



(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) 
1-0020273

(51)⁷ **C07D 209/04, A61P 35/00, A61K**
31/404, A61P 29/00

(13) **B**

-
- | | | | |
|------|---|------|--------------------------|
| (21) | 1-2015-00513 | (22) | 29.08.2013 |
| (86) | PCT/KR2013/007751 29.08.2013 | (87) | WO2014/035149 06.03.2014 |
| (30) | 10-2012-0095729 30.08.2012 KR | | |
| | 10-2012-0108972 28.09.2012 KR | | |
| (45) | 25.01.2019 370 | (43) | 27.07.2015 328 |
| (73) | 1. CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-756, Republic of Korea
2. INJE UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION (KR)
197, Inje-ro Gimhae-si Gyeongsangnam-do 621-749, Republic of Korea | | |
| (72) | CHOI, HoJin (KR), LEE, JaeWon (KR), LEE, ChangGon (KR), HA, NiNa (KR), SEO, Su Kil (KR), LEE, SunMi (KR), LEE, Song-Min (KR) | | |
| (74) | Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW) | | |
-

(54) **HỢP CHẤT N-AXYLHYDRAZON DÙNG LÀM HOẠT CHẤT ỨC CHẾ TẾ BÀO T CHỌN LỌC VÀ ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH U BẠCH HUYẾT ÁC TÍNH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N-axylhydrazon và cụ thể hơn là đề cập đến hợp chất N-axylhydrazon có hoạt tính ức chế tế bào T chọn lọc và/hoặc có hoạt tính chống khối u bạch huyết ác tính, chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó; dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất N-axylhydrazon, và cụ thể hơn là đề cập đến dẫn xuất N-axylhydrazon có hoạt tính ức chế tế bào T chọn lọc và/hoặc có hoạt tính chống khối u bạch huyết ác tính, các chất đồng phân lập thể và muối được dụng của nó, sử dụng hợp chất này để bào chế được phẩm, được phẩm chứa dẫn xuất này, phương pháp điều trị bệnh có sử dụng được phẩm này và phương pháp điều chế dẫn xuất N-axylhydrazon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc ức chế miễn dịch

Vấn đề then chốt của lĩnh vực cấy ghép là để ngăn chặn phản ứng miễn dịch dẫn đến việc thải bỏ mảnh ghép. Do đó, sự phát triển của thuốc ức chế miễn dịch có khả năng điều chỉnh có chọn lọc và có hiệu quả phản ứng miễn dịch đặc hiệu với mảnh ghép là vấn đề then chốt để làm gia tăng tỷ lệ thành công của việc cấy ghép. Các tế bào T là mục tiêu chủ yếu để phòng ngừa việc thải bỏ mô ghép và hầu hết các thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng lâm sàng để ức chế phản ứng tế bào T.

Azathioprin là thuốc ức chế miễn dịch đầu tiên được dùng trong cấy ghép cơ quan. Tuy nhiên, azathioprin ức chế tổng hợp ADN, dẫn đến các tác dụng phụ như giảm bạch cầu, hủy tủy xương và chứng đại hồng cầu và do đó được chuyển thành thuốc điều trị hàng thứ hai sau khi cyclosporin được đưa vào điều trị. Cyclosporin và tacrolimus, là chất ức chế calcineurin, hiện đang được sử dụng làm thuốc điều trị hàng đầu trong việc cấy ghép cơ quan.

Hai thuốc phong bế sự biểu hiện của interleukin-2 (IL-2) bằng cách ức chế calcineurin. Ngoài ra, thuốc này có thể ngăn chặn sự hoạt hóa tế bào T trong giai đoạn

đầu tiên và do đó ngăn chặn mạnh phản ứng miễn dịch dẫn đến việc thải bỏ mô ghép. Tuy nhiên, các thuốc này phải được dùng trong thời gian dài và gây ra các tác dụng phụ, bao gồm tính độc hại cho thận, bệnh thiếu máu và tăng huyết áp, cũng như bệnh nhiễm và khối u là do sự suy yếu trong hệ miễn dịch gây ra. Trong những năm gần đây, để giảm các tác dụng phụ của chất ức chế canxineurin, thì mycophenolat mofetil là chất ức chế sự tổng hợp nucleotit đã được dùng kết hợp với chất ức chế canxineurin, nhưng đã cho thấy các tác dụng phụ như bệnh về tiêu hóa, giảm bạch cầu và bệnh thiếu máu.

Sirolimus và everolimus, chất ức chế mTOR (mục tiêu của rapamycin là động vật có vú), là thuốc ức chế sự tăng sinh của tế bào T bằng cách làm nghẽn sự báo hiệu của thụ thể IL-2. Các thuốc này chủ yếu được dùng kết hợp với chất ức chế canxineurin, do hiệu quả là không cao khi dùng các thuốc này một mình. Tuy nhiên, các thuốc này làm gia tăng các tác dụng phụ của chất ức chế canxineurin, như chứng tăng lipid máu và chứng giảm tiểu cầu.

FTY720, chất đối kháng của sphingosin-1-phosphat, là thuốc làm giảm phản ứng miễn dịch bằng cách ngăn chặn sự di cư tế bào T từ cơ quan bạch huyết đến các mảnh ghép và có lợi thế do có độc tính thấp so với thuốc khác. Tuy nhiên, FTY720 có thể gây ra cơn đau tim khi nó được dùng với các thuốc khác (ví dụ, thuốc gây mê và thuốc chẹn beta). Trong lĩnh vực cấy ghép cơ quan, việc điều trị kết hợp với cyclosporin là đang ở trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng (xem: N Engl J Med. 351, 2715-2729; N Engl J Med. 352, 1371-1373; Nat Med. 11, 605-613; Business Insights. 2010, BI00022-067).

Như mô tả trên đây, các thuốc ức chế miễn dịch hiện nay dùng để phòng ngừa việc thải bỏ mô ghép là độc và gây ra nhiều tác dụng phụ như sự xuất hiện viêm nhiễm và các khối u do hệ miễn dịch bị suy yếu. Do đó, cần phải phát triển loại thuốc có khả năng làm suy yếu tế bào T có chọn lọc đáp ứng kháng nguyên ghép.

Bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ

Ghép tế bào gốc tạo huyết khác loại (Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: HSCT) là phương pháp điều trị thường trực và hiệu quả nhất đối với các bệnh máu ác tính khác nhau và các bệnh suy giảm miễn dịch và đang được sử

dụng để điều trị khoảng 20,000 bệnh nhân trở lên mỗi năm trên toàn thế giới (như được báo cáo bởi Trung tâm nghiên cứu quốc tế về máu và ghép tủy). Trong những năm gần đây, đã và đang thử áp dụng HSCT vào các bệnh tự miễn, bệnh ung thư rắn và lĩnh vực cấy ghép cơ quan. Mặc dù sự phát triển nhanh của việc cấy ghép tế bào gốc tạo huyết khác loại (ví dụ, sự phát triển của kỹ thuật nhận dạng HLA và các thuốc ức chế miễn dịch mới) trong suốt 20 năm qua, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ (graft-versus-host disease: GVHD) là biến chứng do tế bào T của người hiến tặng gây ra vẫn tiếp tục là nguyên nhân chính của tử vong sau ghép. Bệnh GVHD cấp tính (độ II - IV) xảy ra chủ yếu trước 100 ngày sau khi ghép xuất hiện ở 25-60% bệnh nhân trong trường hợp HLA hợp giữa quan hệ huyết thống và 45-70% bệnh nhân trong trường hợp không có quan hệ huyết thống và 70% hay nhiều bệnh nhân bị bệnh (độ II - IV) chết. Bệnh GVHD cấp tính phát triển trong ba giai đoạn. Trong giai đoạn đầu, yếu tố tiền viêm (TNF- α và LPS), được tạo ra do hóa liệu pháp liều cao và xạ trị toàn thân trước khi ghép, hoạt hóa tế bào có tua của cơ quan bạch huyết ngoại vi. Ở giai đoạn thứ hai, các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài tăng nhanh do các tế bào có tua được hoạt hóa và biệt hóa thành tế bào thực hiện. Ở giai đoạn cuối, các tế bào T thực hiện đặc hiệu kháng nguyên cùng loài di cư vào ruột, gan và da, là các cơ quan đích chủ yếu và gây ra thương tổn viêm cho mô.

Tỷ lệ đáp ứng chất ức chế canxineurin, là thuốc điều trị hàng đầu để phòng ngừa bệnh GVHD cấp tính, là khoảng nhỏ hơn 50% và như vậy tỷ số phòng ngừa là rất thấp so với tỷ số ghép các cơ quan. Việc điều trị sau khi bệnh GVHD phát triển phụ thuộc vào điều trị bằng steroid, nhưng điều trị bằng steroid cho thấy tỷ lệ đáp ứng là nhỏ hơn 50% và như vậy được xếp vào loại điều trị kém an toàn có tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị cao (xem: Annu Rev Immunol. 25, 13-170; Blood. 114, 4327-4336; Lancet. 373, 1550-1561, Curr Opin Immunol. 11, 509-515). Do đó, việc phát triển các thuốc có hiệu quả để phòng và điều trị bệnh GVHD cấp tính đang là nhu cầu cấp bách.

Bệnh đa xơ cứng

Bệnh đa xơ cứng là bệnh viêm của hệ thần kinh trung ương (Central nervous system: CNS), là bệnh tự miễn gây ra bởi tế bào T phản ứng với kháng nguyên có nguồn gốc từ myelin. Nó cho thấy mẫu tái phát-thuyên giảm trong giai đoạn khởi đầu

của sự phát triển và sau đó tiến triển thành bệnh đa xơ cứng tiến triển thứ phát do có sự tích tụ thương tổn tiến triển ở não và dây cột sống. Sự tích tụ thương tổn ở não và dây cột sống dẫn đến mất thị giác, rối loạn vận động và cân bằng, rối loạn ngôn ngữ và cảm giác, liệt hai chi dưới, suy yếu chức năng tình dục và rối loạn bài niệu và bài xuất và khi sự tích tụ là nặng, thì nó gây ra liệt toàn thân.

Các liệu pháp để điều trị bệnh đa xơ cứng phần lớn được chia thành kiểm soát sự tăng bệnh cấp tính, điều trị làm giảm bớt bệnh, điều trị triệu chứng và điều trị phòng ngừa. Kiểm soát sự tăng bệnh cấp tính được thực hiện để làm giảm sự viêm nhiễm và tạo ra tác dụng ức chế miễn dịch và điều trị làm giảm bớt bệnh được thực hiện để làm chậm sự tiến triển của bệnh để ngăn không cho bệnh phát triển thành bệnh đa xơ cứng tiến triển.

Trong việc kiểm soát sự tăng bệnh cấp tính, liều cao (500-1000mg/kg) của glucocorticoid được dùng trong tĩnh mạch trong 3-5 ngày để làm giảm nhẹ triệu chứng và phòng ngừa thương tổn thường trực. Glucocorticoid thực hiện chức năng ngăn không cho các tế bào miễn dịch di cư vào não hoặc làm giảm phù, nhờ đó ức chế viêm xảy ra trong giai đoạn cấp tính (xem: Immunology và Cell Biology. 76, 55-64; Annu. Rev. Immunol. 20, 125-163). Mặc dù glucocorticoid có tác dụng tốt trong giai đoạn cấp tính, nhưng vẫn không thể ngăn không cho bệnh tiến triển trong điều trị làm giảm nhẹ bệnh.

Trong điều trị làm giảm bớt bệnh, miễn dịch trị liệu được thực hiện để điều trị bệnh và phòng ngừa bệnh tái phát. Thuốc được phê chuẩn bởi FDA của Mỹ đối với liệu pháp miễn dịch bao gồm interferon-beta (IFN- β), glatirame axetat (glatiramer axetat: GA), mitoxantron và natalizumab. Tuy nhiên, chúng cho thấy tác dụng phụ sau đó (xem: N Engl J Med. 362, 456-458).

IFN- β , thuốc hiện được sử dụng phổ biến nhất, có tác dụng chống viêm và kháng virus tác động để ức chế biểu hiện của kháng nguyên và ngăn ngừa sự hoạt hóa của tế bào T. Ngoài ra, IFN- β hoạt hóa các phân tử đồng kích thích để gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình của các tế bào tự phản ứng. Tuy nhiên, IFN- β chỉ có thể được dùng qua đường dưới da hoặc trong cơ và do đó khi nó được dùng trong một khoảng thời gian dài, nó gây ra ban đỏ và phù ở chỗ tiêm và kéo theo các tác dụng phụ, bao gồm đau cơ, ớn lạnh và bệnh tự miễn.

Mitoxantron (novatron) có trọng lượng phân tử rất thấp và do vậy đi qua màng não để ức chế sự tăng sinh của các tế bào T, các tế bào B và đại thực bào trong màng não và kháng nguyên có chức năng của tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen presenting cells: APCs), do đó làm giảm nhẹ triệu chứng của bệnh đa xơ cứng. Tuy nhiên, mitoxantron có nhược điểm ở chỗ liều dùng phải bị giới hạn, do nó đặt gánh nặng lên tim.

Glatirame axetat (Glatiramer axetat: GA) là chất tương tự của protein kiềm myelin (Myelin basic protein: MBP). GA tạo ra phức hợp GA/MHC khi MBP gắn kết vào phân tử HLA lớp II và vì thế nó ức chế sự hoạt hóa của tế bào T để phản ứng MBP do cạnh tranh với MBP khi nó gắn kết vào thụ thể tế bào T (T cell receptor: TCR). GA có tác dụng làm giảm số lần tái phát của bệnh đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm và làm giảm nhẹ triệu chứng của bệnh đa xơ cứng khi bệnh đa xơ cứng tái phát, như IFN- β , nhưng cho thấy gia tăng tần số phát triển các lỗ đen thường trực trong hệ thần kinh trung ương so với IFN- β .

Natalizumab là kháng thể đơn dòng nhân tính hóa gắn kết trực tiếp vào tiểu phần $\alpha 4$ (CD49; phân tử bám dính trên bề mặt của bạch cầu) của integrin VLA 4 (kháng nguyên 4 rất muộn) để ngăn ngừa sự gắn kết giữa bạch cầu và tế bào màng trong mạch, do đó ngăn không cho tế bào T hoạt động đi vào hệ thần kinh trung ương. Nó có tác dụng tốt lên bệnh đa xơ cứng tái phát-thuyên giảm, nhưng gây ra tác dụng phụ của bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) ở 0,3-0,9% bệnh nhân sau 2 năm dùng nó.

Fingolimod là chất tương tự tổng hợp của thụ thể sphingosin 1-phosphat (sphingosine 1-phosphate: S1P) dành cho myrioxin và là thuốc đầu tiên dùng qua đường miệng mới đây được phê chuẩn bởi FDA Hoa Kỳ.

Fingolimod có nhiệm vụ ngăn không cho lymphô bào hoạt hóa di chuyển từ các mô bạch huyết thứ phát đến hệ thần kinh trung ương bằng cách gắn kết thụ thể S1P vào bề mặt của các tế bào T hỗ trợ typ 1 được hoạt hóa. Tuy nhiên, các thuốc trong giai đoạn phát triển được ghi nhận là có các tác dụng phụ, bao gồm nhiễm trùng, phù có vết, chứng nhức đầu, cúm, tiêu chảy, chứng đau lưng và tăng men gan (xem: Nat. Rev. Neurol. 7, 255-262; Nat Rev Drug Discov. 11, 909-925).

Do đó, có nhu cầu phát triển các thuốc có thể ngăn sự tiến triển thành bệnh đa

xơ cứng tiến triển thứ phát đồng thời có tác dụng điều trị cao khi dùng qua đường miệng trong thời gian ngắn (xem: N Engl J Med. 362, 456-458).

Khối u bạch huyết ác tính

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khối u bạch huyết ác tính” chỉ khối u của các tế bào bạch huyết (tế bào B, tế bào T và tế bào NK/T) trong tủy xương và trong mô bạch huyết. Khối u bạch huyết ác tính phần lớn được phân loại vào bệnh bạch cầu, u lymphô và bệnh đa u tủy. Bệnh bạch cầu lymphô là u máu trong đó tế bào bạch huyết trong mô bạch huyết biến đổi thành tế bào ung thư được tích tụ trong mô và lan tới máu ngoại vi và tủy xương. Bệnh bạch cầu lymphô phần lớn là được phân loại vào bệnh bạch cầu lymphô cấp tính và bệnh bạch cầu lymphô mãn tính. U lymphô là u máu trong đó tế bào bạch huyết trong mô bạch huyết biến đổi thành tế bào ung thư được tích tụ trong mô và lan tới máu ngoại vi và tủy xương. Nó được phân loại vào u lymphô Hodgkin và u lymphô không Hodgkin. Bệnh đa u tủy là u máu trong đó tương bào trong mô bạch huyết ngoại vi biến đổi thành tế bào ung thư, sau đó được tích tụ trong tủy xương (xem: J Clin Invest. 2012;122:3396–3397; Blood. 1994;84:1361–1392; Lancet. 2012;380:848–857).

Việc điều trị khối u bạch huyết ác tính được thực hiện bởi hóa liệu pháp tiêu chuẩn sử dụng tổ hợp của xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin và prednison. Về tác dụng đáp ứng ban đầu với thuốc, tỷ số thuyên giảm của bệnh nhân trưởng thành cao khoảng 85%, nhưng tỷ số tái phát là cao và như vậy sống sót không mang bệnh trong 5 năm chỉ là 30-40%. Ngoài ra, các thuốc này cho thấy nguy cơ nhiễm trùng cao do tính độc hại tế bào cao của chúng và thường gây ra các tác dụng phụ, bao gồm tính độc hại thần kinh, vấn đề về tiêu hóa và chảy máu (xem: N Engl J Med. 1998; 339:21-26; N Engl J Med 2006; 354:166-78; Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:149-165).

Gần đây, đã có báo cáo rằng thuốc có ảnh hưởng gây độc tế bào đối với tế bào đặc hiệu cũng có tác dụng chống khối u khi cùng một tế bào biến đổi thành tế bào ung thư. Ibrutinib là thuốc ức chế miễn dịch tế bào B ức chế kinaza tyrosin Bruton (Bruton's tyrosine kinase: BTK), vật trung gian báo hiệu của thụ thể tế bào B (B cell receptor: BCR), được ghi nhận là đã có tác dụng điều trị ung thư chống lại sự tái phát hoặc u lymphô tế bào B kháng thuốc. Bortezomib là chất ức chế hoạt tính của NF-kB,

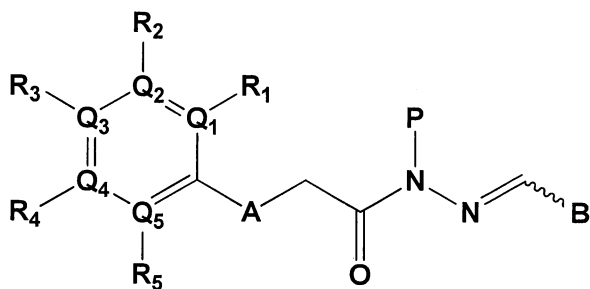
được dùng làm thuốc ức chế miễn dịch để ức chế bộ nhớ các tế bào T và các tế bào B. Bortezomib được chấp thuận bởi FDA Mỹ làm thuốc điều trị để điều trị bệnh đa xơ cứng và gần đây cũng đã được dùng phối hợp với ibrutinib cho u lymphô tế bào B. Axit suberoylanilit hydroxamic (Suberoylanilide hydroxamic acid: SAHA) là chất ức chế deacetylaza histon (histone deacetylase inhibitor: HDACi) được biết là có tác dụng điều trị ung thư chống lại u lymphô tế bào T ở da. Do tác dụng ức chế của SAHA chống lại bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ (GVHD) mới đây đã được phát hiện ở các mẫu động vật, SAHA đã nhận được sự chú ý mới làm thuốc ức chế miễn dịch (xem: Semin Cancer Biol. 2011 Nov; 21:335-46; Br J Haematol. 2013; 161:43-56; N Engl J Med. 2008; 359:906-917; Nat Rev Drug Discov. 2006;5:769-784; J. Clin. Invest. 2008; 118:2562–2573). Do đó, thuốc ức chế miễn dịch hướng đến các tế bào miễn dịch đặc hiệu có thể được dùng trên lâm sàng làm thuốc điều trị bệnh ung thư có khả năng đặc biệt hướng đến khối u cụ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới có thể loại bỏ chọn lọc và có hiệu quả các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên và đặc hiệu tự kháng nguyên cấy ghép và do đó có thể được dùng làm thuốc để phòng ngừa và điều trị sự thải bỏ miễn dịch ghép và/hoặc điều trị bệnh tự miễn. Ngoài ra, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng gây chết tế bào theo chương trình vượt trội chống lại tế bào bạch huyết ác tính và do đó có thể được dùng làm thuốc để điều trị bệnh u bạch huyết ác tính.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất N-axylhydrazon có hoạt tính ức chế tế bào T chọn lọc và/hoặc có hoạt tính chống khối u bạch huyết ác tính, chất đồng phân lập thể của nó, muối được dụng của nó, dược phẩm chứa dẫn xuất này, phương pháp điều trị bệnh có sử dụng dược phẩm và phương pháp điều chế dẫn xuất N-axylhydrazon.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1 dưới đây, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó:



Công thức 1

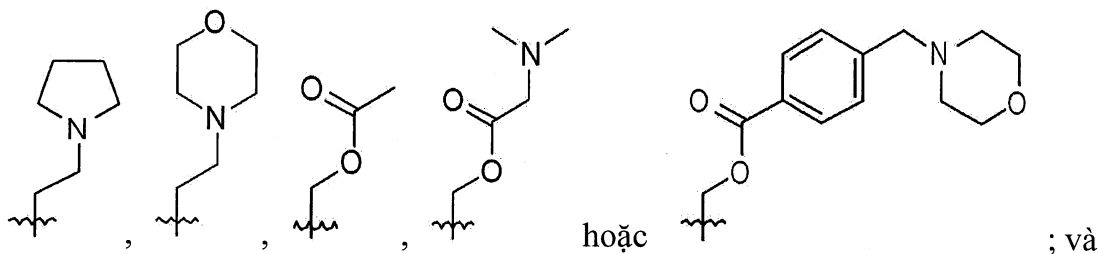
trong đó,

A là N-H, O hoặc S;

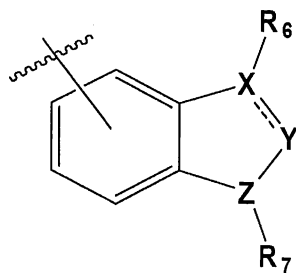
Mỗi Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ và Q₅ độc lập là C hoặc N;

Mỗi nhóm R₁, R₂, R₃, R₄ và R₅ độc lập là vắng mặt, -H, -CF₃, -F, -Br, xyanua, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-3)alkoxy, -NH₂, -N(CH₃)₂, hoặc là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S (heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl nêu trên có ít nhất một nhóm thế được chọn từ -H, halogen và amin);

P là -H, -(C₁-C₃)OH, -(C₁-C₆)alkyl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl;

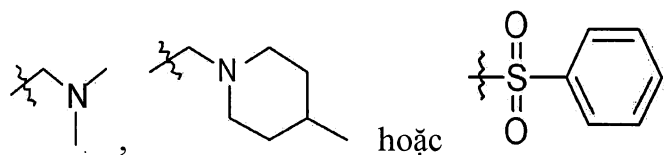


B là:



trong đó, X, Y và Z mỗi loại độc lập là C, N hoặc S, và trong đó B được gắn với hợp chất chỉ qua vòng benzen, và

R₆ và R₇ mỗi loại độc lập là vắng mặt, -H, -Br, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₃)OH,



Theo một phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức 1 và chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó; và chất mang được dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 và Fig.2 thể hiện kết quả của thử nghiệm hoạt tính ức chế chống lại các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài của hợp chất theo sáng chế trong điều kiện nuôi cấy tế bào.

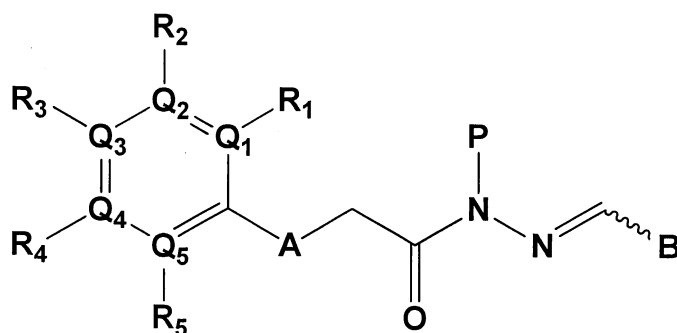
Fig.3 thể hiện kết quả của thử nghiệm hoạt tính ức chế chống lại các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài của hợp chất theo sáng chế.

Fig.4 thể hiện kết quả của thử nghiệm hoạt tính ức chế chống lại bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính của hợp chất theo sáng chế.

Fig.5 thể hiện kết quả của thử nghiệm hoạt tính điều trị bệnh đa xơ cứng của hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1 dưới đây, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó:



Công thức 1

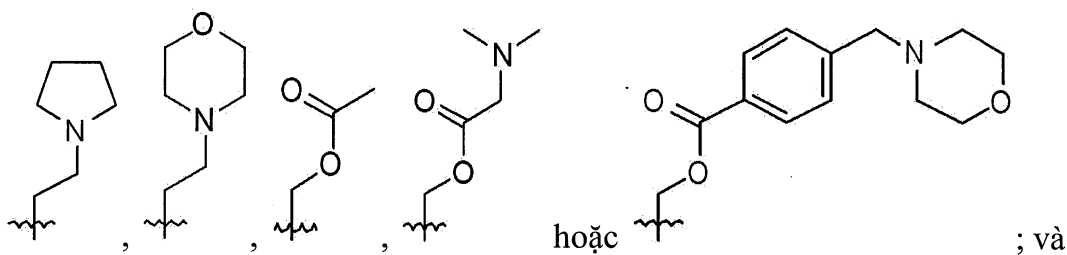
trong đó,

A là N-H, O, hoặc S;

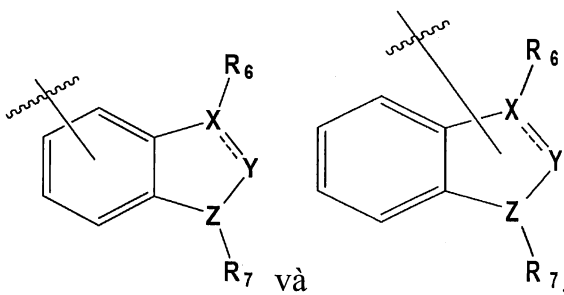
Mỗi Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ và Q₅ độc lập là C hoặc N;

mỗi nhóm R₁, R₂, R₃, R₄ và R₅ độc lập là vắng mặt, -H, -CF₃, -F, -Br, -Cl, xyanua, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁₋₃)alkoxy, -NH₂, -N(CH₃)₂, hoặc là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S (heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl nêu trên có ít nhất một nhóm thế được chọn từ -H, halogen và amin);

P là -H, -(C₁-C₃)OH, -(C₁-C₆)alkyl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl;



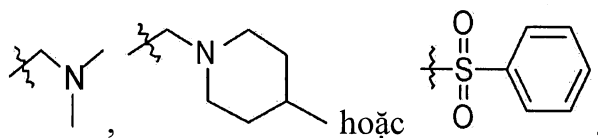
B được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó,

mỗi nhóm X, Y và Z độc lập là C, N hoặc S và

mỗi nhóm R₆ và R₇ độc lập là vắng mặt, -H, -Br, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₃)OH,



Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức 1 còn được xác định bằng như sau:

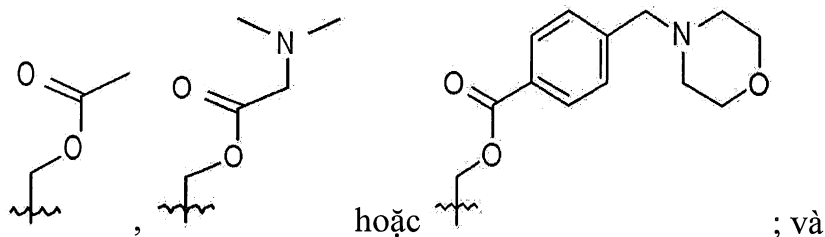
A là N-H, O hoặc S;

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ và Q₅ là C;

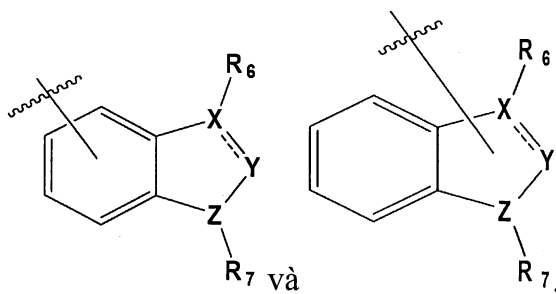
R₂ và R₄ are H;

mỗi nhóm R_1 , R_3 và R_5 độc lập là -H, -F, -Br, -Cl, metyl, etyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, xyanua, $-\text{NH}_2$, hoặc heteroaryl có 4, 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

P là -H, metyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,



B được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó,

X và Y là C,

Z là N và

mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập là -H, metyl hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Thông thường hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng muối được dùng của nó. Các muối được dùng của nó bao gồm các muối cộng bazơ hoặc các muối cộng axit được dùng, ví dụ, các muối kim loại, như các muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, muối amoni, muối cộng amin hữu cơ, muối cộng axit amin và muối sulfonat. Muối cộng axit bao gồm muối cộng axit vô cơ, như muối hydroclorua, muối của axit sulfonic và muối của axit phosphoric; và muối cộng axit hữu cơ, như alkyl sulfonat, aryl sulfonat, axetat, malat, fumarat, tartrat, xitrat và lactat. Ví dụ của muối kim loại bao gồm muối kim loại kiềm, như muối lithi, muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ, như muối magie, muối canxi, muối nhôm và muối kẽm. Ví dụ của muối amoni bao gồm muối amoni và muối tetrametylamoni. Ví dụ của muối cộng amin hữu cơ bao gồm muối với morpholin và piperidin. Ví dụ của muối cộng axit amin bao gồm muối với glyxin, phenylalanin, axit glutamic và lysin. Ví dụ

của muối sulfonat bao gồm mesylat, tosylat và muối của axit benzensulfonic.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” có nghĩa là các phân tử chất đồng phân có cùng công thức phân tử và liên kết, nhưng khác nhau bởi định hướng ba chiều của chúng.

Ví dụ cụ thể của các hợp chất có công thức 1 được ưu tiên theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

Hợp chất 065

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 092

(E)-N'-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 108

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 109

(E)-N'-((1H-indol-2-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 112

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 133

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 135

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylamino)axetohydrazit;

Hợp chất 137

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 139

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 146

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 147

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit;

Hợp chất 149

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 155

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 156

(E)-N'-((1H-indol-3-yl)metylen)-2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 157

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 158

(E)-N'-((1H-indol-3-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit;

Hợp chất 159

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit;

Hợp chất 164

(E)-2-(mesityloxy)-N-metyl-N'-((1-metyl-1H-indol-4-yl)metylen)axetohydrazit;

Hợp chất 177

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-N-(2-hydroxyetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 180

(E)-N'-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 182

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 183

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 184

(E)-N'-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 187

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-metylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

Hợp chất 195

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-(2-hydroxyetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 217

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 218

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 227

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 228

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 229

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)-axetohydrazit;

Hợp chất 232

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-amino-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 233

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-(hydroxymetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 236

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 2-
(dimetylamino)axetat;

Hợp chất 237

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-xyano-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 238

(E)-(2-((1H-indol-4-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 2-
(dimetylamino)axetat;

Hợp chất 243

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-axetyl-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 244

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-N-(hydroxymetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 245

(E)-(2-((1H-indol-4-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 4-
(morpholinometyl)benzoat;

Hợp chất 252

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl axetat;

Hợp chất 258

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 259

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-bromo-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 260

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-bromo-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 272

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 4-
(morpholinometyl)benzoat;

Hợp chất 311

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 312

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 313

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 314

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 317

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 319

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

Hợp chất 320

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 322

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 323

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 329

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-etyl-6-metylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

Hợp chất 331

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-((2-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

Hợp chất 332

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 333

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 336

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 337

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 343

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-((2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

Hợp chất 344

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 346

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypheoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 375

(E)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)-N-metyl-N'-((1-metyl-1H-indol-6-yl)metylen)axetohydrazit;

Hợp chất 378

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 379

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

Hợp chất 380

(E)-2-(4-fluoro-2-methyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)-N-methyl-N'-((1-methyl-1H-indol-6-yl)metylen)axetohydrazit; and

Hợp chất 457

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimethyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit.

Các ví dụ cụ thể của hợp chất có công thức 1 được ưu tiên hơn theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

Hợp chất 065

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 108

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

Hợp chất 229

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimethyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit; và

Hợp chất 457

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimethyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất N-axylhydrazon có công thức 1, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng.

Tốt hơn là, dược phẩm này được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến việc ức chế chống lại hoạt tính của tế bào T. Ví dụ cụ thể về bệnh bao gồm bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ (GVHD) sau khi ghép tế bào gốc tạo huyết hoặc ghép cơ quan, bệnh đa xơ cứng và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Tốt hơn là, dược phẩm này được dùng để điều trị bệnh u bạch huyết ác tính. Ví dụ cụ thể của bệnh bạch huyết ác tính bao gồm bệnh bạch cầu lymphô T, bệnh bạch cầu lymphô B, bệnh bạch cầu NK, bệnh bạch cầu NKT, bệnh đa u tủy, u lymphô T và u lymphô B.

Sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc của N-axylhydrazon, có thể được dùng làm thuốc ức chế tế bào T chọn lọc và/hoặc điều trị bệnh u bạch huyết ác tính.

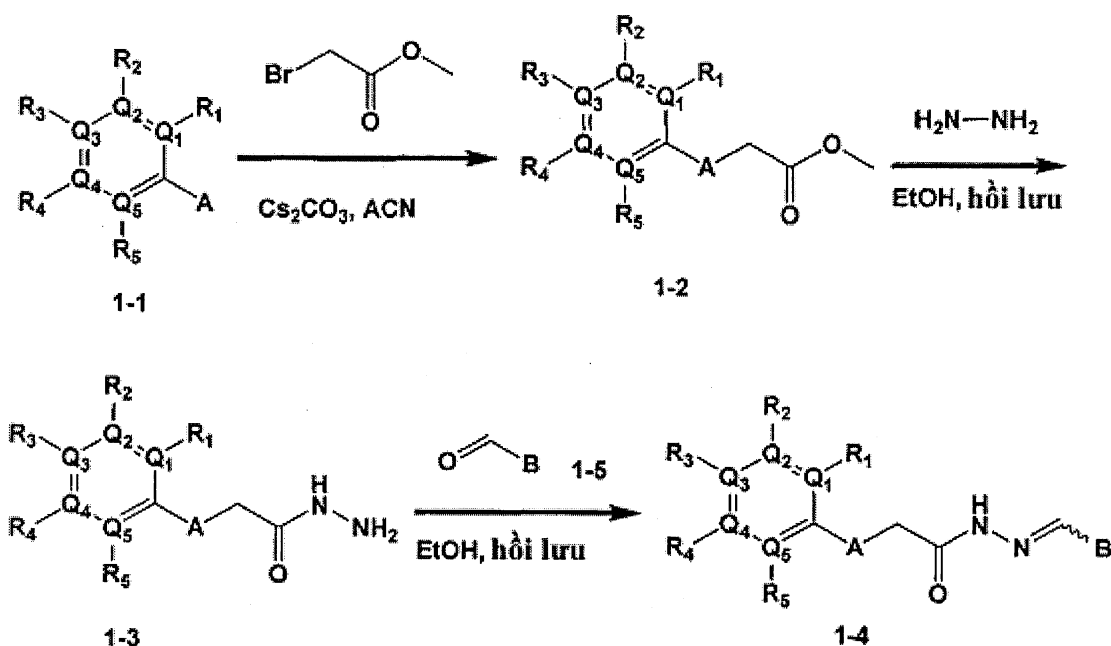
Hợp chất này ức chế một cách hiệu quả tế bào T hoạt động. Tức là, hợp chất này loại bỏ một cách chọn lọc và có hiệu quả các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên và tự kháng nguyên ghép và do đó có thể được dùng để phòng và điều trị phản ứng miễn dịch thải bỏ sau khi ghép và điều trị các bệnh tự miễn. Các ví dụ như vậy là bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ (GVHD) sau khi ghép tế bào gốc tạo huyết hoặc ghép cơ quan, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp v. v..

Ngoài ra, hợp chất này có tác dụng gây chết tế bào theo chương trình tốt chống lại các tế bào bạch huyết ác tính và do đó có thể được dùng làm thuốc để điều trị bệnh u bạch huyết ác tính. Các ví dụ như vậy là bệnh bạch cầu lymphô T, bệnh bạch cầu lymphô B, bệnh bạch cầu NK, bệnh bạch cầu NKT, bệnh đau tuỷ, u lymphô T, u lymphô B v.v..

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết từ các tài liệu tham khảo khác nhau. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 sẽ được mô tả chi tiết hơn nữa với các sơ đồ phản ứng và các ví dụ sau.



Sơ đồ 1

Tổng hợp hợp chất số 1-2 (phản ứng của metyl bromaxetat):

Hợp chất số 1-1 và metyl bromaxetat được hòa tan trong axetonitril và sau đó được bổ sung bằng xesi cacbonat, sau đó khuấy trộn. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit để loại bỏ xesi cacbonat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế thu được hợp chất số 1-2.

Tổng hợp hợp chất số 1-3 (phản ứng của hydrazin) :

Hợp chất số 1-2 và hydrazin monohydrat được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế thu được hợp chất số 1-3 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tổng hợp hợp chất số 1-4 (phản ứng của aldehyt) :

Hợp chất số 1-3 và hợp chất aldehyt được hòa tan trong etanol, sau đó trộn. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol và sau đó tinh chế thu được hợp chất số 1-4.

Bằng các phương pháp tương tự, các hợp chất số 013, 014, 034, 065, 083, 092, 100, 108, 109, 112, 118, 121, 127, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 149, 152, 155, 156, 157, 158, 159, 180, 182, 183, 184, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 205, 206, 211, 217, 218, 227, 228, 229, 237, 256, 258, 259, 260, 279, 280, 286, 288, 291, 293, 301, 302, 303, 304, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 336, 337, 343, 344, 345, 346, 347, 356, 358, 359, 378, 379 và 457 có thể được tổng hợp.

Ví dụ 1. Tổng hợp hợp chất số 013

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(o-tosyloxy)axetat: o-cresol (5g, 46,24mmol) được hòa tan trong dimethylformamit. Bổ sung methyl bromaxetat (7,1g, 46,24mmol) và kali cacbonat (19g, 138,42mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, sấy khô trên magie sufat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(0-tosyloxy)axetat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không phải có thêm bước tinh chế bất kỳ.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(o-tosyloxy)axetohydrazit: cho lượng dư hydrazin monohydrat bổ sung vào methyl 2-(o-tosyloxy)axetat (8,3g, 46,24mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung thêm nước, do đó tạo ra chất rắn, chất rắn này được lọc và rửa bằng ete dietyl thu được hợp chất 2-(o-tosyloxy)axetohydrazit dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(o-tosyloxy)axetohydrazit: 2-(o-tosyloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,55mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,08g, 0,55mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung hexan vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng ete dietyl thu được hợp chất số 013 dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51-11,37 (m, 2H), 8,51-8,25 (m, 0,7H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,23-6,97 (m, 5H), 6,91-6,79 (m, 2H), 5,22-4,68 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 3H).

Ví dụ 2. Tổng hợp hợp chất số 014

2-(o-tosyloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,55mmol) và 1H-indol-5-carbaldehyt (0,08g, 0,55mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là loại bỏ dung môi. Bổ sung hexan và etyl axetat. Chất rắn tạo ra được lọc và rửa bằng ete dietyl thu được hợp chất số 014 dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,38-11,28 (m, 2H), 8,33-8,07 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,15-4,63 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 3H).

Ví dụ 3. Tổng hợp hợp chất số 034

2-(o-tosyloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,55mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,101g, 0,67mmol) được hòa tan trong EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng ete dietyl thu được hợp chất số 034.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,41-11,20 (m, 1,6H), 8,33 (s, 0,3H), 8,06 (m, 0,4H), 7,69-7,41 (m, 4H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,14-4,63 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 3H).

Ví dụ 4. Tổng hợp hợp chất số 065

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(mesityloxy)axetat: 2,4,6-trimetylphenol (1g, 7,3mmol) được hòa tan trong dimetylformamit. Bổ sung metyl bromaxetat (1,1g, 7,3mmol) và kali cacbonat (3g, 22mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 3 lần, sấy khô trên magie sufat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(mesityloxy)axetat (1,5g 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(mesityloxy)axetohydrazit: Metyl 2-(mesityloxy)axetat (1,5g, 7,3mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran. Bổ sung hydrazin monohydrat (5,16g, 103mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được bổ sung nước và lọc. Phần lọc được rửa bằng nước và ete dietyl thu được hợp chất 2-(mesityloxy)axetohydrazit (1,36g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit: 2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,48mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,08g, 0,53mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung hexan vào hỗn hợp và lọc. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng etanol thu được hợp chất số 065 (58mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,35 (m, 2H), 8,70 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2,5H), 6,85-6,76 (m, 2,5H), 4,84 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

Ví dụ 5. Tổng hợp hợp chất số 083

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(o-toluidino)axetat: o-toluidin (1g, 9,3mmol) được hòa tan trong dimetylformamit. Bổ sung metyl bromaxetat (1,3g, 9,3mmol) và kali cacbonat (3,9g, 28mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 3 lần, sấy khô trên magie sufat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất metyl 2-(o-toluidino)axetat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(o-toluidino)axetohydrazit: Metyl 2-(o-toluidino)axetat (1,7g, 9,3mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran. Bổ sung hydrazin monohydrat (5,16g, 103mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(o-

toluidino)axetohydrazit (0,3g, 18%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(o-toluidino)axetohydrazit: 2-(o-toluidino)axetohydrazit (0,12g, 0,67mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,12g, 0,803mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng ete dietyl thu được hợp chất số 083 (58mg, 5%) có màu nâu.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,40-11,20 (m, 2,4H), 8,27-8,07 (m, 1H), 7,79-7,37 (m, 5H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,52-6,47 (m, 3H), 4,26 (d, $J = 5,44$ Hz, 1,4H), 3,82-3,80 (d, $J = 5,88$ Hz, 1H), 2,13-2,11 (m, 3H).

Ví dụ 6. Tổng hợp hợp chất số 100

2-(o-tosyloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,56mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,97g, 0,67mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 100 (0,04g, 47%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,37 (bs, 0,4H), 8,37 (bs, 0,4H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,09 (bs, 0,6H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,15-4,64 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 3H).

Ví dụ 7. Tổng hợp hợp chất số 108

2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,12g, 0,57mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,1g, 0,69mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) và kết tinh lại (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 108 (0,03g, 16%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,39-11,20 (m, 2H), 8,48 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,3H), 7,68 (s, 0,5H), 7,57-7,24 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 4,73-4,30 (m,

2H), 2,21-2,14 (m, 9H).

Ví dụ 8. Tổng hợp hợp chất số 109

2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,12g, 0,57mmol) và 1H-indol-2-carbaldehyt (0,1g, 0,69mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và kết tinh lại thu được hợp chất số 109 (0,07g, 36%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35-11,30 (m, 2H), 8,47 (s, 0,6H), 8,01 (s, 0,4H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,53-7,34 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,49-6,49 (m, 1H), 4,72-4,29 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 9H).

Ví dụ 9. Tổng hợp hợp chất số 112

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetat: 4-bromo-2,6-dimetylphenol (3,0g, 14,9mmol) và metyl bromaxetat (1,55ml, 16,4mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung xesi cacbonat (14,6g, 44,8mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất metyl 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetat (4,1g, 100%) mà không cần phải tinh chế.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit: Metyl 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetat (4,1g, 14,9mmol) và hydrazin monohydrat (0,87ml, 17,9mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được sấy khô và tinh chế thu được hợp chất 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (2,5g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,18g,

0,66mmol) và indol-4-carboxaldehyt (0,11g, 0,73mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được sấy khô và tinh chế thu được hợp chất số 112 (52mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,52, 11,48 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,67, 8,23 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2,65H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,77 (s, 0,47H), 4,90, 4,42 (s, 2H), 2,29, 2,28 (m, 6H).

Ví dụ 10. Tổng hợp hợp chất số 118

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetat: 2,6-dimethylphenol (3,0g, 24,6mmol) và methyl bromaxetat (2,57ml, 27,0mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung xesi cacbonat (24,0g, 73,7mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetat (4,77g, 100%) mà không cần phải tinh chế.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: Methyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetat (4,77g, 24,6mmol) và hydrazin monohydrat (1,43ml, 29,4mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được sấy khô và được tinh chế thu được hợp chất 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (2,2g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,52mmol) và indol-4-carboxaldehyt (82,2mg, 0,57mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được sấy khô và được tinh chế thu được hợp chất số 118 (71,6mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,51, 11,46 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,70,

8,24 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,26-6,78 (m, 6H), 4,89, 4,41 (s, 2H), 2,29, 2,28 (m, 6H).

Ví dụ 11. Tổng hợp hợp chất số 121

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetat: 2,6-diisopropylphenol (10g, 56,1mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (8,5g, 56,1mmol) và xesi cacbonat (37g, 112,4mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 3 lần, sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetat (14g, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetat (14g, 56,1mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (2,5g, 56,1mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetohydrazit (8,8g, 62%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-diisopropylphenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,399mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,07g, 0,479mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 121 (0,03g, 20%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,22 (m, 2H), 8,62-8,20 (m, 1H), 7,36-6,72 (m, 8H), 4,83-4,33 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 16H).

Ví dụ 12. Tổng hợp hợp chất số 127

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetat: 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (10g, 45,4mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ

sung methyl bromaxetat (7g, 45,4mmol) và xesi cacbonat (30g, 91mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 3 lần, sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetat (13,3g, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetat (13,3g, 45,4mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (2,3g, 45,4mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetohydrazit (6g, 45%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,342mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,07g, 0,41mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc và rửa bằng axetonitril thu được hợp chất số 127 (0,025g, 18%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,52-8,22 (s, 1H), 7,78 (m, 1,6H), 7,41 (m, 0,8H), 7,14 (m, 3,2H), 6,92 (m, 0,7H), 4,77 (s, 1,3H), 4,23 (s, 0,5H), 2,33 (d, $J = 4,56$ Hz, 3H), 1,38 (s, 18H).

Ví dụ 13. Tổng hợp hợp chất số 133

2-(4-bromo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,37mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,11g, 0,74mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, do đó tạo ra chất rắn tinh thể, chất rắn này được lọc, rửa bằng etanol và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 133.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (d, $J = 9,72$ Hz, 1H), 11,33-11,22 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,70 (s, 0,5H), 7,59-7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 2,5H),

6,45(m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,32 (d, $J = 5,36$ Hz, 6H).

Ví dụ 14. Tổng hợp hợp chất số 135

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(mesitylamino)axetat: 2,4,6-trimetylbenzenamit (10g, 74mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung metyl bromaxetat (11,3g, 74mmol) và xesi cacbonat (48g, 148mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 3 lần, sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất metyl 2-(mesitylamino)axetat (15,3g, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(mesitylamino)axetohydrazit: Metyl 2-(mesitylamino)axetat (15,3g, 74mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (3,7g, 74mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hợp chất rắn thu được được lọc để tạo ra hợp chất 2-(mesitylamino)axetohydrazit (3,9g, 25%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylamino)axetohydrazit: 2-(mesitylamino)axetohydrazit (0,1g, 0,48mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,084g, 0,58mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 135 (0,089g, 55%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,47-11,34 (m, 2H), 8,41-8,20 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 2H), 6,91 (s, 0,6H), 6,74 (m, 2H), 4,36-3,60 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 9H).

Ví dụ 15. Tổng hợp hợp chất số 136

2-(mesitylamino)axetohydrazit (0,1g, 0,48mmol) và 1H-indol-3-carbaldehyt

(0,084g, 0,58mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 136 (0,06g, 37%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,53 (bs, 1H), 11,25-11,06 (m, 1H), 8,33-8,03 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 2H), 4,36-4,01 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 9H).

Ví dụ 16. Tổng hợp hợp chất số 137

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,5g, 1,8mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2:1) và dimetylformamit. Bổ sung axit pyridin-2-ylboronic (0,27g, 2,2mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,074g, 0,055mmol), natri cacbonat (0,58g, 5,5mmol), sau đó là cho phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được 2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,34g, 69%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,37mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,11g, 0,74mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 137 (0,09g, 61%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,54-11,35 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 0,5H), 8,5 (m, 1H), 8,23 (s, 0,5H), 8,02 (m, 1H), 7,49-6,78(m, 7H), 4,93 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,35 (d, J = 3,08 Hz, 6H).

Ví dụ 17. Tổng hợp hợp chất số 138

2-(2,6-dimethyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)acetohydrazit (0,1g, 0,37mmol) và 1H-indol-3-carbaldehyt (0,11g, 0,74mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 138 (0,08g, 46%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,57-11,22 (m, 2H), 8,84-7,00 (m, 12H), 4,91 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,36 (m, 6H).

Ví dụ 18. Tổng hợp hợp chất số 139

2-(2,6-dimethyl-4-(pyridin-2-yl)phenoxy)acetohydrazit (0,1g, 0,37mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,11g, 0,74mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 139 (0,1g, 52%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,45-11,22(m, 2H), 8,84-7,23 (m, 11H), 6,45 (m, 1H), 4,88 (s, 0,8H), 4,11 (s, 1H), 2,31 (d, $J = 5,76$ Hz, 6H).

Ví dụ 19. Tổng hợp hợp chất số 146

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)acetat: 2-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-6) (0,25g, 1,4mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromacetat (0,15g, 1,4ml) và kali cacbonat (0,6g, 0,4mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)acetat (0,35g, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)acetohydrazit: methyl 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)acetat (0,32g, 1,3mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,078g, 1,56mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)acetohydrazit (0,1g, 31%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(pyridin-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,41mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,072g, 0,49mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 146 (0,030g, 20%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54-11,33 (bs, 2H), 8,83 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 0,3H), 8,25 (s, 0,7H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,23-6,94 (m, 5H), 5,27-4,74 (m, 2H).

Ví dụ 20. Tổng hợp hợp chất số 147

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(mesitylthio)axetat: 2,4,6-trimetylBenzenthioi (1,5g, 10mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung metyl bromaxetat (1,7g, 11mmol) và kali cacbonat (3g, 2,2mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất metyl 2-(mesitylthio)axetat, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(mesitylthio)axetohydrazit: Metyl 2-(mesitylthio)axetat (2,5g, 11mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,56g, 11mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(mesitylthio)axetohydrazit (1g, 41%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit: 2-(mesitylthio)axetohydrazit (0,1g, 0,45mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,078g, 0,54mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được

cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 147 (0,028g, 6,3%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,32-11,27 (m, 2H), 8,30-8,17 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,47-6,88 (m, 5H), 3,72-3,33 (m, 2H), 2,44-1,96 (m, 9H).

Ví dụ 21. Tổng hợp hợp chất số 149

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetat: 2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenol (hợp chất số 6-3) (0,32g, 1,6mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,24g, 1,6mmol) và xesi cacbonat (1g, 3,2mmol), sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetat (0,44g, 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetat (0,44g, 1,6mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,12g, 2,4mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,085g, 19%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,085g, 0,31mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,068g, 0,47mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 149 (0,06g, 70%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,55 (bs, 1H), 11,35 (bs, 1H), 9,11 (m,

3,2H), 8,7 (s, 0,5H), 8,24 (s, 0,5H), 7,55-6,8 (m, 7H), 4,95 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 22. Tổng hợp hợp chất số 152

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat: 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-4) (0,27g, 1,24mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,12g, 1,24mmol) và xesi cacbonat (0,81g, 2,3mmol), sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat (0,28g, 70%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat (0,28g, 1mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,06g, 1,2mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,31g, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,080g, 0,28mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,061g, 0,41mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 152.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,14-7,01 (m, 10H), 4,93 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,37 (d, $J = 7,96$ Hz, 6H).

Ví dụ 23. Tổng hợp hợp chất số 155

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetat: 4-clo-2,6-dimethylphenol (0,5g, 3,2mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,49g, 3,2mmol) và xesi cacbonat (1,8g, 6,4mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetat (0,4g, 55%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetat (0,5g, 2,2mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,13g, 2,6mmol), sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,22g, 44%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,08g, 0,35mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,076g, 0,53mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 155 (0,063g, 51%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,48-11,33 (m, 1,5H), 8,64 (s, 0,3H), 8,21 (s, 0,4H), 7,44 (m, 2H), 7,24-6,75 (m, 5H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,25 (d, $J = 3,48$ Hz, 6H).

Ví dụ 24. Tổng hợp hợp chất số 156

2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,08g, 0,35mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,076g, 0,53mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 156 (0,03g, 24%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,20 (bs, 1H), 11,1 (bs, 1H), 8,54 (s, 0,5H),

8,21 (d, $J = 7,16$ Hz, 5H), 8,14 (s, 0,5H), 7,85 (m, 0,5H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20-7,01 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,2 (d, $J = 3,48$ Hz, 6H).

Ví dụ 25. Tổng hợp hợp chất số 157

2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,08g, 0,35mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,076g, 0,53mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 157 (0,043g, 34%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,40-11,2 (m, 1,5H), 8,45 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,4H), 7,69-7,26 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 5,72$ Hz, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,79 (s, 0,8H), 4,36 (s, 1H), 2,25 (d, $J = 4,92$ Hz, 6H).

Ví dụ 26. Tổng hợp hợp chất số 158

2-(mesitylthio)axetohydrazit (0,2g, 0,89mmol) và 1H-indol-3-carbaldehyt (0,155g, 1,1mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 158 (0,035g, 11%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (bs, 1H), 11,04-11,00 (m, 1H), 8,25-7,96 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18-6,88 (m, 4H), 3,70 (s, 1,4H), 2,45-2,13 (m, 9H).

Ví dụ 27. Tổng hợp hợp chất số 159

2-(mesitylthio)axetohydrazit (0,2g, 0,89mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,16g, 1,1mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tinh thể tạo ra được lọc thu được hợp chất số 159 (0,023g, 7,3%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,22 (bs, 2H), 8,13-7,94 (m, 1H), 7,65-7,18 (m, 4H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,68-3,30 (m, 2H), 2,49-2,08 (m, 9H).

Ví dụ 28. Tổng hợp hợp chất số 180

2-(mesitylamino)axetohydrazit (0,03g, 0,14mmol) và 1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-4-carbaldehyt (0,03g, 0,16mmol) được hòa tan trong dimetylsulfoxit và axit axetic, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng ete dietyl. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng natri sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được kết tinh lại thu được hợp chất số 180 (0,002g, 3,3%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,44 (d, $J = 25$ Hz, 1H), 8,67 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,09 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,2 (d, $J = 0,6$ Hz, 6H), 2,17 (s, 3H).

Ví dụ 29. Tổng hợp hợp chất số 182

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-7) (0,7g, 3,51mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,54g, 3,51mmol) và xesi cacbonat (2,3g, 7,02mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat (0,71g, 75%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat (0,71g, 2,63mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,13g, 2,63mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,71g, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-

(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,74mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,13g, 0,88mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 182 (0,1g, 34%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,32 (bs, 1H), 11,22 (bs, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1,5H), 8,04-7,98 (m, 1,5H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,21-7,01 (m, 4,5H), 6,33 (m, 0,5H), 4,46-4,00 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 6H).

Ví dụ 30. Tổng hợp hợp chất số 183

2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,74mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,13g, 0,88mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 183 (0,14g, 47%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,29-11,14 (m, 2H), 8,77-8,74 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,36 (s, 0,5H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,87 (s, 0,5H), 7,67-7,33 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 2,5H), 6,45-6,41 (m, 1H), 4,41-3,97 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 9H).

Ví dụ 31. Tổng hợp hợp chất số 184

2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,74mmol) và 1H-indol-5-carbaldehyt (0,13g, 0,88mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 184 (0,14g, 48%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,38-11,32 (m, 1H), 11,11-11,09 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,37 (s, 0,5H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,58-7,05 (m, 6,5H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,40-3,96 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 6H).

Ví dụ 32. Tổng hợp hợp chất số 187

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetat: 2-methylpyridin-3-ol (0,6g, 4,4mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,41ml, 4,4mmol) và xesi cacbonat (1,7g, 5,3mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetat (0,34g, 42%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: Methyl 2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetat (0,34g, 1,1mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,14ml, 1,6mmol), sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được lọc thu được hợp chất 2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit ở trạng thái thô.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(4-clo-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,55mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,088g, 0,61mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 3 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 187 (0,14g, 82%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54 (bs, 1H), 11,42 (m, 1H), 8,49 (s, 0,4H), 8,24 (s, 0,6H), 8,0 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (s, 1,3H), 4,74 (s, 0,7H), 2,39 (d, *J* = 18,2 Hz, 3H).

Ví dụ 33. Tổng hợp hợp chất số 190

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetat: 2,4-dimethylpyridin-3-ol (0,5g, 3,2mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,35ml, 3,9mmol) và xesi cacbonat (1,25g, 3,9mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên

magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetat (0,18g, 28%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: methyl 2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetat (0,18g, 0,9mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,05ml, 1,1mmol), sau đó khuấy trộn trong 3 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được kết tinh lại bằng etanol thu được hợp chất 2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimethylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,08g, 0,41mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,065g, 0,45mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 3 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được gom lại bằng cách lọc ra khỏi hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 190 (0,045g, 33%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,52-11,33 (m, 1H), 8,62 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,08 (m, 1H), 7,49-6,77 (m, 6H), 4,94 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,29 (m, 3H).

Ví dụ 34. Tổng hợp hợp chất số 191

2-(4-clo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,065g, 0,33mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,053g, 0,36mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 191 (0,088g, 82%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (m, 1H), 11,25 (m, 1H), 8,43 (s, 0,5H), 8,06 (m, 1,5H), 7,7-7,07 (m, 5H), 6,43 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,39 (d, $J = 3,08$ Hz, 3H), 2,28 (d, $J = 3,08$ Hz, 3H).

Ví dụ 35. Tổng hợp hợp chất số 192

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetat: 2-(triflometyl)phenol (1g, 6,2mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung metyl bromaxetat (0,94g, 6,2mmol) và xesi cacbonat (4g, 12mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất metyl 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetat (1,4g, 100%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetat (1,4g, 6,2mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (2g, 40mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (1,4g, 96%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,85mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,13g, 0,85mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 192 (0,27g, 88%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,57-11,33 (m, 2H), 8,43-8,25 (m, 1H), 7,64-7,44 (m, 4H), 7,25-6,96 (m, 6H), 5,37-4,84 (m, 2H).

Ví dụ 36. Tổng hợp hợp chất số 193

2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,85mmol) và 1H-indol-5-carbaldehyt (0,13g, 0,85mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 193 (0,18g, 43%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,57-11,33 (m, 2H), 8,25-8,06 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 2,5H), 7,16-7,07 (m, 2,5H), 7,47 (m, 1H), 5,30-4,79 (m, 2H).

Ví dụ 37. Tổng hợp hợp chất số 194

2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (0,2g, 0,85mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,13g, 0,85mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 194 (0,17g, 55%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,49-11,26 (m, 2H), 8,27-8,07 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 4H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,31-4,80 (m, 2H).

Ví dụ 38. Tổng hợp hợp chất số 196

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetat: 2-clopyridin-3-ol (0,6g, 4,6mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung metyl bromaxetat (0,52ml, 9,26mmol) và xesi cacbonat (1,8g, 5,6mmol), sau đó khuấy trộn trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất metyl 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetat (0,86g, 92%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetohydrazit: metyl 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetat (0,4g, 1,98mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,1ml, 2,2mmol), sau đó khuấy trộn trong 12 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetohydrazit.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(2-clopyridin-3-yloxy)axetohydrazit (0,1g, 0,49mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,086g, 0,59mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn

ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 196 (0,15g, 92%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,61 (bs, 1H), 11,36 (m, 1H), 8,46 (s, 0,2H), 8,25 (s, 0,8H), 7,56-7,09 (m, 7H), 6,97 (m, 1H), 5,42 (s, 1,5H), 4,88 (s, 0,5H), 4,9 (m, 1H), 4,88 (s 2H), 4,08 (t, $J = 6,28$ Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 4,28$ Hz, 9H).

Ví dụ 39. Tổng hợp hợp chất số 205

2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,10g, 0,48mmol) và 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehyt (0,079g, 0,48mmol) được hòa tan trong EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 205 (0,058g, 36%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 12,62-12,48 (m, 1H), 11,47-11,39 (m, 1H), 8,52 (s, 0,5H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,05 (s, 0,5H), 7,88-7,43 (m, 3H), 6,83-6,82 (m, 2H), 4,74-4,31(m, 2H), 2,23-2,14 (m, 9H).

Ví dụ 40. Tổng hợp hợp chất số 206

2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,10g, 0,39mmol) và benzo[d][1,2,3]thiadiazol-5-carbaldehyt (0,079g, 0,48mmol) được hòa tan trong EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột và kết tinh lại thu được hợp chất số 206 (0,11g, 65%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,81-11,73 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,69 (s, 0,5H), 8,47-8,36 (m, 1H), 8,23-8,07 (s, 1,5H), 6,84-8,81 (m, 2H), 4,80-4,36 (m, 2H), 2,22-2,16(m, 9H).

Ví dụ 41. Tổng hợp hợp chất số 211

2-(mesityloxy)axetohydrazit (0,10g, 0,39mmol) và 3-((4-methylpiperidin-1-yl)methyl)-1H-indol-4-carbaldehyt (0,089g, 0,42mmol) được hòa tan trong

dimethylsulfoxit, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 211 (0,078g, 45%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,42-11,17 (m, 1H), 11,1 (m, 1H), 9,08 (s, 0,5H), 8,6 (s, 0,5H), 7,59 (d, $J = 7,60$ Hz, 5H), 7,43-7,27 (m, 1,5H), 7,13 (t, $J = 7,68$ Hz, 0,5H), 7,0,3 (t, $J = 7,72$ Hz, 0,5H), 6,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,81 (m, 3H).

Ví dụ 42. Tổng hợp hợp chất số 217

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenol (hợp chất số 6-8) (0,12g, 0,6mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,092g, 0,6mmol) và xesi cacbonat (0,2g, 0,6mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetat (0,1g, 61%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetat (0,1g, 0,37mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (0,13g, 2,63mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,06g, 0,22mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,032g, 0,22mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất

giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 217 (0,04g, 45%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,28-11,12 (m, 2H), 8,61-8,58 (m, 2H), 8,38- 7,89 (2s, 1H), 7,68 (s, 0,5H), 7,63-7,34 (m, 5,5H), 7,14-7,09 (m, 2,5H), 6,46-6,42 (m, 1H), 4,44 3,99 (2s, 2H), 2,34-2,29 (m, 6H).

Ví dụ 43. Tổng hợp hợp chất số 218

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat: 2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-2) (0,2g, 1,1mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung methyl bromaxetat (0,16g, 1,1mmol) và xesi cacbonat (0,35g, 1,1mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất methyl 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat (0,18g, 64%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat (0,1g, 0,38mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (1g, 20mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,03g, 30%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (0,03g, 0,12mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,017g, 0,12mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 218 (0,02g, 45%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,38-11,37 (m, 1H), 11,29-11,16 (m, 1H), 8,46, 8,30 (2s, 1H), 8,26 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,73 (m, 1,5H), 7,60-7,20 (m, 4,5H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,51-6,39 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 6H).

Ví dụ 44. Tổng hợp hợp chất số 227

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetat: 4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenol (0,034g, 0,22mmol) được hòa tan trong metanol. Bổ sung methyl bromaxetat (0,034g, 0,22mmol) và kali cacbonat (0,031g, 0,22mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetat (0,04g, 80%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit: Metyl 2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetat (0,3g, 1,3mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (1g, 18mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (0,25g, 83%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,45mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (0,065g, 0,45mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 227 (0,05g, 32%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,53-11,46 (m, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2,5H), 6,98 (m, 2H), 6,76 (s, 0,5H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,39-4,38 (m, 3H), 2,27-2,26 (m, 6H).

Ví dụ 45. Tổng hợp hợp chất số 228

2-(2-(triflometyl)phenoxy)axetohydrazit (0,07g, 0,31mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,045g, 0,31mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 228 (0,05g, 46%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,44-11,40 (m, 1H), 11,33-11,23 (m, 1H), 8,50- 8,03 (2s, 1H), 7,77 (s, 0,5H), 7,59-6,76 (m, 3,5H), 6,98 (s, 2H), 6,47-6,42 (m, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,39-4,34 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 6H).

Ví dụ 46. Tổng hợp hợp chất số 229

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-2) (0,4g, 2,1mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung metyl bromaxetat (0,32g, 2,1mmol) và xesi cacbonat (1,4g, 4,2mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (0,42g, 76%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (0,18g, 0,68mmol) được hòa tan trong EtOH. Bổ sung hydrazin monohydrat (1g, 20mmol), sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 56%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (0,1g, 0,38mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (0,067g, 0,45mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 2:1) thu được hợp chất số 229 (0,063g, 43%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

Ví dụ 47. Tổng hợp hợp chất số 237

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetat: 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzonitril (200mg, 1,4mmol), methyl bromaxetat (0,15ml, 1,4mmol) và xesi cacbonat (500mg, 1,68mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất methyl 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetat (303mg, 99%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetat (200mg, 0,91mmol) và hydrazin (0,05ml, 1,0mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (180mg, 90%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-xyano-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (92mg, 0,42mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (67mg, 0,46mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1), kết tinh lại bằng hexan/etyl axetat và lọc thu được hợp chất số 237 (31mg, 21%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (m, 1H), 11,32-11,24 (m, 1H), 8,45-8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,59-7,57 (m, 3H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 0,5H), 6,45 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,30 (d, *J* = 4,24 Hz, 6H).

Ví dụ 48. Tổng hợp hợp chất số 256

Hợp chất số 108 (100mg, 0,35mmol) và NBS (57mg, 0,35mmol) được hòa tan trong 2ml CH₂Cl₂, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 2:1) thu được hợp chất số 256 (40mg, 32%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 0,5H), 7,61 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 2,21 (m, 9H).

Ví dụ 49. Tổng hợp hợp chất số 258

2-(2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,51mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (74mg, 0,51mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần bã được kết tinh lại bằng tetrahydrofuran và hexan thu được hợp chất số 258 (42mg, 26%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,49, 8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58 (m, 1H), 7,52-7,27 (m, 2,5H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,27 (m, 6H).

Ví dụ 50. Tổng hợp hợp chất số 259

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetat: 2-bromo-4,6-dimethylphenol (200mg, 1,4mmol), methyl bromaxetat (0,15ml, 1,4mmol) và xesi cacbonat (500mg, 1,68mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:3) thu được hợp chất methyl 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetat (516mg, 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetat (423mg, 1,55mmol) và hydrazin (0,08ml, 1,57mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (393mg, 93%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (85mg, 0,31mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được kết tinh lại bằng ethanol và lọc thu được hợp chất số 259 (50mg, 40%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,47-11,44 (m, 1H), 11,34 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s,

1H), 4,98 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 9H).

Ví dụ 51. Tổng hợp hợp chất số 260

2-(2-bromo-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (85mg, 0,31mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 260 (60mg, 48%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38 (s, 1H), 11,29-11,20 (m, 1H), 8,48-8,02 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58-7,25 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 0,5H), 7,05 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,88, (2s, 2H), 2,28 (m, 6H).

Ví dụ 52. Tổng hợp hợp chất số 279

2-(o-tosyloxy)axetohydrazit (100mg, 0,56mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (81mg, 0,56mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 279 (50mg, 29%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,30 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 8,34 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 7,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,23 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H).

Ví dụ 53. Tổng hợp hợp chất số 280

Bước 1. Tổng hợp hợp chất 1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt: 1H-indol-4-carbaldehyt (1000mg, 6,89mmol), natri hydrua (360mg, 8,26mmol) và benzylsulfonyl clorua (1ml, 6,89mmol) được hòa tan trong 10ml tetrahydrofuran, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất 1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-6-carbaldehyt (500mg, 25%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất (E)-2-(mesityloxy)-N'-((1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-4-yl)metylen)axetohydrazit: 2-(mesityloxy)axetohydrazit (30mg, 0,14mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (44mg, 0,16mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 280 (30mg, 39%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,64 (m, 1H), 8,65-8,18 (2s, 1H), 8,02-7,97 (m, 4H), 7,7-7,2 (m, 6H), 4,78 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,20 (m, 9H).

Ví dụ 54. Tổng hợp hợp chất số 286

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetat: 2,6-dimethylpyridin-4-ol (300mg, 2,44mmol), methyl 2-bromaxetat (0,27ml, 2,93mmol) và xesi cacbonat (2,4g, 7,32mmol) được hòa tan trong 6ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 3:1) thu được hợp chất methyl 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetat (200mg, 42%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetohydrazit: methyl 2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetat (200mg, 1,03mmol) và hydrazin (0,05ml, 1,13mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetohydrazit (190mg, 79%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetohydrazit (30mg, 0,15mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (22mg, 0,15mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 286 (20mg, 41%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (m, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,53-8,26 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,19 (m, 2,5H), 7,11 (s, 0,5H), 6,70-6,64 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,34 (m, 6H).

Ví dụ 55. Tổng hợp hợp chất số 288

2-(2,6-dimethylpyridin-4-yloxy)axetohydrazit (100mg, 0,51mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (74mg, 0,51mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 2:1) thu được hợp chất số 288 (30mg, 18%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,43 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 8,35-8,07 (2s, 1H), 7,68 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,20 (s, H), 4,69 (s, 1H), 2,34 (m, 6H).

Ví dụ 56. Tổng hợp hợp chất số 291

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetat: 4-flo-2-metylphenol (500mg, 3,96mmol), metyl 2-bromaxetat (0,36ml, 3,96mmol) và xesi cacbonat (1,9mg, 5,94mmol) được hòa tan trong 8ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 3:1) thu được hợp chất metyl 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetat (450mg, 57%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetat (400mg, 2,02mmol) và hydrazin (0,12ml, 2,42mmol) được hòa tan trong 4ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetohydrazit (280mg, 70%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-flo-2-metylphenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,50mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (73mg, 0,50mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 2:1) thu được hợp chất số 291 (37mg, 23%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,43-11,41 (m, 1H), 11,34-11,30 (m, 1H), 8,34- 8,07 (2s, 1H), 7,72 (d, $J = 27,7$ Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 5,15 (s, H), 4,63 (s, H), 2,22 (s, 3H)

Ví dụ 57. Tổng hợp hợp chất số 293

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetat: 2-etyl-6-methylpyridin-3-ol (500mg, 3,62mmol), methyl 2-bromaxetat (0,33ml, 3,62mmol) và xesi cacbonat (1,78g, 5,43mmol) được hòa tan trong 5ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 3:1) thu được hợp chất methyl 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetat (565mg, 70%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetat (400mg, 1,79mmol) và hydrazin (0,1ml, 2,15mmol) được hòa tan trong 4ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit (242mg, 65%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(2-etyl-6-methylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit(100mg, 0,50mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (73mg, 0,50mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 293 (46mg, 29%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,43 (bs, 1H), 11,30-11,27 (s, 1H), 8,32-8,06 (2s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,21 (m, 3H).

Ví dụ 58. Tổng hợp hợp chất số 301

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetat: 2,6-dimethylpyrimidin-4-ol (300mg, 2,42mmol), methyl bromaxetat (0,22ml, 2,90mmol) và xesi cacbonat (945mg, 2,90mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy

trộn ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất metyl 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetat (170mg, 36%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetohydrazit: metyl 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetat (170mg, 0,87mmol) và hydrazin (0,05ml, 0,95mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetohydrazit (149mg, 88%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yloxy)axetohydrazit (57mg, 0,29mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (42mg, 0,30mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 301 (20mg, 21%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51-11,33 (m, 2H), 8,47-8,24 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,94 (s, 1H).

Ví dụ 59. Tổng hợp hợp chất số 302

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)axetat: 2-tert-butyl-4-metoxyphenol (300mg, 1,67mmol), metyl bromaxetat (0,18ml, 2,00mmol) và xesi cacbonat (653mg, 2,00mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất metyl 2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)axetat (259mg, 62%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2-tert-butyl-4-metoxyphenoxy)axetat (259mg, 1,03mmol) và hydrazin (0,06ml, 1,13mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C

trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)axetohydrazit (231mg, 89%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)axetohydrazit: 2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)axetohydrazit (90mg, 0,36mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (57mg, 0,39mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 302 (60mg, 44%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,50 (m, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,47-8,27 (2s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Ví dụ 60. Tổng hợp hợp chất số 303

2-(2-tert-butyl-4-metoxypheoxy)axetohydrazit (90mg, 0,36mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (57mg, 0,39mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:2) thu được hợp chất 303 (66mg, 48%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (m, 1H), 11,26 (m, 1H), 8,31-8,08 (2s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,46 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ví dụ 61. Tổng hợp hợp chất số 304

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-((2-metylpyridin-3-yl)oxy)axetat: 3-hydroxy-2-metylpyridin (500mg, 4,58mmol) và metyl bromaxetat (0,48ml, 5,04mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung xesi cacbonat (2,24g, 6,82mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô

trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 6/4) thu được hợp chất metyl 2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetat (356mg, 43%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit: Hợp chất 1-2 (metyl 2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetat, 356mg, 1,94mmol) và hydrazin monohydrat (0,19ml, 3,93mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được sấy khô và được tinh chế thu được hợp chất 2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit (240mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit: 2-((2-methylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit (240mg, 1,32mmol) và indol-6-carboxaldehyt (211,6mg, 1,46mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; metylen clorua/metanol, 10/1) thu được hợp chất số 304 (46mg, 11%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,47 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,34-8,00 (m, 2H), 7,69 (d, 1 H, $J = 23,4$ Hz), 7,58 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,24-4,73 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 62. Tổng hợp hợp chất số 310

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetat: 2-(furan-3-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 6-10) (100mg, 0,62mmol), metyl bromaxetat (0,07ml, 0,75mmol) và xesi cacbonat (244mg, 0,75mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất metyl 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetat (128mg, 89%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit:

metyl 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetat (128mg, 0,54mmol) và hydrazin (0,03ml, 0,6mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axeto-hydrazit (108mg, 84%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit (100mg, 0,43mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (70mg, 0,44mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 3:7) thu được hợp chất số 310 (60mg, 39%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,57 (bs, 1H), 11,30 (bs, 1H), 8,78-8,57 (2s, 1H), 8,30 (s, 0,2H), 8,21 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,72 (s, 0,9H), 7,59-7,40 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,87 (s, 1H).

Ví dụ 63. Tổng hợp hợp chất số 311

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat: 2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-3) (117mg, 0,66mmol), metyl bromaxetat (0,07ml, 0,79mmol) và xesi cacbonat (258mg, 0,79mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất metyl 2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (141mg, 86%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (141mg, 0,56mmol) và hydrazin (0,03ml, 0,6mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit (127mg, 90%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,28mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 311 (70mg, 67%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,31 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,47-8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 3H), 7,27 (m, 0,5H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,19 (m, 1H).

Ví dụ 64. Tổng hợp hợp chất số 312

2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,28mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 312 (70mg, 67%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,35 (m, 1H), 11,3 (m, 1H), 8,66-8,23 (2s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 0,5H), 7,16 (m, 5H), 6,77 (m, 0,5H), 4,90 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

Ví dụ 65. Tổng hợp hợp chất số 313

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetat: 2-(furan-3-yl)-6-metylphenol (hợp chất số 6-9) (100mg, 0,57mmol), metyl bromaxetat (0,04ml, 0,68mmol) và xesi cacbonat (160mg, 0,68mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới

áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất methyl 2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetat (146mg, 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetat (146mg, 0,57mmol) và hydrazin (0,03ml, 0,6mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axeto-hydrazit (121mg, 83%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,28mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 313 (20mg, 19%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (m, 2H), 8,45-8,01 (2s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,10 (m, 4H), 6,44 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,30 (m, 3H).

Ví dụ 66. Tổng hợp hợp chất số 314

2-(2-(furan-3-yl)-6-methylphenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,28mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (45mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 314 (28mg, 26%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (m, 1H), 11,34 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,27-7,00 (m, 5,5H), 6,57 (s, 0,5H), 4,78 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,37 (m, 3H).

Ví dụ 67. Tổng hợp hợp chất số 317

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat: 2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-18) (133mg, 0,71mmol), methyl 2-bromaxetat (0,08ml, 0,85mmol) và xesi cacbonat (276mg, 0,85mmol) được hòa tan trong 1ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:4) thu được hợp chất methyl 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat (168mg, 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: Methyl 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetat (168mg, 0,65mmol) và hydrazin (0,03ml, 0,72mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (169mg, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (85mg, 0,33mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (52mg, 0,36mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 317 (140mg, 31%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (m, 1H), 11,46 (m, 1H), 8,64-8,24 (2s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,11 (m, 4,5H), 6,62 (m, 1,5H), 4,80 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,32 (m, 6H).

Ví dụ 68. Tổng hợp hợp chất số 318

2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (85mg, 0,33mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (52mg, 0,36mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô

trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 45:55) thu được hợp chất số 318 (30mg, 23%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,44 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,47-8,02 (2s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,23 (m, 0,5H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,32 (m, 6H).

Ví dụ 69. Tổng hợp hợp chất số 319

2-(2-(furan-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit (70mg, 0,30mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (48mg, 0,33mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1). Chất thu được được kết tinh lại bằng tetrahydrofuran/hexan và lọc thu được hợp chất số 319 (50mg, 46%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (m, 1H), 11,39 (m, 1H), 8,74-8,46 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,20 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 1H).

Ví dụ 70. Tổng hợp hợp chất số 320

2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (40mg, 0,15mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (22mg, 0,15mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 320 (17mg, 29%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (bs, 1H), 11,35 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25-8,16 (2s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,49-4,94 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ví dụ 71. Tổng hợp hợp chất số 322

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat: 4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-5) (120mg, 0,46mmol), methyl 2-bromaxetat (0,05ml, 0,55mmol) và xesi cacbonat (448mg, 1,39mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat (130mg, 79%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetat (125mg, 0,48mmol) và hydrazin (0,024ml, 0,48mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm và được bổ sung bằng 10ml ete dietyl, sau đó khuấy trộn trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axeto-hydrazit (102mg, 82%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit: 2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (40mg, 0,15mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (22mg, 0,15mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 322 (19mg, 32%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41-11,38 (m, 1H), 11,30-11,20 (m, 1H), 8,50- 8,04 (2s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,07 (m, 6H).

Ví dụ 72. Tổng hợp hợp chất số 323

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetat: 2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-6) (68mg, 0,35mmol), metyl 2-bromaxetat (0,04ml, 0,45mmol) và xesi cacbonat (341mg, 1,05mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất metyl 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydro-furan-3-yl)phenoxy)axetat (74mg, 79%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (67mg, 0,25mmol) và hydrazin (0,012ml, 0,25mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được bổ sung bằng 10ml ete dietyl và khuấy trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (45mg, 66%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (30mg, 0,11mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (17mg, 0,11mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 323 (15mg, 34%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42-11,39 (m, 1H), 11,37-11,32 (m, 1H), 8,47-8,03 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 73. Tổng hợp hợp chất số 326

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetat: 2,3-dimetylphenol (500mg, 4,09mmol), metyl 2-bromaxetat (0,45ml, 4,90mmol) và xesi cacbonat (4,0g, 12,3mmol) được hòa tan trong 8ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột

(hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất metyl 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetat (628mg, 83%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetat (600mg, 3,09mmol) và hydrazin (0,15ml, 3,09mmol) được hòa tan trong 8ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được bổ sung bằng 10ml ete dietyl và khuấy trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetohydrazit (572mg, 95%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,3-dimetylphenoxy)axetohydrazit: 2-(2,3-dimetylphenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,55mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (75mg, 0,52mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 326 (93mg, 56%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50-11,44 (m, 1H), 11,37-11,32 (m, 1H), 8,52-8,25 (2s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 74. Tổng hợp hợp chất số 327

2-(2,3-dimetylphenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,55mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (75mg, 0,52mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 327 (104mg, 62%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (bs, 1H), 11,27 (bs, 1H), 8,34-8,07, (2s, 1H), 7,69 (d, *J* = 22,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ví dụ 75. Tổng hợp hợp chất số 329

2-(2-etyl-6-metylpyridin-3-yloxy)axetohydrazit (30mg, 0,14mmol) và 1H-

indol-4-carbaldehyt (21mg, 0,37mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 329 (19mg, 40%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (bs, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,49-8,25 (2s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,18 (m, 3H).

Ví dụ 76. Tổng hợp hợp chất số 330

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetat: 5-bromo-2-hydroxybenzonitril (400mg, 2,01mmol), methyl 2-bromaxetat (0,2ml, 2,2mmol) và xesi cacbonat (716mg, 2,2mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất methyl 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetat (451mg, 83%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetat (451mg, 1,67mmol) và hydrazin (0,09ml, 1,84mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetohydrazit (398mg, 88%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetohydrazit: 2-(4-bromo-2-xyanophenoxy)axetohydrazit (100mg, 0,37mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (53mg, 0,39mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 2:1) thu được hợp chất số 330 (21mg, 0,05mmol, 14%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,6 (bs, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,45-8,26 (2s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,93 (s, 1H).

Ví dụ 77. Tổng hợp hợp chất số 331

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetat: 2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 7-9) (78mg, 0,41mmol), methyl bromaxetat (0,05ml, 0,49mmol) và xesi cacbonat (159mg, 0,49mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:5) thu được hợp chất methyl 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetat (86mg, 88%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetat (86mg, 0,36mmol) và hydrazin (0,02ml, 0,39mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axeto-hydrazit (85mg, 99%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit (85mg, 0,36mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (57mg, 0,39mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 331 (64mg, 48%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (m, 1H), 11,27 (m, 1H), 8,32-8,07 (2s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Ví dụ 78. Tổng hợp hợp chất số 332

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenol (hợp chất số 7-5) (200mg, 1,04mmol), methyl 2-bromaxetat (0,095ml, 1,14mmol) và xesi cacbonat

(327mg, 1,14mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetat (145mg, 0,73mmol, 30%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetat (80mg, 0,30mmol) và hydrazin (0,02ml, 0,33mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-furan-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (80mg, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (80mg, 0,30mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (43mg, 0,32mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 332 (60mg, 51%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,36 (m, 1H), 11,2 (m, 1H), 8,48-8,03 (2s, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 0,5H), 6,85 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,74-4,31 (2s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Ví dụ 79. Tổng hợp hợp chất số 333

2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit (30mg, 0,12mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (17mg, 0,12mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 333 (14mg, 31%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,43 (m, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 8,64-8,27 (2s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 80. Tổng hợp hợp chất số 336

2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (30mg, 0,11mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (17mg, 0,15mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 10 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 336 (18mg, 41%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,51 (bs, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,35-8,27 (2s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 2,31 (d, $J = 16,0$ Hz, 3H), 2,16 (s, 3H).

Ví dụ 81. Tổng hợp hợp chất số 337

2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,19mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (100mg, 0,55mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 337 (31mg, 50%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (bs, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,55-8,16 (2s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ví dụ 82. Tổng hợp hợp chất số 343

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetat: 2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 6-12) (50mg, 0,28mmol), metyl 2-bromaxetat (0,03ml, 0,31mmol) và xesi cacbonat (101mg, 0,31mmol) được hòa tan trong 1ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất metyl 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-

yl oxy)axetat (48mg, 67%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit: methyl 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetat (48mg, 0,19mmol) và hydrazin (0,01ml, 0,21mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)-axetohydrazit (48mg, 100%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit: 2-(2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yloxy)axetohydrazit (48mg, 0,19mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (30mg, 0,21mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 343 (31mg, 42%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 8,62-8,50 (m, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,86 (s, 1H).

Ví dụ 83. Tổng hợp hợp chất số 344

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenol (hợp chất số 6-13) (100mg, 0,49mmol), methyl 2-bromaxetat (0,05ml, 0,53mmol) và xesi cacbonat (190mg, 0,53mmol) được hòa tan trong 1ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:4) thu được hợp chất methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetat (141mg, 100%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: Methyl 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetat (141mg, 0,51mmol) và hydrazin (0,03ml, 0,56mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp

phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)-phenoxy)axetohydrazit (128mg, 91%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,25mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (40mg, 0,26mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 344 (31mg, 31%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (bs, 0,5H), 11,35 (m, 1,5H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 0,5H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,35-7,05 (m, 7H), 6,49 (m, 0,5H), 4,72 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,28 (m, 6H).

Ví dụ 84. Tổng hợp hợp chất số 345

2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (70mg, 0,25mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (40mg, 0,26mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 345 (20mg, 20%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,35 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,49-7,97 (2s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,34 (m, 6,5H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,65-4,20 (2s, 1H), 2,19 (m, 6H).

Ví dụ 85. Tổng hợp hợp chất số 346

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypheoxy)axetat: 2-(furan-2-yl)-4-metoxypheol (hợp chất số 6-14) (205mg, 1,09mmol), metyl 2-bromaxetat (0,1ml, 1,08mmol) và xesi cacbonat (1,05g, 3,24mmol) được hòa tan trong 4ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 9 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất

metyl 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetat (194mg, 68%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetat (189mg, 0,72mmol) và hydrazin (0,035ml, 0,72mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được bổ sung bằng 10ml ete dietyl và khuấy trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axeto-hydrazit (146mg, 80%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetohydrazit: 2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,19mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (28mg, 0,19mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 346 (21mg, 28%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,57-11,54 (m, 1H), 11,34-11,28 (m, 1H), 8,27- 7,75 (2s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ví dụ 86. Tổng hợp hợp chất số 347

2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,19mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (28mg, 0,19mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 347 (39mg, 53%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,50-11,47 (m, 1H), 11,32-11,28 (m, 1H), 8,30- 8,09 (2s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ví dụ 87. Tổng hợp hợp chất số 356

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetat: 3-(furan-2-

yl)phenol (hợp chất số 6-15) (183mg, 1,14mmol), metyl 2-bromaxetat (0,11ml, 1,14mmol) và xesi cacbonat (556mg, 1,71mmol) được hòa tan trong 2ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất metyl 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetat (228mg, 86%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetat (220mg, 0,95mmol) và hydrazin (0,05ml, 0,95mmol) được hòa tan trong 2ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được bổ sung bằng 10ml ete dietyl và khuấy trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp 185mg, 84%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetohydrazit ((E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(3-(furan-2-yl)phenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,21mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (32mg, 0,21mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 17 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 356 (47mg, 61%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54-11,49 (m, 1H), 11,41-11,38 (m, 1H), 8,58- 8,27 (2s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,74 (s, 1H).

Ví dụ 88. Tổng hợp hợp chất số 358

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat: 3-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-16) (379mg, 2,22mmol), metyl 2-bromaxetat (0,2ml, 2,22mmol) và xesi cacbonat (1086mg, 3,33mmol) được hòa tan trong 5ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc dưới áp suất giảm. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 7:3) thu được hợp chất metyl 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat (420mg, 78%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetat (410mg, 1,69mmol) và hydrazin (0,08ml, 1,69mmol) được hòa tan trong 4ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, được bổ sung bằng 10ml ete dietyl và khuấy trong 10 phút. Chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (365mg, 89%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,20mmol) và 1H-indol-4-carbaldehyt (30mg, 0,20mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 17 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 358 (39mg, 53%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (bs, 1H), 11,39-11,34 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,57-8,26 (2s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,13 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,80 (s, 1H).

Ví dụ 89. Tổng hợp hợp chất số 359

2-(3-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (50mg, 0,21mmol) và 1H-indol-6-carbaldehyt (32mg, 0,21mmol) được hòa tan trong 1ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 17 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 1:1) thu được hợp chất số 359 (28mg, 38%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45-11,42 (m, 1H), 11,33-11,28 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,56-8,23 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,05 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,76 (s, 1H).

Ví dụ 90. Tổng hợp hợp chất số 378

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat: 4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-4) (368mg, 1,87mmol) và metyl bromaxetat (0,21ml, 2,25mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung xesi cacbonat (915mg, 2,81mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ

trong phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất metyl 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (415mg, 83%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: metyl 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetat (415mg, 1,55mmol) và hydrazin monohydrat (91,0 μ l, 3,93mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã đã cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; diclometan/metanol, 9/1) thu được hợp chất 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (316mg, 76%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (230mg, 0,86mmol) và indol-6-carboxaldehyt (137mg, 0,94mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; etyl axetal : hexan, 3/7) thu được hợp chất số 378 (145mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

Ví dụ 91. Tổng hợp hợp chất số 379

2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit (80,5mg, 0,30mmol) và indol-4-carboxaldehyt (52,3mg, 0,36mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (silica

gel; etyl axetat : hexan, 3/7) thu được hợp chất số 379 (42mg, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,41 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 7H), 1,88-2,22 (m, 1H).

Ví dụ 92. Tổng hợp hợp chất số 457

Bước 1. Tổng hợp hợp chất metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetat: 2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenol (hợp chất số 7-7) (156mg, 0,76mmol) và metyl bromaxetat (0,089ml, 0,91mmol) được hòa tan trong axetonitril. Bổ sung xesi cacbonat (370mg, 1,14mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetat (168mg, 80%).

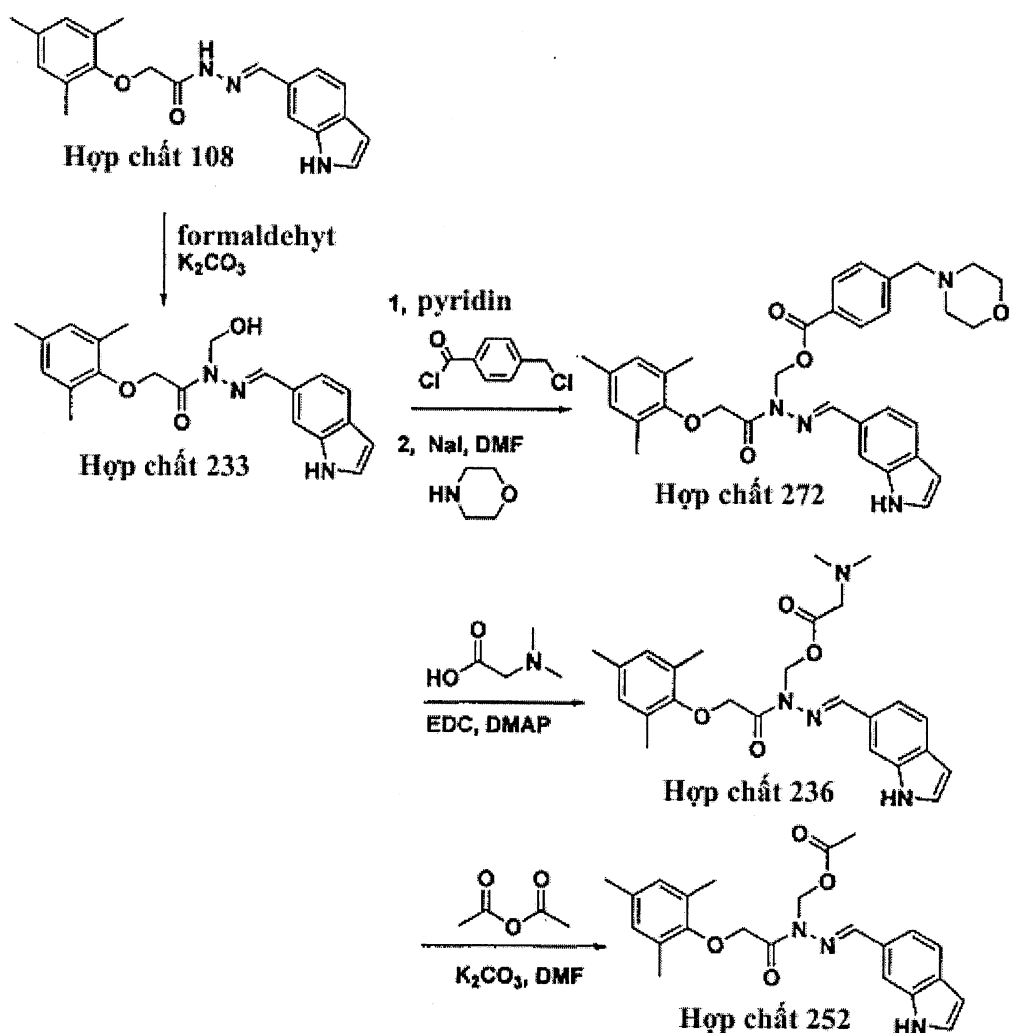
Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit: Metyl 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetat (168mg, 0,60mmol) và hydrazin monohydrat (36,0 μ l, 0,72mmol) được hòa tan trong metanol, sau đó khuấy trộn trong 1 ngày trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hexan được bổ sung vào phần cô. Chất kết tủa trắng thu được được lọc và sấy khô thu được hợp chất 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit (114mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

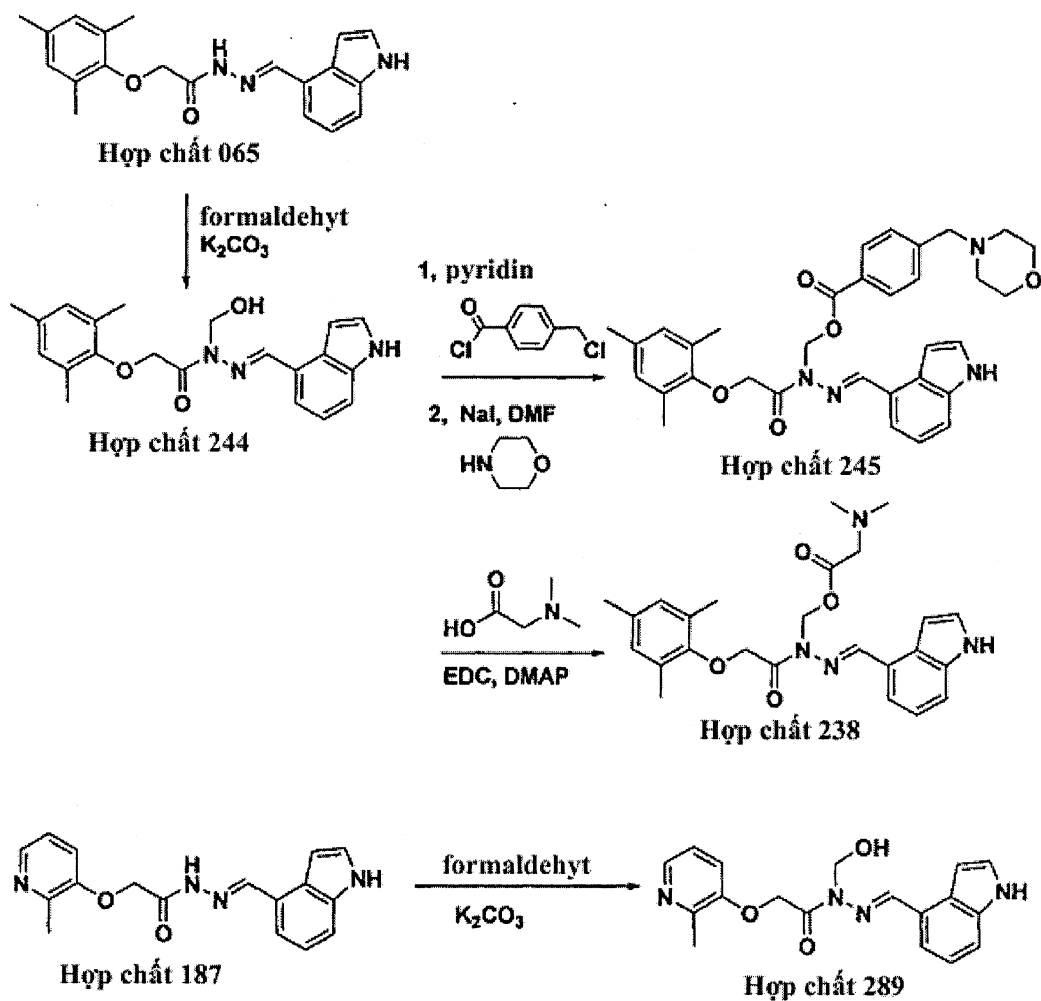
Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit: 2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit (114mg, 0,41mmol) và indol-6-carboxaldehyt (65,3mg, 0,45mmol) được hòa tan trong etanol, sau đó khuấy trộn qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp

suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; etyl axetal : hexan=7:3) thu được hợp chất số 457 (78mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,44-11,40 (m, 1H), 11,32-11,23 (m, 1H), 8,49 (s, 0,5H), 8,04 (2s, 0,45H), 7,72 (s, 0,53H), 7,60-7,26 (m, 3,5H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 0,9H), 4,33 (s, 1,1H), 3,91 (bs, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,25-2,23(m, 6H), 1,67-1,61 (m, 4H).

Sơ đồ 2 sau đây thể hiện phương pháp điều chế các hợp chất số 233, 272, 236, 252, 244, 245, 238 và 289 có sử dụng các hợp chất số 108, 065 và 187 được tổng hợp theo sơ đồ 1.





Sơ đồ 2

Ví dụ 93. Tổng hợp hợp chất số 233

Hợp chất số 108 (510mg, 1,52mmol), formaldehyt 35% (0,6ml, 15,2mmol), kali cacbonat (210mg, 1,52mmol) được hòa tan trong 1ml dimetylformamit, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước vào hỗn hợp và sau đó chất rắn màu trắng tạo ra được lọc bỏ. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 233 (110mg, 20%).

1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,43-11,40 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07-7,37 (m, 5H), 6,83 (d, $J = 4,44$ Hz, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 5,52 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,22 (m, 9H).

Ví dụ 94. Tổng hợp hợp chất số 244

Hợp chất 065 (510mg, 1,52mmol), formaldehyt 35% (0,6ml, 15,2mmol) và kali cacbonat (210mg, 1,52mmol) được hòa tan trong 1ml dimetylformamit, sau đó gia tăng nhiệt độ đến 40°C và khuấy trong 2 ngày. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước vào hỗn hợp và sau đó chất rắn màu trắng tạo ra được lọc bỏ. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất số 244 (110mg, 20%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,4 (m, 1H), 8,69-8,24 (2s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,31 (m, 9H).

Ví dụ 95. Tổng hợp hợp chất số 289

Hợp chất số 187 (110mg, 0,36mmol) được hòa tan trong 1,5ml dimetylformamit. Bổ sung formaldehyt (0,09ml, 1,08mmol) và kali cacbonat (41mg, 0,36mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 45°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn tạo ra được lọc thu được hợp chất số 289 (50mg, 41%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (m, 1H), 8,51-8,27 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31-6,97 (m, 4H), 5,75 (m, 2H), 5,42-4,76 (m, 2H), 2,43 (m, 3H).

Ví dụ 96. Tổng hợp hợp chất số 272

Hợp chất số 233 (200mg, 0,55mmol) và 3-(clometyl)benzyl clorua (113mg, 0,60mmol) được hòa tan trong 2ml pyridin, sau đó khuấy trộn trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được hòa tan trong dimetylformamit và sau đó morpholin (0,04ml, 0,44mmol) và natri iodua (chất xúc tác) được bổ sung, sau đó khuấy trộn trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước vào hỗn hợp, do đó tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được lọc thu được hợp chất số 272 (20mg, 0,03mmol, 32%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,49 (m, 1H), 8,55 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H),

7,81 (m, 3H), 7,69-7,63 (m, 1,5H), 7,57-7,51 (m, 1,5H), 7,41 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 1,80$ Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,52 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 2,20 (m, 9H)

Ví dụ 97. Tổng hợp hợp chất số 245

Hợp chất số 244 (33mg, 0,09mmol) và 3-(clometyl)benzyl clorua (17mg, 0,12mmol) được hòa tan trong 0,2ml pyridin, sau đó khuấy trộn trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được hòa tan trong dimetylformamit và sau đó morpholin (0,02ml, 0,24mmol) và natri iodua (chất xúc tác) được bổ sung, sau đó khuấy trộn trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1 ~ 2:1) thu được hợp chất số 245 (18mg, 58%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,52-46 (m, 1H), 8,71-8,24 (2s, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,53-3,49 (m, 6H), 2,31 (m, 4H), 2,22 (m, 9H).

Ví dụ 98. Tổng hợp hợp chất số 238

Hợp chất số 244 (20mg, 0,05mmol), N,N-dimetylglyxin (6mg, 0,05mmol), EDC (24mg, 0,13mmol) và 4-dimetylamino pyridin (3mg, 0,03mmol) được hòa tan trong metylen clorua : dimetylformamit = 1ml : 1ml, sau đó khuấy trộn trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và kết tinh lại bằng hexan thu được hợp chất số 238 (10mg, 44%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,4 (m, 1H), 8,70 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 7,74-7,56 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 6,27 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,19 (m, 15H).

Ví dụ 99. Tổng hợp hợp chất số 236

Hợp chất số 233 (20mg, 0,06mmol), N,N-dimethylglyxin (16mg, 0,15mmol), EDC (28mg, 0,15mmol) và 4-dimethylaminopyridin (4mg, 0,03mmol) được hòa tan trong 1ml dimethylacetamid, sau đó khuấy trộn trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó khuấy trong 30 phút đồng thời bổ sung từ từ 1,5ml nước. Sau khi khuấy tiếp trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat : metylen clorua = 1:4) thu được hợp chất số 236 (10mg, 37%).

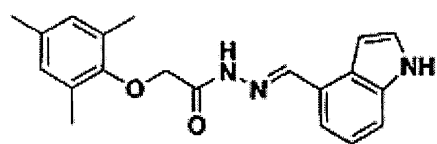
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (m, 1H), 8,54, 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 0,5H), 7,59-7,56 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,48 Hz, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,45 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 2,19 (m, 15H).

Ví dụ 100. Tổng hợp hợp chất số 252

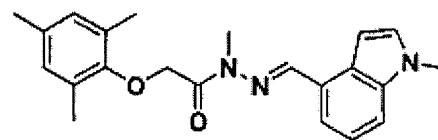
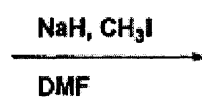
Hợp chất số 233 (30mg, 0,08mmol), axit axetic khan (8mg, 0,08mmol) và triethylamin (8mg, 0,08mmol) được hòa tan trong 1ml dimethylformamid, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, do đó tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được lọc và sau đó kết tinh lại bằng hexan thu được hợp chất số 252 (20mg, 0,04mmol, 60%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,47 (m, 1H), 8,69-8,24 (2s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31-7,09 (m, 2,5H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 0,5H), 6,45 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,24 (m, 9H).

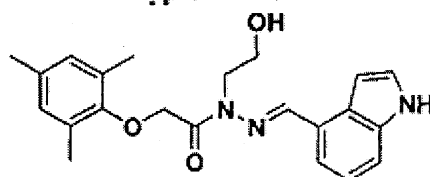
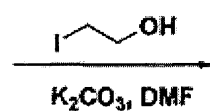
Sơ đồ 3 sau đây thể hiện các phương pháp điều chế các hợp chất số 164, 177, 243, 195, 198, 201, 375 và 380 có sử dụng các hợp chất số 065, 108, 229 và 378 được tổng hợp theo sơ đồ 1.



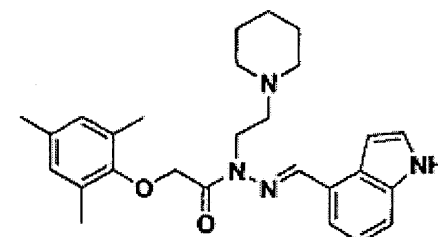
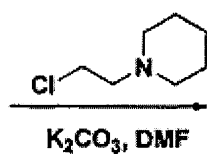
Hợp chất 065



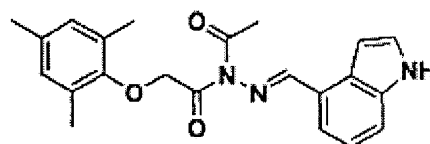
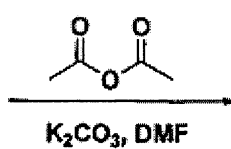
Hợp chất 164



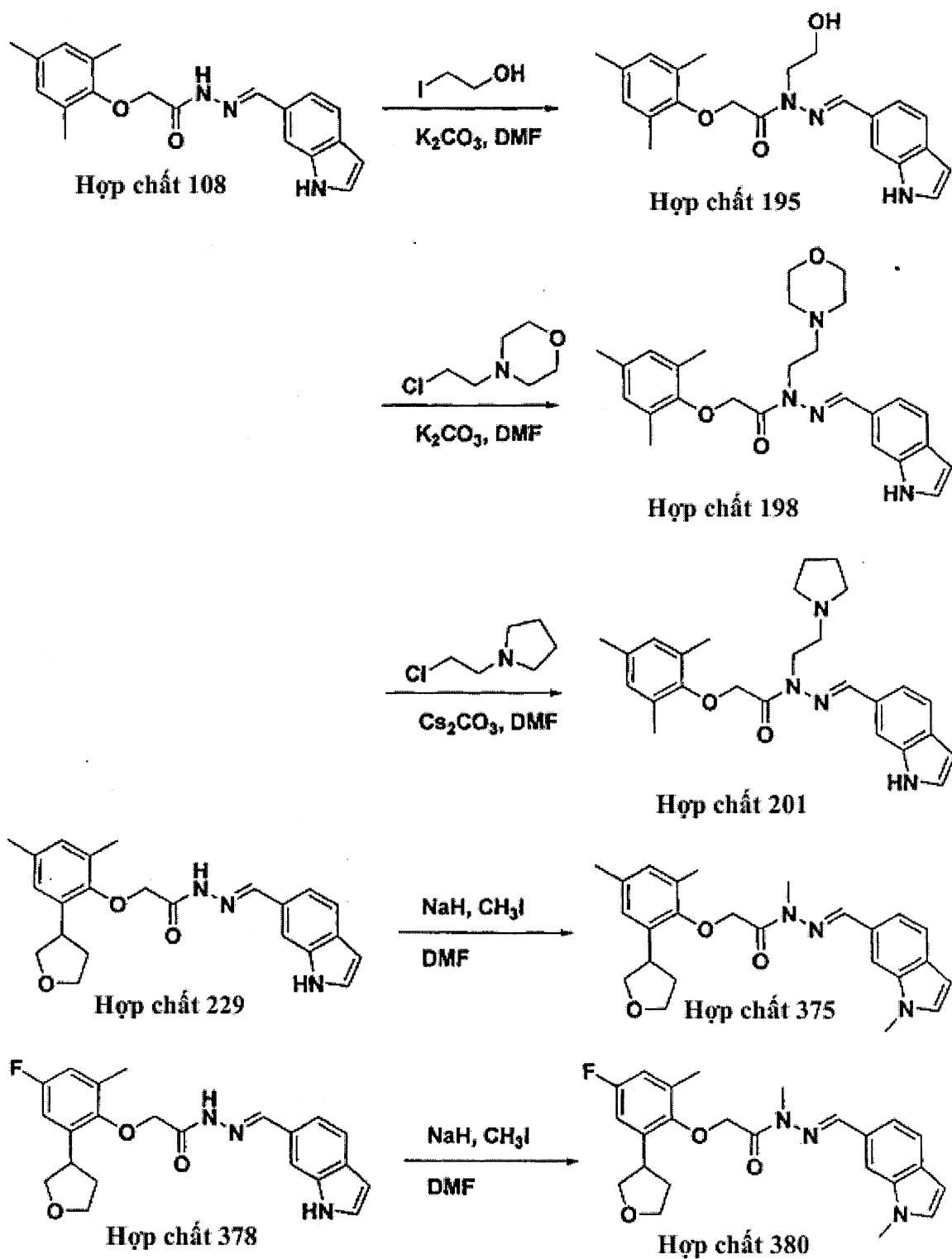
Hợp chất 177



Hợp chất 209



Hợp chất 243



Sơ đồ 3

Ví dụ 101. Tổng hợp hợp chất số 164

Hợp chất số 065 (265mg, 0,79mmol), 2-iodometan (336mg, 2,37mmol), natri hydrua (38mg, 1,58mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2ml), sau đó khuấy

trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 164 (152mg, 0,42mmol, 53%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,36 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 0,5H), 6,81 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,18 (s, 9H).

Ví dụ 102. Tổng hợp hợp chất số 375

Hợp chất số 229 (50mg, 0,13mmol) được hòa tan trong dimetylformamit. Natri hydrua (16,7mg, 0,38mmol) và metyl iodua (54,5mg, 0,38mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; metylen clorua/metanol, 10/1) thu được hợp chất số 375 (8,5mg, 16%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

Ví dụ 103. Tổng hợp hợp chất số 380

Hợp chất số 378 (115mg, 0,28mmol) được hòa tan trong dimetylformamit. Natri hydrua (36,9mg, 0,85mmol) và metyl iodua (0,53ml, 0,85mmol) được bổ sung vào đó. Sau khi phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 3/7) thu được hợp chất số 380 (26mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400mHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,47 (s, 1H), 7,43 (dd, 1 H, $J = 8,3, 1,3$ Hz), 7,13 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 6,88 (dd, 1 H, $J = 9,5, 3,1$ Hz), 6,79 (dd, 1 H, $J = 8,7, 3,0$ Hz), 6,49 (d, 1 H, $J = 3,0$ Hz), 5,03, 5,01 (ABq, 2 H,

$J = 10,3, 15,8 \text{ Hz}$), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H).

Ví dụ 104. Tổng hợp hợp chất số 177

Hợp chất số 065 (265mg, 0,79mmol), 2-iodoetanol (0,12ml, 1,58mmol) và kali cacbonat (436mg, 3,16mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 177 (121mg, 0,32mmol, 41%).

$^1\text{H NMR}$ (400mHz, DMSO- d_6 : δ 11,33 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,92 \text{ Hz}$, 1H), 7,39 (t, $J = 2,88 \text{ Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 7,08 \text{ Hz}$, 1H), 7,12 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 5,76 \text{ Hz}$, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

Ví dụ 105. Tổng hợp hợp chất số 195

Hợp chất số 108 (265mg, 0,79mmol), 2-iodoetanol (0,12ml, 1,58mmol) và kali cacbonat (436mg, 3,16mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (2ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 195 (50mg, 17%).

$^1\text{H NMR}$ (400mHz, DMSO- d_6 : δ 11,27 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,39 (t, $J = 2,96 \text{ Hz}$, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,88 (s 2H), 4,08 (t, $J = 6,28 \text{ Hz}$, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,18 (d, $J = 4,28 \text{ Hz}$, 9H).

Ví dụ 106. Tổng hợp hợp chất số 198

Hợp chất số 108 (100mg, 0,29mmol), 4-(2-cloetyl)morpholin (0,11g,

0,58mmol) và kali cacbonat (164mg, 1,2mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (2ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 198.

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 2,96$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,16 (m 2H), 3,46 (m, 4H), 2,22 (d, $J = 4,28$ Hz, 9H).

Ví dụ 107. Tổng hợp hợp chất số 201

Hợp chất số 108 (40mg, 0,12mmol), 1-(2-cloetyl)pyrrolidin (40mg, 0,24mmol) và xesi cacbonat (116mg, 0,36mmol) được hòa tan trong dimethylformamit, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 201 (17mg, 33%).

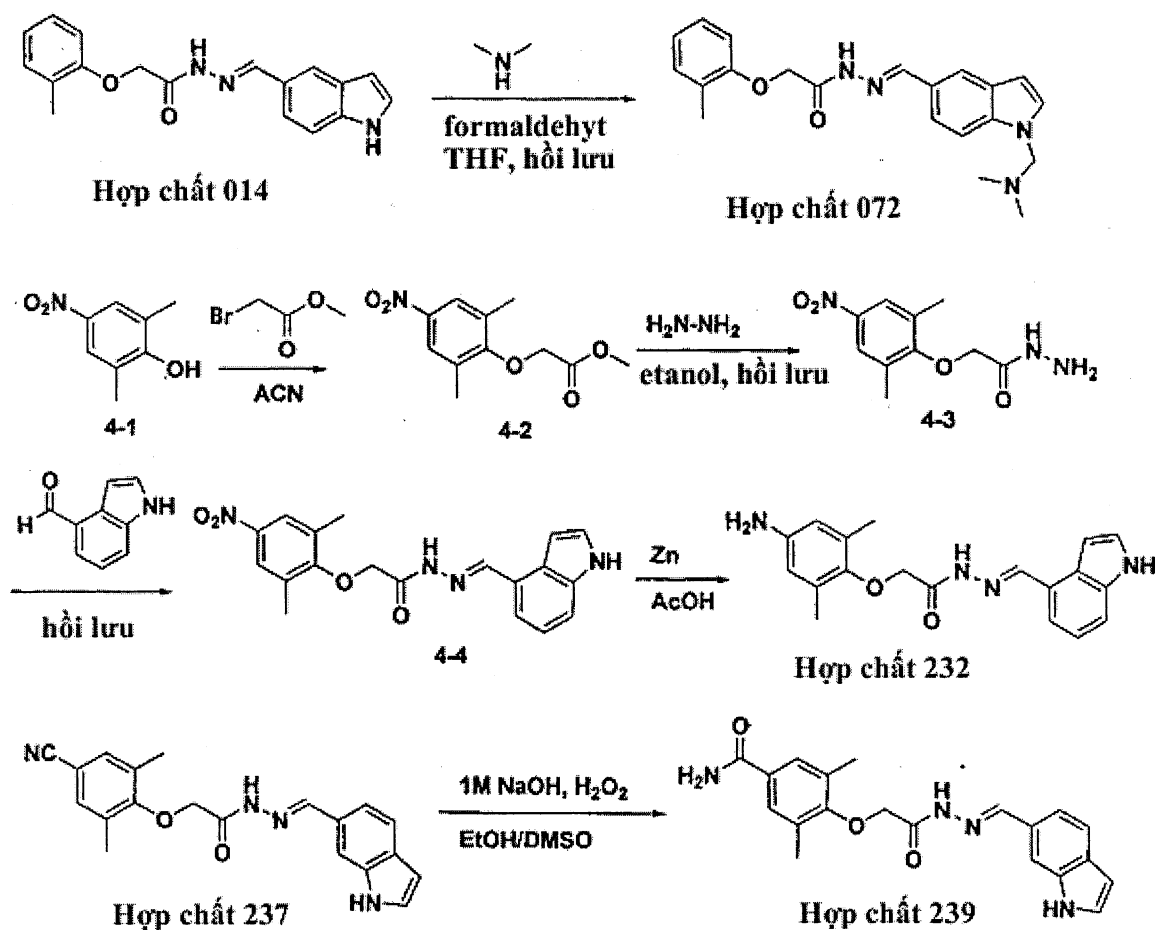
^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 2,96$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,4 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,53 (m, 6 H), 2,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 9H), 1,68 (m, 4 H).

Ví dụ 108. Tổng hợp hợp chất số 243

Hợp chất số 065 (30mg, 0,08mmol), axit axetic khan (9mg, 0,08mmol) và kali cacbonat (12mg, 0,08mmol) được hòa tan trong 2ml dimethylformamit, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 243 (517mg, 64%).

^1H NMR (400mHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 8,25 (s, 0,5H), 8,80 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 2,5H), 7,02 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,10 (m, 9H).

Sơ đồ 4 sau đây thể hiện các phương pháp điều chế các hợp chất số 072, 232, 237 và 239.



Sơ đồ 4

Ví dụ 109. Tổng hợp hợp chất số 072

Hợp chất số 014 (100mg, 1,52mmol), formaldehyt (48,6mg, 1,62mmol) và dung dịch chứa 2M dimetylamin trong tetrahydrofuran (1,62ml, 3,24mmol) được khuấy trong 6 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 072 (6mg, 5%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (bs, 0,8H), 8,32-8,06 (m, 0,7H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 5,14-4,63 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 9H).

Ví dụ 110. Tổng hợp hợp chất số 232

Bước 1. Tổng hợp hợp chất methyl 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetat (hợp chất số 4-2): 2,6-dimethyl-4-nitrophenol (1000mg, 5,98mmol) và methyl bromaxetat (0,6ml, 5,98mmol) và xesi cacbonat (2,9g, 8,97mmol) được hòa tan trong 10ml axetonitril, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất methyl 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetat (682mg, 48%).

Bước 2. Tổng hợp hợp chất 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (hợp chất số 4-3): methyl 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetat (300mg, 1,25mmol), hydrazin monohydrat (0,07ml, 1,40mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (280mg, 96%).

Bước 3. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (hợp chất số 4-4): 2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (289mg, 1,21mmol), 1H-indol-4-carbaldehyt (175mg, 1,21mmol) được hòa tan trong 3ml EtOH, sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:1) thu được hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (127mg, 29%).

Bước 4. Tổng hợp hợp chất (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-amino-2,6-dimethylphenoxy)axetohydrazit (hợp chất số 232): (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimethyl-4-nitrophenoxy)axetohydrazit (20mg, 0,05mmol) và kẽm (74mg, 1mmol) được hòa tan trong 1ml axit axetic, sau đó khuấy trộn trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 2:1) thu được hợp chất số 232 (2mg, 11%).

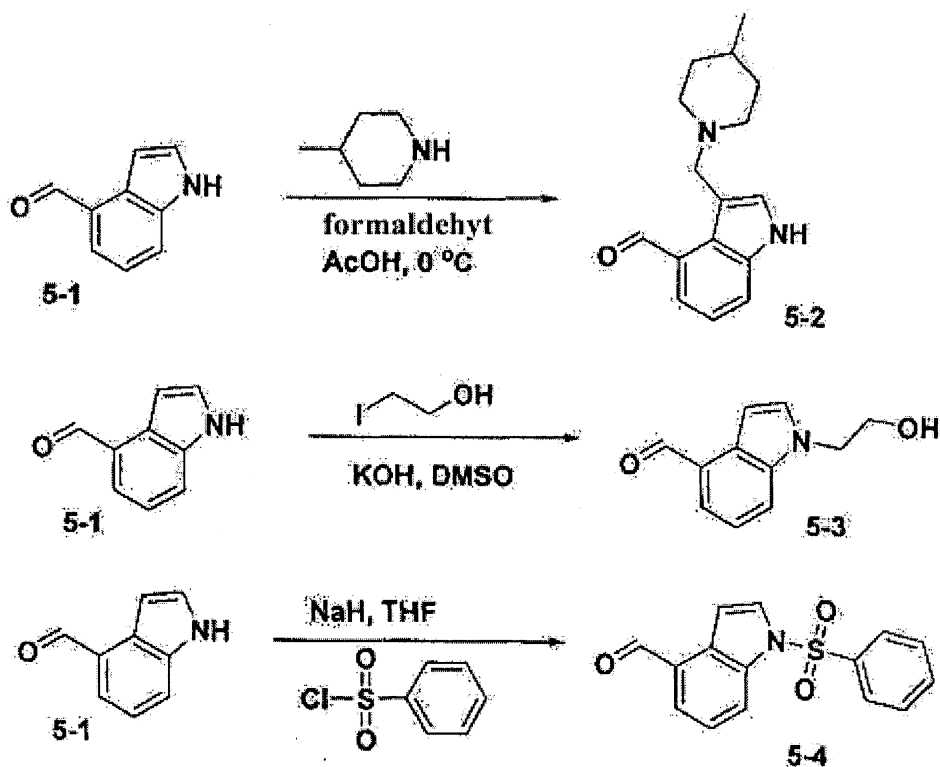
¹H NMR (400mHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 7,51-7,30 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 0,5H), 6,45 (d, J = 8,04 H, 1,5H), 4,62 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,25 (s, 6H).

Ví dụ 111. Tổng hợp hợp chất số 239

Hợp chất số 237 (16mg, 0,05mmol) được hòa tan trong EtOH : dimetylsulfoxit = 4ml : 1ml. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được bổ sung bằng natri hydroxit 1M và 30% H₂O₂. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được gia tăng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trộn trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 239 (8mg, 44%).

¹H NMR (400mHz, DMSO-d₆): δ 11,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 11,32-11,21 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 8,48-8,04 (2s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,29-7,22 (m, 1,5H), 6,45 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,30 (d, J = 5,16 Hz, 6H).

Sơ đồ 5 sau đây thể hiện các phương pháp điều chế các hợp chất aldehyt (các hợp chất số 1-5) của sơ đồ 1.



Ví dụ điều chế 1. Tổng hợp hợp chất số 5-2 (hợp chất trung gian của hợp chất số 211)

Hợp chất số 5-1 (200mg, 1,38mmol) và formaldehyt 37% (1,1ml, 1,66mmol) được hòa tan trong axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và được bổ sung bằng 4-metylpiperidin (154ml, 1,38mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch NaOH 1M và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên magie sulfat và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất số 5-2 (311mg, 87%).

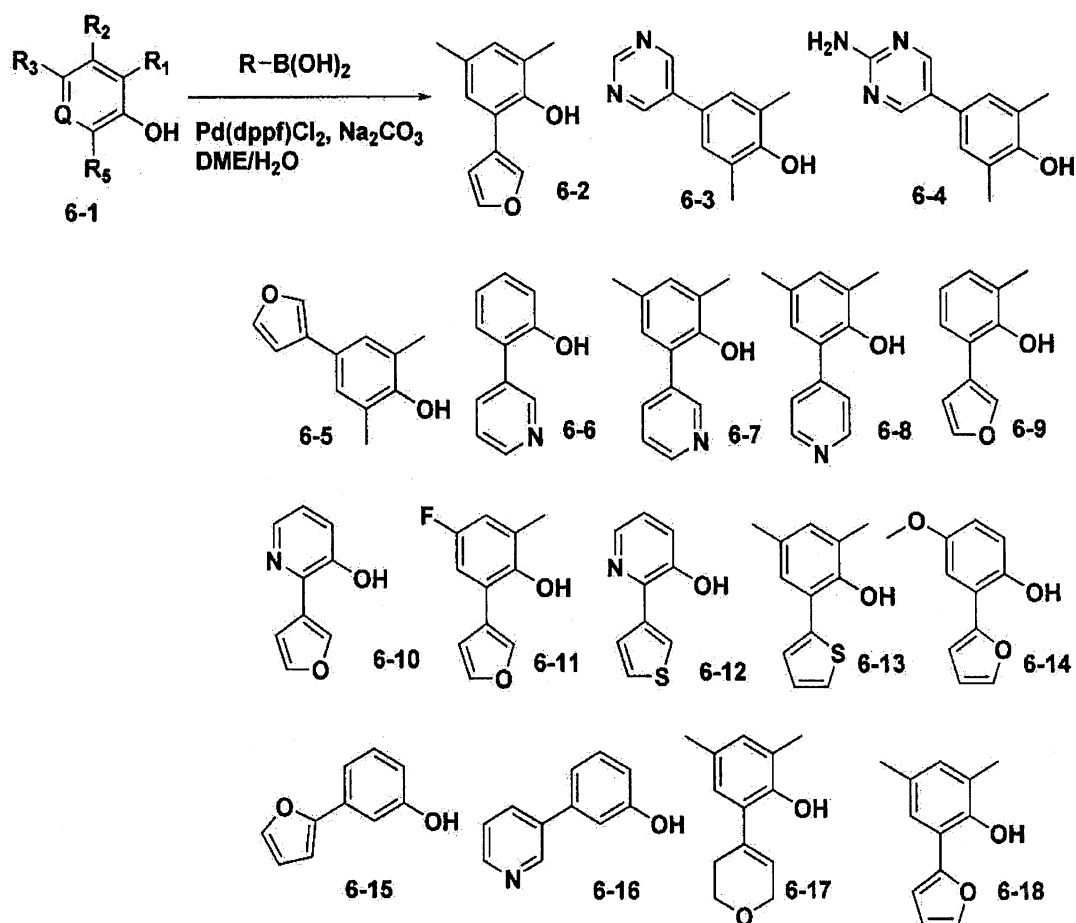
Ví dụ điều chế 2. Tổng hợp hợp chất số 5-3 (hợp chất trung gian của hợp chất số 180)

Hợp chất số 5-1 (125mg, 1,06mmol), 2-iodoetanol (0,1ml, 1,59mmol) và KOH (96mg, 2,12mmol) được hòa tan trong dimetylsulfoxit (2ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 5-3 (120mg, 59,8%).

Ví dụ điều chế 3. Tổng hợp hợp chất số 5-4 (hợp chất trung gian của hợp chất số 280)

Hợp chất số 5-1 (1g, 6,89mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran và sau đó bổ sung natri hydrua (360mg, 8,27mmol). Bổ sung benzensulfonyl clorua (1,2g, 6,89mmol), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất số 5-4 (500mg, 25%).

Sơ đồ 6 sau đây thể hiện các phương pháp điều chế các hợp chất ban đầu (các hợp chất số 1-1) của các sơ đồ 1 và 7.



Sơ đồ 6

Ví dụ điều chế 4. Tổng hợp hợp chất 2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-2)

2-bromo-4,6-dimethylphenol (1,8g, 8,9mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2:1). Bổ sung axit furan-3-ylboronic (1g, 8,9mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,36g, 0,45mmol) và natri cacbonat (3,7g, 45mmol), sau đó khuấy trộn trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenol (0,9g, 54%).

Ví dụ điều chế 5. Tổng hợp hợp chất 2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenol (hợp chất số 6-3)

4-bromo-2,6-dimethylphenol (0,5g, 2,5mmol) được hòa tan trong

dimetoxyetan/nước (2:1). Bổ sung axit pyrimidin-5-ylboronic (0,37g, 2,8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02g, 0,13mmol) và natri cacbonat (0,79g, 7,5mmol), sau đó là cho phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2,6-dimetyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenol (0,1g, 20%).

Ví dụ điều chế 6. Tổng hợp hợp chất 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimetylphenol (hợp chất số 6-4)

Axit 2-aminopyrimidin-5-ylboronic (0,76g, 5,4mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan/nước (2:1). Bổ sung 4-bromo-2,6-dimetylphenol (0,91g, 4,52mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,19g, 0,14mmol), natri cacbonat (1,4g, 14mmol), sau đó là cho phản ứng trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 15 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,6-dimetylphenol (0,27g, 27%).

Ví dụ điều chế 7. Tổng hợp hợp chất 4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenol (hợp chất số 6-5)

4-bromo-2,6-dimetylphenol (350mg, 1,74mmol), axit 3-furanylboronic (269mg, 2,26mmol), Pd(dppf)Cl₂ (71mg, 0,087mmol) và natri cacbonat (553mg, 5,22mmol) được hòa tan trong DME : nước = 4ml : 2ml, sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc thu được được chiết bằng etyl axetat, sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất 4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenol (225mg, 50%).

Ví dụ điều chế 8. Tổng hợp hợp chất 2-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-6)

2-bromophenol (0,5g, 2,9mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2:1). Bổ sung axit pyridin-3-ylboronic (0,71g, 5,8mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,12g, 0,14mmol), natri cacbonat (1,2g, 14mmol), sau đó khuấy trộn trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(pyridin-3-yl)phenol (0,25g, 20%).

Ví dụ điều chế 9. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-7)

2-bromo-4,6-dimetylphenol (1g, 5mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2:1). Bổ sung axit pyridin-3-ylboronic (0,62g, 5mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,20g, 0,25mmol), natri cacbonat (2,1g, 25mmol), sau đó khuấy trộn trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenol (0,7g, 70%).

Ví dụ điều chế 10. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenol (hợp chất số 6-8)

2-bromo-4,6-dimetylphenol (0,5g, 2,5mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2:1). Bổ sung axit pyridin-4-ylboronic (0,32g, 2,5mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (0,10g, 0,13mmol), natri cacbonat (1g, 13mmol), sau đó khuấy trộn trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenol (0,15g, 30%).

Ví dụ điều chế 11. Tổng hợp hợp chất 2-(furan-3-yl)-6-metylphenol (hợp chất số 6-9)

2-bromo-6-metylphenol (800mg, 4,28mmol), axit 3-furan boronic (574mg,

5,13mmol), natri cacbonat (1400mg, 12,8mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (699mg, 0,82mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (10ml/10ml), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1 : 3) thu được hợp chất 2-(furan-3-yl)-6-metylphenol (273mg, 26%).

Ví dụ điều chế 12. Tổng hợp hợp chất 2-(furan-3-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 6-10)

2-bromopyridin-3-ol (200mg, 1,15mmol), axit 3-furan boronic (574mg, 1,38mmol), natri cacbonat (365mg, 12,8mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (187mg, 0,23mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (2ml/1ml), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất 2-(furan-3-yl)pyridin-3-ol (50mg, 27%).

Ví dụ điều chế 13. Tổng hợp hợp chất 4-flo-2-(furan-3-yl)-6-metylphenol (hợp chất số 6-11)

2-bromo-4-flo-6-metylphenol (337mg, 1,20mmol), axit 3-furanylboronic (162mg, 1,45mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98,3mg, 0,12mmol) và natri cacbonat (383mg, 3,61mmol) được hòa tan trong DME : nước = 20ml : 10ml, sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất 4-flo-2-(furan-3-yl)-6-metylphenol (96mg, 30%) dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ điều chế 14. Tổng hợp hợp chất 2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 6-12)

2-bromopyridin-3-ol (100mg, 0,58mmol), axit 3-thiophenyl boronic (88mg, 0,69mmol), natri cacbonat (184mg, 2,07mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (94mg, 0,12mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (1ml/1ml), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở

nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất 2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-ol (50mg, 48%).

Ví dụ điều chế 15. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenol (hợp chất số 6-13)

2-bromo-4,6-dimetylphenol (500mg, 2,49mmol), axit 2-thiophenyl boronic (88mg, 2,99mmol), natri cacbonat (791mg, 7,47mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (406mg, 0,49mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước 6ml/3ml, sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetal : hexan = 1:3) thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenol (231mg, 45%).

Ví dụ điều chế 16. Tổng hợp hợp chất 2-(furan-2-yl)-4-metoxyphenol (hợp chất số 6-14)

2-bromo-4-metoxyphenol (400mg, 1,97mmol), axit 2-furanylboronic (287mg, 2,56mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (81mg, 0,1mmol) và natri cacbonat (626mg, 5,91mmol) được hòa tan trong DME : nước = 4ml : 2ml, sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất 2-(furan-2-yl)-4-metoxyphenol (212mg, 57%).

Ví dụ điều chế 17. Tổng hợp hợp chất 3-(furan-2-yl)phenol (hợp chất số 6-15):

3-bromphenol (500mg, 2,86mmol) và axit furan-2-boronic (420mg, 3,76mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước = 5ml/2,5ml. Bổ sung $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (118mg, 0,14mmol) và natri cacbonat (919mg, 8,67mmol), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở

nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất 3-(furan-2-yl)phenol (191mg, 41%).

Ví dụ điều chế 18. Tổng hợp hợp chất 3-(pyridin-3-yl)phenol (hợp chất số 6-16):

3-bromophenol (500mg, 2,86mmol) và axit pyridin-3-ylboronic (422mg, 3,76mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước = 5ml/2,5ml. Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (118mg, 0,14mmol) và natri cacbonat (919mg, 8,67mmol), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 9:1) thu được hợp chất 3-(pyridin-3-yl)phenol (386mg, 78%).

Ví dụ điều chế 19. Tổng hợp hợp chất 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-17)

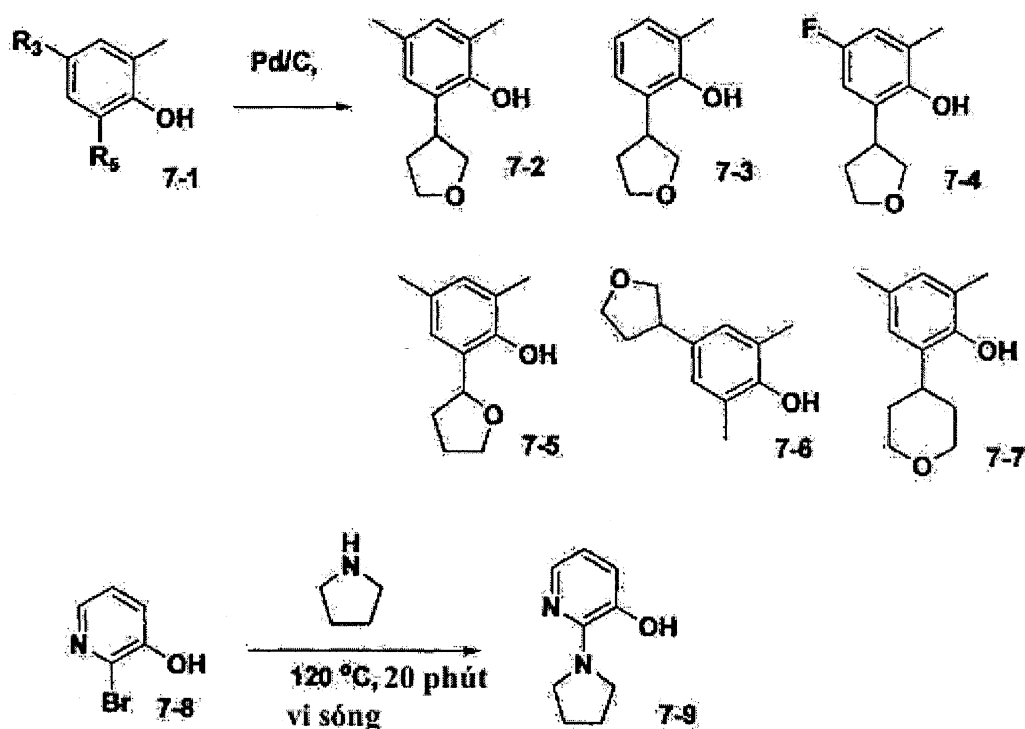
2-bromo-4,6-dimethylphenol (430mg, 2,14mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (494mg, 2,35mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (69,7mg, 0,11mmol) và natri cacbonat (680mg, 6,45mmol) được hòa tan trong dimetoxietan : nước = 3ml : 1ml, sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-dimethylphenol (160mg, 37%) dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ điều chế 20. Tổng hợp hợp chất 2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-18)

2-bromo-4,6-dimethylphenol (500mg, 2,49mmol), axit furan-2-ylboronic (88mg, 2,99mmol), natri cacbonat (791mg, 7,47mmol) và Pd₂(dppf)₂Cl₂ (406mg, 0,49mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (6ml/3ml), sau đó khuấy trộn trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được

lọc qua xelit. Phần lọc được bổ sung nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfate và tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:3) thu được hợp chất 2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenol (231mg, 45%).

Sơ đồ 7 sau đây thể hiện các phương pháp điều chế các hợp chất ban đầu (hợp chất số 1-1) của sơ đồ 1.



Sơ đồ 7

Ví dụ điều chế 21. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (Hợp chất số 7-2)

2-(furan-3-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-2) (0,6g, 3,2mmol) được hòa tan trong metanol. Bổ sung paladi cacbon (0,06g), sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (0,45g, 73%).

Ví dụ điều chế 22. Tổng hợp hợp chất 2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-3)

2-(furan-3-yl)-6-methylphenol (hợp chất số 6-9) (173mg, 0,70mmol) và paladi cacbon (25mg, 15%) được hòa tan trong metanol : tetrahydrofuran = 1ml : 1ml, sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột (hexan : etyl axetat = 3:1) thu được hợp chất 2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (117mg, 93%).

Ví dụ điều chế 23. Tổng hợp hợp chất 4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-4)

4-flo-2-(furan-3-yl)-6-methylphenol (hợp chất số 6-11) (471mg, 2,45mmol) được hòa tan trong metanol. Bổ sung paladi cacbon (64,3mg, 5% trọng lượng), sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất 4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (368mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế 24. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenol (hợp chất số 7-5)

2-(furan-2-yl)-4,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-18) (200mg, 1,06mmol) được hòa tan trong metanol 3ml. Bổ sung paladi cacbon (30mg), sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-yl)phenol (200mg, 98%).

Ví dụ điều chế 25. Tổng hợp hợp chất 2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (hợp chất số 7-6)

4-(furan-3-yl)-2,6-dimethylphenol (hợp chất số 6-5) (110mg, 0,74mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran : metanol = 1ml : 1ml. Bổ sung paladi cacbon (15mg, 15%), sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm thu

được hợp chất 2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)phenol (74mg, 72%).

Ví dụ điều chế 26. Tổng hợp hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenol (hợp chất số 7-7)

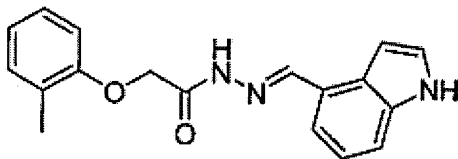
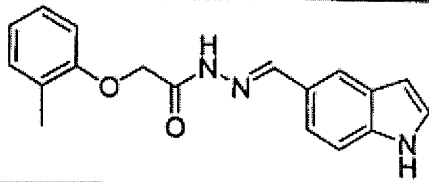
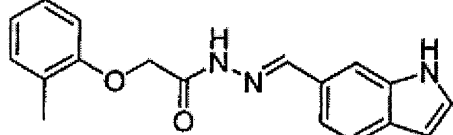
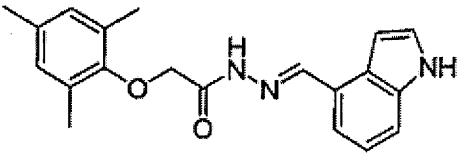
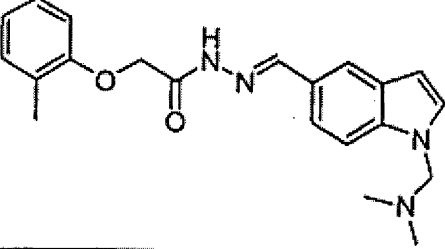
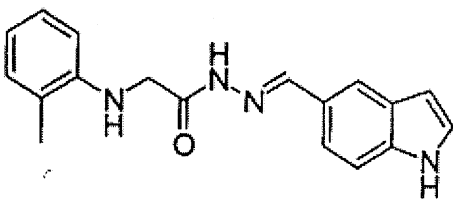
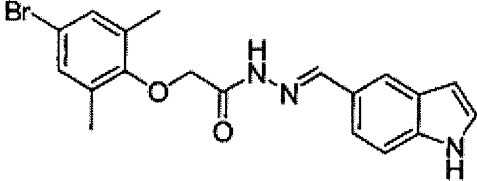
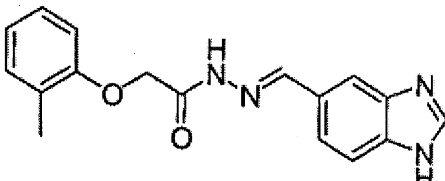
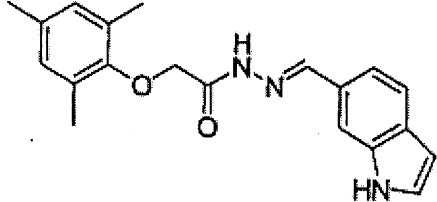
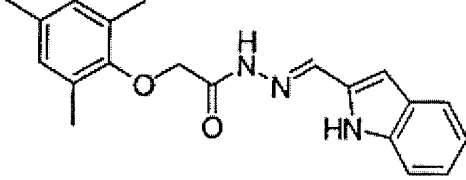
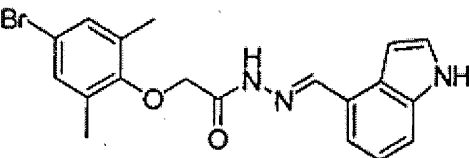
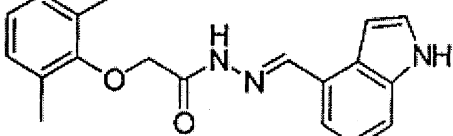
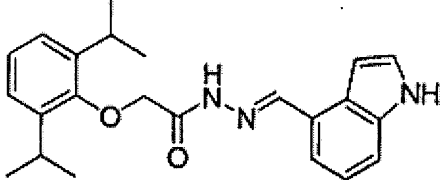
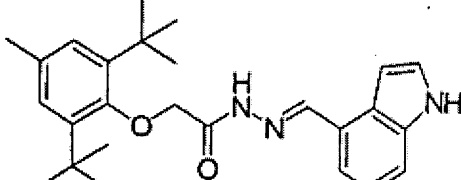
2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,6-dimetylphenol (hợp chất số 6-17) (234mg, 1,14mmol) được hòa tan trong metanol. Bổ sung paladi cacbon (92mg, 40% trọng lượng), sau đó khuấy trộn trong bột khí hydro trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần bã được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel; hexan/etyl axetat, 9/1) thu được hợp chất 2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenol (156mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế 27. Tổng hợp hợp chất 2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ol (hợp chất số 7-9)

2-brompyridin-3-ol (200mg, 1,15mmol) và pyrrolidin (184mg, 2,58mmol) được bổ sung vào ống phản ứng, sau đó cho phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung bằng dung dịch HCl 1M để trung hòa và chiết bằng etyl axetat và diclometan. Lớp hữu cơ thu được được sấy khô trên magie sulfat và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được hợp chất 2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-ol (78mg, 41%).

Các công thức cấu tạo được thể hiện trong các bảng 1-9 sau đây.

Bảng 1

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
013		014	
034		065	
072		083	
092		100	
108		109	
112		118	
121		127	

Bảng 2

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
133		135	
136		137	
138		139	
146		147	
149		152	
155		156	
157		158	

Bảng 3

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
159		164	
177		180	
182		183	
184		187	
190		191	
192		193	
194		195	

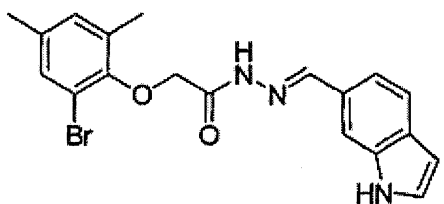
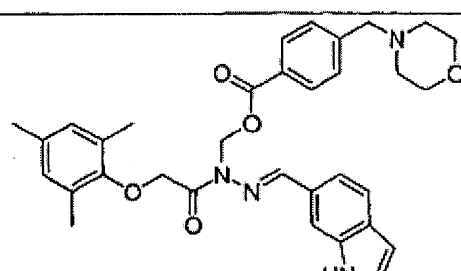
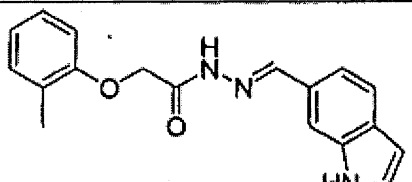
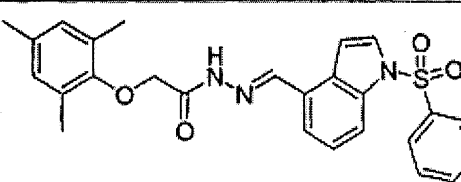
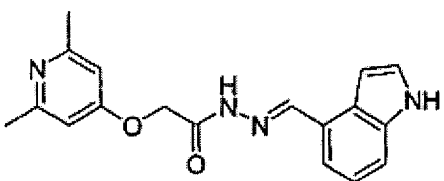
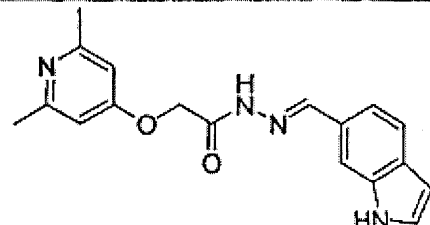
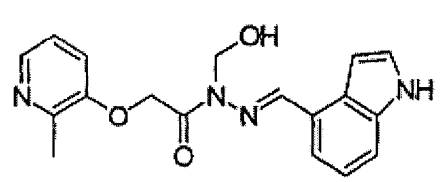
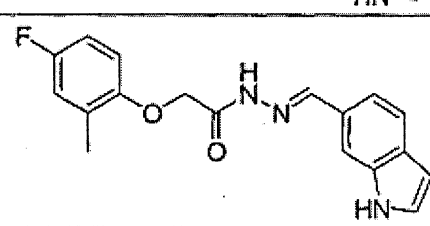
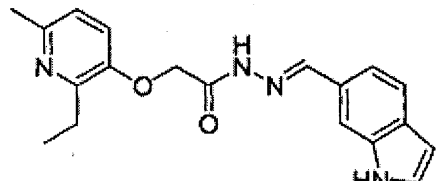
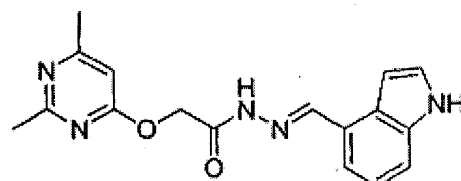
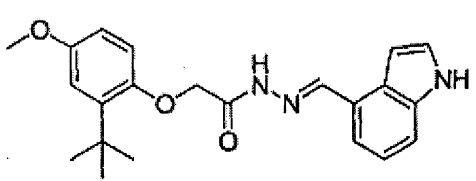
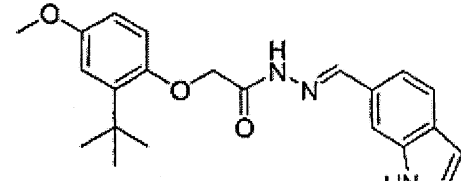
Bảng 4

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
196		198	
201		205	
206		211	
217		218	
227		228	
229		232	

Bảng 5

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
233		236	
237		238	
239		243	
244		245	
252		256	
258		259	

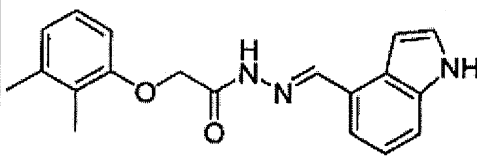
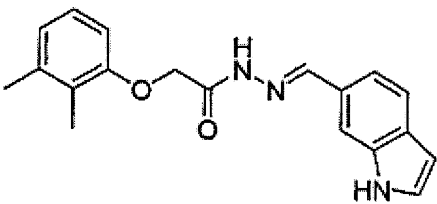
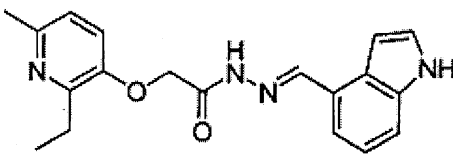
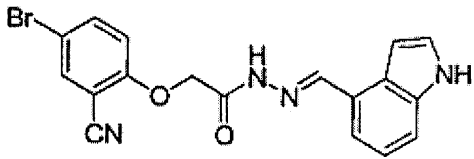
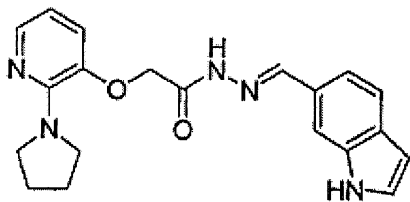
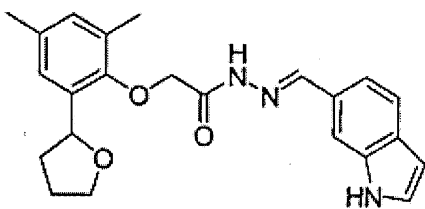
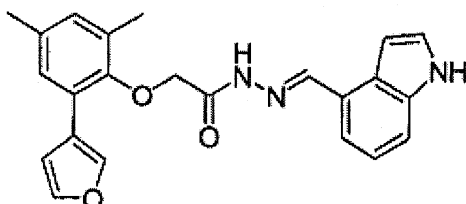
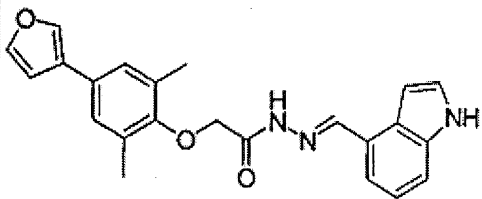
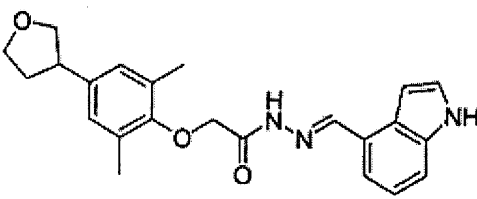
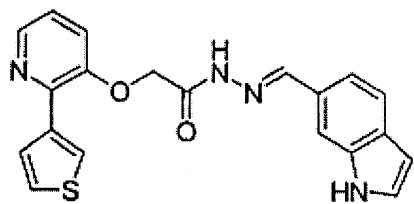
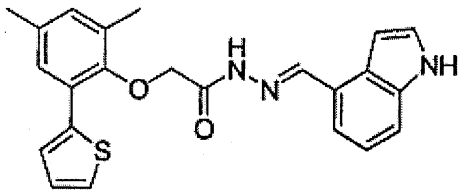
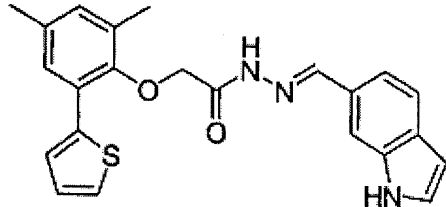
Bảng 6

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
260		272	
279		280	
286		288	
289		291	
293		301	
302		303	

Bảng 7

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
304		310	
311		312	
313		314	
317		318	
319		320	
322		323	

Bảng 8

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
326		327	
329		330	
331		332	
333		336	
337		343	
344		345	

Bảng 9

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
346		347	
356		358	
359		375	
378		379	
380		457	

Đo hoạt tính của các hợp chất – phác đồ thí nghiệm

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính của các hợp chất tiền gây chết tế bào theo chương trình

Để nghiên cứu tác dụng của các hợp chất được điều chế, các tác động gây chết tế bào theo chương trình của các hợp chất lên dòng tế bào bệnh bạch cầu nguyên bào

lymphô cấp tính của tế bào T ở người, các tế bào T Jurkat, được đánh giá theo cách sau đây.

Các tế bào T Jurkat được nuôi cấy trong môi trường RPMI chứa huyết thanh bào thai bò 10% (fetal bovine serum : FBS) được thu thập và được nhuộm bằng xanh trypan (Sigma). Các kết quả nhuộm cho thấy rằng khả năng sống được của các tế bào là 97% hoặc cao hơn. Sau đó, các tế bào được ly tâm với tốc độ 1200 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI chứa FBS 10% ở nồng độ $1,5 \times 10^5$ tế bào/ml. 200µl huyền phù chứa tế bào được phân tán vào trong mỗi lỗ của đĩa đáy phẳng có 96 lỗ (Costar). Sau đó, các tế bào được xử lý bằng 10µl các hợp chất đã pha loãng trong môi trường RPMI ở nồng độ cuối là 1µM hoặc 5µM và được ủ ấm trong tủ áp có 5% khí CO₂ ở nhiệt độ 37°C trong 72 giờ. Trong nhóm đối chứng có tá được, các tế bào được xử lý bằng 10µl môi trường RPMI chứa dimethylsulfoxit 1% (DMSO, Sigma). Các tế bào ủ được thu hoạch, cho vào trong các ống FACS 5ml (BD Falcon), rửa bằng dung dịch muối đệm chứa 1ml phosphat (PBS) và sau đó tái tạo huyền phù trong 0,1ml dung dịch đệm gắn kết (10mM Hepes-NaOH, độ pH = 7,4, 140mM NaCl, 2,5mM CaCl₂). Các tế bào đã tạo huyền phù được nhuộm bằng florescein isothiocyanat (FITC)-anexin V (BD Biosciences) và 7-amino-actinomycin D (7-AAD, e-Biosciences) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Các tế bào đã nhuộm được tạo huyền phù trong 0,3ml dung dịch đệm gắn kết và được phân tích bằng thiết bị đo tế bào theo dòng chảy. Mức chết của tế bào theo chương trình được xác định bằng tỷ lệ (%) tế bào được nhuộm bởi FITC-anexin V và 7-AAD trong số tất cả các tế bào (xem các bảng 10 và 11).

Bảng 10

Hợp chất	Hiệu quả của cơ chế gây chết tế bào theo chương trình đối với tế bào T Jurkat (% ở nồng độ 5µM)	Hợp chất	Hiệu quả của cơ chế gây chết tế bào theo chương trình đối với tế bào T Jurkat (% ở nồng độ 5µM)
Hợp chất 013	100	Hợp chất 014	100
Hợp chất 034	90	Hợp chất 457	100
Hợp chất 065	100	Hợp chất 072	95
Hợp chất 083	95	Hợp chất 092	100

Hợp chất 100	90	Hợp chất 108	100
Hợp chất 109	100	Hợp chất 112	100
Hợp chất 118	100	Hợp chất 121	100
Hợp chất 127	100	Hợp chất 133	100
Hợp chất 135	100	Hợp chất 136	100
Hợp chất 137	100	Hợp chất 138	90
Hợp chất 139	100	Hợp chất 146	100
Hợp chất 147	100	Hợp chất 149	100
Hợp chất 152	90	Hợp chất 155	100
Hợp chất 156	90	Hợp chất 157	100
Hợp chất 158	100	Hợp chất 159	100
Hợp chất 164	100	Hợp chất 177	100
Hợp chất 180	90	Hợp chất 182	100
Hợp chất 183	100	Hợp chất 184	100
Hợp chất 187	100	Hợp chất 190	100
Hợp chất 191	100	Hợp chất 192	90
Hợp chất 193	100	Hợp chất 194	100
Hợp chất 195	100	Hợp chất 196	100
Hợp chất 198	100	Hợp chất 201	100
Hợp chất 202	100	Hợp chất 205	100
Hợp chất 206	100	Hợp chất 209	100
Hợp chất 211	100	Hợp chất 217	100
Hợp chất 218	100	Hợp chất 227	90
Hợp chất 228	100	Hợp chất 229	100
Hợp chất 232	100	Hợp chất 233	100
Hợp chất 236	100	Hợp chất 237	100
Hợp chất 238	100	Hợp chất 239	100
Hợp chất 243	100	Hợp chất 244	100
Hợp chất 245	100	Hợp chất 252	100

Hợp chất 256	100	Hợp chất 258	100
--------------	-----	--------------	-----

Bảng 11

Hợp chất	Mức chết của tế bào T Jurkat theo chương trình (% ở nồng độ 5 μ M)	Hợp chất	Mức chết của tế bào T Jurkat theo chương trình (% ở nồng độ 5 μ M)
Hợp chất 259	100	Hợp chất 260	100
Hợp chất 272	100	Hợp chất 279	100
Hợp chất 280	100	Hợp chất 286	100
Hợp chất 288	90	Hợp chất 289	100
Hợp chất 291	100	Hợp chất 293	100
Hợp chất 301	100	Hợp chất 302	100
Hợp chất 303	100	Hợp chất 304	90
Hợp chất 310	100	Hợp chất 311	100
Hợp chất 312	100	Hợp chất 313	100
Hợp chất 314	100	Hợp chất 317	100
Hợp chất 318	100	Hợp chất 319	100
Hợp chất 320	100	Hợp chất 322	100
Hợp chất 323	100	Hợp chất 326	95
Hợp chất 327	95	Hợp chất 329	100
Hợp chất 330	80	Hợp chất 331	100
Hợp chất 332	100	Hợp chất 333	100
Hợp chất 336	100	Hợp chất 337	100
Hợp chất 343	100	Hợp chất 344	100
Hợp chất 345	95	Hợp chất 346	100
Hợp chất 347	100	Hợp chất 356	90
Hợp chất 358	100	Hợp chất 359	80
Hợp chất 375	100	Hợp chất 378	100
Hợp chất 379	100	Hợp chất 380	100

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác dụng ức chế chống lại các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài *in vitro*

Để đánh giá tác dụng ức chế của hợp chất số 229 của sáng chế chống lại các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài, thí nghiệm sau đây được thực hiện.

Hạch bạch huyết và lách đã được thu thập vô trùng từ chuột C57 BL/6 bình thường (8-12 tuần tuổi, con cái, 20 ± 2 g) và được nghiền có bổ sung môi trường RPMI. Sau đó, mô nghiền được dẫn qua bộ lọc tế bào (BD Falcon) để tạo ra huyền phù tế bào đơn. Huyền phù tế bào đơn của lách được ly tâm với tốc độ 1200 vòng/phút trong 5 phút. Phần nổi ở trên bề mặt được lấy ra và sau đó bổ sung 1ml dung dịch đệm phân giải chứa amoni clorua/kali bicacbonat (ACK) ($0,15\text{M NH}_4\text{Cl}$, 1mM KHCO_3 , $0,1\text{mM Na}_2\text{EDTA}$) vào các tế bào, sau đó được khuấy xoáy trong 1 phút và rửa bằng môi trường RPMI. Các tế bào lách được phân giải hồng cầu được ly tâm cùng với các tế bào hạch bạch huyết và sau đó được tái tạo huyền phù trong 1ml dung dịch đệm ($0,5\%$ BSA, 2mM EDTA trong PBS) phân loại tế bào được hoạt hóa bằng từ (magnetic activated cell sorting: MACS) và $100\mu\text{l}$ CD90 của chuột, 2 vi hạt (Miltenyi Biotec) được bổ sung vào tế bào mà sau đó được ủ ở nhiệt độ 4°C trong 15 phút. Huyền phù tế bào đã ủ được bổ sung 10ml dung dịch đệm MACS, ly tâm trong 5 phút, rửa và sau đó tái tạo huyền phù trong 2ml dung dịch đệm MACS. Các tế bào đã tái tạo huyền phù được đặt vào trong máy tách autoMACS Pro Separator (Miltenyi Biotec) và các tế bào T được gắn kết vào CD90, 2 vi hạt được tách ra. Các tế bào T đã tách được rửa bằng dung dịch nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline: PBS) và sau đó được tái tạo huyền phù trong PBS ở nồng độ 1×10^8 tế bào/ml. Chuột BALB/c bình thường (10-12 tuần tuổi, con cái, $20\text{-}23\text{g}$) đã được chiếu xạ bằng 950 rad của bức xạ γ có sử dụng nguồn bức xạ IBL 437 C (CIS bio international) và sau đó $100\mu\text{l}$ huyền phù tế bào T của chuột C57 BL/6 đã chuẩn bị trên đây được tiêm vào tĩnh mạch đuôi của chuột BALB/c. Vào ngày thứ 3 sau khi tiêm tế bào, chuột đã bị giết chết và thu được lách. Huyền phù tế bào đơn không hồng cầu được tạo ra từ lách thu được theo cách thức tương tự như đã mô tả trên đây và tế bào T cho được tách ra khỏi huyền phù tế bào lách có sử dụng máy tách autoMACS Pro Separator, do đó chuẩn bị được tế bào đáp ứng lần thứ hai. Đồng thời, tế bào T được tách ra khỏi chuột C57 BL/6 bình thường theo cách thức tương tự như đã mô tả trên đây, do đó chuẩn bị được tế bào đáp ứng lần đầu. Mỗi tế bào đáp ứng lần đầu và lần thứ hai đã được tái tạo huyền phù trong 1ml FBS chứa PBS 1% và được xử lý bằng succinimidyl este của carboxyfluorescein diacetat $3\mu\text{M}$ (CFSE, Invitrogen) và sau đó cho phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 phút. Để dừng phản ứng, PBS chứa FBS 5% được bảo quản lạnh được bổ sung vào huyền phù tế bào, sau đó rửa. Các tế bào đã rửa được tái tạo huyền phù trong môi

trường RPMI chứa FBS 10% ở nồng độ 2×10^6 /ml. Lách của chuột BALB/c bình thường (8-12 tuần tuổi, con cái, 20 ± 2 g) được thu thập vô trùng. Các tế bào lách không hồng cầu được chuẩn bị theo cách thức tương tự như mô tả trên đây và sau đó được tái tạo huyền phù trong 1ml PBS. 0,5mg/ml của mitomycin-C (Sigma) được bổ sung vào huyền phù ở nồng độ 0,5 μ g/ml và tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 20 phút và sau đó được rửa ba lần bằng lượng dư PBS. Các tế bào đã rửa được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI chứa FBS 10% ở nồng độ 4×10^6 tế bào/ml, do đó chuẩn bị được tế bào kích thích. Các tế bào đáp ứng lần đầu và lần thứ hai được trộn riêng rẽ với các tế bào kích thích với tỷ lệ 1:1 và 200 μ l của hỗn hợp mỗi tế bào được phân tán vào trong mỗi lỗ của đĩa đáy tròn có 96 lỗ (Costar). Sau đó, tế bào được xử lý bằng 10 μ l hợp chất số 229 được pha loãng trong môi trường RPMI ở nồng độ khác nhau và được ủ ấm trong tủ áp có khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong 72 giờ. Ở nhóm đối chứng có tá được, các tế bào được xử lý bằng 10 μ l môi trường RPMI chứa DMSO 0,2%. Các tế bào ủ được đặt vào trong ống FACS 5ml và rửa bằng 1ml dung dịch đệm (1% FBS và 0,1% natri azait trong PBS) sắp xếp tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang (fluorescence activated cell sorting: FACS). Các tế bào đã rửa được tái tạo huyền phù trong 0,1ml dung dịch đệm FACS và sau đó được xử lý bằng 1 μ g globulin miễn dịch G của chuột (IgG, e-Biosciences) để ngăn ngừa sự gắn kết không đặc hiệu của kháng thể, sau đó ủ ở nhiệt độ 4°C trong 15 phút. Sau đó, tế bào được nhuộm bằng 0,5 μ g phycoerythrin – chất liên hợp chống H-2K^b mAb ở chuột (e-Biosciences) và nhuộm ở nhiệt độ 4°C trong 30 phút. Sau khi nhuộm, các tế bào được rửa hai lần bằng 1ml dung dịch đệm FACS, tái tạo huyền phù trong 0,1ml dung dịch đệm FACS, nhuộm bằng 7-AAD ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Các tế bào đã nhuộm được tái tạo huyền phù trong 0,3ml dung dịch đệm FACS và sau đó phân tích bằng thiết bị đo tế bào theo dòng chảy. Mức ức chế sự tăng sinh tế bào T được xác định bằng cách đo tỷ lệ (%) phần tế bào có cường độ phát huỳnh quang thấp của CFSE trong số tất cả tế bào đáp ứng còn sống và mức chết tế bào theo chương trình của tế bào T được xác định bằng cách đo tỷ lệ (%) các tế bào được nhuộm bằng 7-amino-actinomycin D (7-AAD) trong số tất cả tế bào đáp ứng.

Kết quả cho thấy tỷ lệ các tế bào T (CFSE^{thấp}) tăng sinh để đáp ứng kháng nguyên cùng loài trong nhóm đối chứng có tá được là 50% toàn bộ tế bào T, nhưng đã được giảm xuống còn 3% hoặc ít hơn trong nhóm thử nghiệm được điều trị bằng hợp

chất số 229 0,5 μ M hoặc cao hơn, đồng thời cho rằng sự tăng sinh của tế bào T đáp ứng kháng nguyên cùng loài đã được ức chế đáng kể. Ngoài ra, ở tình trạng đáp ứng lần thứ hai trong đó tế bào T được hoạt hóa lần đầu bằng kháng nguyên cùng loài *in vivo* được cho phản ứng với cùng một kháng nguyên *in vitro*, hợp chất số 229 ức chế một cách hiệu quả sự tăng sinh của tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài (xem Fig.1). Để xem xét liệu tác dụng ức chế của hợp chất số 229 chống lại các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài có thể đóng góp vào cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, các tế bào được nhuộm bằng 7-AAD và phân tích bằng cách đo tế bào theo dòng chảy. Kết quả đã cho thấy rằng, ở đáp ứng lần đầu, mức chết của tế bào theo chương trình ở nhóm thử nghiệm được xử lý bằng hợp chất số 229 ở nồng độ 0,5 μ M hoặc cao hơn tăng 14-19% so với nhóm đối chứng có tá dược và ở đáp ứng lần thứ hai, mức chết tế bào của nhóm thử nghiệm được xử lý bằng hợp chất số 229 ở nồng độ 0,25 μ M hoặc cao hơn tăng đáng kể (21-42%) so với nhóm đối chứng có tá dược (xem Fig.2 và bảng 12).

Bảng 12

Nồng độ của hợp chất số 229 (μ M)	Mức chết của tế bào theo chương trình % (giá trị trung bình $\pm$ SD)	
	Đáp ứng lần đầu	Đáp ứng lần thứ hai
0	30,91 $\pm$ 3,80	39,10 $\pm$ 4,10
0,125	28,42 $\pm$ 5,31	41,40 $\pm$ 4,35
0,25	31,20 $\pm$ 4,26	60,27 $\pm$ 6,10 **
0,5	45,01 $\pm$ 5,48 *	81,70 $\pm$ 5,62 ***
1	50,37 $\pm$ 6,19 **	80,37 $\pm$ 7,16 ***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Do đó, hợp chất số 229 theo sáng chế có tác dụng ức chế đối với sự tăng sinh của tất cả tế bào T mà đáp ứng lần đầu và lần thứ hai với kháng nguyên cùng loài và tác dụng ức chế sự tăng sinh này được tạo ra bởi sự cảm ứng của cơ chế gây chết tế bào theo chương trình. Ngoài ra, sự tăng sinh của các tế bào T hoạt hóa lần thứ hai được ức chế thậm chí ở nồng độ thấp của hợp chất số 229 và do đó hợp chất số 229 có thể được sử dụng một cách hiệu quả làm thuốc ức chế miễn dịch không chỉ để phòng ngừa, mà còn để điều trị chứng thải bỏ mô ghép.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng ức chế đối với các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài *in vivo*

Để xem xét liệu hợp chất số 229 theo sáng chế có tác dụng ức chế chống lại các tế bào T đáp ứng kháng nguyên cùng loài *in vivo*, thí nghiệm đã được thực hiện trên mẫu động vật theo cách thức sau.

Hạch bạch huyết và lách được thu thập vô trùng từ chuột C57 BL/6-Ly5.1 bình thường (8-12 tuần tuổi, con cái, 20 ± 2 g) và tế bào T được tách ra theo cách thức tương tự như đã mô tả trong ví dụ thử nghiệm 2 và sau đó được tái tạo huyền phù trong PBS ở nồng độ 1×10^8 tế bào/ml. Chuột BDF1 bình thường (10-12 tuần tuổi, con cái, 20-23g) được chiếu xạ bằng 950 rad của bức xạ γ và sau đó 100 μ l tế bào T đã chuẩn bị ở trên của chuột C57 BL/6-Ly5.1 được tiêm vào trong tĩnh mạch đuôi của chuột BDF1. Hợp chất số 229 được hòa tan hoàn toàn trong hỗn hợp của cremophor EL (Sigma)/etanol (1:1 thể tích/thể tích) với một lượng tương ứng với 15% (thể tích/thể tích) của thể tích sử dụng đối với việc dùng trong màng bụng và với một lượng tương ứng với 7,5% (thể tích/thể tích) đối với việc dùng qua đường miệng và dung dịch chứa hợp chất được pha loãng trong PBS. Dung dịch pha loãng được dùng trong màng bụng (200 μ l/chuột) hoặc qua đường miệng (500 μ l/chuột) mỗi ngày trong 5 ngày từ ngày tiêm tế bào. Nhóm đối chứng có tá dược được cho dùng hỗn hợp của cremophor EL-etanol-PBS trong cùng tỷ lệ và thể tích với các nhóm thử nghiệm. Vào ngày thứ 6 sau khi tiêm tế bào, chuột đã bị giết chết, lách được thu thập từ chuột và các tế bào lách không hồng cầu được tạo ra theo cách thức tương tự như đã mô tả trong ví dụ thử nghiệm 2. Các tế bào lách được nhuộm bằng xanh trypan và số các tế bào có thể sống cho mỗi cơ quan của mỗi động vật đã được đếm. Sau đó, các tế bào lách được đặt vào các ống chứa 5ml FACS và rửa bằng 1ml dung dịch đệm chứa FACS. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 0,1ml dung dịch đệm chứa FACS và sau đó được xử lý bằng 1 μ g globulin miễn dịch G của chuột để ngăn ngừa sự gắn kết không đặc hiệu của kháng thể, sau đó ủ ở nhiệt độ 4°C trong 15 phút. Sau đó, các tế bào được nhuộm bằng 0,5 μ g của phycoerythrin-chất liên hợp chống Ly5.1 mAb ở chuột (kháng thể đơn dòng) ở nhiệt độ 4°C trong 30 phút. Các tế bào đã nhuộm được rửa hai lần bằng 1ml dung dịch đệm chứa FACS, được tái tạo huyền phù trong 0,3ml dung dịch đệm chứa FACS và phân tích bằng thiết bị đo tế bào theo dòng chảy. Số tế bào T thể cho trong

lách được xác định bằng cách đo tỷ lệ (%) của phần tế bào T cho (các tế bào Ly5.1⁺) so với các tế bào có thể sống cho mỗi lách.

Kết quả đã cho thấy rằng số các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài trong lách của chuột được dùng trong màng bụng (FIG.3A) hoặc qua đường miệng (FIG.3B) với hợp chất số 229 của sáng chế giảm đáng kể so với ở nhóm đối chứng có tá được theo cách thức phụ thuộc nồng độ và khi hợp chất số 229 được dùng ở liều 50mg/kg, thì số các tế bào T được hoạt hóa giảm đáng kể, gợi ý rằng sự tăng sinh của tế bào T đáp ứng kháng nguyên cùng loài hoàn toàn được ức chế (xem FIG.3A và 3B).

Do đó, hợp chất số 229 theo sáng chế có tác dụng ức chế đối với các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên cùng loài *in vivo* và cũng có thể được phát triển làm thuốc ức chế miễn dịch dùng qua đường miệng.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng ức chế chống lại bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính

Để xem xét tác dụng ức chế của hợp chất số 229 của sáng chế chống lại bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính, bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính được gây ra trên mẫu chuột có ghép tủy xương khác loại như được mô tả dưới đây, chuột được điều trị bằng hợp chất số 229 và tác dụng của hợp chất được đánh giá.

Hạch bạch huyết, lách, cả hai xương chày và xương đùi được thu thập vô trùng từ chuột C57 BL/6 bình thường (8-12 tuần tuổi, con cái, 20-23 g) và các tế bào T được tách ra khỏi hạch bạch huyết và lách theo cách thức tương tự như đã được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 2 và được tái tạo huyền phù trong PBS ở nồng độ 8×10^7 tế bào/ml. Xương đùi và xương chày đã được cắt ở đoạn cuối và tủy xương được lấy ra từ xương đùi và xương chày cùng với môi trường RPMI có sử dụng bơm tiêm (21G cho xương đùi và 26G cho xương chày) để chiết tủy, sau đó được tạo huyền phù và dẫn qua bộ lọc tế bào để tạo ra huyền phù tế bào đơn. Huyền phù tế bào tủy xương được cho ly tâm với tốc độ 1200 vòng/phút trong 5 phút và phần nổi ở trên bề mặt được lấy ra, sau đó tế bào được bổ sung vào 1ml dung dịch đệm phân giải ACK và được khuấy xoáy trong 1 phút, tiếp theo là rửa bằng môi trường RPMI. Các tế bào tủy xương thu thập bằng cách ly tâm được tái tạo huyền phù trên 300µl dung dịch đệm MACS và bổ sung 30µl các vi hạt CD90.2, sau đó ủ ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 15 phút. Huyền phù tế

bào u là được bổ sung bằng 5ml dung dịch đệm MACS, ly tâm trong 5 phút, rửa và sau đó tái tạo huyền phù trong 2ml dung dịch đệm MACS. Các tế bào đã tạo huyền phù được đặt vào trong máy tách autoMACS Pro Separator và các tế bào T gắn kết vào các vi hạt CD90.2 được lấy ra. Các tế bào tủy xương cạn kiệt-tế bào T đã tách (T cell-depleted bone marrow cells : TCD-BM) được rửa bằng PBS và tái tạo huyền phù trong PBS ở nồng độ 1×10^8 tế bào/ml. Chuột BDF1 bình thường (10-12 tuần tuổi, con cái, 20-23g) đã được chiếu xạ bằng 850 rad của bức xạ γ có sử dụng máy chiếu xạ và sau đó 100 μ l của mảnh ghép thu được bằng cách trộn các tế bào T của chuột C57 BL/6 và TCD-BM với tỷ lệ 1:1 được tiêm vào tĩnh mạch đuôi của chuột BDF1.

Ở nhóm được điều trị bằng hợp chất số 229 của sáng chế, hợp chất số 229 được hòa tan hoàn toàn trong hỗn hợp của cremophor EL-etanol (1:1 thể tích/thể tích) với tương ứng với 15% (thể tích/thể tích) của thể tích sử dụng, sau đó dung dịch hợp chất được pha loãng trong PBS và dung dịch pha loãng được dùng trong màng bụng cho mỗi chuột với liều 25mg/kg hằng ngày trong 10 ngày kể từ ngày tiêm ghép. Đồng thời, Tacrolimus là thuốc ức chế miễn dịch hiện được sử dụng được dùng cho chuột của nhóm khác với cùng một lượng như hợp chất số 229 để so sánh tác dụng ức chế trên bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính và chuột của nhóm đối chứng có tá được được dùng với 200 μ l cremophor EL-etanol-PBS (7,5 : 7,5 : 85 thể tích/thể tích/thể tích) theo cách thức tương tự như đối với nhóm được điều trị.

Sau đó, sự sống sót của chuột được giám sát hằng ngày và mức độ trầm trọng GVHD được đánh giá hai lần một tuần với hệ ghi điểm GVHD trên lâm sàng đối với mỗi lần giảm cân, khom tư thế, giảm hoạt tính, xù lông và tổn thương da. Mỗi thông số được tính điểm trên thang điểm 3 (0 đến 2).

Kết quả là, chuột trong nhóm đối chứng có tá được bắt đầu chết từ ngày thứ 29 sau khi cấy ghép tế bào và cho thấy tỷ lệ sống sót là 10% vào ngày thứ 70 và chuột của nhóm được điều trị bằng tacrolimus bắt đầu chết từ ngày thứ 23 và cuối cùng cho thấy tỷ lệ sống sót là 50%. Đồng thời, nhóm được điều trị bằng hợp chất số 229 của sáng chế cho thấy chuột chết vào ngày thứ 35 và 46 ngày sau khi ghép tế bào, nhưng cuối cùng cho thấy tỷ lệ sống sót chuột là 80%, cao hơn nhiều so với tỷ lệ này của nhóm đối chứng có tá được. Hơn nữa, tỷ số sống sót trong nhóm được điều trị bằng hợp chất số 229 tăng so với tỷ lệ này của nhóm được điều trị bằng tacrolimus, nhưng sự tăng này là không đáng kể (xem FIG.4A). Ở kết quả đánh giá mức độ trầm trọng của

GVHD có sử dụng hệ tính điểm trên lâm sàng, ở chuột được điều trị bằng tacrolimus, lông bị làm xù lên và tổn thương da nặng đã được nhận xét, trong khi đó ở chuột được điều trị bằng hợp chất số 229, có triệu chứng nhẹ của GVHD, kể cả giảm cân không đáng kể, đã được nhận xét. Sự giảm triệu chứng GVHD do điều trị bằng hợp chất số 229 là đáng kể theo thống kê (xem FIG.4B).

Vì vậy, hợp chất số 229 của sáng chế có tác dụng ức chế đối với GVHD trên mẫu chuột và tác dụng ức chế của hợp chất số 229 là cao hơn tác dụng ức chế của thuốc ức chế miễn dịch thông thường Tacrolimus. Do đó, hợp chất số 229 của sáng chế có thể được sử dụng một cách hiệu quả làm thuốc ức chế miễn dịch.

Ví dụ thử nghiệm 5: Tác dụng đối với việc điều trị bệnh đa xơ cứng

Để xem xét tác dụng điều trị bệnh của hợp chất số 229 của sáng chế chống lại bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm não tủy tự miễn dịch dựa trên thực nghiệm (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE) được gây ra trong mẫu chuột như mô tả dưới đây, chuột được điều trị bằng hợp chất số 229 và tác dụng của hợp chất được đánh giá.

Ở ngày đầu tiên gây cảm ứng, glycoprotein₃₅₋₅₅ tế bào thần kinh đệm ít gai myelin (MOG₃₅₋₅₅, Peptron) (200ug), vi khuẩn lao hiếu khí gram dương hình que (Difco, Cat No. 231141) (500μg) và chất phụ trợ hoàn chỉnh của Freund (Sigma Aldrich, Cat No. F5506) được trộn với nhau và ngâm trong 5 phút. 0,1ml peptit đã ngâm được tiêm dưới da vào cả hai cạnh sườn của mỗi chuột C57 BL/6 (9 tuần tuổi, con cái, 18 ± 2 g), sau đó là 0,1mg độc tố ho gà (Sigma Aldrich, Cat No. P2980) (200ng) được tiêm trong tĩnh mạch. Vào ngày thứ 2, cùng một lượng của độc tố ho gà được dùng trong tĩnh mạch. Dù chất ngâm bị rỉ ra từ phần được tiêm của chuột đã được kiểm tra và dù EAE đã được kết luận, kết quả cũng vẫn được xem xét bằng cách quan sát bằng thị giác từ ngày thứ 7.

Hợp chất số 229 và fingolimod hiện được dùng trên lâm sàng để điều trị bệnh đa xơ cứng được hòa tan hoàn toàn trong hỗn hợp của cremophor EL-etanol (1:1 thể tích/thể tích) với lượng tương ứng với 7,5% (thể tích/thể tích) của thể tích sử dụng và dung dịch hợp chất được pha loãng trong PBS. Hai nhóm chuột được cho dùng qua đường miệng 200μl dung dịch hợp chất số 229 đã pha loãng với mỗi liều 25 và 50mg/kg riêng rẽ và nhóm chuột thứ ba được cho dùng qua đường miệng 200μl dung

dịch fingolimod đã pha loãng với liều 1mg/kg mỗi ngày từ 17 ngày đến 37 ngày (tổng cộng 21 lần) sau khi bắt đầu thí nghiệm. Ở nhóm đối chứng có tá dược, 200 μ l hỗn hợp của cremophor EL-etanol-PBS (3,75 : 3,75 : 92,5 thể tích/thể tích/thể tích) được dùng cho mỗi chuột theo cách thức tương tự như nhóm được điều trị. Chỉ số EAE đã được ghi lại hằng ngày dựa trên quan sát bằng thị giác có sử dụng hệ chỉ số mức độ trầm trọng (thang điểm 6 (0 đến 5)) từ ngày thứ 7 của thí nghiệm. Triệu chứng của bệnh đa xơ cứng được đánh giá dựa trên các tiêu chí sau :

- 0 : không có gì bất thường;
- 1 : đuôi đáng đi khập khiễng;
- 2 : đuôi đáng đi khập khiễng và chi sau yếu;
- 3 : liệt chi sau;
- 4 : liệt chi sau và yếu chi trước; và
- 5 : hấp hối.

Kết quả của phân tích cho thấy rằng trong tất cả nhóm thử nghiệm, EAE được phát triển từ ngày thứ 7 của thí nghiệm và chỉ số mức độ trầm trọng vào ngày thứ 17 của thí nghiệm là $3 \pm 1,25$ và cho thấy rằng đã gây ra 100% phản ứng cấp tính. Trong trường hợp của chuột ở nhóm đối chứng có tá dược, chỉ số mức độ trầm trọng là 3 ± 1 vào ngày thứ 17 của thí nghiệm, $2,5 \pm 0,75$ vào ngày thứ 39 (giai đoạn phản ứng mãn tính) và $2,33 \pm 0,25$ vào ngày thứ 101 của thí nghiệm. Nhóm đối chứng có tá dược cho thấy mẫu tái phát – hồi phục và chỉ số mức độ trầm trọng cao trong suốt thời gian thí nghiệm. Ở nhóm được điều trị bằng fingolimod, chỉ số mức độ trầm trọng là 3 ± 1 vào ngày thứ 17 của thí nghiệm, nhưng là $1,5 \pm 0,5$ vào ngày thứ 39 của thí nghiệm, cho biết rằng nhóm được điều trị bằng fingolimod cho thấy phản ứng cấp tính được giảm nhẹ và tác dụng điều trị bệnh phản ứng mãn tính nhẹ, so với nhóm đối chứng có tá dược. Tuy nhiên, nhóm được điều trị bằng fingolimod cho thấy tăng ở chỉ số mức độ trầm trọng từ ngày thứ 39 của thí nghiệm sau khi hoàn thành đợt dùng thuốc và cho thấy chỉ số mức độ trầm trọng là cao $2,7 \pm 0,25$ vào ngày thứ 101 của thí nghiệm. Hơn nữa, nhóm được điều trị bằng 25mg/kg của hợp chất số 229 của sáng chế cho thấy chỉ số mức độ trầm trọng là 3 ± 1 vào ngày thứ 17 của thí nghiệm, là tương tự như nhóm đối chứng có tá dược, nhưng nó cho thấy chỉ số mức độ trầm trọng là $1,25 \pm 0,75$ vào

ngày thứ 39 của thí nghiệm và $1,17 \pm 0,75$ vào ngày thứ 55 của thí nghiệm, đồng thời cho rằng tác dụng điều trị bệnh là đáng kể theo thống kê so với ở nhóm đối chứng có tá dược. Tuy nhiên, ở nhóm được điều trị bằng 25mg/kg của hợp chất số 229, thì chỉ số mức độ trầm trọng bắt đầu tăng từ ngày thứ 57 của thí nghiệm và là $1,83 \pm 0,5$ vào ngày thứ 101 của thí nghiệm, là thấp hơn so với nhóm đối chứng có tá dược, nhưng là hơi cao hơn ở giai đoạn đầu tiên của thí nghiệm (#, $p < 0,05$; ##, $p < 0,01$; và ###, $p < 0,001$, so với nhóm đối chứng có tá dược; xem FIG.5). Hơn nữa, nhóm được điều trị bằng 50mg/kg của hợp chất số 229 của sáng chế cho thấy chỉ số mức độ trầm trọng là $3 \pm 0,75$ vào ngày thứ 17 của thí nghiệm, là tương tự như nhóm đối chứng có tá dược, nhưng nó cho thấy chỉ số mức độ trầm trọng là $0,9 \pm 0,25$ vào ngày thứ 39 của thí nghiệm và $0,63 \pm 0,25$ vào ngày thứ 101 của thí nghiệm, đồng thời cho rằng tác dụng điều trị bệnh là đáng kể theo thống kê so với ở nhóm đối chứng có tá dược (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; và ***, $p < 0,001$, so với nhóm đối chứng có tá dược; xem FIG.5). Ở nhóm được điều trị bằng 50mg/kg của hợp chất số 229, thì tác dụng điều trị bệnh được liên tục duy trì sau khi dùng hợp chất qua đường miệng và tác dụng này đã tạo nên sự khác biệt đáng kể theo thống kê so với ở nhóm được điều trị bằng fingolimod vào ngày thứ 49 của thí nghiệm (†, $p < 0,05$; ††, $p < 0,01$; và †††, $p < 0,001$, so với nhóm được điều trị bằng fingolimod; xem FIG.5). Khi hợp chất số 229 của sáng chế được sử dụng với liều 25mg/kg, thì nó cho thấy tác dụng điều trị bệnh tuyệt vời trong giai đoạn đầu tiên, nhưng cho thấy tác dụng hơi nhỏ đối với việc phòng ngừa sự tái phát và khi hợp chất số 229 của sáng chế được sử dụng với liều 50mg/kg, thì nó cho thấy tác dụng điều trị bệnh trong giai đoạn đầu tiên và tác dụng liên tục đối với việc phòng ngừa sự tái phát. Vì vậy, hợp chất số 229 của sáng chế có tác dụng điều trị bệnh chống lại EAE trong các mẫu chuột và tác dụng điều trị bệnh của nó là cao và được duy trì trong một khoảng thời gian dài so với fingolimod là thuốc điều trị thông thường chống lại bệnh đa xơ cứng. Do đó, hợp chất 229 của sáng chế là thuốc điều trị dùng qua đường miệng chống lại bệnh đa xơ cứng, mà có thể biểu hiện chiến lược điều trị hấp dẫn hơn.

Ví dụ thử nghiệm 6: Tác dụng trên cơ chế gây chết tế bào theo chương trình của các dòng tế bào bạch huyết ác tính

Để đánh giá tác dụng ức chế của hợp chất số 457 chống lại các dòng tế bào

bạch huyết ác tính, thí nghiệm sau đã được thực hiện.

Mỗi một dòng tế bào bạch cầu tế bào T cấp tính Jurkat, Molt4 và CCRF-CEM, dòng tế bào bạch cầu tế bào B cấp tính Raji và các dòng tế bào đa xơ cứng KMS11, KMS12 BM, KMS26, KMS28 BM và IM9 được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI chứa 10% FBS ở nồng độ $1,5 \times 10^5$ tế bào/ml và 200 μ l của mỗi huyền phù chứa tế bào được nuôi cấy trong đĩa đáy phẳng có 96 lỗ (Costar). Dòng tế bào u lymphô của tế bào NK cấp tính NK-92MI được tái tạo huyền phù trong môi trường α -MEM (được bổ sung bằng 20% FBS, dung dịch chứa vitamin 1X MEM, 50 μ M 2-mercaptoetanol và 1X penixilin/streptomycin) ở nồng độ $1,5 \times 10^5$ tế bào/ml và 200 μ l huyền phù chứa tế bào được nuôi cấy trong đĩa đáy phẳng có 96 lỗ. Các tế bào trong mỗi lỗ được xử lý bằng 10 μ l của hợp chất được pha loãng bằng môi trường RPMI ở mỗi nồng độ 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 và 1 μ M, sau đó là tế bào được ủ ấm trong tủ áp có khí CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong 24 giờ. Ở nhóm đối chứng có tá được, các tế bào được xử lý bằng 10 μ l của môi trường chứa 0,05% dimethylsulfoxit (DMSO, Sigma).

Tế bào được thu thập và sau đó sự chết của tế bào theo chương trình được phân tích bằng thiết bị đo tế bào theo dòng chảy sau khi nhuộm bằng annexin V-7-AAD. Các tế bào ủ được thu thập, đặt trong ống FACS 5ml (BD Falcon) và rửa bằng 1ml dung dịch đệm (1% FBS và 0,1% natri azait trong PBS) phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang (FACS). Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 0,1ml dung dịch đệm FACS, sau đó các tế bào được xử lý và nhuộm bằng phycoerythrin-annexin V ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi nhuộm được 10 phút, các tế bào được xử lý và nhuộm bằng 7-AAD ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút.

Các tế bào đã nhuộm được tạo huyền phù trong 0,3ml dung dịch đệm FACS và sau đó phân tích bằng thiết bị đo tế bào theo dòng chảy. Như được thể hiện ở các bảng 12 đến 15, các hợp chất số 065, 108, 229 và 457 của sáng chế cho thấy các tác dụng gây ra sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào bạch huyết ác tính khác nhau. Do đó, các hợp chất số 065, 108, 229 và 457 của sáng chế có thể được dùng làm thuốc điều trị bệnh u bạch huyết ác tính.

Bảng 13

Dòng tế bào	Nguồn gốc khối u	Liều dùng hợp chất số 065 (giá trị trung bình $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$)
		Liều gây chết 50 (Gây chết tế bào theo chương trình)
Jurkat	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,79 \pm 0,01$
Molt4	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$1,58 \pm 0,03$
IM9	Bệnh đa u tủy	$1,21 \pm 0,01$

Bảng 14

Dòng tế bào	Nguồn gốc khối u	Liều dùng hợp chất số 108 (giá trị trung bình $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$)
		Liều gây chết 50 (Gây chết tế bào theo chương trình)
Jurkat	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,78 \pm 0,04$
Molt4	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$1,38 \pm 0,04$
IM9	Bệnh đa u tủy	$1,41 \pm 0,03$

Bảng 15

Dòng tế bào	Nguồn gốc khối u	Liều dùng hợp chất số 229 (giá trị trung bình $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$)
		Liều gây chết 50 (Gây chết tế bào theo chương trình)
Jurkat	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,62 \pm 0,00$
Molt4	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$1,30 \pm 0,05$
KMS11	Bệnh đa u tủy	$0,35 \pm 0,09$
KMS12BM	Bệnh đa u tủy	$0,94 \pm 0,09$
KMS20	Bệnh đa u tủy	$0,74 \pm 0,05$
KMS26	Bệnh đa u tủy	$1,31 \pm 0,35$
KMS28BM	Bệnh đa u tủy	$0,49 \pm 0,08$

IM9	Bệnh đa u tủy	$0,90 \pm 0,03$
-----	---------------	-----------------

Bảng 16

Dòng tế bào	Nguồn gốc khối u	Liều dùng hợp chất số 457 (giá trị trung bình $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$)
		Liều gây chết 50 (Gây chết tế bào theo chương trình)
Jurkat	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,20 \pm 0,01$
Molt4	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,25 \pm 0,11$
CCRF-CEM	Bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính	$0,17 \pm 0,00$
Raji	Bệnh bạch cầu tế bào B cấp tính	$0,68 \pm 0,05$
KMS11	Bệnh đa u tủy	$0,63 \pm 0,31$
KMS12BM	Bệnh đa u tủy	$0,22 \pm 0,02$
KMS26	Bệnh đa u tủy	$0,55 \pm 0,12$
KMS28BM	Bệnh đa u tủy	$0,47 \pm 0,06$
IM9	Bệnh đa u tủy	$0,38 \pm 0,01$
NK-92MI	U lymphô tế bào NK cấp tính	$0,46 \pm 0,01$

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm độc tính

Huyền phù chứa hợp chất số 229 trong dung dịch methylxenluloza 0,5% được cho chuột đực ICR dùng qua đường miệng một lần với mỗi liều 10mg/kg, 50mg/kg và 100mg/kg và tỷ lệ sống sót và cân nặng của chuột được nghiên cứu trong 7 ngày. Sau khi dùng huyền phù này, chuột chết hoặc không chết, tình trạng lâm sàng và sự thay đổi về cân nặng được giám sát. Xét nghiệm huyết học và xét nghiệm hóa sinh được tiến hành. Sau khi tiến hành mổ khám tử thi, hiện tượng bất thường hoặc không bất thường ở các cơ quan trong ổ bụng và xoang ngực đã được theo dõi bằng mắt thường.

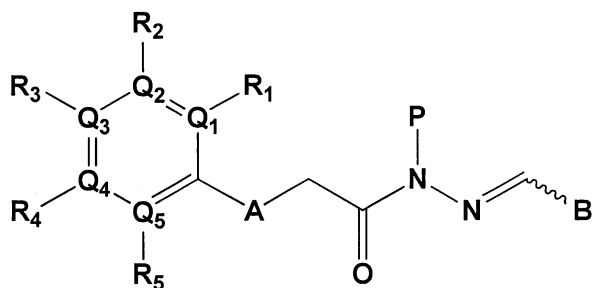
Kết quả là, không có tình trạng lâm sàng bất kỳ đáng chú ý hoặc chuột chết. Ở sự thay đổi về cân nặng, xét nghiệm huyết học, xét nghiệm hóa sinh máu và sự kiểm tra mổ khám tử thi, thay đổi bất kỳ do độc tính cũng không quan sát thấy. Như vậy,

hợp chất số 229 không cho thấy thay đổi bất kỳ do độc tính cho đến liều 100mg/kg.

Do đó, hợp chất số 229 có liều lượng gây chết 50 (Lethal Dose 50: LD50) là 100mg/kg, vì thế hợp chất này là an toàn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1 sau đây, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó:



Công thức 1

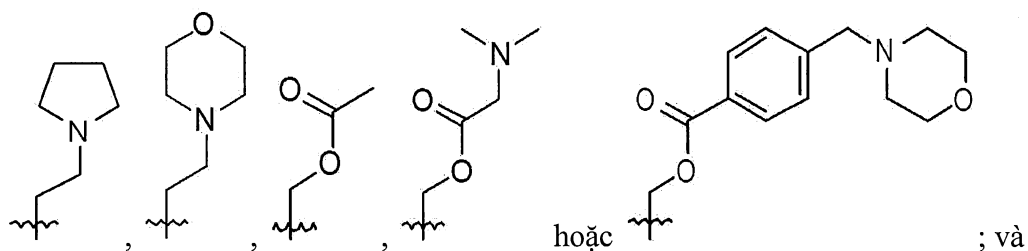
trong đó:

A là N-H, O hoặc S;

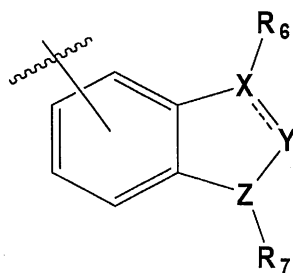
mỗi Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ và Q₅ độc lập là C hoặc N;

mỗi nhóm R₁, R₂, R₃, R₄ và R₅ độc lập là vắng mặt, -H, -CF₃, -F, -Br, xyanua, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-3)alkoxy, -NH₂, -N(CH₃)₂, hoặc là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S (heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl nêu trên có ít nhất một nhóm thế được chọn từ -H, halogen và amin);

P là -H, -(C₁-C₃)OH, -(C₁-C₆)alkyl, -(CO)(C₁-C₆)alkyl;

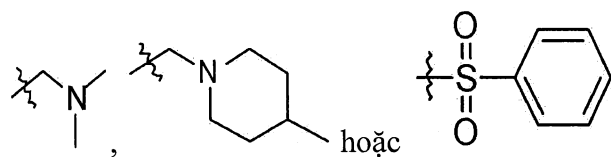


B là:



trong đó, mỗi nhóm X, Y và Z độc lập là C, N hoặc S, và trong đó B được gắn với hợp chất chỉ qua vòng benzen, và

mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập là vắng mặt, -H, -Br, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_3)OH$,



2. Hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

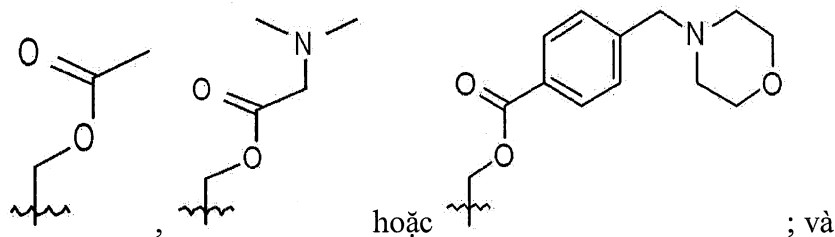
A là N-H, O hoặc S;

Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 và Q_5 là C;

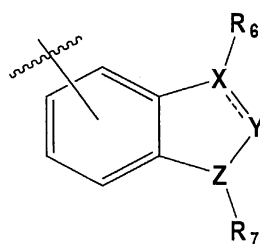
R_2 và R_4 là H;

mỗi nhóm R_1 , R_3 và R_5 độc lập là -H, -F, -Br, metyl, etyl, $-CH_2OH$, xyanua, $-NH_2$, hoặc là heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl có 4, 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

P là -H, metyl, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,



B là:



trong đó X và Y là C, trong đó B được gắn với hợp chất chỉ qua vòng benzen,

Z là N, và

mỗi nhóm R_6 và R_7 độc lập là -H, metyl hoặc $-CH_2CH_2OH$.

3. Hợp chất theo điểm 1, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-bromo-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylamino)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(pyrimidin-5-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesitylthio)axetohydrazit;
 (E)-2-(mesityloxy)-N-metyl-N'-((1-metyl-1H-indol-4-yl)metylen)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-N-(2-hydroxyetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1-(2-hydroxyetyl)-1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-5-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-metylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-(2-hydroxyetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(pyridin-4-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(hydroxymetyl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-amino-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;
 (E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-(hydroxymetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 2-(dimetylamino)axetat;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-xyano-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-(2-((1H-indol-4-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 2-(dimetylamino)axetat;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-N-axetyl-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-N-(hydroxymetyl)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-(2-((1H-indol-4-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 4-(morpholinometyl)benzoat;

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl axetat;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-bromo-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-bromo-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-(2-((1H-indol-6-yl)metylen)-1-(2-(mesityloxy)axetyl)hydrazinyl)metyl 4-(morpholinometyl)benzoat;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-6-metylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-((2-etyl-6-metylpyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-((2-(pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-

yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-3-yl)-4,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-(furan-3-yl)-2,6-dimetylphenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,6-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-((2-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)oxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(thiophen-2-yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(2-(furan-2-yl)-4-metoxypheoxy)axetohydrazit;

(E)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)-N-metyl-N'-((1-metyl-1H-indol-6-yl)metylen)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit;

(E)-2-(4-flo-2-metyl-6-(tetrahydrofuran-3-yl)phenoxy)-N-metyl-N'-((1-metyl-1H-indol-6-yl)metylen)axetohydrazit; và

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-

yl)phenoxy)axetohydrazit.

4. Hợp chất theo điểm 3, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(E)-N'-((1H-indol-4-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(mesityloxy)axetohydrazit;

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-3-

yl)phenoxy)axetohydrazit; và

(E)-N'-((1H-indol-6-yl)metylen)-2-(2,4-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenoxy)axetohydrazit.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, chất đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của nó; và chất mang được dụng.

Fig. 1

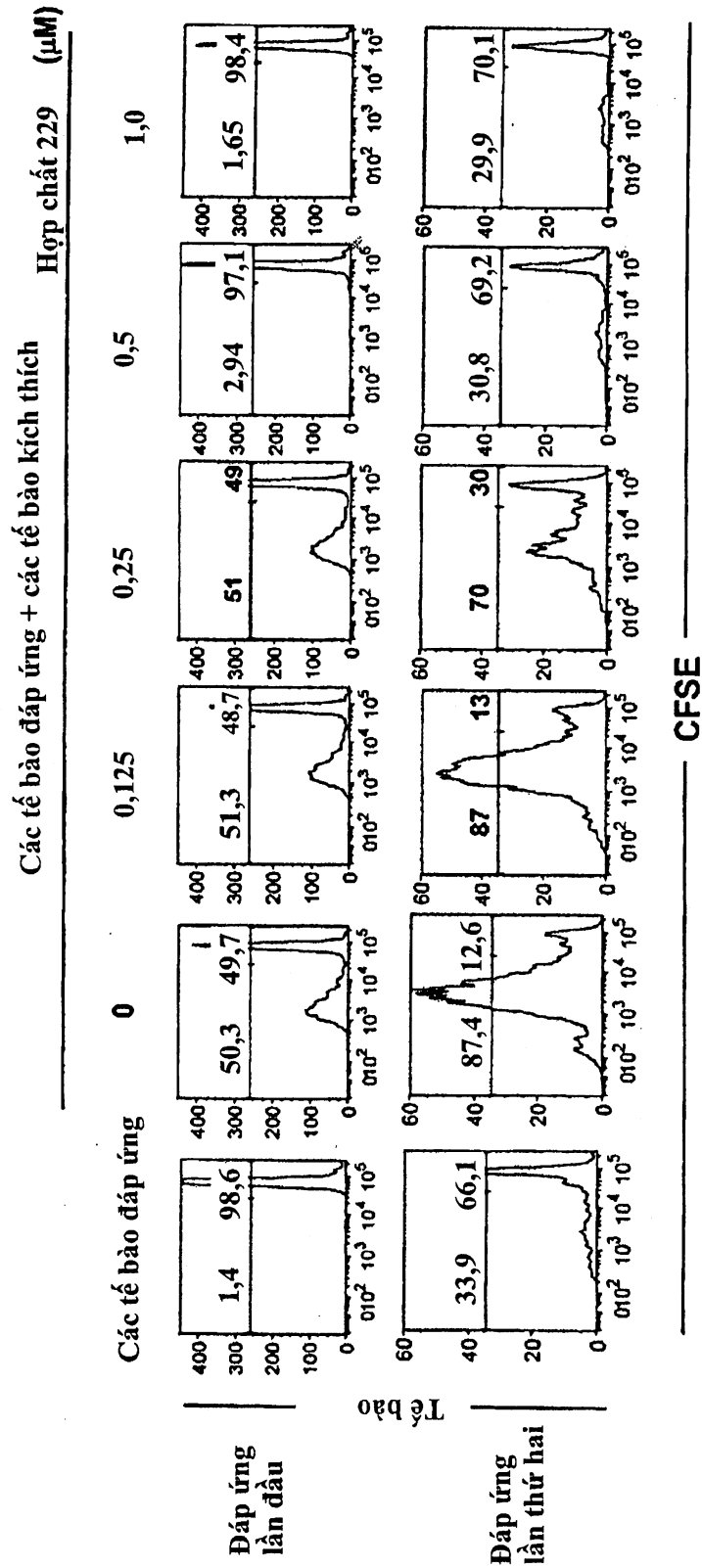


Fig. 2

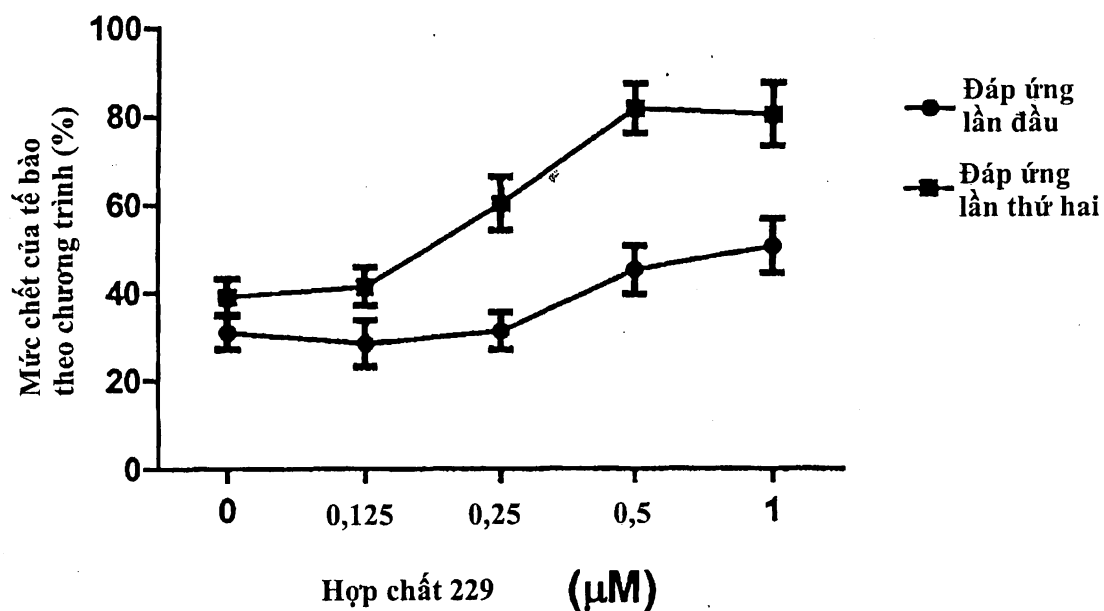


Fig. 3

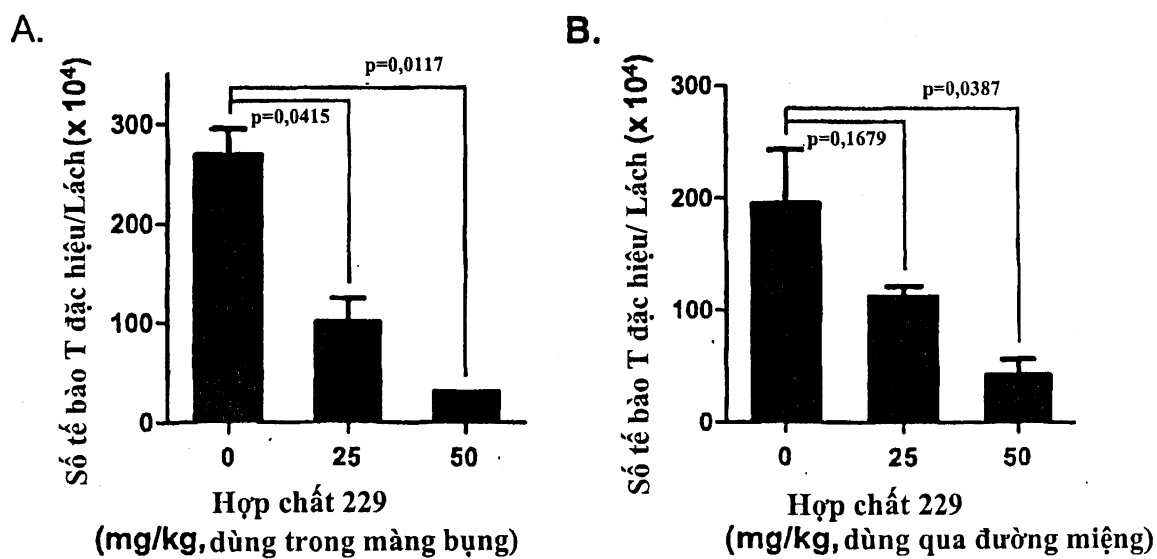
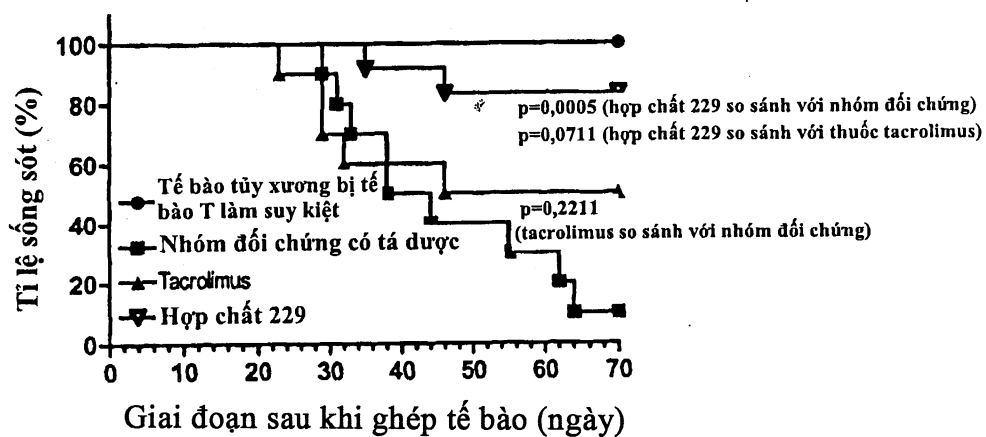


Fig. 4

A.



B.

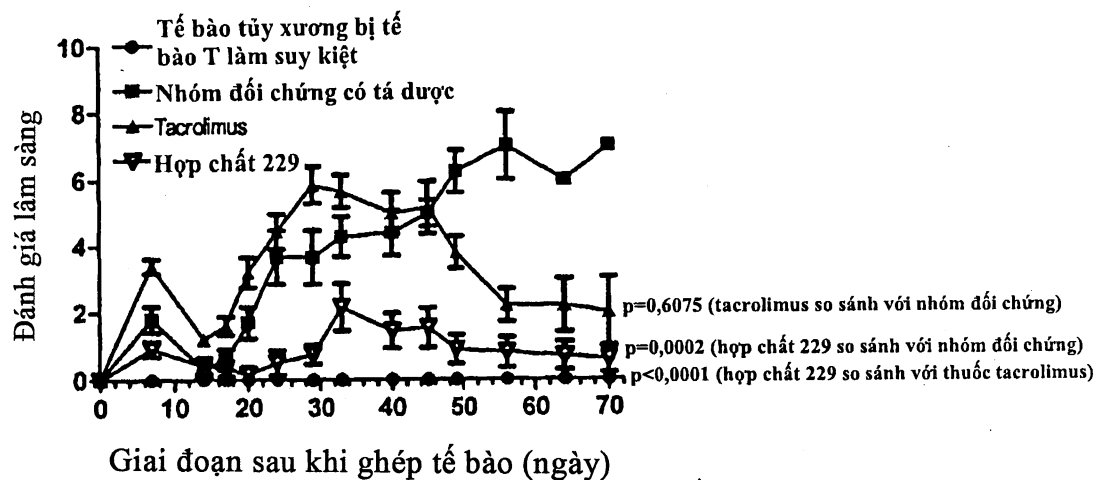


Fig. 5.

