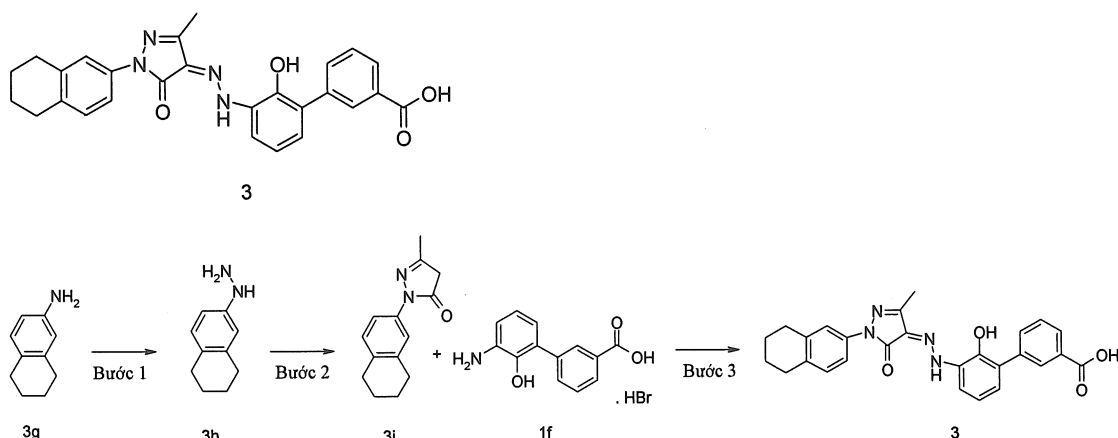
5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-biphenyl-3-carboxylic 2 (87mg, hiệu suất 14,1%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 471 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,02 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 7,03 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 13,62 (s, 1H)

Ví dụ 3

Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-hydrazin

5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylamin 3g (3,68g, 25,0mmol) được hòa tan trong 20ml dung dịch axit clohydric đậm đặc và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (1,72g, 25,0mmol) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa và được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

Trong khi làm lạnh bằng bể đá-muối, thiếc clorua dihydrat (22,6g, 100mmol) được hòa tan trong 10ml dung dịch axit clohydric đậm đặc tiếp đó là bổ sung hỗn hợp dư nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 1,5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =9 bằng dung dịch chứa 40% natri hydroxit trong nước. Hỗn hợp này

được chiết bằng 400ml etyl axetat và dịch chiết hữu cơ thu gom được được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-hydrazin 3h (2,19g, hiệu suất 53,7%) ở dạng dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 163 [M+1]

Bước 2

5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-hydrazin 3h (2,0g, 12,3mmol) được hòa tan trong 50ml axit axetic tiếp đó là bổ sung etyl axetoaxetat (1,57ml, 12,3mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phân căn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on 3i (1,58g, hiệu suất 56,2%) dưới dạng dầu không màu.

MS m/z (ESI): 457 [2M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,54~7,58 (m, 2H), 7,08~7,10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), δ 2,77~2,81(m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80~1,83 (m, 4H).

Bước 3

axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic

Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hydrobromua của axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic 1f (250mg, 1,09mmol) được hòa tan trong 10ml axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (82mg, 1,2mmol) và 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on 3i (249mg, 1,09mmol). Tiếp đó, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 10ml etanol. Phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc, làm khô và tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-

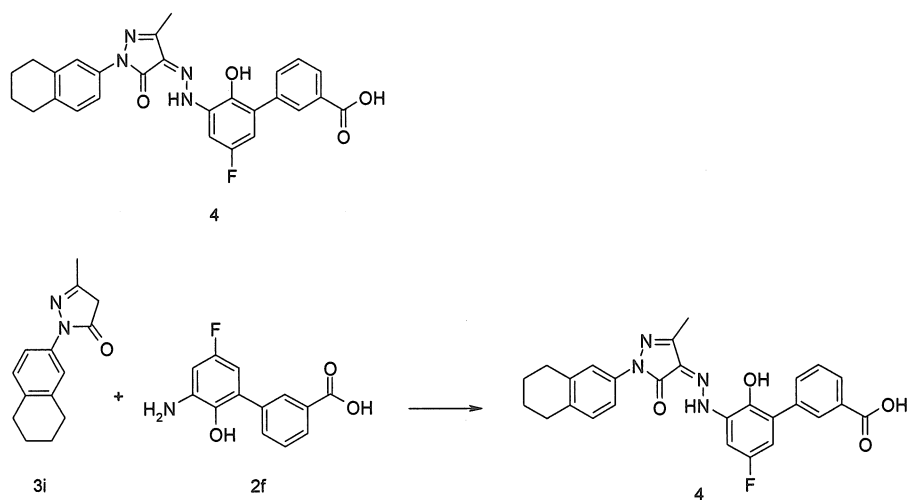
dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **3** (59mg, hiệu suất 11,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 467 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,75(m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 7,13 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 13,03 (br, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 4

Axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



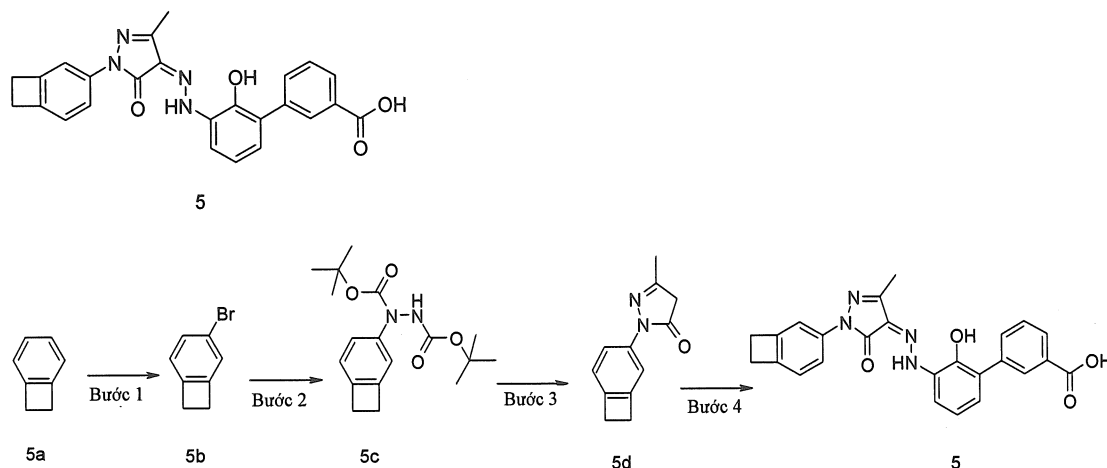
Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **2f** (250mg, 1,01mmol) được hòa tan trong 10ml dung dịch axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (77mg, 1,12mmol) và 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **4i** (230mg, 1,01mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch etanol. Phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc, làm khô và tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5'-floro-2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **4** (64mg, hiệu suất 13,1%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 485 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,74 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,73 (m, 4H), 7,02 (dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $d = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 13,62 (s, 1H)

Ví dụ 5

Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

3-Bromo-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien

Bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien **5a** (7,9g,76mmol) được hòa tan trong 80ml nước ở nhiệt độ trong phòng. Trong khi làm lạnh bằng nước đá, 3,9ml brom được bổ sung từng giọt vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, bề nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này pha loãng bằng 50ml dung dịch *n*-hexan và natri sulfit (3g, 23,8mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp đó, lớp hữu cơ tách được được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ tác nhân làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 3-bromo-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien **5b** (13,53g) là dầu không màu, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

MS m/z (ESI): 181,8 [M-1]

Bước 2

N-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl)-N'-(*tert*-butoxycarbonyl-hydrazino)-*tert*-butyl-cacbonat

3-bromo-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien **5b** (13,5g, 73,8mmol) được hòa tan trong 100ml tetrahydrofuran khan. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trong bể đá khô-ethanol và sau đó *n*-butyllithi (66ml, 165mmol) được bổ sung vào. Dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (20,1g, 87,4mmol) trong 80ml tetrahydrofuran khan được bổ sung từng giọt vào kết hợp với việc khuấy ở nhiệt độ này. Khi hoàn thành việc bổ sung, bể đá khô-ethanol được lấy ra và hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được dập tắt bằng 100ml nước và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (100ml $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối bão hòa (150ml $\times$ 1), làm khô bằng natri sulfat khan và lọc để loại bỏ chất làm khô. Nước lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục N-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl)-N'-(*tert*-butoxycarbonyl-hydrazino)-*tert*-butyl-cacbonat **5c** (4,07g, 16,5%) ở dạng dầu màu vàng.

Bước 3

2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

N-(bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl)-N'-(*tert*-butoxycarbonyl-hydrazino)-*tert*-butyl-cacbonat **5c** (4,0g, 12mmol) được hòa tan trong 30ml axit axetic tiếp đó là bổ sung 30ml axit trifloaxetic và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút tiếp đó là bổ sung metyl este của axit 3-oxo-butanoic (1,6ml, 15mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ khi đun nóng bằng bể dầu. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Dung môi phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm đến khô. Tiếp đó, 100ml nước, 60ml ethyl axetat và natri cacbonat (3g) được bổ sung từng mẻ. Khi hoàn thành việc bổ sung, các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (40ml $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối bão hòa (100ml $\times$ 1), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc

để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (910mg, 37,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 201,2 [M + 1]

Bước 4

Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

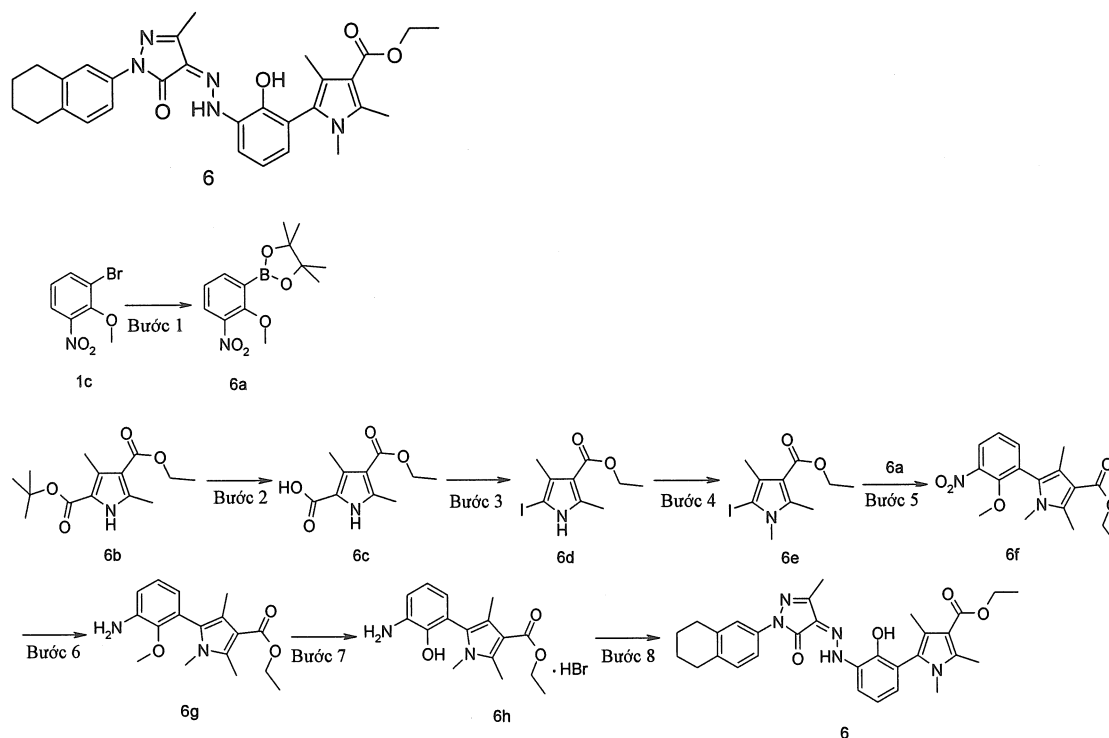
axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **1f** (258mg, 0,83mmol) được hòa tan trong 10ml axit clohydric (1N), tiếp đó là bổ sung 10ml dung dịch natri nitrit trong nước (63mg, 0,92mmol) và 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (150mg, 0,75mmol) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 10ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 30ml nước và độ pH được điều chỉnh đến khoảng 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng diclometan (8ml). Phần cặn được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **5** (198mg, 60%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 439,5 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,33 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 12,93 (br, 1H), 13,75 (br, 1H)

Ví dụ 6

Etyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic



Bước 1

2-(2-methoxy-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan

1-bromo-2-methoxy-3-nitro-benzen **1c** (67g, 0,289mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (110g, 0,433mol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (11,80g, 14,44mmol) và kali axetat (71g, 0,724mol) được hòa tan trong 600ml ete etylen glycol dimetyl. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 17 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2-methoxy-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan **6a** (50,5g, 61,9%) dưới dạng tinh thể màu vàng.

Bước 2

4-ethyl este của axit 3,5-dimetyl-1*H*-pyrrol-2,4-dicarboxylic

Este 4-ethyl este của axit 3,5-dimetyl-1*H*-pyrrol-2,4-dicarboxylic 2-*tert*-butyl **6b** (5,34g, 20mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (7,4ml, 100mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Tiếp đó, 40ml nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng diclometan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4-ethyl este của axit 3,5-dimetyl-1*H*-pyrrol-2,4-dicarboxylic **6c** (3,65g, hiệu suất 86,5%) ở dạng chất rắn màu hồng.

MS *m/z* (ESI): 209,8 [M-1]

Bước 3

Etyl este của axit 5-iodo-2,4-dimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

4-ethyl este của axit 3,5-dimetyl-1*H*-pyrrol-2,4-dicarboxylic **6c** (3,65g, 17,3mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 100ml diclometan và 10ml nước tiếp đó là bổ sung kali iodua (11,5g, 69,2mmol) và iot (4,39g, 17,3mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó 20ml nước và 10ml dung dịch natri thiosulfat (2M) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (30ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-iodo-2,4-dimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6d** (4,1g, hiệu suất 80,8%) ở dạng chất rắn màu cam.

Bước 4

Etyl este của axit 5-iodo-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

Etyl este của axit 5-iodo-2,4-dimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6d** (4,1g, 13,99mmol) được hòa tan trong 80ml tetrahydrofuran tiếp đó là bổ sung metyl este của axit 4-metyl-benzensulfonic (2,73g, 14,69mmol) và natri *tert*-butoxit (2,02g, 20,99mmol) vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ và theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn

hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng tetrahydrofuran. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-iodo-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6e** (3,8g, hiệu suất 88,6%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 308,1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,287~4,340 (q, 2H), 3,561 (s, 3H), 2,618 (s, 3H), 2,888 (s, 3H), 1,369-1,405 (t, 3H)

Bước 5

Etyl este của axit 5-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

Etyl este của axit 5-iodo-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6e** (2,88g, 9,38mmol) được hòa tan trong 25ml 1,4-dioxan tiếp đó là bổ sung 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan **6a** (3,6g, 10,3mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (270mg, 0,234mmol), natri cacbonat (1,99g, 18,77mmol) và 10ml nước. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng tiếp đó là bổ sung 30ml nước và chiết bằng etyl axetat (30ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6f** (1,25g, hiệu suất 40,4%) ở dạng dầu màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 333,2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,817~7,841 (m, 1H), 7,457~7,476 (m, 1H), 7,284~7,324 (m, 1H), 4,322~4,375 (q, 2H), 3,521 (s, 3H), 3,316 (s, 3H), 2,625 (s, 3H), 2,177 (s, 3H), 1,398~1,434 (t, 3H)

Bước 6

Etyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

Etyl este của axit 5-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6f** (300mg, 0,9mmol) được hòa tan trong 5ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung formamit (227mg, 1,61mmol) và 60mg paladi trên cacbon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6g** (234mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* (ESI): 303,4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,968~7,006 (m, 1H), 6,817~6,840 (m, 1H), 6,595~6,618 (m, 1H), 4,311~4,364 (q, 2H), 3,381 (s, 3H), 3,315 (s, 3H), 2,615 (s, 3H), 2,181 (s, 3H), 1,391~1,426 (t, 3H)

Bước 7

Etyl este hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

Etyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6g** (210mg, 0,69mmol) được hòa tan trong 5ml diclometan tiếp đó là bổ sung bo tribromua (1,39ml, 2,78mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được dập tắt bằng metanol, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm tiếp đó là bổ sung 50ml etyl axetat và 15ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp này được trộn kỹ và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6h** (165mg, hiệu suất 82,5%) ở dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* (ESI): 289,3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,313~7,396 (m, 1H), 7,098~7,117 (m, 1H), 6,993~7,032 (m, 1H), 4,173~4,227 (q, 2H), 3,221 (s, 3H), 1,979 (s, 3H), 1,242~1,295 (t, 3H)

Bước 8

Etyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic

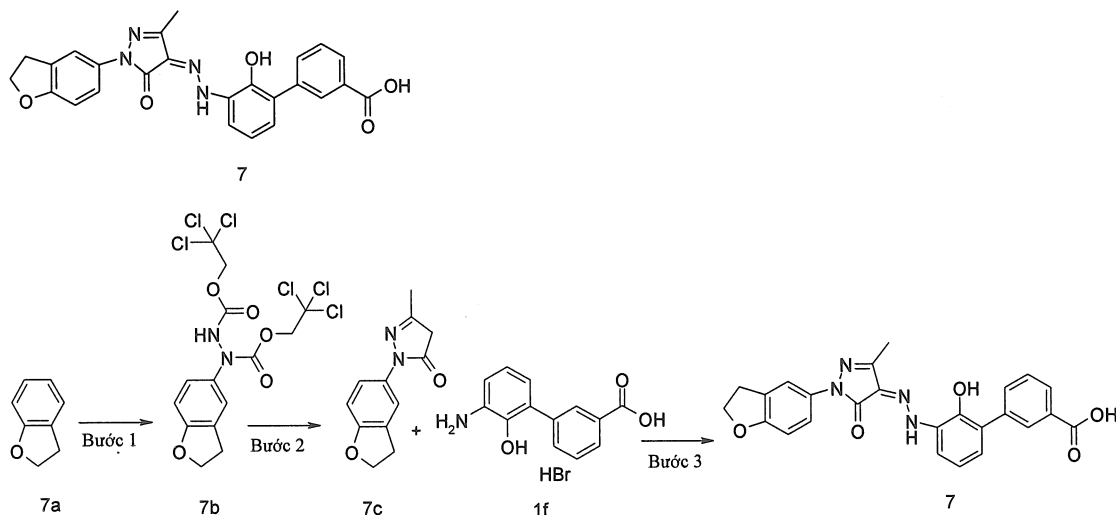
Etyl este hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6h** (140mg, 0,51mmol) được hòa tan trong 1,76ml axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (39mg, 0,56mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Tiếp đó, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (105mg, 0,46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 1ml etanol. Phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tiếp đó hòa tan trong diclometan. Tiếp đó, hỗn hợp này được rửa bằng nước muối bão hòa và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **6** (120mg, 50,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 514,1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,84 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,51 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 13,82 (br, 1H)

Ví dụ 7

Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



BƯỚC 1

Bis(2,2,2-trichloetyl) 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat 2,3-dihydro-benzofuran **7a** (0,6ml, 5,32mmol), bis(2,2,2-trichloetyl) hydrazin-1,2-dicarboxylat (1,96g, 5,15mmol) và kẽm clorua (920mg, 6,76mmol) được hòa tan trong 40ml diclometan. Phản ứng này được tiến hành qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Tiếp đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục bis(2,2,2-trichloetyl) 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **7b** (2,5g, hiệu suất 96,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

BƯỚC 2

2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Bis(2,2,2-trichloetyl) 1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **7b** (2,9g, 5,8mmol) được hòa tan trong 50ml etanol và 5ml metanol tiếp đó là bổ sung bột kẽm (10,8g, 166mmol) và dung dịch amoni axetat trong nước (15ml, 1mol/L) và hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, etyl axetoaxetat (0,75ml, 5,9mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước lọc được cô dưới áp suất

giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **7c** (706mg, hiệu suất 56,5%) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 217 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H)

Bước 3

Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

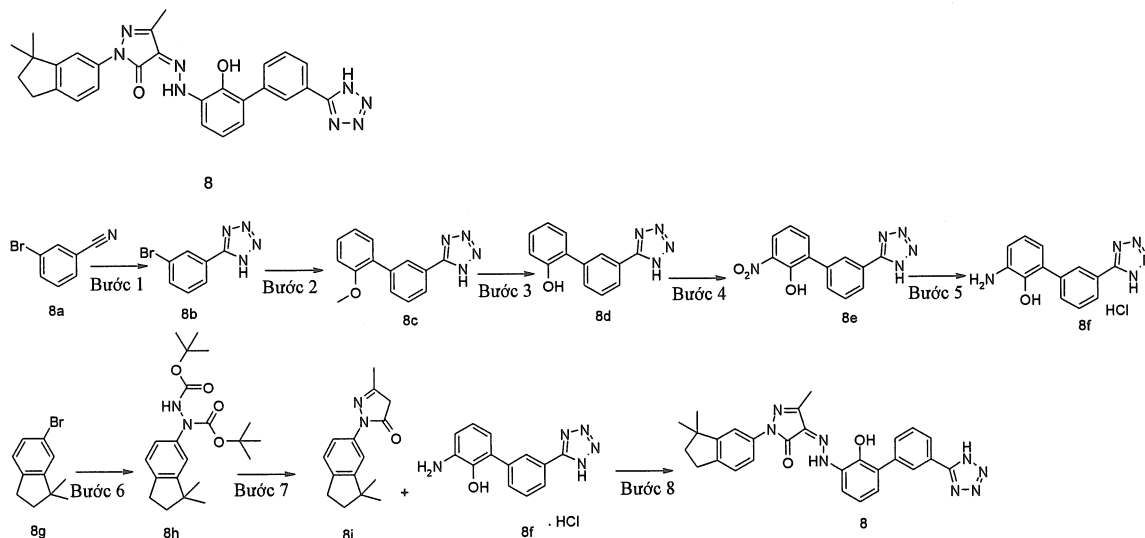
Hydrobromua của axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **1f** (155mg, 0,5mmol) được hòa tan trong 1,7ml dung dịch axit clohydric (1N) tiếp đó là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (36mg, 0,53mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Tiếp đó, 2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **7c** (97mg, 0,45mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách bổ sung từng mẻ dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (630mg, 7,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH < 5 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **7** (131mg, hiệu suất 63,9%) ở dạng chất rắn màu nâu.

MS m/z (ESI): 455 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,33 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 13,75 (s, 1H)

Ví dụ 8

2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on



BƯỚC 1

5-(3-bromo-phenyl)-1*H*-tetrazol

3-bromo-benzonitril **8a** (18,2g, 0,1mol) và amoni clorua (5,9g, 0,11mol) được hòa tan trong 80ml N,N'-dimetylformamit tiếp đó là bổ sung natri azit (7,16g, 0,11mol) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C và phản ứng qua đêm. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ 60°C và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ N,N'-dimetylformamit. Phần cặn được pha loãng bằng 100ml nước và 4ml dung dịch axit clohydric đậm đặc và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-(3-bromo-phenyl)-1*H*-tetrazol **8b** (23g) ở dạng chất rắn màu trắng.

BƯỚC 2

5-(2'-metoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-tetrazol

5-(3-bromo-phenyl)-1*H*-tetrazol **8b** (20g, 89mmol) và axit 2-metoxybenzenboronic (14,2g, 93,3mmol) được hòa tan trong 530ml 1,4-dioxan tiếp đó là bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,84g) và natri cacbonat (18,9g, 178mmol) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến

hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ 1,4-dioxan và tiếp đó axit clohydric (200ml, 6mol/L) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm nguội trong 2 giờ và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được thu gom và cô. Phần cặn được hòa tan trong 500ml etyl axetat và rửa bằng 250ml nước. Hỗn hợp này làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 25ml etyl axetat và để yên qua đêm. Hỗn hợp này được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-(2'-metoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-tetrazol **8c** (15g, hiệu suất 68,2%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3

3'-(1*H*-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol

5-(2'-metoxy-biphenyl-3-yl)-1*H*-tetrazol **8c** (15,5g, 61,5mmol) được hòa tan trong 195ml axit axetic tiếp đó là bổ sung 195ml dung dịch axit bromhydric trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 500ml etyl axetat. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (500ml×2), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh từ 100ml etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol **8d** (12g, hiệu suất 82,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4

3-nitro-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol

3'-(1*H*-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol **8d** (3,5g, 14,7mmol) được hòa tan trong 145ml etanol trong môi trường argon. Axit nitric khói (0,565ml, 13,2mmol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ 35°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 150ml nước được bổ sung vào. Sau khi để yên qua đêm, hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 100ml nước và hòa tan trong 500ml etyl axetat và 250ml nước. Lớp hữu cơ tách được được rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô bằng magie sulfat khan. Hỗn hợp này được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 3-

nitro-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol **8e** (1g, hiệu suất 27,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 282 [M-1]

Bước 5

3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua

3-nitro-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol **8e** (2,5g, 8,83mmol) được hòa tan trong 118ml etanol và 78,6ml nước tiếp đó là bổ sung dung dịch natri hydroxit trong nước (2,95ml, 3mol/L) và 313mg paladi trên cacbon. Hỗn hợp này được hydro hóa trong 3 giờ trong bình hydro hóa ở áp suất hydro là 3atm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và tiếp đó dung dịch axit clohydric (60ml, 3mol/L) được bổ sung vào nước lọc. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng một lượng nhỏ nước và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và *n*-hexan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua **8f** (2,33g) ở dạng chất rắn màu nâu.

MS *m/z* (ESI): 252 [M+1]

Bước 6

Di-*tert*-butyl 1-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat

6-bromo-1,1-dimetyl-indan (WO2005066115) **8g** (4,32g, 19,27mmol) được hòa tan trong 40ml tetrahydrofuran và tiếp đó butyllithi (15,67ml, 1,6mol/L, 25,05mmol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ -78°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng phản ứng trong 40 phút, dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (5,32g, 23,12mmol) trong 30ml tetrahydrofuran được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ -78°C. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng 5ml metanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và lọc bằng silicagel. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục di-*tert*-butyl 1-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **8h** (2,70g, hiệu suất 37,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 7

2-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Di-*tert*-butyl 1-(3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **8h** (2,70g, 7,18mmol) được hòa tan trong 100ml axit axetic tiếp đó là bổ sung 20ml axit trifloaxetic. Sau khi hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, etyl axetoaxetat (0,98g, 7,54mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C và phản ứng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Tiếp đó, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (1,0g, hiệu suất 47,7%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

MS *m/z* (ESI): 243 [M+1]

Bước 8

2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua **8f** (290mg, 1,0mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,4ml, 1mol/L) tiếp đó là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước (73mg, 1,05mmol) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Sau khi hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (218mg, 0,9mmol), natri bicacbonat (1,26g, 15mmol) và 4,4ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được phản ứng trong 10 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và sau đó được hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH < 5 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và

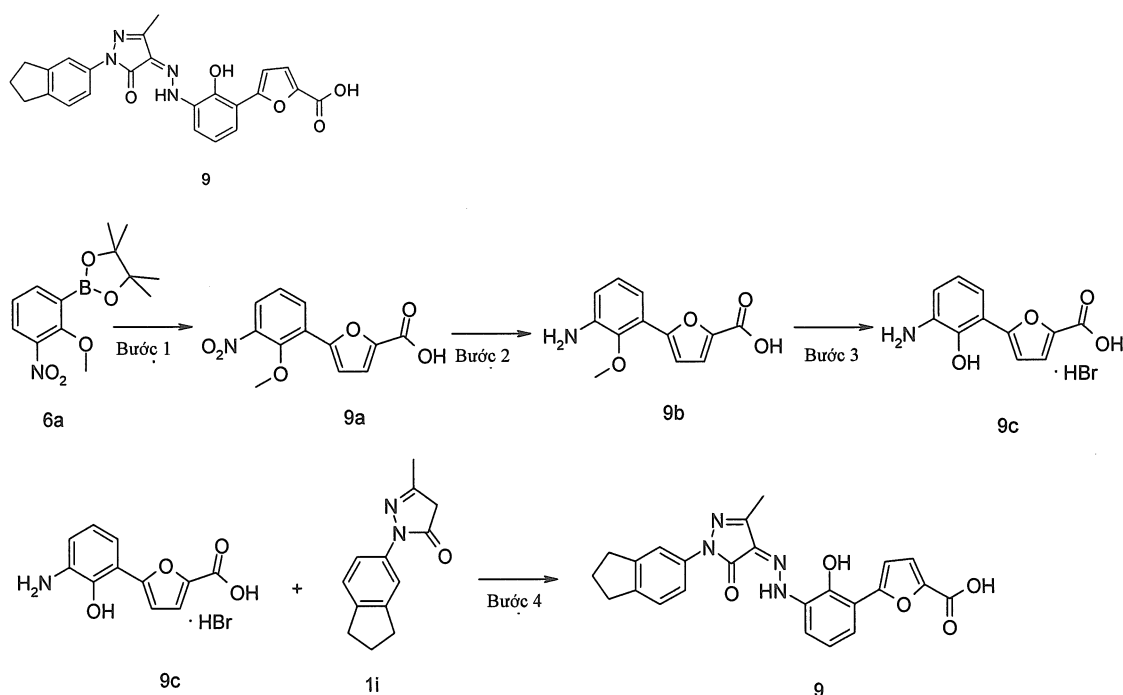
làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8** (336mg, hiệu suất 73,8%) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 505 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (m, 6H), 1,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,73 (m, 5H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,80 (s, 1H)

Ví dụ 9

axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic



Bước 1

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)furan-2-carboxylic

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan **6a** (10g, 35,85mmol), axit 5-bromofuran-2-carboxylic (5,47g, 28,66mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (2,07g, 1,79mmol) và natri cacbonat (7,60g, 71,66mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 200ml 1,4-dioxan và 30ml nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này

được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 150ml nước và được điều chỉnh đến độ pH= 3 bằng dung dịch axit clohydric 1N. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 50ml hỗn hợp dung môi gồm *n*-hexan/etyl axetat (V/V = 1:1). Phần cặn được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)furan-2-carboxylic **9a** (4,23g, hiệu suất 56,1%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 262 [M-1]

Bước 2

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)furan-2-carboxylic **9a** (4,23g, 16,09mmol) được hòa tan trong 125ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 423 mg paladi trên cacbon và amoni format (4,054g, 64,35mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **9b** (2,79g, hiệu suất 74,4%) ở dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt.

MS *m/z* (ESI): 232 [M-1]

Bước 3

axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua

axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **9b** (2,79g, 11,97mmol) được hòa tan trong 25ml diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt bo tribromua (23,9ml, 2,0mol/l) vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm sau khi 5ml metanol được bổ sung vào. Phần cặn được pha loãng bằng 100ml etyl axetat và được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (1,24g, hiệu suất 47,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 218 [M-1]

Bước 4

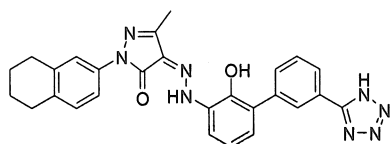
Hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **9c** (300mg, 1,0mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,4ml, 1mol/L) tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước (73mg, 1,05mmol) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 10 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (193mg, 0,9mmol), natri bicacbonat (1,26g, 15mmol) và 4,4ml etanol được lần lượt bổ sung vào. Hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và sau đó hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH < 5 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic **9** (287mg, hiệu suất 71,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 443 [M-1]

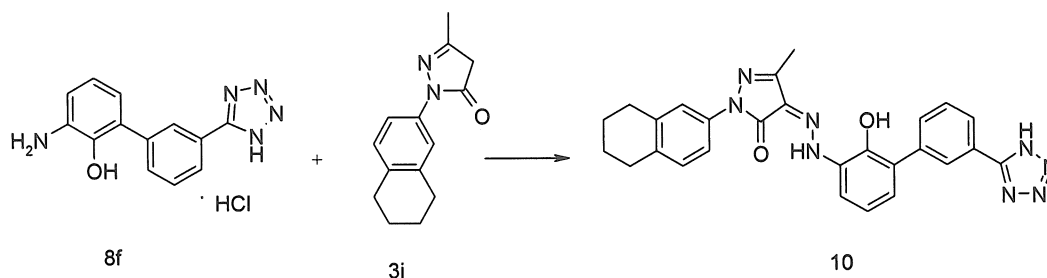
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,03 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 13,73 (s, 1H)

Ví dụ 10

4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on



10



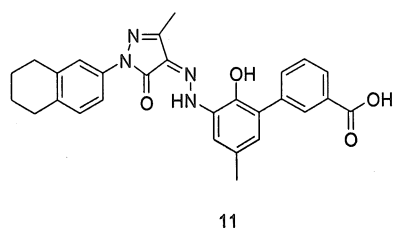
3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua **8f** (340mg, 1,34mmol) được hòa tan trong 3ml dung dịch axit clohydric 1N tiếp đó là bổ sung từng giọt 3ml dung dịch natri nitrit trong nước (98mg, 1,41mmol) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 10 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (276mg, 1,21mmol), natri bicacbonat (1,69g, 20mmol) và 3ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và tiếp đó được hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **10** (208mg, 31,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 491 [M-1]

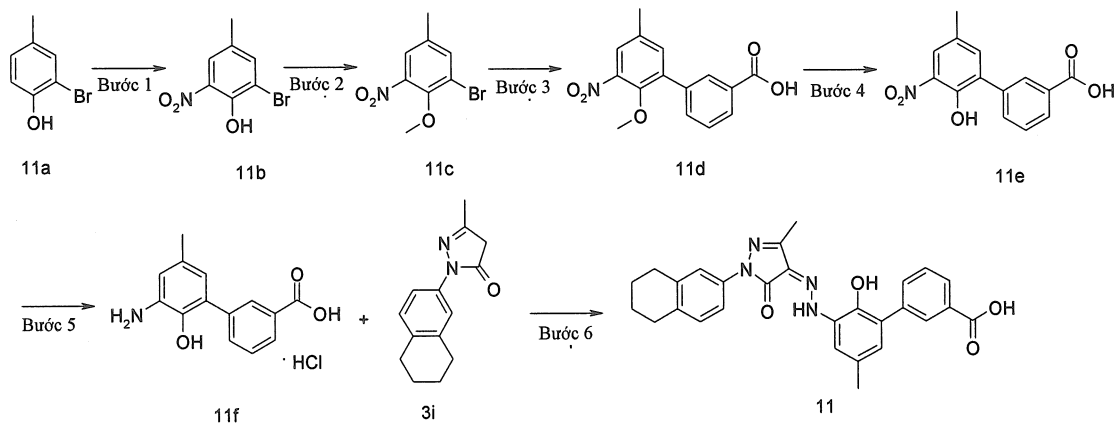
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,69 (2H, t, *J* = 8,8), 7,49 (2H, d, *J* = 7,6), 7,15 (3H, m), 2,75 (4H, m), 2,39 (3H, s), 1,75 (4H, m)

Ví dụ 11

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



11



Bước 1

2-bromo-4-metyl-6-nitro-phenol

Natri nitrat (28g, 0,33mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 70ml dung dịch axit sulfuric đậm đặc và 210ml nước ở nhiệt độ -5°C , tiếp đó là bổ sung từng giọt từ từ 2-bromo-4-metyl-phenol **11a** (30,8g, 0,165mol). Hỗn hợp phản ứng được phản ứng trong 2 giờ trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 1 giờ nữa. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được chiết bằng 200ml etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (100ml $\times$ 5), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-bromo-4-metyl-6-nitro-phenol **11b** (22,24g, hiệu suất 58,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,29 (s, 3H), 7,81 (m, 2H), 10,76 (s, 1H)

Bước 2

1-bromo-2-metoxý-5-metyl-3-nitro-benzen

2-bromo-4-metyl-6-nitro-phenol **11b** (22,24g, 95,9mmol) được hòa tan trong 150ml axeton, tiếp đó là bổ sung kali cacbonat (15,9g, 115mmol) và iodometan (13,7ml, 220,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 100ml etyl axetat và lọc. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất

giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 1-bromo-2-metoxi-5-metyl-3-nitro-benzen **11c** (23,1g, hiệu suất 97,9%) ở dạng chất rắn màu cam.

Bước 3

Axit 2'-metoxy-5'-metyl-3-nitro-biphenyl-3-carboxylic

1-bromo-2-metoxi-5-metyl-3-nitro-benzen **11c** (15,0g, 61mmol) và axit 3-carboxyphenylboronic (11,6g, 70,1mmol) được hòa tan trong 200ml 1,4-dioxan tiếp đó là bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (2,8g, 2,44mmol) và 61ml dung dịch natri cacbonat trong nước (12,9g, 122mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng 500ml nước. Hỗn hợp này được rửa bằng hỗn hợp dung môi 150ml *n*-hexan và 150ml etyl axetat tiếp đó bằng etyl axetat (300ml×2). Lọc nước được điều chỉnh đến độ pH = 1~2 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-metoxy-5'-metyl-3-nitro-biphenyl-3-carboxylic **11d** (15,4g, 88,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,58~7,75 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82~7,84 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 13,12 (s, 1H)

Bước 4

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic

Axit 2'-metoxy-5'-metyl-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic **11d** (11,2g, 39,0mmol) được hòa tan trong axit bromhydric (250ml, 40%). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và *n*-hexan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic **11e** (9,15g, hiệu suất 85,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 272 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,36 (s, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,06 (s, 1H)

Bước 5

Hydroclorua của axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-nitro-biphenyl-3-carboxylic **11e** (9,15g, 33,5mmol) được hòa tan trong 200ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 2g paladi trên cacbon và amoni format (8,45g, 134mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 30 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được axit hóa bằng dung dịch axit clohydric. Hỗn hợp này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (6,65g, hiệu suất 71,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 242 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,29 (s, 3H), 7,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H)

Bước 6

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic

Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (272mg, 0,97mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,3ml, 1mol/L) tiếp đó bổ sung từng giọt 1,3ml dung dịch natri nitrit trong nước (74mg, 1,07mmol) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Sau khi hỗn hợp này được phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (200mg, 0,88mmol), natri bicacbonat (1,22g, 14,6mmol) và 2,1ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và sau đó được hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH < 5 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và

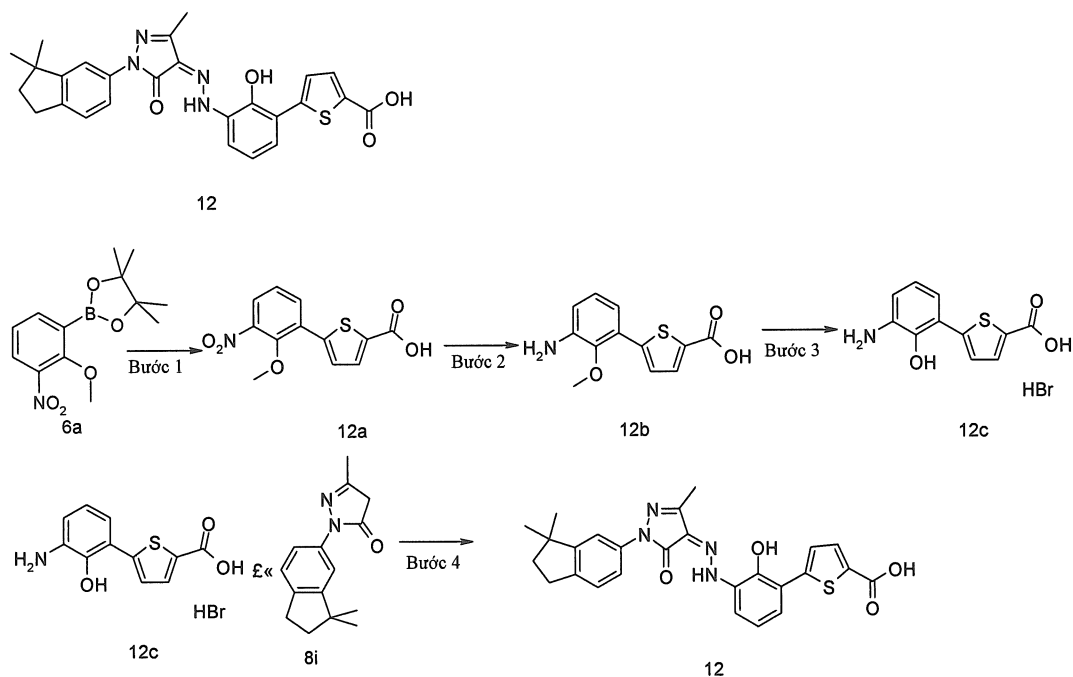
làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **11** (170mg, hiệu suất 40,2%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 481 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 7,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 13,77 (s, 1H)

Ví dụ 12

Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Bước 1

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)thiophen-2-carboxylic

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan **6a** (10g, 35,85mmol), axit 5-bromothiophen-2-carboxylic (6,68g, 32,2mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (2,07g, 1,79mmol) và natri cacbonat (7,59g, 71,6mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 200ml 1,4-dioxan và 30ml

nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 150ml nước và được điều chỉnh đến độ pH =3 bằng dung dịch axit clohydric 1N. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 50ml hỗn hợp dung môi gồm *n*-hexan/etyl axetat (thể tích:thể tích = 1/1) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)thiophen-2-carboxylic **12a** (7,7g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS *m/z* (ESI): 277,9 [M-1]

Bước 2

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)thiophen-2-carboxylic **12a** (7,7g, 27,6mmol) được hòa tan trong 300ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 500mg paladi trên cacbon và amoni format (6,96g, 110mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12b** (6,2g, hiệu suất 90,1%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 248 [M-1]

Bước 3

Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12b** (2,2g, 8,83mmol) được hòa tan trong 20ml diclometan tiếp đó là bổ sung từng giọt bo tribromua (35ml, 35,32mmol/L). Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Tiếp đó, 5ml metanol được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 100ml etyl axetat và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-

phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12c** (1,2g, hiệu suất 57,1%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 234 [M-1]

Bước 4

Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

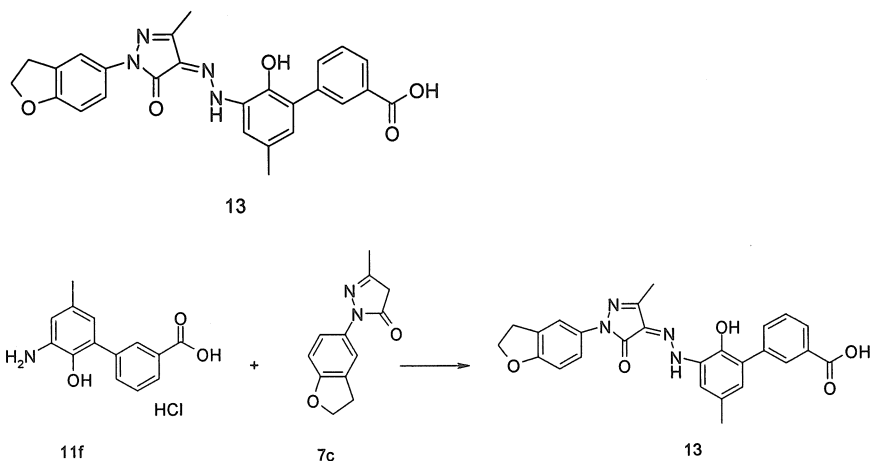
Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12c** (171mg, 0,62mmol) được hòa tan trong 3ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp đó là bổ sung từng giọt 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (47mg, 0,68mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (150mg, 0,62mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 8~9 bằng cách thêm ngắt quãng dung dịch natri bicacbonat trong nước (781mg, 9,3mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol và hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12** (48mg, hiệu suất 15,9%) ở dạng chất rắn màu cam.

MS m/z (ESI): 487 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (t, J = 8,6, 6H), 1,93 (t, J = 7,0, 2H), 2,87 (t, J = 7,0, 2H), 7,16 (m, J = 6,0, 1H), 7,27 (d, J = 4,2, 2H), 7,57 (d, J = 8,0, 1H), 7,64 (d, J = 4,0, 1H), 7,70 (t, J = 8,4, 2H), 7,75 (d, J = 4,0, 1H)

Ví dụ 13

Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic



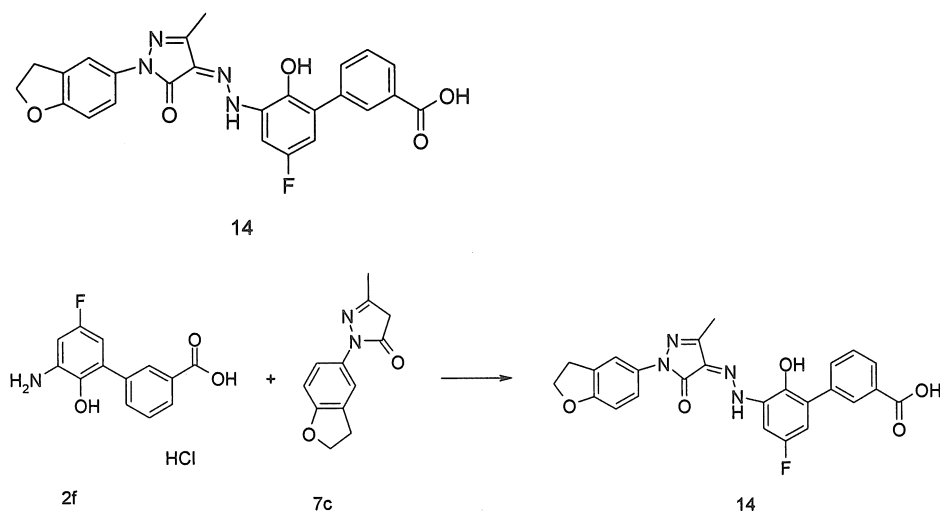
Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (287mg, 1,03mmol) được hòa tan trong 3,5ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp đó bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (78mg, 1,13mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **7c** (200mg, 0,93mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước (1,298g, 15,45mmol). Bong bóng được tạo ra được dập tắt 2ml etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và tiếp đó bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Phần cặn được rửa bằng 10ml hỗn hợp dung môi gồm diclometan/metanol (thể tích:thể tích = 1:1), và tiếp đó sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic **13** (100mg, hiệu suất 23,0%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS *m/z* (ESI): 469 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,57 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 14

Axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **2f** (219mg, 0,772mmol) được hòa tan trong 3ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (59mg, 0,85mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **7c** (150mg, 0,69mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước (1,007g, 11,57mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 15ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-

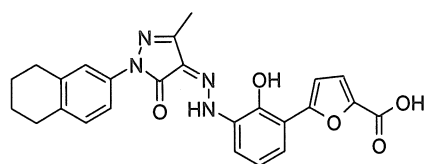
dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic
14 (65mg, hiệu suất 20,0%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 473 [M-1]

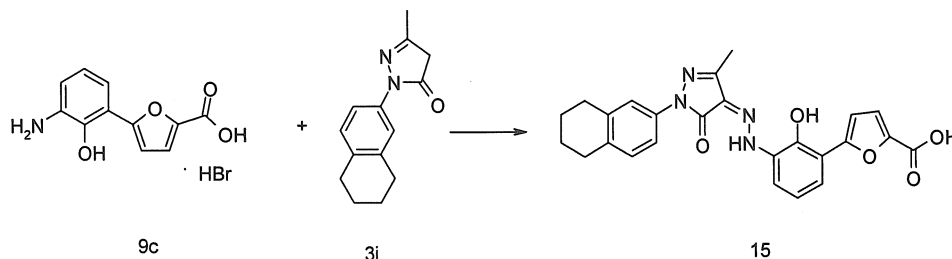
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,33 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,56 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 13,62 (s, 1H)

Ví dụ 15

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic



15



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c**

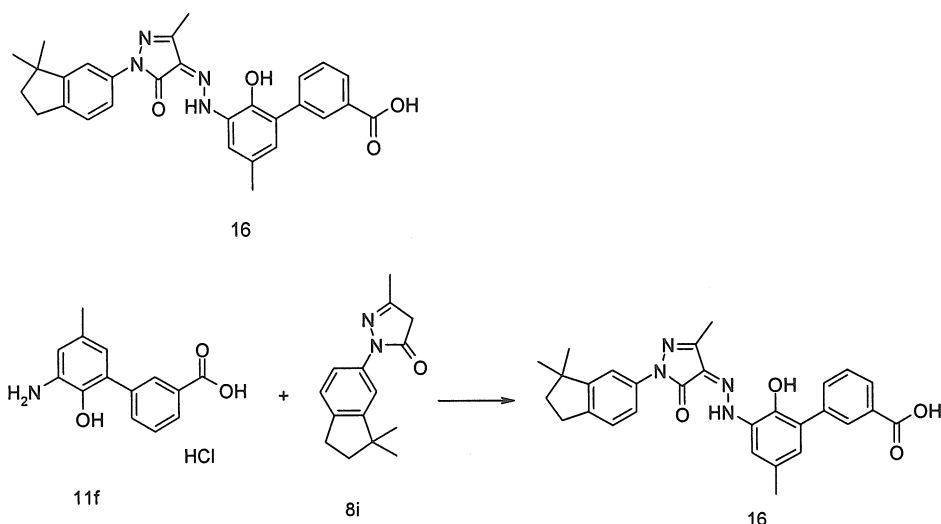
(292mg, 0,975mmol) được hòa tan trong 3,3ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,3ml dung dịch natri nitrit trong nước (74mg, 1,07mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (200mg, 0,88mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước (1,226g, 14,6mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước.

Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **15** (160mg, hiệu suất 39,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ. MS *m/z* (ESI): 457 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,76 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H)

Ví dụ 16

Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (257mg, 0,92mmol) được hòa tan trong 3,1ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước (70mg, 1,01mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (200mg, 0,83mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicarbonat trong nước (1,157g, 13,8mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua

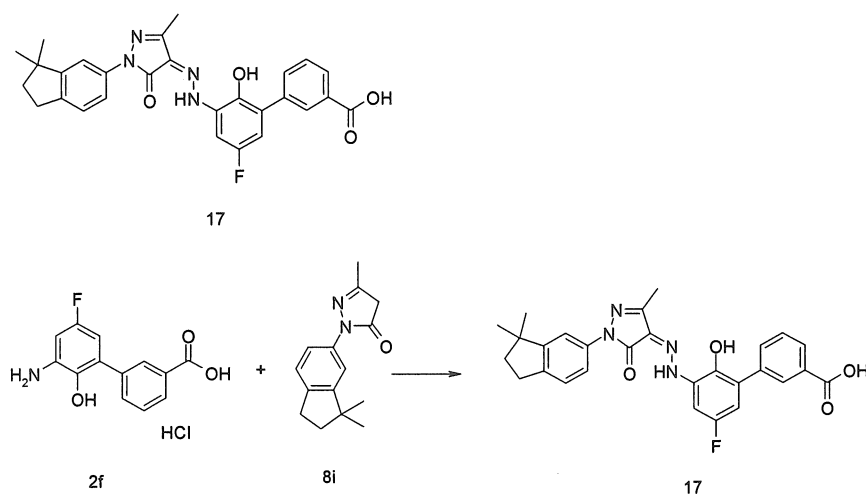
đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 30ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic **16** (160mg, hiệu suất 39,0%) ở dạng chất rắn màu cam.

MS m/z (ESI): 495 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 1,92 (t = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 13,05 (br, 1H), 13,77 (s, 1H)

Ví dụ 17

Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **2f** (200mg, 0,71mmol) được hòa tan trong 2,4ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (54mg, 0,78mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (153mg, 0,64mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước

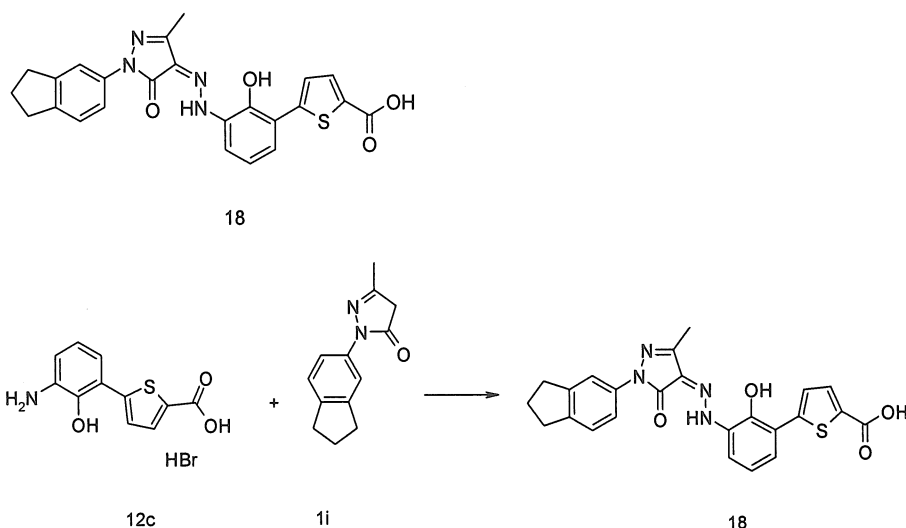
(889mg, 10,6mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **17** (120mg, hiệu suất 38,0%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 499 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 1,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 13,07 (br, 1H), 13,64 (s, 1H)

Ví dụ 18

Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic



Hydrobromua của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12c** (380mg, 1,2mmol) được hòa tan trong 3,9ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (90mg, 1,32mmol). Sau khi hỗn hợp này

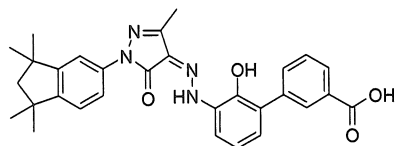
được khuấy trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (210mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước (1,51g, 18mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml dung dịch chứa 5% natri hydroxit trong nước. Các lớp được tách và sau đó lớp nước được chiết bằng diclometan (50ml×3). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic **18** (15mg, hiệu suất 3,3%) ở dạng chất rắn màu cam.

MS *m/z* (ESI): 459 [M-1]

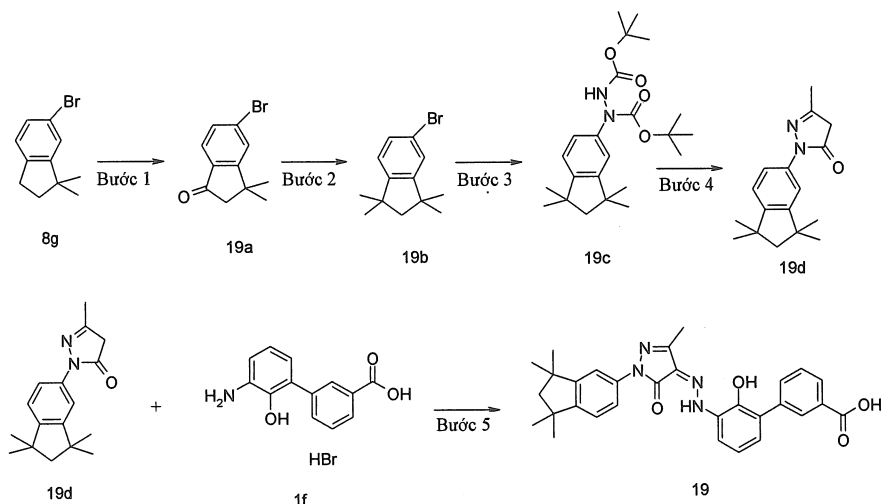
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,36-1,78 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H)

Ví dụ 19

Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



19



Bước 1

5-bromo-3,3-dimethyl-indan-1-on

6-bromo-1,1-dimethyl-indan **8g** (4g, 17,8mmol) được hòa tan trong 40ml dung dịch diclometan khan, tiếp đó là bổ sung crom oxit (280mg, 1,8mmol) và bổ sung từ từ từng giọt dung dịch *tert*-butyl hydroperoxit (19ml, 190mmol). Hệ phản ứng này được đóng kín và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau khi dung dịch phản ứng này có màu đỏ sẫm và khí tạo ra được giải phóng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này pha loãng bằng 50ml nước và chiết bằng diclometan (100ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-bromo-3,3-dimethyl-indan-1-on **19a** (3,5g, 82,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 238 [M-1]

Bước 2

5-bromo-1,1,3,3-tetramethyl-indan

Trong khi làm lạnh bằng bể đá-axetonitril, 40ml diclometan được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C tiếp đó là bổ sung titan tetraclorea (2,7ml, 24,6mmol) bằng xi lanh. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ này và dung dịch chứa kẽm dimetyl (29,3ml, 35,1mmol) trong toluen được bổ sung vào ở tốc độ để nhiệt độ phản ứng được giữ dưới -30°C . Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút và sau đó dung dịch chứa 5-bromo-3,3-dimethyl-indan-1-on **19a** (2,8g, 11,7mmol) trong 10ml diclometan được bổ

sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và tiếp đó phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-bromo-1,1,3,3-tetrametyl-indan **19b** (1,55g, 52,3%) ở dạng dầu không màu.

MS m/z (ESI): 252 [M-1]

Bước 3

Di-*tert*-butyl 1-(1,1,3,3-tetrametyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat

5-bromo-1,1,3,3-tetrametyl-indan **19b** (1,4g, 5,53mmol) được hòa tan trong 10ml tetrahydrofuran và làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trong bể đá khô-axeton. *t*-Butyllithi (4,4ml, 11,1mmol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trên và hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. Dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (1,59g, 6,92mmol) trong 10ml tetrahydrofuran được bổ sung từng giọt vào bằng phễu bổ sung áp suất không đổi. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được dập tắt bằng 5ml metanol và được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (20ml $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục di-*tert*-butyl 1-(1,1,3,3-tetrametyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **19c** (1,326g, hiệu suất 59,3%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 403 [M+1]

Bước 4

5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Di-*tert*-butyl 1-(1,1,3,3-tetrametyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **19c** (2,70g, 7,18mmol) được hòa tan trong 10ml axit axetic tiếp đó là bổ sung 13ml axit trifloaxetic. Sau khi hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, etyl axetoaxetat (502mg, 3,86mmol) được bổ sung

vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C và phản ứng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ axit axetic. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (20ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **19d** (130mg, hiệu suất 13,6%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

MS m/z (ESI): 269 [M+1]

Bước 5

Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic

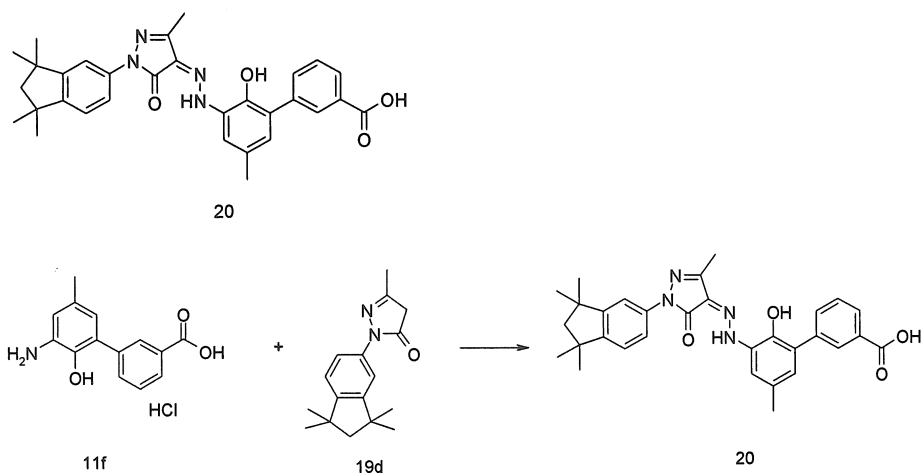
Axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **1f** (172mg, 0,56mmol) được hòa tan trong 1,9ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,7ml dung dịch natri nitrit trong nước (42mg, 0,61mmol) và 5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **19d** (135mg, 0,5mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat bão hòa (700mg, 8,33mmol) tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **19** (75mg, hiệu suất 29,4%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 509 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (m, 12H), 1,92 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 13,10 (br, 1H), 13,78 (s, 1H)

Ví dụ 20

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (155mg, 0,56mmol) được hòa tan trong 1,9ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước (42mg, 0,61mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **19d** (135mg, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat trong nước (700mg, 8,33mmol). Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 30ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-

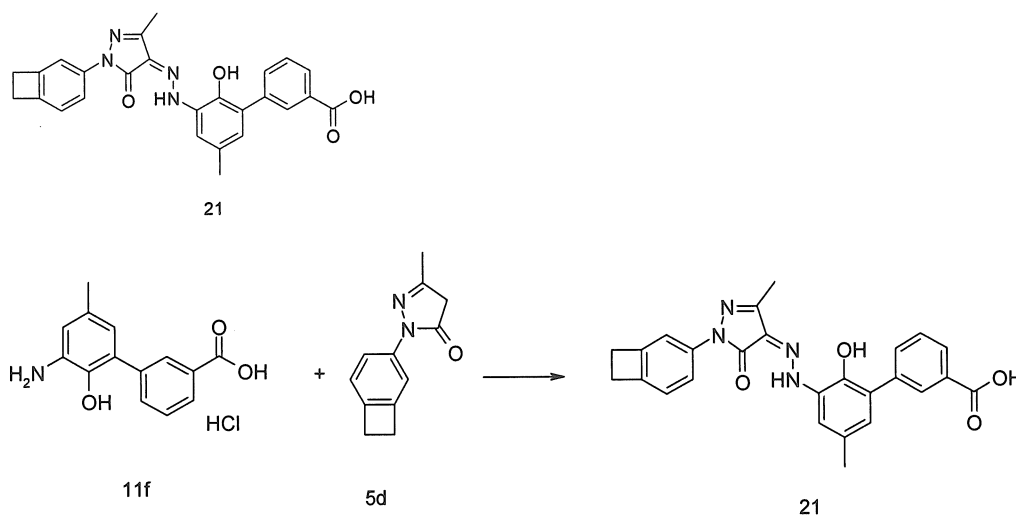
tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **20** (50mg, hiệu suất 19,1%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 523 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (m, 12H), 1,92 (s, 2H), 2,35 (m, 6H), 7,00 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 13,05 (br, 1H), 13,78 (s, 1H)

Ví dụ 21

axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (311mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (84mg, 1,22mmol) và 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (200mg, 1mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1,4g, 16,7mmol) tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được

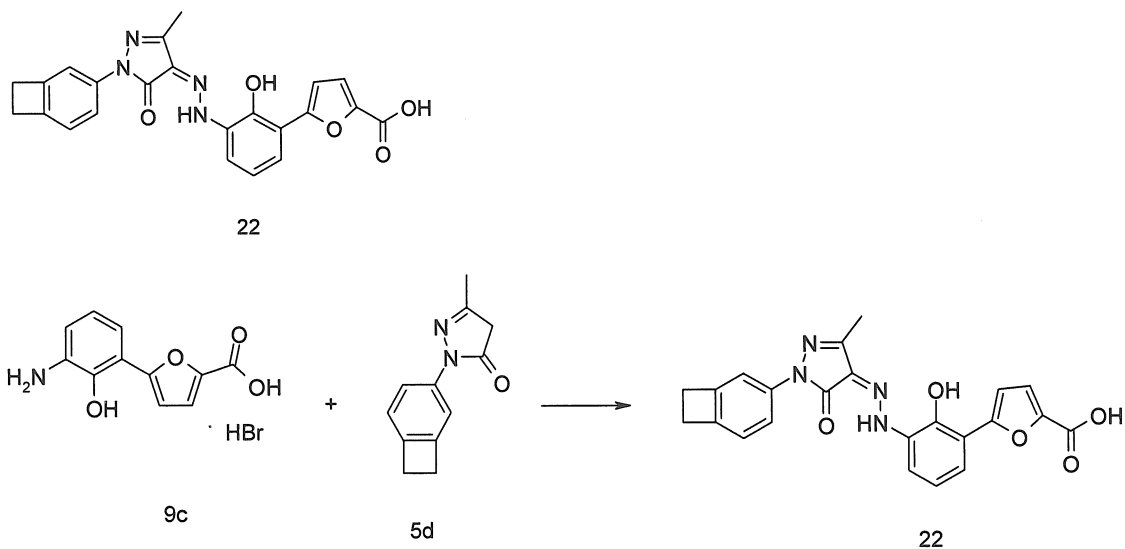
lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic **21** (330mg, hiệu suất 72,7%) ở dạng chất rắn màu cam.

MS m/z (ESI): 453 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,34 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 13,75 (s, 1H)

Ví dụ 22

Axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-furan-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (333mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp đó là bổ sung 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (84mg, 1,22mmol) và 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (200mg, 1mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicarbonat bão hòa (1,4g, 16,7mmol), tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được

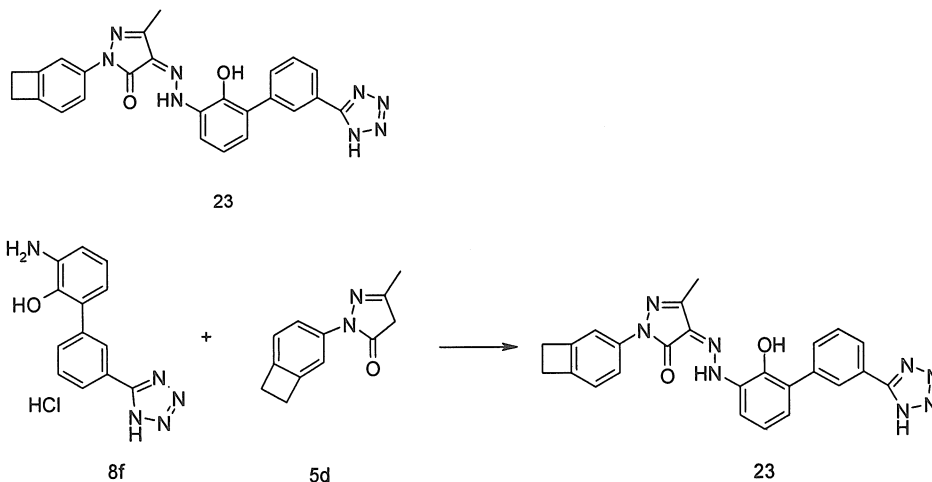
theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-furan-2-carboxylic **22** (275mg, hiệu suất 63,9%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 429 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 13,71 (s, 1H)

Ví dụ 23

2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on



3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua **8f** (321mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (200mg, 1mmol), natri bicacbonat (1,69g, 20mmol) và 3ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu

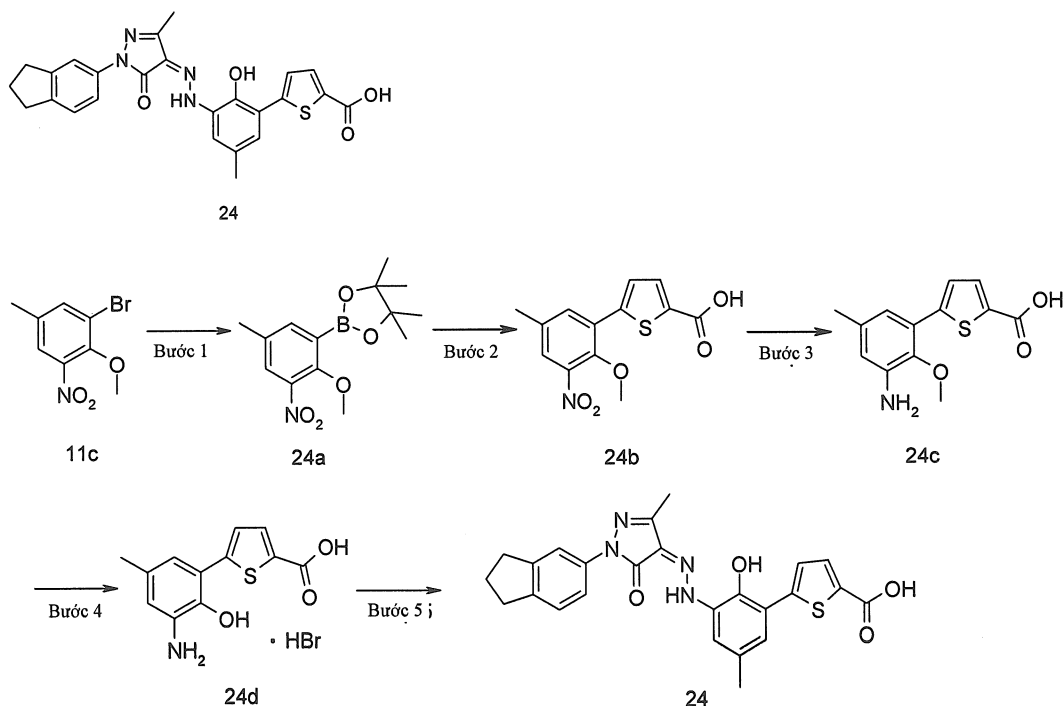
ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và tiếp đó hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **23** (150mg, hiệu suất 32.3%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS *m/z* (ESI): 463 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,34 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 7,18 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 9,71 (br, 1H), 13,77 (br, 1H)

Ví dụ 24

Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic



Bước 1

2-(2-metoxy-5-metyl-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

3-bromo-2-metoxy-5-metyl-nitrobenzen **11c** (20g, 81,3mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan (30,9g, 112mmol) được

hòa tan trong 400ml ete dimetyl tiếp đó là bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (3,3g, 4,06mmol) và kali axetat (19,9g, 203mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2-metoxi-5-metyl-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **24a** (13,1g, 57,1%) là dầu màu vàng.

MS m/z

Bước 2

Axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)thiophen-2-carboxylic

2-(2-metoxi-5-metyl-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **24a** (4,0g, 14,5mmol), axit 5-bromothiophen-2-carboxylic (1,0g, 4,8mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,276g, 0,24mmol) và natri cacbonat (1,01g, 9,6mmol) được hòa tan trong 30ml 1,4-dioxan và 10ml nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong nước. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ tetrakis(triphenylphosphin)paladi và nước lọc được chiết bằng etyl axetat. Lốp nước được axit hóa để tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa này được hòa tan trong etyl axetat, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)thiophen-2-carboxylic **24b** (1,03g, 73,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 291,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,41 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,73~7,79 (m, 3H), 8,00 (m, 1H), 13,20 (br, 1H)

Bước 3

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

Axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)thiophen-2-carboxylic **24b** (0,29g, 1mmol) được hòa tan trong 30ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 0,06g

paladi trên cacbon và amoni format (0,25g, 4mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 45 phút. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **24c** (0,26g, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu xanh lá cây.

MS m/z (ESI): 261,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,18 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 6,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 4$ Hz, 1H)

Bước 4

Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **24c** (0,26g, 1mmol) được hòa tan trong 20ml diclometan tiếp đó là bổ sung bo tribromua (5ml, 35,32mmol/L). Hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 30ml etyl axetat và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **24d** (0,15g, hiệu suất 45,5%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 247,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2,29 (s, 3H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 4$ Hz, 1H)

Bước 5

Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic

Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **24d** (138mg, 0,42mmol) được hòa tan trong 1,5ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này

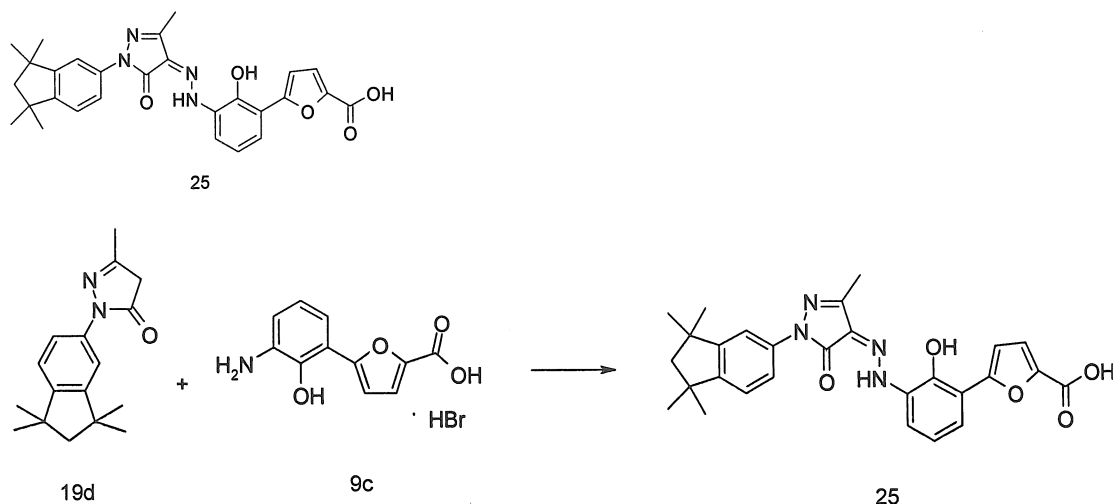
phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (81mg, 0,38mmol), natri bicacbonat (527mg, 6,27mmol) và 2ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và sau đó hòa tan trong 10ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic **24** (30mg, hiệu suất 16,7%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 473 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,03 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 9,78 (s, 1H), 13,72 (br, 1H)

Ví dụ 25

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic



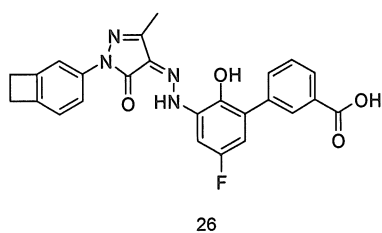
Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (124mg, 0,41mmol) được hòa tan trong 1,4ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (32mg, 0,45mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy

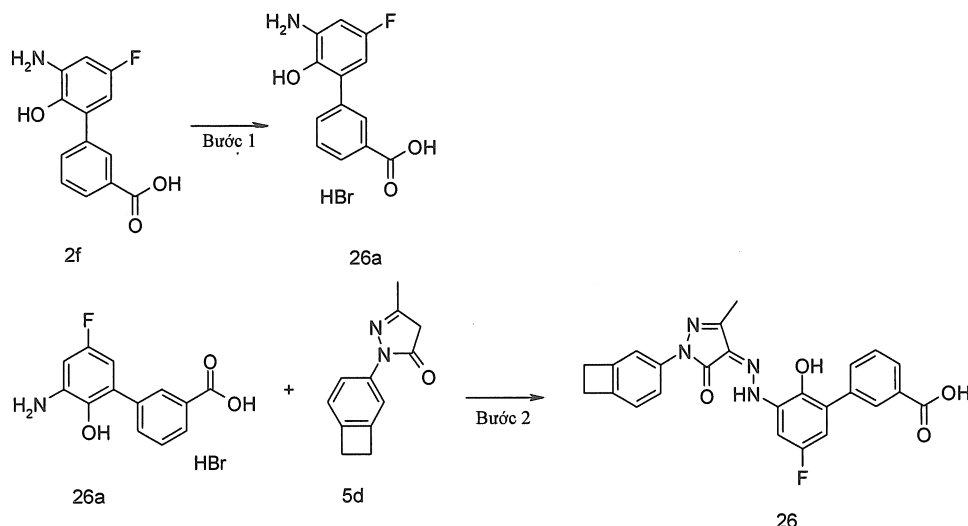
trong 20 phút, 5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **19d** (100mg, 0,37mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 10ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **25** (22mg, hiệu suất 11,9%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (m, 12H), 1,92 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 7,15 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H)

Ví dụ 26

Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic





Bước 1

Axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua

20ml axit bromhydric được bổ sung từng giọt vào axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **2f** (500mg, 1,92mmol) thu được từ Bước 5 của Ví dụ 2 để tạo ra chất kết tủa trắng. Dung dịch phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm, và sau đó dung dịch này trở nên trong. Cuối cùng, màu của dung dịch phản ứng này là màu nâu. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu mà được hòa tan trong 20ml etyl axetat. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **26a** (344mg, hiệu suất 54,8%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 248 [M+1]

Bước 2

Axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

Axit 3'-amino-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **26a** (328mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp đó là bổ sung 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (84mg, 1,22mmol) và 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (200mg, 1mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri

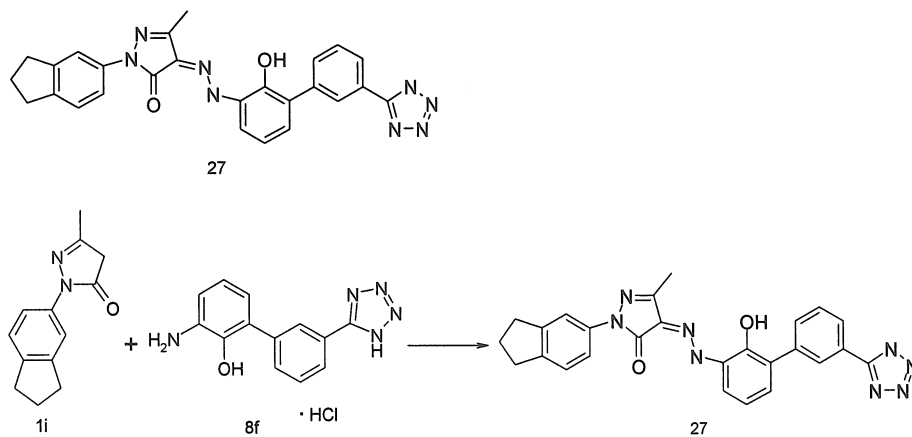
bicacbonat bão hòa (1,4g, 16,7mmol), tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và tiếp đó bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-floro-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **26** (335mg, hiệu suất 73,1%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 457 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,32 (s, 3H), 3,22 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 13,60 (s, 1H)

Ví dụ 27

4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on



3-amino-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-2-ol hydroclorua **8f** (188mg, 0,74mmol) được hòa tan trong 4ml dung dịch axit clohydric 2N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (57mg, 0,82mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 30 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (159mg, 0,74mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri

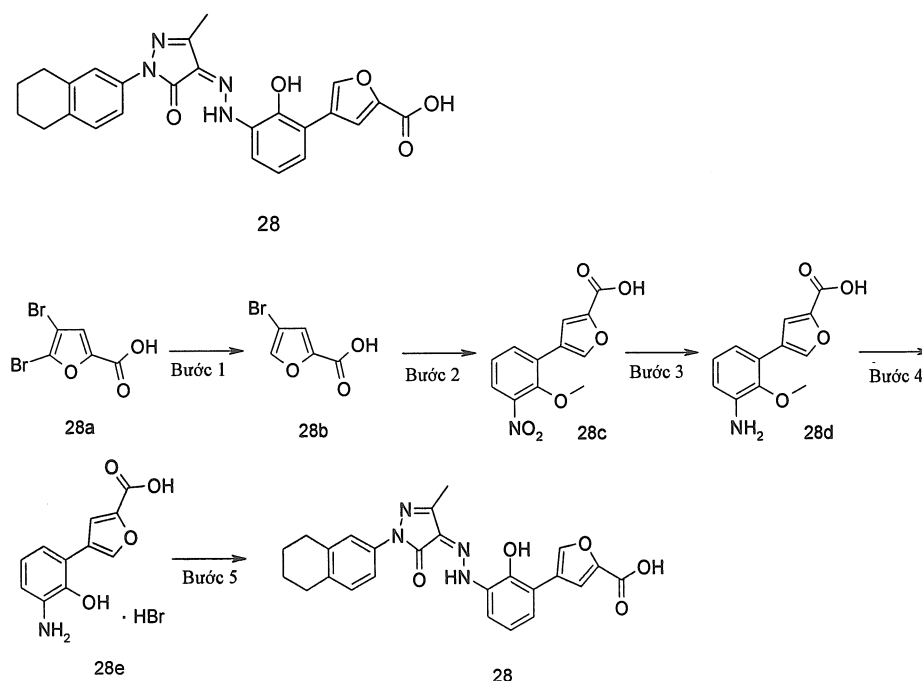
bicacbonat bão hòa, tiếp đó là bổ sung 0,5ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong dung dịch natri hydroxit trong nước (3N). Hỗn hợp này được rửa 3 lần bằng diclometan. Các lớp được tách và tiếp đó lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch axit clohydric 2N để tạo ra một lượng lớn chất kết tủa. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4-{[2-hydroxy-3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **27** (67mg, hiệu suất 18,8%) ở dạng chất rắn màu cam.

MS m/z (ESI): 477,2 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,03 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (m, 5H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,73 (br, 1H), 13,77 (s, 1H)

Ví dụ 28

axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic



Bước 1

Axit 4-bromo-furan-2-carboxylic

Hỗn hợp gồm axit 4,5-dibromo-furan-2-carboxylic **28a** (5,5g, 20,3mmol) và 18ml amoni hydroxit được bổ sung vào 63ml nước tiếp đó là bổ sung bột kẽm (1,46g, 22,33mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3 bằng dung dịch axit clohydric (1N) để tạo ra một lượng lớn chất kết tủa. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng *n*-hexan (15ml×4) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-bromo-furan-2-carboxylic **28b** (3,2g, hiệu suất 83,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* (ESI): 188,7 [M-1]

Bước 2

Axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (4g, 14,34mmol), axit 4-bromo-furan-2-carboxylic **28b** (2,18g, 11,47mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (829mg, 0,717mmol) và kali cacbonat (3,96g, 28,68mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 80ml 1,4-dioxan và 30ml nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3 bằng dung dịch axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat (80ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **28c** (3,42g, hiệu suất 90,7%) ở dạng dầu màu nâu.

MS *m/z* (ESI): 261,8 [M-1]

Bước 3

Axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic

Axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **28c** (500mg, 1,9mmol) được hòa tan trong 15ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 100mg paladi trên cacbon và amoni format (429mg, 7,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia

nhật đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **28d** (325mg, hiệu suất 73,4%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 231,8 [M-1]

Bước 4

Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua

Axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic **28d** (325mg, 1,4mmol) được hòa tan trong 5ml diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt bo tribromua (2,8ml, 5,6mmol). Hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. 5ml metanol được bổ sung vào và tiếp đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 10ml etyl axetat và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **28e** (174mg, hiệu suất 57,1%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 217,7 [M-1]

Bước 5

Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic

Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **28e** (170mg, 0,57mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,9ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,7ml dung dịch natri nitrit trong nước (43mg, 0,63mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (116mg, 0,51mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và tiếp đó 15ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =2~3 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc

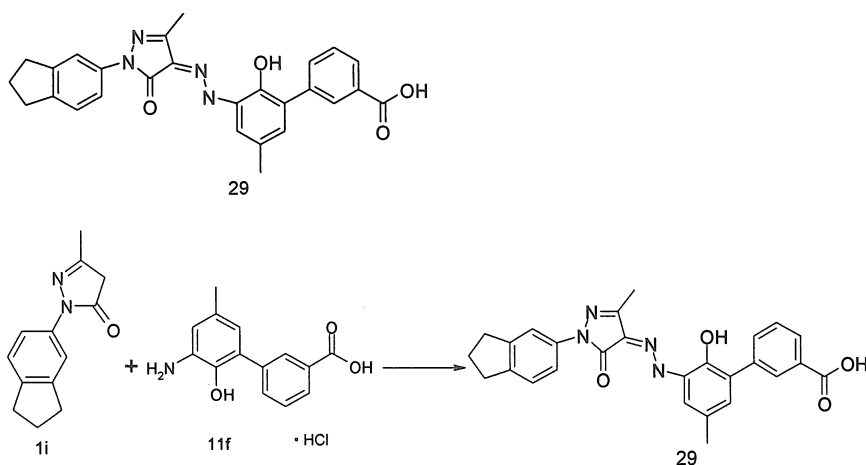
và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **28** (13mg, hiệu suất 5,5%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 456,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,75 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,68 (br, 1H), 13,73 (br, 1H)

Ví dụ 29

Axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (346mg, 1,07mmol) được hòa tan trong axit clohydric (5ml, 2mol/L) trong khi làm lạnh bằng nước đá, tiếp đó là bổ sung 2ml dung dịch natri nitrit trong nước (81mg, 1,17mmol) vào. Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 30 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (229mg, 1,07mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 5ml etanol. Hỗn hợp này phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etanol. Nước lọc được đổ vào hỗn hợp gồm đá và nước. Hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc để tạo ra chất kết tủa. Hỗn

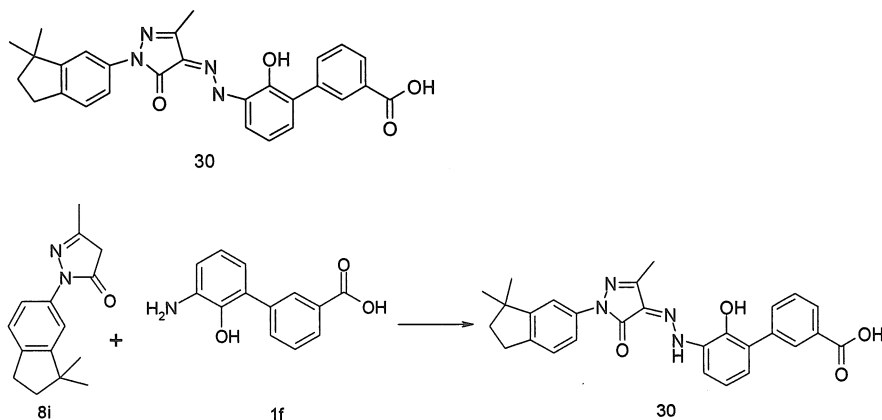
hợp này được lọc và bánh lọc được rửa ba lần bằng etyl axetat, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-3'-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic **29** (75mg, hiệu suất 15%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 467,2 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,01 (m, 2H), 2,35 (m, 6H), 2,88 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,70 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,42 (br, 1H), 13,03 (br, 1H), 13,77 (s, 1H)

Ví dụ 30

Axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-drazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **1f** (310mg, 1,0mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,4ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước (73mg, 1,05mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 10 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (218mg, 0,9mmol), natri bicacbonat (1,26g, 15mmol) và 4,4ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 20ml nước và tiếp đó hòa tan trong 20ml nước. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH < 5 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-

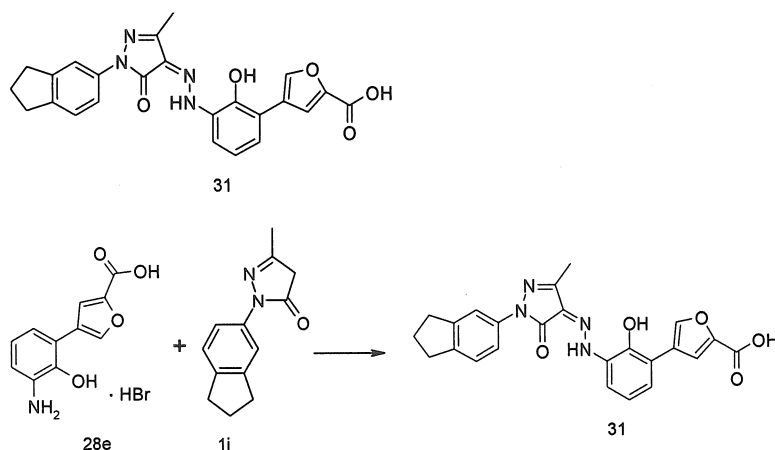
pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **30** (500mg, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 509,1 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (m, 6H), 1,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,68 (s, 1H)

Ví dụ 31

Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic



Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **28e** (170mg, 0,57mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,9ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,7ml dung dịch natri nitrit trong nước (43mg, 0,63mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (109mg, 0,51mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 15ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 2~3 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc, được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat, và sau đó làm khô để tạo ra hợp

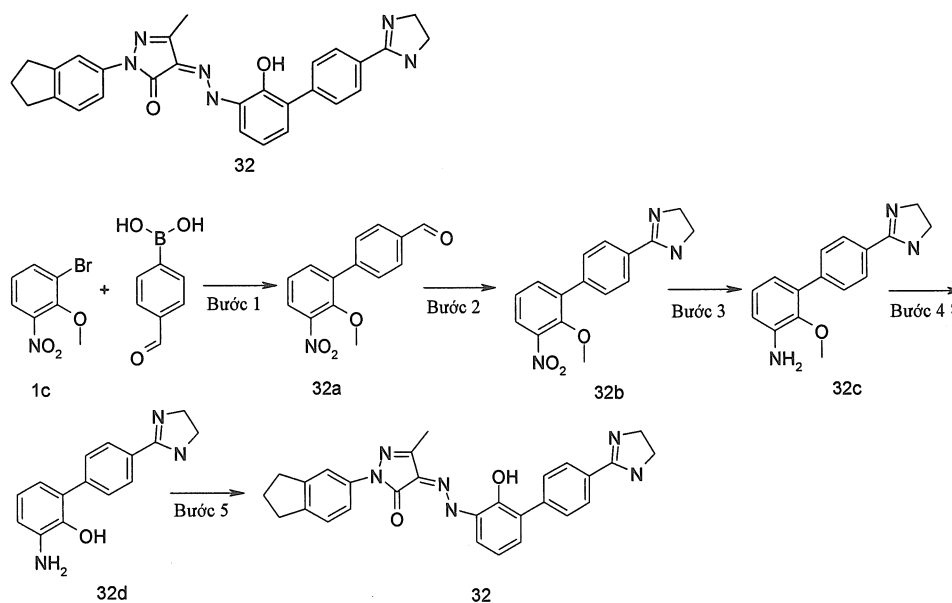
chất nêu ở đề mục axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic **31** (83mg, hiệu suất 36,7%) ở dạng chất rắn màu đen.

MS m/z (ESI): 442,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,08 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 13,22 (br, 1H), 13,74 (s, 1H)

Ví dụ 32

4-{[4'-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-hydroxy-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on



Bước 1

3'-nitro-2'-metoxy-biphenyl-4-carbaldehyt

Dung dịch chứa 60ml 1,4-dioxan và 10ml nước được bổ sung axit 4-formylphenylboronic vào (3,0g, 0,02mol), tiếp theo là bổ sung 1-bromo-2-methoxy-3-nitro-benzen **1c** (4,64g, 0,02mol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,15g, 1mmol) và natri cacbonat (4,24g, 0,04mol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 3'-nitro-

2'-metoxy-biphenyl-4-carbaldehyt **32a** (4,1g, 80,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2

2-(2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol

Dung dịch chứa 3'-nitro-2'-metoxy-biphenyl-4-carbaldehyt **32a** (4,0g, 15,5mmol) trong 40ml diclometan đang được khuấy, trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, được bổ sung 1,2-diaminoetan (981mg, 16,3mmol) vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ nữa, 1-bromo-pyrolidin-2,5-dion (2,91g, 16,33mmol) được bổ sung vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, bể nước đá được lấy ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-[(2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-4-yl)]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32b** (4,0g, 86,9%) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 298,1 [M + 1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,11 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (1H, dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6), 7,87 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,79 (1H, m), 7,49 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 4,04 (4H, m), 3,47 (3H, s)

Bước 3

2-(2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol

Dung dịch chứa 2-[(2'-metoxy-3'-nitro-biphenyl-4-yl)]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32b** (1,5g, 5,05mmol) trong 30ml metanol đang được khuấy, được bổ sung amoni format vào (1,28g, 20,2mmol), tiếp đó bổ sung paladi trên cacbon (200 mg). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32c** (1,1g, 81,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 268,2 [M + 1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (2H, s), 7,96 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,75 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz), 3,80 (4H, m), 3,47 (3H, s)

Bước 4

2-(2'-hydroxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol

2-(2'-metoxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32c** (1,1g, 4,1mmol) được hòa tan trong 50ml diclometan ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó là bổ sung dung dịch chứa bo tribromua trong diclometan (1 N, 16,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và sau đó dập tắt bằng metanol. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 10ml etyl axetat và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (5ml $\times$ 2) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2'-hydroxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32d** (900mg, 89,6%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 254,3 [M + 1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,23 (2H, m), 7,01 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,65 (1H, m), 6,62 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz), 6,36 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,03 (4H, m)

Bước 5

4-{{[4'-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-hydroxy-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

2-(2'-hydroxy-3'-amino-biphenyl-4-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol **32d** (334mg, 1,11mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,7ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (214mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 5ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi

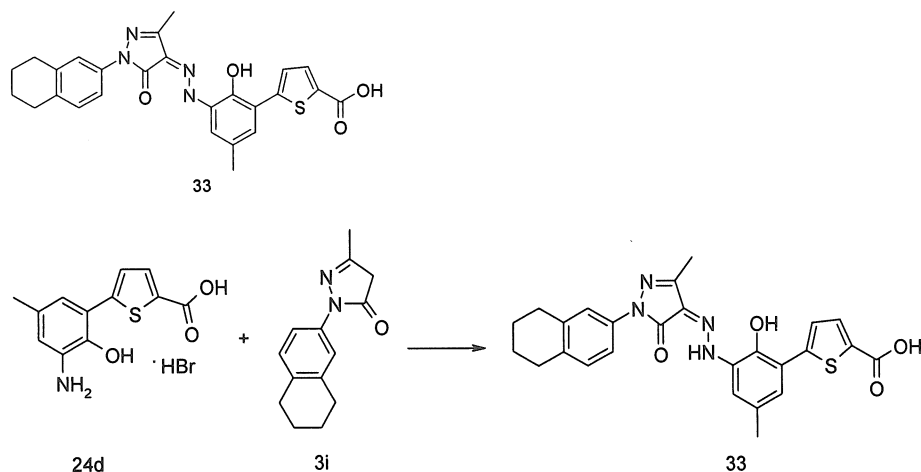
bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 30ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc để tạo ra chất kết tủa. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 4-{[4'-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-hydroxy-biphenyl-3-yl]-hydrazono}-2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **32** (145mg, hiệu suất 30,3%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS *m/z* (ESI): 476,9 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,02 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 4,00 (s, 4H), 6,88 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,90 (m, 5H), 8,18 (s, 1H)

Ví dụ 33

Axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **24d** (366mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (228mg, 1mmol), natri bicacbonat (1,4g, 16,67mmol) và 2ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết

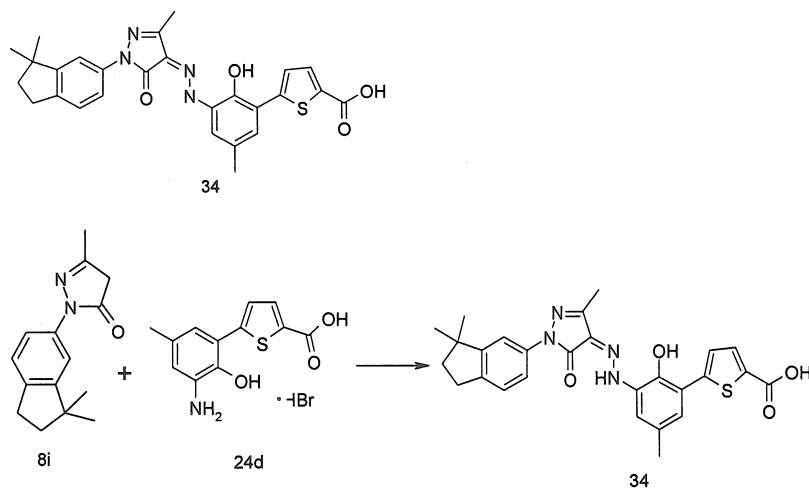
nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 30ml nước water. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **33** (88mg, hiệu suất 18,09%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 486,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,75 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,07 (br, 1H), 13,70 (s, 1H)

Ví dụ 34

axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **24d** (366mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (242mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Khi hoàn thành việc bổ sung, bể nước đá được lấy ra. Hỗn hợp phản

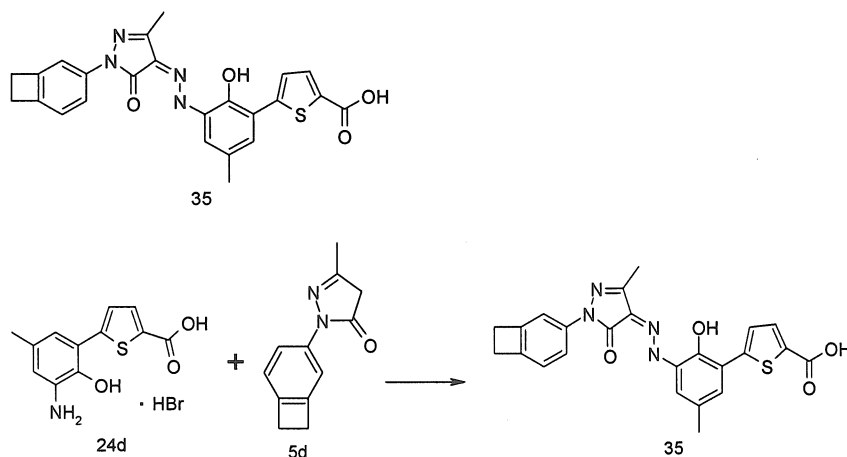
ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 30ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **34** (308mg, hiệu suất 61,4%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 500,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 1,93 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 9,82 (br, 1H), 13,06 (s, 1H), 13,71 (br, 1H).

Ví dụ 35

Axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **24d** (366mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (200mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được

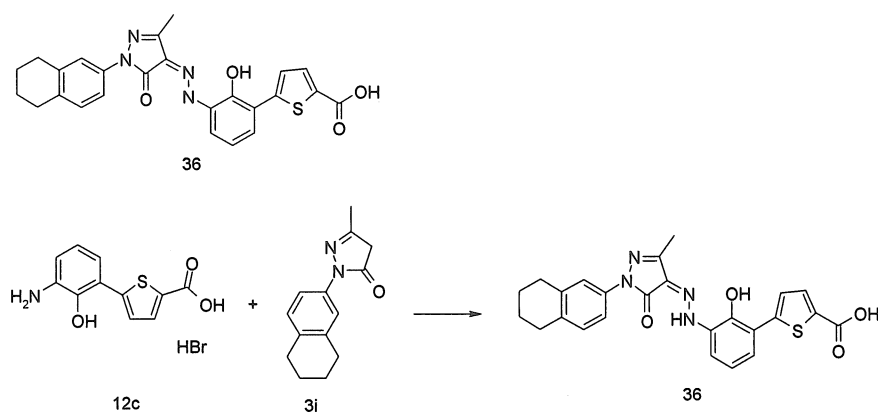
điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Tiếp đó, bề nước đã được bỏ ra và hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 30ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 6ml diclometan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-5-metyl-phenyl}-thiophen-2-carboxylic **35** (306mg, hiệu suất 66,5%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 459,2 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,33 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 2H)

Ví dụ 36

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **12c** (351mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bề nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (228mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các bong bóng được tạo ra

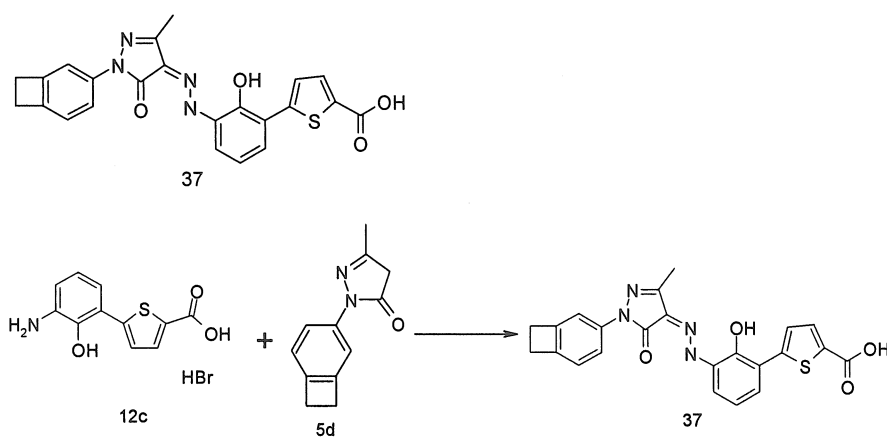
được đập tắt bằng 2ml etanol. Phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 30ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **36** (30mg, hiệu suất 6,3%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 472,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,74 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H)

Ví dụ 37

Axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-thiophen-2-carboxylic



axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **12c** (298mg, 0,94mmol) được hòa tan trong 3,1ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,3ml dung dịch natri nitrit trong nước (72mg, 1,04mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trienyl-3-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **5d** (170mg, 0,85mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Các bong bóng được

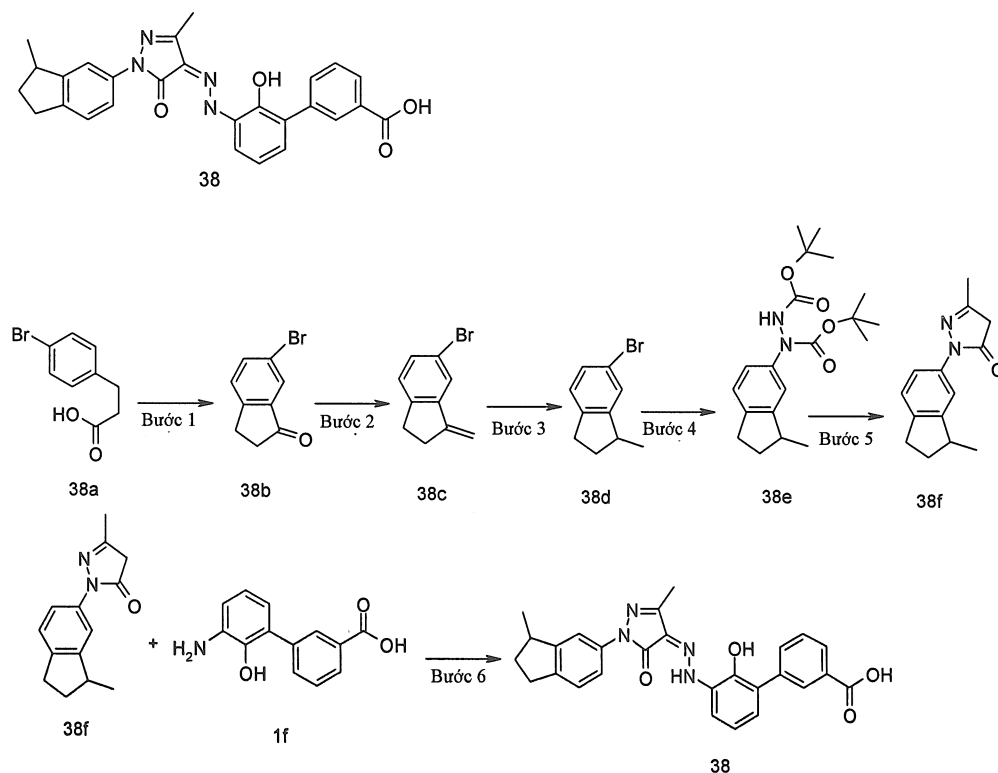
tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 30ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và được lọc. Bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{3-[N'-(1-bixyclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-2-hydroxy-phenyl}-thiophen-2-carboxylic 37 (57mg, hiệu suất 15,01%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 444,5 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,31 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H)

Ví dụ 38

Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

6-bromo-indan-1-on

Bình dung tích 250ml được bổ sung axit 3-(4-bromo-phenyl)-propionic **38a** (20,6g, 90mmol, ABCR) và làm khô trong chân không trong 20 phút tiếp đó là bổ sung 110ml diclometan khan trong môi trường nitơ và tiếp đó là thionyl clorua (20ml, 276mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn dung môi tiếp đó là bổ sung 100ml diclometan vào và tiếp đó nhôm triclorua (24,5g, 25,8mmol) được bổ sung vào. Khí tạo ra được giải phóng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được đổ vào 200g đá để tạo ra một lượng lớn chất kết tủa và được lọc qua silicagel. Nước lọc được tách và lớp nước được chiết bằng 30ml diclometan. Dịch chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-indan-1-on **38b** (18,34g, hiệu suất 96,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 210 [M-1]

Bước 2

6-bromo-1-metylen-indan

Metytriphenyl phosphoni bromua (4,56g, 12,76mmol) được hòa tan trong 25ml tetrahydrofuran tiếp đó là bổ sung kali *tert*-butoxit (1,5g, 13,4mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút và được sử dụng trong phản ứng sau.

6-bromo-indan-1-on **38b** (898mg, 4,25mmol) được hòa tan trong 5ml tetrahydrofuran kết hợp với việc khuấy trộn, tiếp đó là bổ sung hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi dập tắt bằng cách bổ sung 25ml nước. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (25ml×4). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml×2), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-1-metylene-indan **38c** (830mg, hiệu suất 93,4%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 208 [M-1]

Bước 3

6-bromo-1-metyl-indan

6-bromo-1-metylen-indan **38c** (4,91g, 23,5mmol) được hòa tan trong ethyl axetat tiếp đó là bổ sung paladi trên cacbon (0,98g). Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường hydro. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-1-metyl-indan **38d** (3,11g, hiệu suất 62,7%) ở dạng dầu không màu.

MS m/z (ESI): 209,8 [M-1]

Bước 4

Di-*tert*-butyl 1-(3-metyl-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat

n-Butyllithi (8,6ml, 13,76mmol) được bổ sung vào bình ba cổ trong môi trường argon. Trong khi làm lạnh bằng bể đá-axeton, 8ml tetrahydrofuran, 6-bromo-1-metyl-indan **38d** (1,32g, 6,26mmol) lần lượt được bổ sung vào kết hợp với việc khuấy trộn. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng trong bể đá khô-axeton trong 2 giờ tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (1,87g, 8,14mmol) trong 10ml tetrahydrofuran. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa và bể đá-axeton được bỏ ra. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng cách bổ sung 20ml dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (25ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml×2), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục di-*tert*-butyl 1-(3-metyl-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **38e** (1,05g, hiệu suất 46,7%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 362,6 [M+1]

Bước 5

5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Di-*tert*-butyl 1-(3-metyl-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **38e** (1,05g, 2,9mmol) được hòa tan trong 16ml hỗn hợp dung môi gồm etanol và nước (thể tích:thể tích =5:3) kết hợp với việc khuấy trộn, tiếp theo là bổ sung lần lượt ethyl axetoacetat (0,377ml, 2,9mmol) và 1,45ml dung dịch axit clohydric 6N. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong 1,5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol. Lọc nước được chiết bằng diclometan (15ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **38f** (103mg, hiệu suất 15,6%) là dầu màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 229,3 [M+1]

Bước 6

Axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic

Axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **1f** (344mg, 1,1mmol) được hòa tan trong 3,7ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp đó là bổ sung 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol) và 5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **38f** (228mg, 1mmol). Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 30ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và lọc. Bánh lọc được làm khô và tiếp đó 10ml hỗn hợp dung môi gồm diclometan/metanol (thể tích:thể tích = 50:1) được bổ sung vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng diclometan (2ml×3) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-3'-{N'-[3-metyl-1-(3-

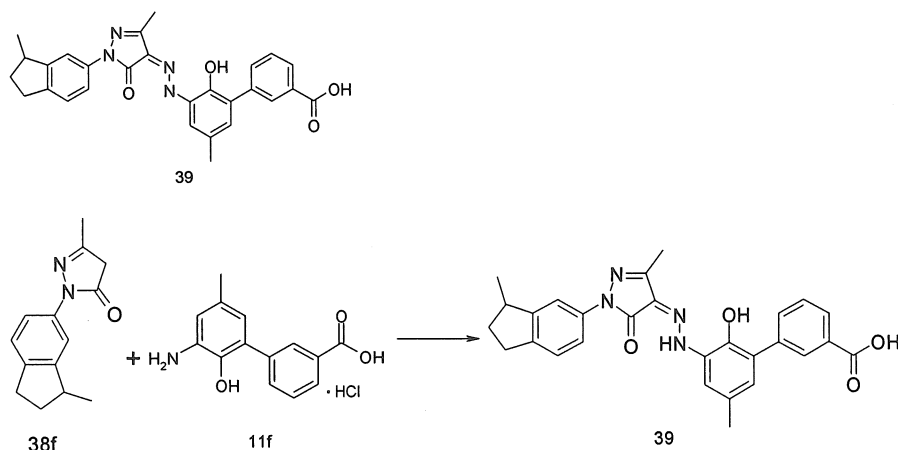
metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **38** (300mg, hiệu suất 64,1%) ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 466,9 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,69 (br, 1H), 13,06 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 39

Axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic



axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (360mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **38f** (228mg, 1,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước, tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 30ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô tiếp đó là bổ

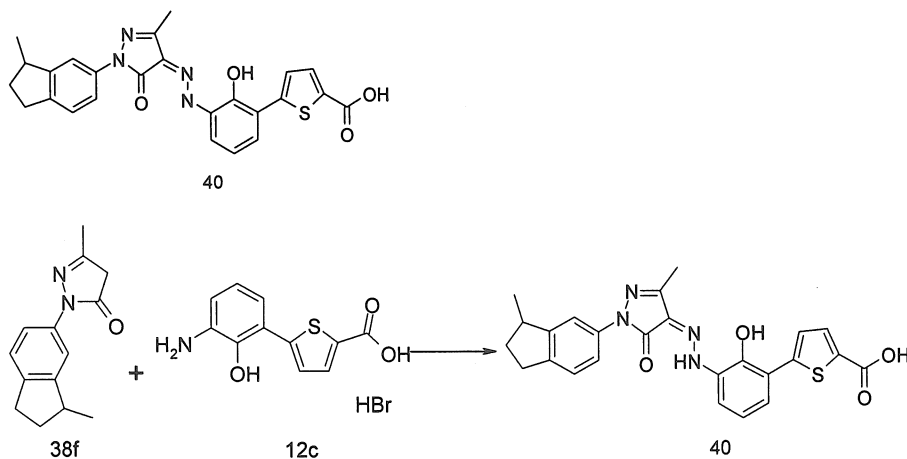
sung 10ml diclometan. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và lọc. Bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2'-hydroxy-5'-metyl-3'-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-biphenyl-3-carboxylic **39** (240mg, hiệu suất 49,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 480,9 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,29 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 9,40 (br, 1H), 13,03 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 40

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **12c** (351mg, 1,11mmol) được hòa tan trong 3,7ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **38f** (228mg, 1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Tiếp đó, các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ

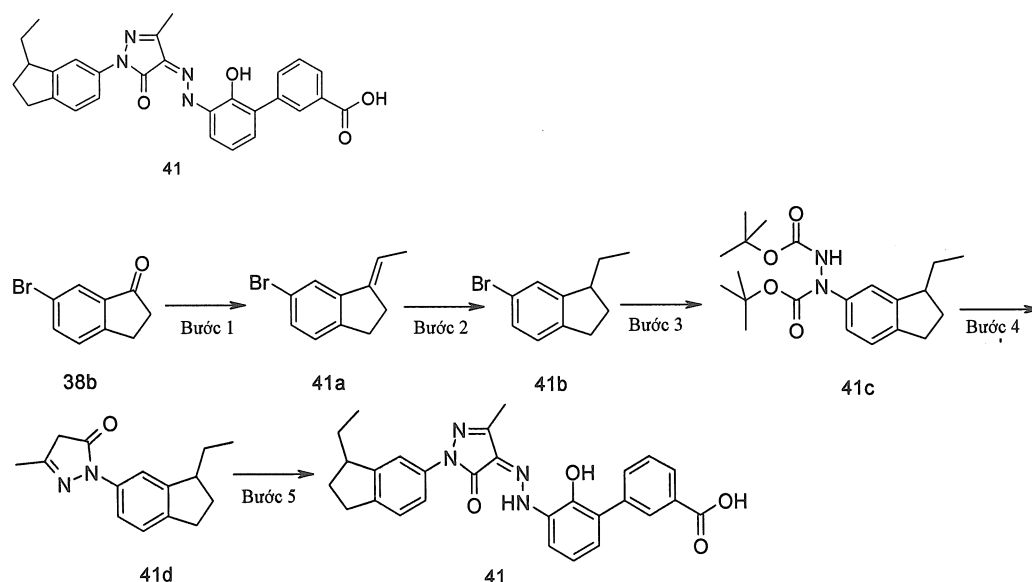
trong phòng và phản ứng trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 30ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô, và tiếp đó được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **40** (90mg, hiệu suất 19,0%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 472,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,26 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 5H), 10,09 (br, 1H), 13,71 (br, 1H)

Ví dụ 41

Axit 3'-{N'-[1-(3-etyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Bước 1

6-bromo-1-etyliden-indan

(Etyl)triphenylphosponi bromua (14,5g, 39,1mmol) được hòa tan trong 75ml tetrahydrofuran tiếp đó là bổ sung kali *tert*-butoxit (5,29g, 47,3mmol) ở

nhệt độ trong phòng. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch chứa 6-bromo-indan-1-on **38b** (3,39g, 18,6mmol) trong 25ml tetrahydrofuran được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ nữa. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được dập tắt bằng 150ml nước và tiếp đó hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (50ml×4). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa (45ml×2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-1-etyliden-indan **41a** (3,07g, 74%) ở dạng dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 221,8 [M-1]

Bước 2

6-bromo-1-etyl-indan

6-bromo-1-etyliden-indan **41a** (3,07g, 13,7mmol) được hòa tan trong 80ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung paladi trên cacbon (0,61g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được hydro hóa trong 5 giờ trong bình hydro hóa dưới áp suất hydro 3 atm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (10ml×3). Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-1-etyl-indan **41b** (2,75g, 88,7%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

MS m/z (ESI): 224 [M-1]

Bước 3

Di-tert-butyl 1-(3-etyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat

Trong khi làm lạnh bằng bể đá-axeton, dung dịch chứa 6-bromo-1-etyl-indan **41b** (2,52g, 11,2mmol) trong 15ml tetrahydrofuran được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa *t*-butyllithi trong xyclohexan (18,1ml, 1,3N) trong môi trường argon. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong bể đá khô-axeton. Dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat trong 15ml tetrahydrofuran được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ này. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ nữa

trong bể đá khô-axeton. Tiếp đó, bể đá khô-ethanol được bỏ ra. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng cách bổ sung 25ml dung dịch amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (30ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục di-*tert*-butyl 1-(3-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **41c** (3,43g, 81,5%) ở dạng dầu màu nâu.

Bước 4

2-(3-ethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Di-*tert*-butyl 1-(3-ethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **41c** (3,43g, 9,1mmol) được hòa tan trong 50ml hỗn hợp dung môi gồm ethanol/nước (thể tích:thể tích =3:2) tiếp đó là bổ sung este của axit 3-oxo-butanoic etyl (1,18g, 9,1mmol) và 4,55ml axit clohydric (6N). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và phản ứng trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ ethanol và tiếp đó được chiết bằng diclometan (15ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(3-ethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **41d** (0,712g, 39,8%) ở dạng dầu màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 243,2 [M + 1]

Bước 5

Axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic

Axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic hydrobromua **1f** (285mg, 0,92mmol) được hòa tan trong 3,1ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit trong nước

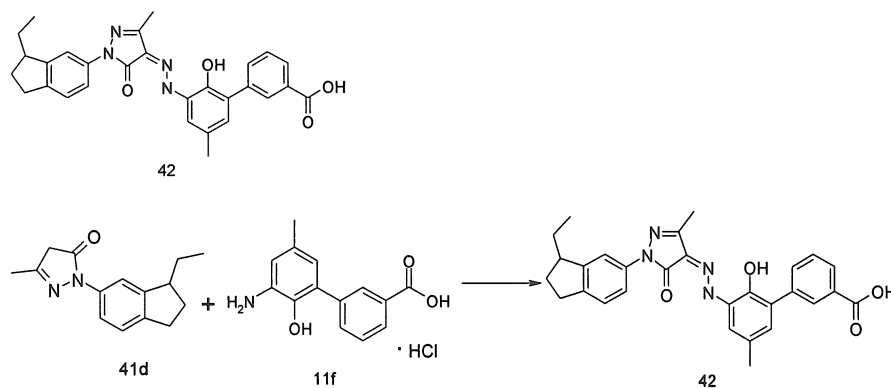
(70mg, 1,01mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(3-ethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **41d** (200mg, 0,83mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml ethanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **41** (145mg, hiệu suất 36,4%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 480,9 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,95 (m, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 42

Axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic



Axit 3'-amino-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic hydroclorua **11f** (298mg, 0,92mmol) được hòa tan trong 3,1ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,2ml dung dịch natri nitrit

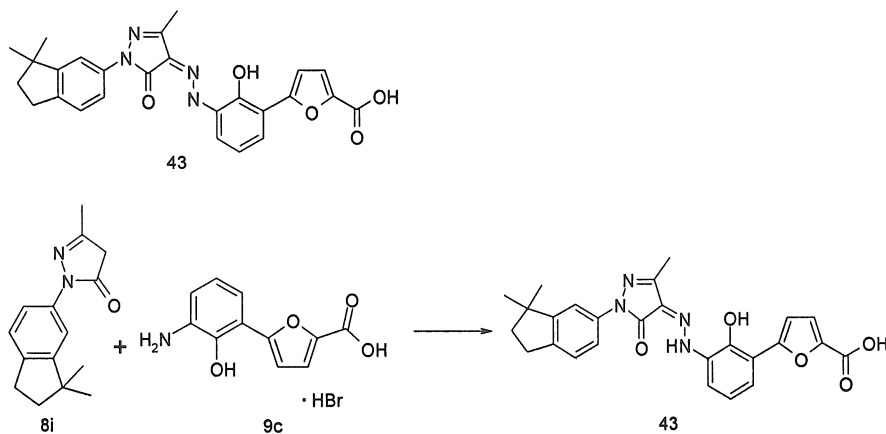
trong nước (70mg, 1,01mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-(3-ethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **41d** (200mg, 0,83mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 20ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(3-ethyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-3-carboxylic **42** (290mg, hiệu suất 70,7%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 494,9 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,95 (m, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 13,76 (s, 1H)

Ví dụ 43

Axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (333mg, 1,1mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,7ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri

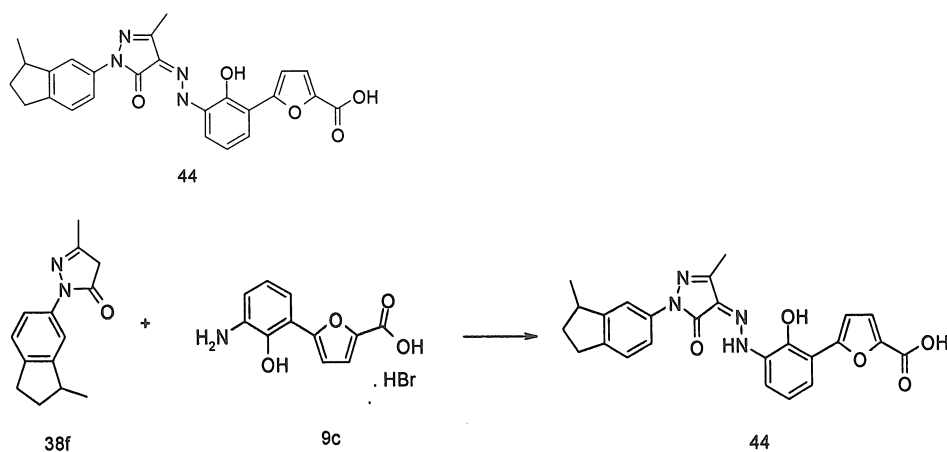
nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **8i** (242mg, 1,0mmol), natri bicarbonat (1,4g, 16,67mmol) và 3ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 20ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-{N'-[1-(3,3-dimethyl-indan-5-yl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **43** (190mg, hiệu suất 40,3%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 470,9 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (s, 6H), 1,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 9,99 (br, 1H), 13,15 (br, 1H), 13,74 (br, 1H)

Ví dụ 44

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (333mg, 1,1mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3,7ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri

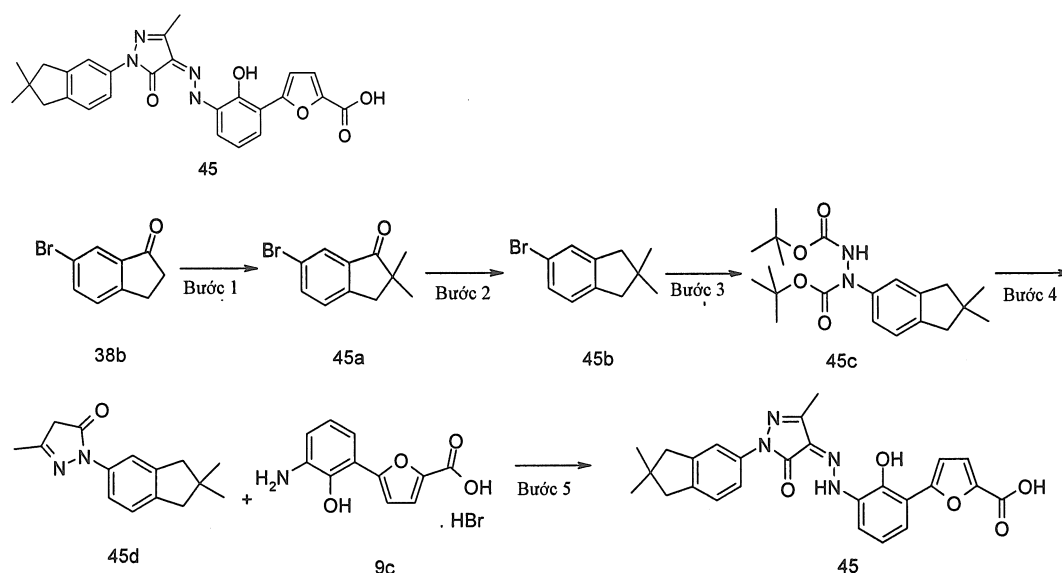
nitrit trong nước (85mg, 1,22mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(3-metyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **38c** (228mg, 1,0mmol), natri bicarbonat (1,4g, 16,67mmol) và 3ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 20ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-1-(3-metyl-indan-5-yl)-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **44** (110mg, hiệu suất 24,0%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 457,0 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (m, 3H), 1,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (m, 3H) 9,96 (br, 1H) 13,75 (br, 1H)

Ví dụ 45

Axit 5-(3-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic



Bước 1

6-bromo-2,2-dimethyl-indan-1-on

6-bromo-indan-1-on **38b** (6,02g, 28,5mmol) và iodometan (4,4ml, 70mmol) được hòa tan trong 200ml tetrahydrofuran khan. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, natri hydrua (2,73g, 68,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ nữa. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được dập tắt bằng 150ml nước và tiếp đó được chiết bằng etyl axetat (150ml×2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 6-bromo-2,2-dimethyl-indan-1-on **45a** (5,36g, hiệu suất 78,6%) ở dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,918 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,725 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7,352 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2,979 (s, 2H), 1,273 (s, 6H)

Bước 2

5-bromo-2,2-dimethyl-indan

6-bromo-2,2-dimethyl-indan-1-on **45a** (7,23g, 30,3mmol) được hòa tan trong 150ml axit trifloaxetic tiếp đó là bổ sung triethylsilan (12,1ml, 75,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và sau đó dập tắt bằng cách bổ sung nước vào. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ axit trifloaxetic. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến bazơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và tiếp đó chiết bằng etyl axetat (50ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 5-bromo-2,2-dimethyl-indan **45b** (14g) ở dạng dầu không màu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,335 (s, 1H), 7,281 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,063 (s, $J = 8$ Hz, 1H), 2,749 (s, 2H), 2,702 (s, 2H), 1,188 (s, 6H)

Bước 3

Di-*tert*-butyl 1-(2,2-dimethyl-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat

5-bromo-2,2-dimethyl-indan **45b** (2,4g, 10,7mmol) được hòa tan trong 20ml tetrahydrofuran khan. Trong khi làm lạnh bằng bể đá khô-etanol đến nhiệt độ -78°C , *n*-butyllithi (12,1ml, 30,2mmol) được bổ sung từng giọt vào. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch chứa di-*tert*-butyl azodicarboxylat (3,27g, 14,2mmol) trong 20ml tetrahydrofuran khan được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ này trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng cách bổ sung 50ml nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50ml $\times$ 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục di-*tert*-butyl 1-(2,2-dimethyl-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **45c** (2,68g, hiệu suất 66,8%) ở dạng dầu màu vàng.

Bước 4

2-(2,2-dimethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

Di-*tert*-butyl 1-(2,2-dimethyl-1*H*-inden-5-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat **45c** (3,3g, 8,78mmol) được hòa tan trong 12ml axit axetic tiếp đó là bổ sung 6ml axit trifloaxetic và este của axit 3-oxo-butanoic metyl (1,5ml, 13,8mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng 30ml nước và 30ml etyl axetat. Sau khi trộn kỹ, lớp hữu cơ tách được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2-(2,2-dimethyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **45d** (464mg, hiệu suất 22,1%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 243,3 [M+1]

Bước 5

Axit 5-(3-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic

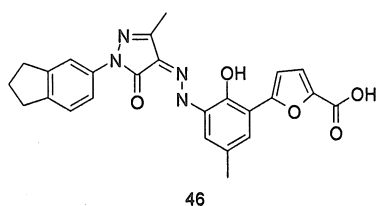
Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **9c** (150mg, 0,5mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,7ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (38mg, 0,55mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **45d** (109mg, 0,45mmol), natri bicacbonat (630mg, 7,5mmol) và 1ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 15ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (1ml×3) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **45** (67mg, hiệu suất 31,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

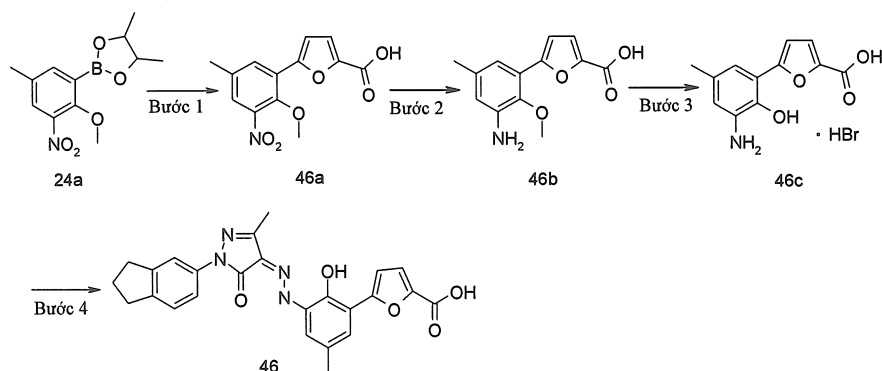
MS m/z (ESI): 470,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 2H).

Ví dụ 46

axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-furan-2-carboxylic





Bước 1

axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic

Dung dịch chứa hỗn hợp dung môi gồm 30ml 1,4-dioxan và 15ml nước được bổ sung 2-(2-metoxi-5-metyl-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **24a** (3,1g, 7,5mmol) tiếp theo là axit 5-bromofuran-2-carboxylic (1,3g, 6,8mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi (0,43g, 0,4mmol) và natri cacbonat (1,6g, 15,1mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được làm nguội và lọc. Nước lọc được rửa bằng etyl axetat và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng 50ml nước và được điều chỉnh đến độ pH= 3 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic **46a** (522mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 275,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,31 (1H, br), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 3,80 (3H, s), 2,42 (3H, s)

Bước 2

axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic

axit 5-(3-nitro-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic **46a** (410mg, 1,48mmol) được hòa tan trong 28ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 61mg paladi trên cacbon và amoni format (658mg, 10,44mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để

loại bỏ paladi trên cacbon. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic **46b** (356mg, hiệu suất 97,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 246,0 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,18 (1H, s), 6,98 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,56 (1H, s), 3,62 (3H, s), 2,20 (3H, s)

Bước 3

Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua

Axit 5-(3-amino-2-metoxi-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic **46b** (248mg, 1mmol) được hòa tan trong 20ml diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa bo tribromua trong diclometan (3ml, 1mmol/l). Hỗn hợp phản ứng này được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng etyl axetat (50ml $\times$ 3) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **46c** (172mg, hiệu suất 54,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 231,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,46 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,10 (2H, m), 2,31 (3H, s)

Bước 4

Axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-furan-2-carboxylic

Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic hydrobromua **46c** (219mg, 0,70mmol) được hòa tan trong 2,3ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1ml dung dịch natri nitrit trong nước (53mg, 0,77mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (134mg, 0,63mmol), natri bicacbonat (878mg, 10,45mmol) và 2ml etanol lần lượt được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban

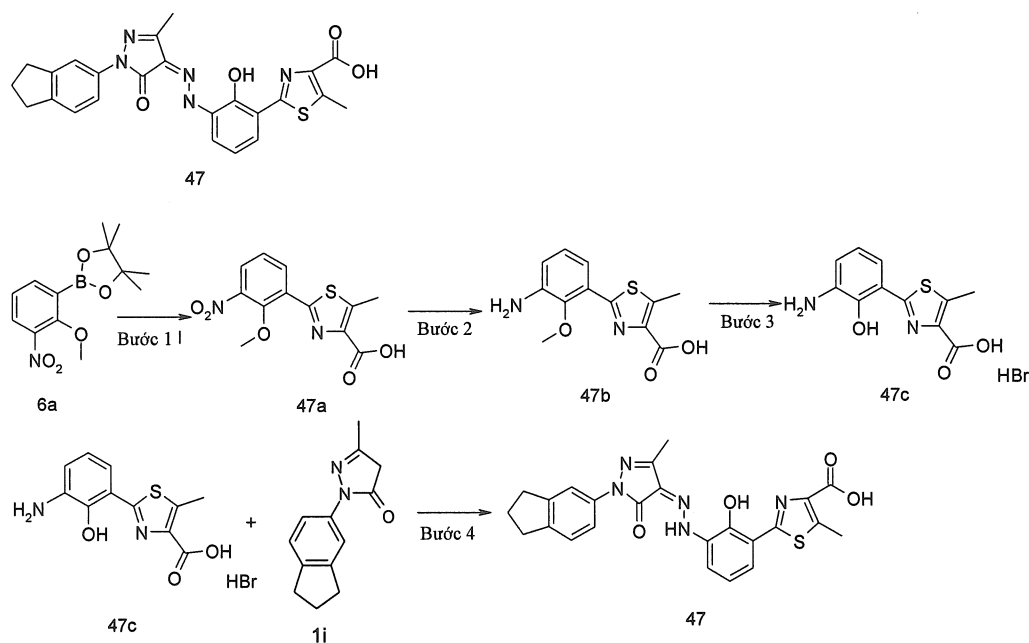
đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 6ml diclometan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-5-metyl-phenyl}-furan-2-carboxylic **46** (170mg, hiệu suất 59,2%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 456,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,05 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H)

Ví dụ 47

Axit 2-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-5-metyl-thiazol-4-carboxylic



Bước 1

axit 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (1,7g, 6,08mmol), axit 2-bromo-5-metyl-thiazol-4-carboxylic (900mg, 4,05mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi (233mg, 0,2mmol) và natri

cacbonat (1,29g, 12,16mmol) được hòa tan trong 30ml 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 20ml dung dịch axit clohydric (1N) và 30ml etyl axetat. Lớp hữu cơ tách được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat và hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic **47a** (310mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 292,6 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,45 (br, 1H), 8,58 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

Bước 2

axit 2-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic

axit 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic **47a**

(300mg, 1,02mmol) được hòa tan trong 15ml metanol tiếp đó là bổ sung 30mg paladi trên cacbon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 giờ trong môi trường hydro. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic **47b** (250mg, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 262,8 [M-1]

Bước 3

axit 2-(2-hydroxy-3-amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic hydrobromua

axit 2-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic **47b**

(280mg, 0,94mmol) được hòa tan trong 5ml hydro bromua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2-(2-hydroxy-3-

amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic hydrobromua **47c** (200mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 262,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H)

Bước 4

Axit 2-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-5-metyl-thiazol-4-carboxylic

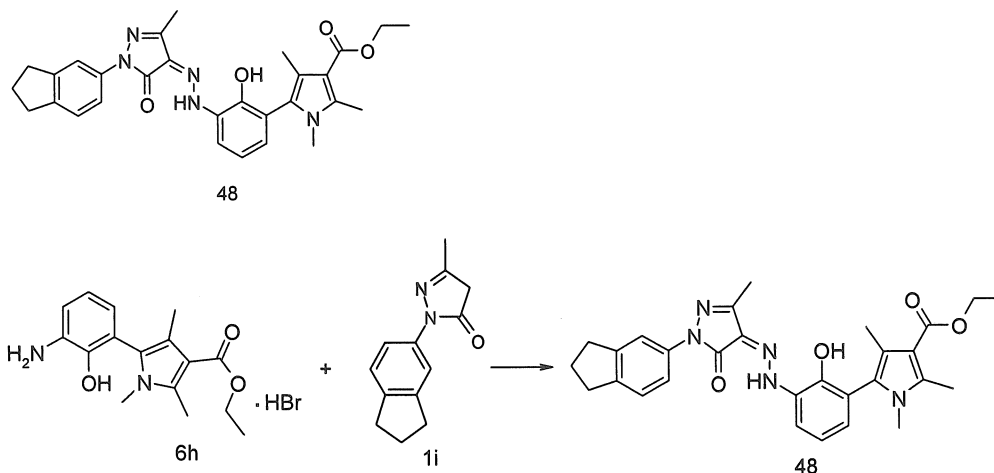
Axit 2-(2-hydroxy-3-amino-phenyl)-5-metyl-thiazol-4-carboxylic hydrobromua **47c** (200mg, 0,60mmol) được hòa tan trong 2ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,82ml dung dịch natri nitrit trong nước (46mg, 0,66mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (116mg, 0,544mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH 8~9 bằng cách bổ sung không liên tục dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (781mg, 9,3mmol). Tiếp đó, các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 2-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-5-metyl-thiazol-4-carboxylic **47** (195mg, hiệu suất 75,9%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 473,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, D $_2$ O): δ 1,97 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (m, 4H), 6,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

Ví dụ 48

axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic etyl este của



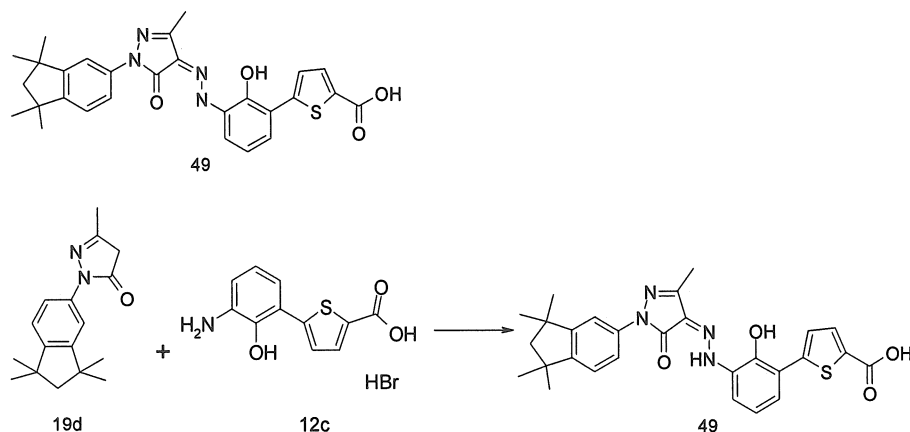
Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic etyl este hydrobromua của **6h** (180mg, 0,66mmol) được hòa tan trong 2,2ml dung dịch axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,8ml dung dịch natri nitrit trong nước (50mg, 0,72mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (126mg, 0,59mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Tiếp đó, các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong hỗn hợp gồm 20ml clometan và 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Lớp hữu cơ tách được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục etyl este của axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1,2,4-trimetyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylic **48** (80mg, hiệu suất 25,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS *m/z* (ESI): 514,0 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 13,91 (br, 1H)

Ví dụ 49

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

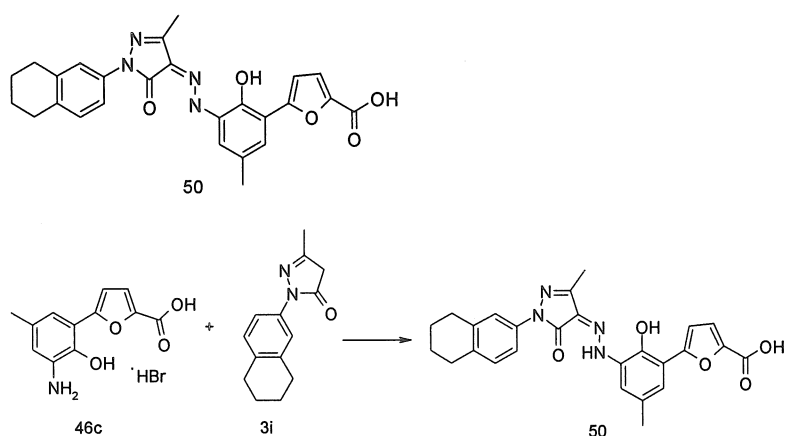


Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **12c** (260mg, 0,823mmol) được hòa tan trong 2,7ml axit clohydric (1N) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,1ml dung dịch natri nitrit trong nước (62mg, 0,91mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, 5-metyl-2-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **19d** (200mg, 0,74mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Tiếp đó, các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và 20ml nước được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và được lọc. Bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(1,1,3,3-tetrametyl-indan-5-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **49** (216mg, hiệu suất 56,5%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (m, 12H), 1,93 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 13,06 (br, 1H), 13,72 (br, 1H)

Ví dụ 50

Axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic



Axit 5-(3-amino-2-hydroxy-5-metyl-phenyl)-furan-2-carboxylic

hydrobromua **46c** (120mg, 0,38mmol) được hòa tan trong 1,3ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,5ml dung dịch natri nitrit trong nước (29mg, 0,42mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (78mg, 0,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô và tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-5-metyl-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-

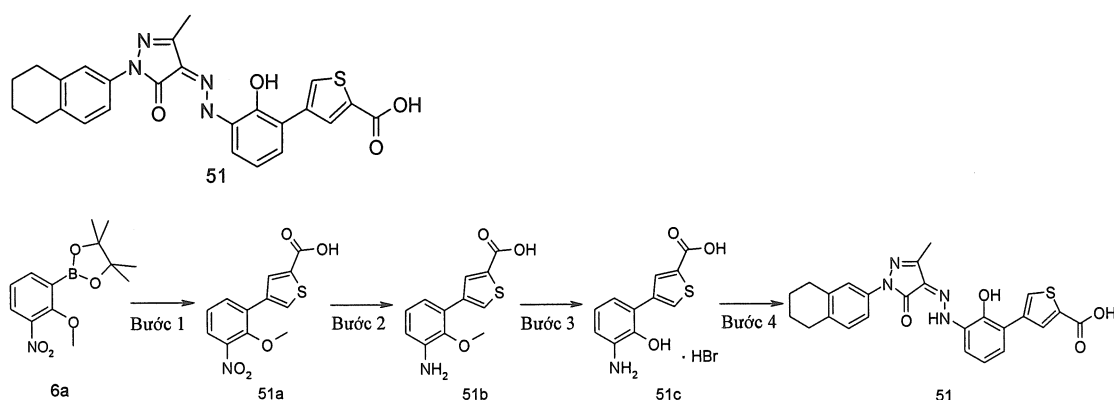
yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **50** (56mg, hiệu suất 34,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 470,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,75 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (m, 2H)

Ví dụ 51

Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic



Bước 1

axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (0,81g, 2,9mmol), axit 4-bromo-thiophen-2-carboxylic (0,3g, 1,45mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi (80mg, 0,073mmol) và natri cacbonat (0,31g, 2,9mmol) được hòa tan trong hỗn hợp dung môi gồm 20ml 1,4-dioxan và 10ml nước. Phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 0,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3 bằng dung dịch axit clohydric 1N và chiết bằng etyl axetat (20ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **51a** (0,54g) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

MS m/z (ESI): 277,6 [M-1]

Bước 2

Axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **51a** (400mg, 1,45mmol) được hòa tan trong 30ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 100mg paladi trên cacbon và amoni format (360mg, 5,8mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **51b** (410 mg) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

MS *m/z* (ESI): 247,8 [M-1]

Bước 3

Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua

Axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **51b** (360mg, 1,45mmol) được hòa tan trong 5ml diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt bo tribromua (2,8ml, 5,6mmol). Hỗn hợp phản ứng này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và được dập tắt bằng 5ml metanol. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 10ml etyl axetat và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **51c** (80mg, hiệu suất 17,5%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 236,1 [M+1]

Bước 4

Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **51c** (80mg, 0,25mmol) được hòa tan trong 1ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,3ml dung dịch natri nitrit trong nước (19mg, 0,28mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on

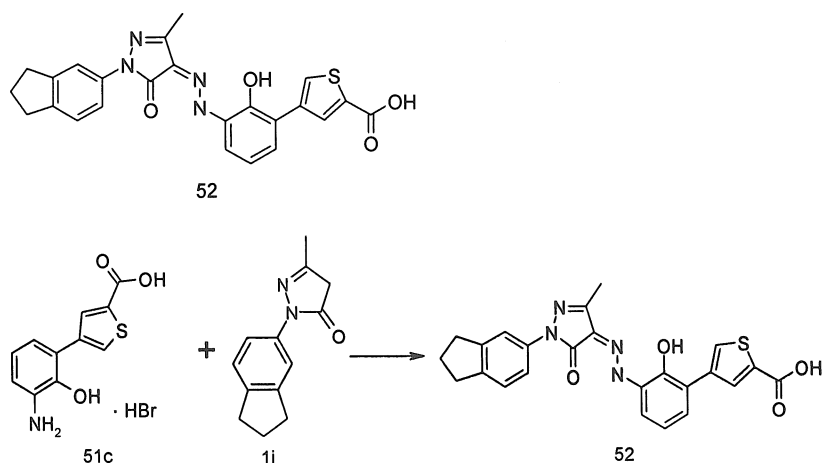
3i (52mg, 0,23mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và 4ml etyl axetat được bổ sung vào bánh lọc. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ và lọc, bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-thiophen-2-carboxylic **51** (11mg, hiệu suất 10,2%) ở dạng chất rắn màu đen.

MS *m/z* (ESI): 472,8 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,76 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 7,13 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 13,75 (s, 1H)

Ví dụ 52

Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic



Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-thiophen-2-carboxylic hydrobromua **51c** (120mg, 0,38mmol) được hòa tan trong 2,7ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,45ml dung dịch natri nitrit trong nước (29mg, 0,42mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng

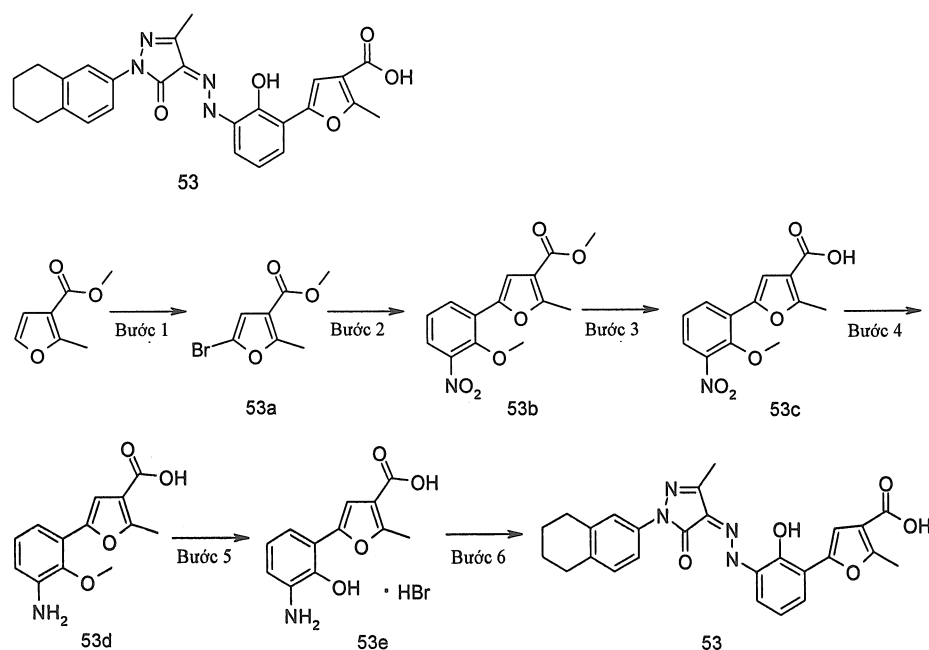
trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (73mg, 0,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng này phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và lọc. Tiếp đó, 5ml etyl axetat được bổ sung vào bánh lọc và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-thiophen-2-carboxylic **52** (45mg, hiệu suất 28,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 458,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,05 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,87 (m, 4H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,68 (s, 1H), 13,79 (s, 1H)

Ví dụ 53

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic



Bước 1

Metyl este của axit 5-bromo-2-metyl-furan-3-carboxylic

Metyl este của axit 2-metyl-furan-3-carboxylic (2,0g, 14,3mmol) được hòa tan trong toluen tiếp đó là bổ sung 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (10mg, 0,06mmol). Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C bằng bể nước đá tiếp đó là bổ sung N-bromosuccinimit (2,8g, 15,7mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, bể nước đá được bỏ ra và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục metyl este của axit 5-bromo-2-metyl-furan-3-carboxylic **53a** (1,9g, hiệu suất 61%) ở dạng dầu không màu.

Bước 2

Metyl este của axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic

Metyl este của axit 5-bromo-2-metyl-furan-3-carboxylic **53a** (0,65g, 3,0mmol) và 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (1,0g, 3,58mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15ml) tiếp đó là bổ sung tetrakis (triphenylphosphin)paladi (173mg, 0,15mmol) và natri cacbonat (636mg, 6,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến hồi lưu ở 100°C trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này làm nguội và lọc. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục metyl este axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic của **53b** (659mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic

Metyl este của axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53b** (650mg, 2,23mmol) được hòa tan trong metanol, tiếp đó là bổ sung natri hydroxit (268mg, 6,7mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất

giảm và được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric 1N để tạo ra một lượng lớn chất kết tủa. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm hexan/etyl axetat (thể tích:thể tích =5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53c** (450mg, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 275,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,80 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H)

Bước 4

Axit 5-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic

Axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53c** (450mg, 1,62mmol) được hòa tan trong metanol, tiếp đó là bổ sung 45mg paladi trên cacbon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ trong môi trường hydro. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53d** (370mg, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z (ESI): 245,8 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,97 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 5,06 (br, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)

Bước 5

Axit 5-(2-hydroxy-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic hydrobromua

Axit 5-(2-metoxi-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53d** (370mg, 1,5mmol) được hòa tan trong diclometan. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C bằng bể nước đá tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch bo tribromua trong diclometan (1 N, 3,6ml). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và được dập tắt bằng cách bổ sung 0,5ml metanol. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được pha loãng bằng 10ml etyl axetat và được khuấy

trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục hydrobromua của axit 5-(2-hydroxy-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53e** (240mg, hiệu suất 46%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS m/z (ESI): 231,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (dd, $J = 8,0$, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0$, 1H), 7,05 (t, $J = 8,0$, 1H), 2,61 (s, 3H)

Bước 6

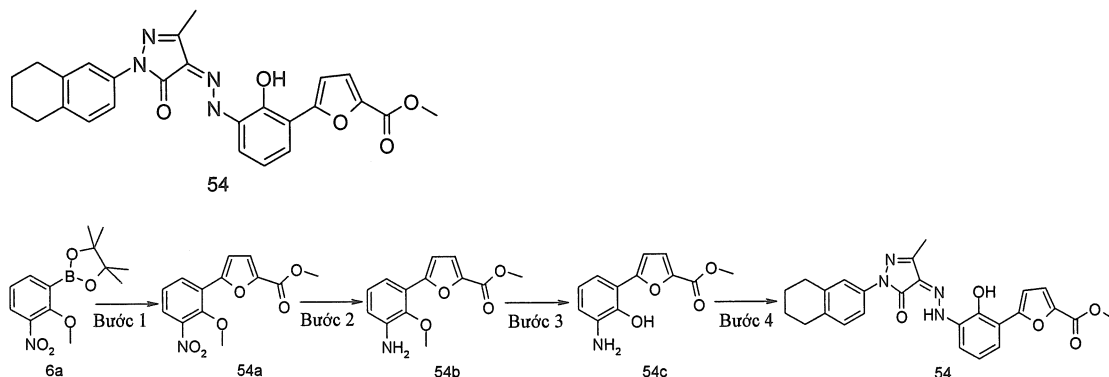
Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic

Hydrobromua của axit 5-(2-hydroxy-3-amino-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53e** (200mg, 0,64mmol) được hòa tan trong 2,2ml dung dịch axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,9ml natri nitrit trong nước (48mg, 0,7mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (131mg, 0,57mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước tiếp đó là bổ sung 2ml etanol. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào vào 20ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp này được lọc và 8ml etyl axetat được bổ sung vào bánh lọc. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-2-metyl-furan-3-carboxylic **53** (200mg, hiệu suất 73,8%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,75 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 9,79 (s, 1H), 12,73 (br, 1H), 13,76 (br, 1H)

Ví dụ 54

Axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic metyl este của



Bước 1

axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-furan-2-carboxylic metyl este của

2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (3,6g, 12mmol), metyl este của axit 5-bromofuran-2-carboxylic (2,05g, 10mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi (1,55g, 0,5mmol) và natri cacbonat (2,12g, 20mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 30ml nước và 50ml etyl axetat. Lớp hữu cơ tách được được cô dưới áp suất giảm và tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat và *n*-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục metyl este của axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-furan-2-carboxylic **54a** (500mg, hiệu suất 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)

Bước 2

Metyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-furan-2-carboxylic

Metyl este của axit 5-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-furan-2-carboxylic **54a** (500mg, 1,8mmol) được hòa tan trong metanol tiếp đó là bổ sung 50mg paladi

trên cacbon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ trong môi trường hydro. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tái kết tinh từ hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat/*n*-hexan (thể tích:thể tích =1:5) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục metyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxyphe-nyl)-furan-2-carboxylic **54b** (370mg, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3

Metyl este của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic

Metyl este của axit 5-(3-amino-2-metoxyphe-nyl)-furan-2-carboxylic **54b** (350mg, 1,42mmol) được hòa tan trong diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt bo tribromua (3,3ml, 2,0mol/L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và được dập tắt bằng metanol. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 5~6 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô và sau đó phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục metyl este của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **54c** (170mg, hiệu suất 45,1%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 232,0 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 3,96 (s, 3H)

Bước 4

Metyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic

Metyl este của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **54c** (110mg, 0,47mmol) được hòa tan trong dung dịch axit clohydric (1,6ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (36mg, 0,52mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 10 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-

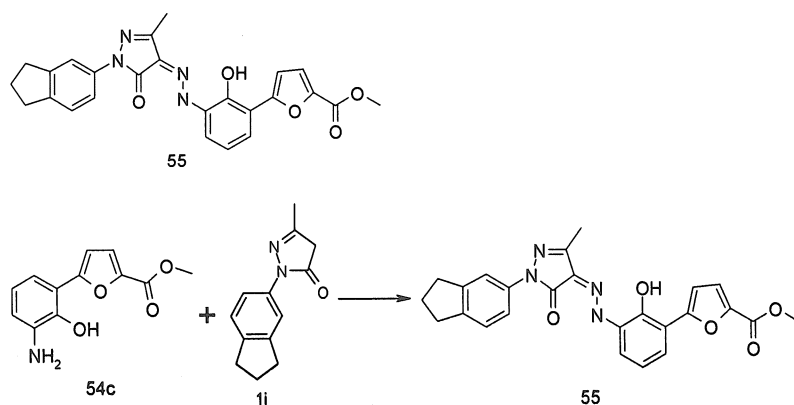
pyrazol-3-on **3i** (97mg, 0,43mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 15ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục methyl este của axit 5-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-furan-2-carboxylic **54** (48mg, hiệu suất 23,9%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 470,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,76 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 10,02 (s, 1H), 13,72 (br, 1H)

Ví dụ 55

Methyl este của axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic



Methyl este của axit 5-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-furan-2-carboxylic **54c** (110mg, 0,47mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,6ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (36mg, 0,52mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (91mg, 0,43mmol) được

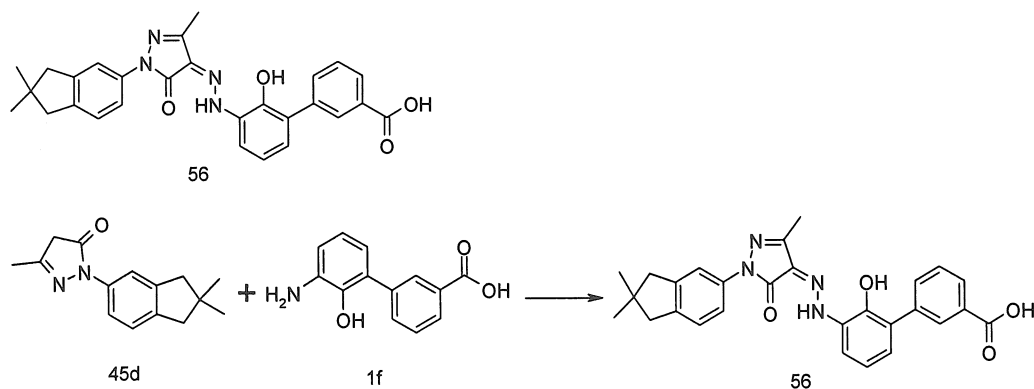
bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng này phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng etanol. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 15ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục methyl este của axit 5-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-furan-2-carboxylic **55** (137mg, hiệu suất 70,3%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

MS m/z (ESI): 456,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,05 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,89 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,78 (s, 1H)

Ví dụ 56

Axit 3'-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic



Hydrobromua của axit 3'-amino-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **1f** (150mg, 0,5mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,7ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (38mg, 0,55mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **45d** (109mg, 0,45mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 8~9

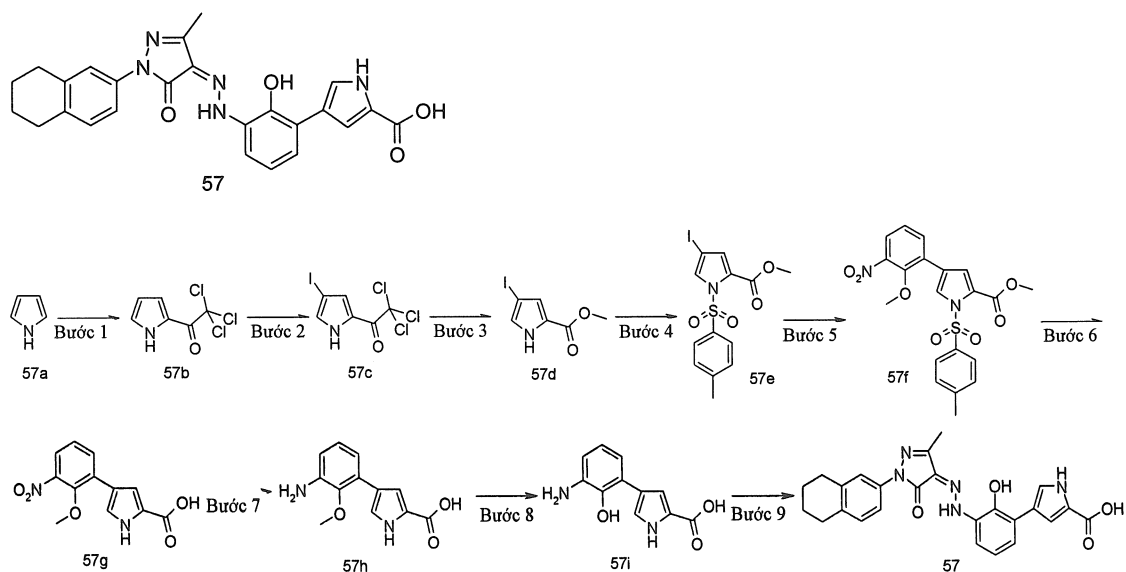
bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Tiếp đó, các bong bóng được tạo ra được dập tắt bằng etanol. Hỗn hợp phản ứng này phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được bổ sung vào 15ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH= 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc và lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (1ml×3) và tiếp đó làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 3'-{N'-[1-(2,2-dimetyl-indan-5-yl)-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-2'-hydroxy-biphenyl-3-carboxylic **56** (16mg, hiệu suất 7,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z (ESI): 480,7 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,13 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 7,14 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H)

Ví dụ 57

Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1H-pyrol-2-carboxylic



Bước 1

2,2,2-triclo-1-(1*H*-pyrol-2-yl)-etanon

Tricloaxetyl clorua (45g, 247mmol) được hòa tan trong 100ml ete tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa 1*H*-Pyrol (15,4g, 230mmol) trong 100ml ete và 200ml dung dịch kali cacbonat trong nước (20g, 145mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2,2,2-triclo-1-(1*H*-pyrol-2-yl)-etanon **57b** (38g, hiệu suất 77,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS *m/z* (ESI): 210,3 [M-1]

Bước 2

2,2,2-triclo-1-(4-iodo-1*H*-pyrol-2-yl)-etanon

2,2,2-triclo-1-(1*H*-pyrol-2-yl)-etanon **57b** (32g, 151,8mmol) được hòa tan trong 250ml diclometan tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa iot monoclorua (25g, 153mmol) trong 125ml diclometan. Khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước, natri thiosulfat trong nước (2M) và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 2,2,2-triclo-1-(4-iodo-1*H*-pyrol-2-yl)-etanon **57c** (47g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 336,4 [M-1]

Bước 3

Metyl este của axit 4-iodo-1*H*-pyrol-2-carboxylic

2,2,2-triclo-1-(4-iodo-1*H*-pyrol-2-yl)-etanon **57c** (47g, 136mmol) được hòa tan trong 265ml metanol tiếp theo là bổ sung từng giọt dung dịch chứa natri metoxit (17,23g, 163mmol) trong 200ml metanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng 20ml nước và tiếp đó được chiết bằng etyl axetat (30ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục methyl este của axit 4-iodo-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57d** (32,2g, hiệu suất 92,5%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 250,1 [M-1]

Bước 4

Methyl este của axit 4-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

Methyl este của axit 4-iodo-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57d** (25,1g, 100mmol) được hòa tan trong 150ml diclometan tiếp đó là bổ sung triethylamin (30,6ml, 220mmol), 4-dimethylaminopyridin (1,22g, 10mmol) và axit p-toluensulfonic (21g, 110mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được phản ứng ở nhiệt độ 20°C qua đêm. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng cách bổ sung 30ml dung dịch axit clohydric (1N). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (50ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được lần lượt được rửa bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa trong nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục methyl este của axit 4-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57e** (32,5g, hiệu suất 80,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS *m/z* (ESI): 405,8 [M+1]

Bước 5

Methyl este của axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

Dung dịch chứa 15ml 1,4-dioxan và 5ml nước được bổ sung 2-(2-metoxi-3-nitro-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan **6a** (2,05g, 5,5mmol) tiếp theo là bổ sung methyl este của axit 4-iodo-1-(toluen-4-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57e** (2,03g, 5mmol), kali cacbonat (1,38g, 10mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (144mg, 0,125mmol). Khi hoàn thành việc bổ

sung, hỗn hợp phản ứng phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được pha loãng bằng 20ml nước. Sau khi trộn kỹ, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (20ml×3). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục methyl este của axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57f** (1,04g, hiệu suất 48%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 431,0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,225~8,231 (m, 1H), 7,979~8,00 (m, 2H), 7,710~7,765 (m, 1H), 7,452~7,457 (m, 1H), 7,389~7,409 (m, 2H), 7,271~7,311 (m, 2H), 3,839 (s, 3H), 3,829 (s, 2H), 2,488 (s, 3H)

Bước 6

Axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

Methyl este của axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1-(p-tolylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57f** (1,04g, 2,42mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1,01g, 24,19mmol) được bổ sung vào hỗn hợp dung môi gồm 10ml N,N-dimetylformamit và 5ml nước. Hỗn hợp phản ứng phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3 bằng dung dịch axit clohydric (1N) để tạo ra nhiều chất kết tủa. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57g** (350mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS *m/z* (ESI): 260,8 [M-1]

Bước 7

Axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

Axit 4-(3-nitro-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57g** (633mg, 2,41mmol) được hòa tan trong 15ml etyl axetat tiếp đó là bổ sung 127mg paladi trên cacbon và amoni format (609mg, 9,66mmol). Khi hoàn thành việc bổ sung,

hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ paladi trên cacbon và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57h** (130mg, hiệu suất 23,2%) ở dạng chất rắn màu xám.

MS *m/z* (ESI): 230,8 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,631 (s, 1H), 7,305 (s, 1H), 7,025 (s, 1H), 6,712~6,798 (m, 2H), 6,524~6,543 (m, 1H), 3,514 (s, 3H)

Bước 8

Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

Dung dịch chứa axit 4-(3-amino-2-metoxi-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57h** (130mg, 0,56mmol) trong 2ml diclometan được bổ sung bo tribromua (1,12ml, 2,24mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu và dập tắt bằng metanol. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57i** (140mg, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu xám.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,312 (s, 1H), 7,178 (s, 1H), 7,006~7,028 (m, 1H), 6,822~6,837 (m, 2H)

Bước 9

Axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic

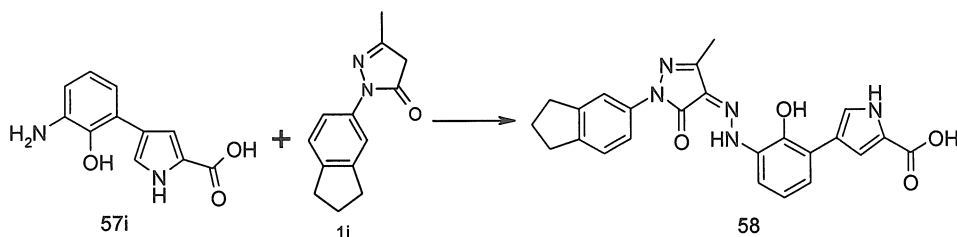
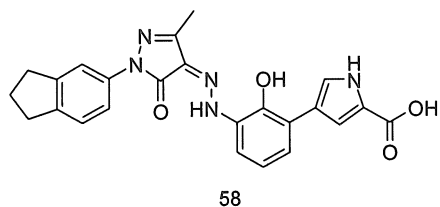
Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57i** (130mg, 0,43mmol) được hòa tan trong axit clohydric (1,5ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 0,6ml dung dịch natri nitrit trong nước (33mg, 0,47mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 10 phút, 5-metyl-2-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **3i** (89mg, 0,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng được phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 15ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-(2-hydroxy-3-{N'-[3-metyl-5-oxo-1-(5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-yl)-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden]-hydrazino}-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57** (38mg, hiệu suất 21,3%) ở dạng chất rắn màu xám.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,74 (1H, br), 11,64 (1H, br), 7,60 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,49 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,32 (3H, m), 7,05 (3H, m), 2,67(4H, m), 1,95 (3H, s), 1,13 (4H, m)

Ví dụ 58

Axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1*H*-pyrrol-2-carboxylic



Axit 4-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **57i** (240mg, 0,8mmol) được hòa tan trong axit clohydric (3ml, 1mol/L) trong khi làm lạnh bằng bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từng giọt 1,1ml dung dịch natri nitrit trong nước (61mg, 0,88mmol). Sau khi hỗn hợp này phản ứng trong 20 phút, 2-indan-5-yl-5-metyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-on **1i** (154mg, 0,72mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 8~9 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước. Hỗn hợp phản ứng phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được theo dõi bằng TLC đến khi hết nguyên liệu ban đầu

và dập tắt bằng etanol. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được hòa tan trong 15ml nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH =3~4 bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc trong khi làm lạnh bằng bể nước đá. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được tinh chế bằng phép sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục axit 4-{2-hydroxy-3-[N'-(1-indan-5-yl-3-metyl-5-oxo-1,5-dihydro-pyrazol-4-yliden)-hydrazino]-phenyl}-1*H*-pyrrol-2-carboxylic **58** (101mg, hiệu suất 28,4%) ở dạng chất rắn màu đỏ.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,83 (1H, br), 11,77 (1H, br), 7,57 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,50 (1H, s), 7,37 (4H, m), 7,26 (1H, m), 7,10 (1H, m), 2,87 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,04 (2H, m)

Thử nghiệm sinh học

Ví dụ thử nghiệm 1: tác dụng thúc đẩy sự tăng sinh của một loạt hợp chất TPO trên tế bào BAF3-TPOR.

1. Nguyên liệu và hóa chất.

- a) môi trường RPMI 1640, ở dạng bột, 10*1L, chứa HEPES (Gibco catalô số 23400021).
- b) huyết thanh bào thai bò (Gibco catalô số 10099-141).
- c) dung dịch PENIXILLIN STREPTOMYXIN (Gibco catalô số 15140-122).
- d) genetixin (G418) (Gibco catalô số 11811-098).
- e) IL-3 tái tổ hợp ở chuột (chemicon catalô số IL015).
- f) thrombopoietin R Mab ở người (TPO) (R&D catalô số MAB1016).
- g) DMSO, (AppliChem catalô số A3672).
- h) Kit gây đột biến định hướng đa điểm QuikChange®, 10 lần chạy (Stratagene ST200515).
- i) Kit-8 đếm tế bào (Dojindo, catalô số CK04-13)
- j) Tế bào BaF3 (Trung tâm nuôi cấy tế bào Union, catalô số 0095)
- k) EX-EGFP-M02 (FulenGen catalô số EX-EGFP-M02 Control)
- l) EX-B0010-M02 (FulenGen catalô số EX-B0010-M02)

2. Quy trình thử nghiệm:

(1) cấu trúc plasmit: dựa trên thông tin về trình tự của TPOR thu được từ Entrez (Gene ID: 4325, Refseq: NM_005373), việc đột biến vị trí kép được thực hiện trên plasmit EX-B0010-M02 bằng cách sử dụng kit gây đột biến định hướng đa điểm QuikChange® (Stratagene). Trình tự của gen khởi đầu chứa nhiều thể đột biến vị trí được thiết kế như sau:

g491a: 5'-gggaacttcagatcagctgggaggagccg-3'

g491a_đổi nghĩa: 5'-cggctcctcccagctgatctgaagtccc-3';

c965t: 5'-caggaccatgctagctcccaaggcttcttct-3',

c965t_đổi nghĩa: 5'-agaagaagccttgggagctagcatggtcctg-3'.

Tế bào khả biến *E.coil*.DH5 α được chuyển nhiễm plasmit đột biến và các cụm dương được thu được bằng cách chọn ampicilin. Kết quả của việc đột biến được xác nhận bằng phân tích trình tự.

(2) Dòng tế bào chuyển nhiễm ổn định BAF3-TPOR: phương pháp sau được sử dụng để tạo ra tế bào BaF3 biểu hiện quá mức một cách ổn định thụ thể chức năng TPO ở người. Plasmit đột biến thành công EX-B0010-M02 (25 μ g) biểu hiện thụ thể TPO ở người và gen neomycin sàng lọc được chuyển nhiễm vào tế bào BaF3 kiểu đại (1×10^7) bằng cách xung điện ở 250V trong 18m giây bằng cách sử dụng máy tạo xung điện (Electro Square Porator ECM830, BTX Division of Genetronic, Inc. US). Tế bào chuyển nhiễm ổn định BAF3-TPOR được chọn bằng G418 (Gibco, US), tiếp đó được ủ bằng môi trường RPMI1640 cùng với 10% FBS (Gibco, US), 800ng/ml G418, 5 ng/mL, rmIL-3 (Chemicon, US).

3. Thử nghiệm sàng lọc hợp chất

(1) rửa các lỗ bằng cách ly tâm: một lượng thích hợp huyền phù tế bào được ly tâm ở tốc độ 1000vòng/phút trong 5 phút, và dịch nổi được gạn ra. 10ml môi trường nuôi cấy tế bào không chứa IL-3 được bổ sung vào. Tiếp đó, huyền phù tế bào thu được được ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút và dịch nổi được gạn ra.

(2) 1ml môi trường nuôi cấy tế bào không chứa IL-3 được bổ sung vào để làm bằng chứng và số tế bào của một lượng thích hợp huyền phù tế bào được đếm sau khi pha loãng.

(3) theo kết quả đếm tế bào, huyền phù tế bào ở nồng độ 100.000 tế bào/ml đã được tạo ra.

(4) 100 μ l huyền phù tế bào được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy 96 lỗ và có 3 lỗ song song, tức là có một nhóm đối chứng trắng (B), nhóm đối chứng âm (N), một nhóm đối chứng dương chứa TPO (P) và nhóm hợp chất thử nghiệm (S).

(5) Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO để tạo ra dung dịch gốc 10mM và sau đó dung dịch này được pha loãng bằng môi trường RPMI 1640 thành một loạt mẫu thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau: 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M, 0,001 μ M.

(6) 10 μ l dung dịch hợp chất thử nghiệm lần lượt được cho vào mỗi lỗ; 1 μ l dung dịch rhTPO (10 μ g/mL) được bổ sung vào lỗ đối chứng dương.

(7) Các đĩa được ủ trong tủ ủ trong môi trường 5% CO₂ và nhiệt độ 37°C trong 24 giờ.

(8) Sau khi ủ, 10 μ l dung dịch CCK-8 được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ trong tủ ủ trong 24 giờ.

(9) giá trị OD được xác định ở 450nm bằng máy đọc đĩa VICTOR3 (Perkin Elmer 1420-120).

4. Tính toán phân tích

(1) tốc độ tăng sinh được tính toán như sau:

$$\text{Tốc độ} = [(S-B)/(P-B)] * 100\%$$

S : giá trị OD của các lỗ chứa hợp chất thử nghiệm.

B : giá trị OD của lỗ đối chứng trắng

P : giá trị OD của lỗ đối chứng dương

(2) giá trị EC₅₀ được tính toán bằng phần mềm Origin 7.0.

5. Kết quả:

EC₅₀ về hoạt tính TPO của hợp chất theo sáng chế

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)
Eltrombopag	299
1	200
3	310
4	283
5	354
7	265
9	100
11	257
13	141
15	21
16	160
20	89
22	15
25	60
28	42
29	124
31	27
37	90
43	32
44	50
45	130
46	56
50	126
51	55
52	43
54	133
55	71
56	60

Thử nghiệm dược động học

Ví dụ thử nghiệm 1: thử nghiệm dược động học của hợp chất theo sáng chế.

1. Mục đích

Hợp chất của ví dụ 1, ví dụ 15 và ví dụ 29 được sử dụng trong dạ dày cho chuột Sprague-Dawley (SD) để xác định nồng độ dược chất trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau. Dược động học của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu và đánh giá ở chuột.

2. Quy trình

2.1 Mẫu

Hợp chất của ví dụ 1, ví dụ 15 và ví dụ 29

2.2 Động vật thử nghiệm

24 con chuột SD trưởng thành khỏe mạnh, một nửa đực và một nửa cái, được mua từ SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB.ANIMAL LTD., CO, số Lixăng: SCXK (Shanghai) 2003-0002

2.3 Thiết bị

Phổ khối kế TSQ Quantum Ultra AM Triple Quadrupole, Thermo Finnigan Corp., USA;

Sắc ký lỏng tính năng cao Agilent 1200, Agilent Corp., USA;

2.3 Chuẩn bị hợp chất thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng dung dịch chứa 1% natri carboxymetyl xenluloza đến nồng độ 0,5 mg/mL huyền phù (được tính toán ở dạng axit tự do) trước khi sử dụng.

2.5 Sử dụng

24 con chuột SD trưởng thành khỏe mạnh, một nửa đực và một nửa cái, được chia thành 5 nhóm. Sau khi để nhịn đói qua đêm, các con chuột được sử dụng trong dạ dày ở liều 5mg/kg (được tính toán ở dạng axit tự do), ở thể tích 10ml/kg.

2.6 Thu gom mẫu

24 con chuột SD trưởng thành khỏe mạnh, một nửa đực và một nửa cái, được sử dụng trong dạ dày ở liều 5,0 mg/kg sau khi nhịn đói qua đêm. Các mẫu

máu (0,2ml) được lấy từ hốc mắt ở thời điểm trước khi sử dụng và ở các thời điểm 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 11,0, 14,0, 24,0, 36,0 và 48,0 giờ sau khi sử dụng, được bảo quản trong ống được heparin hóa và ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 3.500 vòng/phút trong 10 phút. Mẫu huyết tương được bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích.

2.7 Phương pháp phân tích

50µl huyết tương của chuột, thu được ở các thời điểm khác nhau sau khi sử dụng, 20µl dung dịch chuẩn nội và 20µl hỗn hợp dung môi gồm metanol và nước (80:20, thể tích/thể tích) được trộn kỹ và sau đó 150µl metanol được bổ sung vào để làm kết tủa protein. Tiếp đó, hỗn hợp này được trộn trong 1 phút bằng cách sử dụng máy lắc xoay và ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 13.000 vòng/phút. 20µl dịch nổi được phân tích bằng LC/MS/MS.

2.8 Chuẩn bị đường cong hiệu chỉnh

50µl huyết tương trắng được pha vào các dung dịch chuẩn để tạo ra nồng độ cuối là 1,0, 5,0, 25,0, 50,0, 100,0, 250,0, 500,0 ng/mL, tiếp đó là bổ sung 20µl dung dịch chuẩn nội, được xử lý bằng quy trình xử lý sơ bộ mẫu huyết tương. Phương trình đường cong hiệu chỉnh thông thường được tạo ra với nồng độ huyết tương làm tọa độ và tỷ lệ diện tích đỉnh sắc ký của mẫu với chuẩn nội làm tung độ, bằng cách sử dụng phương pháp bình phương trọng nhỏ nhất ($w = 1/x^2$) đối với sự hồi quy tuyến tính.

2.9 Tính toán các thông số dược động học

Mô hình dược động học khoanh vùng thích hợp với hợp chất thử nghiệm và các thông số dược động học chính được tính toán, trong đó C_{max} và t_{max} là các giá trị đo được thực.

3. Kết quả về các thông số dược động học

Các thông số dược động học của hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới đây:

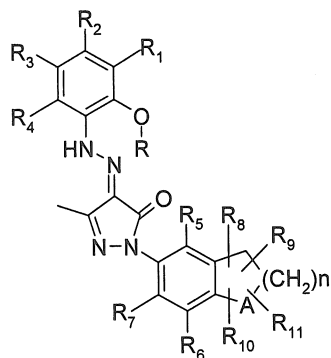
Số	Thử nghiệm dược động học (5mg/Kg)					
	Nồng độ trong huyết tương	Diện tích đường cong	Thời gian bán thải	Thời gian lưu trung bình	Hệ số thanh thải	Thể tích phân bố biểu kiến

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{giờ}$)	$t_{1/2}$ (giờ)	MRT(giờ)	CL/F(l/giờ/kg)	Vz/F(l/kg)
Ví dụ 1	29,05 $\pm$ 11,44	131,99 $\pm$ 46,95	5,39 $\pm$ 0,94	4,96 $\pm$ 1,16	0,049 $\pm$ 0,039	0,35 $\pm$ 0,18
Ví dụ 15	6,63 $\pm$ 3,78	23,8 $\pm$ 17,26	3,47 $\pm$ 0,79	4,09 $\pm$ 0,99	0,28 $\pm$ 0,15	1,36 $\pm$ 0,70
Ví dụ 29	12,95 $\pm$ 5,96	44,78 $\pm$ 19,45	4,01 $\pm$ 0,63	4,29 $\pm$ 0,80	0,14 $\pm$ 0,088	0,77 $\pm$ 0,39
Eltrombopag	8,47 $\pm$ 0,95	29,02 $\pm$ 3,82	6,11 $\pm$ 1,04	4,63 $\pm$ 1,03	0,18 $\pm$ 0,02	1,53 $\pm$ 0,26

Kết quả của nghiên cứu này thể hiện rằng các hợp chất thử nghiệm trên theo sáng chế được hấp thụ tốt sau khi sử dụng trong dạ dày cho chuột.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, hydrat hoặc solvat của nó:



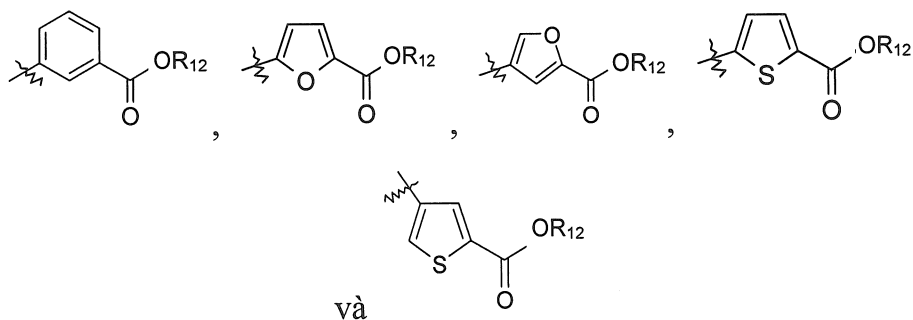
(I)

trong đó:

A là cacbon;

R được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl;

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R₁₂ là hydro hoặc alkyl;

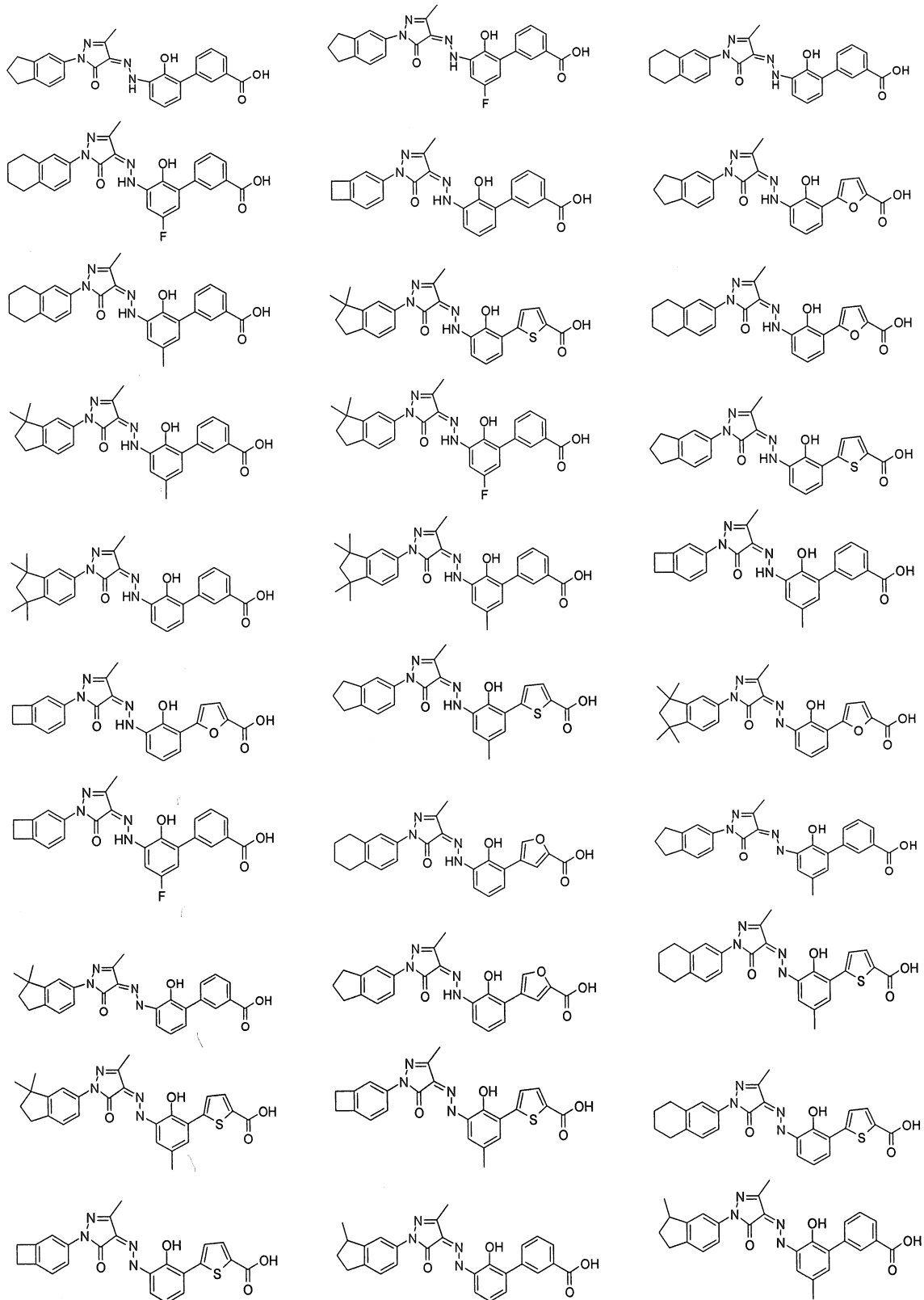
R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy và halogen;

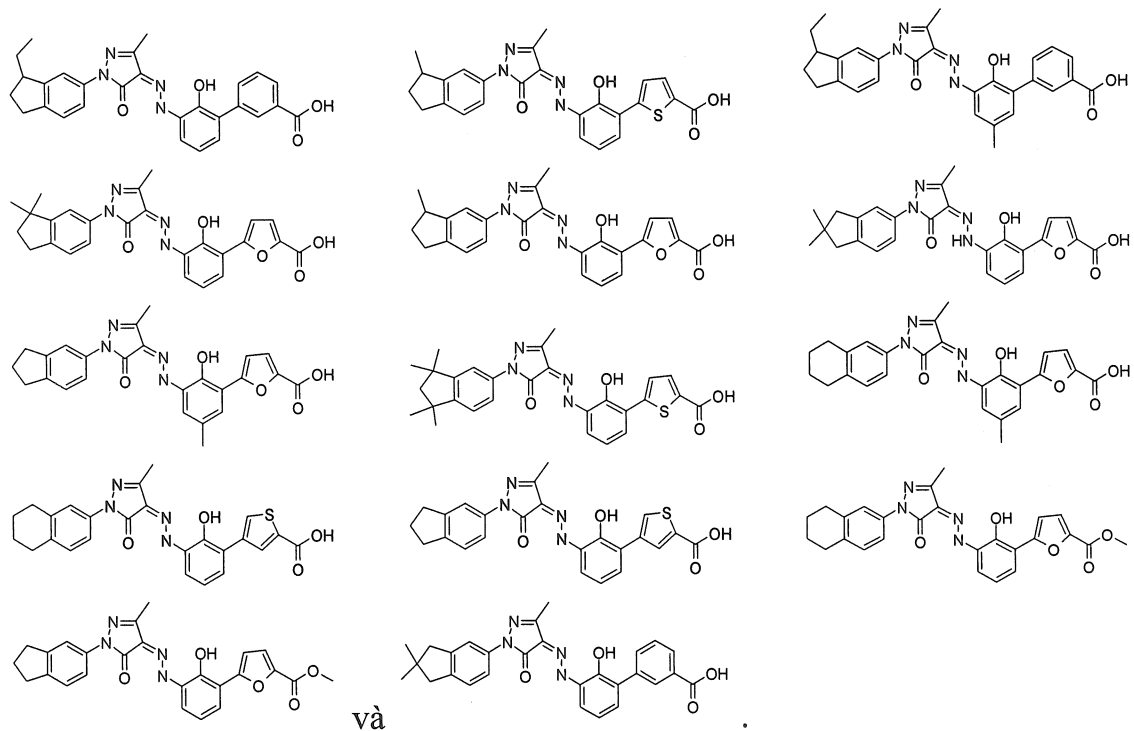
R₅, R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xiano, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

R₈, R₉, R₁₀ và R₁₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl, trong đó R₈, R₉, R₁₀ và R₁₁ có thể thế hóa trị mở bất kỳ của vòng mà chúng gắn vào; và

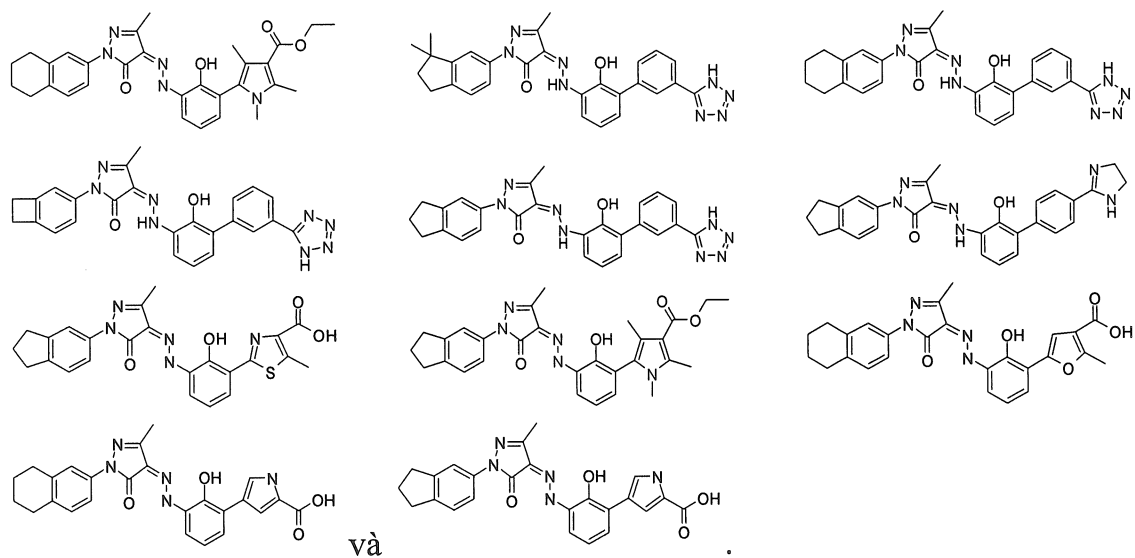
n là 0, 1 hoặc 2.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng, hydrat hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

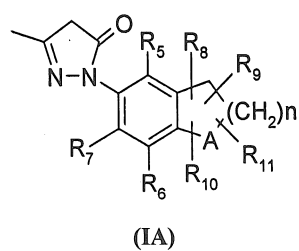




3. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



4. Hợp chất có công thức (IA):



trong đó:

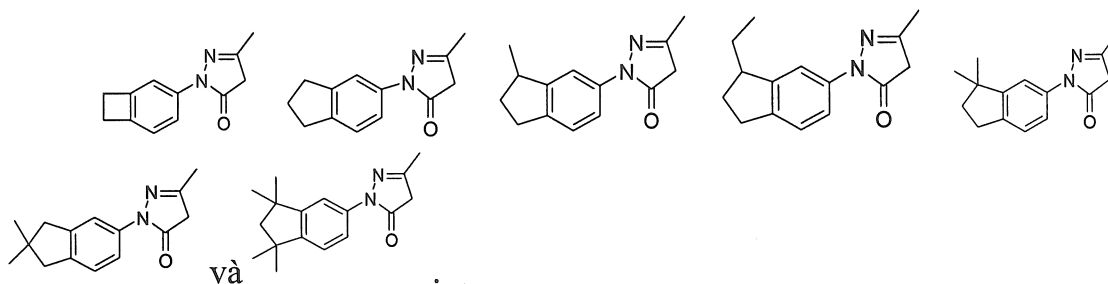
A là cacbon;

R_5 , R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, nitro, xyano, axit carboxylic và este của axit carboxylic;

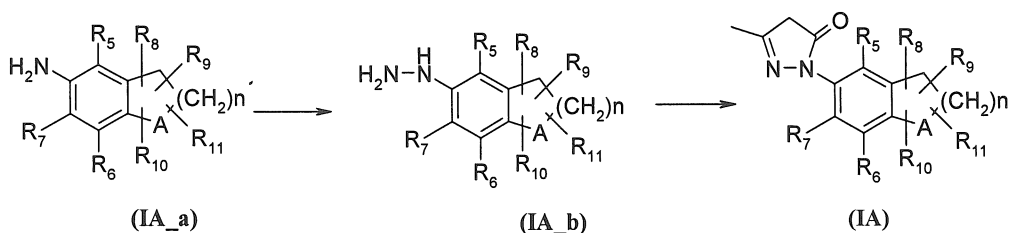
R_8 , R_9 , R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl, trong đó R_8 , R_9 , R_{10} và R_{11} có thể thế hóa trị mở bất kỳ của vòng mà chúng gắn vào; và

n là 0 hoặc 1.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IA) theo điểm 4, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:



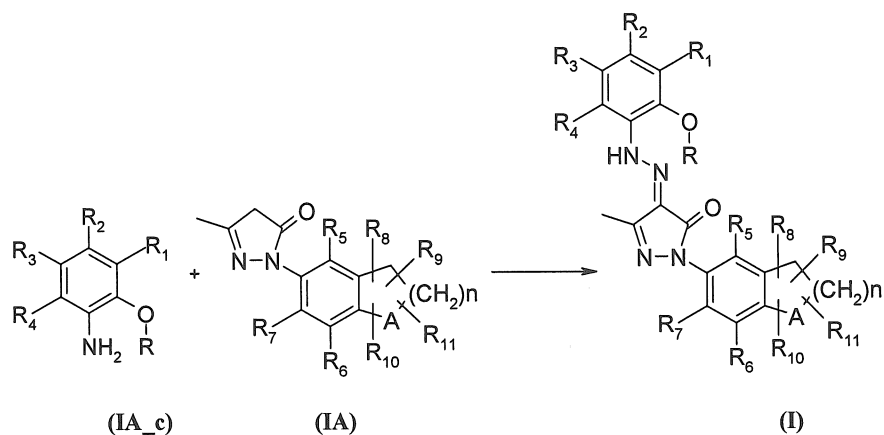
chuyển hóa vòng benzo được thế amino có công thức (IA_a) thành vòng benzo được thế diazo tương ứng;

khử vòng benzo được thế diazo để thu được hydrazin có công thức (IA_b); và

kết hợp hydrazin có công thức (IA_b) với hợp chất carbonyl để thu được hợp chất có công thức (IA);

trong đó A, R_5 - R_{11} và n được xác định như trong điểm 4.

7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:



chuyển hóa hợp chất anilin được thể có công thức (IA_c) thành hợp chất được thể diazo tương ứng; và

cho hợp chất được thể diazo tương ứng này phản ứng với hợp chất có công thức (IA) để thu được hợp chất có công thức (I);

trong đó A, R, R₁-R₁₁ và n được xác định như trong điểm 1.

8. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc muối được dụng, hydrat hoặc solvat của nó theo điểm 1 và chất mang dược dụng.