



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101172** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 231/20** (2006.01)  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**C07D 311/04** (2006.01)  
**A61K 31/4152** (2006.01)  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)  
**A61K 31/655** (2006.01)  
**A61P 7/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

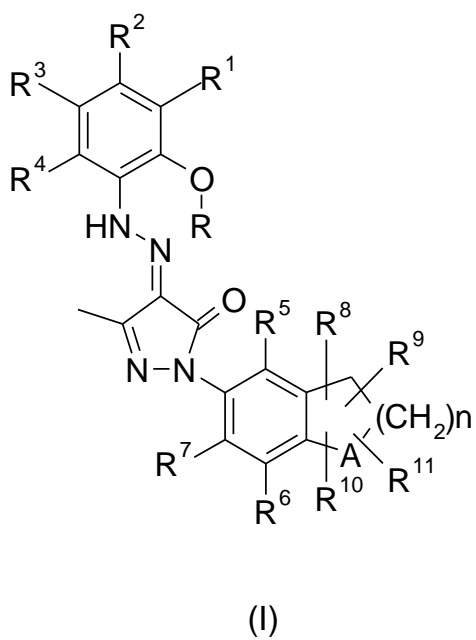
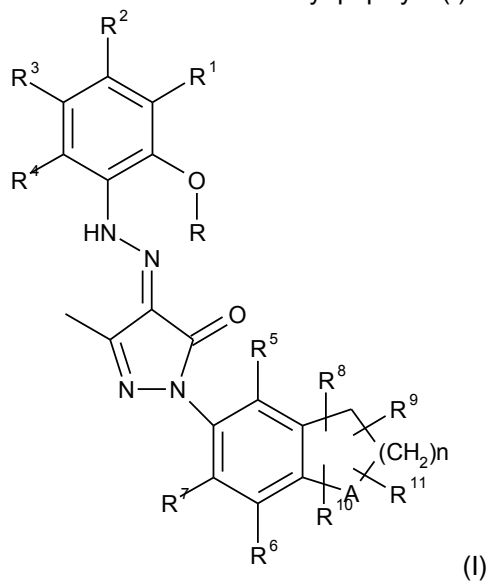
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 08616</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Танг Пенг Чо (CN),</b> <b>Лю Хеджун (CN),</b> <b>Женг Хао (CN),</b> <b>Чен Їкян (CN),</b> <b>Фей Хонгбо (CN),</b> <b>Ванг Шенглан (CN),</b> <b>Ванг Лі (CN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.01.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЖАНГСУ ХЕНГРУЙ МЕДІСІН КО., ЛТД.,</b> No. 145 East Renmin Road, Xinqu District, Lianyungang, Jiangsu 222002, China (CN), <b>ШАНХАЙ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ</b> <b>КО., ЛТД.,</b> No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, China (CN)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.03.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шампіна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>200810000346.6</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 0189457 A2, 29.11.2001 WO 2007044982 A2, 19.04.2007 WO 2004096154 A2, 11.11.2004 WO 2007062078 A2, 31.05.2007 TURAN-ZITOUNI G. ET AN: "Synthesis and antituberculosis activity of new thiazolyldrazone derivatives", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 43, no. 5, 15 July 2007 (2007-07-15), pages 981-985
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10.01.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>CN</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.09.2010, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2013, Бюл.№ 5</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/CN2009/000001, 04.01.2009</b>	

**(54) БІЦИКЛОЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛОНАЗОПОХІДНІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Описані біциклозаміщені піразолоназопохідні формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати, способи їх отримання, фармацевтичні композиції, які їх містять, та їх застосування як терапевтичного агента, особливо як міметиків тромбопоєтину (ТРО), та їх застосування як агоністів рецептора тромбопоєтину.

UA 101172 C2

Значення замісників у формулі (I) є таким, як визначено у описі.



Біцикло-заміщені піразолон-азопохідні, спосіб їх одержання та фармацевтичне застосування  
Галузь винаходу

Цей опис стосується нових біцикло-заміщених піразолон-азопохідних, представлених формулою (I), способів їх одержання, фармацевтичних композицій, які їх містять, та їх застосування як терапевтичних агентів, зокрема, як міметиків тромбопоетину (ТРО), та їх застосування як агоністів рецептора тромбопоетину.

Передумови винаходу

Тромбопоетин (ТРО), який також називають фактором росту та розвитку мегакаріоцитів (MGDF), фактором стимулювання тромбоцитопоезу (TSF), лігандом с-мієлопрофіліративної лейкемії (с-Mpl), mpl лігандом або мегапоетином, є глікопротеїном, який приймає участь у виробленні тромбоцитів. Дивитись Wendling, F., et al., *Biotherapy* 10(4): 269-77 (1998); Kuter D.I. et al., *The Oncologist*, 1: 98-106 (1996); Metcalf, *Nature* 369: 519-520 (1994).

При певних обставинах, активність ТРО залежить від зв'язування ТРО з ТРО рецептором (який також називають MPL). ТРО рецептор клонували та була описана його амінокислотна послідовність. Дивитись Vigon et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 89: 5640-5644 (1992).

ТРО є 332-амінокислотним глікозильованим поліпептидом, який відіграє ключову роль у регулюванні мегакаріоцитопоезу, та у процесі, де тромбоцити виробляються мегакаріоцитами мозкової речовини. Дивитись Kuter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11104-11108 (1994); Barley et al., *Cell* 77:1117-1124 (1994); Kaushansky et al., *Nature* 369:568-571 (1994); Wendling et al., *Nature* 369: 571-574 (1994); та Sauvage et al., *Nature* 369: 533-538 (1994). ТРО виробляється у печінці, проте функціонує переважно у мозковій речовині, де він стимулює диференціацію стовбурних клітин у попередників мегакаріоцитів, та стимулює проліферацію мегакаріоцитів, поліплоїдизацію та, нарешті, входить у циркуляцію тромбоцитів у тілі. ТРО також є первинним регулятором у ситуаціях, які викликають тромбоцитопенію та у багатьох дослідженнях, включаючи, підвищення кількості тромбоцитів, розміру тромбоцитів та включення ізотопів у тромбоцити тварини реципієнта. Дивитись, Metcalf *Nature* 369: 519-520 (1994). Відомо, що, ТРО впливає на мегакаріоцитопоез кількома шляхами: (1) викликає збільшення розміру та кількості мегакаріоцитів; (2) збільшує вміст ДНК, форм поліплоїдії та кількості мегакаріоцитів; (3) прискорює ендомітоз мегакаріоцитів; (4) збільшує кількість зрілих мегакаріоцитів; (5) збільшує процент клітин попередників, кількість невеликих клітин позитивних на ацетилхолінестеразу, кількість клітин мозкової речовини.

Тромбоцити є необхідними для коагуляції крові. При дуже низькому рівні тромбоцитів у пацієнта виникає ризик загибелі від катастрофічного крововиливу. Таким чином, ТРО використовують як для діагностики, так і для лікування різноманітних гематологічних розладів, наприклад, хвороб викликаних головним чином пошкодженням тромбоцитів. Окрім цього, ТРО також застосовують для лікування тромбоцитопенії, особливо, станів викликаних хіміотерапією, опроміненням або пересадкою кісткового мозку при лікуванні раку або лімфоми.

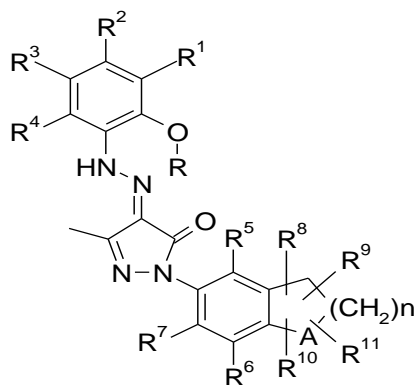
Повільне відновлення тромбоцитів у пацієнтів, які страждають на тромбоцитопенію, є дуже важкою проблемою, тому необхідно отримати сполуку для лікування тромбоцитопенії, яка діє як міметик ТРО. Декілька років тому, розробку пептидних міметиків ТРО описували у (WO96/40750, WO98/25965). Ці пептиди розробили так, щоб вони зв'язували та активували ТРО рецептор (ТРО-R), проте не містили гомології послідовностей з природним ТРО. Нещодавно, описали кілька низькомолекулярних міметиків ТРО, включаючи 1,4-бензодіазепін-2-они (JP11001477), комплекси металів похідні від лігандів шиффових основ (WO99/11262), похідні циклічного поліаміну (WO00/28987), тiazол-2-іл-бензаміди (WO01/07423, WO01/53267), похідні азо-арилу (WO00/35446, WO01/17349), 2-арил-нафтімідазоли (WO01/39773, WO01/53267), та похідні семікарбазону (WO01/34585). У системах клітин всі ці молекули здатні активувати шлях сигнальної трансдукції, який залежить від наявності ТРО рецептора на клітинній мембрані. Певні типи сполук здатні впливати безпосередньо на ТРО рецептор. Описано, що певні похідні заміщеного тосемікабазолу є ефективними агоністами ТРО рецептора. Деякі з найбільш придатних сполук цієї серії стимулюють проліферацію та диференціацію ТРО-чутливих ліній клітин та ТРО у культурах кісткового мозку людини при концентрації нижче 100 нМ.

Декілька патентів, права на які передані GlaxoSmithKline, описують аналог тромбопоетину, елтромбопаг (WO00/189457, WO01/089457, WO2006/064957), який проявляє високу активність.

Резюме винаходу

Даний опис описує сполуки, які є агоністами рецептора ТРО та ТРО міметиками.

З метою доповнити попередній рівень техніки, даний винахід забезпечує сполуками біцикло-заміщених піразолон-азопохідних формули (I) та їх тауомерами, енантіомерами, діастереомерами, рацематами, фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами, а також їх метаболітами, метаболічними попередниками або проліками.



(I)

де:

А вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

R вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу;

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, арилу та гетероарилу, де арил або гетероарил кожен є необов'язково заміщеним однією або кількома групами вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, гідроксилу, тетразолілу, імідазолілу, дигідроімідазолілу, карбонова кислота та естеру карбонової кислоти;

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, алкіл, алкокси, галоген, гідроксил, аміно, нітро, ціано, карбонова кислота та естеру карбонової кислоти;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню та алкілу; та n дорівнює 0, 1 або 2,

У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу:

А вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

15 R вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, яка складається з арилу та гетероарилу, де арил або гетероарил кожен є необов'язково заміщеним однією або кількома групами, вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, гідроксилу, тетразолілу, імідазолілу, дигідроімідазолілу, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси та галогену;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

25 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню та алкілу; та n дорівнює 0, 1 або 2,

Сполуки формули (I) даного опису бажано включають, проте не обмежуються наступними сполуками:

Приклад №	Структурна формула	Назва
1		2'-Гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота
2		5'-Фтор-2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота
3		2'-Гідрокси-3'-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота

4		5'-Фтор-2'-гідрокси-3'-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота
5		3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
6		5-(2-Гідрокси-3-{N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер
7		3'-[N'-(1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
8		2-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-4-{[2-гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразино}-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
9		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонова кислота
10		4-{[2-Гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразино}-5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он
11		2'-Гідрокси-5'-метил-3'-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота
12		5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота
13		3'-[N'-(1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота
14		3'-[N'-(1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

15		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота
16		3'-(N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота
17		3'-(N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
18		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота
19		2'-Гідрокси-3'-(N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-біфеніл-3-карбонова кислота
20		2'-Гідрокси-5'-метил-3'-(N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-біфеніл-3-карбонова кислота
21		3'-(N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино)-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота
22		5-{3-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-феніл}-фуран-2-карбонова кислота
23		2-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-4-{[2-гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
24		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота

25		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота
26		3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
27		4-{[2-Гідрокси-3'-((1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
28		4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота
29		2'-Гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота
30		3'-[N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
31		4-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонова кислота
32		4-{[4'-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-гідрокси-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
33		5-(2-Гідрокси-5-метил-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота
34		5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

35		5-{3-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн)-гідразино]-2-гідрокси-5-метил-фєніл}-тіофєн-2-карбонова кислота
36		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаєн-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино}-фєніл)-тіофєн-2-карбонова кислота
37		5-{3-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн)-гідразино]-2-гідрокси-фєніл}-тіофєн-2-карбонова кислота
38		2'-Гідрокси-3'-(N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино)-біфєніл-3-карбонова кислота
39		2'-Гідрокси-5'-метил-3'-(N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино)-біфєніл-3-карбонова кислота
40		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино}-фєніл)-тіофєн-2-карбонова кислота
41		3'-(N'-[1-(3-Етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино)-2'-гідрокси-біфєніл-3-карбонова кислота
42		3'-(N'-[1-(3-Етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино)-2'-гідрокси-5'-метил-біфєніл-3-карбонова кислота
43		5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино}-2-гідрокси-фєніл)-фуран-2-карбонова кислота
44		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-ілідєн]-гідразино}-фєніл)-фуран-2-карбонова кислота

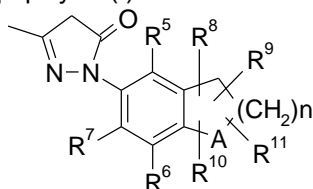


45		5-(3-{N'-[1-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота
46		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-фуран-2-карбонова кислота
47		2-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота
48		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер
49		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота
50		5-(2-Гідрокси-5-метил-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота
51		4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота
52		4-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота
53		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота
54		5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер
55		5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер

56		3'-[N'-[1-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота
57		4-(2-Гідрокси-3-[N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино]-феніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота
58		4-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-1Н-пірол-2-карбонова кислота

або їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами.

Даний опис також стосується сполуки формули (IA), як проміжної сполуки у синтезі сполук формули (I):



(IA)

5

де:

A вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

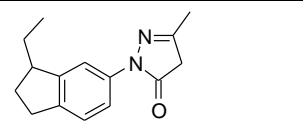
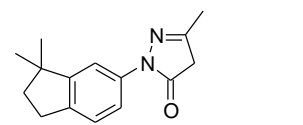
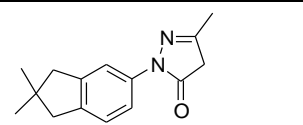
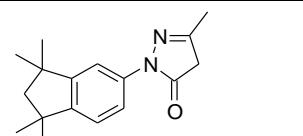
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

10

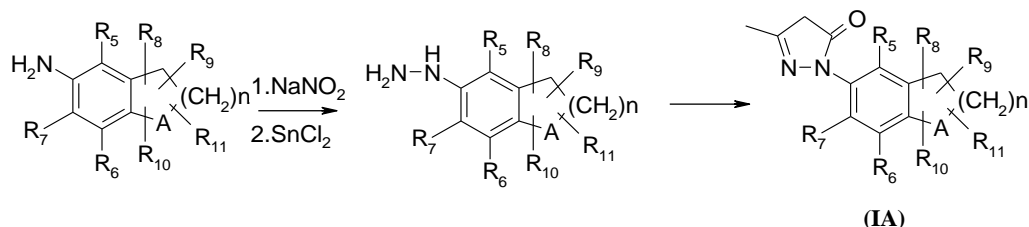
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно вибрано з групи, яка складається з водню та алкілу; та n дорівнює 0, 1 або 2,

Сполуки формули (IA) даного опису бажано включають, проте не обмежуються наступними:

№	Структурна формула	Назва
1		2-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
2		2-Індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
3		5-Метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он
4		2-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
5		5-Метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он

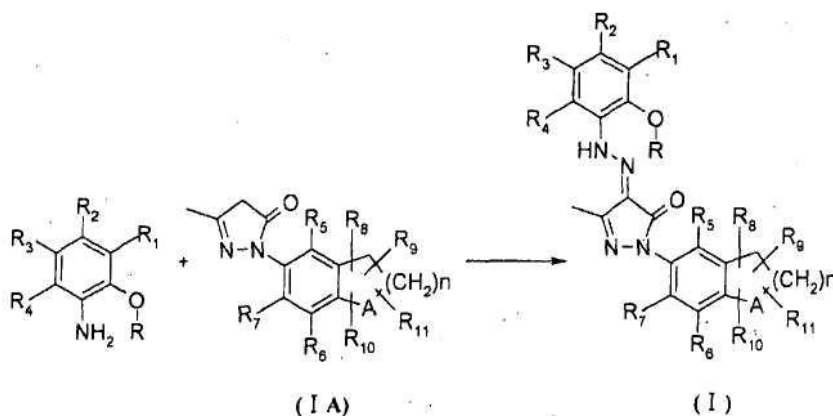
6		2-(3-Етил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
7		2-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
8		2-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он
9		5-Метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он

У іншому варіанті здійснення, даний опис стосується способу отримання сполуки формули (IA), який включає наступні стадії:



взаємодія амінозаміщеного бензоциклу та нітриту натрію у кислому розчині за допомогою діазо-реакції; відновлення отриманої проміжної сполуки дихлоридом олова для отримання гіdraзину; нагрівання гіdraзину та електрофільної карбонільної сполуки, такої як етилацетоацетат, у придатному розчиннику, такому як оцтова кислота, етанол тощо, за допомогою реакції конденсації для отримання сполуки формули (IA).

У іншому варіанті здійснення, даний опис стосується способу отримання сполуки формули (I), який включає наступні стадії:



взаємодія заміщеного аніліну та нітриту натрію у придатній кислоті, такий як азотна кислота, сірчана кислота, хлорводнева кислота, за допомогою діазо-реакції; взаємодія отриманої проміжної сполуки та сполуки формули (IA) у придатній основі, такий як бікарбонат натрію, гідрокарбонат калію, за допомогою реакції конденсації для отримання сполуки формули (I).

Даний опис стосується застосування сполуки формули (I) та формули (IA) у виготовленні агоністів рецептора TPO.

Даний опис стосується застосування сполуки формули (I) та формули (IA) у виготовленні лікарського засобу для лікування тромбоцитопенії. Також, вказаний лікарський засіб можна

вводити разом з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох лікарських засобів, вибраних з групи, яка складається з фактору, що стимулює колонієутворення, цитокіну, хемокіну, інтерлейкіну або агоніста або антагоніста рецептора цитокіну, рецептора розчинника, агоніста або антагоніста рецептора антитіла, або одним або кількома пептидами або низькомолекулярними сполуками з однаковим з цими ліками механізмом дії.

Даний опис стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та формули (IA), або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати. Також, вказану композицію можна вводити разом з терапевтично ефективною кількістю одного або кількох лікарських засобів, вибраних з групи, яка складається з фактору, що стимулює колонієутворення, цитокіну, хемокіну, інтерлейкіну або агоніста рецептора цитокіну. Даний опис також стосується застосування вказаної фармацевтичної композиції у виготовленні лікарського засобу для лікування тромбоцитопенії.

Термін "спів-введення" означає або одночасне введення або окреме послідовне введення сполук даного опису.

Даний опис стосується способу отримання фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятні носій або розчинник та терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та формули (IA), а також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати, де спосіб включає змішування сполуки формули (I) та формули (IA) з носієм та розчинниками.

Детальний опис бажаних варіантів здійснення

Доки не вказано протилежне, наступні терміни, використані у описі та формулі винаходу, мають нижченаведені значення.

Термін "алкіл" стосується насиченого аліфатичного радикалу, включаючи вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 20 атомів вуглецю. Алкільна група бажано означає алкіл, який містить від 1 до 10 атомів вуглецю, такий як метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил або пентил тощо. Алкільна група більш бажано означає нижчий алкіл, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил або трет-бутил тощо. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли вона є заміщеною, замісником бажано є одна або кілька груп, незалежно вибраних з групи, яка складається з алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, арилу, гетероарилу, карбонової кислоти або естеру карбонової кислоти.

Термін "арил" стосується радикалу, який містить щонайменше одне ароматичне кільце, тобто, має спарену систему рі-електронів, включаючи вуглецевий циклічний арил, гетероарил та біарил. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли вона є заміщеною, замісником бажано є одна або кілька груп, незалежно вибраних з групи, яка складається з алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, арилу, гетероарилу, карбонової кислоти або естеру карбонової кислоти.

Термін "гетероарил" стосується арилу, який містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з N, O, та S як атомів кільця, інші атоми кільця є C. Вказане кільце є 5- або 6-членним. Приклади гетероарильних груп включають фурил, тієніл, піридил, піроліл, N-алкілпіроліл, піримідиніл, піразиніл, імідазоліл, тетразоліл, тощо. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли вона є заміщеною, замісником бажано є одна або кілька груп, незалежно вибраних з групи, яка складається з алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, арилу, гетероарилу, карбонової кислоти або естеру карбонової кислоти.

Термін "гідрокси" стосується -ОН радикалу.

Термін "алкоксил" стосується -O-(алкільного) та -O-(незаміщеного циклоалкільного) радикалів. Зразкові приклади включають, проте не обмежуються наступними, метокси, етокси, пропокси, бутокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, тощо. Алкоксильна па може бути заміщеною або незаміщеною. Коли вона є заміщеною, замісником бажано є одна або кілька груп, незалежно вибраних з групи, яка складається з алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, арилу, гетероарилу, карбонової кислоти або естеру карбонової кислоти.

Термін "галоген" стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін "аміно" стосується -NH<sub>2</sub> радикалу.

Термін "ціано" стосується -CN радикалу.

Термін "нітро" стосується -NO<sub>2</sub> радикалу.

Термін "алкоксил" стосується -O-(алкілу).

Термін "карбонова кислота" стосується (алкіл) C(=O)ОН радикалу.

Термін "естеру карбонової кислоти" стосується (алкіл) C(=O)O (алкіл).

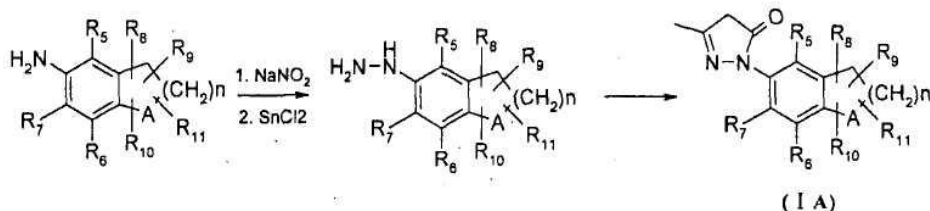
Термін "фармацевтична композиція" стосується суміші однієї або кількох сполук описаних у даному документі, або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей або проліків, з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії та наповнювачі. Призначенням фармацевтичної композиції є полегшати введення сполуки у

5

організм.

Способи синтезу описаних сполук

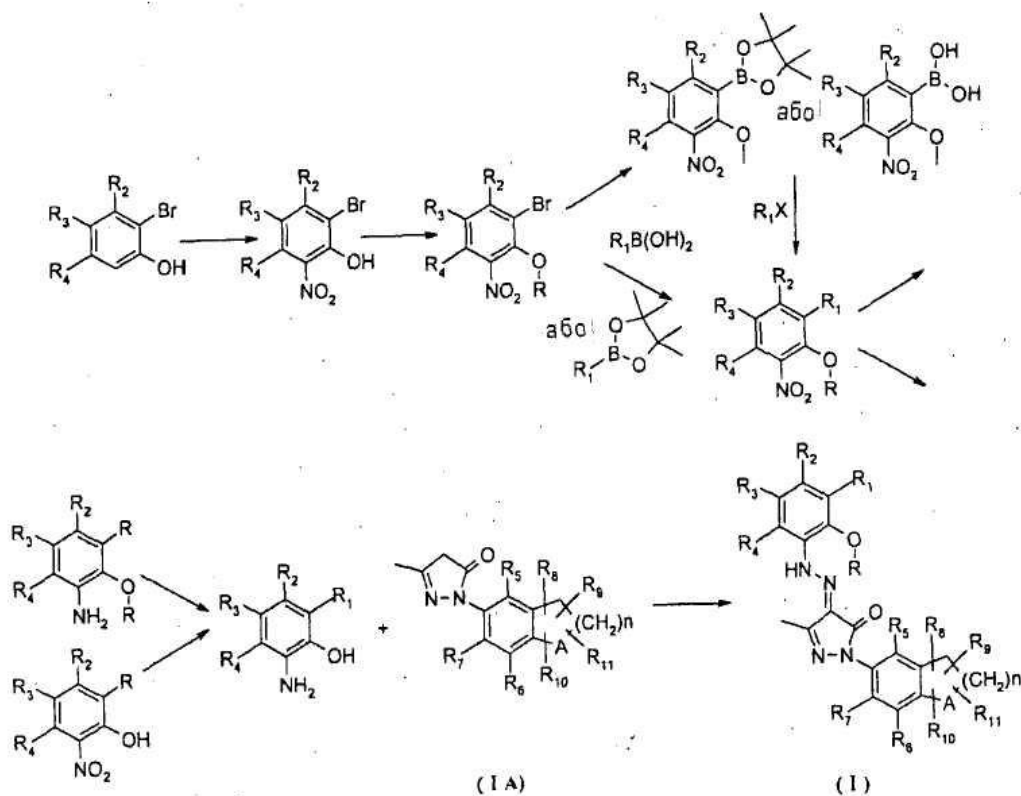
Схема I



Взаємодія аміно заміщеного бензоциклу та нітриту натрію у кислому розчині за допомогою діазо-реакції; відновлення отриманої проміжної сполуки дихлориду олова для отримання гідазину; нагрівання гідазину та електрофільної карбонільної сполуки, такої як етил ацетоацетат, у придатному розчиннику, такому як оцтова кислота, етанол тощо, за допомогою реакції конденсації для отримання сполуки формули (IA).

10

Схема II



Нітрування заміщеного 2-бромфенолу нітритом натрію для отримання нітрофенолу, який перетворюють на гідроксил захищений нітрофенол за допомогою реакції алкілювання при придатній температурі, у присутності галоалкілу, такого як метил йодид; взаємодія гідроксил захищеного нітрофенолу та заміщеної арилборонової кислоти за допомогою реакції конденсації Сузукі у присутності каталізатору тетракіс(трифенілфосфін)паладію; або взаємодія гідроксил захищеного нітрофенолу та похідної боронової кислоти для отримання сполуки арилборонової кислоти, яка взаємодіє з галогенованою сполукою  $R_1X$  за допомогою реакції конденсації Сузукі для отримання  $R_1$  заміщеного арилу; відновлення  $R_1$  заміщеного арилу паладієм на вугіллі в атмосфері водню для отримання ариланіліну; видалення алкільної захисної групи у присутності бромводневої кислоти для отримання незахищеного аніліну; або видалення алкільної захисної

15

20

групи заміщеного арилу у присутності бромводневої кислоти для отримання нітросполуки, яку відновлюють паладієм на вугіллі в атмосфері водню для отримання незахищеного ариланіліну.

Взаємодія заміщеного аніліну та нітриту натрію у придатній кислоті, такий як азотна кислота, сірчана кислота, хлорводнева кислота, за допомогою діазо-реакції; взаємодія отриманої проміжної сполуки та сполуки формули (IA) у придатній основі, такий як бікарбонат натрію, гідрокарбонат калію, за допомогою реакції конденсації для отримання сполуки формули (I).

Даний опис також описується наступними прикладами, які не обмежують об'єм винаходу.

Приклади

Структури всіх сполук ідентифікували за допомогою ядерно-магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  ЯМР) або мас-спектрометрії (МС).  $^1\text{H}$  ЯМР хімічні зсуви записували у м.ч. ( $10^{-6}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР здійснювали на спектрометрі Bruker AVANCE-400. Придатними розчинниками були дейтерований-метанол ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), дейтерований-хлороформ ( $\text{CDCl}_3$ ) та дейтерований-диметилсульфоксид ( $\text{DMSO}-d_6$ ) з тетраметилсиланом (TMS) як внутрішній стандарт та хімічні зсуви записували у ppm ( $10^{-6}$ ).

МС визначали на мас-спектрометрі FINNIGAN LCQ Ad (ESI) (Thermo, Model: Finnigan LCQ advantage MAX).

$\text{IC}_{50}$  визначали за допомогою NovoStar ELIASA (BMG Co. German).

Тонкошаровим силікагелем був Yantai Huanghai HSGF254 або Qingdao GF254.

Для колон очної хроматографії загалом використовували Yantai Huanghai 200~300 силікагель як носій.

ВЕРХ вимірювали на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1200DAD high pressure liquid chromatography spectrometer (хроматографічна колонка Sunfire C18 150×4,6 мм) та хроматографі Waters 2695-2996 high pressure liquid chromatography spectrometer (хроматографічна колонка Gemini C18 150×4,6 мм).

Реакції гідрування під тиском здійснювали за допомогою спектрометру Pau 3916EKX та QL hydrogen generator. Ультразвукові реакції здійснювали у реакторі CEM Discover-S 908860 microwave reactor.

Доки не вказано протилежне, наступні реакції здійснювали в атмосфері азоту.

Термін "атмосфера азоту" стосується стану, коли реакційна колба обладнана балоном з азотом об'ємом приблизно 1 л.

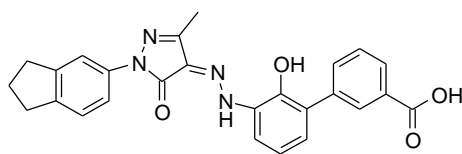
Термін "атмосфера водню" стосується стану, коли реакційна колба обладнана балоном з воднем об'ємом приблизно 1 л.

Доки не вказано протилежне, розчин, який використовують у наступних реакціях є водним розчином.

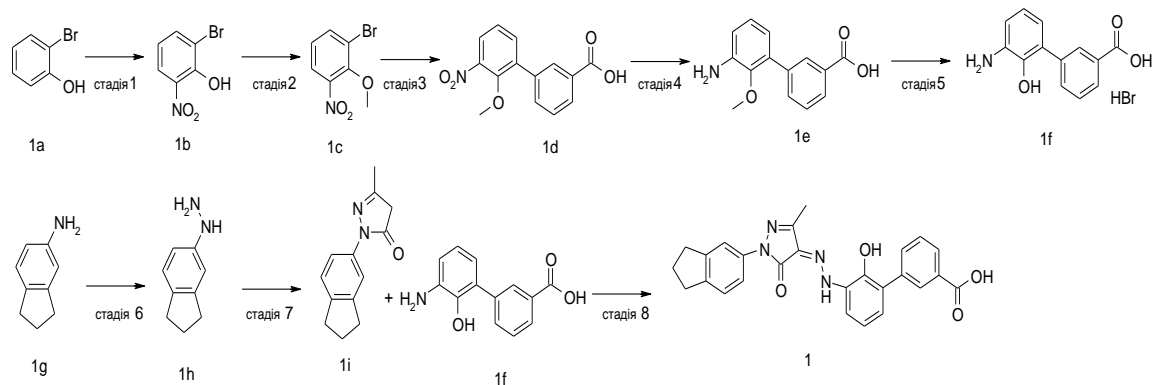
Термін "ТШХ" стосується тонкошарової хроматографії.

Приклад 1

2'-Гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота



1



## Стадія 1

## 2-Бром-6-нітро-фенол

Розчин об'ємом 60 мл концентрованої сірчаної кислоти, розведеної 186 мл води, охолоджували до кімнатної температури. Нітрат натрію (79,2 г, 0,932 моль) додавали до розчину. 2-Бром-фенол 1а (60 мл, 0,516 моль) краплями додавали на такому рівні, що температуру реакції підтримували на рівні нижче 25 °С. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 2 годин та її контролювали за допомогою тонко шарової хроматографії (ТШХ) до зникнення вихідних матеріалів. Осад розчиняли у 320 мл етилацетату. Суміш промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-бром-6-нітро-фенолу 1b (48,2 г, вихід 42,8 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 218 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,88~7,02 (м, 1H), 7,89~7,91 (д, J=8 Гц, 1H), 8,12~8,15 (м, 1H), 11,18 (с, 1H)

## Стадія 2

## 1-Бром-2-метокси-3-нітро-бензол

2-Бром-6-нітро-фенол 1b (46,55 г, 0,214 моль) розчиняли у 500 мл ацетону після чого додавали карбонат калію (35,36 г, 0,256 моль) та йодометан (20,1 мл, 0,32 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 70 °С протягом 40 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску та розводили 1300 мл етилацетату та 500 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (300 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали 4 N хлорводневою кислотою та насиченим водним бікарбонатом натрію та потім висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 1-бром-2-метокси-3-нітро-бензол 1с (44,59 г, вихід 90,0 %) як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 234 [M+1]

## Стадія 3

## 2'-Метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота

1-Бром-2-метокси-3-нітро-бензол 1с (23,25 г, 0,10 моль), 3-карбоксифенілборонову кислоту (19,5 г, 0,117 моль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (8,86 г, 7,7 моль) розчиняли у суміші розчинників з 100 мл 2 N водного карбонату натрію та 500 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 105 °С протягом 43 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та після цього додавали 300 мл 6 N хлорводневої кислоти та 400 мл етилацетату. Водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл×2). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонової кислоти 1d (53,93 г) як світло-жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 272 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,44~3,46 (д, J=8 Гц, 3H), 7,42~7,46 (м, 1H), 7,63~7,67 (м, 1H), 7,21~7,75 (м, 1H), 7,82~7,84 (м, 1H), 7,90~7,92 (м, 1H), 8,01~8,03 (д, J=8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H)

## Стадія 4

## 2'-Метокси-3'-аміно-біфеніл-3-карбонова кислота

2'-Метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонову кислоту 1d (0,48 г, 1,74 ммоль) розчиняли у 60 мл етанолу, після чого додавали 0,5 г паладію на вугіллі та форміату амонію (1,1 г, 17,4 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 80 °С протягом 20 хв. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-метокси-3'-аміно-біфеніл-3-карбонової кислоти 1e (0,42 г, вихід 93,3 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 242 [M-1]

## Стадія 5

## Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти

2'-Метокси-3'-аміно-біфеніл-3-карбонову кислоту 1e (2,5 г, 10,3 ммоль) розчиняли у 100 мл бромводневої кислоти (40 %). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 120 °С протягом ночі, та реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та отриманий залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки гідробромиду 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (2,4 г, 88,8 %) як тверду речовину кольору хаки.

МС m/z (ESI): 230 [M+1]

5 [Посилання: WO01/89457]

Стадія 6

Індан-5-іл-гідазин

Індан-5-іламін 1g (3,59 г, 27,0 ммоль) розчиняли у 20 мл концентрованої хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом та суміш перемішували протягом 10 хв. 10 мл водного нітриту натрію (1,86 г, 27,0 ммоль) краплями додавали та суміш перемішували протягом ще 15 хв. та використовували у наступній реакції.

Охолоджуючи на бані лід-сіль, дигідрат хлориду олова (24,4 г, 108,0 ммоль) розчиняли у 10 мл концентрованої хлорводневій кислоті, після чого додавали вищезгадану суміш. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та реакція тривала протягом 1,5 годин. Після цього рН суміші встановлювали на рівні 9 40 % водним розчином гідроксиду натрію, охолоджуючи на бані з льодом. Суміш екстрагували 400 мл етилацетату та комбіновані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки індан-5-іл-гідазин 1h (2,05 г, вихід 51,3 %) як червоно-коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 149 [M+1]

20 Стадія 7

2-Індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

Індан-5-іл-гідазин 1h (2,05 г, 13,8 ммоль) розчиняли у 50 мл оцтової кислоти, після чого додавали етилацетоацетат (1,76 мл, 13,8 ммоль). Реакційну суміш was heated at 100 °C протягом ночі та реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (1,84 г, вихід 62,3 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 215 [M+1]

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,90~2,97 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 2,07~2,14 (м, 2H)

Стадія 8

2'-Гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідазино]-біфеніл-3-карбонова кислота

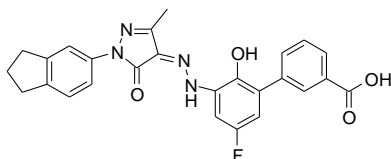
Охолоджуючи на бані лід-сіль, гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (267 мг, 1,16 ммоль) розчиняли у 10 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого додавали 10 мл водного нітриту натрію (88 мг, 1,28 ммоль) та 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (249 мг, 1,16 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 10 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували, висушували та перекристалізували з метанолу для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідазино]-біфеніл-3-карбонової кислоти 1 (60 мг, вихід 11,4 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 453 [M-1]

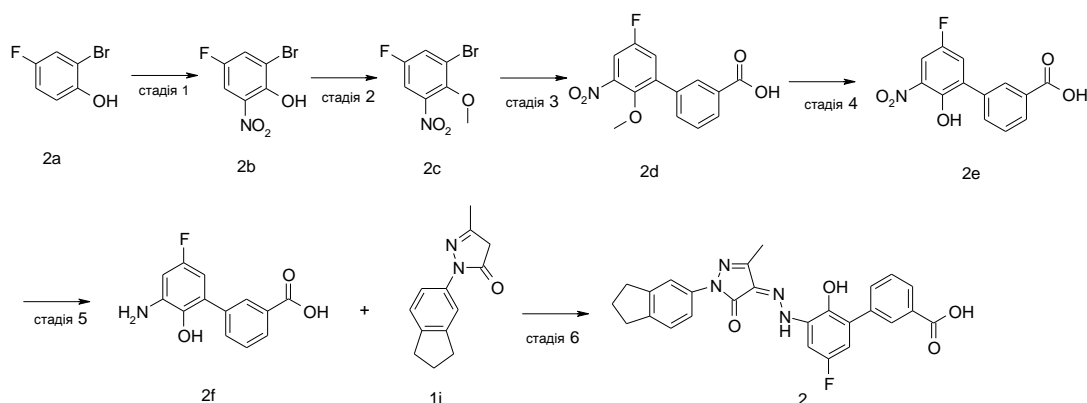
45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,03~2,10 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,86~2,93 (м, 4H), 7,13~7,17 (м, 2H), 7,28~7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,82 (м, 5H), 7,96~7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 13,03 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

Приклад 2

50 5'-Фтор-2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідазино]-біфеніл-3-карбонова кислота







## Стадія 1

## 2-Бром-4-фтор-6-нітро-фенол

2-Бром-4-фтор-6-нітро-фенол 2a (8,0 г, 41,9 ммоль) розчиняли у 10 мл сірчаної кислоти (50 %), після чого додавали розчин нітрату натрію (7,1 г, 83,5 ммоль) у 24 мл сірчаної кислоти (25 %), охолоджуючи на бані з льодом. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, та реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш розводили 50 мл води та екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали водою та насиченим водним бікарбонат натрію, та висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-бром-4-фтор-6-нітро-фенолу 2b (8,0 г, вихід 80,8 %) як червоної твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

## Стадія 2

## 1-Бром-5-фтор-2-метокси-3-нітро-бензол

2-Бром-4-фтор-6-нітро-фенол 2b (24,7 г, 104,7 ммоль) та карбонат калію (17,34 г, 125,6 ммоль) розчиняли у 300 мл ацетону, після чого додавали йодометан (9,8 мл, 157,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 22 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та розводили 200 мл етилацетату та 200 мл води. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали 4 N хлорводневою кислотою та насиченим водним бікарбонатом натрію та висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 1-бром-5-фтор-2-метокси-3-нітро-бензол 2c (16,18 г, вихід 61,8 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 252 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,99 (с, 3H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (к, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,89 (к, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H)

## Стадія 3

## 5'-Фтор-2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота

1-Бром-5-фтор-2-метокси-3-нітро-бензол 2c (16,18 г, 64,7 ммоль), 3-карбоксифенілборонову кислоту (13,88 г, 77,7 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (3,73 г, 3,2 ммоль) розчиняли у суміші розчинників 65 мл водного карбонату натрію (2 N) та 300 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 120 °C протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та розводили 150 мл хлорводневої кислоти (6 N) та 200 мл етилацетату. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл ×2). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 5'-фтор-2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонової кислоти 2d (7,86 г, вихід 41,7 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 290 [M-1]

## Стадія 4

## 3'-Нітро-5'-фтор-2'-гідрокси- біфеніл-3-карбонова кислота

5'-Фтор-2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота 2d (2,91 г, 10,0 ммоль) розчиняли у 10 мл бромводневої кислоти (40 %). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 120 °C протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-нітро-

5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота 2e (2,38 г, вихід 85,7 %) як жовтої твердої речовини, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

МС m/z (ESI): 277 [M-1]

Стадія 5

5 3'-Аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

3'-Нітро-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота гідробромід 2e (417 мг, 1,5 ммоль) розчиняли у 60 мл етанолу після чого додавали 0,5 г паладію на вугіллі та формиату амонію (0,95 г, 1,5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 80 °С протягом 20 хв. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 2f (339 мг, вихід 91,5 %) як пурпурної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 246 [M-1]

Стадія 6

15 5'-Фтор-2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота

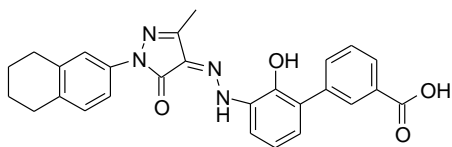
Охолоджуючи на бані з льодом, 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота 2f (296 мг, 1,20 ммоль) розчиняли у 10 мл хлорводневої кислоти (1 N) після чого додавали 10 мл водного нітриту натрію (91 мг, 1,32 ммоль) та 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 1i (257 мг, 1,20 ммоль). pH суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 10 мл етанолу. Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували, висушували та перекристалізували з метанолу для отримання вказаної у заголовку сполуки 5'-фтор-2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонової кислоти 2 (87 мг, вихід 14,1 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 471 [M-1]

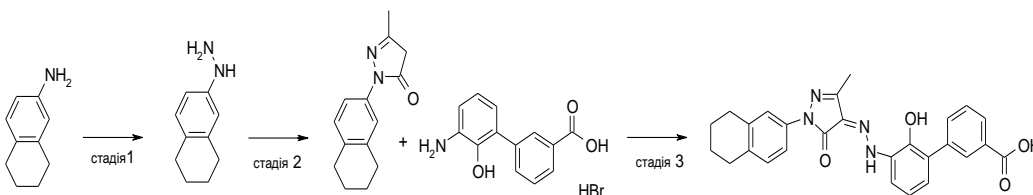
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,02 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,87 (м, 4H), 7,03 (дд, J<sub>1</sub>=9,2 Гц, J<sub>2</sub>=2,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 13,03 (с, 1H), 13,62 (с, 1H)

Приклад 3

2'-Гідрокси-3'-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-біфеніл-3-карбонова кислота



3



3g

3h

3i

1f

3

Стадія 1

(5,6,7,8-Тетрагідро-нафтален-2-іл)-гідразин

5,6,7,8-Тетрагідро-нафтален-2-іламін 3g (3,68 г, 25,0 ммоль) розчиняли у 20 мл концентрованої хлорводневої кислоти та суміш перемішували протягом 10 хв. охолоджуючи на бані з льодом. 10 мл водного нітриту натрію (1,72 г, 25,0 ммоль) краплями додавали та суміш перемішували протягом ще 15 хв. та використовували у наступній реакції.

Охолоджуючи на бані лід-сіль, дигідрат хлориду олова (22,6 г, 100 ммоль) розчиняли у 10 мл концентрованої хлорводневої кислоти, після чого додавали вищезгадану суміш. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та дозволяли реагувати протягом 1,5 годин. Після цього pH суміші встановлювали на рівні 9 40 % водним розчином гідроксиду натрію. Суміш екстрагували 400 мл етилацетату, та комбіновані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки (5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-гідразину 3h (2,19 г, вихід 53,7 %) як жовтої олії.

МС m/z (ESI): 163 [M+1]

Стадія 2

5-Метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он

(5,6,7,8-Тетрагідро-нафтален-2-іл)-гідразин 3h (2,0 г, 12,3 ммоль) розчиняли у 50 мл оцтової кислоти, після чого додавали етилацетоацетат (1,57 мл, 12,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску, та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-ону 3i (1,58 г, вихід 56,2 %) як безбарвної олії.

МС m/z (ESI): 457 [2M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54~7,58 (м, 2H), 7,08~7,10 (д, J=8 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), δ 2,77~2,81(м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,80~1,83 (м, 4H).

Стадія 3

2'-Гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота

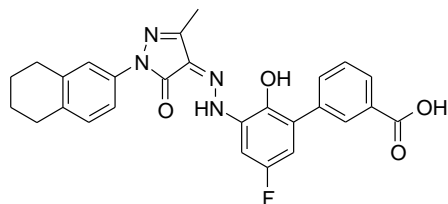
Охолоджуючи на бані з льодом, гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (250 мг, 1,09 ммоль) розчиняли у 10 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого додавали 10 мл водного нітриту натрію (82 мг, 1,2 ммоль) та 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (249 мг, 1,09 ммоль). Після цього рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 10 мл етанолу. Реакцію нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували, висушували та перекристалізували з метанолом для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 3 (59 мг, вихід 11,6 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 467 [M-1]

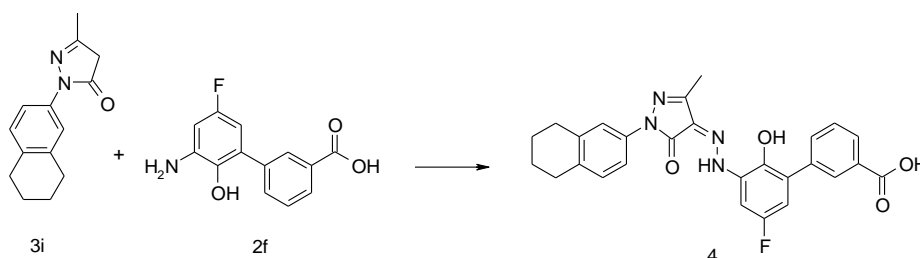
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,75(м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,70 (м, 4H), 7,13 (м, 3H), 7,36 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,97 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 13,03 (ш, 1H), 13,76 (с, 1H)

Приклад 4

5'-Фтор-2'-гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота



4



3i

2f

4

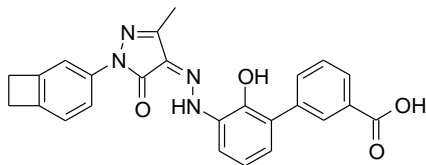
Охолоджуючи на бані з льодом, 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонову кислоту 2f (250 мг, 1,01 ммоль) розчиняли у 10 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого додавали 10 мл водного нітриту натрію (77 мг, 1,12 ммоль) та 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 4i (230 мг, 1,01 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонат натрію, після чого додавали 10 мл етанолу. Реакцію нагрівали до кімнатної температури протягом ночі та контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували, висушували та перекристалізували з метанолом для отримання вказаної у заголовку сполуки 5'-фтор-2'-гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 4 (64 мг, вихід 13,1 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 485 [M-1]

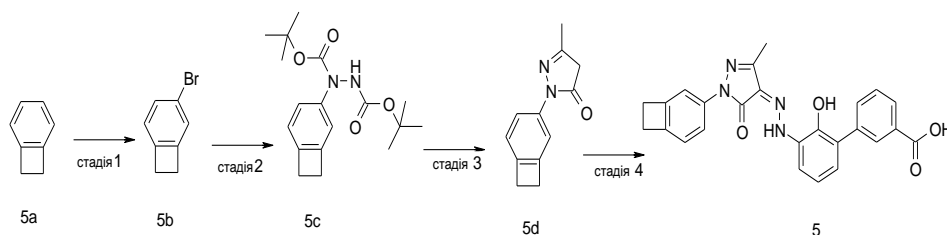
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,74 (м, 4H), 2,33 (с, 1H), 2,73 (м, 4H), 7,02 (дд,  $J_1=9,2$  Гц,  $J_2=2,0$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $d=8,0$  Гц, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,82 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 13,05 (с, 1H), 13,62 (с, 1H)

## 5 Приклад 5

3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



5



5a

5b

5c

5d

5

## Стадія 1

3-Бром-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн

Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн 5a (7,9 г, 76 ммоль) розчиняли у 80 мл води при кімнатній температурі. Охолоджуючи на бані з льодом, 3,9 мл бромю краплями додавали. При завершенні додавання, баню з льодом видалили та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш розводили 50 мл н-гексану та додавали сульфід натрію (3 г, 23,8 ммоль). При закінченні додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім відділений органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення висушуючого агента та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 3-бром-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн 5b (13,53 г) як безбарвної олії, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

МС m/z (ESI): 181,8 [M-1]

## Стадія 2

N-(біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-іл)-N'-(трет-бутоксикарбоніл-гідразино)-трет-бутил-карбонат

3-Бром-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн 5b (13,5 г, 73,8 ммоль) розчиняли у 100 мл сухого тетрагідрофурану. Суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  на сухій бані лід-етанол, та після цього додавали н-бутиллітію (66 мл, 165 ммоль). Розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату (20,1 г, 87,4 ммоль) у 80 мл сухого тетрагідрофурану краплями додавали перемішуючи при тій самій температурі. При закінченні додавання, суху баню лід-етанол видаляли, та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію гасили 100 мл води та шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл $\times$ 2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (150 мл $\times$ 1), висушували над безводним сульфатом натрію та фільтрували для видалення осушника. Фільтрат очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки N-(біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-іл)-N'-(трет-бутоксикарбоніл-гідразино)-трет-бутил-карбонату 5c (4,07 г, 16,5 %) як жовтої олії.

## Стадія 3

2-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

N-(біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-іл)-N'-(трет-бутоксикарбоніл-гідразино)-трет-бутил-карбонат 5c (4,0 г, 12 ммоль) розчиняли у 30 мл оцтової кислоти, після чого додавали 30 мл трифтороцтової кислоти та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., після чого додавали метиловий естер 3-оксо-бутанової кислоти (1,6 мл, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $100^\circ\text{C}$  протягом 1,5 годин, нагріваючи на олійній бані. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Розчинник випаровували при пониженому тиску до сухості. Потім групою додавали 100 мл води, 60 мл етилацетату та карбонату натрію (3 г). При закінченні додавання, шари розділяли. Водний шар екстрагували

етилацетатом (40 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл×1), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триеніл-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 5d (910 мг, 37,9 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 201,2 [M+1]

Стадія 4

3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

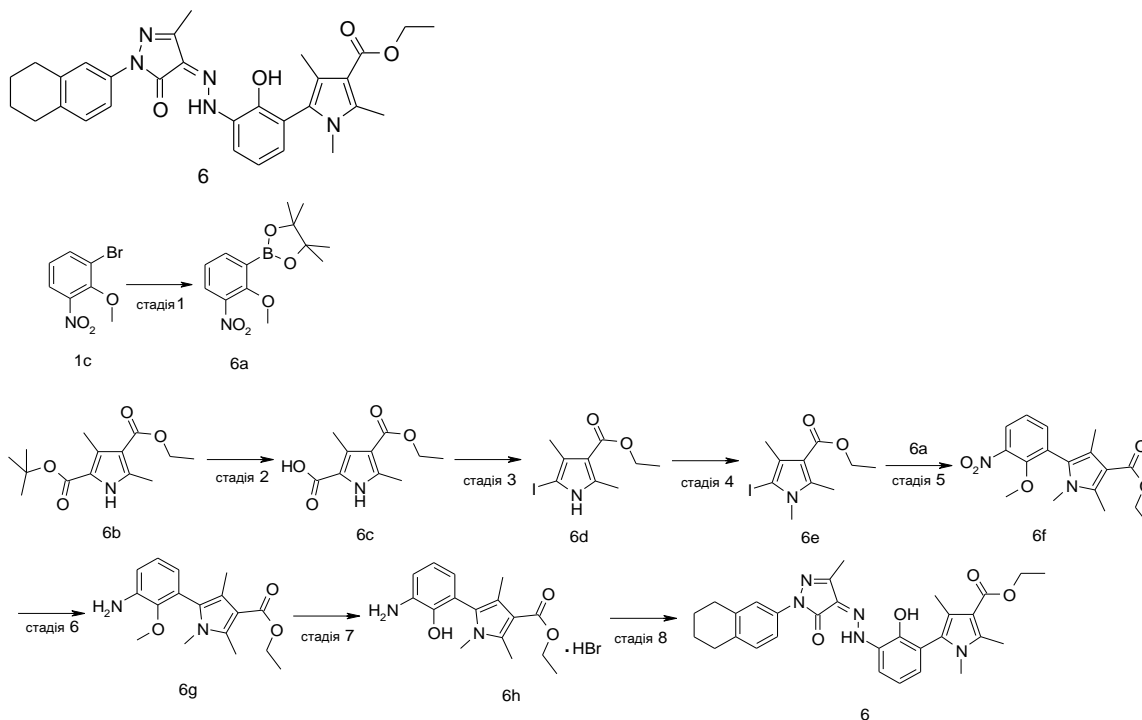
Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонову кислоту 1f (258 мг, 0,83 ммоль) розчиняли у 10 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого додавали 10 мл водного нітриту натрію (63 мг, 0,92 ммоль) та 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триеніл-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 5d (150 мг, 0,75 ммоль) охолоджуючи на бані з льодом. рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонату натрію, після чого додавали 10 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі та контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 30 мл води та рН встановлювали на рівні приблизно 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Після цього суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали дихлорметаном (8 мл). Залишок висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 5 (198 мг, 60 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 439,5 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,33 (с, 3H), 3,16 (м, 4H), 7,14 (м, 3H), 7,64 (м, 2H), 7,79 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 12,93 (ш, 1H), 13,75 (ш, 1H)

Приклад 6

Етиловий естер 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гіdraзино}-феніл)-1,2,4-триметил-1H-пірол-3-карбонової кислоти



Стадія 1

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

1-Бром-2-метокси-3-нітро-бензол 1с (67 г, 0,289 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (110 г, 0,433 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (11,80 г, 14,44 ммоль) та ацетат калію (71 г, 0,724 моль) розчиняли у 600 мл диметилового етеру етиленгліколю. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для

отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2-метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану 6a (50,5 г, 61,9 %) як жовтих кристалів.

#### Стадія 2

4-Етиловий естер 3,5-диметил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти

- 5 3,5-Диметил-1Н-пірол-2,4-дикарбонова кислота 2-трет-бутиловий естер 4-етилловий естер 6b (5,34 г, 20 ммоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (7,4 мл, 100 ммоль) та суміш перемішували протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Потім додавали 40 мл води. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали дихлорметаном та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-етилловий естер 3,5-диметил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 6c (3,65 г, вихід 86,5 %) як рожевої твердої речовини.

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

#### Стадія 3

Етиловий естер 5-йод-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

- 15 4-Етиловий естер 3,5-диметил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 6c (3,65 г, 17,3 ммоль) розчиняли у суміші розчинників з 100 мл дихлорметану та 10 мл води після чого додавали йодид калію (11,5 г, 69,2 ммоль) та йод (4,39 г, 17,3 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та після цього додавали 20 мл води та 10 мл тіосульфату натрію (2 М). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-йод-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6d (4,1 г, вихід 80,8 %) як оранжевої твердої речовини.

#### Стадія 4

Етиловий естер 5-йод-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

- 30 Етиловий естер 5-йод-2,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6d (4,1 г, 13,99 ммоль) розчиняли у 80 мл тетрагідрофурану, після чого додавали метиловий естер 4-метил-бензолсульфоновної кислоти (2,73 г, 14,69 ммоль) та трет-бутоксид натрію (2,02 г, 20,99 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували протягом 0,5 годин та контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали тетрагідрофураном. Фільтрат концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-йод-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6e (3,8 г, вихід 88,6 %) як сірої твердої речовини.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,287~4,340 (к, 2H), 3,561 (с, 3H), 2,618 (с, 3H), 2,888 (с, 3H), 1,369-1,405 (т, 3H)

#### Стадія 5

Етиловий естер 5-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

- 40 Етиловий естер 5-йод-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6e (2,88 г, 9,38 ммоль) розчиняли у 25 мл 1,4-діоксану, після чого додавали 2-(2-метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан 6a (3,6 г, 10,3 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (270 мг, 0,234 ммоль), карбонат натрію (1,99 г, 18,77 ммоль) та 10 мл води. При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури після чого додавали 30 мл води та екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-(3-нітро-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6f (1,25 г, вихід 40,4 %) як жовтої олії.

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

- 55 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,817~7,841 (м, 1H), 7,457~7,476 (м, 1H), 7,284~7,324 (м, 1H), 4,322~4,375 (к, 2H), 3,521 (с, 3H), 3,316 (с, 3H), 2,625 (с, 3H), 2,177 (с, 3H), 1,398~1,434 (т, 3H)

#### Стадія 6

Етиловий естер 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

- 60 Етиловий естер 5-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6f (300 мг, 0,9 ммоль) розчиняли у 5 мл етилацетату після чого додавали формаїд (227 мг, 1,61 ммоль) та 60 мг паладію на вугіллі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником

протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6g (234 мг, вихід 86 %) як білої

5

твердої речовини.  
МС m/z (ESI): 303,4 [M+1]  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,968~7,006 (м, 1H), 6,817~6,840 (м, 1H), 6,595~6,618 (м, 1H), 4,311~4,364 (к, 2H), 3,381 (с, 3H), 3,315 (с, 3H), 2,615 (с, 3H), 2,181 (с, 3H), 1,391~1,426 (т, 3H)

Стадія 7

10

Гідробромід етилового естеру 5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

Етиловий естер 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6g (210 мг, 0,69 ммоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану, після чого додавали трибромід бору (1,39 мл, 2,78 ммоль). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 0,5 годин та контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію гасили метанол, та суміш концентрували при пониженому тиску після чого додавали 50 мл етилацетату та 15 мл насиченого водного бікарбонату натрію. Суміш добре перемішували та шари розділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду етилового естеру 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6h (165 мг, вихід 82,5 %) як білої твердої речовини.

20

МС m/z (ESI): 289,3 [M+1]

25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,313~7,396 (м, 1H), 7,098~7,117 (м, 1H), 6,993~7,032 (м, 1H), 4,173~4,227 (к, 2H), 3,221 (с, 3H), 1,979 (с, 3H), 1,242~1,295 (т, 3H)

Стадія 8

Етиловий естер 5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти

30

Гідробромід етилового естеру 5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6h (140 мг, 0,51 ммоль) розчиняли у 1,76 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого додавали 1 мл водного нітриту натрію (39 мг, 0,56 ммоль) та суміш перемішували протягом 20 хв., охолоджуючи на бані з льодом. Потім додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (105 мг, 0,46 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 1 мл етанолу. Реакцію нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та після цього розчиняли у дихлорметані. Після цього суміш промивали насиченим сольовим розчином та органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 6 (120 мг, 50,8 %) як червоної твердої речовини.

35

40

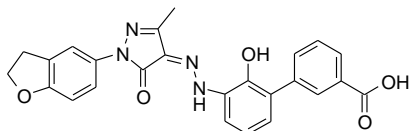
МС m/z (ESI): 514,1 [M+1]

45

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,84 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,80 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,51 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 13,82 (ш, 1H)

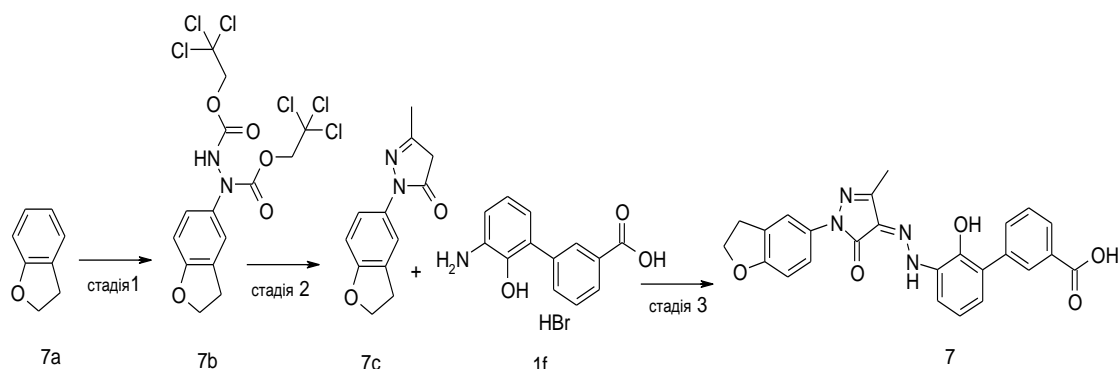
Приклад 7

3'-{N'-[1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



50

7



## Стадія 1

Біс(2,2,2-трихлоретил) 1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 2,3-дигідробензофуран 7a (0,6 мл, 5,32 ммоль), біс(2,2,2-трихлоретил) гідразин-1,2-дикарбоксилат (1,96 г, 5,15 ммоль) та хлорид цинку (920 мг, 6,76 ммоль) розчиняли у 40 мл дихлорметану. Реакція тривала протягом ночі при кімнатній температурі та її контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Після цього суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки біс(2,2,2-трихлоретил) 1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 7b (2,5 г, вихід 96,6 %) як білої твердої речовини.

## Стадія 2

2-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он

Біс(2,2,2-трихлоретил) 1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 7b (2,9 г, 5,8 ммоль) розчиняли у 50 мл етанолу та 5 мл метанолу після чого додавали цинковий пил (10,8 г, 166 ммоль) та водний розчин ацетату амонію (15 мл, 1 моль/л) та суміш реагувала при кімнатній температурі протягом години. Потім краплями додавали етилацетоацетат (0,75 мл, 5,9 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-ону 7c (706 мг, вихід 56,5 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 217 [M+1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,57 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,22 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H)

## Стадія 3

3'-{N'-[1-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (155 мг, 0,5 ммоль) розчиняли у 1,7 мл хлорводневої кислоти (1 N), після чого краплями додавали 0,6 мл водного нітриту натрію (36 мг, 0,53 ммоль) та суміш перемішували протягом 10 хв. охолоджуючи на бані з льодом. Потім додавали 2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он 7c (97 мг, 0,45 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 7 поступовим додаванням насиченого водного бікарбонату натрію (630 мг, 7,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. рН суміші встановлювали на рівні < 5 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 7 (131 мг, вихід 63,9 %) як коричневу тверду речовину.

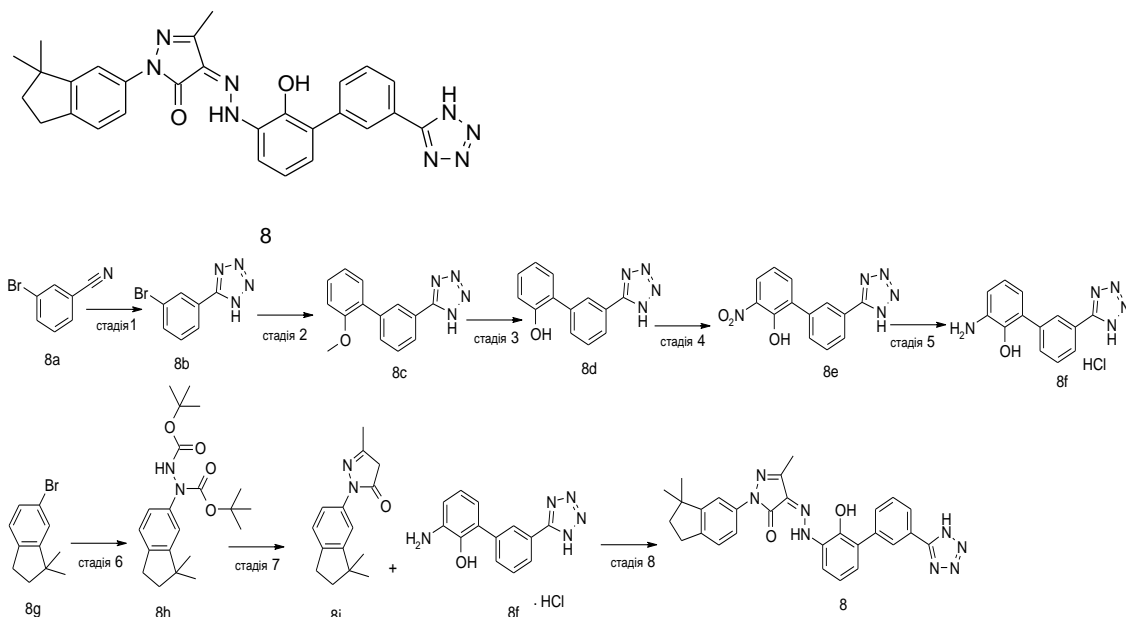
МС m/z (ESI): 455 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,33 (с, 3H), 3,24 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,64 (с, 1H), 13,01 (с, 1H), 13,75 (с, 1H)

## Приклад 8

2-(3,3-Диметиліндан-5-іл)-4-{[2-гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он





## Стадія 1

## 5-(3-Бром-феніл)-1H-тетразол

- 5 3-Бром-бензонітрил 8a (18,2 г, 0,1 моль) та хлорид амонію (5,9 г, 0,11 моль) розчиняли у 80 мл N, N'-диметилформаміду, після чого додавали азид натрію (7,16 г, 0,11 моль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С та залишали реагувати протягом ночі. Після цього суміш охолоджували до 60 °С та концентрували при пониженому тиску щоб видалити N, N'-диметилформамід. Залишок розводили 100 мл води та 4 мл концентрованої хлорводневої
- 10 кислоти та перемішували протягом години. Суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-бром-феніл)-1H-тетразол 8b (23 г) як білої твердої речовини.

## Стадія 2

## 5-(2'-Метокси-біфеніл-3-іл)-1H-тетразол

- 15 5-(3-Бром-феніл)-1H-тетразол 8b (20 г, 89 ммоль) та 2-метоксибензолборонову кислоту (14,2 г, 93,3 ммоль) розчиняли у 530 мл 1,4-діоксану після чого додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію (1,84 г) та карбонату натрію (18,9 г, 178 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску щоб видалити 1,4-діоксан, та після цього додавали хлорводневу кислоту (200
- 20 мл, 6 моль/л). Суміш охолоджували протягом 2 годин та шари розділяли. Органічний шар збирали та концентрували. Залишок розчиняли у 500 мл етилацетату та промивали 250 мл води. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію та концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у 25 мл етилацетату та залишали стояти протягом ночі. Суміш фільтрували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2'-метокси-біфеніл-3-іл)-1H-тетразолу 8c (15 г, вихід 68,2 %) як світло-жовтої твердої речовини.
- 25 Стадія 3

## 3'-(1H-Тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол

- 30 5-(2'-Метокси-біфеніл-3-іл)-1H-тетразол 8c (15,5 г, 61,5 моль) розчиняли у 195 мл оцтової кислоти, після чого додавали 195 мл бромводневої кислоти в атмосфері аргону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 500 мл етилацетату. Суміш промивали водою (500 мл×2), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з
- 35 100 мл етилацетату для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу 8d (12 г, вихід 82,8 %) як білої твердої речовини.

## Стадія 4

## 3-Нітро-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол

- 40 3'-(1H-Тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол 8d (3,5 г, 14,7 ммоль) розчиняли у 145 мл етанолу в атмосфері аргону. Азотну кислоту, що димить (0,565 мл, 13,2 ммоль) краплями додавали при 35 °С. Після того як реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом години, додавали 150 мл води. Після відстоювання протягом ночі, суміш фільтрували. Осад на фільтрі

промивали 100 мл води та розчиняли у 500 мл етилацетату та 250 мл води. Окремий органічний шар промивали насиченим сольовим розчином та висушували над безводним сульфатом магнію. Суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 3-нітро-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу 8e (1 г, вихід 27,0 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 282 [M-1]

Стадія 5

Гідрохлорид 3-аміно-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу

3-Нітро-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол 8e (2,5 г, 8,83 ммоль) розчиняли у 118 мл етанолу та 78,6 мл води, після чого додавали водний гідроксид натрію (2,95 мл, 3 моль/л) та 313 мг паладію на вугіллі. Суміш гідрували протягом 3 годин у реакторі для гідрування при 3 атм. водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та після цього до фільтрату додавали хлорводневу кислоту (60 мл, 3 моль/л). Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили невеликою кількістю води та фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою та н-гексаном та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3-аміно-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол гідрохлориду 8f (2,33 г) як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 252 [M+1]

Стадія 6

Ди-трет-бутил 1-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)гідазин-1,2-дикарбоксилат

6-Бром-1,1-диметил-індан (WO2005066115) 8g (4,32 г, 19,27 ммоль) розчиняли у 40 мл тетрагідрофурану та після цього бутиллітію (15,67 мл, 1,6 моль/л, 25,05 ммоль) краплями додавали при -78 °С. Після того як реакційна суміш реагувала протягом 40 хв., додавали розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату (5,32 г, 23,12 ммоль) у 30 мл тетрагідрофурану. Реакційна суміш реагувала протягом ще 3 годин при -78 °С. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили 5 мл метанолу. Суміш нагрівали до кімнатної температури та фільтрували на силікагелі. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки ди-трет-бутил 1-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)гідазин-1,2-дикарбоксилату 8h (2,70 г, вихід 37,2 %) як жовтої твердої речовини.

Стадія 7

2-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

Ди-трет-бутил 1-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)гідазин-1,2-дикарбоксилат 8h (2,70 г, 7,18 ммоль) розчиняли у 100 мл оцтової кислоти, після чого додавали 20 мл трифтороцтової кислоти. Після того як суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали етилацетоацетат (0,98 г, 7,54 ммоль). Після цього суміш нагрівали до 100 °С та вона реагувала протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при пониженому тиску щоб видалити оцтову кислоту. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію. Після цього суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 8i (1,0 г, вихід 47,7 %) як світло-коричневої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 243 [M+1]

Стадія 8

2-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-4-{{2-гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл}-гідразоно}-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

3-Аміно-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-ол гідрохлорид 8f (290 мг, 1,0 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,4 мл, 1 моль/л), після чого краплями додавали 1,2 мл водний нітрит натрію (73 мг, 1,05 ммоль) охолоджуючи на бані з льодом. Після того як суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 10 хв., послідовно додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (218 мг, 0,9 ммоль), бікарбонат натрію (1,26 г, 15 ммоль) та 4,4 мл етанол. Потім реакційну суміш реагувала протягом 10 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, рН суміші встановлювали на рівні < 5 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(3,3-диметил-індан-

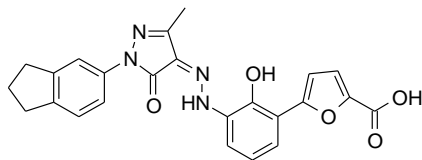
5-іл)-4-[[2-гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно]-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 8 (336 мг, вихід 73,8 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 505 [M-1]

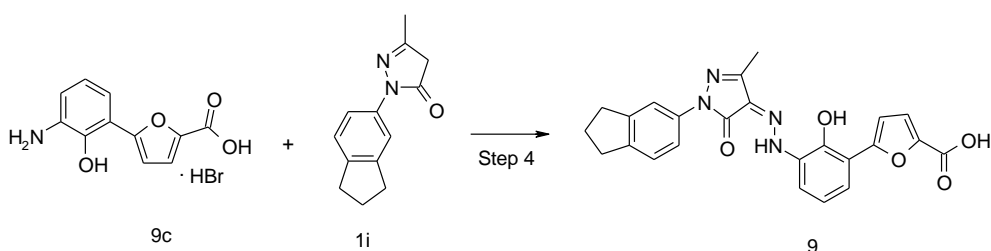
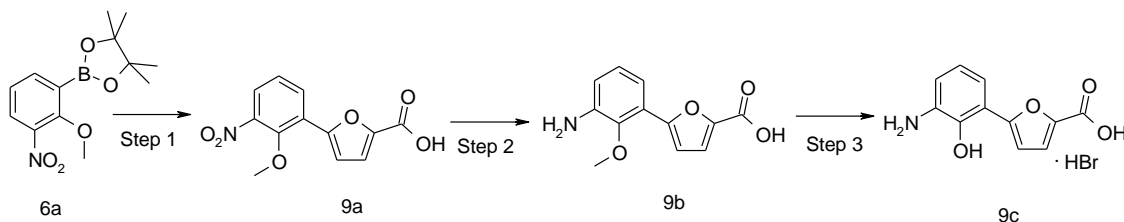
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,24 (м, 6Н), 1,92 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,87 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 7,21 (м, 3Н), 7,73 (м, 5Н), 8,08 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 13,80 (с, 1Н)

Приклад 9

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонова кислота



9



10

Стадія 1

5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)фуран-2-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан 6a (10 г, 35,85 ммоль), 5-бромфуран-2-карбонова кислота (5,47 г, 28,66 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (2,07 г, 1,79 ммоль) та карбонату натрію (7,60 г, 71,66 ммоль) розчиняли у суміші розчинників 200 мл 1,4-діоксану та 30 мл води. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 150 мл води та рН встановлювали на рівні 3 1 N хлорводневою кислотою. Після цього суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 50 мл суміші розчинників з н-гексану/етилацетату (V/V=1:1). Залишок висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)фуран-2-карбонової кислоти 9a (4,23 г, вихід 56,1 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 262 [M-1]

Стадія 2

5-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

5-(2-метокси-3-нітро-феніл)фуран-2-карбонова кислота 9a (4,23 г, 16,09 ммоль) розчиняли у 125 мл етилацетату після чого додавали 423 мг паладію на вугіллі та форміат амонію (4,054 г, 64,35 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9b (2,79 г, вихід 74,4 %) як світло-зеленої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 232 [M-1]

Стадія 3

Гідробромід 5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти

5-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота 9b (2,79 г, 11,97 ммоль) розчиняли у 25 мл дихлорметану, після чого краплями додавали трибромід бору (23,9 мл, 2,0 моль/л). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом години. Реакцію контролювали

за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску після додавання 5 мл метанолу. Залишок розводили 100 мл етилацетату та перемішували протягом години. Після цього суміш фільтрували та залишок на фільтрі was висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (1,24 г, вихід 47,2 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 218 [M-1]

Стадія 4

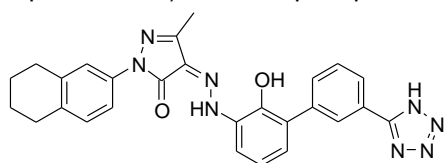
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (300 мг, 1,0 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,4 мл, 1 моль/л) після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (73 мг, 1,05 ммоль) охолоджуючи на бані з льодом. Після того як суміш реагувала протягом 10 хв., послідовно додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (193 мг, 0,9 ммоль), бікарбонат натрію (1,26 г, 15 ммоль) та 4,4 мл етанолу. Суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, суміш встановлювали на рівні pH < 5 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти 9 (287 мг, вихід 71,8 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 443 [M-1]

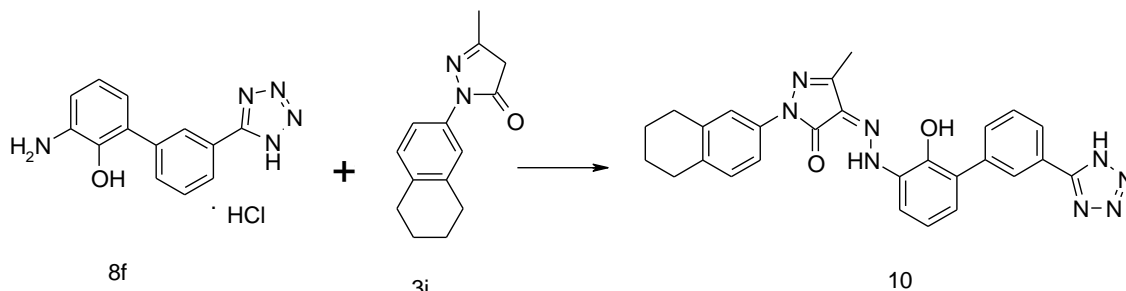
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,03 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,89 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 13,73 (с, 1H)

Приклад 10

4-{[2-Гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он



10



8f

3i

10

Гідрохлорид 3-аміно-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу 8f (340 мг, 1,34 ммоль) розчиняли у 3 мл 1 N хлорводневої кислоти, після чого краплями додавали 3 мл водного нітриту натрію (98 мг, 1,41 ммоль) охолоджуючи на бані з льодом. Після того як суміш реагувала протягом 10 хв., послідовно додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (276 мг, 1,21 ммоль), бікарбонат натрію (1,69 г, 20 ммоль) та 3 мл етанол. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, суміш встановлювали на рівні pH 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Після цього суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-{[2-гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно}-5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-ону 10 (208 мг, 31,6 %) як жовтої твердої речовини.

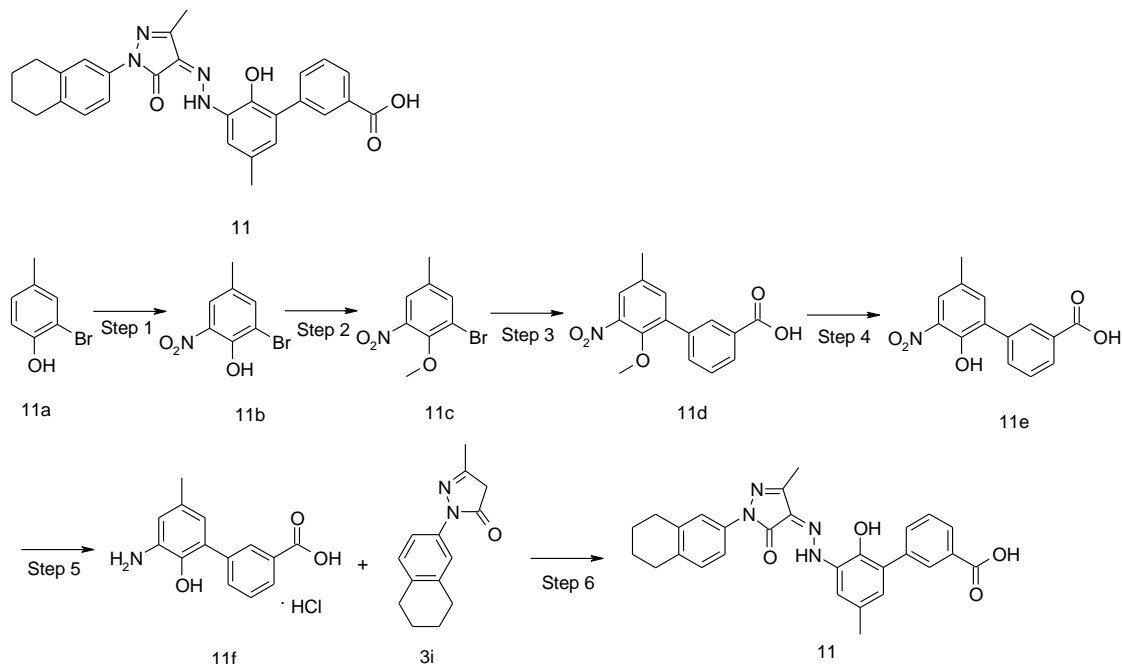
МС m/z (ESI): 491 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,69 (2H, т, J=8,8), 7,49 (2H, д, J=7,6), 7,15 (3H, м), 2,75 (4H, м), 2,39 (3H, с), 1,75 (4H, м)

Приклад 11

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-

піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота



## Стадія 1

## 2-Бром-4-метил-6-нітро-фенол

Нітрат натрію (28 г, 0,33 ммоль) розчиняли у суміші розчинників з 70 мл концентрованої сірчаної кислоти та 210 мл води при  $-5^{\circ}\text{C}$ , після чого краплями повільно додавали 2-бром-4-метил-фенол 11a (30,8 г, 0,165 ммоль). Реакційна суміш реагувала протягом 2 годин охолоджуючи на бані з льодом. Суміш нагрівали до кімнатної температури та вона реагувала протягом ще 1 години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш екстрагували 200 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл×5), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-бром-4-метил-6-нітро-фенолу 11b (22,24 г, вихід 58,1 %) як жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,29 (с, 3H), 7,81 (м, 2H), 10,76 (с, 1H)

## Стадія 2

## 1-Бром-2-метокси-5-метил-3-нітро-бензол

2-Бром-4-метил-6-нітро-фенол 11b (22,24 г, 95,9 ммоль) розчиняли у 150 мл ацетону, після чого додавали карбонат калію (15,9 г, 115 ммоль) та йодометан (13,7 мл, 220,6 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 100 мл етилацетату та фільтрували. Суміш концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 1-бром-2-метокси-5-метил-3-нітро-бензолу 11c (23,1 г, вихід 97,9 %) як оранжевої твердої речовини.

## Стадія 3

## 2'-Метокси-5'-метил-3-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота

1-Бром-2-метокси-5-метил-3-нітро-бензол 11c (15,0 г, 61 ммоль) та 3-карбоксифенілборонову кислоту (11,6 г, 70,1 ммоль) розчиняли у 200 мл 1,4-діоксану, після чого додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію (2,8 г, 2,44 ммоль) та 61 мл водного карбонату натрію (12,9 г, 122 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок розводили 500 мл води. Суміш промивали сумішшю розчинників з 150 мл н-гексану та 150 мл етилацетату, після чого етилацетатом (300 мл×2). pH водного шару встановлювали на рівні 1~2 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-метокси-5'-метил-3-нітро-біфеніл-3-карбонової кислоти 11d (15,4 г, 88,1 %) як жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,40 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,58~7,75 (м, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82~7,84 (м, 1H), 8,02 (д, J=8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 13,12 (с, 1H)

Стадія 4

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота

- 5 2'-Метокси-5'-метил-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота 11d (11,2 г, 39,0 ммоль) розчиняли у бромводневої кислоти (250 мл, 40 %). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою та н-гексаном та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-5'-метил-3'-нітро-біфеніл-3-карбонова кислота 11e (9,15 г, вихід 85,9 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 272 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,36 (с, 3H), 7,60 (м, 2H), 7,78 (д, J=8 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 13,06 (с, 1H)

Стадія 5

Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-нітро-біфеніл-3-карбонову кислоту 11e (9,15 г, 33,5 ммоль) розчиняли у 200 мл етилацетату, після чого додавали 2 г паладію на вугіллі та форміат амонію (8,45 г, 134 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат підкислювали хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідрохлориду 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (6,65 г, вихід 71,0 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 242 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,29 (с, 3H), 7,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (т, J=8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J<sub>1</sub>=6,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J<sub>1</sub>=6,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H)

Стадія 6

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота

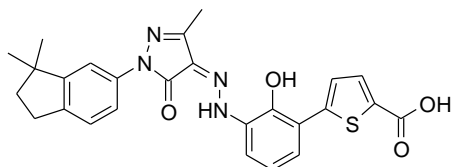
3'-Аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота гідрохлорид 11f (272 мг, 0,97 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,3 мл, 1 моль/л), після чого краплями додавали 1,3 мл водного нітриту натрію (74 мг, 1,07 ммоль) охолоджуючи на бані з льодом. Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (200 мг, 0,88 ммоль), бікарбонат натрію (1,22 г, 14,6 ммоль) та 2,1 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, рН суміші встановлювали на рівні < 5 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 11 (170 мг, вихід 40,2 %) як червоної твердої речовини.

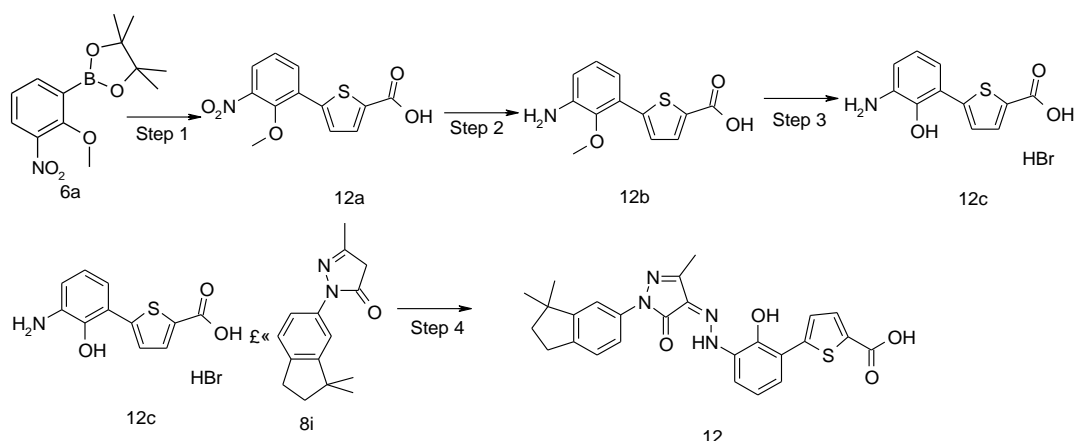
МС m/z (ESI): 481 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,74 (м, 4H), 7,00 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 13,03 (с, 1H), 13,77 (с, 1H)

Приклад 12

5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота





## Стадія 1

5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)тіофен-2-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан 6a (10 г, 35,85 ммоль), 5-бромтіофен-2-карбонову кислоту (6,68 г, 32,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (2,07 г, 1,79 ммоль) та карбонат натрію (7,59 г, 71,6 ммоль) розчиняли у суміші розчинників з 200 мл 1,4-діоксану та 30 мл води. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 150 мл води та pH встановлювали на рівні 3 1 N хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 50 мл суміші розчинників з н-гексану/етилацетату (о:о = 1/1) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)тіофен-2-карбонової кислоти 12a (7,7 г, вихід 77 %) як світло-жовтої твердої речовини.

МС m/z (ECI): 277,9 [M-1]

## Стадія 2

5-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

5-(2-метокси-3-нітро-феніл)тіофен-2-карбонову кислоту 12a (7,7 г, 27,6 ммоль) розчиняли у 300 мл етилацетату, після чого додавали 500 мг паладію на вугіллі та форміат амонію (6,96 г, 110 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12b (6,2 г, вихід 90,1 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ECI): 248 [M-1]

## Стадія 3

Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти

5-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонову кислоту 12b (2,2 г, 8,83 ммоль) розчиняли у 20 мл дихлорметану, після чого краплями додавали трибромід бору (35 мл, 35,32 ммоль/л). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Потім додавали 5 мл метанолу та суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 100 мл етилацетату та перемішували протягом 1,5 годин. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12c (1,2 г, вихід 57,1 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ECI): 234 [M-1]

## Стадія 4

5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонову кислоту 12c (171 мг, 0,62 ммоль) розчиняли у 3 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1 мл водного нітриту натрію (47 мг, 0,68 ммоль). Після цього суміш перемішували протягом 20 хв., потім додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (150 мг, 0,62 ммоль). pH суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (781 мг, 9,3 ммоль). Утворені бульбашки гасили 2 мл етанолу та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. pH суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою

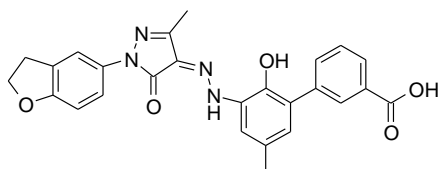
кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12 (48 мг, вихід 15,9 %) як оранжевої твердої речовини.

5      МС m/z (ESI): 487 [M-1]

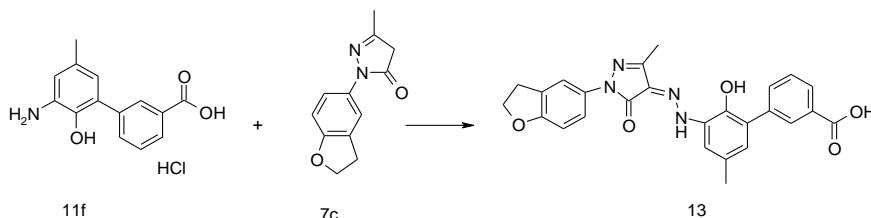
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,24 (т, J=8,6, 6H), 1,93 (т, J=7,0, 2H), 2,87 (т, J=7,0, 2H), 7,16 (м, J=6,0, 1H), 7,27 (д, J=4,2, 2H), 7,57 (д, J=8,0, 1H), 7,64 (д, J=4,0, 1H), 7,70 (т, J=8,4, 2H), 7,75 (д, J=4,0, 1H)

Приклад 13

10      3'-{N'-[1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота



13



11f

7c

13

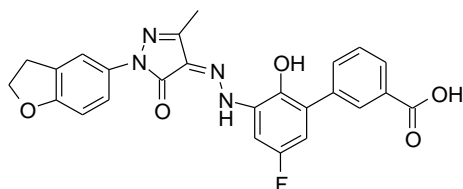
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (287 мг, 1,03 ммоль) розчиняли у 3,5 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (78 мг, 1,13 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он 7c (200 мг, 0,93 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (1,298 г, 15,45 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Суміш нагрівали до кімнатної температури та дозволяли реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та після цього залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Залишок промивали 10 мл суміші розчинників з дихлорметан/метанол (о:о = 1:1), та після цього неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 13 (100 мг, вихід 23,0 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 469 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,34 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,24 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,57 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 13,02 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

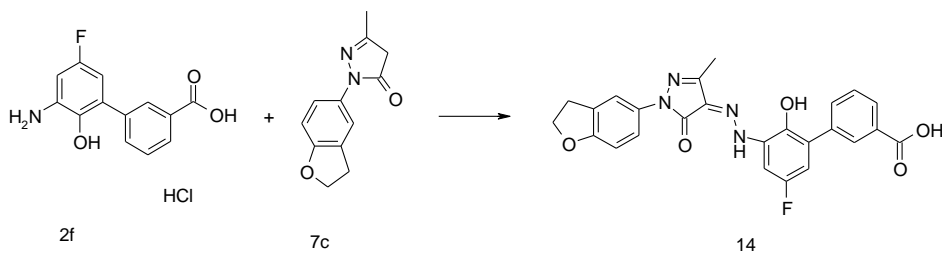
Приклад 14

35      3'-{N'-[1-(2,3-Дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



14





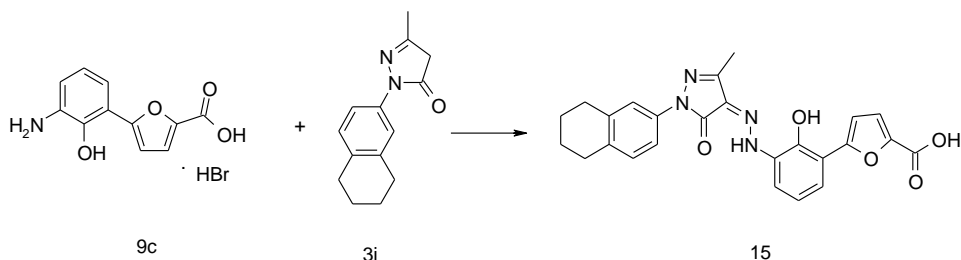
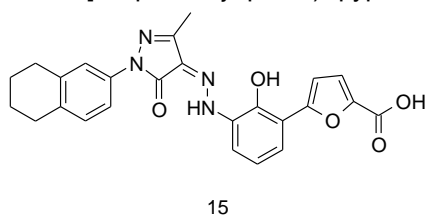
Гідрохлорид 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 2f (219 мг, 0,772 ммоль) розчиняли у 3 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1 мл водного нітриту натрію (59 мг, 0,85 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 7с (150 мг, 0,69 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (1,007 г, 11,57 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та дозволяли реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 15 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(2,3-дигідро-бензофуран-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 14 (65 мг, вихід 20,0 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 473 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,33 (с, 3H), 3,23 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,56 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 13,07 (с, 1H), 13,62 (с, 1H)

Приклад 15

5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаден-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота



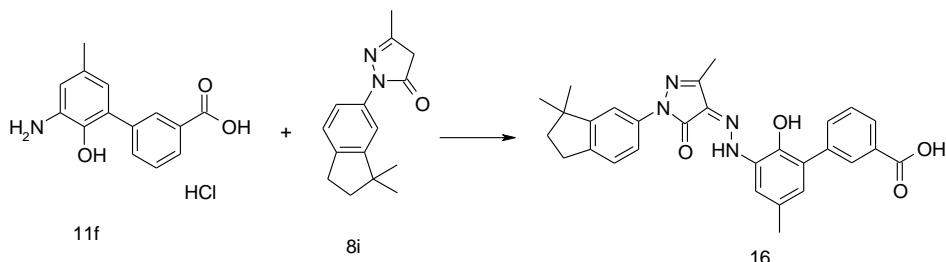
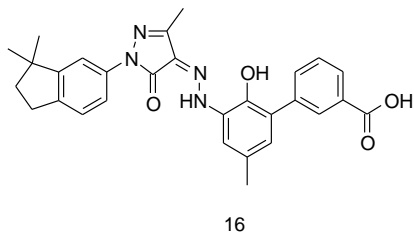
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (292 мг, 0,975 ммоль) розчиняли у 3,3 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,3 мл водного нітриту натрію (74 мг, 1,07 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаден-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3і (200 мг, 0,88 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (1,226 г, 14,6 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаден-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 15 (160 мг, вихід 39,8 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 457 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,76 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н), 2,75 (м, 4Н), 7,13 (м, 2Н), 7,22 (т,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,37 (д,  $J=3,2$  Гц, 1Н), 7,56 (д,  $J=7,6$  Гц, 1Н), 7,63 (м, 2Н), 7,71 (д,  $J=8,4$  Гц, 1Н)

Приклад 16

5 3'-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота



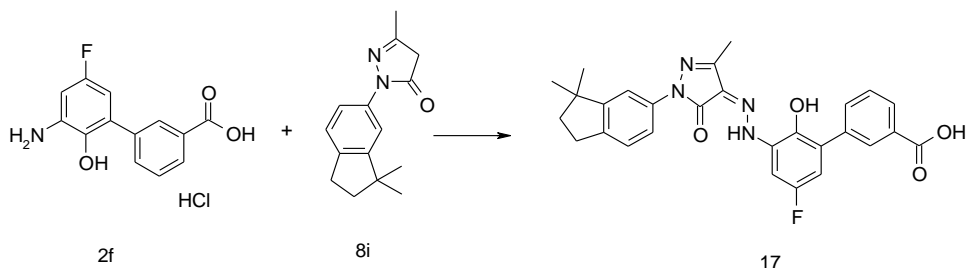
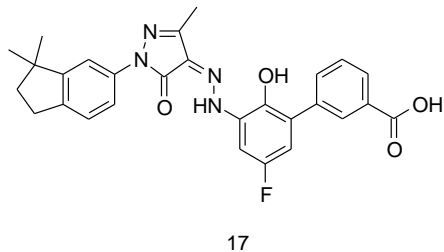
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (257 мг, 0,92 ммоль) розчиняли у 3,1 мл хлорводневої кислоти (1 N), охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (70 мг, 1,01 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (200 мг, 0,83 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонат натрію (1,157 г, 13,8 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та дозволяли реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 30 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 16 (160 мг, вихід 39,0 %) як оранжевої твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 495 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,25 (с, 6Н), 1,92 (т = 7,2 Гц, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,86 (т,  $J=7,6$  Гц, 2Н), 7,00 (с, 1Н), 7,25 (д,  $J=8,8$  Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,61 (т,  $J=8,0$  Гц, 1Н), 7,69 (м, 2Н), 7,80 (д,  $J=7,6$  Гц, 1Н), 7,95 (д,  $J=7,6$  Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 9,41 (с, 1Н), 13,05 (ш, 1Н), 13,77 (с, 1Н)

Приклад 17

3'-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



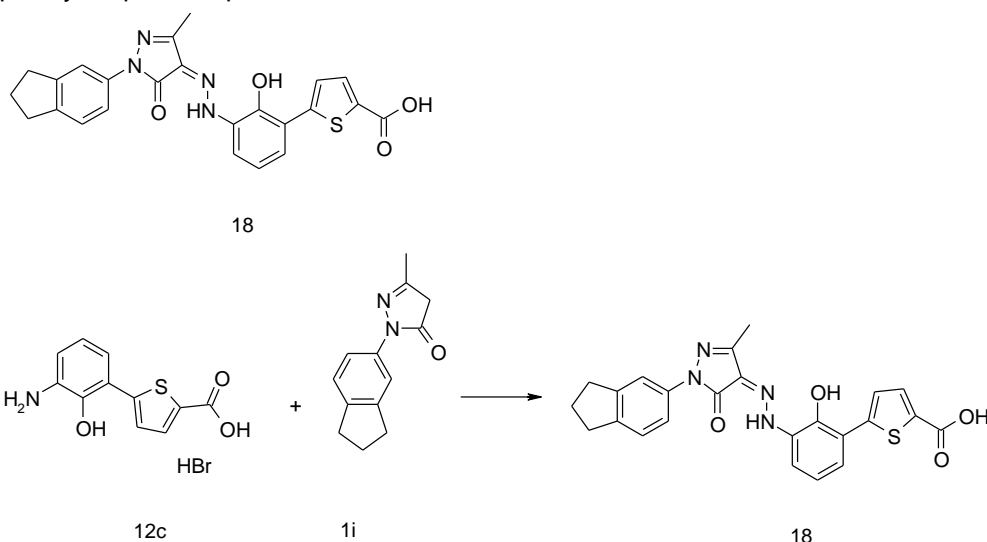
Гідрохлорид 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 2f (200 мг, 0,71 ммоль) розчиняли у 2,4 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1 мл водного нітриту натрію (54 мг, 0,78 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (153 мг, 0,64 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (889 мг, 10,6 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гіdraзино}-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 17 (120 мг, вихід 38,0 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 499 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (с, 6H), 1,92 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,86 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,03 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,63 (м, 3H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 13,07 (ш, 1H), 13,64 (с, 1H)

Приклад 18

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота



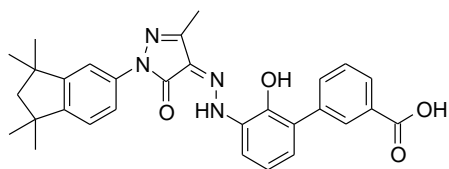
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12с (380 мг, 1,2 ммоль) розчиняли у 3,9 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (90 мг, 1,32 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (210 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (1,51 г, 18 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл 5 % водного розчину гідроксиду натрію. Шари розділяли та після цього водний шар екстрагували дихлорметаном (50 мл×3). рН водного шару встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-феніл}-тіофен-2-карбонової кислоти 18 (15 мг, вихід 3,3 %) як оранжевої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 459 [M-1]

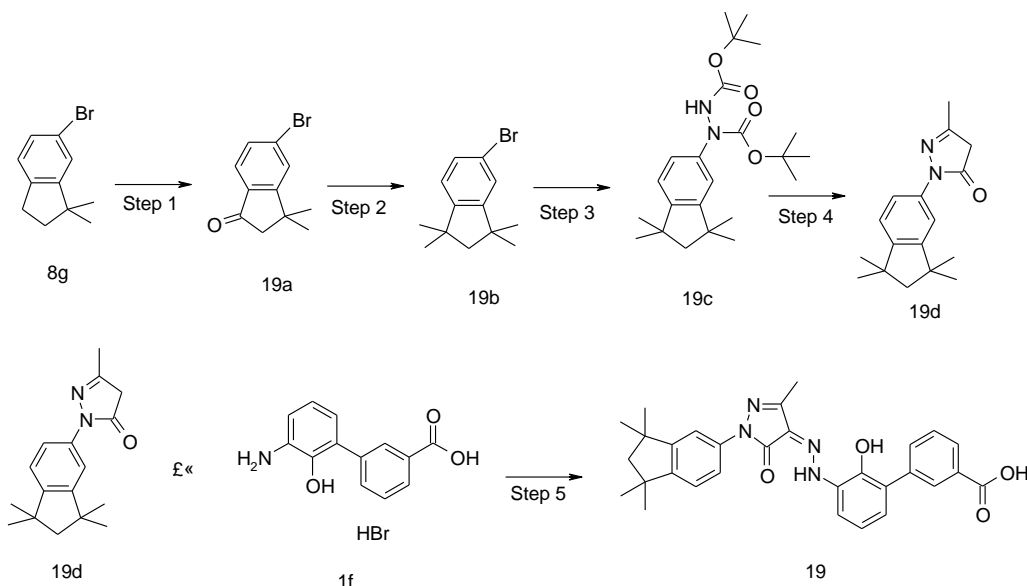
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,36-1,78 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,86-2,94 (м, 4H), 7,17 (т, J=8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J<sub>1</sub>=8 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=4 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,75 (д, J=4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H)

Приклад 19

2'-Гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гіdraзино}-біфеніл-3-карбонова кислота



19



## Стадія 1

## 5-Бром-3,3-диметил-індан-1-он

5 6-Бром-1,1-диметил-індан 8g (4 г, 17,8 ммоль) розчиняли у 40 мл безводного дихлорметану, після чого додавали оксид хрому (280 мг, 1,8 ммоль) та повільно краплями додавали трет-бутил гідропероксид (19 мл, 190 ммоль). Реакційну систему герметизували та перемішували протягом

10 ночі при кімнатній температурі, після того як реакційний розчин став малиновим та вивільнили утворений газ. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш розводили 50 мл води та екстрагували дихлорметаном (100 мл×3). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при

15 пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-бром-3,3-диметил-індан-1-ону 19a (3,5 г, 82,3 %) як білої твердої речовини.

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

## Стадія 2

## 5-Бром-1,1,3,3-тетраметил-індан

20 Охолоджуючи на сухій крижаній бані з ацетонітрилом, 40 мл дихлорметану охолоджували до -40 °С, після чого додавали тетрахлорид титану (2,7 мл, 24,6 ммоль) за допомогою шприцу. Суміш перемішували протягом 20 хв. при тій самій температурі та розчин диметил цинку (29,3 мл, 35,1 ммоль) у толуолі додавали у такій кількості, що температуру реакції підтримували на рівні нижче -30 °С. При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хв., після цього додавали розчин 5-бром-3,3-диметил-індан-1-ону 19a (2,8 г, 11,7 ммоль) у 10 мл дихлорметану. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення

25 вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та після цього отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-бром-1,1,3,3-тетраметил-індану 19b (1,55 г, 52,3 %) як безбарвної олії.

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

## Стадія 3

## Ди-трет-бутил 1-(1,1,3,3-тетраметил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

30 5-Бром-1,1,3,3-тетраметил-індан 19b (1,4 г, 5,53 ммоль) розчиняли у 10 мл тетрагідрофурану та охолоджували до -78 °С на сухій крижаній бані з ацетонітрилом. т-Бутиллітію (4,4 мл, 11,1 ммоль) краплями додавали при тій самій температурі та суміш перемішували протягом 40 хв. Розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату (1,59г, 6,92 ммоль) у 10 мл тетрагідрофурану краплями додавали через воронку з постійним тиском. Реакційну суміш

35

перемішували при -78 °С протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію гасили 5 мл метанолу та нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки ди-трет-бутил 1-(1,1,3,3-тетраметил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилату 19с (1,326 г, вихід 59,3 %) як жовтої олії.

МС m/z (ECI): 403 [M+1]

Стадія 4

5-Метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он

Ди-трет-бутил 1-(1,1,3,3-тетраметил-2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 19с (2,70 г, 7,18 ммоль) розчиняли у 10 мл оцтової кислоти, після чого додавали 13 мл трифтороцтової кислоти. Після того як суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали етил ацетоацетат (502 мг, 3,86 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С та вона реагувала протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при пониженому тиску, щоб видалити оцтову кислоту. Суміш нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-ону 19d (130 мг, вихід 13,6 %) як світло-жовтої олії.

МС m/z (ECI): 269 [M+1]

Стадія 5

2'-Гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота

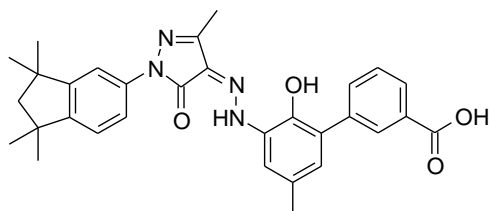
Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (172 мг, 0,56 ммоль) розчиняли у 1,9 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,7 мл водного нітриту натрію (42 мг, 0,61 ммоль) та 5-метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 19d (135 мг, 0,5 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням насиченого бікарбонату натрію (700 мг, 8,33 ммоль), після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 19 (75 мг, вихід 29,4 %) як червоної твердої речовини.

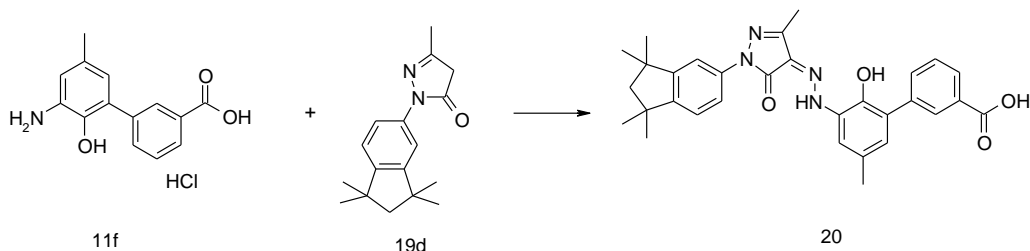
МС m/z (ECI): 509 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (м, 12H), 1,92 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 7,14 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 13,10 (ш, 1H), 13,78 (с, 1H)

Приклад 20

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота





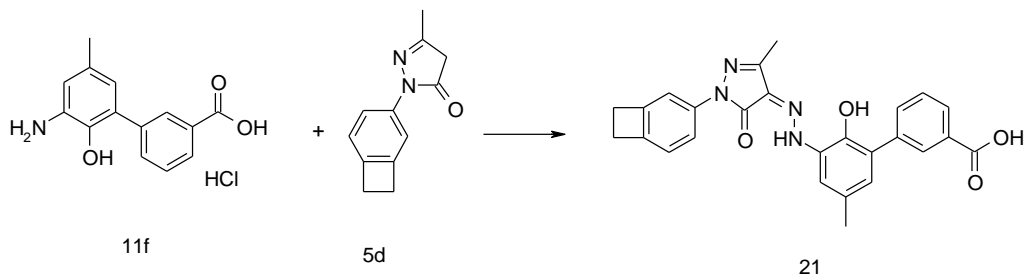
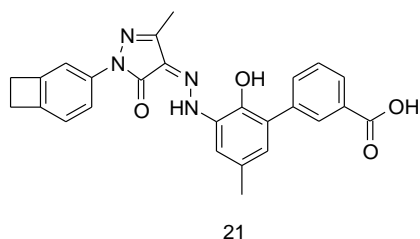
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (155 мг, 0,56 ммоль) розчиняли у 1,9 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (42 мг, 0,61 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(1,1,3,3-тетраметиліндан-5-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он 19d (135 мг, 0,5 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням водного бікарбонату натрію (700 мг, 8,33 ммоль). Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 30 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-5'-метил-3'-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметиліндан-5-іл)-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 20 (50 мг, вихід 19,1 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 523 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (м, 12H), 1,92 (с, 2H), 2,35 (м, 6H), 7,00 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 13,05 (ш, 1H), 13,78 (с, 1H)

Приклад 21

3'-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден)-гідразино]-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота



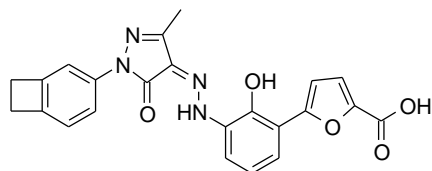
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (311 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводнева кислота охолоджували на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (84 мг, 1,22 ммоль) та 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он 5d (200 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням насиченого бікарбонату натрію (1,4 г, 16,7 ммоль), після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден)-гідразино]-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 21 (330 мг, вихід 72,7 %) як оранжевої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 453 [M-1]

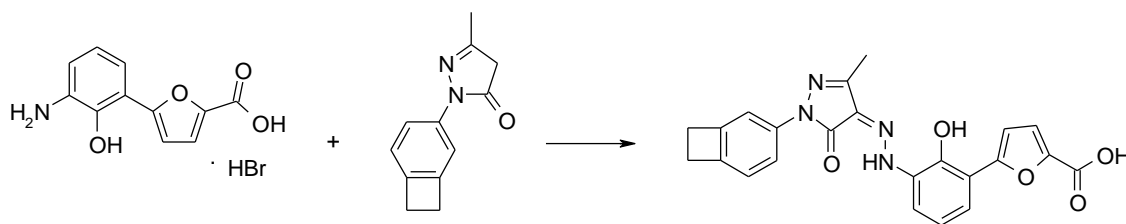
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,34 (м, 6H), 3,16 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 13,02 (с, 1H), 13,75 (с, 1H)

# Приклад 22

5-{3-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-феніл}-фуран-2-карбонова кислота



22



9c

5d

22

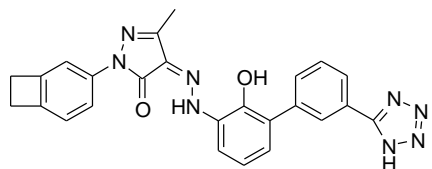
- 10 Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (333 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (84 мг, 1,22 ммоль) та 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 5d (200 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням насиченого бікарбонату натрію (1,4 г, 16,7 ммоль), після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки
- 15 5-{3-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти 22 (275 мг, вихід 63,9 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 429 [M-1]

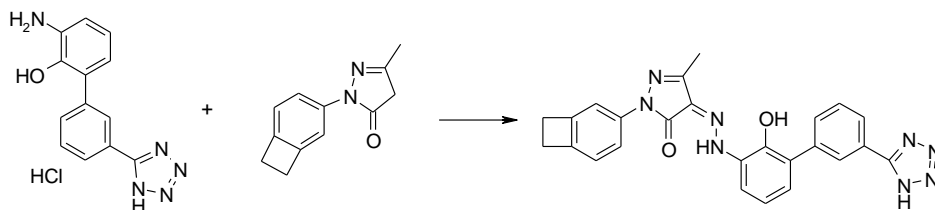
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,31 (с, 3H), 3,15 (м, 4H), 7,15 (м, 2H), 7,20 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 9,97 (с, 1H), 13,71 (с, 1H)

# Приклад 23

2-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-4-[[2-гідрокси-3'-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно]-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он



23



8f

5d

23

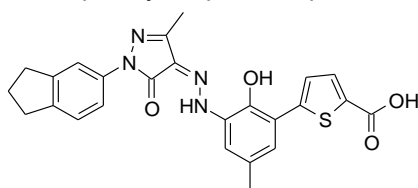
Гідрохлорид 3-аміно-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу 8f (321 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триеніл-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 5d (200 мг, 1 ммоль), бікарбонат натрію (1,69 г, 20 ммоль) та 3 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води, та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-4-[[2-гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно]-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 23 (150 мг, вихід 32,3 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 463 [M-1]

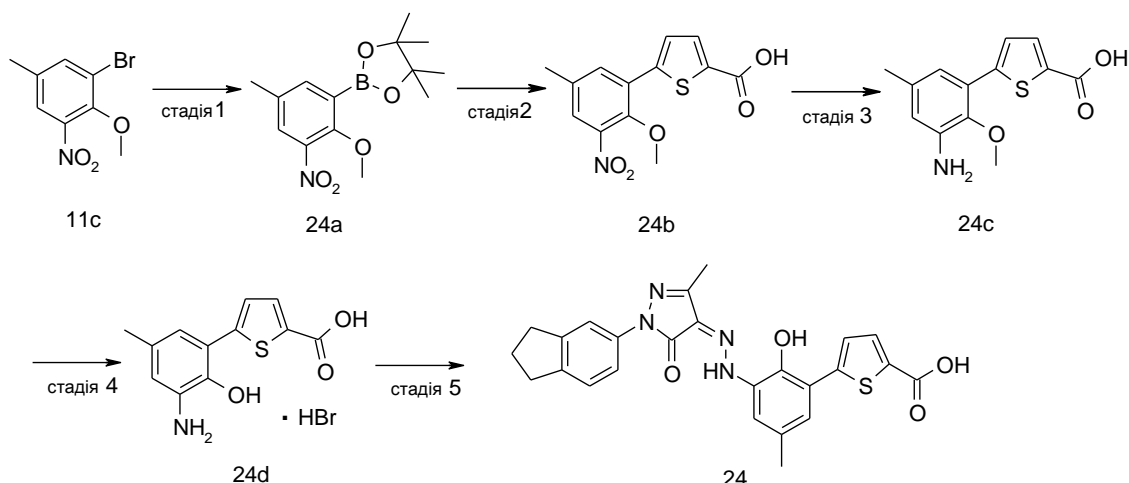
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,34 (с, 3H), 3,16 (м, 4H), 7,18 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,73 (м, 4H), 8,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=10 Гц, 1H), 9,71 (ш, 1H), 13,77 (ш, 1H)

Приклад 24

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота



24



Стадія 1

2-(2-Метокси-5-метил-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

3-Бром-2-метокси-5-метил-нітробензол 11c (20 г, 81,3 ммоль) та 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (30,9 г, 112 ммоль) розчиняли у 400 мл диметилового етеру, після чого додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (3,3 г, 4,06 ммоль) та ацетат калію (19,9 г, 203 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш фільтрували, щоб видалити [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2-Метокси-5-метил-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 24a (13,1 г, 57,1 %) як жовтої олії.

МС m/z

Стадія 2

5-(3-Нітро-2-метокси-5-метил-феніл)тіофен-2-карбонова кислота

3-(4,5-диметил-[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)-2-метокси-5-метил-нітробензол 24a (4,0 г, 14,5 ммоль), 5-бромтіофен-2-карбонову кислоту (1,0 г, 4,8 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,276 г, 0,24 ммоль) та карбонат натрію (1,01 г, 9,6 ммоль) розчиняли у 30 мл 1,4-діоксану та 10 мл води. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при



пониженому тиску та залишок розчиняли у воді. Суміш фільтрували, щоб видалити тетракіс(трифенілфосфін)паладію та фільтрат екстрагували етилацетатом. Водний шар підкислювали для утворення осаду. Осад розчиняли у етилацетаті, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-нітро-2-метокси-5-метил-феніл)тіофен-2-карбонової кислоти 24b (1,03 г, 73,6 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 291,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,41 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 7,73~7,79 (м, 3H), 8,00 (м, 1H), 13,20 (ш, 1H)

Стадія 3

5-(3-Аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

5-(3-Нітро-2-метокси-5-метил-феніл)тіофен-2-карбонову кислоту 24b (0,29 г, 1 ммоль) розчиняли у 30 мл етилацетату, після чого додавали 0,06 г паладію на вугіллі та форміат амонію (0,25 г, 4 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 45 хв. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладію на вугіллі. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24c (0,26 г, вихід 99 %) як зеленої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 261,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,18 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 6,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=4 Гц, 1H)

Стадія 4

Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти

5-(3-Аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонову кислоту 24c (0,26 г, 1 ммоль) розчиняли у 20 мл дихлорметану, після чого додавали трибромід бору (5 мл, 35,32 ммоль/л). Суміш реагувала при кімнатній температурі протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 30 мл етилацетату та перемішували протягом 0,5 годин. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24d (0,15 г, вихід 45,5 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 247,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,29 (с, 3H), 7,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,59 (д, J=4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=4 Гц, 1H)

Стадія 5

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота

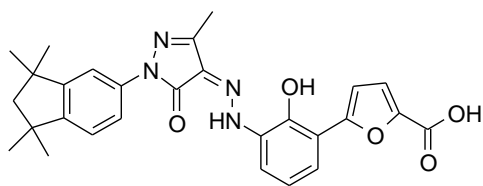
Гідробромід 5-(3-Аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24d (138 мг, 0,42 ммоль) розчиняли у 1,5 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (81 мг, 0,38 ммоль), бікарбонат натрію (527 мг, 6,27 ммоль) та 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води, та після цього розчиняли у 10 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом, рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-тіофен-2-карбонової кислоти 24 (30 мг, вихід 16,7 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 473 [M-1]

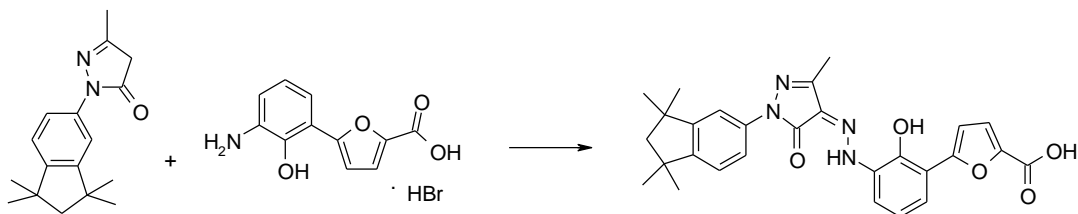
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,03 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,89 (м, 4H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,63 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (м, 2H), 9,78 (с, 1H), 13,72 (ш, 1H)

Приклад 25

5-(2-Гідрокси-3-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл)-фуран-2-карбонова кислота



25



19d

9c

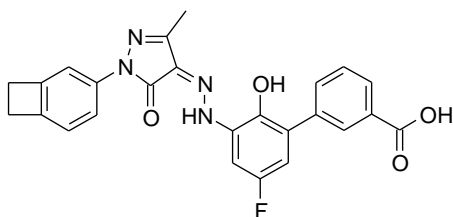
25

Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (124 мг, 0,41 ммоль) розчиняли у 1,4 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,5 мл водного нітриту натрію (32 мг, 0,45 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он 19d (100 мг, 0,37 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію. Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 10 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 25 (22 мг, вихід 11,9 %) як червоної твердої речовини.

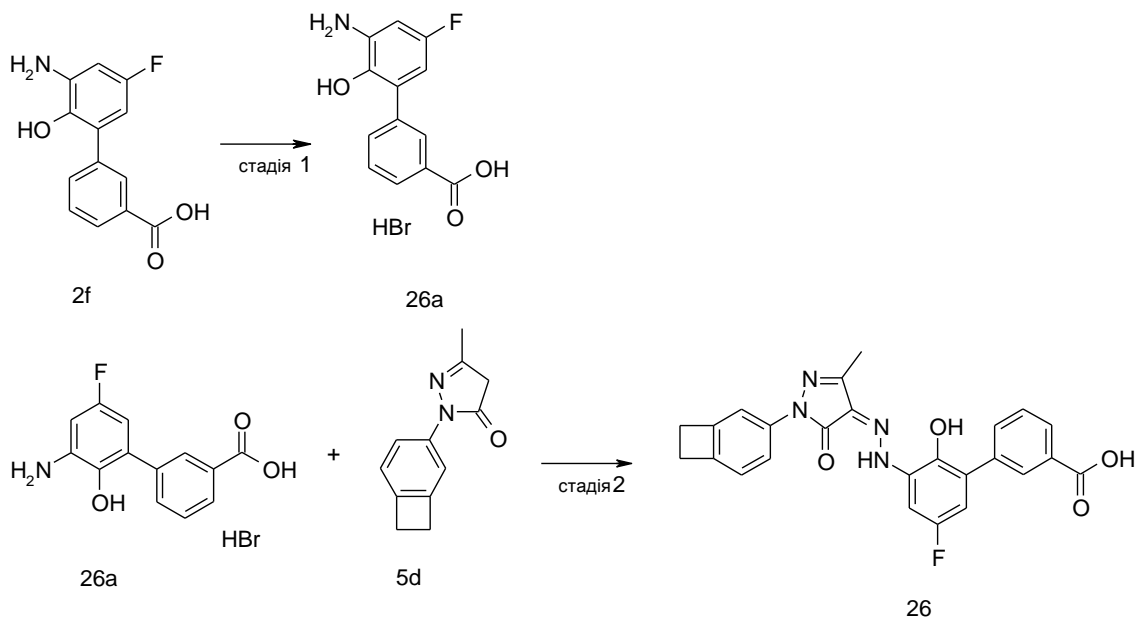
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,30 (м, 12H), 1,92 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 7,15 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,36 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J_1=8,0$  Гц,  $J_2=1,2$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,75 (м, 2H)

Приклад 26

3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден)-гідразино]-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



26



## Стадія 1

Гідробромід 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти

20 мл бромоводневої кислоти краплями додавали до 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 2f (500 мг, 1,92 ммоль), отриманої на Стадії 5 Прикладу 2 з метою утворення білого осаду. Реакційний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, після цього він ставав прозорим. Наприкінці колір реакційної суміші був коричневим. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску для отримання коричневої твердої речовини, яку розчиняли у 20 мл етилацетату. Суміш перемішували протягом 20 хв. та фільтрували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 26a (344 мг, вихід 54,8 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ECI): 248 [M+1]

## Стадія 2

3'-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

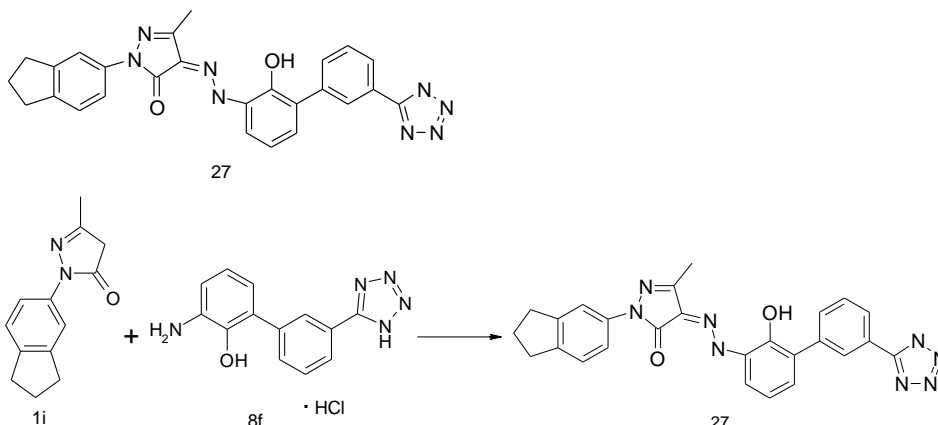
Гідробромід 3'-аміно-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 26a (328 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (84 мг, 1,22 ммоль) та 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 5d (200 мг, 1 ммоль). pH суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням насиченого бікарбонату натрію (1,4 г, 16,7 ммоль), після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та після цього залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні pH 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували. Неочищений продукт очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-1,3,5-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5'-фтор-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 26 (335 мг, вихід 73,1 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ECI): 457 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,32 (с, 3H), 3,22 (м, 4H), 7,02 (м, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,69 (м, 1H), 7,82 (д, J=7, 6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 13,07 (с, 1H), 13,60 (с, 1H)

## Приклад 27

4-{[2-Гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразино}-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он



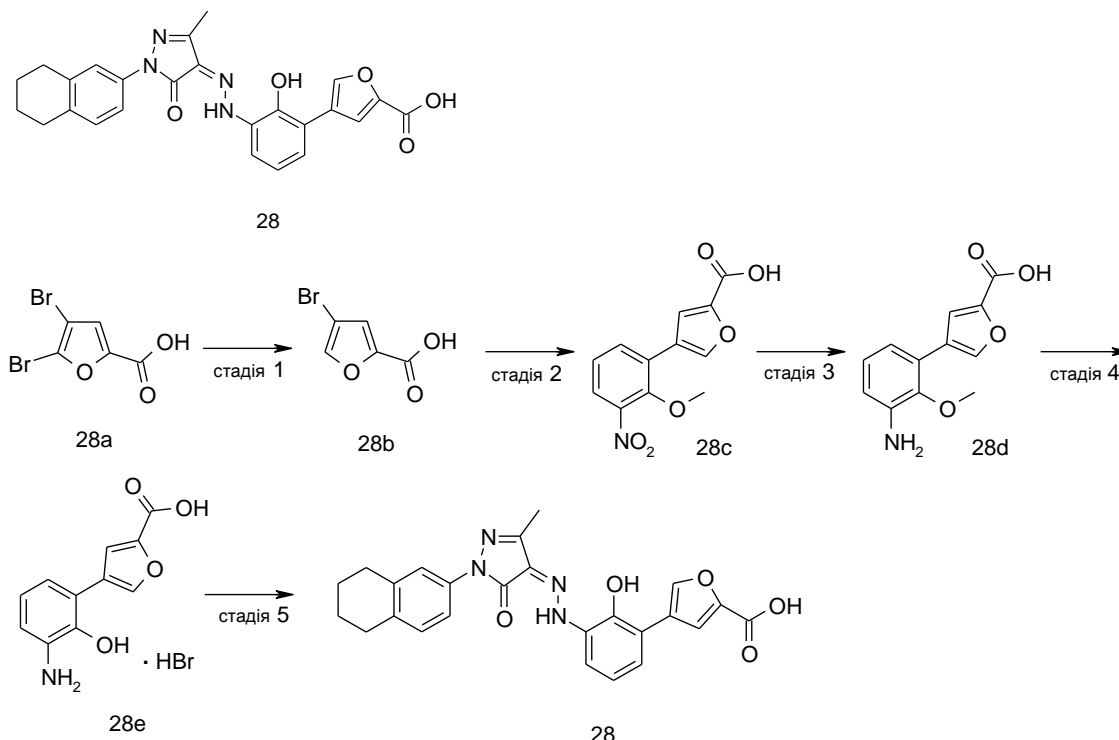
Гідрохлорид 3-аміно-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-2-олу 8f (188 мг, 0,74 ммоль) розчиняли у 4 мл 2 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1 мл водного нітриту (57 мг, 0,82 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 30 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (159 мг, 0,74 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим бікарбонатом натрію, після чого додавали 0,5 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у водним розчином гідроксиду натрію (3 N). Суміш промивали тричі дихлорметаном. Шари розділяли та після цього рН водного шару встановлювали на рівні 3 2N хлорводневою кислотою з метою утворення значної кількості осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-[[2-гідрокси-3'-(1H-тетразол-5-іл)-біфеніл-3-іл]-гідразоно]-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 27 (67 мг, вихід 18,8 %) як оранжевої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 477,2 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,03 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,89 (м, 4H), 7,17 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (м, 5H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 9,73 (ш, 1H), 13,77 (с, 1H)

Приклад 28

4-(2-Гідрокси-3'-[N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаден-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота



Стадія 1

4-Бром-фуран-2-карбонова кислота

Суміш 4,5-дибром-фуран-2-карбонова кислота 28a (5,5 г, 20,3 ммоль) та 18 мл гідроксиду амонію додавали до 63 мл води, після чого додавали цинковий пил (1,46 г, 22,33 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. рН суміші встановлювали на рівні 3 хлорводневою кислотою (1 N) з метою утворення значної кількості осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали н-гексаном (15 мл×4) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-бром-фуран-2-карбонової кислоти 28b (3,2 г, вихід 83,1 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 188,7 [M-1]

Стадія 2

4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6a (4 г, 14,34 ммоль), 4-бром-фуран-2-карбонова кислота 28b (2,18 г, 11,47 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (829 мг, 0,717 ммоль) та карбонат калію (3,96 г, 28,68 ммоль) розчиняли у суміші розчинників з 80 мл 1,4-діоксану та 30 мл води. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. рН суміші встановлювали на рівні 3 1N хлорводневою кислотою, та після цього екстрагували етилацетатом (80 мл×3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 28c (3,42 г, вихід 90,7 %) як коричневої олії.

МС m/z (ESI): 261,8 [M-1]

Стадія 3

4-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонову кислоту 28c (500 мг, 1,9 ммоль) розчиняли у 15 мл етилацетату, після чого додавали 100 мг паладію на вугіллі та форміат амонію (429 мг, 7,6 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладій на вугіллі та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 28d (325 мг, вихід 73,4 %) як жовтої олії.

МС m/z (ESI): 231,8 [M-1]

Стадія 4

4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота гідробромід

4-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонову кислоту 28d (325 мг, 1,4 ммоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану, після чого краплями додавали трибромід бору (2,8 мл, 5,6 ммоль). Суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Додавали 5 мл метанолу та після цього суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 10 мл етилацетату та перемішували протягом 0,5 годин. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 28e (174 мг, вихід 57,1 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 217,7 [M-1]

Стадія 5

4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

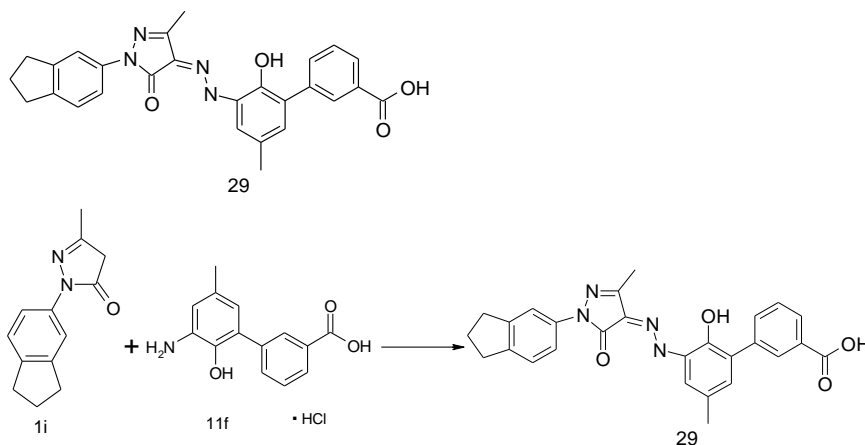
4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонову кислоту 28e (170 мг, 0,57 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,9 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,7 мл водного нітриту натрію (43 мг, 0,63 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (116 мг, 0,51 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та після цього 15 мл води додавали до залишок на фільтрі. Охолоджуючи на бані з льодом, суміш встановлювали на рівні рН 2~3 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі промивали етилацетатом та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 28 (13 мг, вихід 5,5 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 456,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,78 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 7,13 (м, 2H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,68 (ш, 1H), 13,73 (ш, 1H)

Приклад 29

5 2'-Гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота



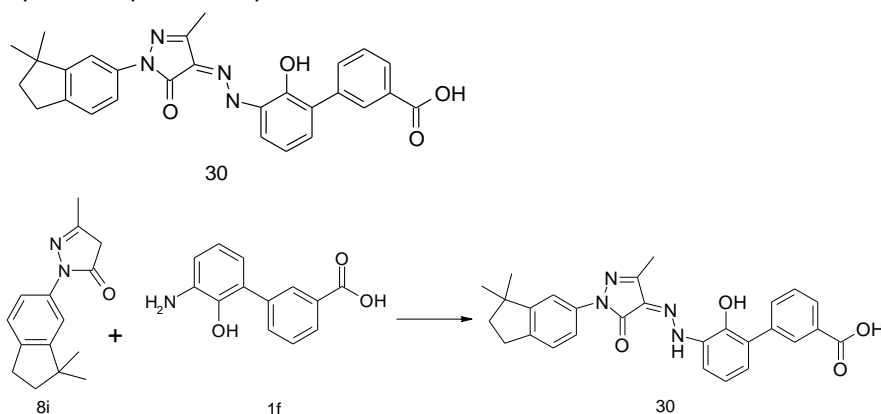
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (346 мг, 1,07 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (5 мл, 2 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого додавали 2 мл водного нітриту натрію (81 мг, 1,17 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 30 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (229 мг, 1,07 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 5 мл етанолу. Суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етанолом. Фільтрат виливали у суміш льоду та води. рН отриманої суміші встановлювали на рівні 4 концентрованою хлорводневою кислотою для утворення осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали тричі етилацетатом, та після цього висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-3'-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гіdraзино]-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 29 (75 мг, вихід 15 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 467,2 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,01 (м, 2H), 2,35 (м, 6H), 2,88 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,70 (м, 5H), 8,02 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 9,42 (ш, 1H), 13,03 (ш, 1H), 13,77 (с, 1H)

Приклад 30

25 3'-[N'-(1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-drazzino]-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (310 мг, 1,0 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,4 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (73 мг, 1,05 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 10 хв., послідовно додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (218 мг, 0,9 ммоль), бікарбонат натрію (1,26 г, 15 ммоль) та 4,4 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 20 мл води та після цього розчиняли у 20 мл води. Охолоджуючи на бані з льодом,

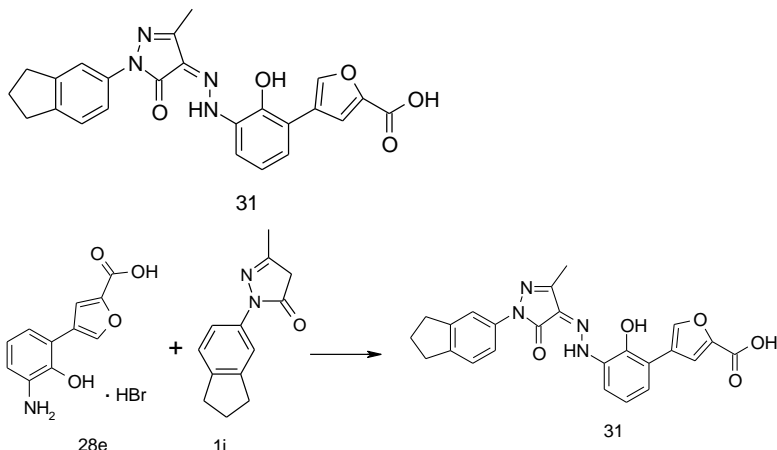
pH суміші встановлювали на рівні < 5 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 30 (500 мг, вихід 94 %) як жовтої твердої речовини.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,24 (м, 6H), 1,92 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,86 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (м, 3H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,68 (с, 1H)

Приклад 31

10 4-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонова кислота



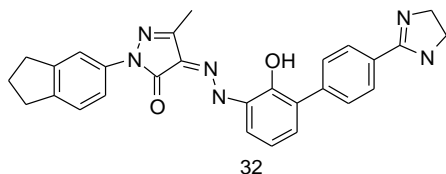
Гідробромід 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 28e (170 мг, 0,57 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,9 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,7 мл водного нітриту натрію (43 мг, 0,63 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (109 мг, 0,51 ммоль). pH суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 15 мл води додавали до залишку на фільтрі. Охолоджуючи на бані з льодом, pH суміші встановлювали на рівні 2~3 концентрованою хлорводневою кислотою, фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом, та після цього висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти 31 (83 мг, вихід 36,7 %) як чорної твердої речовини.

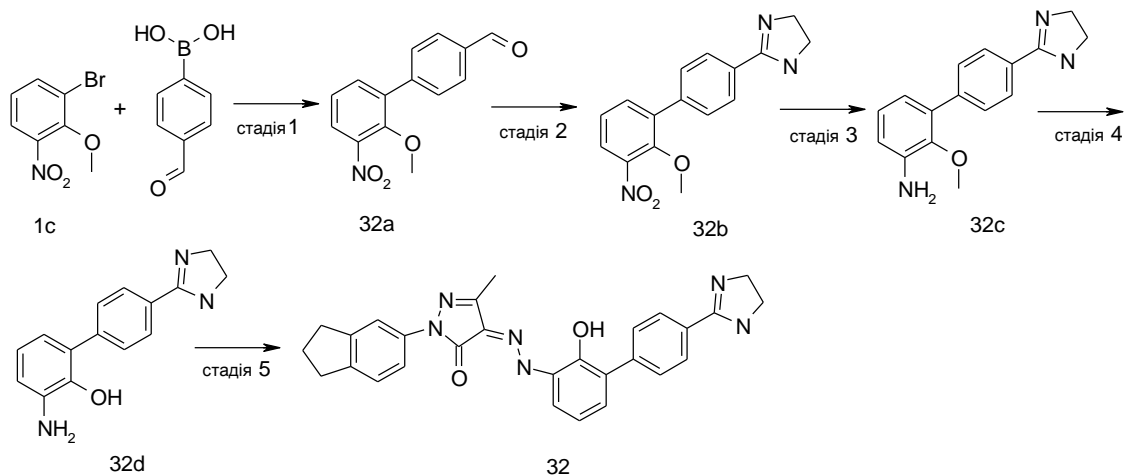
MC m/z (ESI): 442,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,08 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,89 (м, 4H), 7,13 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 13,22 (ш, 1H), 13,74 (с, 1H)

Приклад 32

4-{[4'-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-гідрокси-біфеніл-3-іл]-гідразино}-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он





## Стадія 1

## 3'-Нітро-2'-метокси-біфеніл-4-карбальдегід

До розчину 60 мл 1,4-діоксану та 10 мл води додавали 4-формілфенілборонову кислоту (3,0 г, 0,02 моль), після чого додавали 1-бром-2-метокси-3-нітро-бензол 1с (4,64 г, 0,02 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (1,15 г, 1 ммоль) та карбонат натрію (4,24 г, 0,04 моль). При закінченні додавання, суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-нітро-2'-метокси-біфеніл-4-карбальдегіду 32а (4,1 г, 80,4 %) як жовтої твердої речовини.

## Стадія 2

## 2-(2'-Метокси-3'-нітро-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазол

До розчину 3'-нітро-2'-метокси-біфеніл-4-карбальдегіду 32а (4,0 г, 15,5 ммоль) у 40 мл дихлорметану перемішуючи, охолоджуючи на бані з льодом, додавали 1,2-діаміноетан (981 мг, 16,3 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом ще 0,5 годин, додавали 1-бром-піролідін-2,5-діон (2,91 г, 16,33 ммоль). При закінченні додавання, баню з льодом видалили. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-[(2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазолу 32b (4,0 г, 86,9 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 298,1 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,11 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,89 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 8,0 Гц, J<sub>2</sub> = 1,6 Гц), 7,87 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,79 (1H, м), 7,49 (1H, т, J = 8,0 Гц), 4,04 (4H, м), 3,47 (3H, с)

## Стадія 3

## 2-(2'-Метокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазол

До розчину 2-[(2'-метокси-3'-нітро-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазолу 32b (1,5 г, 5,05 ммоль) у 30 мл метанолу перемішуючи, додавали форміат амонію (1,28 г, 20,2 ммоль), після чого паладій на вугіллі (200 мг). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2'-метокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазолу 32с (1,1 г, 81,5 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 268,2 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,42 (2H, с), 7,96 (2H, д, J = 8,0 Гц), 6,89 (1H, т, J = 7,6 Гц), 6,75 (1H, м), 6,54 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 8,0 Гц, J<sub>2</sub> = 1,6 Гц), 3,80 (4H, м), 3,47 (3H, с)

## Стадія 4

## 2-(2'-Гідрокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазол

2-(2'-Метокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1Н-імідазол 32с (1,1 г, 4,1 ммоль) розчиняли у 50 мл дихлорметану при кімнатній температурі, після чого додавали розчин триброміду бору у дихлорметані (1 N, 16,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та після



цього гасили метанолом. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у 10 мл етилацетату та перемішували протягом 30 хв. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом (5 мл×2) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2'-гідрокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1H-імідазолу 32d (900 мг, 89,6 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 254,3 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,23 (2H, м), 7,01 (2H, т, J = 6,8 Гц), 6,65 (1H, м), 6,62 (1H, дд, J = 8,0 Гц, J<sub>2</sub> = 1,6 Гц), 6,36 (1H, т, J = 7,6 Гц), 4,03 (4H, м)

Стадія 5

4-([4'-(4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-гідрокси-біфеніл-3-іл]-гідразоно)-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

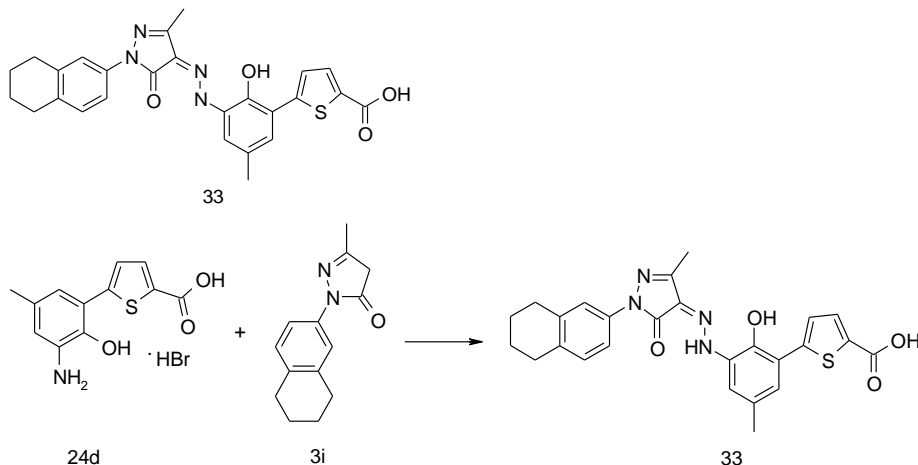
2-(2'-Гідрокси-3'-аміно-біфеніл-4-іл)-4,5-дигідро-1H-імідазол 32d (334 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,7 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (214 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 5 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 30 мл води додавали до залишку на фільтрі. Після ретельного змішування, рН суміші встановлювали на рівні 4 концентрованою хлорводневою кислотою для утворення осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-([4'-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-гідрокси-біфеніл-3-іл]-гідразоно)-2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 32 (145 мг, вихід 30,3 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 476,9 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,02 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,87 (м, 4H), 4,00 (с, 4H), 6,88 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,90 (м, 5H), 8,18 (с, 1H)

Приклад 33

5-(2-Гідрокси-5-метил-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



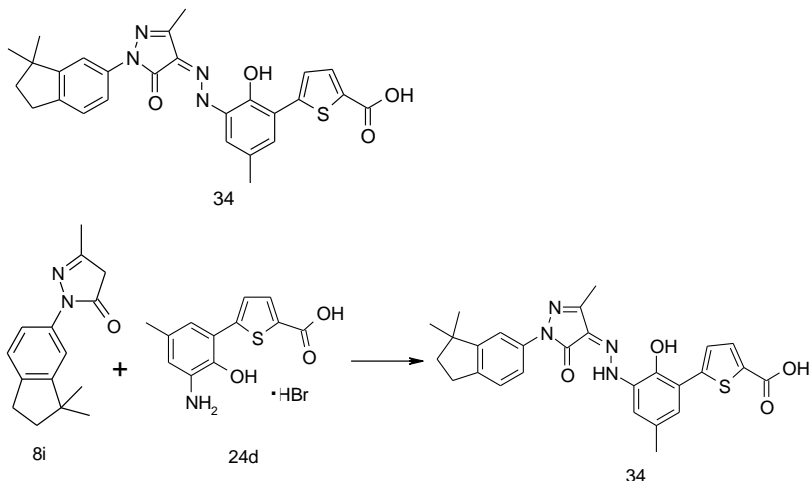
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24d (366 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (228 мг, 1 ммоль), бікарбонат натрію (1,4 г, 16,67 ммоль) та 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 30 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3-4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-5-метил-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 33 (88 мг, вихід 18,09 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 486,7 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,75 (м, 4Н), 2,31 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н), 2,73 (м, 4Н), 7,12 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,63 (м, 3Н), 7,74 (д,  $J = 3,6$  Гц, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 13,07 (ш, 1Н), 13,70 (с, 1Н)

## Приклад 34

- 5 5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



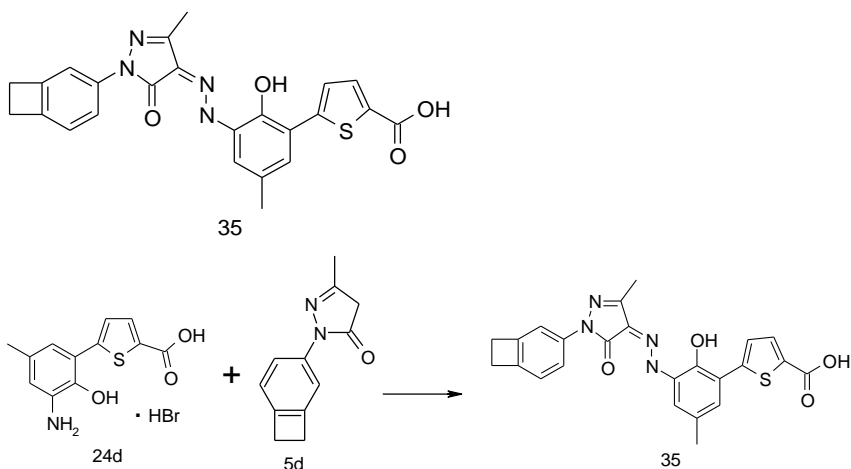
- 10 Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24d (366 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 8i (242 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. При закінченні додавання, баню з льодом видалили.
- 15 Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 30 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 34 (308 мг, вихід 61,4 %) як червоної твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 500,8 [M-1]

- 25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,25 (с, 6Н), 1,93 (м, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,38 (с, 3Н), 2,87 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2Н), 7,27 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1Н), 7,40 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1Н), 7,53 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1Н), 7,65 (м, 1Н), 7,71 (м, 2Н), 7,74 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1Н), 9,82 (ш, 1Н), 13,06 (с, 1Н), 13,71 (ш, 1Н)

## Приклад 35

- 5-(3-{N'-[1-(Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



- 30 Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 24d (366 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш

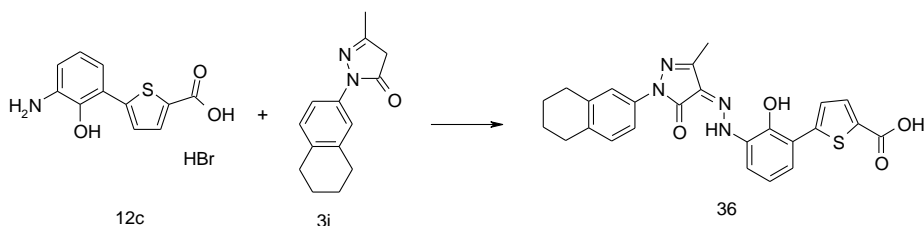
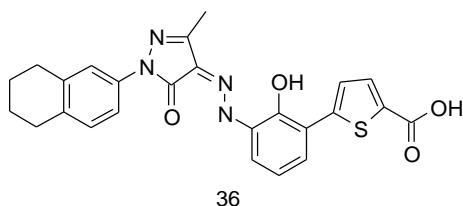
реагувала протягом 20 хв., додавали 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 5d (200 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Потім баню з льодом видалили та реакційну суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 30 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі промивали 6 мл дихлорметану та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{3-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-5-метил-феніл}-тіофен-2-карбонової кислоти 35 (306 мг, вихід 66,5 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 459,2 [M-1]

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,33 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н), 3,16 (м, 4Н), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,62 (м, 2Н), 7,73 (м, 2Н)

Приклад 36

5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



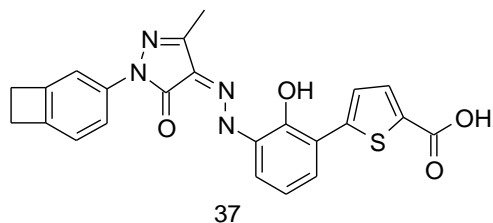
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12с (351 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (228 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію. Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакцію нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 30 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 36 (30 мг, вихід 6,3 %) як червоної твердої речовини.

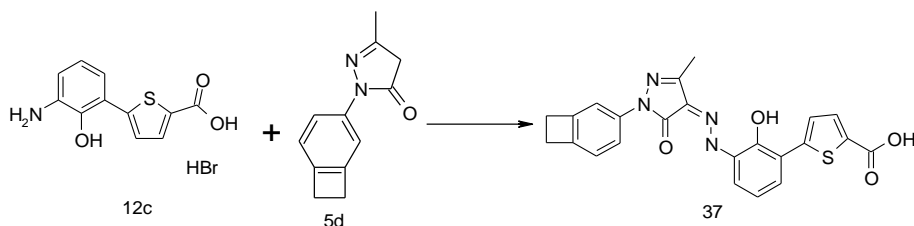
МС m/z (ESI): 472,8 [M-1]

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,74 (м, 4Н), 2,30 (с, 3Н), 2,73 (м, 4Н), 7,12 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,17 (м, 1Н), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,62 (м, 3Н), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,74 (д, J = 4,0 Гц, 1Н)

Приклад 37

5-{3-[N'-(1-Біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-2-гідрокси-феніл}-тіофен-2-карбонова кислота





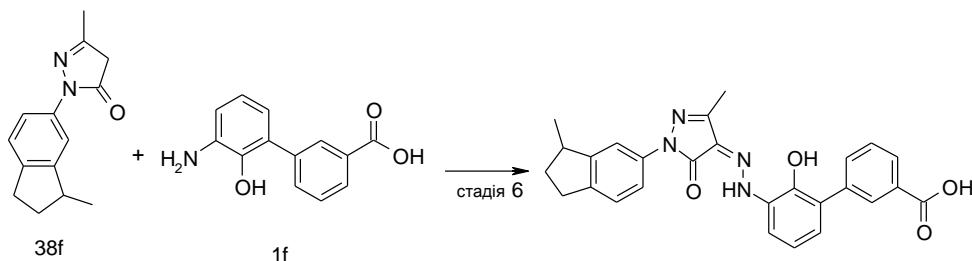
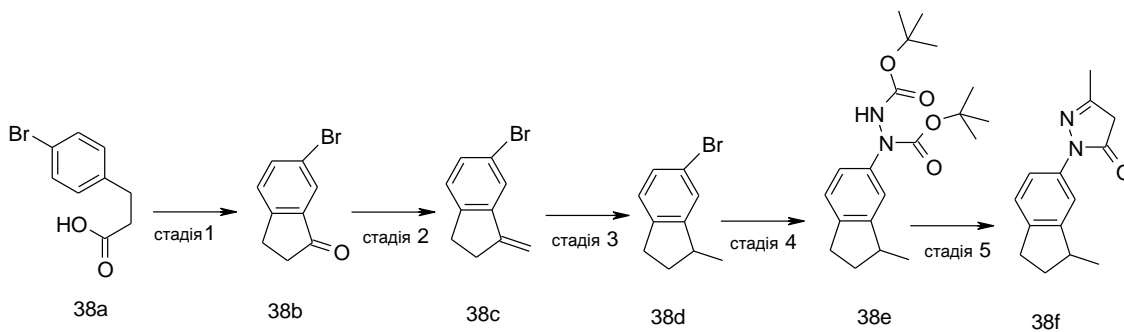
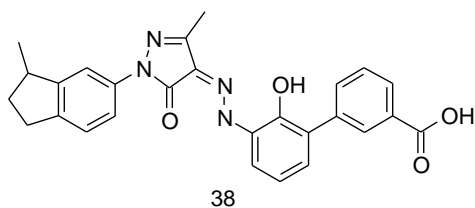
5-(3-Аміно-2-гідрокси-фєніл)-тієфєн-2-карбонову кислоту 12с (298 мг, 0,94 ммоль) розчиняли у 3,1 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,3 мл водного нітриту натрію (72 мг, 1,04 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєніл-3-їл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 5d (170 мг, 0,85 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію. Отримані бульбашки гасили 2 мл етанолу. Суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 30 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{3-[N'-(1-біцикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триєн-3-їл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-їлідєн)-гідразино]-2-гідрокси-фєніл}-тієфєн-2-карбонової кислоти 37 (57 мг, вихід 15,01 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 444,5 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,31 (с, 3H), 3,15 (м, 4H), 7,15 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H)

Приклад 38

2'-Гідрокси-3'-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-їл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-їлідєн]-гідразино}-біфєніл-3-карбонова кислота



Стадія 1

6-Бром-індан-1-он

До 250 мл колби додавали 3-(4-бром-фєніл)-пропіонову кислоту 38а (20,6 г, 90 ммоль, ABCR) та висушували in vacuo протягом 20 хв., після чого додавали 110 мл безводного дихлорметану в атмосфері азоту, та після цього додавали тіонілхлорид (20 мл, 276 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш концентрували

при пониженому тиску щоб видалити більшу частину розчинника, після чого додавали 100 мл дихлорметану, та після цього додавали трихлорид алюмінію (24,5 г, 25,8 ммоль). Утворений газ випускали. Суміш нагрівали до температури кипіння та перемішували протягом ночі. Суміш виливали у 200 г льоду з метою утворення значної кількості осаду та фільтрували крізь

5

силікагель. Фільтрат відділяли та водний шар екстрагували 30 мл дихлорметану. Об'єднані

органічні екстракти висушували над безводним сульфатом магнію та концентрували при

пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-індан-1-ону 38b (18,34 г,

вихід 96,6 %) як жовтої твердої речовини.  
 МС m/z (ESI): 210 [M-1]  
 Стадія 2  
 6-Бром-1-метилєн-індан  
 Метилтрифєнілбромід фосфору (4,56 г, 12,76 ммоль) розчиняли у 25 мл тетрагідрофурану,

10

після чого додавали трет-бутоксид калію (1,5г, 13,4 ммоль). При закінченні додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хв. та використовували у наступній реакції.  
 6-Бром-індан-1-он 38b (898 мг, 4,25 ммоль) розчиняли у 5 мл тетрагідрофурану перемішуючи, після чого додавали вищезгадану суміш. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години перед гасінням, яке здійснювали шляхом додавання 25 мл води. Суміш екстрагували дихлорметаном (25 мл×4). Об'єднані органічні екстракти

15

промивали насиченим сольовим розчином (10 мл×2), висушували над безводним сульфатом

натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-

1-метилєн-індану 38с (830 мг, вихід 93,4 %) як жовтої олії.  
 МС m/z (ESI): 208 [M-1]  
 Стадія 3  
 6-Бром-1-метил-індан  
 6-Бром-1-метилєн-індан 38с (4,91 г, 23,5 ммоль) розчиняли у етилацетаті, після чого

20

додавали паладій на вугіллі (0,98 г). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 4 годин в атмосфері водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-1-метил-індану 38d (3,11г, вихід 62,7 %) як безбарвної олії.

25

МС m/z (ESI): 209,8 [M-1]  
 Стадія 4  
 Ди-трет-бутил 1-(3-метил-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

н-Бутиллітію (8,6 мл, 13,76 ммоль) додавали до тригорлої колби в атмосфері аргону. Охолоджуючи на сухій бані лід-ацетон, перемішуючи послідовно додавали 8 мл тетрагідрофурану, 6-бром-1-метил-індан 38d (1,32 г, 6,26 ммоль). Реакційна суміш реагувала на сухій бані лід-ацетон протягом 2 годин, після чого краплями додавали розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату (1,87 г, 8,14 ммоль) у 10 мл тетрагідрофурані. Суміш перемішували протягом ще 30 хв. та баню з ацетоном видаляли. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 20 годин. Реакцію гасили шляхом додавання 20 мл насиченого хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом (25 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (10 мл×2), висушували над безводним сульфатом натрію,

30

фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки ди-трет-бутил 1-(3-метил-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилату 38е (1,05 г, вихід 46,7 %) як жовтої олії.

35

МС m/z (ESI): 362,6 [M+1]  
 Стадія 5  
 5-Метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он

Ди-трет-бутил 1-(3-метил-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 38е (1,05 г, 2,9 ммоль) розчиняли у 16 мл суміші розчинників з етанолу та води (о:о=5:3) перемішуючи, після чого додавали етилацетоацетат (0,377 мл, 2,9 ммоль) та 1,45 мл 6 N хлорводневої кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником та залишали реагувати 1,5 години в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до кімнатної температури та суміш концентрували при пониженому тиску щоб видалити етанол. Водний шар екстрагували дихлорметаном (15 мл×3). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-

40

дигідро-піразол-3-ону 38f (103 мг, вихід 15,6 %) як жовтої олії.

45

50

55

60

МС m/z (ESI): 229,3 [M+1]

Стадія 6

2'-Гідрокси-3'-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота

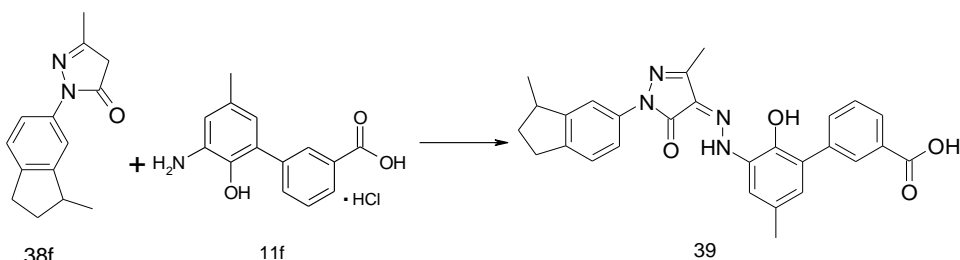
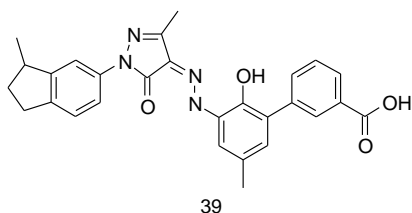
Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (344 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль) та 5-метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 38f (228 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 30 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі висушували та після цього додавали 10 мл суміші розчинників дихлорметан/метанол (о:о = 50:1). При закінченні додавання, суміш перемішували протягом 1 години. Після цього суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали дихлорметаном (2 мл×3) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-3'-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 38 (300 мг, вихід 64,1 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 466,9 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (м, 3H), 1,58 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,80 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 7,13 (м, 2H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (м, 3H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,69 (ш, 1H), 13,06 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

Приклад 39

2'-Гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонова кислота



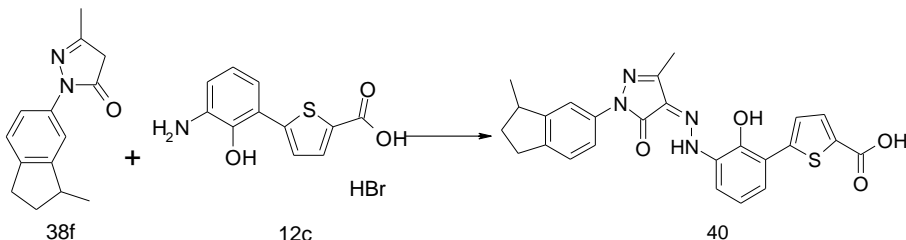
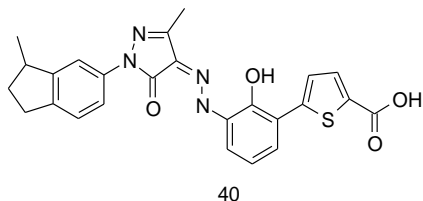
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (360 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 38f (228 мг, 1,0 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 30 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували після чого додавали 10 мл дихлорметану. Суміш перемішували протягом години та фільтрували. Осад на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 2'-гідрокси-5'-метил-3'-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-біфеніл-3-карбонової кислоти 39 (240 мг, вихід 49,8 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 480,9 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,29 (м, 3H), 1,56 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,80 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,61 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 9,40 (ш, 1H), 13,03 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

## Приклад 40

5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



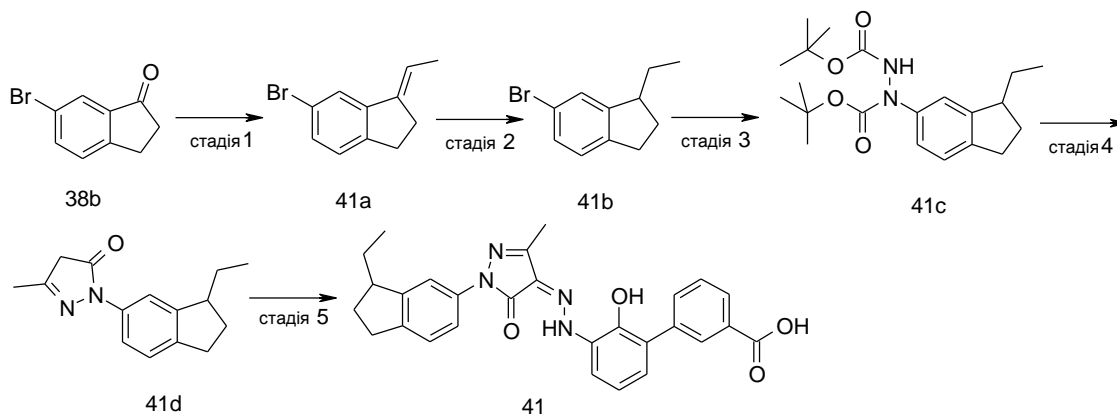
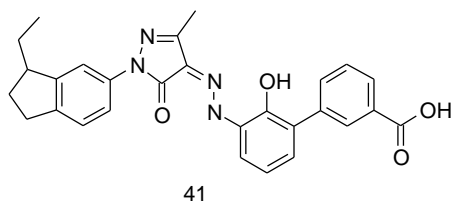
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12с (351 мг, 1,11 ммоль) розчиняли у 3,7 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 38f (228 мг, 1 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію. Потім утворені бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 30 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували, та після цього очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 40 (90 мг, вихід 19,0 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 472,8 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,26 (м, 3H), 1,58 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,82 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 7,16 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,70 (м, 5H), 10,09 (ш, 1H), 13,71 (ш, 1H)

## Приклад 41

3'-{N'-[1-(3-Етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



## Стадія 1

6-Бром-1-етиліден-індан

(Етил)трифенілбромід фосфору (14,5 г, 39,1 ммоль) розчиняли у 75 мл тетрагідрофурану, після чого додавали трет-бутоксид калію (5,29 г, 47,3 ммоль) при кімнатній температурі. При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували протягом години. Розчин 6-бром-індан-1-ону 38b (3,39 г, 18,6 ммоль) у 25 мл тетрагідрофурану додавали до вищевказаної суміші та суміш перемішували протягом ще однієї години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію гасили 150 мл води та після цього суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл×4). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (45 мл×2), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-1-етиліден-індану 41a (3,07 г, 74 %) як жовтої олії.

МС m/z (ESI): 221,8 [M-1]

Стадія 2

6-Бром-1-етил-індан

6-Бром-1-етиліден-індан 41a (3,07 г, 13,7 ммоль) розчиняли у 80 мл етилацетату після чого додавали паладій на вугіллі (0,61 г) при кімнатній температурі. Суміш гідрували протягом 5 годин у реакторі для гідрування при 3 атм. водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладій на вугіллі, та залишок на фільтрі промивали етилацетатом (10 мл×3). Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-1-етил-індану 41b (2,75 г, 88,7 %) як світло-жовтої олії.

МС m/z (ESI): 224 [M-1]

Стадія 3

Ди-трет-бутил 1-(3-етил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

Охолоджуючи на сухій крижаній бані з ацетонітрилом, розчин 6-бром-1-етил-індану 41b (2,52 г, 11,2 ммоль) у 15 мл тетрагідрофурану краплями додавали до розчину т-бутиллітію у циклогексані (18,1 мл, 1,3 N) в атмосфері аргону. При закінченні додавання, суміш перемішували протягом 2 годин на сухій бані лід-ацетон. Розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату у 15 мл тетрагідрофурану краплями додавали до вищевказаної суміші при тій самій температурі. При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували протягом ще 1,5 годин на сухій бані лід-ацетон. Потім суху баню з льодом з етанолом видаляли. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили шляхом додавання 25 мл насиченого хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки ди-трет-бутил 1-(3-етил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилату 41c (3,43 г, 81,5 %) як коричневої олії.

Стадія 4

2-(3-Етил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

Ди-трет-бутил 1-(3-етил-2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 41c (3,43 г, 9,1 ммоль) розчиняли у 50 мл суміші розчинників етанол/вода (о:о=3:2), після чого додавали етиловий естер 3-оксо-бутанової кислоти (1,18 г, 9,1 ммоль) та 4,55 мл хлорводневої кислоти (6 N). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником та залишали реагувати протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску щоб видалити етанол та після цього екстрагували дихлорметаном (15 мл×3). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(3-етил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 41d (0,712 г, 39,8 %) як жовтої олії.

МС m/z (ESI): 243,2 [M+1]

Стадія 5

3'-{N'-[1-(3-Етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота

Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (285 мг, 0,92 ммоль) розчиняли у 3,1 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (70 мг, 1,01 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(3-етил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 41d (200 мг, 0,83 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом



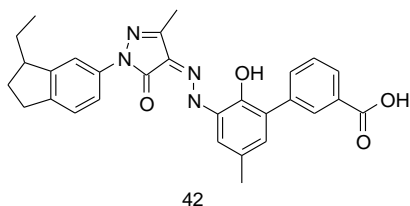
натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(3-етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 41 (145 мг, вихід 36,4 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 480,9 [M-1]

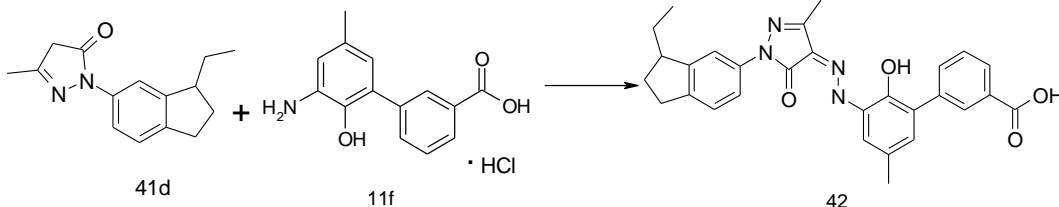
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,95 (м, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,92 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 13,04 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

Приклад 42

3'-{N'-[1-(3-Етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонова кислота



42



41d

11f

42

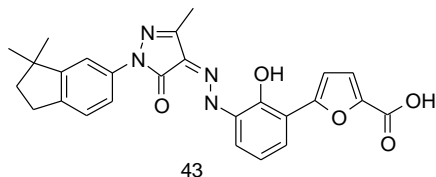
Гідрохлорид 3'-аміно-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 11f (298 мг, 0,92 ммоль) розчиняли у 3,1 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,2 мл водного нітриту натрію (70 мг, 1,01 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-(3-етил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 41d (200 мг, 0,83 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 20 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(3-етил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-5'-метил-біфеніл-3-карбонової кислоти 42 (290 мг, вихід 70,7 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 494,9 [M-1]

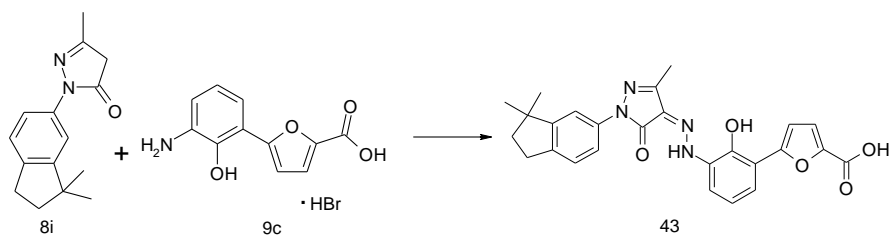
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 0,95 (м, 3H), 1,43 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,92 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,60 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 13,03 (с, 1H), 13,76 (с, 1H)

Приклад 43

5-(3-{N'-[1-(3,3-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота



43



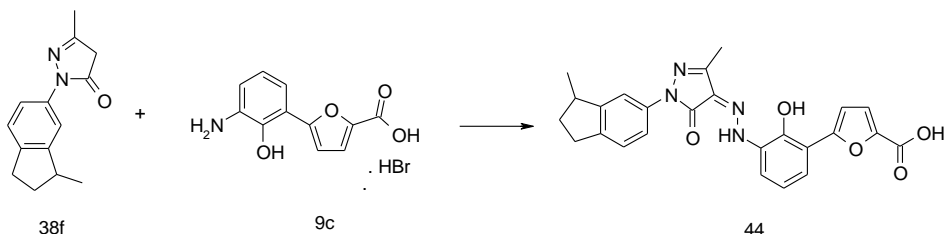
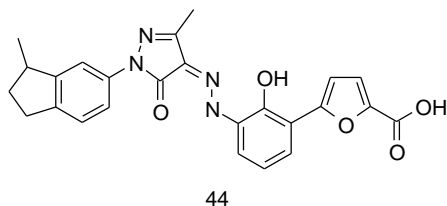
Гідробромід 5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (333 мг, 1,1 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,7 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 2-(3,3-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідропіразол-3-он 8і (242 мг, 1,0 ммоль), бікарбонат натрію (1,4 г, 16,67 ммоль) та 3 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 20 мл води додавали до залишку на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-{N'-[1-(3,3-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 43 (190 мг, вихід 40,3 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 470,9 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26 (с, 6H), 1,92 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,86 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,37 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,71 (м, 3H), 9,99 (ш, 1H), 13,15 (ш, 1H), 13,74 (ш, 1H)

Приклад 44

5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонова кислота



Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (333 мг, 1,1 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3,7 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,5 мл водного нітриту натрію (85 мг, 1,22 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 5-метил-2-(3-метил-індан-5-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он 38с (228мг, 1,0 ммоль), бікарбонат натрію (1,4 г, 16,67 ммоль) та 3 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 20 мл води додавали до залишок на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-1-(3-метил-індан-5-іл)-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 44 (110 мг, вихід 24,0 %) як червоної твердої речовини.

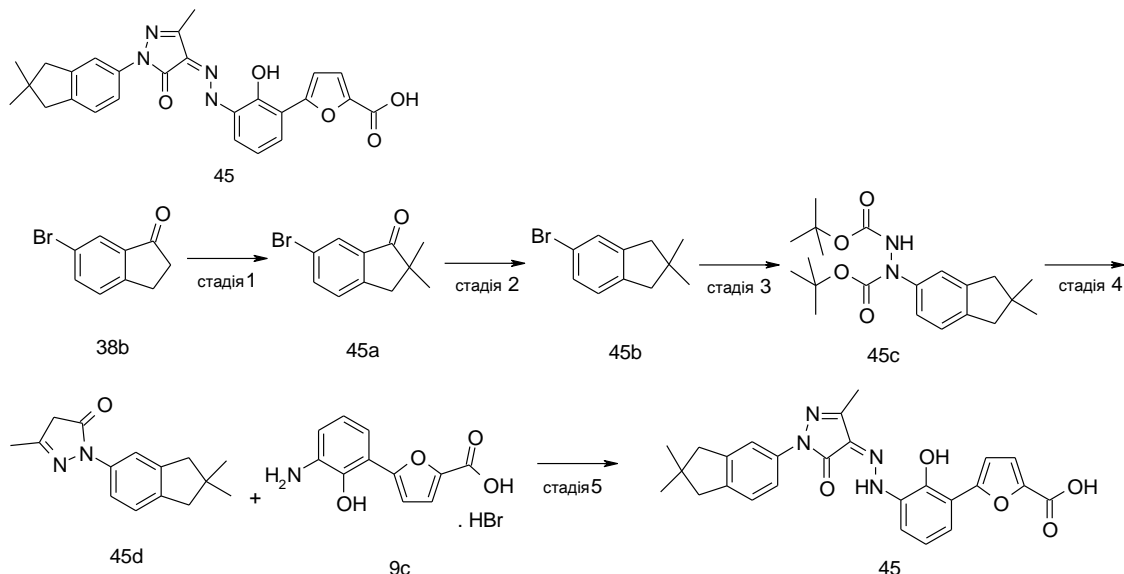
МС m/z (ESI): 457,0 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (м, 3H), 1,59 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,84 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 7,14 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (м, 3H) 9,96 (ш, 1H) 13,75 (ш, 1H)

Приклад 45

5-(3-{N'-[1-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-2-

гiдрокси-фенiл)-фуран-2-карбонова кислота



## Стадія 1

## 5 6-Бром-2,2-диметил-індан-1-он

6-Бром-індан-1-он 38b (6,02 г, 28,5 ммоль) та йодометан (4,4 мл, 70 ммоль) розчиняли у 200 мл сухого тетрагідрофурану. Після того як суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., додавали гідрид натрію (2,73 г, 68,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Реакцію гасили 150 мл води та після цього екстрагували етилацетатом (150 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 6-бром-2,2-диметил-індан-1-ону 45a (5,36 г, вихід 78,6 %) як коричневу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,918 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,725 (дд,  $J_1 = 8$  Гц,  $J_2 = 2$  Гц, 1H), 7,352 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 2,979 (с, 2H), 1,273 (с, 6H)

## Стадія 2

## 5-Бром-2,2-диметил-індан

6-Бром-2,2-диметил-індан-1-он 45a (7,23 г, 30,3 ммоль) розчиняли у 150 мл трифтороцтової кислоти, після чого додавали триетилсилан (12,1 мл, 75,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та після цього гасили шляхом додавання води. Суміш концентрували при пониженому тиску щоб видалити трифтороцтову кислоту. Суміш підлугувували насиченим водним бікарбонатом натрію та після цього екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-бром-2,2-диметил-індану 45b (14 г) як безбарвної олії, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,335 (с, 1H), 7,281 (д,  $J = 8$  Гц, 1H), 7,063 (с,  $J = 8$  Гц, 1H), 2,749 (с, 2H), 2,702 (с, 2H), 1,188 (с, 6H)

## Стадія 3

## Ди-трет-бутил 1-(2,2-диметил-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат

5-Бром-2,2-диметил-індан 45b (2,4 г, 10,7 ммоль) розчиняли у 20 мл сухого тетрагідрофурану. Охолоджуючи на сухій крижаній бані з етанолом до  $-78^\circ\text{C}$ , краплями додавали н-бутиллітію (12,1 мл, 30,2 ммоль). При закінченні додавання, суміш перемішували протягом 2 годин. Розчин ди-трет-бутил азодикарбоксилату (3,27 г, 14,2 ммоль) у 20 мл сухого тетрагідрофурану додавали до вищевказаної суміші. Реакційна суміш реагувала при тій самій температурі протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили шляхом додавання 50 мл води. Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки ди-трет-бутил 1-(2,2-диметил-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилату 45с (2,68 г, вихід 66,8 %) як жовтої олії.

#### Стадія 4

#### 5 2-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он

Ди-трет-бутил 1-(2,2-диметил-1Н-інден-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат 45с (3,3 г, 8,78 ммоль) розчиняли у 12 мл оцтової кислоти, після чого додавали 6 мл трифтороцтової кислоти та метиловий естер 3-оксо-бутанової кислоти (1,5 мл, 13,8 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок розводили 30 мл води та 30 мл етилацетату. Після ретельного змішування, відділений органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2,2-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-ону 45d (464 мг, вихід 22,1 %) як жовтої олії.

МС m/z (ESI): 243,3 [M+1]

#### Стадія 5

#### 20 5-(3-{N'-[1-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

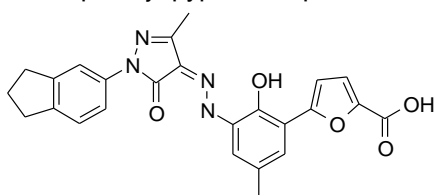
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 9с (150 мг, 0,5 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,7 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,6 мл водного нітриту натрію (38 мг, 0,55 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 2-(2,2-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 45d (109 мг, 0,45 ммоль), бікарбонат натрію (630 мг, 7,5 ммоль) та 1 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 15 мл води додавали до залишок на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі промивали етилацетатом (1 мл×3) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-{N'-[1-(2,2-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 45 (67 мг, вихід 31,6 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 470,7 [M-1]

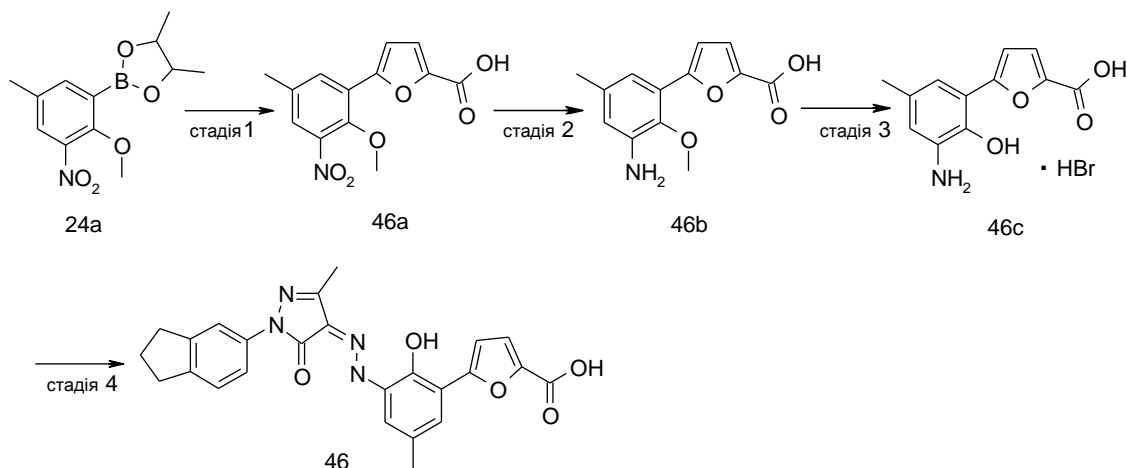
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,13 (с, 6Н), 2,32 (с, 3Н), 2,70 (м, 4Н), 7,14 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,21 (м, 2Н), 7,36 (д, J = 3,6 Гц, 1Н), 7,54 (м, 1Н), 7,62 (м, 1Н), 7,69 (м, 2Н)

#### Приклад 46

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-фуран-2-карбонова кислота



46



## Стадія 1

## 5-(3-Нітро-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

До розчину суміші розчинників з 30 мл 1,4-діоксану та 15 мл води додавали 2-(2-метокси-5-метил-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,20діоксборолан 24a (3,1 г, 7,5 ммоль), після чого додавали 5-бромфуран-2-карбонову кислоту (1,3 г, 6,8 ммоль), тетракіс (трифенілфосфін)паладію (0,43 г, 0,4 ммоль) та карбонат натрію (1,6 г, 15,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат промивали етилацетатом та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок розводили 50 мл води та рН встановлювали на рівні 3 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі промивали етилацетатом та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-нітро-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 46a (522 мг, 29 %) як жовтої твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 275,7 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  13,31 (1H, ш), 7,90 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,39 (1H, д,  $J = 3,2$  Гц), 7,16 (1H, д,  $J = 3,6$  Гц), 3,80 (3H, с), 2,42 (3H, с)

## Стадія 2

## 5-(3-Аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонова кислота

5-(3-Нітро-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонову кислоту 46a (410 мг, 1,48 ммоль) розчиняли у 28 мл етилацетату, після чого додавали 61 мг паладію на вугіллі та форміат амонію (658 мг, 10,44 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували, щоб видалити паладій на вугіллі. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(3-аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 46b (356 мг, вихід 97,3 %) як білої твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 246,0 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,18 (1H, с), 6,98 (1H, м), 6,80 (1H, с), 6,56 (1H, с), 3,62 (3H, с), 2,20 (3H, с)

## Стадія 3

## Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти

5-(3-Аміно-2-метокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонову кислоту 46b (248 мг, 1 ммоль) розчиняли у 20 мл дихлорметану, після чого краплями додавали розчин триброміду бору у дихлорметані (3 мл, 1 ммоль/л). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок промивали етилацетатом (50 мл×3) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 46c (172 мг, вихід 54,7 %) як білої твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 231,8 [M-1]

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,46 (1H, м), 7,34 (1H, м), 7,10 (2H, м), 2,31 (3H, с)

## Стадія 4

5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-фуран-2-карбонова кислота

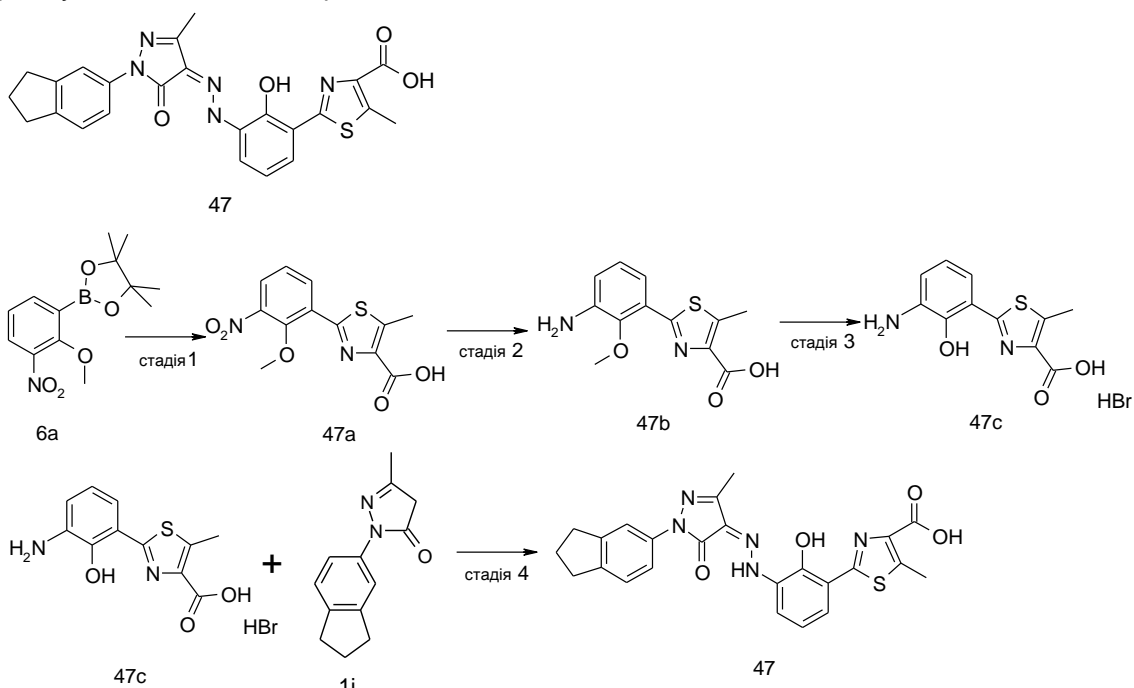
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 46с (219 мг, 0,70 ммоль) розчиняли у 2,3 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,0 мл водного нітриту натрію (53 мг, 0,77 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., послідовно додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (134 мг, 0,63 ммоль), бікарбонат натрію (878 мг, 10,45 ммоль) та 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою охолоджуючи на бані з льодом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали 6 мл дихлорметану та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-5-метил-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти 46 (170 мг, вихід 59,2 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 456,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,05 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,88 (м, 4H), 7,13 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H)

Приклад 47

2-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота



Стадія 1

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6a (1,7 г, 6,08 ммоль), 2-бром-5-метил-тіазол-4-карбонову кислоту (900 мг, 4,05 ммоль), тетракіс (трифенілфосфін)паладію (233 мг, 0,2 ммоль) та карбонат натрію (1,29 г, 12,16 ммоль) розчиняли у 30 мл 1,4-діоксану. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 20 мл хлорводневої кислоти (1 N) та 30 мл етилацетату. Окремий органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з суміші розчинників етилацетату та гексану для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2-метокси-3-нітро-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонової кислоти 47a (310 мг, вихід 26 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 292,6 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,45 (ш, 1H), 8,58 (дд, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,71 (с, 3H)

Стадія 2

2-(2-Метокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонову кислоту 47a (300 мг, 1,02 ммоль) розчиняли у 15 мл метанолу, після чого додавали 30 мг паладій на вугіллі. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин в атмосфері водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладій на вугіллі та фільтрат концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-(2-метокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонової кислоти 47b (250 мг, вихід 92 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 262,8 [M-1]

Стадія 3

2-(2-Гідрокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота гідробромід

2-(2-Метокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонову кислоту 47b (280 мг, 0,94 ммоль) розчиняли у 5 мл броміду водню. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 80 °С. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 2-(2-гідрокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонової кислоти 47с (200 мг, вихід 64 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 262,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H)

Стадія 4

2-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-5-метил-тіазол-4-карбонова кислота

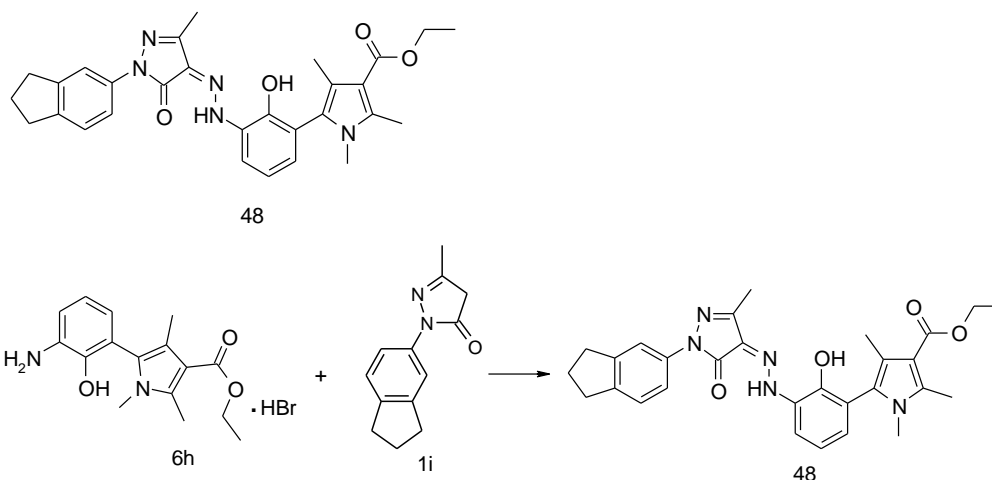
Гідробромід 2-(2-Гідрокси-3-аміно-феніл)-5-метил-тіазол-4-карбонової кислоти 47с (200 мг, 0,60 ммоль) розчиняли у 2 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,82 мл водного нітриту натрію (46 мг, 0,66 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (116 мг, 0,544 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 поступовим додаванням насиченого водного бікарбонату натрію (781 мг, 9,3 ммоль). Потім утворені бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали ВЕРХ для отримання вказаної у заголовку сполуки 2-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-5-метил-тіазол-4-карбонової кислоти 47 (195 мг, вихід 75,9 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 473,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 1,97 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,80 (м, 4H), 6,52 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (м, 4H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H)

Приклад 48

Етиловий естер 5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-1,2,4-триметил-1H-пірол-3-карбонової кислоти



Гідробромід етилового естеру 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-1,2,4-триметил-1H-пірол-3-карбонової кислоти 6h (180 мг, 0,66 ммоль) розчиняли у 2,2 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,8 мл водного нітриту натрію (50

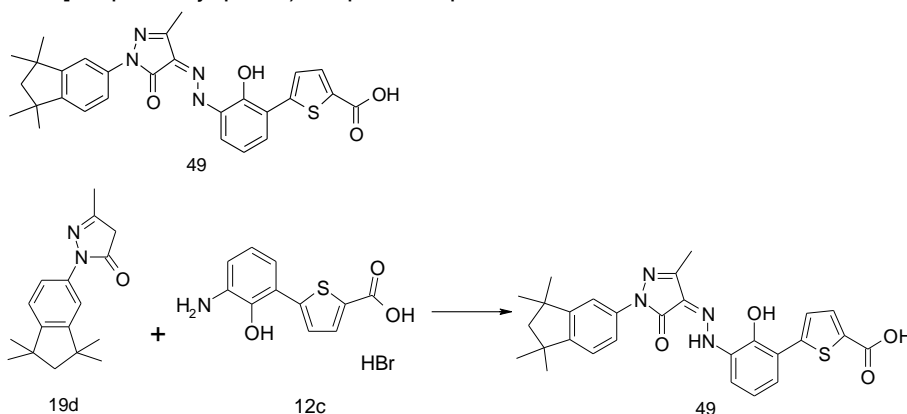
мг, 0,72 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (126 мг, 0,59 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію. Потім утворені бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у суміші з 20 мл хлорметану та 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш встановлювали на рівні рН 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Окремий органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки етилового естеру 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-1,2,4-триметил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти 48 (80 мг, вихід 25,8 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 514,0 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (м, 3H), 2,01 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,95 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 4,33 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 13,91 (ш, 1H)

Приклад 49

5-(2-Гідрокси-3-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

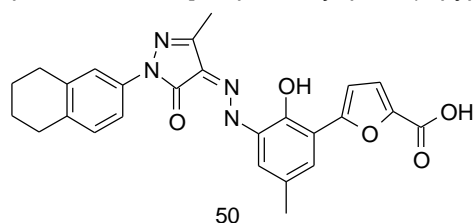


Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 12с (260 мг, 0,823 ммоль) розчиняли у 2,7 мл хлорводневої кислоти (1 N) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,1 мл водного нітриту натрію (62 мг, 0,91 ммоль). Після того як суміш перемішували протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 19d (200 мг, 0,74 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію. Потім утворені бульбашки гасили 2 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та залишали реагувати 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та 20 мл води додавали до залишок на фільтрі. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-[N'-(3-метил-5-оксо-1-(1,1,3,3-тетраметил-індан-5-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 49 (216 мг, вихід 56,5 %) як червоної твердої речовини.

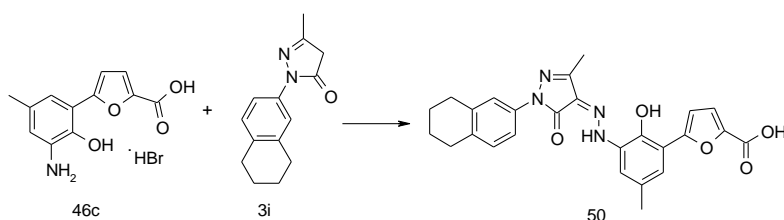
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (м, 12H), 1,93 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 7,19 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (м, 2H), 10,10 (с, 1H), 13,06 (ш, 1H), 13,72 (ш, 1H)

Приклад 50

5-(2-Гідрокси-5-метил-3-{N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино)-феніл)-фуран-2-карбонова кислота







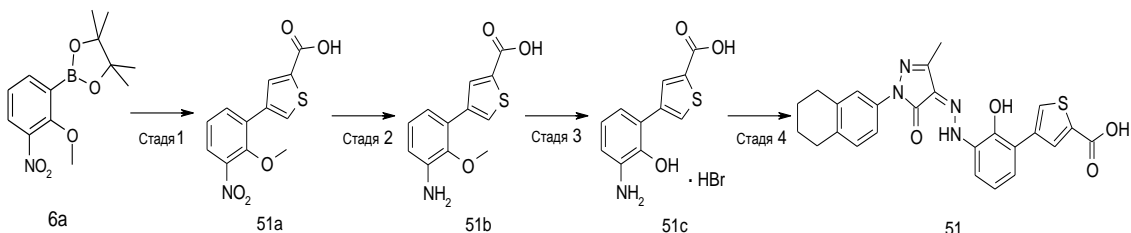
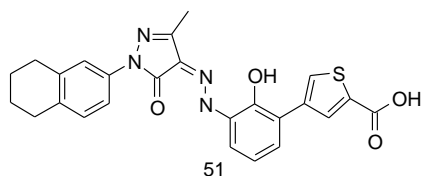
Гідробромід 5-(3-аміно-2-гідрокси-5-метил-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 46с (120 мг, 0,38 ммоль) розчиняли у 1,3 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,5 мл водного нітриту натрію (29 мг, 0,42 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он 3і (78 мг, 0,34 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-5-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідропіразол-4-іліден)-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 50 (56 мг, вихід 34,8 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 470,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (м, 4Н), 2,31 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 2,73 (м, 4Н), 7,13 (м, 2Н), 7,35 (м, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,62 (м, 2Н)

Приклад 51

4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідропіразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



Стадія 1

4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6а (0,81 г, 2,9 ммоль), 4-бром-тіофен-2-карбонову кислоту (0,3 г, 1,45 ммоль), тетракіс (трифенілфосфін)паладію (80 мг, 0,073 ммоль) та карбонат натрію (0,31 г, 2,9 ммоль) розчиняли у суміші розчинників з 20 мл 1,4-діоксану та 10 мл води. Реакцію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 0,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. рН суміші встановлювали на рівні 3 1 N хлорводневою кислотою та екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51а (0,54 г) як коричневої олії, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

МС m/z (ESI): 277,6 [M-1]

Стадія 2

4-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонову кислоту 51а (400 мг, 1,45 ммоль) розчиняли у 30 мл етилацетату, після чого додавали 100 мг паладію на вугіллі та форміат амонію (360 мг, 5,8 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладій на вугіллі та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у

заголовку сполуки 4-(3-аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51b (410 мг) як коричневої олії, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

МС m/z (ESI): 247,8 [M-1]

Стадія 3

5 Гідробромід 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти

Гідробромід 4-(3-аміно-2-метокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51b (360 мг, 1,45 ммоль) розчиняли у 5 мл дихлорметану, після чого краплями додавали трибромід бору (2,8 мл, 5,6 ммоль). Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили 5 мл метанолу. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 10 мл етилацетату та перемішували протягом 0,5 годин. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51c (80 мг, вихід 17,5 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 236,1 [M+1]

15 Стадія 4

4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота

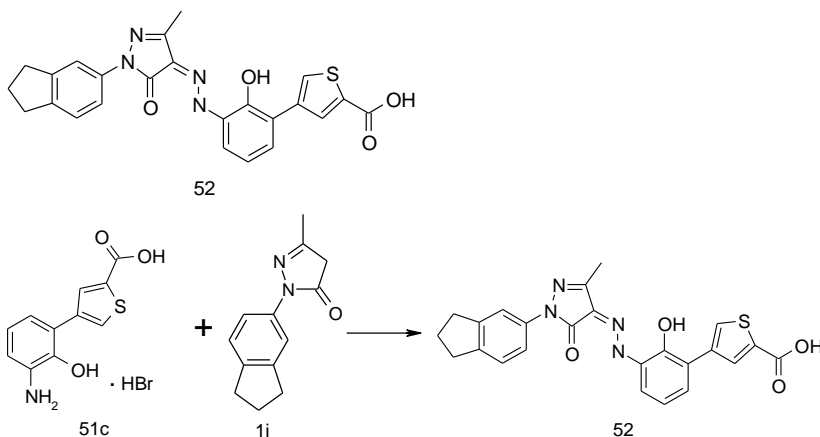
Гідробромід 4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51c (80 мг, 0,25 ммоль) розчиняли у 1 мл 1 N хлорводневої кислоти, охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,3 мл водного нітриту натрію (19 мг, 0,28 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (52 мг, 0,23 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та 4 мл етилацетату додавали до залишку на фільтрі. Отриману суміш перемішували протягом 2 годин та фільтрували, залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51 (11 мг, вихід 10,2 %) як чорної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 472,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,76 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,74 (м, 4H), 7,13 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,65 (м, 3H), 8,06 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 9,68 (с, 1H), 13,75 (с, 1H)

35 Приклад 52

4-(2-Гідрокси-3-{N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино}-феніл)-тіофен-2-карбонова кислота



40 Гідробромід 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти 51c (120 мг, 0,38 ммоль) розчиняли у 2,7 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,45 мл водного нітриту натрію (29 мг, 0,42 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (73 мг, 0,34 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Потім 5 мл етилацетату

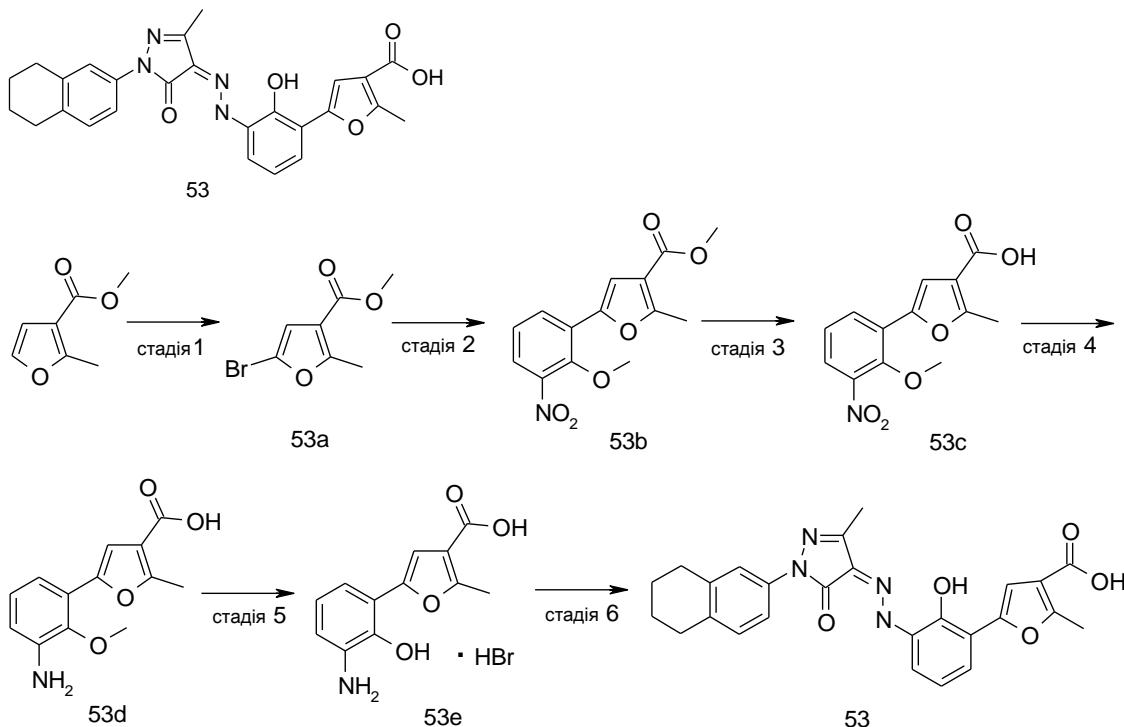
додавали до залишок на фільтрі та суміш перемішували протягом години. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-тіофен-2-карбонової кислоти 52 (45 мг, вихід 28,7 %) як жовтої твердої речовини.

5 МС m/z (ESI): 458,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,05 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,87 (м, 4H), 7,13 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 9,68 (с, 1H), 13,79 (с, 1H)

Приклад 53

10 5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота



Стадія 1

15 5-Бром-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти метиловий естер

Метиловий естер 2-метил-фуран-3-карбонової кислоти (2,0 г, 14,3 ммоль) розчиняли у толуолі, після чого додавали 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (10 мг, 0,06 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С на бані з льодом, після чого додавали N-бромсукцинімід (2,8 г, 15,7 ммоль). При закінченні додавання, баню з льодом видалили та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-бром-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53а (1,9 г, вихід 61 %) як безбарвної олії.

25 Стадія 2

Метиловий естер 5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3- карбонової кислоти

Метиловий естер 5-бром-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53а (0,65 г, 3,0 ммоль) та 2-(2-метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6а (1,0 г, 3,58 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (15 мл), після чого додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (173 мг, 0,15 ммоль) та карбонат натрію (636 мг, 6,0 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 100 °С протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53b (659 мг, вихід 75 %) як білої твердої речовини.

Стадія 3

5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота

Метилловий естер 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3- карбонової кислоти 53b (650 мг, 2,23 ммоль) розчиняли у метанолі, після чого додавали гідроксид натрію (268 мг, 6,7 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при

пониженому тиску та рН встановлювали на рівні 3~4 1N хлорводневою кислотою з метою утворення значної кількості осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі перекристалізували з суміші розчинників генсан/етилацетат (о:о=5:1) для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53с (450 мг, вихід 84 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 275,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,80 (с, 1H), 8,03 (дд, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,64 (с, 3H)

Стадія 4

5-(2-Метокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота

5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонову кислоту 53с (450 мг, 1,62 ммоль) розчиняли у метанолі, після чого додавали 45 мг паладію на вугіллі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин в атмосфері водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-метокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53d (370 мг, вихід 92 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 245,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97 (с, 1H), 6,87 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 5,06 (ш, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,59 (с, 3H)

Стадія 5

5-(2-Гідрокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота гідробромід

5-(2-Метокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота 53d (370 мг, 1,5 ммоль) розчиняли у дихлорметані. Суміш охолоджували до 0 °С на бані з льодом, після чого краплями додавали розчин триброміду бору у дихлорметані (1 N, 3,6 мл). При закінченні додавання, реакційну суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили шляхом додавання 0,5 мл метанолу. Суміш перемішували протягом 30 хв. та концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок розводили 10 мл етилацетату та перемішували протягом 30 хв. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки гідроброміду 5-(2-гідрокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53е (240 мг, вихід 46 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 231,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (дд, J = 8,0, 1H), 7,24 (дд, J = 8,0, 1H), 7,05 (т, J = 8,0, 1H), 2,61 (с, 3H)

Стадія 6

5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонова кислота

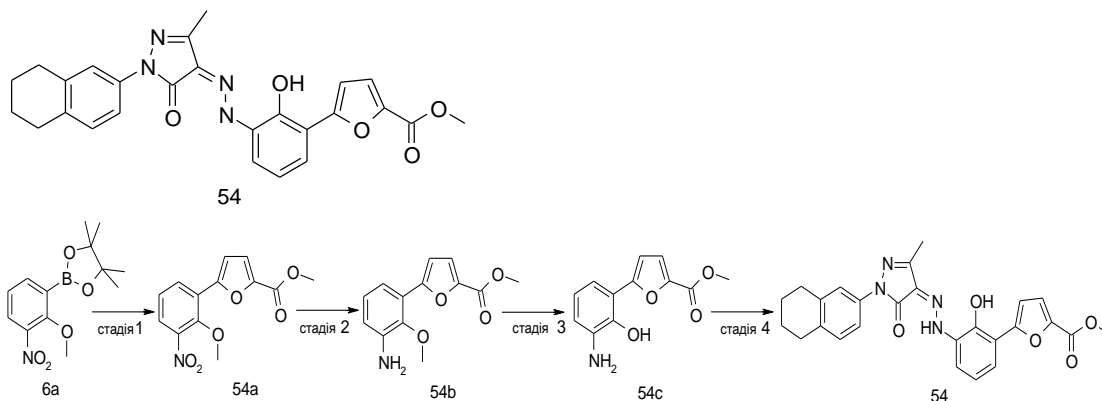
Гідробромід 5-(2-гідрокси-3-аміно-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53е (200 мг, 0,64 ммоль) розчиняли у 2,2 мл 1 N хлорводневої кислоти охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,9 мл водного нітриту натрію (48 мг, 0,7 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3і (131 мг, 0,57 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8 насиченим водним бікарбонатом натрію, після чого додавали 2 мл етанолу. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 20 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою. Суміш фільтрували та 8 мл етилацетату додавали до залишку на фільтрі. Після перемішування протягом години, суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти 53 (200 мг, вихід 73,8 %) як червоної твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,75 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,77 (м, 4H), 7,14 (м, 3H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 9,79 (с, 1H), 12,73 (ш, 1H), 13,76 (ш, 1H)

Приклад 54

Метилловий естер 5-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-

## 1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти



## Стадія 1

## 5 Метилловий естер 5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти

2-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6a (3,6 г, 12 ммоль), метилловий естер 5-бромфуран-2-карбонової кислоти (2,05 г, 10 ммоль), тетракіс (трифенілфосфін)паладій (1,55 г, 0,5 ммоль) та карбонат натрію (2,12 г, 20 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 30 мл води та 50 мл етилацетату. Окремий органічний шар концентрували при пониженому тиску та перекристалізували з суміші розчинників етилацетату та н-гексану для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-(2-метокси-3-нітро-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54a (500 мг, вихід 18 %) як жовтої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,23 (дд,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,16 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,94 (с, 3H)

## Стадія 2

Метилловий естер 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти Метилловий естер 5-(2-Метокси-3-нітро-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54a (500 мг, 1,8 ммоль) розчиняли у метанолі, після чого додавали 50 мг паладію на вугіллі. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин в атмосфері водню. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску. Отриманий залишок перекристалізували з суміші розчинників етилацетат/н-гексан (о:о=1:5) та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54b (370 мг, вихід 83 %) як білої твердої речовини.

## Стадія 3

Метилловий естер 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти Метилловий естер 5-(3-аміно-2-метокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54b (350 мг, 1,42 ммоль) розчиняли у дихлорметані, після чого краплями додавали трибромід бору (3,3 мл, 2,0 моль/л). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили метанолом. рН суміші встановлювали на рівні 5~6 насиченим водним бікарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні шари концентрували та після цього отриманий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-(3-аміно-2-гідрокси-фенілен)-фуран-2-карбонової кислоти 54c (170 мг, вихід 451 %) як сірої твердої речовини.

МС  $m/z$  (ESI): 232,0  $[M-1]$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,32 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 6,82 (м, 3H), 3,96 (с, 3H)

## Стадія 4

Метилловий естер 5-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти

Метилловий естер 5-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54c (110 мг, 0,47 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,6 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,6 мл водного нітриту натрію (36 мг, 0,52 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 10 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (97 мг, 0,43 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24

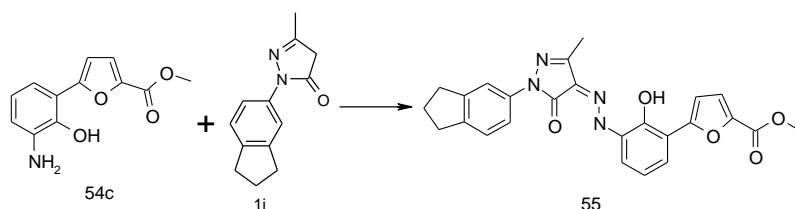
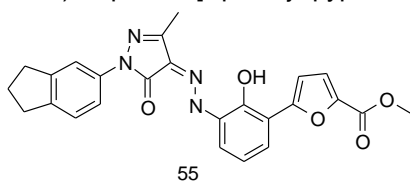
годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 15 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою охолоджуючи на бані з льодом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-(2-гідрокси-3-{N'-(3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтал-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино}-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54 (48 мг, вихід 23,9 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 470,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,76 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,73 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 7,12 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 7,22 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 10,02 (с, 1H), 13,72 (ш, 1H)

Приклад 55

Метильовий естер 5-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти



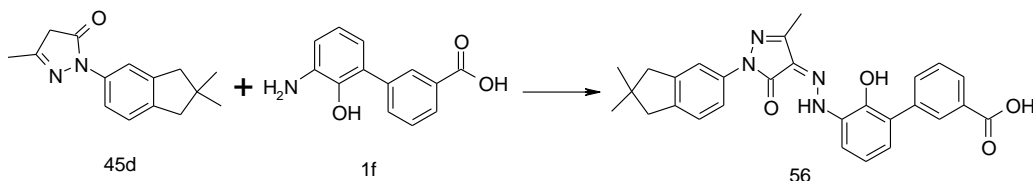
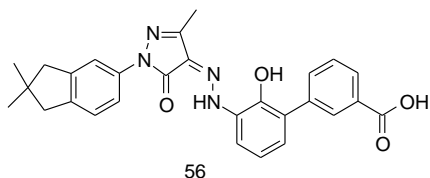
Метильовий естер 5-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-фуран-2-карбонової кислоти 54с (110 мг, 0,47 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,6 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,6 мл водного нітриту натрію (36 мг, 0,52 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (91 мг, 0,43 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили етанолом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 15 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою охолоджуючи на бані з льодом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 5-{2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-фуран-2-карбонової кислоти 55 (137 мг, вихід 70,3 %) як червоної твердої речовини.

МС m/z (ESI): 456,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 2,05 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,89 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 7,18 (м, 2H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,78 (с, 1H)

Приклад 56

3'-{N'-[1-(2,2-Диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонова кислота



Гідробромід 3'-аміно-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 1f (150 мг, 0,5 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,7 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого

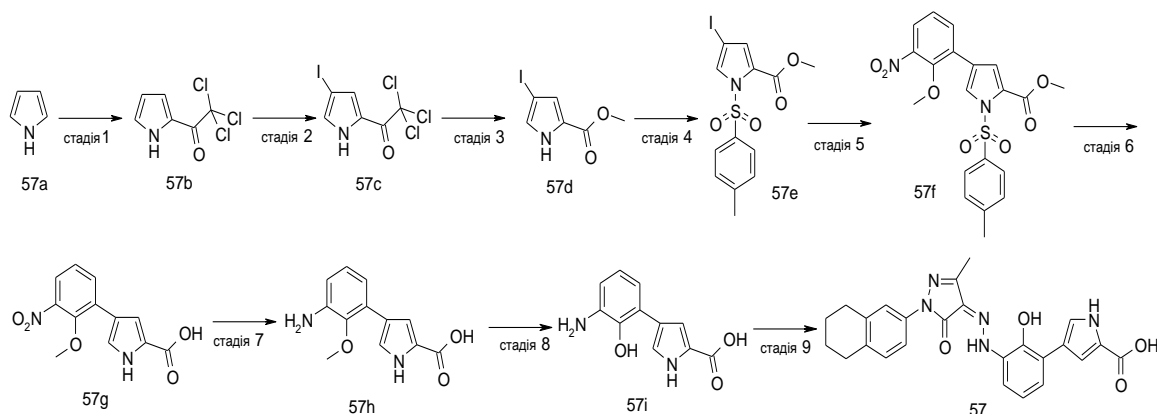
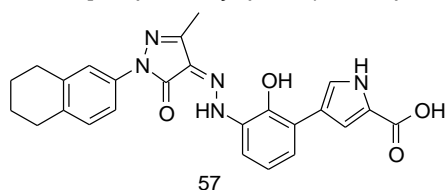
краплями додавали of 0,6 мл водного нітриту натрію (38 мг, 0,55 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., 2-(2,2-диметил-індан-5-іл)-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 45d (109 мг, 0,45 ммоль) додавали. рН суміші встановлювали на рівні 8~9 with насиченим водним бікарбонат натрію. Потім утворені бульбашки гасили етанол. Реакційна суміш реагувала протягом ночі при кімнатній температурі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі додавали до 15 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою та фільтрували. Осад на фільтрі промивали етилацетатом (1 мл×3) та після цього висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 3'-{N'-[1-(2,2-диметил-індан-5-іл)-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-2'-гідрокси-біфеніл-3-карбонової кислоти 56 (16 мг, вихід 7,6 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 480,7 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,13 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,70 (м, 4H), 7,14 (м, 2H), 7,22 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H)

Приклад 57

4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтаден-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1H-пірол-2-карбонова кислота



Стадія 1

2,2,2-Трихлор-1-(1H-пірол-2-іл)-етанон

Трихлорацетилхлорид (45 г, 247 ммоль) розчиняли у 100 мл етеру, після чого краплями додавали розчин 1H-піролу (15,4 г, 230 ммоль) у 100 мл етеру та 200 мл водного карбонату калію (20 г, 145 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Шари розділяли та органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2,2,2-трихлор-1-(1H-пірол-2-іл)-етанону 57b (38 г, вихід 77,8 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 210,3 [M-1]

Стадія 2

2,2,2-Трихлор-1-(4-йод-1H-пірол-2-іл)-етанон

2,2,2-Трихлор-1-(1H-пірол-2-іл)-етанон 57b (32 г, 151,8 ммоль) розчиняли у 250 мл дихлорметану, після чого краплями додавали розчин монохлориду йоду (25 г, 153 ммоль) у 125 мл дихлорметану. При закінченні додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш послідовно промивали насиченим водним карбонатом натрію, водним тиосульфатом натрію (2 М) та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 2,2,2-трихлор-1-(4-йод-1H-пірол-2-іл)-етанону 57c (47 г, вихід 92 %) як жовтої

твердої речовини.

МС m/z (ESI): 336,4 [M-1]

Стадія 3

Метилловий естер 4-йод-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

2,2,2-Трихлор-1-(4-йод-1Н-пірол-2-іл)-етанон 57с (47 г, 136 ммоль) розчиняли у 265 мл метанолу, після чого краплями додавали розчин метоксиду натрію (17,23 г, 163 ммоль) у 200 мл метанолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом години. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розводили 20 мл води та після цього екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 4-йод-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57d (32,2 г, вихід 92,5 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 250,1 [M-1]

Стадія 4

Метилловий естер 4-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

Метилловий естер 4-йод-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57d (25,1 г, 100 ммоль) розчиняли у 150 мл дихлорметану, після чого додавали триетиламін (30,6 мл, 220 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,22 г, 10 ммоль) та п-толуолсульфонову кислоту (21 г, 110 ммоль). Реакційна суміш реагувала при 20 °С протягом ночі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили шляхом додавання 30 мл хлорводневої кислоти (1 N). Суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл×3). Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали насиченим водним карбонатом натрію та насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 4-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57е (32,5 г, вихід 80,2 %) як білої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 405,8 [M+1]

Стадія 5

Метилловий естер 4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1-(п-толулсульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти

До розчину 15 мл 1,4-діоксану та 5 мл води додавали 2-(2-метокси-3-нітро-феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан 6а (2,05 г, 5,5 ммоль), після чого додавали метилловий естер 4-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57е (2,03 г, 5 ммоль), карбонат калію (1,38 г, 10 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (144 мг, 0,125 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш реагувала при 80 °С протягом 30 хв. у мікрохвильовій печі. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок розводили 20 мл води. Після ретельного змішування, суміш екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували для видалення осушника та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки метилового естеру 4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-1-(п-толулсульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57f (1,04 г, вихід 48 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 431,0 [M+1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,225~8,231 (м, 1H), 7,979~8,00 (м, 2H), 7,710~7,765 (м, 1H), 7,452~7,457 (м, 1H), 7,389~7,409 (м, 2H), 7,271~7,311 (м, 2H), 3,839 (с, 3H), 3,829 (с, 2H), 2,488 (с, 3H)

Стадія 6

4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

Метилловий естер 4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1-(п-толулсульфоніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57f (1,04 г, 2,42 ммоль) та моногідрат гідроксиду літію (1,01 г, 24,19 ммоль) додавали до суміші розчинників 10 мл N, N-диметилформаміду та 5 мл води. Реакційна суміш реагувала при 100 °С протягом 30 хв. у мікрохвильовій пічці. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. pH суміші встановлювали на рівні 3 хлорводневою кислотою (1 N) для утворення значної кількості осаду. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-нітро-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57g (350 мг, вихід 50 %) як жовтої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 260,8 [M-1]

Стадія 7



4-(3-Аміно-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

4-(3-Нітро-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонову кислоту 57g (633 мг, 2,41 ммоль) розчиняли у 15 мл етилацетату, після чого додавали 127 мг паладію на вугіллі та формиат амонію (609 мг, 9,66 ммоль). При закінченні додавання, реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували щоб видалити паладію на вугіллі та фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-аміно-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57h (130 мг, вихід 23,2 %) як сірої твердої речовини.

МС m/z (ESI): 230,8 [M-1]

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,631 (с, 1H), 7,305 (с, 1H), 7,025 (с, 1H), 6,712~6,798 (м, 2H), 6,524~6,543 (м, 1H), 3,514 (с, 3H)

Стадія 8

4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

До розчину 4-(3-аміно-2-метокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57h (130 мг, 0,56 ммоль) у 2 мл дихлорметану додавали трибромід бору (1,12 мл, 2,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили метанолом. Суміш концентрували при пониженому тиску та залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(3-аміно-2-гідрокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57i (140 мг, вихід 99 %) як сірої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,312 (с, 1H), 7,178 (с, 1H), 7,006~7,028 (м, 1H), 6,822~6,837 (м, 2H)

Стадія 9

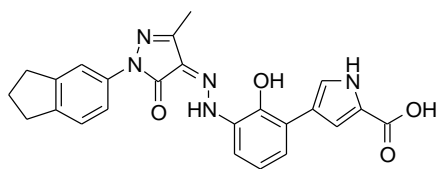
4-(2-Гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонову кислоту 57i (130 мг, 0,43 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (1,5 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 0,6 мл водного нітриту натрію (33 мг, 0,47 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 10 хв., додавали 5-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он 3i (89 мг, 0,3 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 15 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою охолоджуючи на бані з льодом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі промивали етилацетатом та висушували для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(2-гідрокси-3-{N'-[3-метил-5-оксо-1-(5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-іл)-1,5-дигідро-піразол-4-іліден]-гідразино}-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 57 (38 мг, вихід 21,3 %) як сірої твердої речовини.

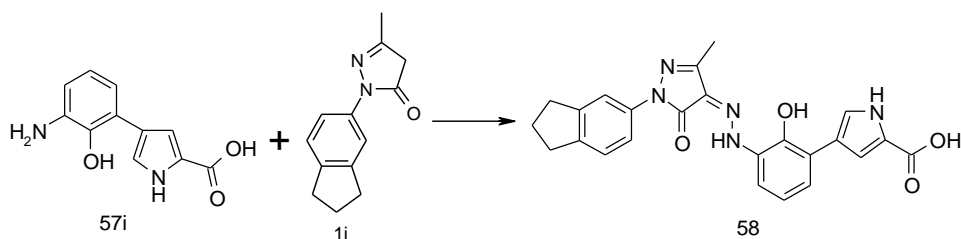
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,74 (1H, ш), 11,64 (1H, ш), 7,60 (1H, д, J = 8,2 Гц), 7,49 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,32 (3H, м), 7,05 (3H, м), 2,67(4H, м), 1,95 (3H, с), 1,13 (4H, м)

Приклад 58

4-{2-Гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл}-1Н-пірол-2-карбонова кислота



58



4-(3-Аміно-2-гідрокси-феніл)-1Н-пірол-2-карбонову кислоту 57i (240 мг, 0,8 ммоль) розчиняли у хлорводневій кислоті (3 мл, 1 моль/л) охолоджуючи на бані з льодом, після чого краплями додавали 1,1 мл водного нітриту натрію (61 мг, 0,88 ммоль). Після того як суміш реагувала протягом 20 хв., додавали 2-індан-5-іл-5-метил-2,4-дигідро-піразол-3-он 1i (154 мг, 0,72 ммоль). рН суміші встановлювали на рівні 8~9 насиченим водним бікарбонатом натрію. Реакційна суміш реагувала при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ до зникнення вихідних матеріалів та гасили етанолом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі розчиняли у 15 мл води. рН суміші встановлювали на рівні 3~4 концентрованою хлорводневою кислотою охолоджуючи на бані з льодом. Суміш фільтрували та залишок на фільтрі очищали колонковою хроматографією на силікагелі для отримання вказаної у заголовку сполуки 4-(2-гідрокси-3-[N'-(1-індан-5-іл-3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-піразол-4-іліден)-гідразино]-феніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти 58 (101 мг, вихід 28,4 %) як червоної твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,83 (1H, ш), 11,77 (1H, ш), 7,57 (1H, д, J = 7,2 Гц), 7,50 (1H, с), 7,37 (4H, м), 7,26 (1H, м), 7,10 (1H, м), 2,87 (4H, м), 2,32 (3H, с), 2,04 (2H, м)

Біологічні дослідження

Тест Приклад 1: про-проліфераційний вплив серій TPO сполук на BAF3-TPOR клітини.

1, Матеріал та реагенти.

а) RPMI середовище 1640, порошок, 10\*1L, який містить HEPES (Gibco Catalog No. 23400021).

б) сироватка ембріону теляти (Gibco Catalog No. 10099-141).

с) пеніцилін стрептоміцин SOL (Gibco Catalog No. 15140-122).

д) Генетицин (G418) (Gibco Catalog No. 11811-098).

е) рекомбінантний мишиний IL-3 (chemicon Catalog No. IL015).

ф) людський тромбопоетин R Mab (TPO) (R&D Catalog No. MAB1016).

г) DMSO, (AppliChem Catalog No. A3672).

h) QuikChange® Multi Site Directed Mutagenesis Kit, 10 Runs (Stratagene ST200515).

і) набір для підрахування клітин 8 (Dojindo, Catalog No. CK04-13)

ж) BaF3 клітини (Union cell culture center, Catalog No. 0095)

к) EX-EGFP-M02 (FulenGen Catalog No. EX-EGFP-M02 Control)

л) EX-B0010-M02 (FulenGen Catalog No. EX-B0010-M02)

2, Процес здійснення:

(1) плазмідні конструкти: на основі інформації послідовностей TPOR від Entrez (Gene ID: 4325, Refseq: NM\_005373), подвійну-сайт мутацію здійснювали на EX-B0010-M02 плазміді, використовуючи багато направлений набір для мутагенезу QuikChange® (Stratagene).

Послідовність праймерів, яка містила багато сайтів з мутаціями конструювали наступним чином:

g491a: 5'-gggaactcagatcagctgggaggagccg-3'

g491a\_антисмислова: 5'-cggctcctcccagctgatctgaagttccc-3';

c965t: 5'-caggaccatgctagctcccaaggctctct-3',

c965t\_антисмислова: 5'-agaagaagccttgaggagctagcatggtcctg-3'.

Компетентну клітину E.coil.DH5α трансформували мутантною плазмідною, та відбирали позитивні на ампіцилін колонії. Результат мутації підтверджували аналізом послідовності.

(2) стабільно трансформована лінія клітин BAF3-TPOR: використовували наступний спосіб для конструювання BaF3 клітини, яка стабільно над-експресує людський TPO рецептор. Вдало мутовану EX-B0010-M02 плазмідну (25 мкг), яка експресувала людський TPO рецептор та скринінг ген неоміцин трансфекували у клітини дикого типу BaF3 ( $1 \times 10^7$ ) шляхом електропорації при 250V протягом 18 ms використовуючи електроімпульсатор (Electro Square Porator ECM830, BTX Division of Genetronic, Inc. US). Стабільно трансфековані клітини BAF3-TPOR відбирали з G418 (Gibco, US), потім інкубували на середовищі RPMI1640 плюс 10 % FBS (Gibco, US), 800 нг/мл G418, 5 нг/мл, rmlL-3 (Chemicon, US).

3. Скринінг дослідження сполук

(1) промивання клітин центрифугуванням: придатну кількість суспензії клітин центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хв., та супернатант виливали. Додавали 10 мл культурального середовища, яке не містило IL-3. Потім отриману суспензію клітин центрифугували при 1000 об./хв. протягом 5 хв., та супернатант виливали.

(2) 1 мл культурального середовища, яке не містило IL-3, додавали та кількість придатної кількості суспензії клітин підраховували після розведення.

(3) Згідно з результатом підрахування клітин, готували суспензію клітин у концентрації 100 000 клітин/мл.

(4) 100 мкл суспензії клітин додавали у кожен лунку 96-лункового культурального планшета, та робили 3 паралельні лунки, тобто, контрольна група (B), негативна контрольна група (N), контрольна група позитивна на ТРО (P) та група досліджуваної сполуки (S).

5 (5) Досліджувану сполуку розчиняли у ДМСО для отримання 10 мМ базового розчину, та після цього розчин розводили середовищем RPMI 1640 у серії досліджуваних проб при різних концентраціях: 30 мкМ, 10 мкМ, 3 мкМ, 1 мкМ, 0,3 мкМ, 0,1 мкМ, 0,03 мкМ, 0,01 мкМ, 0,003 мкМ, 0,001 мкМ.

(6) 10 мкл розчину досліджуваної сполуки додавали до кожної лунки відповідно; 1 мкл rhTPO (10 мкг/мл) додавали до лунки позитивного контролю.

10 (7) планшети інкубували у інкубаторі при 5 % CO<sub>2</sub> та 37°C протягом 24 годин

(8) після інкубації, 10 мкл ССК-8 розчину додавали до кожної лунки та планшети інкубували в інкубаторі протягом 24 годин.

(9) OD значення вимірювали при 450 нм планшет-ридером VICTOR3 (Perkin Elmer 1420-120).

4. Аналітичні розрахунки

15 (1) швидкість проліферації розраховували наступним чином:

Швидкість = [(S-B)/ (P-B)] \* 100 %

S : значення OD лунок, які містили досліджувану сполуку.

B : значення OD контрольних лунок

P : значення OD лунок позитивного контролю

20 (2) значення EC<sub>50</sub> розраховували за допомогою програмного забезпечення Origin 7,0.

5. Результати:

EC<sub>50</sub> ТРО активності сполук даного опису

Приклад №	EC <sub>50</sub> (нМ)
Елтромбопаг	299
1	200
3	310
4	283
5	354
7	265
9	100
11	257
13	141
15	21
16	160
20	89
22	15
25	60
28	42
29	124
31	27
37	90
43	32
44	50
45	130
46	56
50	126
51	55
52	43
54	133
55	71
56	60

25 Фармакокінетичні дослідження

Тест Приклад 1: фармакокінетичне дослідження сполук даного опису

1. мета

сполуки Прикладу 1, Прикладу 15 та Прикладу 29 вводили внутрішньошлунково паціюкам Sprague-Dawley (SD) для визначення концентрації ліків у плазмі у різний час. Фармакокінетику сполук даного опису досліджували та розраховували на паціюках.

30

## 2. протокол

## 2.1 зразки

сполуки Прикладу 1, Прикладу 15 та Прикладу 29

## 2.2 експериментальні тварини

5 24 здорових дорослих SD пацюка, чоловічої та жіночої статі порівну, брали від фірми SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB.ANIMAL LTD., CO, номер ліцензії: SCXK (Shanghai) 2003-0002

## 2.3 прилади

Масспектрометр TSQ Quantum Ultra AM Triple Quadrupole, Thermo Finnigan Corp., USA;

Високоєфективний рідинний хроматограф Agilent 1200, Agilent Corp., USA;

## 10 2.4 приготування досліджуваних сполук

Перед застосуванням тестову сполуку розводили 1 % натрію карбосиметилцелюлозою до суспензії 0,5 мг/мл (розрахована на форму вільної кислоти).

## 2.5 Введення

15 24 здорових дорослих SD пацюка, чоловічої та жіночої статі порівну, ділили на 5 груп. Після ночі голодування, пацюкам внутрішньошлунково вводили дозу у кількості 5,0 мг / кг (розрахована на форму вільної кислоти), у об'ємі 10 мл/кг.

## 2.6 Збір зразків

20 24 здоровим дорослим SD пацюкам, чоловічої та жіночої статі порівну, внутрішньошлунково вводили дозу у кількості 5,0 мг/кг після ночі голодування. Зразки крові (0,2 мл) брали з очної ямки перед введенням та через 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 11,0, 14,0, 24,0, 36,0 та 48,0 годин після введення, які зберігали у гепаринізованих пробірках та центрифугували протягом 10 хв. при 3,500 об./хв. Зразки плазми зберігали при -20 °C до введення у дослідження.

## 2.7 Аналітичні методики

25 50 мкл плазми пацюків, відібраної у різний час після введення, 20 мкл внутрішнього стандартного розчину та 20 мкл суміші розчинників з метанолу та води (80:20, о/о) ретельно перемішували, та після цього додавали 150 мкл метанолу до отримання осаду білку. Після цього суміш перемішували протягом 1 хв. використовуючи мішалку та центрифугували протягом 10 хв. при 13,000 об./хв.. Аналізували 20 мкл супернатанту за допомогою LC/MS/MS.

## 2.8 Будування калібрувальної кривої

30 50 мкл контрольної плазми змішували з серією стандартних розчинів для отримання кінцевих концентрацій 1,0, 5,0, 25,0, 50,0, 100,0, 250,0, 500,0 нг/мл, після чого додавали 20 мкл розчину внутрішнього стандарту, що здійснювали згідно з протоколом попередньої обробки зразків плазми. Отримали стандартне рівняння калібрувальної кривої з концентрацією плазми по вісі абсцис та співвідношення площі хроматографічного піку зразку до внутрішнього стандарту по вісі ординат, використовуючи спосіб зважених найменших квадратів ( $w = 1/x^2$ ) для лінійної регресії.

## 2.9 Розрахунок фармакокінетичних параметрів

До досліджуваних сполук використовували камерну модель фармакокінетики та основні фармакокінетичні параметри розраховували, де  $C_{max}$  та  $t_{max}$  є фактично виміряними значеннями.

## 40 3. Результати фармакокінетичних параметрів

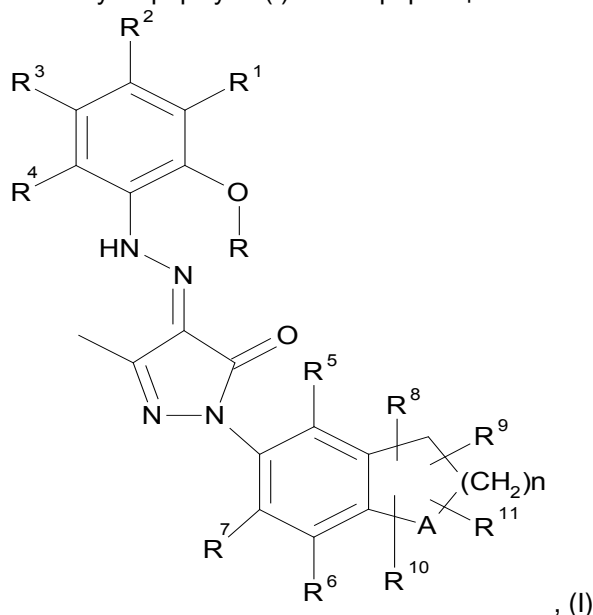
Фармакокінетичні параметри сполук даного опису наведені наступним чином:

№	Фармакокінетичне дослідження (5 мг/кг)					
	Конц. плазми	Площа кривої	Напівжиття	Середній час утримання	Кліренс	Явний об'єм розподілення
	$C_{max}$ (мкг/мл)	AUC (мкг/мл * h)	$t_{1/2}(r)$	MRT(r)	CL/F(л/г/кг)	Vz/F(л/кг)
Приклад 1	29,05±11,44	131,99±46,95	5,39±0,94	4,96±1,16	0,049±0,039	0,35±0,18
Приклад 15	6,63±3,78	23,8±17,26	3,47±0,79	4,09±0,99	0,28±0,15	1,36±0,70
Приклад 29	12,95±5,96	44,78±19,45	4,01±0,63	4,29±0,80	0,14±0,088	0,77±0,39
елтромабог	8,47±0,95	29,02±3,82	6,11±1,04	4,63±1,03	0,18±0,02	1,53±0,26

45 Результати даного дослідження вказують на те, що вищевказані сполуки даного опису добре всмоктуються після внутрішньошлункового введення пацюкам.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват:



де:

A вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

R вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, арилу та гетероарилу, де арил або гетероарил кожен незалежно є або незаміщеним, або заміщеним однією або кількома групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, гідроксилу, тетразолілу, імідазолілу, дигідроімідазолілу, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу; де R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> можуть заміщати будь-яку вільну валентність кільця, до якого вони приєднані; та n дорівнює 0, 1 або 2.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват за п. 1, де:

A вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

R вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, яка складається з арилу та гетероарилу, де арил або гетероарил кожен незалежно є або незаміщеним або заміщеним однією або кількома групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з алкілу, галогену, гідроксилу, тетразолілу, імідазолілу, дигідроімідазолілу, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

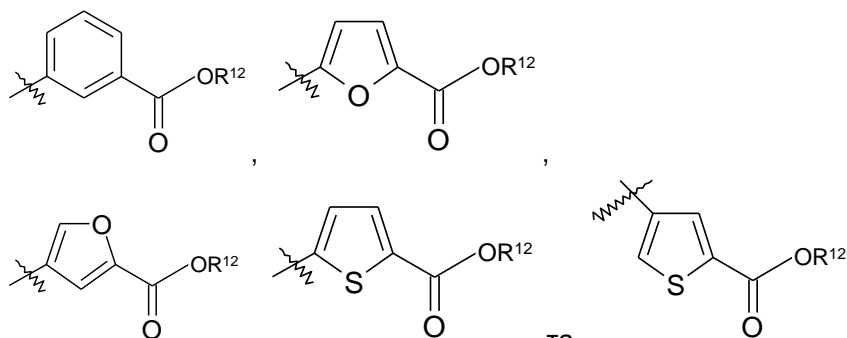
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси та галогену;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу; де R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> та R<sup>11</sup> можуть заміщати будь-яку вільну валентність кільця, до якого вони приєднані; та n дорівнює 0, 1 або 2.

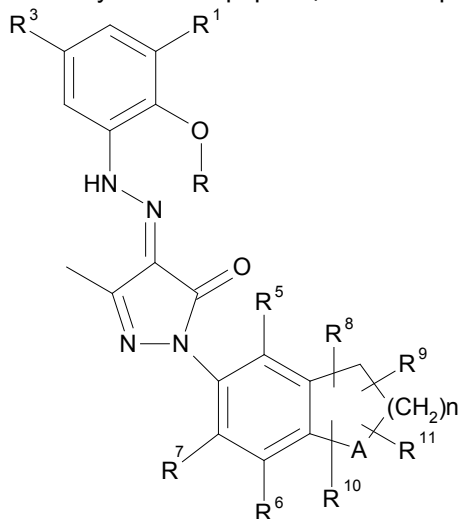
3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват за п. 1, де R<sup>1</sup> означає -COOR<sup>12</sup> заміщений арил або -COOR<sup>12</sup> заміщений гетероарил, де R<sup>12</sup> є воднем або алкілом.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват за п. 3, де R<sup>1</sup> вибирають з групи, яка складається з:



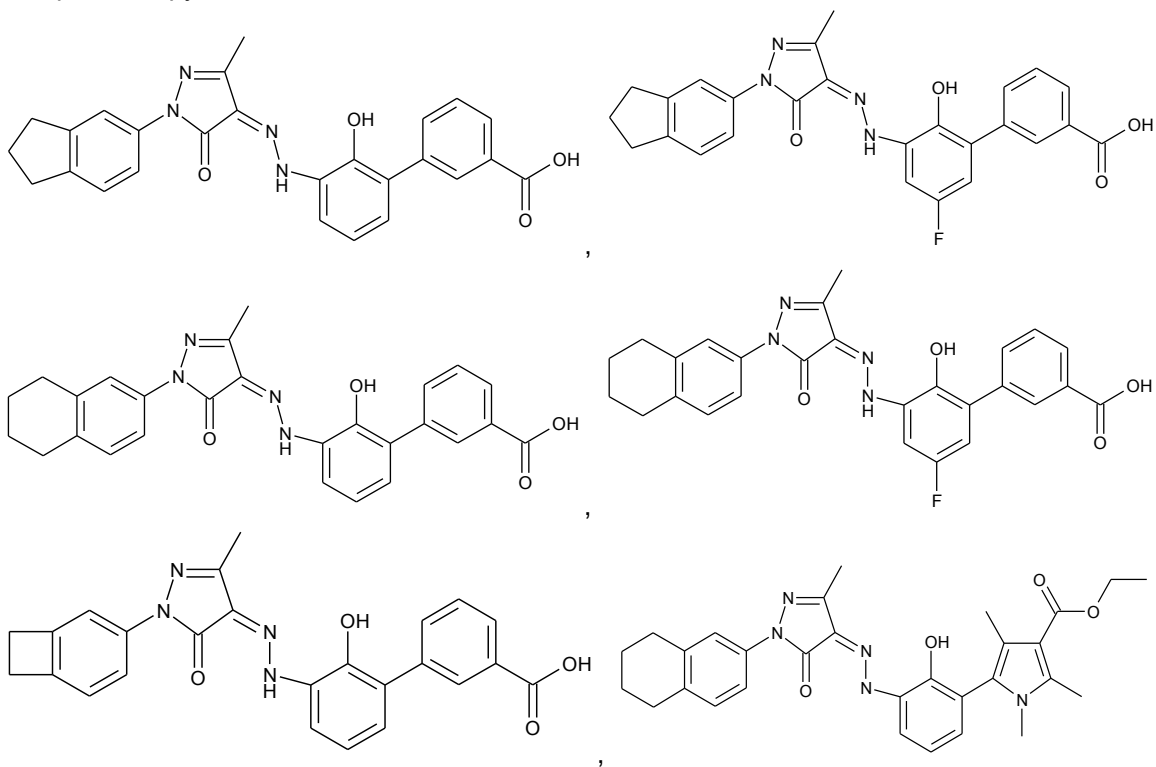
та

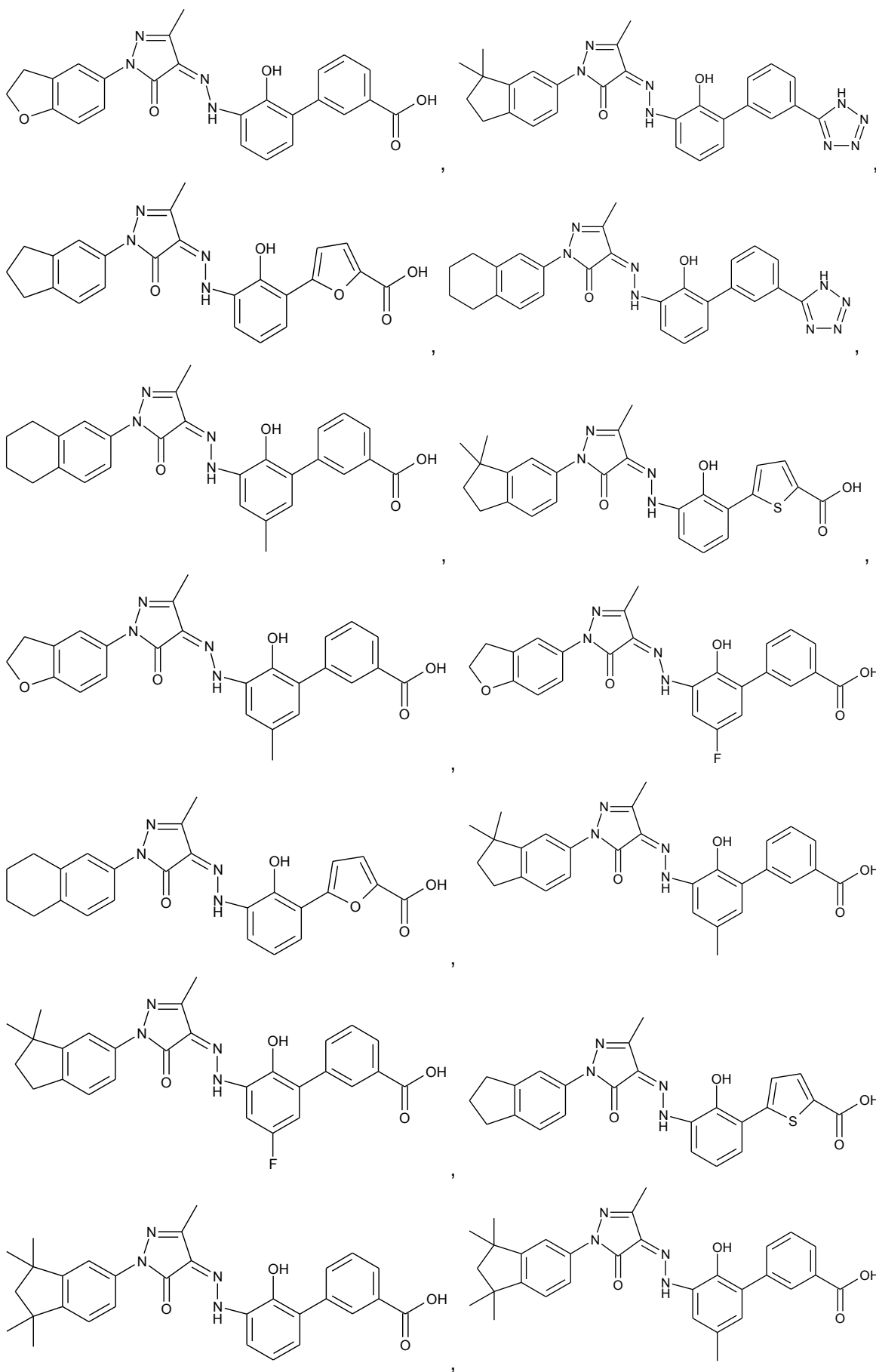
5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват за п. 1 формули (II):



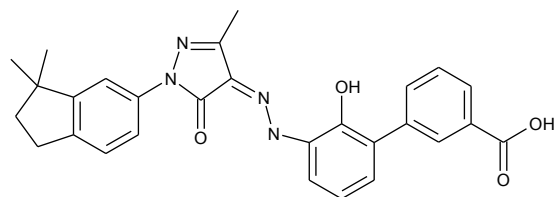
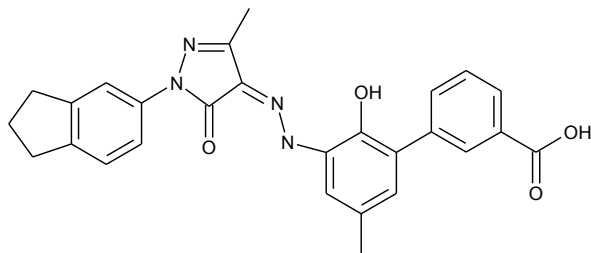
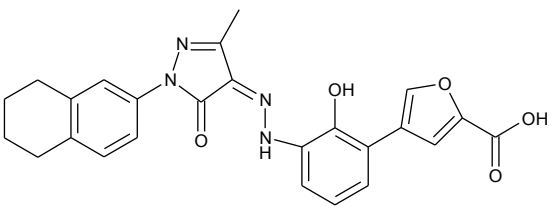
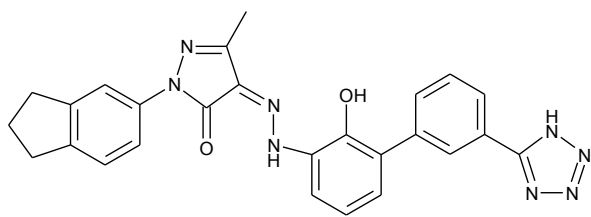
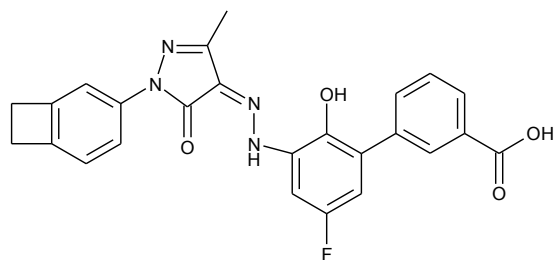
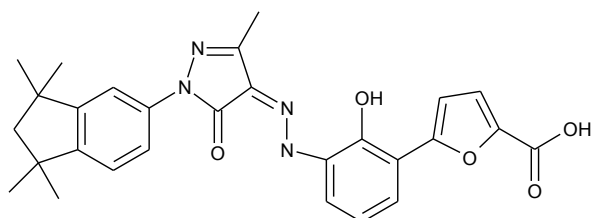
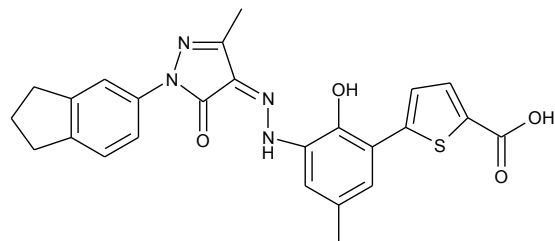
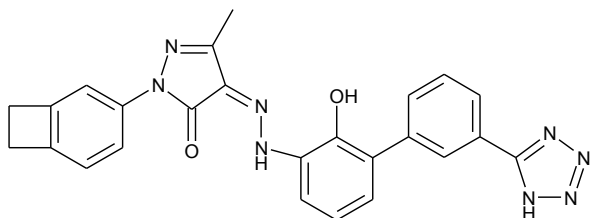
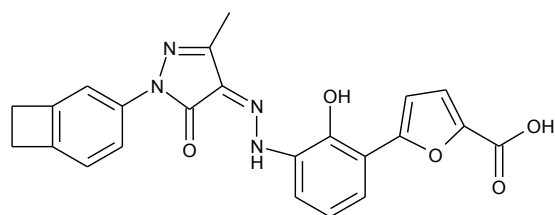
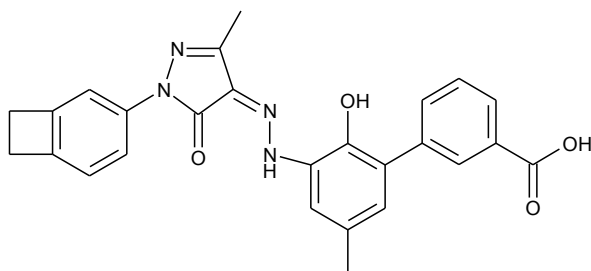
(II).

5 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват за п. 1 або п. 2, де сполуку вибирають з групи, яка складається з:

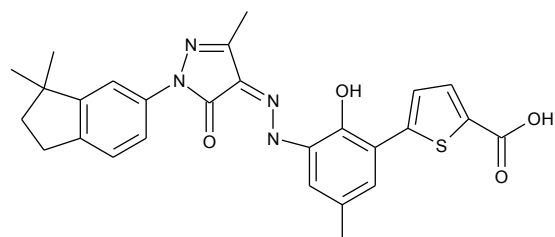
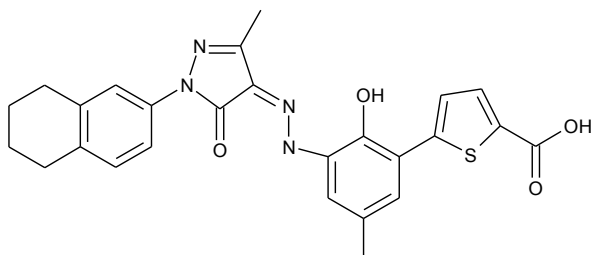
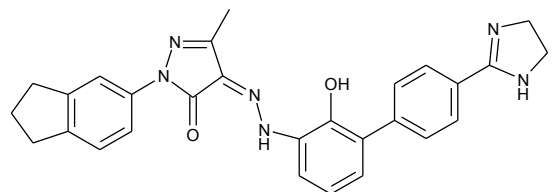
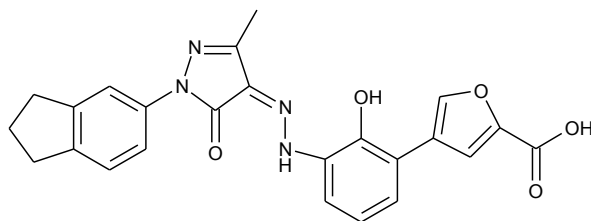




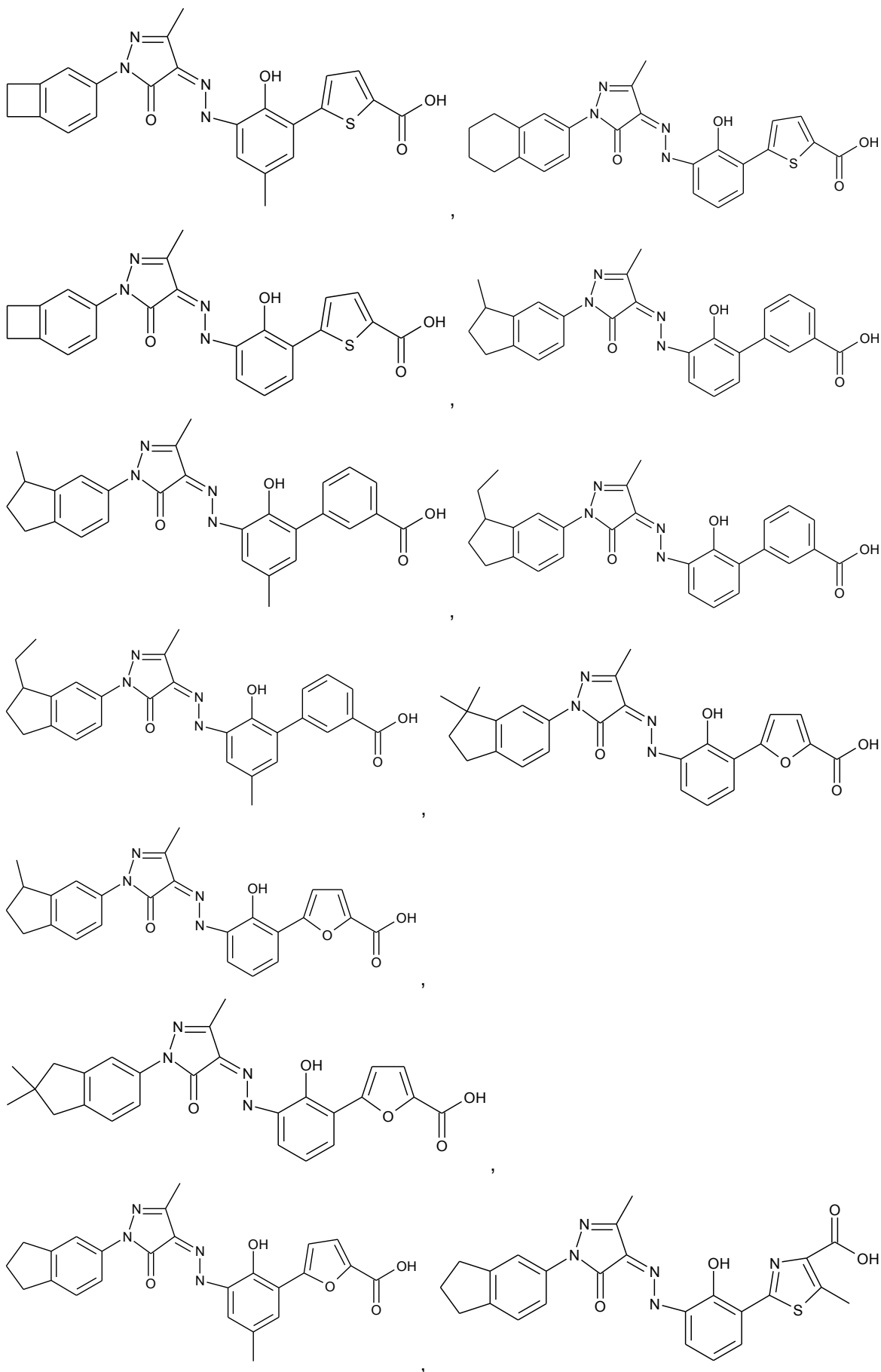
5

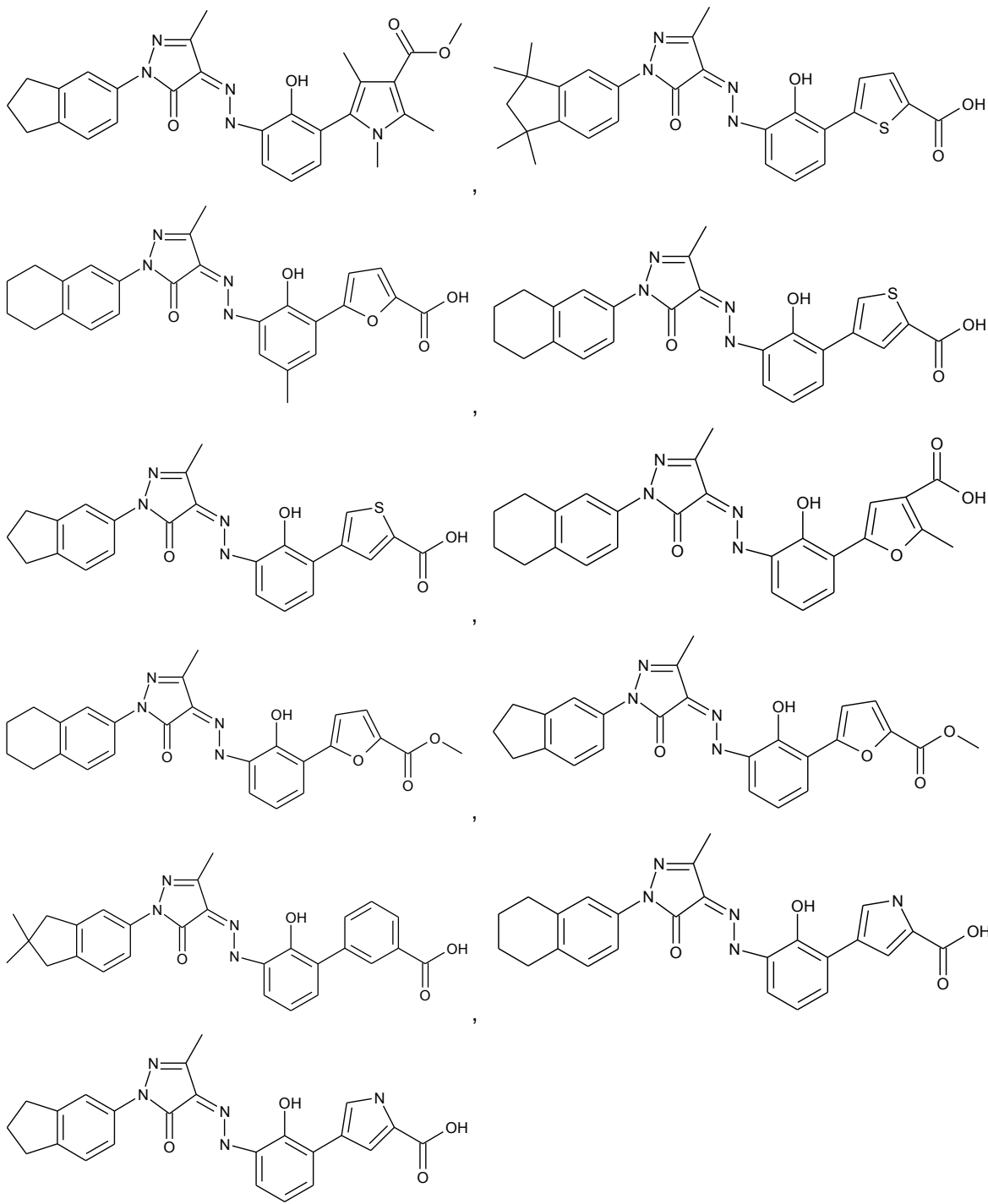


5

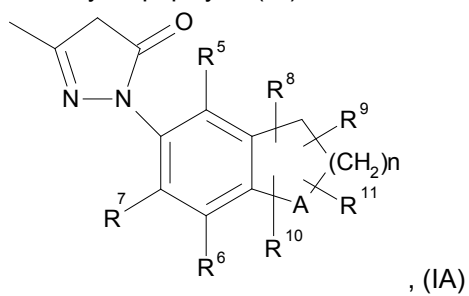








7. Сполука формули (IA)

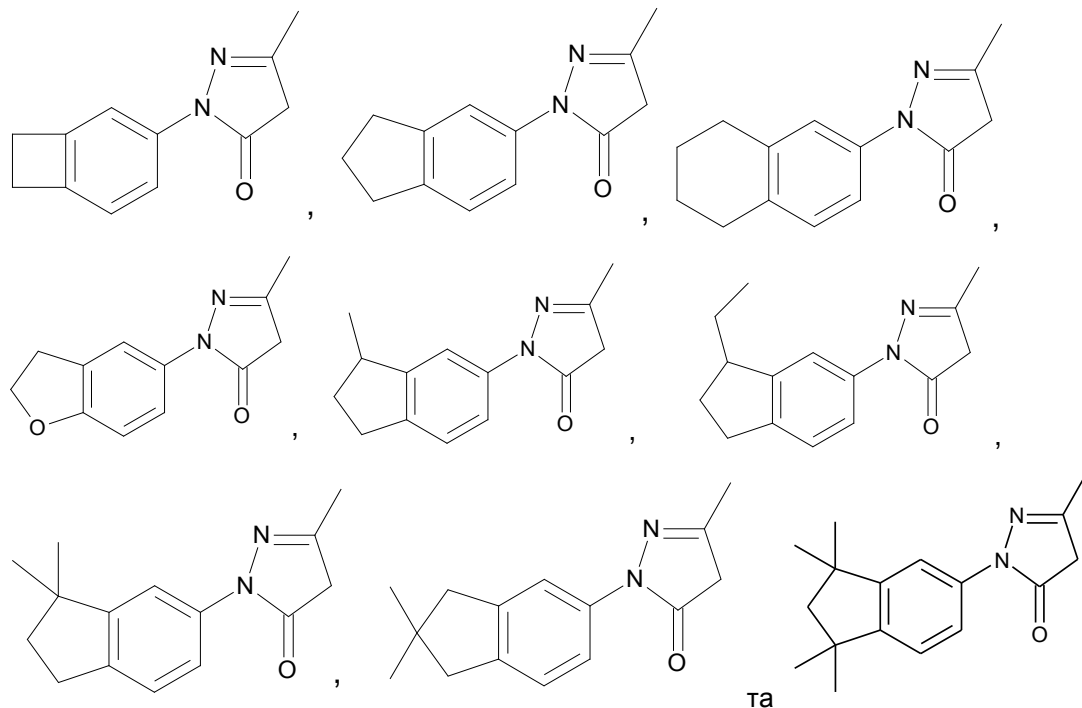


де:

10 А вибирають з групи, яка складається з вуглецю та кисню;

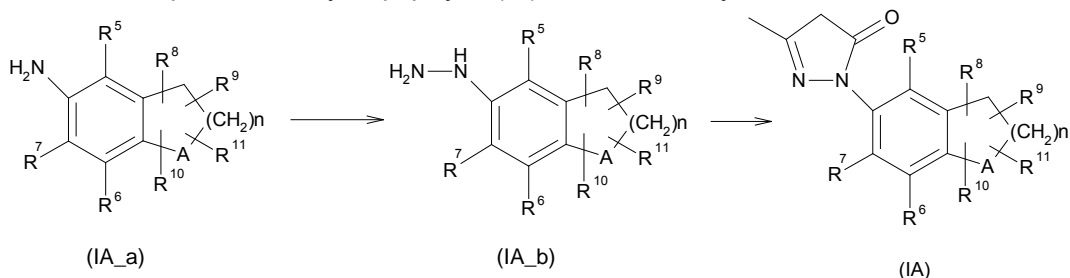
$R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, алкілу, алкокси, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, ціано, карбонової кислоти та естеру карбонової кислоти;  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  та  $R^{11}$  кожен незалежно вибирають з групи, яка складається з водню та алкілу; де  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  та  $R^{11}$  можуть заміщати будь-яку вільну валентність кільця, до якого вони приєднані; та  $n$  дорівнює 0, 1 або 2.

8. Сполука за п. 7, де сполуку вибирають з групи, яка складається з:



та

9. Спосіб одержання сполуки формули (IA) за п. 7, в якому:



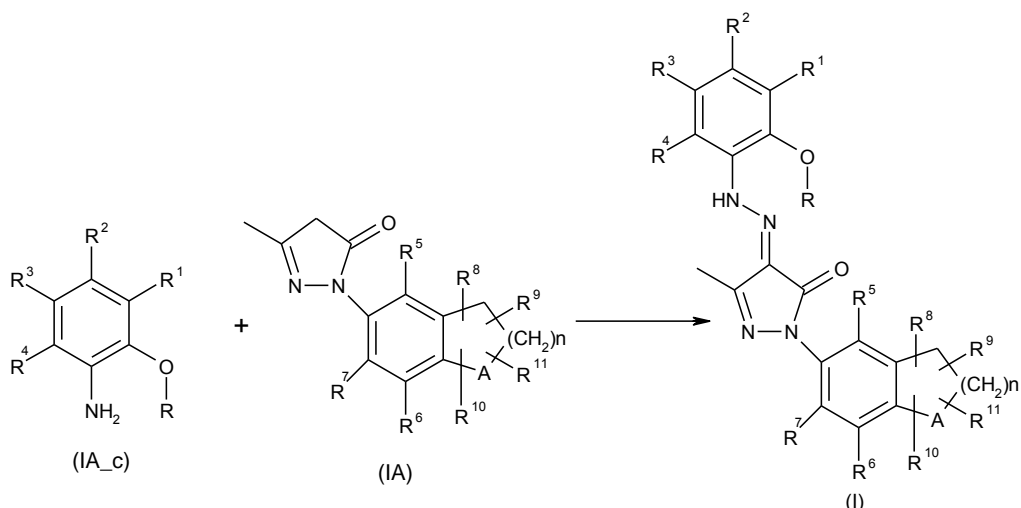
амінозаміщений бензоцикл формули (IA\_a) перетворюють на відповідний діазозаміщений бензоцикл;

діазозаміщений бензоцикл відновлюють з отриманням гіdraзину формули (IA\_b); та

гідразин формули (IA\_b) конденсують з карбонільною сполукою з отриманням сполуки формули (IA);

де A,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  і n є такими, як визначено в пункті 7.

10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, в якому:



заміщений анілін формули (IA\_c) перетворюють на відповідну діазозаміщену сполуку; та діазозаміщену сполуку піддають взаємодії із сполукою формули (IA) з утворенням сполуки формули (I),

5 де A, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> і n є такими, як визначено в пункті 1.

11. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату за п. 1 для виготовлення агоніста рецептора тромбопоетину (ТРО).

12. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату за п. 1 для виготовлення лікарського засобу для лікування тромбоцитопенії.

10 13. Спосіб лікування тромбоцитопенії, в якому пацієнту вводять сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват за п. 1.

14. Спосіб за п. 13, де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват за п. 1 вводять разом із лікарським засобом, вибраним з групи, яка складається з колонієстимулюючого фактора, цитокіну, хемокіну, інтерлейкіну або агоніста або антагоніста рецептора цитокіну, розчинного рецептора, агоніста або антагоніста рецептора антитіла або одного або кількох пептидів або низькомолекулярних сполук з однаковим механізмом дії.

15 15. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

20 16. Фармацевтична композиція за п. 15, де композиція необов'язково містить лікарський засіб, вибраний з групи, яка складається з колонієстимулюючого фактора, цитокіну, хемокіну, інтерлейкіну або агоніста рецептора цитокіну.

17. Застосування фармацевтичної композиції за п. 15 для виготовлення лікарського засобу для лікування тромбоцитопенії.

25