

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

Барус Маріанна Маринівна

УДК 547.771 + 547.412.11 + 547.233 +
547.491.3 + 547.824

**ЕСТЕРИ 4-ФОРМІЛПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ У СИНТЕЗІ
НОВИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ
ПІРАЗОЛУ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:
Вовк Михайло Володимирович,
доктор хімічних наук, професор

*Ідентичність усіх примірників
дисертації*

ЗАСВІДЧУЮ:

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*


Будішевська О. Г.



Чернівці-2015.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЕСТЕРИ 4-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	12
1.1. Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх похідні.....	13
1.1.1. Методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот	13
1.1.1.1. Синтези в процесі формування піразольного циклу	13
1.1.1.2. Синтези із використанням функціоналізації піразольного ядра.....	15
1.1.2. Властивості естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот	20
1.1.2.1. Реакції за участю альдегідної групи.....	20
1.1.2.1.1. Реакції з нітрогеновмісними нуклеофілами	20
1.1.2.1.2. Реакції з магнійорганічними реагентами.....	22
1.1.2.1.3. Реакції алкенілування	23
1.1.2.1.4. Реакції із C-H кислотами.....	24
1.1.2.1.5. Реакції окиснення та відновлення формільної групи.....	27
1.1.2.2. Реакції за участю естерної групи.....	28
1.1.2.3. Реакції за участю альдегідної та естерної груп.....	30
1.1.2.4. Реакції за участю інших функціональних замісників піразольного циклу	30
1.2. Естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот.....	32
1.2.1. Методи синтезу	32
1.2.1.1. Методи, які ґрунтуються на реакціях циклоприєднання	32
1.2.1.2. Методи, які базуються на модифікації функціональних груп піразольного циклу	34
1.2.1.3. Інші методи	36
1.2.2. Властивості 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот.....	37
1.3. Естери 4-галогенометилпіразол-3-карбонових кислот	38
1.3.1. Естери 4-йодометилпіразол-3-карбонових кислот	38

1.3.2. Естери 4-бромометилпіразол-3-карбонових кислот.....	38
1.4. Методи синтезу піразол-3,4-дикарбонових кислот та їх естерів	40
1.4.1. Реакції циклізації.....	40
1.4.2. Інші методи	43
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ 4-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛ-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ	45
2.1. Розроблення вдосконаленого методу синтезу естерів 4-формілпіразол-3- карбонових кислот	45
2.2. Новий екологічно привабливий підхід до отримання піразол-3,4- дикарбонових кислот	53
2.3. Синтез 4-дифлуорометил-1 <i>H</i> -піразол-3-карбонових кислот.....	56
2.4. Синтез естерів 4-гідрокси(хлоро)метилпіразол-3-карбонових кислот	60
2.5. Синтез 6-алкіл-2-арил-2 <i>H</i> -піразоло[4,3- <i>d</i>]піримідин-5,7(4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-діонів	63
2.6. Синтез 2-арил-2,4-дигідро-6 <i>H</i> -тієно[3,4- <i>c</i>]піразол-6-онів	72
2.7. Взаємодія етилового естеру 1-феніл-4-хлорометил-1 <i>H</i> -піразол-3- карбонової кислоти із аміаком та первинними аліфатичними амінами....	77
2.8. Синтез 5-оксо-4,5,7,9-тетрагідропіразоло[3,4- <i>e</i>][1,2,3]триазоло[1,5- <i>a</i>] [1,3]діазепін-3-карбоксамідів.....	80
2.9. Синтез та перетворення піразоло[3,4- <i>d</i>][1,3]оксазин-6(4 <i>H</i>)-онів.....	84
РОЗДІЛ 3. СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОАКТИВНИХ 3,4-БІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ	92
3.1. Біологічна активність функціональних та конденсованих похідних піразол-3-карбонових кислот (літературна довідка)	92
3.1.1. Фармакологічна активність.....	92
3.1.2. Пестицидна активність	96
3.2. Синтез та дослідження біологічних властивостей 4-функціонально заміщених похідних піразол-3-карбонових кислот	97

3.2.1. Синтез та гіпоглікемічна дія естерів 4-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]піразол-3-карбонових кислот	97
3.2.2. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, функціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом	103
3.2.3. Синтез та протимікробні властивості 4-піразоловмісних 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилатів.....	113
3.2.4. Синтез та бактерицидна активність 4-піразоловмісних 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів.....	115
3.2.5. Синтез та протимікробна дія N-алкіл(диметилалкоксіацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1 <i>H</i> -піразол-3-іл]сечовин....	123
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	131
4.1. Експериментальна частина до розділу 2.....	131
4.2. Експериментальна частина до розділу 3.....	139
ВИСНОВКИ.....	144
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Alk – алкіл

Ar – арил

ДМФА – диметилформамід

ТГФ - тетрагідрофуран

м.ч. – мільйонні частки

T_{топл.} – температура топлення

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

NBS – N-бромосукцинімід

ТСК – *n*-толуолсульфокислота

ДЦГК – дициклогексилкарбодіімід

NCS – N-хлоросукцинімід

Вступ

Актуальність роботи. Незважаючи на значні успіхи у розробці методів синтезу гетероциклічних сполук та вивченні їх хімічних властивостей, подальші дослідження у галузі органічної хімії спрямовані на пошук та створення біоактивних сполук на основі хімічної модифікації перспективних структурних блоків. Переконливим доказом того є той факт, що понад 80 % із 1070 найчастіше вживаних лікарських препаратів є представниками п'яти- та шестичленних гетероциклічних систем [1]. В ряду нітреновмісних гетероциклів особлива роль належить сполукам піразолу, які є основою багатьох високоефективних медичних препаратів, зокрема, нестероїдних протизапальних засобів „Лозанолак” та „Целекоксіб”, а також засобів захисту рослин „Біксафен”, „Седоксан”, „Ізопіразам”.

Сучасні тенденції інтенсивного розвитку хімії піразолу в першу чергу пов'язані із здобутками в області поліфункціональних піразольних субстратів, які є ключовими об'єктами для конструювання нових біоактивних об'єктів.

Саме тому дослідження, спрямовані на створення методів одержання 3,4-біфункціональних піразолів з метою розробки на їх базі нових конденсованих та гібридних структур для біомедичного скринінгу є науково обґрунтованою та актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася в рамках наукових тем кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» „Синтез функціоналізованих азолів, як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук” (№ державної реєстрації 0110U003080) та „Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів” (№ державної реєстрації 0115U002770).

Мета і задачі дослідження.

Мета роботи полягала у розробці на основі естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот їх 3,4-біфункціональних похідних, як перспективних системних блоків для отримання конденсованих та гібридних піразольних структур, дослідженні їх будови, фізичних і хімічних властивостей та біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети передбачалось вирішити наступні завдання:

- Розробити нові та удосконалити відомі методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот.
- Розкрити синтетичний потенціал базових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот для отримання низки нових типів конденсованих піразоло[4,3-*d*]піримідинів, тієно[3,4-*c*]-піразолонів, піразоло[3,4-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів, піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазінів та гібридних систем.
- Провести біологічний скринінг деяких типів синтезованих сполук.

Об'єкт дослідження: естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх функціоналізовані похідні.

Предмет дослідження: методи синтезу, хімічні, біологічні властивості 3,4-біфункціональних піразолів та їх конденсованих і гібридних похідних.

Методи дослідження: Основні результати роботи отримано шляхом використання методів органічного синтезу, сучасних фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Планування синтезу здійснювалось з допомогою електронних баз даних Beilstein та Chemical Abstracts. Індивідуальність отриманих сполук доводилась методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук встановлювалась методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Антимікробну дію досліджуваних речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з

використанням одноразових полістиролових планшетів за допомогою методу двократних серійних розведень. Гіпоглікемічну активність отриманих сполук досліджували на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г.

Наукова новизна одержаних результатів. Удосконалено метод одержання деяких відомих та розроблено новий підхід до синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, що зробило їх доступними об'єктами для хімічних та біологічних досліджень.

Досліджена реакційна здатність естерної групи у положенні 3 піразольного циклу у поєднанні із альдегідною, карбоксильною, гідроксиметильною та хлорометильною групами в четвертому і показано, що така комбінація замісників приводить до надзвичайно цікавих п'яти-, шести- та семичленних гетероциклічних систем.

Запропоновано новий спосіб одержання 1-арил-3,4-піразолди-карбонових кислот, який ґрунтується на одночасному окисненні та омиленні естерів 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот розчином пероксиду водню у лужному середовищі.

Розроблено препаративно зручний спосіб одержання 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот, який передбачає флуорування альдегідної групи етилових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот діетиламіносультрифлуоридом з подальшим лужним гідролізом естерної групи.

Шляхом послідовної перефункціоналізації етоксикарбонільної групи до карбоксильної та хлорометильної групи до меркаптометильної естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот із їх подальшою внутрішньо-молекулярною циклоконденсацією розроблено ефективний метод синтезу 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразол-6-онів.

Показано, що етилові естери 1-арил-4-ізоціанатопіразол-3-карбонових кислот є новими зручними реагентами для синтезу потенційно біоактивних 6-алкіл-2-арил-2*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

Розроблено метод синтезу етилових естерів 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот та встановлено, що їх тандемна конденсація із ціанацетамідами є ефективним варіантом однореакторного синтезу похідних раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів.

Циклоконденсацією етил 4-формілпіразол-3-карбоксилатів з етилацетоацетатом і амоній ацетатом або сечовиною синтезовані відповідно 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати та 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилати, які відзначаються протибактеріальною і протигрибковою активністю.

Встановлено, що етилові естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонової кислоти є зручними субстратами у синтезі біоперспективних 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин, який реалізується через стадії *in situ* генерованих 4-гідроксиметил-3-ізоціанатопіразолів та піразолооксазинонів.

Алкілуванням *N*-диметиламіноалкіл-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин естерами хлороцтової кислоти із ліпофільними спиртовими залишками, синтезовані нові катіоногенні *N*-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовини із вираженою антимікробною активністю.

Проведено синтез нових гібридних структур із 1,3-тіазолідинового та піразольного циклів, який ґрунтується на взаємодії 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемікарбазидом і подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолілтіосемікарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом. Встановлено, що синтезовані 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробленні методів синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот – ефективних

реагентів для гетероциклізацій, які можуть бути використані для створення комбінаторних бібліотек піразоловмісних сполук з метою дослідження їх біологічної активності.

Запропоновано препаративно зручний та екологічно безпечний спосіб одержання естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Виявлено, що етилові естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот є ефективними субстратами для конструювання сполук із вираженими протимікробними та гіпоглікемічними властивостями.

Особистий внесок здобувача. Аналіз та систематизація літературних даних, експериментальна частина роботи, аналіз та інтерпретація спектральних даних, висновки щодо структури синтезованих речовин зроблені особисто здобувачем.

Постановка завдань та обговорення результатів досліджень проводились разом із науковим керівником д.х.н., професором М. В. Вовком та д.х.н., професором М. К. Братенком. Синтез 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот здійснено у співпраці з к.х.н. А. В. Бездудним. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук проведено у співпраці з к.м.н., доц. Д. В. Ротар та к.м.н. І. П. Бурденюком, а гіпоглікемічної дії - д. м. н. О. К. Ярошем, к. х. н. Р. В. Родіком та пров. інж. О. М. Денисенко.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на IV Українській конференції “Домбровські хімічні читання” (м. Львів, 2010 р.), XXII та XXIII Українських конференціях з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р., м. Чернівці, 2013 р.), V Міжнародній конференції “Хімія азотовмісних гетероциклів” (м. Харків, 2009 р.), Міжнародній конференції “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 статей у фахових журналах, тези 5 доповідей на конференціях та отримано 3 патенти України.

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку літератури, що нараховує 215 найменувань, містить 57 таблиць та 2 рисунки.

У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання, хімічних властивостей та біологічної активності естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Другий розділ присвячений розкриттю синтетичного потенціалу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх похідних. Предметом третього розділу є літературна довідка щодо біоперспективності досліджуваного типу речовин та вивчення біологічного потенціалу синтезованих сполук. У четвертому розділі описано методи та результати експерименту.

РОЗДІЛ 1.

Естери 4-карбофункціоналізованих піразол-3-карбонових кислот (літературний огляд)

Одним із важливих завдань сучасної органічної хімії є синтез нових типів сполук з потенційною біологічною активністю. Особливо цікавими в цьому плані видаються піразольні системи, функціоналізовані естерною групою в 3-му положенні, ряд представників яких характеризуються вираженою бактерицидною, протизапальною, жарознижуючою, знеболюючою дією.

Перспективним варіантом дизайну такого типу сполук є структурна хімічна модифікація піразольного циклу синтетично перспективними функціональними групами: формільною, гідроксиметильною та карбоксильною. Попередні дослідження таких біфункціональних систем показали, що вони відіграють важливу роль в сучасних методологіях створення сполук-лідерів для лікарських засобів оскільки відзначаються потужним біологічним потенціалом. У цьому контексті виявлялось доцільним проаналізувати, узагальнити та систематизувати літературні джерела, які стосуються методів синтезу, хімічних та біологічних властивостей такого важливого типу похідних піразолу, як естери піразол-3-карбонових кислот із карбофункціоналізованим замісником в положенні 4.

1.1. Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх похідні

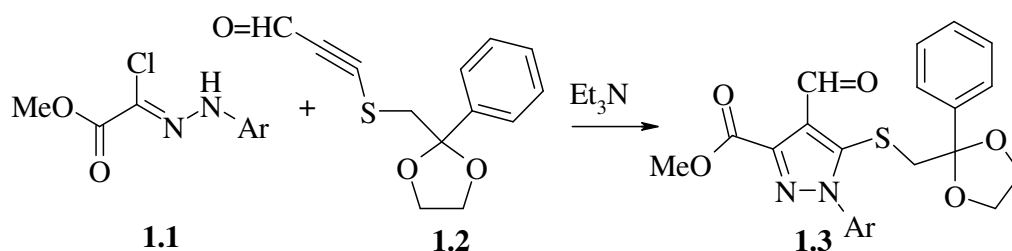
1.1.1. Методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот

Описані в літературі методи отримання естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, можна класифікувати на дві групи:

- 1) методи пов'язані із формуванням піразольного циклу;
- 2) методи, які ґрунтуються на реакціях функціоналізації піразольного ядра

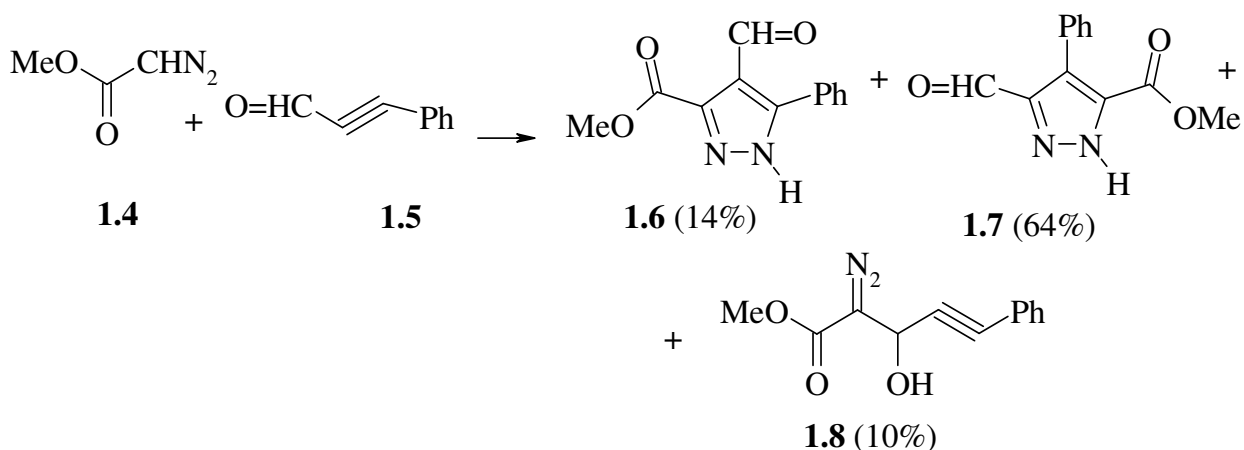
1.1.1.1. Синтези в процесі формування піразольного циклу

До такого типу методів синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот відносяться різноманітні варіанти реакцій [3+2]-циклоприєднання. Так, автором роботи [2] для отримання 1-арилзаміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот із додатково функціоналізованим в положенні 5 сульфідним угрупованням використали циклоконденсацію генерованих із гідразиноїлхлоридів нітрилімінів **1.1** із 3-сульфонілпропіналом **1.2**.

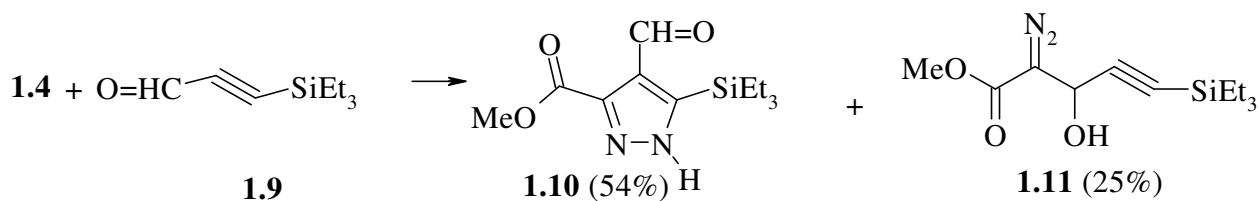


Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄

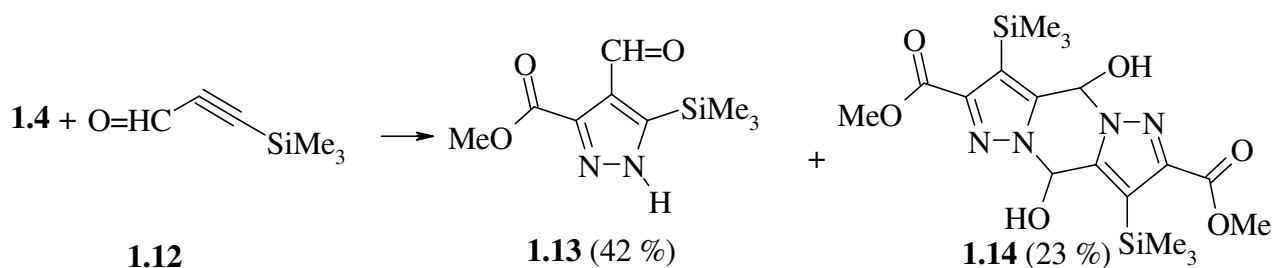
При дослідженні регіоселективності циклоприєднання метилового естеру діазооцтової кислоти **1.4** до 3-фенілпропіналю **1.5** [3] встановлено, що в діетиловому етері при кімнатній температурі такий процес супроводжується утворенням трьох продуктів – ізомерних формілестерів **1.6** і **1.7** та нециклічного метилового естеру 5-феніл-3-гідрокси-2-діазопропін-4-ової кислоти **1.8**.



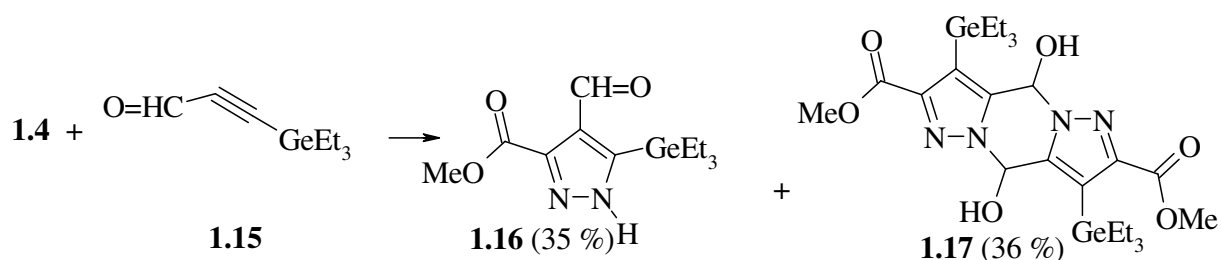
Приєднання естеру **1.4** до 3-(триетилсиліл)пропіналю **1.9** в аналогічних умовах, але при більш тривалому витримуванні реакційної суміші (21 доба) не відзначається високою селективністю і приводить до продуктів **1.10** та **1.11** [4].



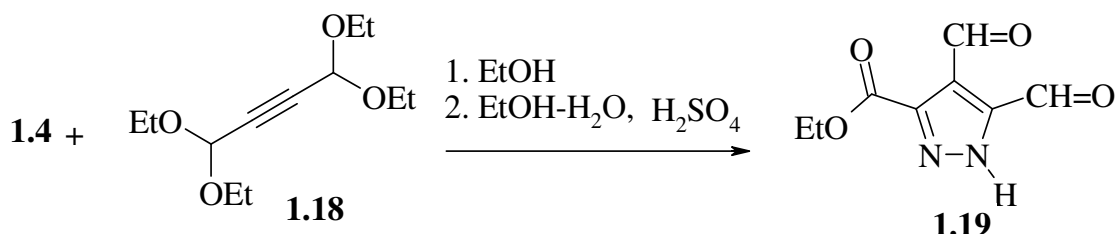
При використанні в цій реакції 3-(триметилсиліл)пропіналю **1.12** та витримуванні реакційної суміші протягом 42 діб були виділені циклічні продукти **1.13** і **1.14**, причому останній найвірогідніше можна розглядати, як продукт димеризації проміжного ізомерного естеру 4-(триметилсиліл)-5-формілпіразол-3-карбонової кислоти [4].



Приєднання діазооцтового естеру **1.4** до 3-(триетилгерманіл)пропіналю **1.15** також супроводжується утворенням двох аналогічних циклічних продуктів **1.16**, **1.17** із практично однаковими виходами [5].

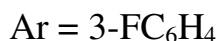


Приєднання діазоцтового естеру до діетилацеталу бутиндіалу **1.18** в етанолі та наступне нагрівання у водно-етанольному середовищі за наявності концентрованої сульфатної кислоти виявилось ефективним для отримання етилового естеру 4,5-диформілпіразол-3-карбонової кислоти **1.19** [6].

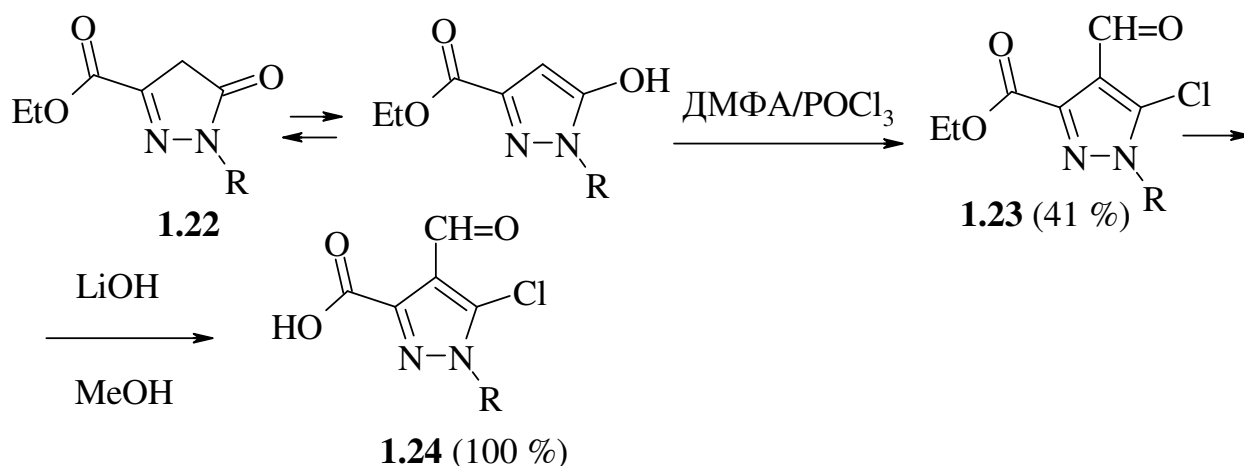


1.1.1.2. Синтези із використанням функціоналізації піразольного ядра

Зважаючи на високу реакційну здатність положення 4 піразольного ядра до реакцій електрофільного заміщення, одним із важливих підходів до отримання сполук **1.21** є формілювання 4-незаміщених піразолів **1.20** в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака [7].

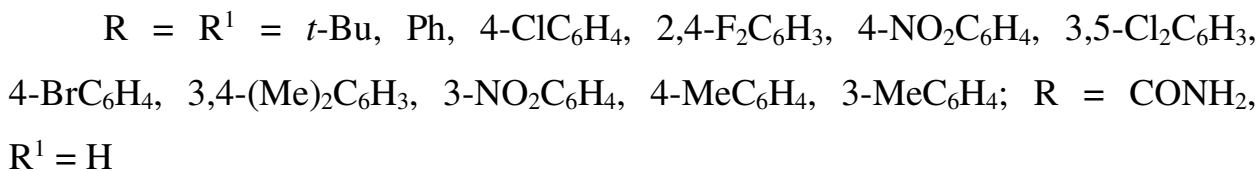


При використанні в ролі субстратів відповідних піразолонів **1.22** і 4-х еквівалентів реагенту Вільсмейєра-Хаака одночасно із формілюванням має місце заміщення гідроксигрупи в положенні 5 на атом хлору [8-11].

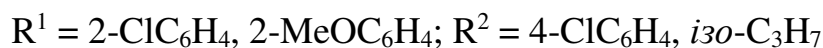
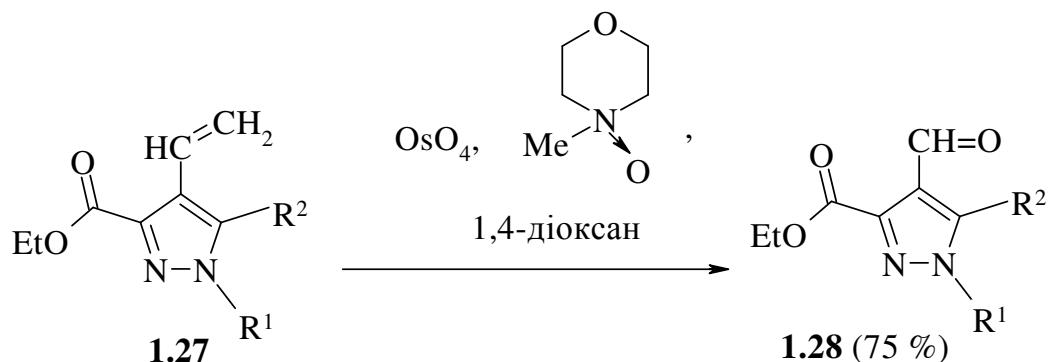


Гідролітичне розщеплення естерів **1.23** літій гідроксидом в середовищі метанол-вода (2:1) протягом 3 год при кімнатній температурі приводить з кількісним виходом до кислоти **1.24**.

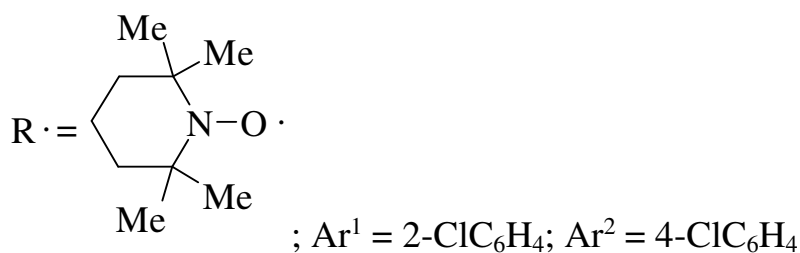
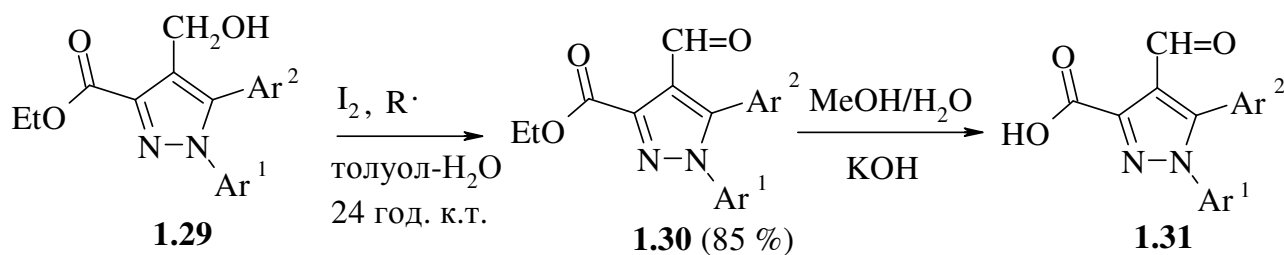
Інший підхід до 4-форміл-3-карбоксилатів **1.26** ґрунтується на використанні методу Кіра – циклізації з одночасним формілюванням гідразонів та семікарбазонів естерів піровиноградної кислоти подвійною кількістю реагента Вільсмейера-Хаака [12-17]



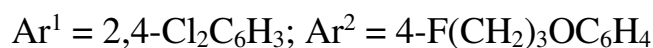
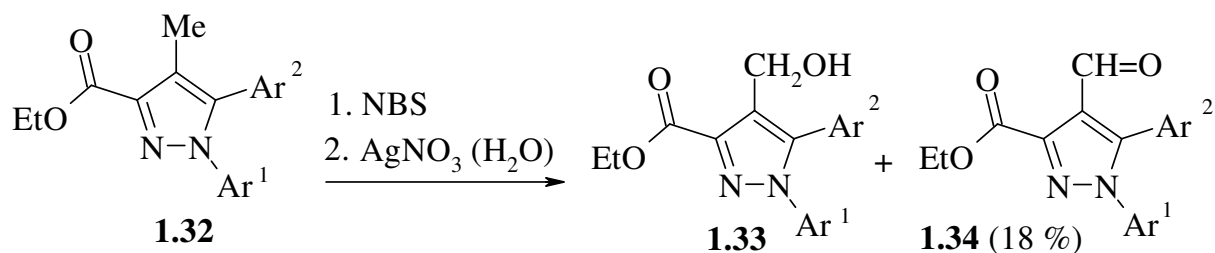
В патентах [18, 19] описано синтез етилового естеру 1-(2-хлорофеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **1.28** окисненням 4-вінілпохідних **1.27** N-метилморфолін-N-оксидом в присутності тетраоксиду осмію.



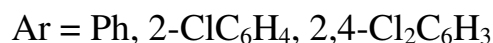
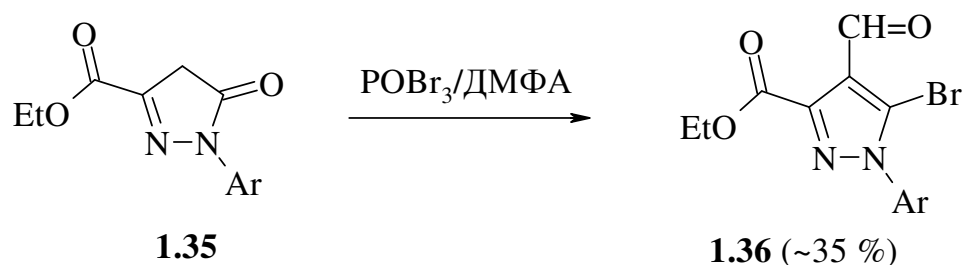
Продуктивним і доволі простим виявився описаний в патенті [20] метод окиснення 4-гідроксиметильної групи піразолу **1.29** до альдегідів **1.30**. Окисником в даному варіанті використаний I_2 в водно-толуольній суміші в присутності каталітичної кількості (10%) стабільного радикалу 2,2,6,6-тетраметилпіперидинілоксидного радикалу.



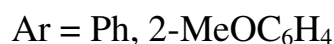
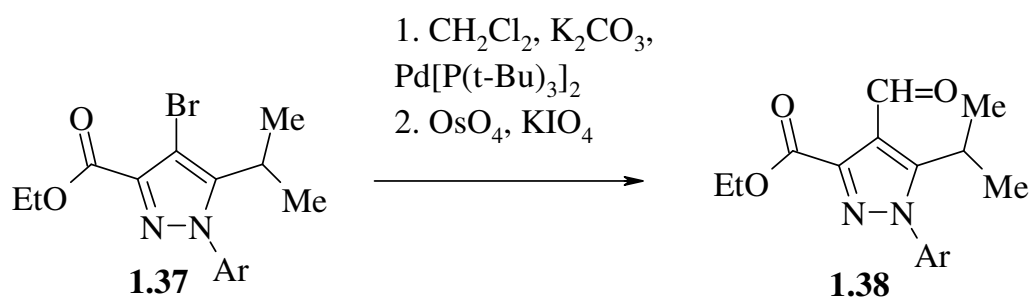
Етиловий естер 1-{2,4-дихлор-5-[4-(3-флуоропропокси)феніл]-4-форміл}піразол-3-карбонової кислоти **1.34** був виділений як побічний продукт при бромованні N-бромосукцинімідом відповідної 4-метилпохідної **1.32** та наступною обробкою аргентум нітратом у водному середовищі [21].



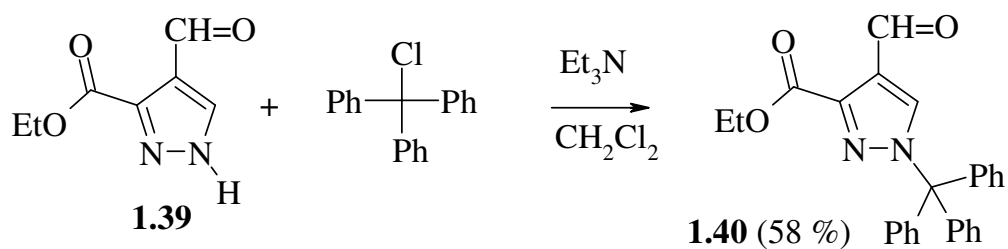
Етилові естери 1-арил-5-бром-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **1.36** були отримані із піразолонів **1.35** при використанні комплексу Вільсмейера-Хаака, приготовленого із бромоксиду фосфору [22].



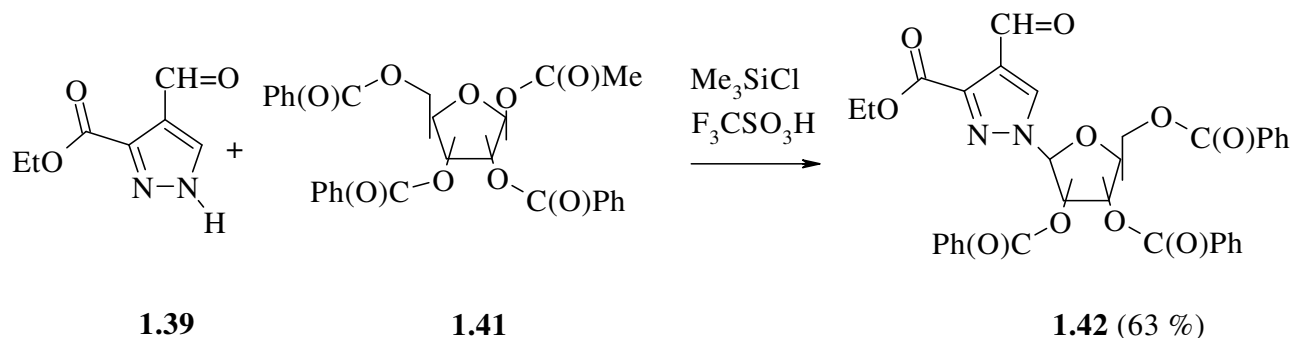
Для введення в структуру естеру **1.38** альдегідної групи автори роботи [19] запропонували ефективний варіант реакції Сузукі 4-бромозаміщених естерів піразолкарбонових кислот **1.37**.



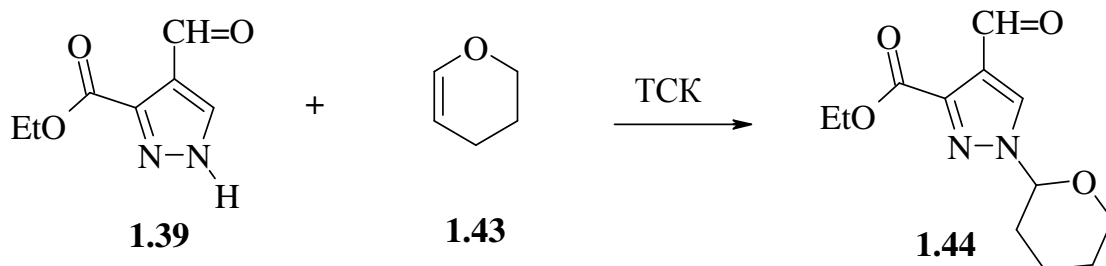
Для синтезу деяких 1-заміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот успішним виявилось алкілування їх незаміщених аналогів, наприклад, сполук типу **1.39** [23].



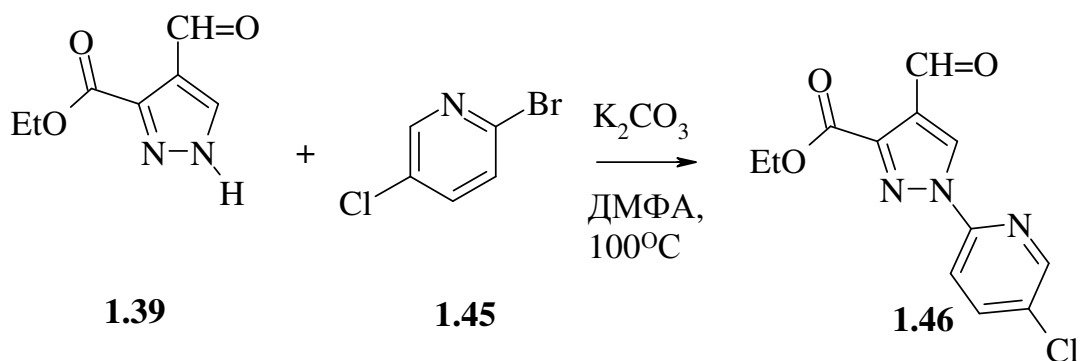
Аналогічно, для добування етилового естеру 4-форміл-1-рибофуранозилпіразол-3-карбонової кислоти **1.42** як алкілюючий агент була використана 2-ацетил-3,4,5-трибензоїлрибофураноза **1.41** [24].



Алкілювання 1-незаміщеного естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти автори роботи [25] здійснили 2,3-дигідропіраном **1.43** в присутності *n*-толуолсульфокислоти.



Селективне арилювання 1-незаміщеного піразолу **1.39** 2-галогенопіридином в присутності калій карбонату в ДМФА при 100°C дозволяє з високим виходом отримати етиловий естер 1-(5-хлорпіридил)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти [11].

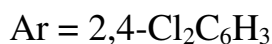
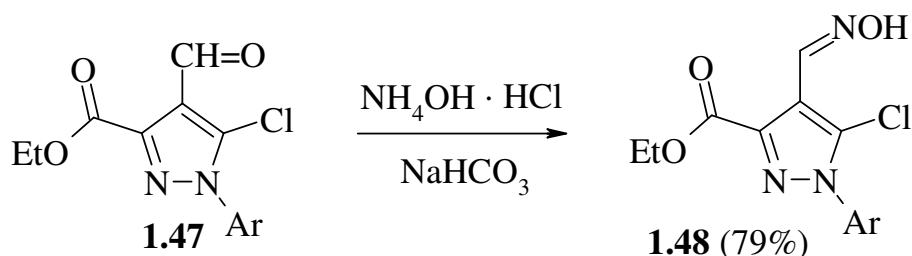


1.1.2. Властивості естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот

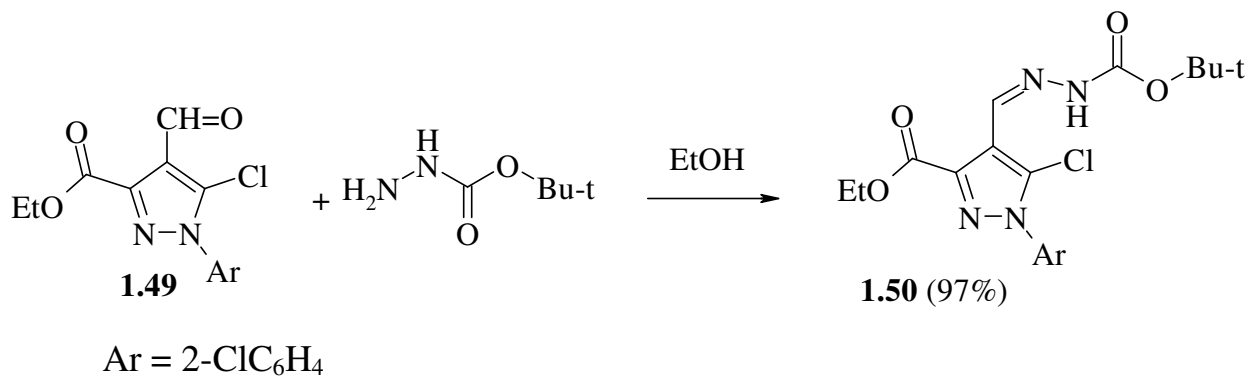
1.1.2.1. Реакції за участю альдегідної групи

1.1.2.1.1. Реакції з нітрогеновмісними нуклеофілами

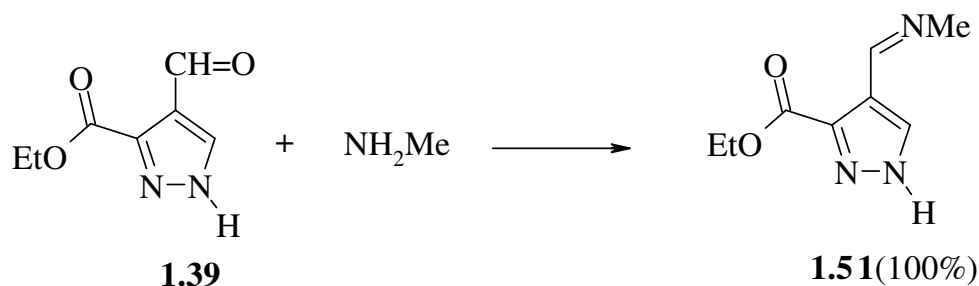
4-Формілпіразол-3-карбонові кислоти та їх естери, незважаючи на присутність іншого електрофільного центру (карбоксильної або естерної груп) достатньо легко реагують з нітрогеновмісними нуклеофілами. Так, в патенті [9] описано утворення оксиму **1.48** при конденсації етилового естеру 4-форміл-5-хлоропіразол-3-карбонової кислоти **1.47** із гідрохлоридом гідроксиламіну.



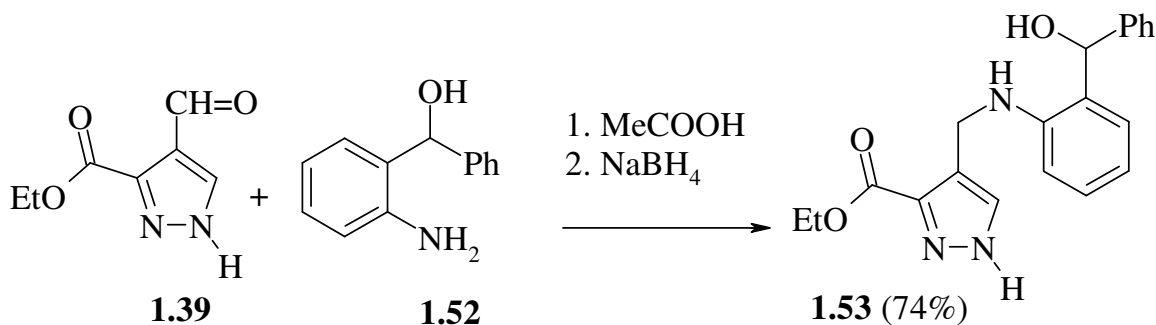
Гідразон **1.50** із високим виходом утворюється при конденсації із етиловим естером 1-(1-хлорофеніл)-4-форміл-5-хлоропіразол-3-карбонової кислоти **1.49** моногідрозиду *трет*-бутилкарбонату [26].



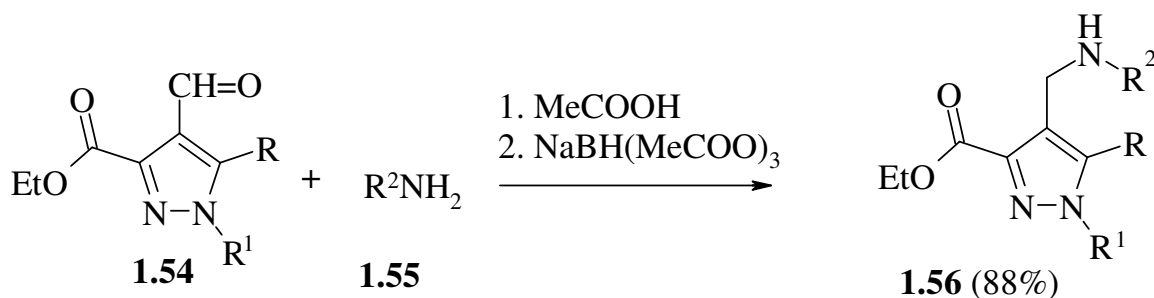
Взаємодією 1-незаміщеного етилового естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **1.39** з метиламіном в середовищі MeOH-ТГФ з кількісним виходом отриманий відповідний імін **1.51** [27].



В реакції такого типу використовувались як аліфатичні, так і ароматичні аміни, при цьому в більшості випадків проміжні іміни не виділялись, а відновлювались до перспективно біоактивних вторинних амінів. Зокрема, при конденсації альдегіду **1.39** з *o*-гідроксибензиланіліном **1.52** проміжний імін відновлювали натрій борогідридом в розчині метанолу до відповідного вторинного аміну **1.53** [28].

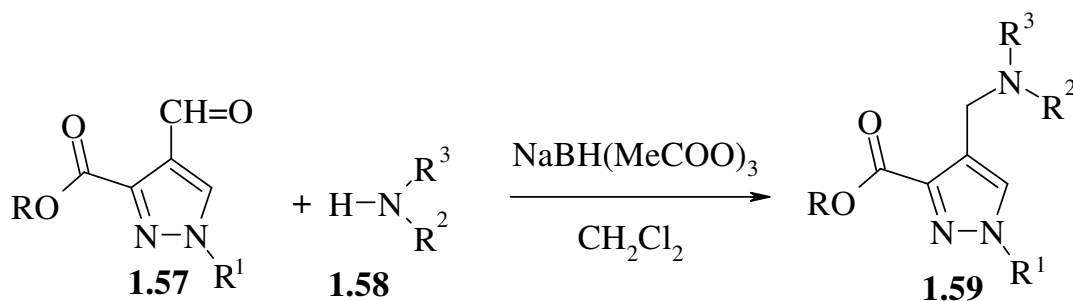


В ролі відновлюючого реагенту часто використовують більш м'якший натрій триацетоксиборогідрид [12, 18, 22].



R = H, Br, 4-CF₃C₆H₄; R¹ = 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄; R² = Me, (Me)₂CH, 4-MeOC₆H₄CH₂

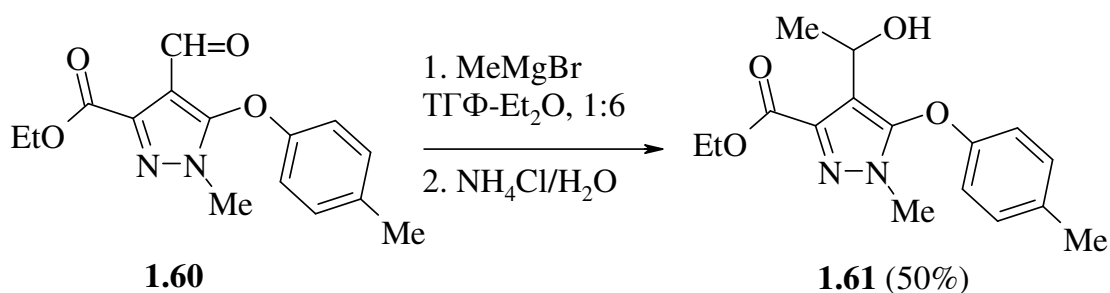
Автори серії патентів [13, 21, 29-31] з метою пошуку біоактивних сполук серед піразоловмісних третинних амінів в конденсацію із 3-алкоксикарбоніл-4-піразолкарбальдегідами **1.57** вводили вторинні аміни **1.58**. При цьому первинні продукти приєднання без виділення відновлювались до цільових третинних амінів.



R = Me, Ph; R¹ = H, 2-FC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3-FC₅H₃N; R² = R³ = Me, R²-R³ = (CH₂)₃, (CH₂)₂O(CH₂)₂, (CH₂)₂NH(CH₂)₂

1.1.2.1.2. Реакції з магнійорганічними реагентами

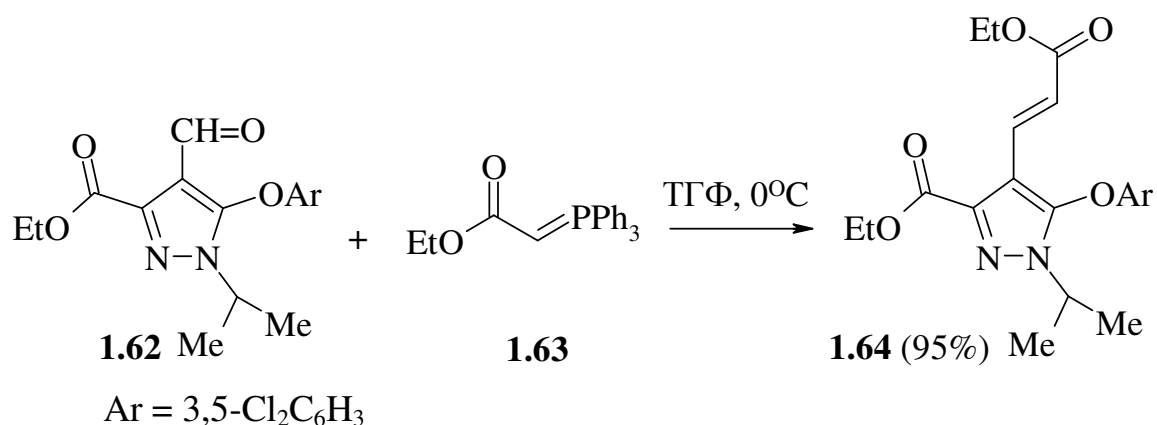
В патенті [32] описано синтез вторинного спирту **1.61** взаємодією етилового естеру 1-метил-4-форміл-5-(4-метилфенокси)піразол-3-карбонової кислоти з метилмагнійбромідом в розчині ТГФ-Et₂O.



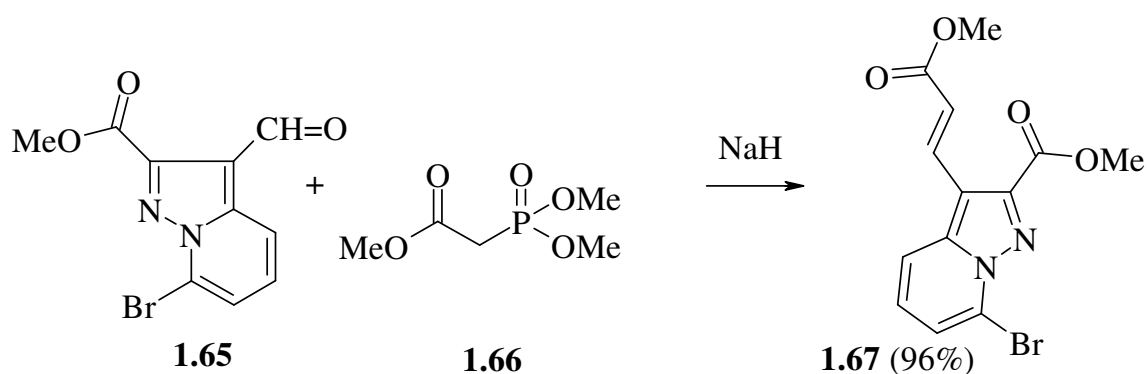
В низці патентів для отримання 5-арил(гетерил)піразоловмісних вторинних спиртів [10, 31, 33] застосовувався комплекс ізопропілмагнійхлоридулітій хлориду.

1.1.2.1.3. Реакції алкенілування

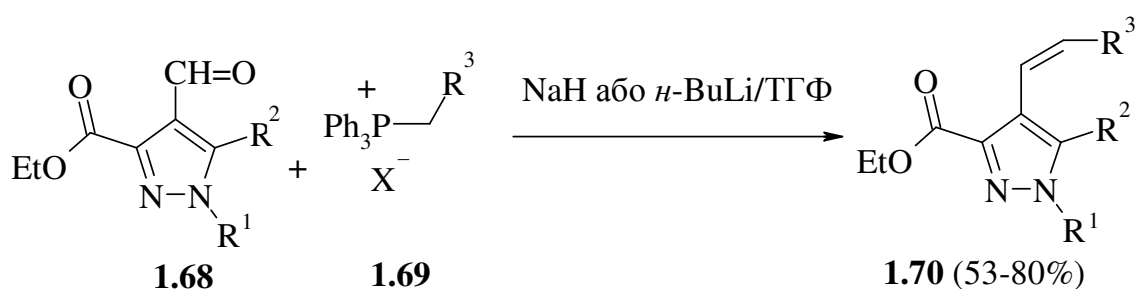
Для введення алкенільної групи в положення 4 етилового естеру **1.62** вдалим виявилось використання реакції Віттіга із стабільним ілідом **1.63**, яка приводить до похідної **1.64** майже із кількісним виходом [33].



Подібного типу похідні піридопіразолу **1.67** можуть бути отримані взаємодією альдегіду **1.65** із β-фосфонатом **1.66** реакцією Віттіга-Хорнера [34].



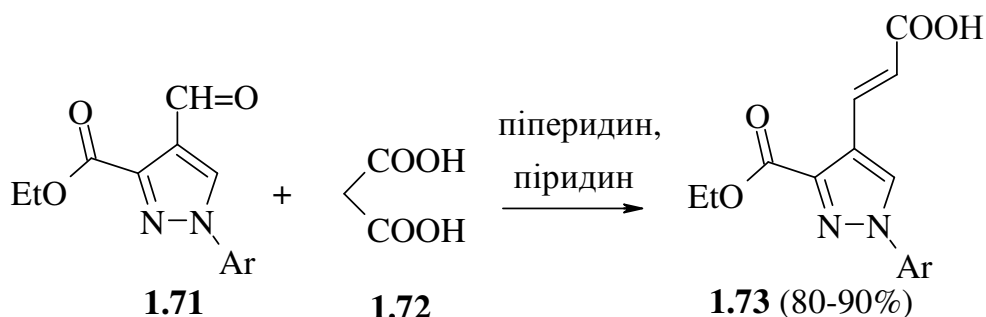
Високореакційноздатні іліди, як показали автори робіт [22, 24] можуть бути генеровані *in situ* із відповідних фосфонієвих солей **1.69**.



$R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{H}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $X = \text{Cl}, \text{Br}$; $R^3 = \text{H}, \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{Me})_3\text{Br}$

1.1.2.1.4. Реакції із С-Н кислотами

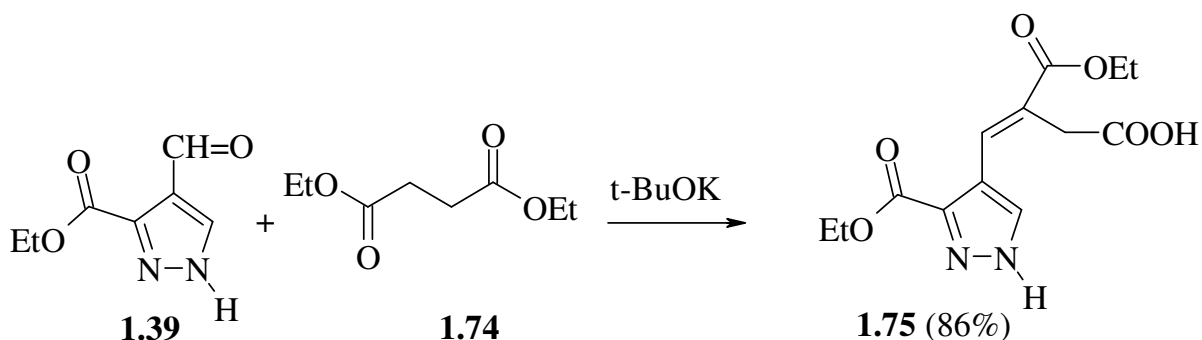
Альдегідоестери **1.71** в умовах реакції Кновенагеля із маленовою кислотою гладко перетворюються у відповідні 4-піразолілакрилові кислоти **1.73** [35].



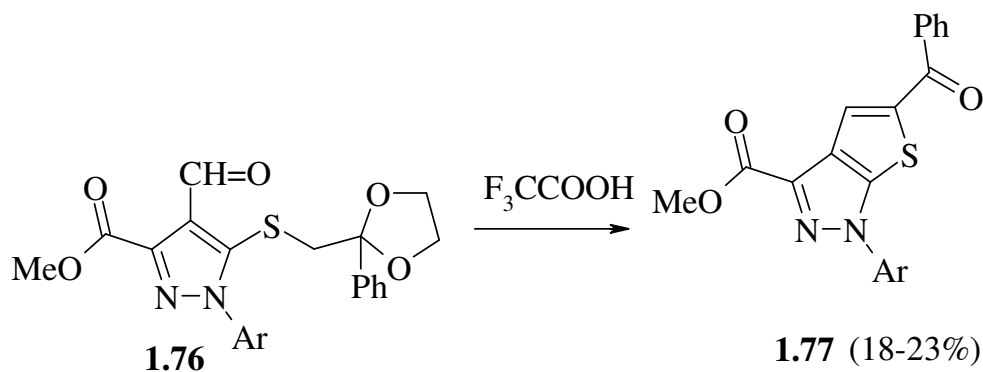
$\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Конденсацією етилового естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **1.39** з діетиловим естером бурштинової кислоти **1.74** в присутності калій

трет-бутилату з високим виходом синтезований моноетиловий естер 4-піразоліденбурштинової кислоти **1.75** [14].

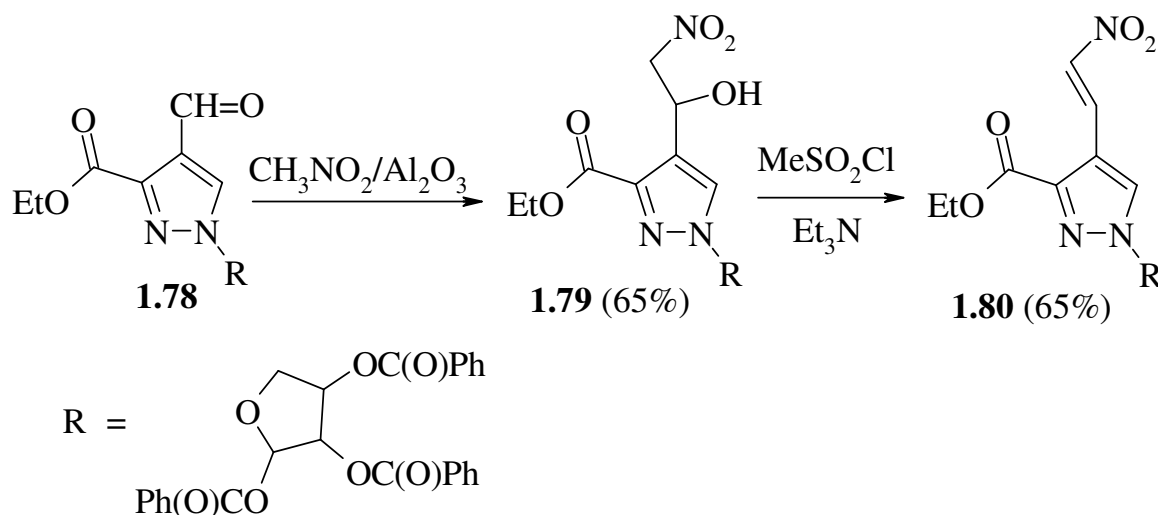


Для одержання піразолів, анельованих по *d*-грані тіофеновим циклом **1.77**, запропонована оригінальна внутрішньомолекулярна цикло-конденсація естерів 1-арил-4-форміл-5-бензоїлметилтіопіразол-3-карбонових кислот **1.76**, каталізована трифтороцтовою кислотою [15].

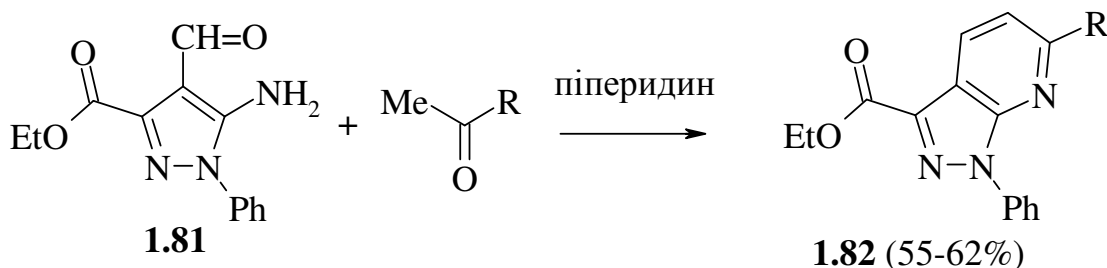


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

В той же час взаємодія етилового естеру 4-форміл-1-(2,3,5-трет-бензоїлрибозилпіразол)-3-карбонової кислоти **1.78** з нітрометаном в присутності алюміній оксиду зупиняється на стадії утворення 1-заміщеного 2-нітроетанолу **1.79**, дегідратація якого метансульфохлоридом приводить до нітроалкєну **1.80** [35].

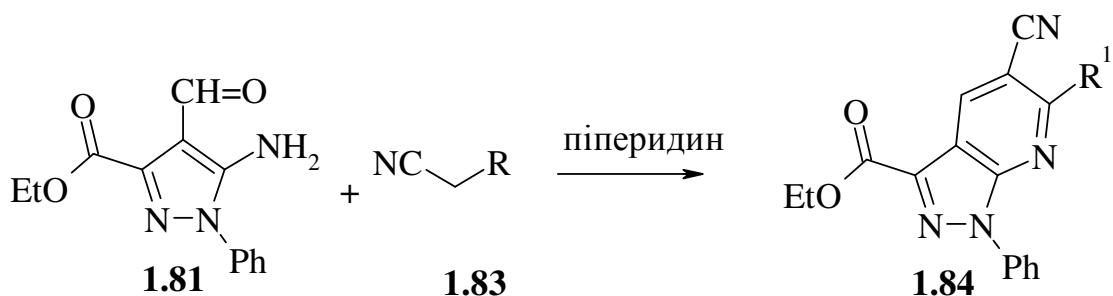


Конденсація Фрідлендера етилового естеру 1-феніл-5-аміно-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **1.81** із метилкетонами, яка реалізується через стадію відповідних халконів, виявилась успішною для синтезу піразолів, анельованих по *d*-грані піридиновим циклом **1.82** [36].



Введення у реакцію із альдегідом **1.81** циклічних кетонів, зокрема циклопентенону та циклогексанону, дозволило отримати аналогічні карбоанельовані сполуки.

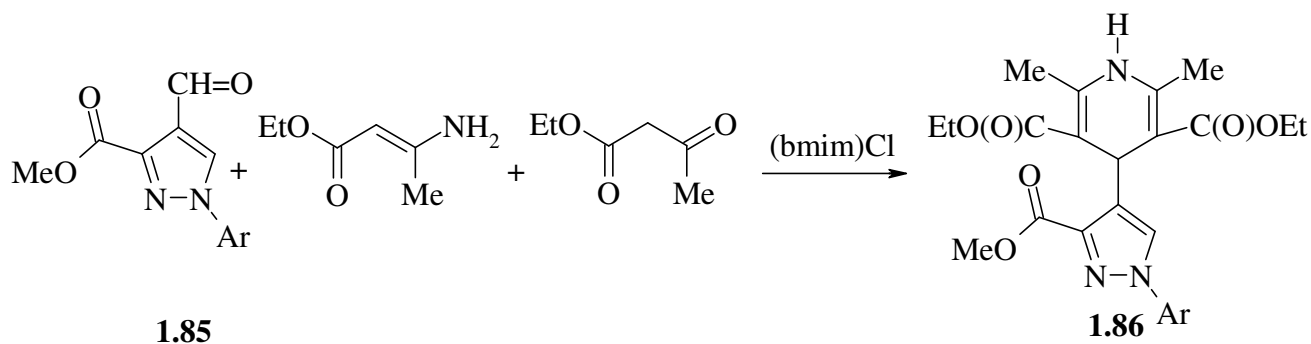
Циклоконденсація 4-формілпіразол-3-естеру **1.81** із ціановмісними С-Н кислотами **1.83** була вдало використана для синтезу поліфункціональних піразолопіридинів **1.84**.



$R = \text{CN}, \text{ArC(O)}; R^1 = \text{NH}_2; \text{Ar}$

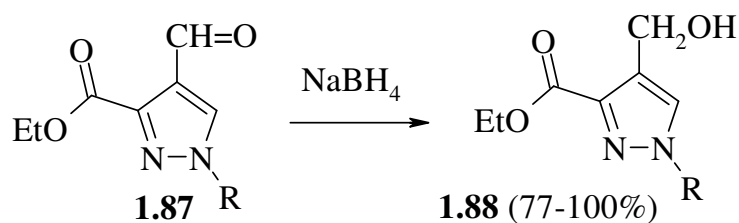
$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$

Трикомпонентна конденсація 1-заміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **1.85** із ацетооцтовим естером та його енаміном у співвідношенні 1:1:1 у присутності йонних рідин приводить до утворення ансамблів із піразольного та 1,4-дигідропіридинового циклу **1.86** [15].



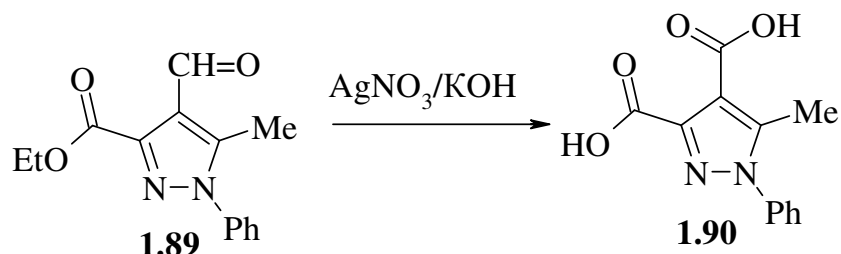
1.1.2.1.5. Реакції окиснення та відновлення формільної групи

Автори праць [12, 17, 33] описали відновлення альдегідної групи естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **1.87** до відповідних первинних спиртів **1.88** за допомогою натрій борогідриду.

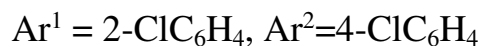
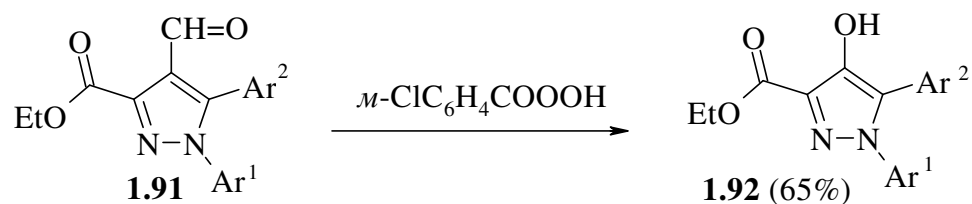


$R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, (\text{Me})_2\text{CH}, (\text{Me})_3\text{C}, (\text{Ph})_3\text{C}$

Що стосується реакції окиснення альдегідної групи, то відомий тільки один приклад з використанням як окисника аргентум нітрату в етанольному розчині калій гідроксиду, однак при цьому разом з окисненням альдегідної групи сполуки **1.89** також відбувається омилення естерної групи і утворення дикислоти [12].



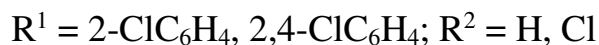
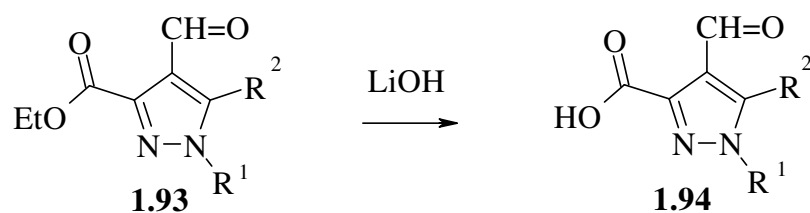
В роботі [18] описаний цікавий варіант декарбонілювання альдегідної групи з використанням *m*-хлорнадбензойної кислоти в хлористому метилені.



Найвірогідніше, що процес відбувається через утворення проміжного піразолілкарбонату, який з тим в умовах реакції розкладався до 4-гідроксипіразолу **1.92**.

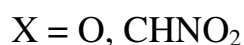
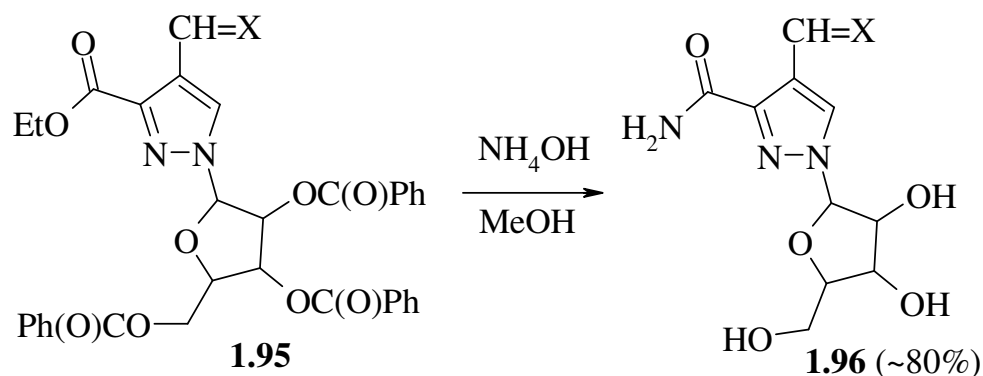
1.1.2.2. Реакції за участю естерної групи

Для омилення естерів 4-функціональнозаміщених піразол-3-карбонових кислот використовувались різні основи та середовища. В серії робіт [8, 9, 37] для цієї цілі запропоновано літій гідроксид в суміші метанол-вода при кімнатній температурі, при цьому виходи цільових кислот **1.94** були практично кількісними.

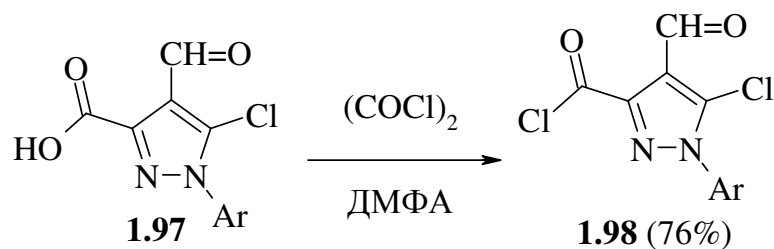


Дещо нижчими були виходи кислот **1.94** при використанні калій гідроксиду у 80-85 % водному метанолі [20] або етанолі [16]. І найнижчим був вихід кислот **1.94** (75%) при використанні гідроксиду натрію в системі розчинників ТГФ-метанол- H_2O , 5:1:5 [11].

В роботі [24] для зняття бензоїльного захисту гідроксильних груп рибози в сполуках **1.95** застосовувався концентрований розчин амоній гідроксиду в метанолі, при цьому разом з дебензоїлюванням спостерігалось перетворення естерної групи в амідну.

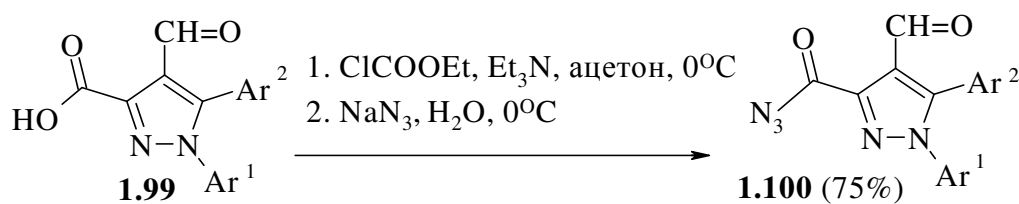


Для отримання хлорангідриду кислоти **1.97** автори роботи [8] використали дихлорангідрид оксалатної кислоти в розчині ДМФА.



Ar = 2-ClC₆H₄

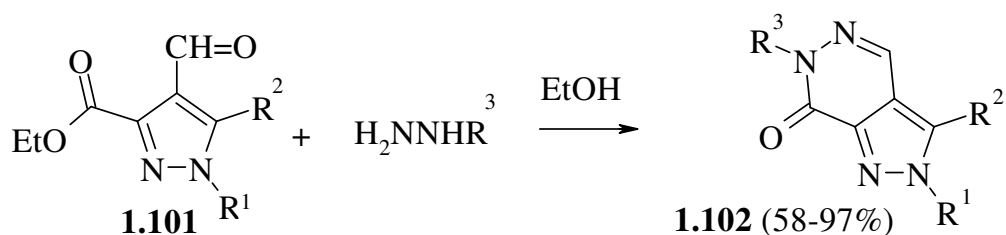
В патенті [20] описано перетворення карбоксильної групи кислоти **1.99** в ацилазидну за схемою:



Ar¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃; Ar² = 4-ClC₆H₄

1.1.2.3. Реакції за участю альдегідної та естерної груп

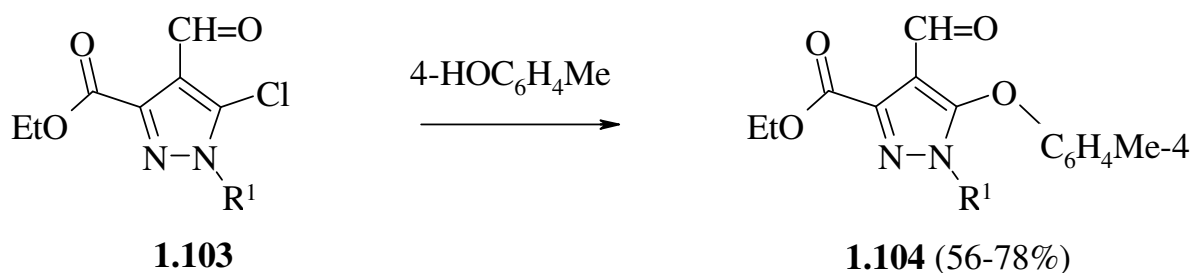
Синтетичний потенціал формільної та естерної груп **1.101** в основному використовувався для отримання конденсованих піразолів. Так, взаємодією із гідразином отримані піразолопіридазини **1.102** [8, 36, 38-39].



R¹ = H, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄; R² = H, Cl; R³ = H, Ph, Me, Bu, PhCH₂, F₃CCH₂

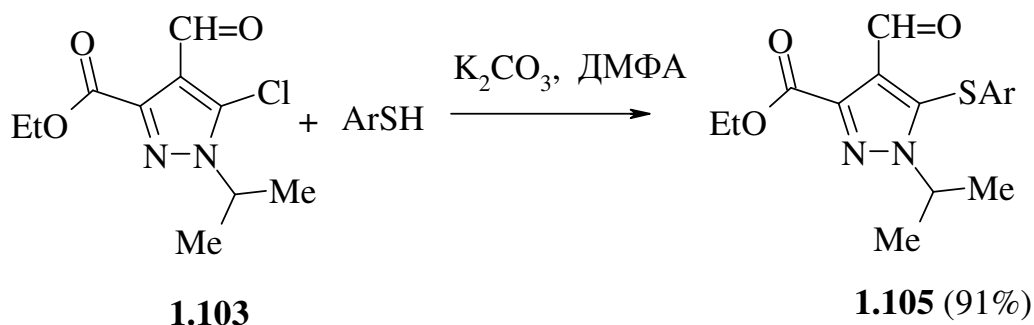
1.1.2.4. Реакції за участю інших функціональних замісників піразольного циклу

Атом галогену в естерах 4-форміл-5-галогенопіразол-3-карбонових кислот **1.103** є відносно рухливим, що з успіхом було використано для введення в піразольне ядро фенокиської групи в присутності CsF в ДМСО [9] або NaN в ДМФА [32, 33].

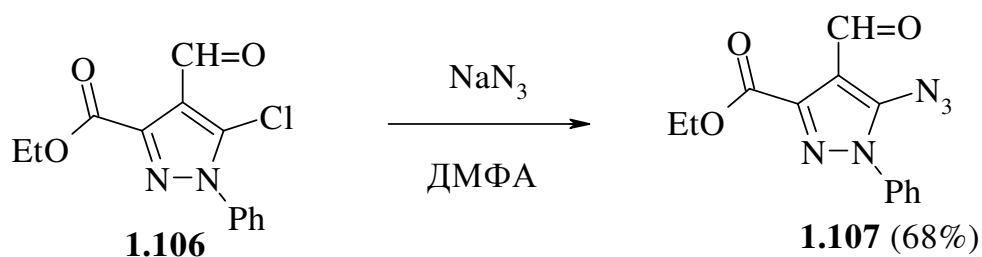


$R^1 = \text{Me}, (\text{Me})_2\text{CH}, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

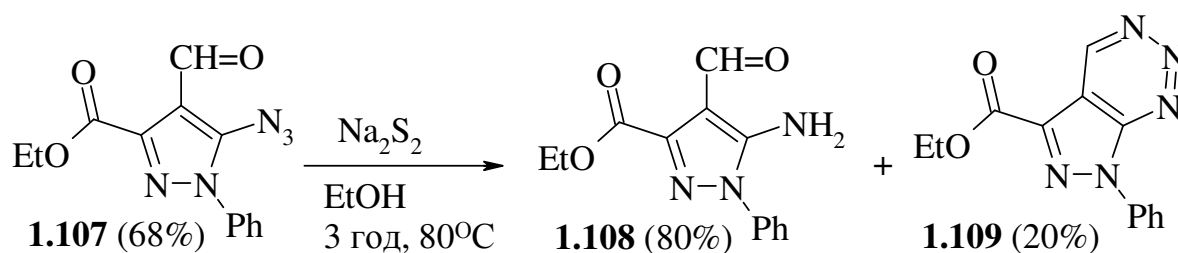
В свою чергу, заміщення хлору на більш нуклеофільні тіофеноли відбувається при наявності K_2CO_3 в ДМФА [10].



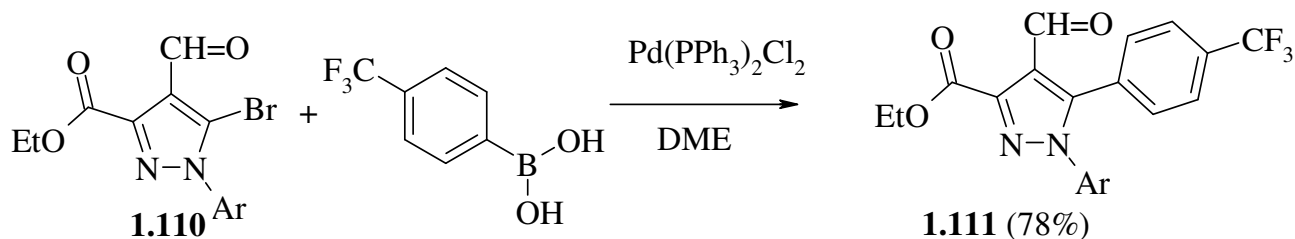
Введення в положення 5 піразолу **1.106** азидогрупи здійснюється взагалі без використання основи [37].



При відновленні азиду **1.107** дитіонатом натрію в киплячому етанолі окрім утворення амінопохідної **1.108** спостерігається побічна реакція анелювання по *d*-грані 1,2,3-триазиновим циклом **1.109** [37].



Для введення в положення 5 піразолу **1.110** арильного замісника вдалою виявилась реакція Сузукі [18].

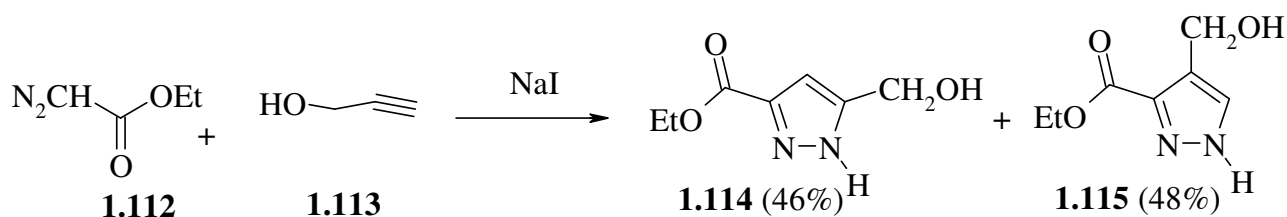


1.2. Естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот

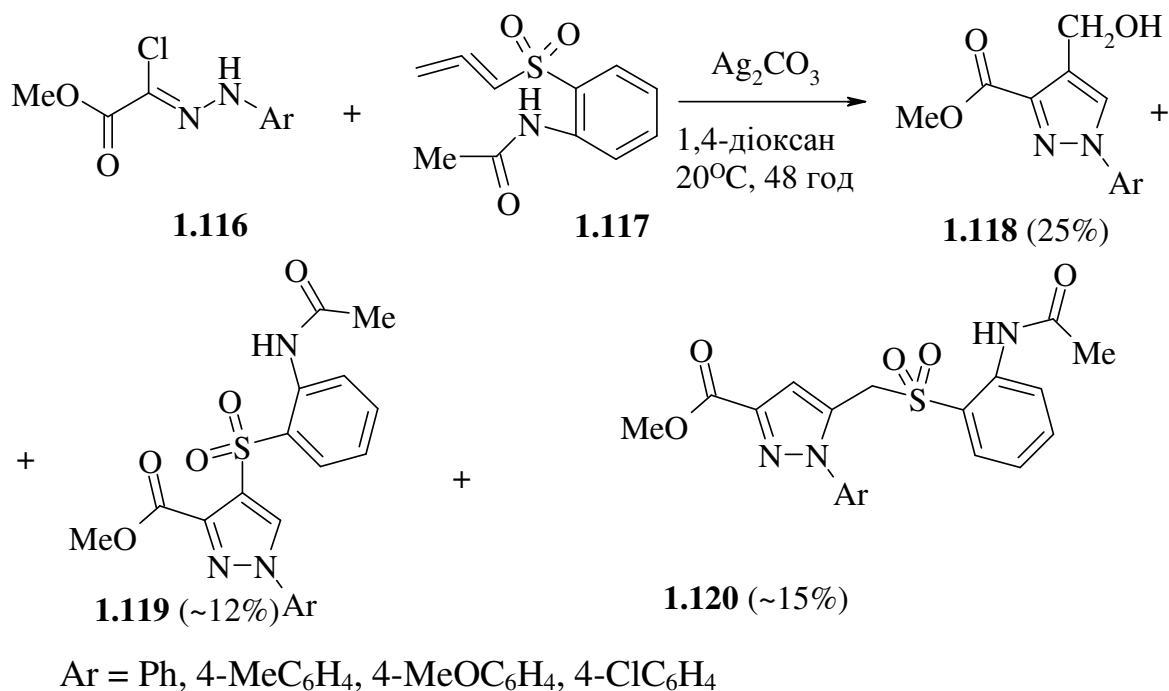
1.2.1. Методи синтезу

1.2.1.1. Методи, які ґрунтуються на реакціях циклоприєднання

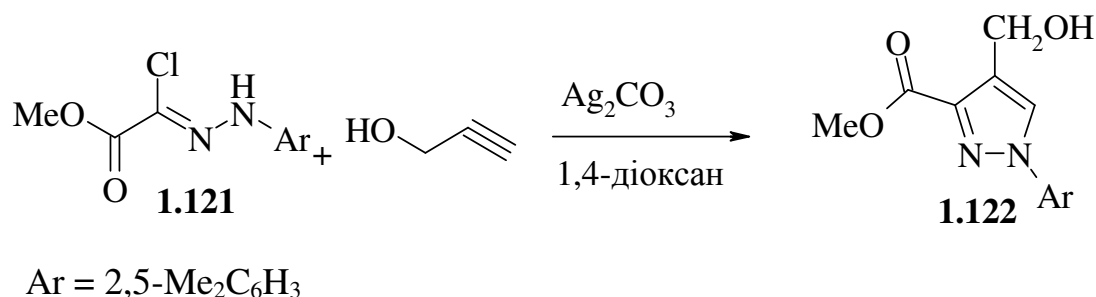
В літературі описано декілька методів синтезу естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот, в основі яких лежить формування піразольного ядра з використанням реакцій циклоприєднання. Встановлено, зокрема, що циклоприєднання діазооцтового естеру **1.112** до пропаргілового спирту **1.113** в присутності каталітичної кількості йодиду натрію [40] перебігає не регіоселективно і приводить до ізомерних гідроксиметилпохідних **1.114** і **1.115** у практично однаковому співвідношенні.



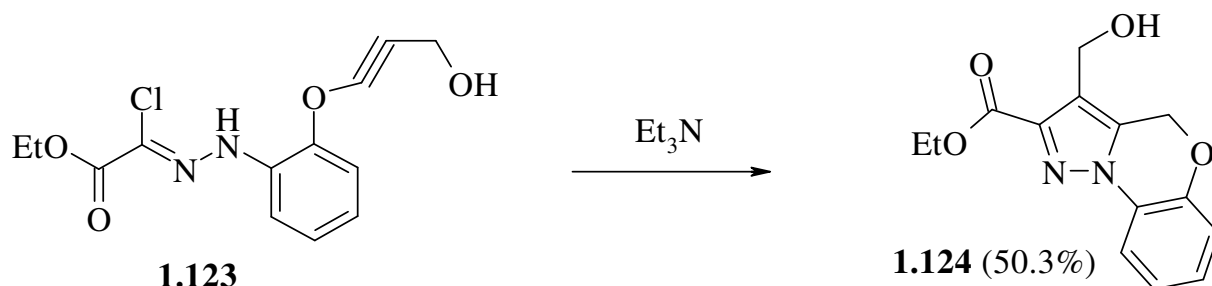
Низькою селективністю відзначається і циклоприєднання нітрilімінів, генерованих із арилгідрозоноїлхлоридів **1.116**, до сульфоніалкєну **1.117** [41].



В той же час, при приєднанні нітриліміну, генерованого із 2,4-диметилфенілгідрозоїлхлориду **1.121**, до пропаргілового спирту різко зростає регіоселективність реакції і вихід спирту **1.122** сягає 64%.

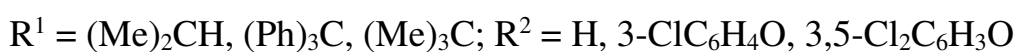
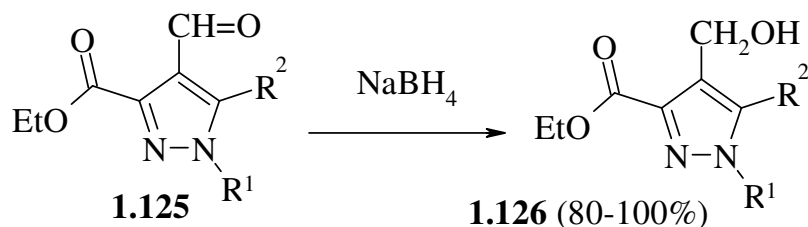


В роботі [42] описано цікаве внутрішньомолекулярне приєднання нітриліміну, генерованого із гідрозоїлхлориду **1.123**, яке приводить до гідроксиметилпохідної піразолооксазину **1.124**.

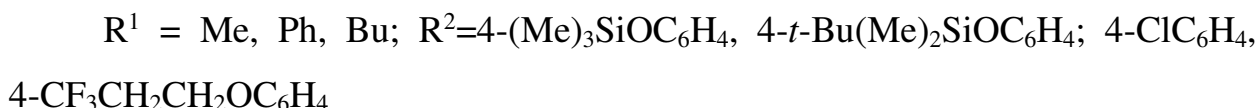
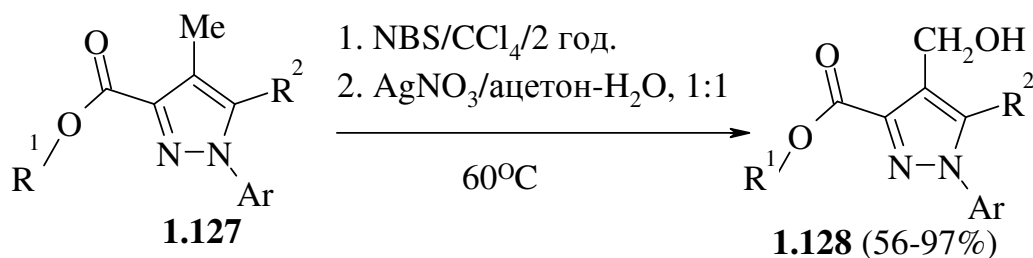


1.2.1.2. Методи, які базуються на модифікації функціональних груп піразольного циклу

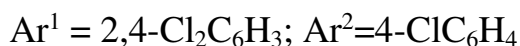
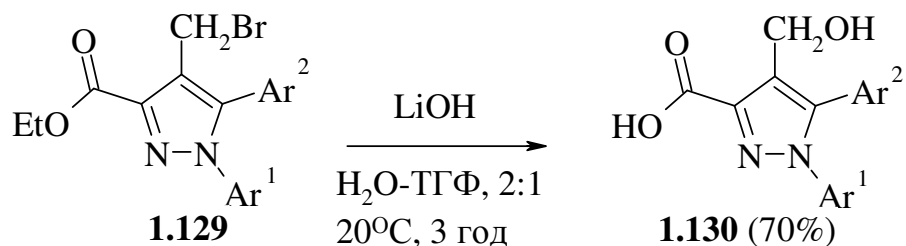
В серії робіт [17, 23, 33] описано отримання естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот **1.126** шляхом відновлення формільної групи сполуки **1.125** із використанням натрій борогідриду.



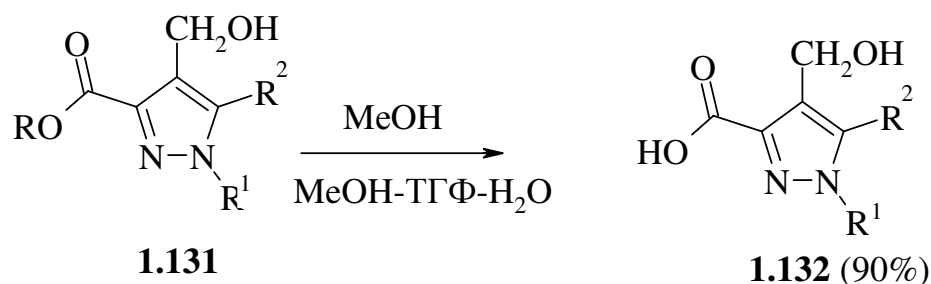
Радикальне бромовання метильної групи естерів **1.127** та подальше гідролітичне розщеплення отриманих бромометилпохідних аргентум нітратом у водному ацетоні приводить із високими виходами до спиртів **1.128** [20, 43-48].



При використанні для гідролітичного розщеплення сполук **1.129** літій гідроксиду [49] разом із гідролізом бромометильної групи має місце омилення естерної групи, що приводить до кислоти **1.130**.

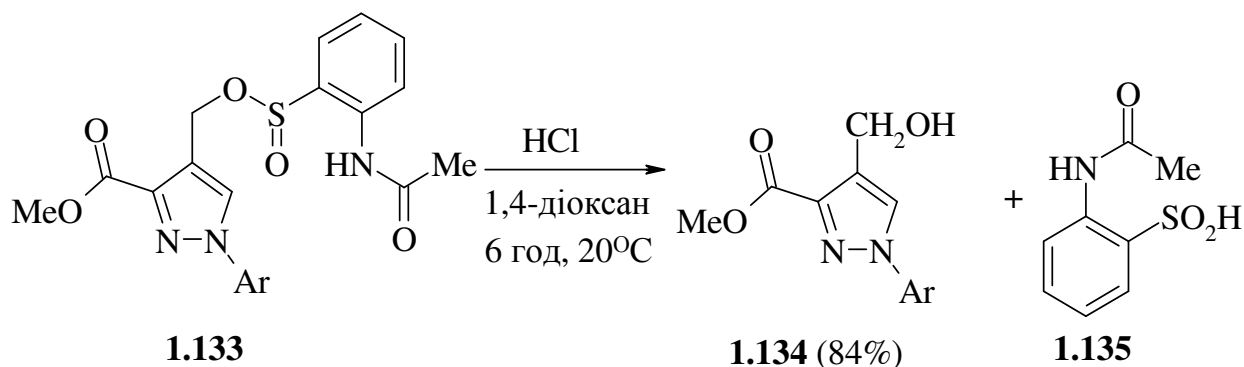


4-Гідроксиметилпіразол-3-карбонові кислоти можуть бути гладко отримані при омиленні відповідних естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот **1.131** літій гідроксидами [44, 45, 46] або натрію [12].



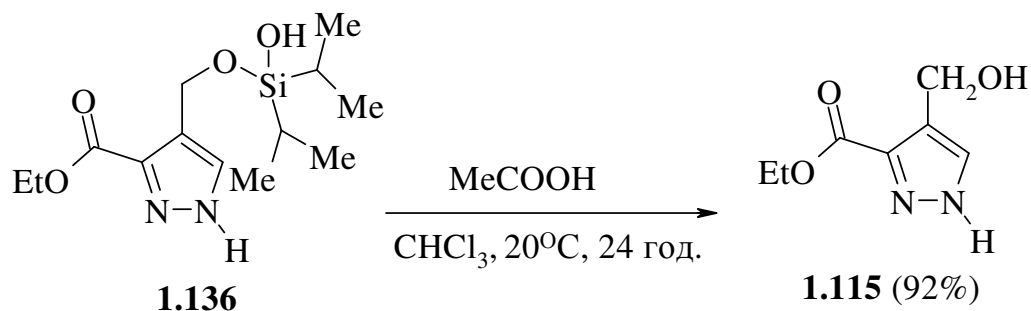
$R = \text{Me, Et}; R^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-ClC}_5\text{H}_4\text{N}, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^2 = \text{H}, \text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SO}_3\text{C}_6\text{H}_4$

Гідролітичне розщеплення *o*-сульфінілпохідної спирту **1.133** концентрованою хлоридною кислотою в 1,4-діоксані при кімнатній температурі здійснюється тільки за участю зв'язку O-S [42].



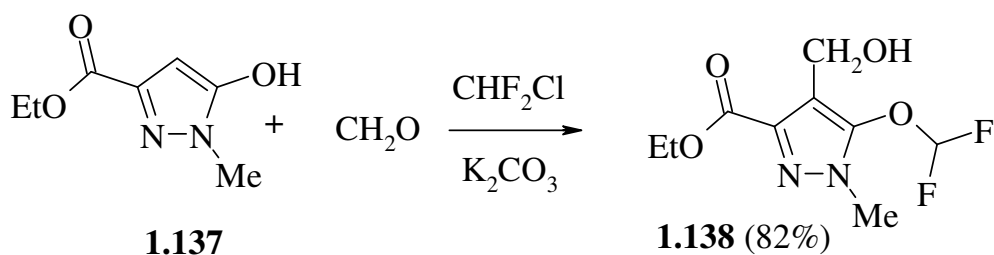
$\text{Ar} = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$

Аналогічним чином [50] в дещо м'якших умовах відбувається гідролітичне розщеплення і 4-піразолметилсилілових етерів **1.136**.

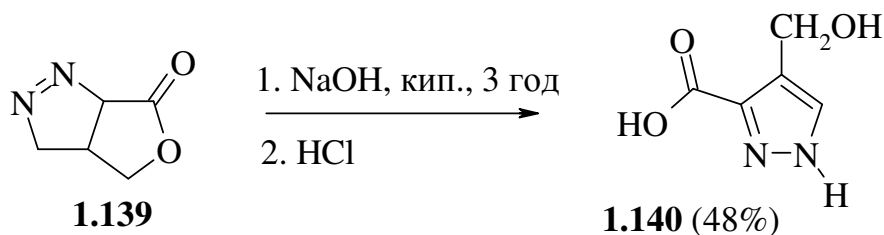


1.2.1.3. Інші методи

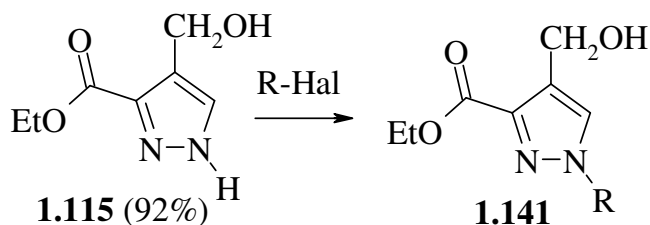
В патенті [51] описано гідроксиметилювання етилового естеру 5-гідроксипіразол-3-карбонової кислоти **1.137** параформом в розчині дифлуорохлорометану в присутності поташу. В цьому процесі поруч із гідроксиметилюванням спостерігається і алкілування гідроксильної групи в 5-му положенні.



Рециклізація лактону **1.139** натрій гідроксидом приводить до кислоти **1.140** із задовільним виходом [52].



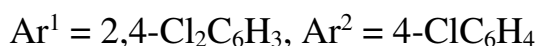
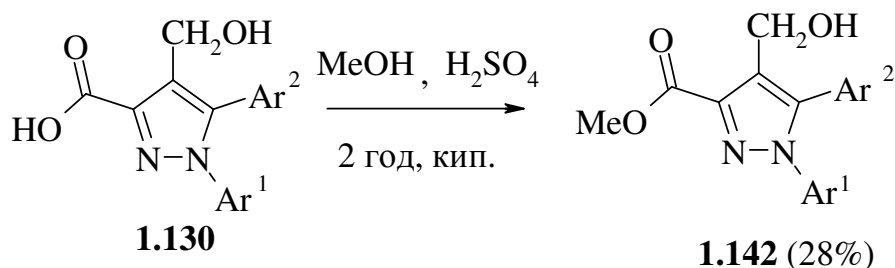
Заміщені в положенні 1 естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот зазвичай отримують алкілуванням їх незаміщених аналогів, в присутності поташу в ацетоні [53] або *t*-BuOK в етанолі [54].



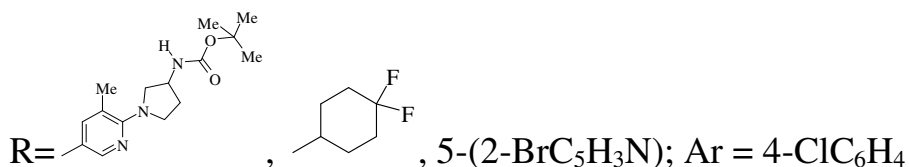
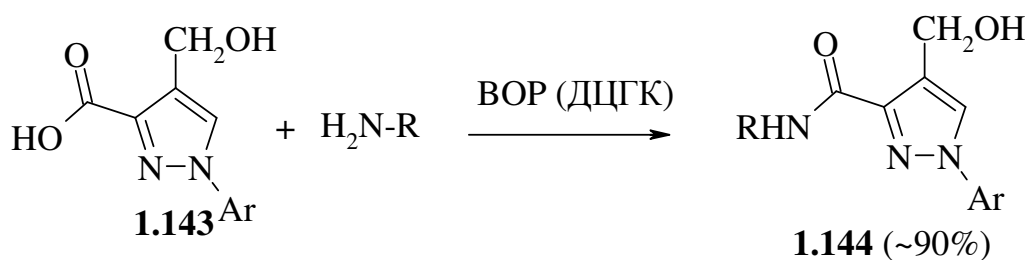
R = Me, 2-C₆H₅CH₂O-5-BrC₆H₃CH₂, Hal = I, Br

1.2.2. Властивості 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот

4-Гідроксиметилпіразол-3-карбонові кислоти практично не використовувались в реакції естерифікації, оскільки, естери є більш доступними, і, як правило, кислоти отримували їх омиленням. Разом з тим наявне одне посилання [50], в якому описана естерифікація кислоти **1.130** метанолом з невеликим виходом в присутності концентрованої сульфатної кислоти.



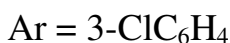
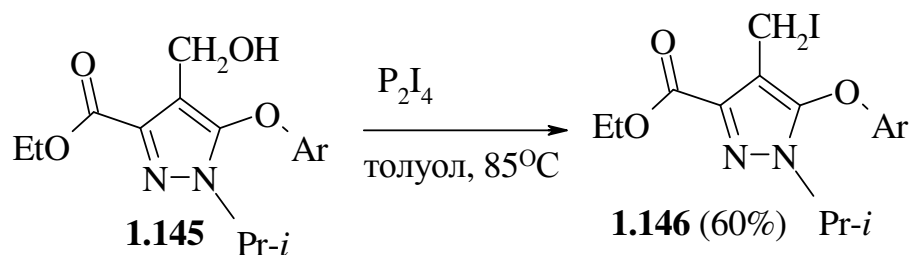
Здебільшого 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонові кислоти використовують для синтезу потенційно біологічно активних амідів. При цьому для активації карбоксильної групи застосовували бензотриазолілокси-трис(диметиламінофосфоніум)гексафлуорфосфат (BOP) [44] та дициклогексилкарбодіімід [12].



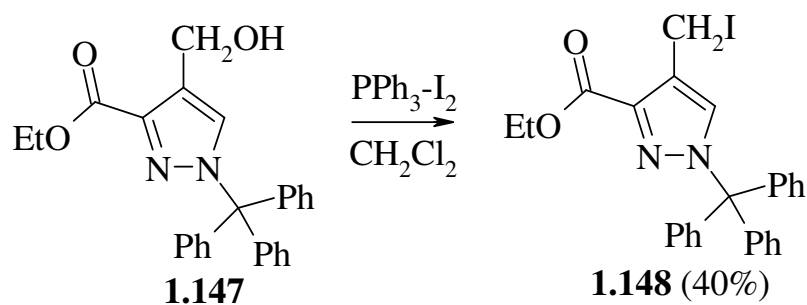
1.3. Естери 4-галогенометилпіразол-3-карбонових кислот

1.3.1. Естери 4-йодометилпіразол-3-карбонових кислот

Сполуки такого типу, як правило, отримують заміщенням гідроксильної групи в естерах 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот на атом йоду із застосуванням тетраїододифосфіту [33].

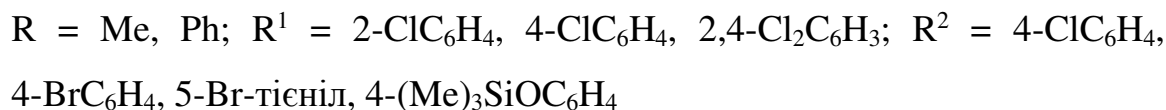
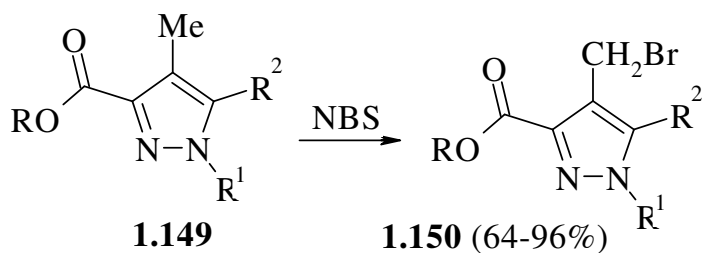


Автори іншого дослідження [23] для одержання 4-йодометилпохідної **1.148** використовували комплекс трифенілфосфін із йодом в хлористому метилені.

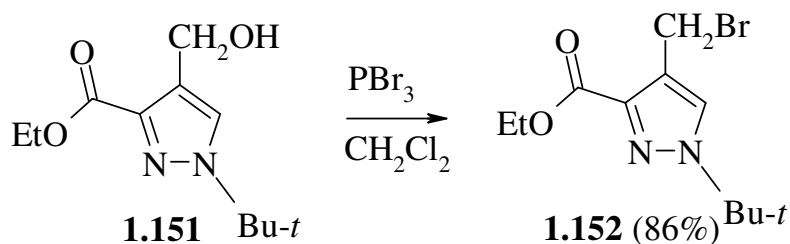


1.3.2. Естери 4-бромометилпіразол-3-карбонових кислот

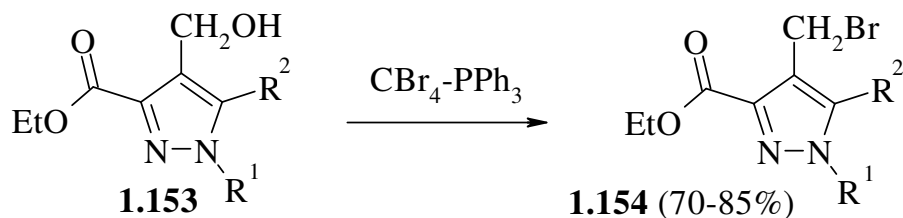
Ці галогенометилпохідні є більш доступними, ніж їх йодометильні аналоги. В роботах [7, 20, 21, 45, 46, 47, 49, 55-59] описано їх синтез бромованням N-бромосукцинімідом 4-метилпіразолів.



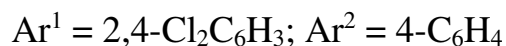
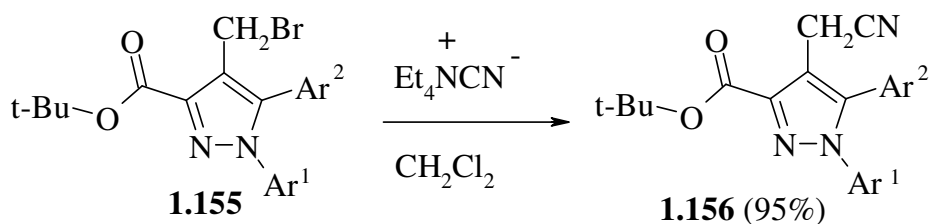
Для отримання естеру 4-бромометилпіразол-3-карбонової кислоти **1.152** також знайшла застосування реакція заміщення гідроксигрупи на атом бром у спиртах **1.151** за допомогою фосфору трибромистого [17].



Як ефективний бромуючий реагент в патентах [10, 54] описаний комплекс тетрабромометану з трифенілфосфіном.



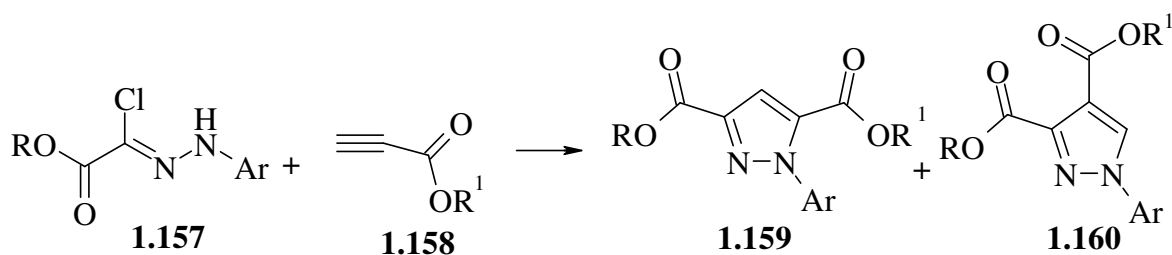
Що стосується властивостей естерів 4-бромометилпіразол-3-карбонових кислот, то в літературі наявна одна праця [60], в якій описано обмін атома бром на ціаногрупу з використанням, як реагента, тетраетиламонійціаніду в хлористому метилені.



1.4. Методи синтезу піразол-3,4-дикарбонових кислот та їх естерів

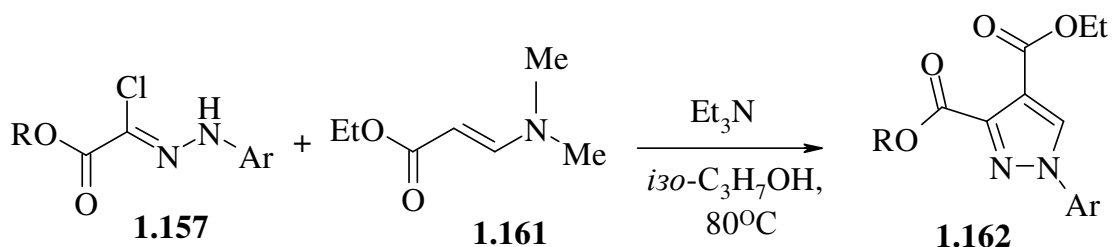
1.4.1. Реакції циклізації

Найпоширенішими методами отримання піразол-3,4-дикарбонових кислот та їх функціоналізованих похідних є реакції циклізації, зокрема, за схемою [3+2] - циклоприєднання. Зазвичай в ролі 1,3-диполів використовуються нітриліміни, генеровані *in situ* із відповідних гідразоноїлхлоридів **1.157** дією триетиламіну [61] або аргентум карбонату. Їх взаємодія із естерами ацетиленкарбонової кислоти **1.158** характеризується низькою регіоселективністю і приводить до суміші ізомерних діестерів **1.159** та **1.160** [61-62].



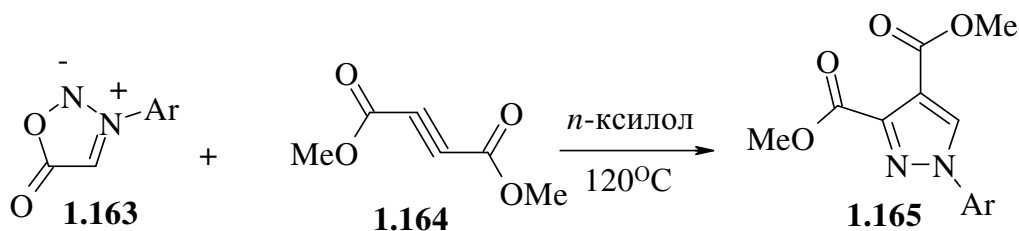
R = Me, Ph; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄; R¹ = Me, PhCH₂

Застосування як субстратів етил β-аміноакрилатів **1.161** дозволяє значно підвищити регіоселективність процесу, хоча виходи цільових продуктів **1.162** не перевищували 55% [12,63].



Значно ефективнішим виявилось використання в ролі 1,3-диполів сиднонів **1.163** [64-68], реакція яких із естерами ацетилендикарбонової

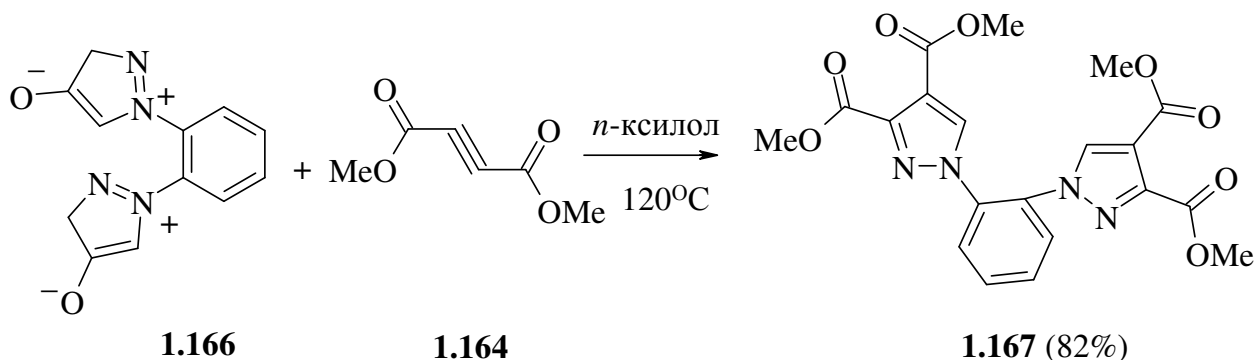
кислоти **1.163** є регіоселективною, а виходи дієстерів **1.165** є практично кількісними.



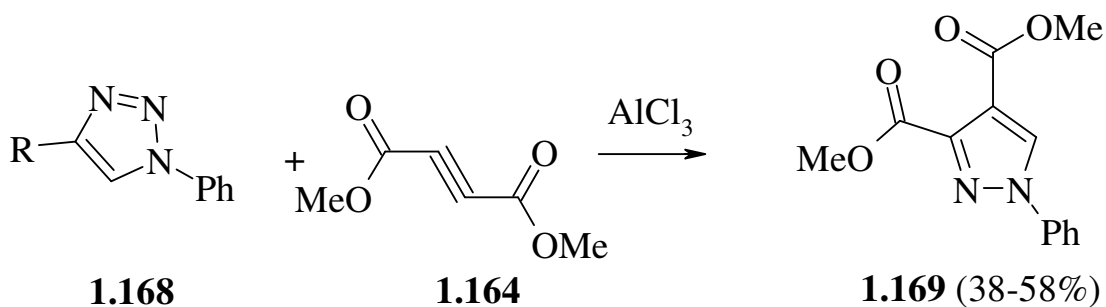
Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄; 4-NO₂C₆H₄, 2,3-(Me)₂C₆H₃, 2-ClC₆H₄

Такий підхід був вдало застосований авторами праці [69] для синтезу протимікробних препаратів із 1-(4-амідосульфоніл)арильними замісниками в піразольному циклі.

Досить цікавим видається отримання естерів біспіразол-3,4-дикарбонової кислоти **1.167** на основі дисиднону **1.166**, одержаного із *o*-фенілендіаміну [69].

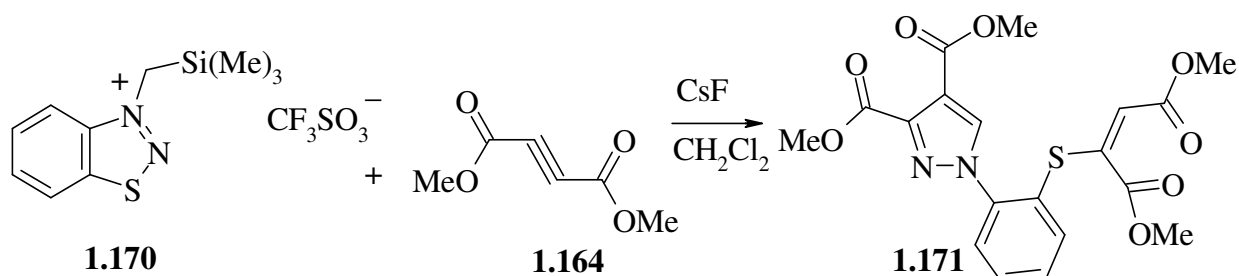


Нітриліміни також можуть бути генеровані із 1,4-дизаміщених 1,2,3-триазолів **1.168** при дії кислот Льюїса [70].

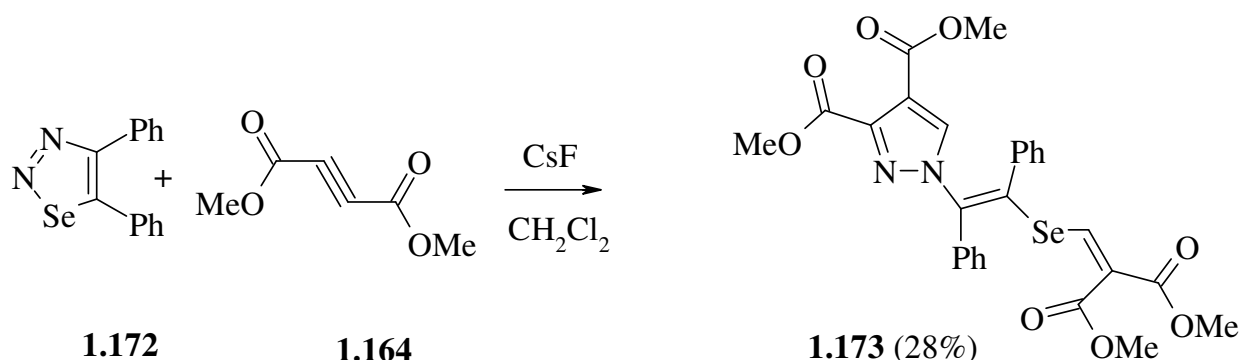


R = H, Ph, COOMe

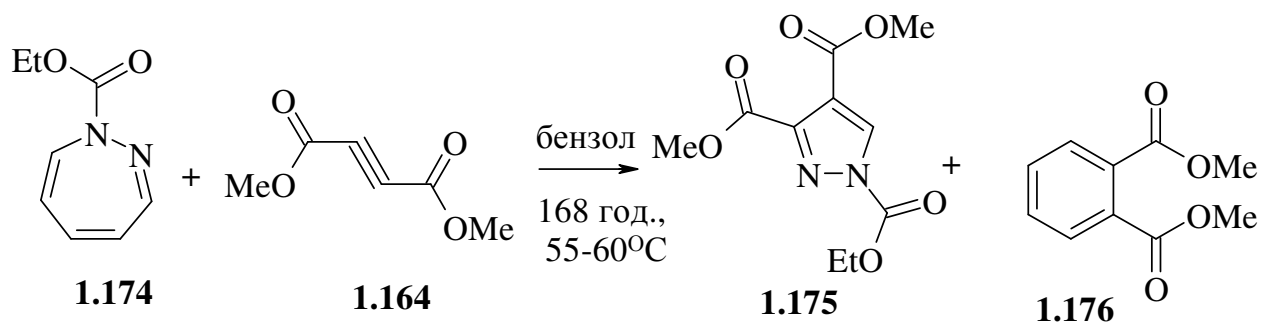
Іншим джерелом одержання нітрилімінів, як показано авторами [71], може виступати бензотіадіазолієва сіль **1.170**, хоча при цьому вихід 1-заміщеного естеру піразол-3,4-дикарбонової кислоти **1.171** сягав всього-навсього 17%.



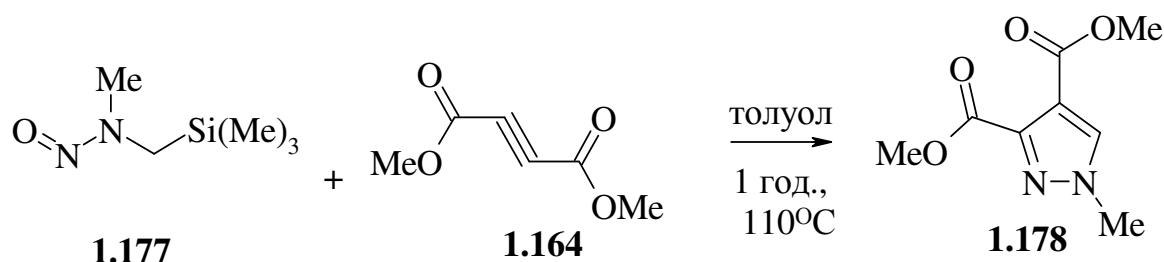
Подібно до солі **1.170** селенодіазол **1.172** в присутності цезій фториду генерує 1,3-диполь, до якого приєднується два еквіваленти ацетилендикарбоксилату, що приводить до поліфункціонального піразолу **1.173**.



Автори дослідження [72] показали, що тривале нагрівання диметилацетилендикарбоксилату **1.164** із 1-етоксикарбоніл-1,2-діазепіном **1.174** приводить до триестеру **1.175** з виходом 47%.

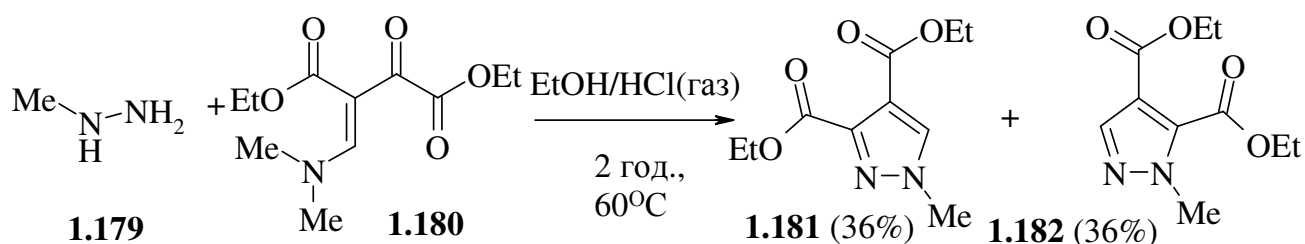


Циклоприсєднання N-метил-N-триметилсилїлметилнітрозамїну **1.177** до дієстеру **1.164** дає диметилловий естер 1-метилпіразол-3,4-дикарбонової кислоти **1.178** з виходом 84% [73].

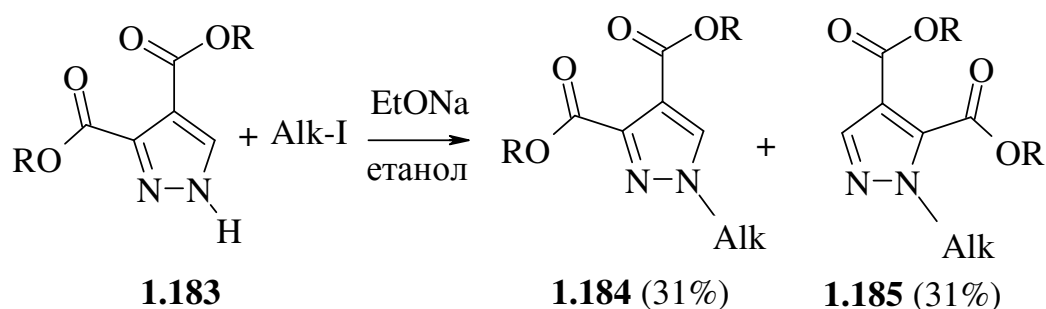


1.4.2. Інші методи

Циклоконденсація метилгідразину **1.179** із N,N-диметиленаміном діетилового естеру оксобурштинової кислоти **1.180** протїкає з утворенням двох ізомерних дієстерів **1.181** і **1.182** із однаковим виходом [74-75].



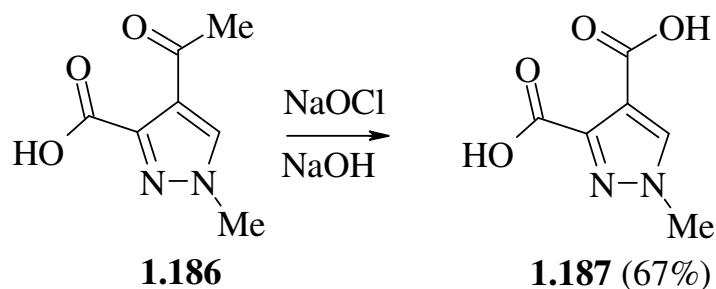
Алкілування естерів 1-незаміщених піразолдикарбонових кислот **1.183** [76] алкілоїдидами приводить до N-заміщених ізомерних продуктів **1.184** і **1.185** також із однаковим виходом.



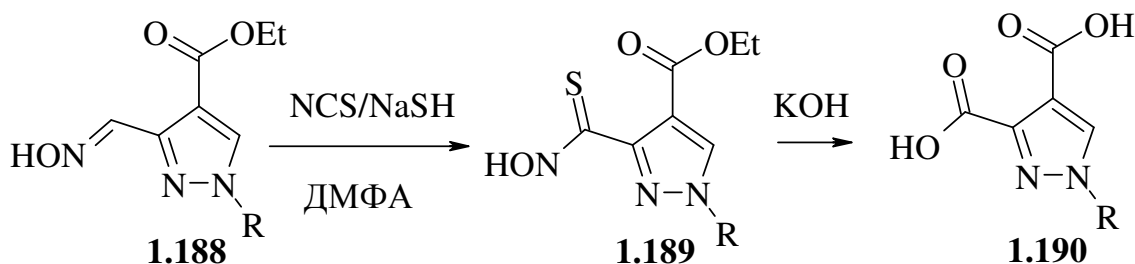
R = Me, Ph; R¹ = Me, Et

Використання реакції Міцунобу для алкілування естерів **1.183** бензиловими спиртами, також дає ізомерні продукти [77].

При окисненні 1-метил-4-ацетилпіразол-3-карбонової кислоти **1.186** натрій гіпохлоритом в лужному середовищі із задовільним виходом була отримана 3,4-піразолдикарбонова кислота **1.187** [78].

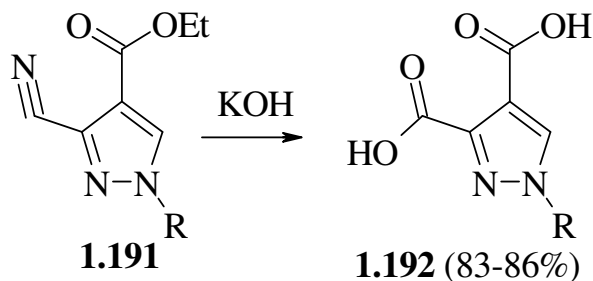


Цікавий двостадійний варіант синтезу 3,4-піразолдикарбонових кислот **1.190**, який передбачає хлорування оксиму **1.188**, подальше, перетворення в тіогідроксамову кислоту **1.189** і її наступний гідроліз, описаний в роботі [79].



R = Me (58%); R = Ph (66%)

Лужний гідроліз нітрилів 4-етоксикарбонілпіразол-3-карбонової кислоти дозволив синтезувати 1-фенілпіразол-3,4-дикарбонові кислоти **1.192** з високими виходами.



R = Ph

РОЗДІЛ 2

Синтез та гетероциклізації 4-функціональних похідних піразол-3-карбонових кислот

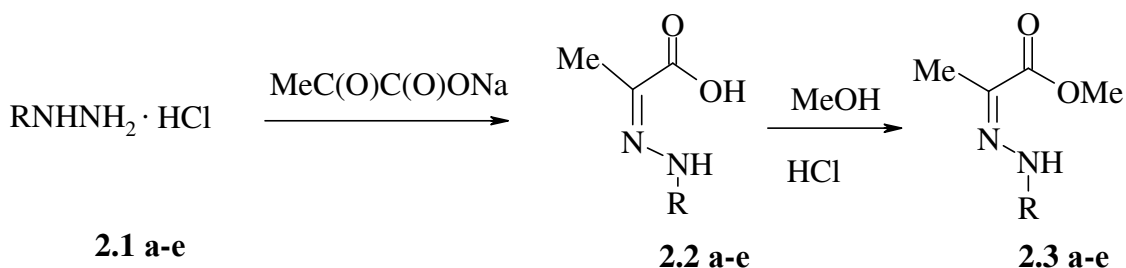
2.1. Розроблення вдосконаленого методу синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот

Поліфункціональні похідні піразол-3-карбонових кислот є вельми цікавими об'єктами для хімічних та біологічних досліджень. Зокрема, естери і амідні 4-галогено(нітро)-1-глюкозилпіразол-3-карбонової кислоти відзначаються вираженою противірусною та протипухлинною дією [80]. Фунгіцидна активність виявлена для естерів 1-(2,4-динітрофеніл)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти [81], які окрім цього також були використані в синтезі 4-(3-карбоксіпіразол-4-іл)-1,4-дигідропіридинів – потенційних блокаторів кальцієвих каналів [15]. 1-Арил-4-форміл-5-хлоропіразол-3-карбонової кислоти є важливими інтермедіатами для одержання похідних 2,6-дигідропіразоло[3,4-*d*]піридазин-7-ону – нових антагоністів каннабіноїдного рецептора-1 (CB₁-R) [8]. Загалом, синтетичний потенціал 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти і її похідних на даний момент залишається апробованим не в повній мірі, що здебільшого обумовлено відсутністю зручних препаративних способів їх одержання.

В розділі 1 ми проаналізували описані в літературі методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти. Найпоширенішим серед них є спосіб, який ґрунтується на формілюванні арилгідразонів естерів піровиноградної кислоти за Вільсмейером-Хааком. Основним недоліком цього методу є низька доступність і відносна дороговизна вихідних естерів піровиноградної кислоти.

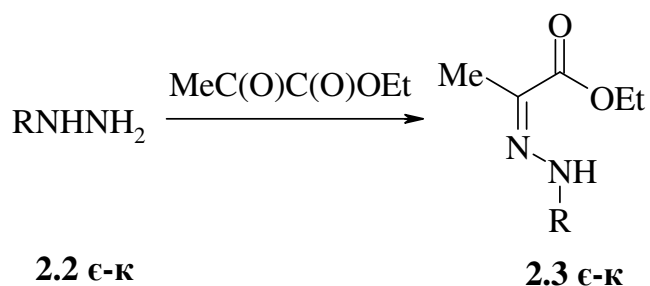
Нами розроблено вдосконалений метод синтезу N-арилгідразонів піровиноградної кислоти. Показано, що більш зручним є використання

замість кислоти її стабільної і дешевої натрієвої солі, яка у водному середовищі гладко реагує із гідрохлоридами арилгідрозинів **2.1 а-е** із утворенням гідразонів **2.2 а-е**. Останні без додаткової очистки обробкою розчином хлоридної кислоти в метанолі перетворені в гідразони метилового естеру піровиноградної кислоти **2.3 а-е** (спосіб а), (табл. 2.1, 2.2).



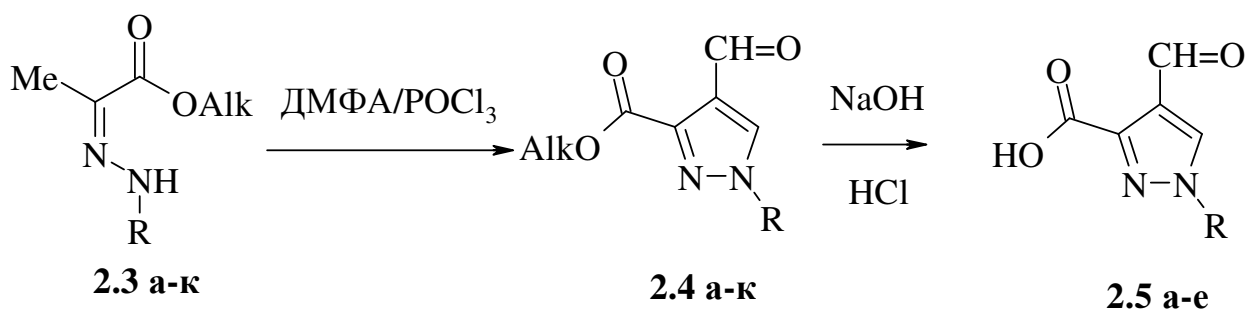
2.1-2.3, R = Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-C₆H₄COOMe (д), 2-C₁₀H₇ (е)

Низка N-метил та N-арилгідразонів етилових естерів **2.3 є-к** була отримана класичним методом (спосіб б) із етилового естеру піровиноградної кислоти [34] із використанням гідразинів **2.2 є-к**.



2.2, 2.3, R = Me (є), Ph (ж), 4-ClC₆H₄ (з), 3,4-Cl₂C₆H₃ (и), 4-BrC₆H₄ (і), 2-MeC₆H₄ (ї), 4-MeC₆H₄ (й), 2-C₁₀H₇ (к)

Як метилові **2.3 а-е**, так і етилові **2.3 є-к** естери далі в умовах реакції Вільсмейера-Хаака циклізувалися до відповідних цільових альдегідів **2.4 а-к**.



2.4, Alk = Me, R=Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-C₆H₄COOMe (д), 2-C₁₀H₇ (е); Alk=Et, R=Me (є), Ph (ж), 4-ClC₆H₄ (з), 3,4-Cl₂C₆H₃ (и), 4-BrC₆H₄ (і), 2-MeC₆H₄ (ї), 4-MeC₆H₄ (й), 2-C₁₀H₇ (к);

2.5, R = Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-C₆H₄COOH (д), 2-C₁₀H₇ (е)

Імовірно, подібно до гідразонів метилкетонів [82], первинна атака реагента Вільсмейєра-Хаака здійснюється по найбільш нуклеофільному атому азоту гідразонів **2.3 а-к** із наступним С-формілюванням метильної групи і утворенням піразольного циклу, функціоналізованого N,N-диметилімінієвою групою, гідроліз якої приводить до цільових альдегідів **2.4 а-к** із виходами 74-81 %. Варто також відзначити, що на відміну від 4-нітро- і 2,4-динітрофенілгідразонів алкілових естерів пірвіноградної кислоти [15], для сполук **2.3 а-к** можна використовувати не 8-, а 2,5-кратний надлишок POCl₃, а час реакції скоротити із 4 до 2 год.

Оскільки карбоксильна функція більш перспективна, ніж естерна для подальшої хімічної модифікації, естери **2.4 а-е** були перетворені лужним гідролізом у кислоти **2.5 а-е** з близькими до кількісних виходами. При цьому у випадку сполуки **2.4 д** омилюється також естерна група арильного замісника та утворюється дикислота **2.5 д**. Альдегіди **2.4 а-к** – безбарвні або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами топлення, добре розчинні в більшості органічних розчинників.

Склад естерів **2.4 а-к** та кислот **2.5 а-е** узгоджується із результатами елементного аналізу (табл. 2.3, 2.5), а будова підтверджується даними ІЧ та ЯМР ¹H спектрів (табл. 2.4, 2.6). В ІЧ спектрах сполук **2.4** та **2.5** смуги

поглинання альдегідної групи знаходяться в інтервалі 1675-1680 cm^{-1} , карбонільної в естерах **2.4** - при 1735-1745 cm^{-1} , а карбоксильної групи в кислотах **2.5** – при 1695-1705 cm^{-1} . Широка смуга поглинання групи ОН в діапазоні 2540-2890 cm^{-1} вказує на димерну структуру кислот **2.5 а-е** у твердому стані. В спектрах ЯМР ^1H сигнал протона альдегідної групи сполук **2.4** та **2.5** знаходиться в області 10.24-10.36 м.ч., а протона Н-5 піразольного циклу – в діапазоні 9.08-9.35 м.ч. Виняток становлять сполуки **2.4 в** і **2.5 в**, в спектрах яких ці протони резонують при 8.72 і 8.86 м.ч. відповідно, що зумовлено екрануючим ефектом метильної групи в *o*-положенні фенільного замісника.

Таблиця 2.1

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу метилових естерів 2-(арилгідразоно)пропіонових кислот **2.3 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.3 а	69	100-102	62.78	6.34	14.67	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	62.49	6.29	14.57
2.3 б	78	126-127	44.03	4.29	10.24	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$	44.30	4.09	10.33
2.3 в	70	71-72	64.19	6.91	13.75	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	64.06	6.84	13.58
2.3 г	75	136-137	64.29	6.91	13.75	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	64.06	6.84	13.58
2.3 д	82	160-160	57.67	5.73	11.23	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	57.59	5.64	11.19
2.3 е	72	121-122	69.44	6.01	11.69	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	69.41	5.82	11.56

Таблиця 2.2

ІЧ та ЯМР ^1H спектри метилових естерів 2-(арилгідрозо)пропіонових кислот **2.3 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	
2.3 а	1735	3340-3480	2.09 с (3H, CH ₃), 3.69 с (3H, CH ₃ O), 7.27-7.52 м (5 H _{Ar}), 9.91 с (1H, NH).
2.3 б	1730	3320-3500	2.05 с (3H, CH ₃), 3.73 с (3H, CH ₃ O), 7.20 д (2H, <i>J</i> 8.5 Гц, H _{Ar}), 7.36 д (2H, <i>J</i> 8.5 Гц, H _{Ar}), 9.86 с (1H, NH).
2.3 в	1730	3340-3520	2.13 с (3H, CH ₃), 2.21 с (3H, CH ₃), 3.79 с (3H, CH ₃ O), 6.81 т (1H, <i>J</i> 7.0 Гц, H _{Ar}), 7.09-7.15 м (2H, H _{Ar}), 7.42 д (1H, <i>J</i> 7.5 Гц, H _{Ar}), 12.04 с (1H, NH).
2.3 г	1730	3330-3520	2.04 с (3H, CH ₃), 2.24 с (3H, CH ₃), 3.72 с (3H, CH ₃ O), 7.03 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, H _{Ar}), 7.15 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, H _{Ar}), 9.65 с (1H, NH).
2.3 д	1725	3335-3500	2.02 с (3H, CH ₃), 2.57 с (3H, CH ₃ O), 3.68 с (3H, CH ₃ O), 7.21 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ar}), 7.34 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ar}), 9.78 с (1H, NH).
2.3 е	1730	3310-3490	2.12 с (3H, CH ₃), 3.77 с (3H, CH ₃ O), 7.27 т (1H, <i>J</i> 7.0, H _{Ar}), 7.39 т (1H, <i>J</i> 7.0 Гц, H _{Ar}), 7.57-7.76 м (5H, H _{Ar}), 9.99 с (1H, NH).

Таблиця 2.3

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу алкілових естерів 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.4 а-к**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
2.4 а	78	136-137	62.38	4.28	12.02	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	62.61	4.38	12.17
2.4 б	81	181-182	46.35	3.03	8.89	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₃	46.63	2.93	9.06
2.4 в	74	121-122	64.17	4.79	11.66	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	63.93	4.95	11.47
2.4 г	76	137-138	64.01	5.12	11.22	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃	63.93	4.95	11.47

Продовження таблиці 2.3

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
			C	H	N		C	H	N
2.4 д	80	220-222	58.55	4.34	9.87	$C_{14}H_{12}N_2O_5$	58.33	4.20	9.72
2.4 е	75	151-152	68.29	4.46	10.11	$C_{16}H_{12}N_2O_3$	68.57	4.32	9.99
2.4 є	78	98-100	53.03	5.68	15.58	$C_8H_{10}N_2O_3$	52.74	5.53	15.38
2.4 ж¹	79	103-105	64.18	5.07	11.71	$C_{13}H_{12}N_2O_3$	63.93	4.95	11.47
2.4 з²	84	125-127	56.25	4.12	10.26	$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$	56.03	3.98	10.05
2.4 и³	76	174-175	50.00	3.12	9.12	$C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3$	49.86	3.22	8.95
2.4 і	82	155-156	48.07	3.57	8.51	$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$	48.32	3.43	8.67
2.4 ї	71	108-109	62.33	5.55	10.69	$C_{14}H_{14}N_2O_3$	65.11	5.46	10.85
2.4 й	75	116-117	64.89	5.56	10.71	$C_{14}H_{14}N_2O_3$	65.11	5.46	10.85
2.4 к	67	171-172	69.16	4.93	9.68	$C_{17}H_{14}N_2O_3$	69.38	4.79	9.55

¹ Т.топл. 98-100 °C [34]² Т.топл. 127-128 °C [34]³ Т.топл. 174 °C [34]

Таблиця 2.4

ІЧ, ЯМР ^1H спектри алкілових естерів 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових
кислот **2.4 а-к**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	HC=O	C=O	
2.4 а	1680	1745	3.94 с (3H, CH ₃ O), 7.41-7.43 м (1H, H _{Ar}), 7.52-7.54 м (2H, H _{Ar}), 7.96 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H _{Ar}), 9.20 с (1H, H-5), 10.29 с (1H, CH=O)
2.4 б	1685	1740	3.95 с (3H, CH ₃ O), 7.71 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 7.96 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 9.27 с (1H, H-5), 10.29 с (1H, CH=O)
2.4 в	1690	1735	2.22 с (3H, CH ₃), 3.92 с (3H, CH ₃ O), 7.37-7.45 м (4H, H _{Ar}), 8.72 с (1H, H-5), 10.30 с (1H, CH=O)
2.4 г	1685	1745	2.37 с (3H, CH ₃), 3.94 с (3H, CH ₃ O), 7.31 д (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, H _{Ar}), 7.83 д (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, H _{Ar}), 9.13 с (1H, H-5), 10.28 с (1H, CH=O)
2.4 д	1680	1745	3.88 с (3H, CH ₃ O), 3.95 с (3H, CH ₃ O), 8.12 д (2H, <i>J</i> 5.9 Гц, H _{Ar}), 8.16 д (2H, <i>J</i> 5.9 Гц, H _{Ar}), 9.35 с (1H, H-5), 10.28 с (1H, CH=O)
2.4 е	1685	1740	3.97 с (3H, CH ₃ O), 7.52-7.54 м (2H, H _{Ar}), 7.96-8.13 м (4H, H _{Ar}), 8.54 с (1H, H _{Ar}), 9.34 с (1H, H-5), 10.32 с (1H, CH=O)
2.4 є	1685	1745	1.47 т (3H, <i>J</i> 7.4 Гц, CH ₃), 2.11 с (3H, CH ₃), 4.40 к (2H, <i>J</i> 7.4 Гц, CH ₂), 9.07 с (1H, CH _{піразол}), 10.18 с (1H, CH=O)
2.4 ж	1680	1735	1.42 т (3H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₃), 4.42 к (2H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₂), 7.40 т (1H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ph}), 7.51 т (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ph}), 7.98 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ph}), 9.17 с (1H, CH _{піразол}), 10.31 с (1H, CH=O)
2.4 з	1690	1740	1.34 т (3H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₃), 4.39 к (2H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₂), 7.60 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H _{Ar}), 7.98 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H _{Ar}), 9.22 с (1H, CH _{піразол}), 10.26 с (1H, CH=O)
2.4 и	1675	1740	1.44 т (3H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₃), 4.44 к (2H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₂), 7.70 д (2H, <i>J</i> 8.8 Гц, H _{Ar}), 8.03 д (1H, <i>J</i> 8.8 Гц, H _{Ar}), 8.30 д (1H, <i>J</i> 2.4 Гц, H _{Ar}), 9.34 с (1H, CH _{піразол}), 10.31 с (1H, CH=O)
2.4 і	1680	1740	1.38 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₃), 4.21 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂), 7.69 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 7.92 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 9.08 с (1H, H-5), 10.24 с (1H, CH=O).
2.4 ї	1685	1740	1.40 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₃), 2.25 с (3H, CH ₃), 4.41 кв (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂), 7.38-7.50 м (4H, H _{Ar}), 8.74 с (1H, H-5), 10.34 с (1H, CH=O).
2.4 й	1685	1735	1.41 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₃), 2.40 с (3H, CH ₃), 4.24 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂), 7.34 д (2H, <i>J</i> 8,5 Гц, H _{Ar}), 7.85 д (2H, <i>J</i> 8,5 Гц, H _{Ar}), 9.15 с (1H, H-5), 10.31 с (1H, CH=O).
2.4 к	1690	1730	1.44 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₃), 4.46 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂), 7.57-7.63 м (2H, H _{Ar}), 7.97-8.15 м (4H, H _{Ar}), 8.55 с (1H, H _{Ar}), 9.34 с (1H, H-5), 10.35 с (1H, CH=O).

Таблиця 2.5
Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу
1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.5 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.5 а	91	182-184	61.40	3.88	12.77	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃	61.11	3.73	12.96
2.5 б	96	245-247	44.56	2.51	9.64	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O ₃	44.77	2.39	9.49
2.5 в	84	171-172	62.88	4.25	11.99	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	62.61	4.38	12.17
2.5 г	88	230-232	62.49	4.45	12.41	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	62.61	4.38	12.17
2.5 д	92	268-270	55.62	3.08	10.95	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₅	55.39	3.10	10.77
2.5 е	85	215-216	67.42	3.89	10.70	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	67.67	3.79	10.52

Таблиця 2.6
ІЧ, ЯМР ¹Н спектри 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.5 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ Н, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	HC=O	C=O	O-H	
2.5 а	1675	1695	2540-2850	7.40-7.43 м (1H, H _{Ar}), 7.51-7.55 м (2H, H _{Ar}), 7.96 д (2H, J 7.5 Гц, H _{Ar}), 9.15 с (1H, H-5), 10.33 с (1H, CH=O)
2.5 б	1680	1700	2560-2880	7.73 д (2H, J 8.5 Гц, H _{Ar}), 7.91 д (2H, J 7.5 Гц, H _{Ar}), 9.14 с (1H, H-5), 10.29 с (1H, CH=O)
2.5 в	1680	1705	2550-2850	2.20 с (3H, CH ₃), 7.32-7.44 м (4H, H _{Ar}), 8.86 с (1H, H-5), 10.24 с (1H, CH=O)
2.5 г	1680	1700	2540-2870	2.37 с (3H, CH ₃), 7.32 д (2H, J 8.0 Гц, H _{Ar}), 7.83 д (2H, J 8.0 Гц, H _{Ar}), 9.08 с (1H, H-5), 10.32 с (1H, CH=O)
2.5 д	1685	1705	2570-2860	8.10 д (2H, J 6.0 Гц, H _{Ar}), 8.16 д (2H, J 6.0 Гц, H _{Ar}), 9.31 с (1H, H-5), 10.25 с (1H, CH=O)
2.5 е	1675	1705	2540-2890	7.52-7.56 м (2H, H _{Ar}), 7.95-8.13 м (4H, H _{Ar}), 8.53 с (1H, H _{Ar}), 9.28 с (1H, H-5), 10.36 с (1H, CH=O)

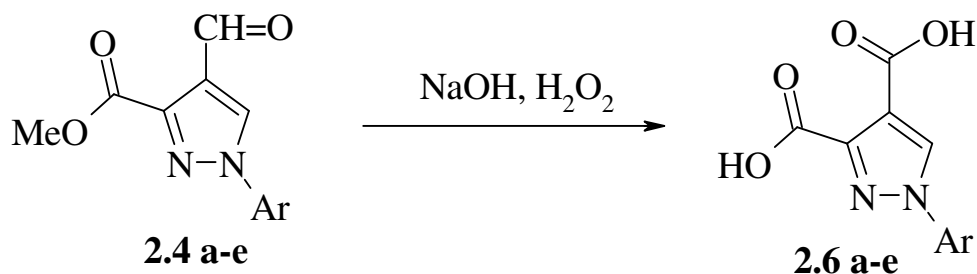
2.2. Новий екологічно привабливий підхід до отримання піразол-3,4-дикарбонових кислот

Піразол-3,4-дикарбонові кислоти та їх похідні використовуються як базові об'єкти для отримання ряду фармакологічно важливих конденсованих піразольних систем [68], гетероциклічних ансамблів з вираженим електролюмінісцентним ефектом [65], а також проявляють широкий спектр біологічної дії. Зокрема, для деяких амідів піразол-3,4-дикарбонових кислот характерна висока седативна та протизапальна активність [83]. Естери названих вище кислот випробувані як бактерицидні [71, 84] та неопластичні [85] агенти.

Для одержання піразол-3,4-дикарбонових кислот застосовують декілька способів, які характеризуються низкою препаративних недоліків. Так, використання лужного гідролізу відповідних дієстерів обмежене їх відносною важкодоступністю [62, 86-87]. Синтетична значимість методу окиснення 3,4-диметил-1-фенілпіразолу калій перманганатом значно знижується за рахунок утворення побічної 4-метил-1-фенілпіразол-3-карбонової кислоти [88]. Окиснення етилового естеру 5-метил-1-феніл-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти аргентум оксидом, як наведено у літературному огляді, знайшло використання тільки в аналітичних цілях [89]. У розділі 1 також висвітлено окиснення 1-метил-4-ацетилпіразол-3-карбонової кислоти гіпохлоритом натрію в лужному середовищі, але виходи 3,4-піразолдикарбонової кислоти виявились задовільними [81]. Таким чином, проблема ефективного методу одержання піразол-3,4-дикарбонових кислот залишається актуальною.

Нами розроблено препаративно зручний підхід до їх синтезу, який базується на використанні доступних алкілових естерів 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.4 а-е**. Знайдено, що сполуки **2.4 а-е** при послідовній обробці водним розчином NaOH при 40-50°C і 30%-ним пероксидом водню при кімнатній температурі легко перетворюються в

1-арилпіразол-3,4-дикарбонові кислоти **2.6 а-е** із практично кількісними виходами. У цьому випадку для сполуки **2.4 д** спостерігається також омилення естерної групи арильного замісника та утворення трикарбонової кислоти **2.6 д**.



2.4, Ar = Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-MeO(O)CC₆H₄ (д), 2-C₁₀H₇ (е); **2.6**, Ar=Ph (а), 4-BrC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-HO(O)CC₆H₄ (д), 2-C₁₀H₇ (е)

Слід відзначити, що раніше пероксид водню за відсутності інших реагентів вкрай рідко використовувався для перетворення альдегідної групи в карбоксильну. Відомі тільки приклади окиснення ароматичних альдегідів в карбонові кислоти в лужному [90], а також ароматичних та деяких гетероароматичних альдегідів в кислому середовищі [91-92].

Перевагою запропонованого нами способу синтезу кислот **2.6 а-е** також є проведення двохстадійного процесу - гідролізу і подальшого окиснення естерів **2.4 а-е** в однореакторному режимі без виділення проміжних 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Склад синтезованих піразолди-карбонових кислот **2.6 а-е** підтверджено даними елементного аналізу та мас-спектрів (табл. 2.7), а структура доведена ІЧ, ЯМР ¹Н і ¹³С спектрами (табл. 2.8).

Таблиця 2.7
Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 1-арил-1*H*-піразол-3,4-дикарбонових кислот **2.6 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	M ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.6 а	97	235-237	232.8	57.07	3.58	12.19	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₄	56.90	3.47	12.06
2.6 б	95	250-252	311.6	42.66	2.35	9.18	C ₁₁ H ₇ BrN ₂ O ₄	42.47	2.27	9.00
2.6 в	93	225-227	246.9	58.79	4.22	11.30	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄	58.54	4.09	11.38
2.6 г	98	235-237	257.2	58.41	4.17	11.25	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄	58.54	4.04	11.38
2.6 д	98	>280	277.0	52.34	3.04	10.29	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₆	52.18	2.92	10.14
2.6 е	94	265-267	283.1	63.69	3.69	10.05	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄	63.83	3.57	9.92

Таблиця 2.8
ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектри 1-арил-1*H*-піразол-3,4-дикарбонових кислот **2.6 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВт, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ δ, м.ч.
	C=O	O-H	
2.6 а	1720	2550-2900	¹ H: 7.40 т (1H, J 7.0 Гц, H _{Ar}), 7.52 д (2H, J 7.5 Гц, H _{Ar}), 7.94 д (2H, J 7.5 Гц, H _{Ar}), 9.09 с (1H, H-5). ¹³ C: 145.15 (C ³), 116.77 (C ⁴), 133.26 (C ⁵), 163.28, 163.44 (C(O)OH), 120.64, 121.50, 132.53, 137.08 (C _{Ar}).
2.6 б	1720	2570-2940	¹ H: 7.70 д (2H, J 9.5 Гц, H _{Ar}), 7.94 д (2H, J 9.5 Гц, H _{Ar}), 9.14 с (1H, H-5). ¹³ C: 145.15 (C ³), 116.75 (C ⁴), 133.31 (C ⁵), 163.28, 163.48 (C(O)OH), 120.63, 121.45, 132.37, 137.70 (C _{Ar}).
2.6 в	1725	2560-2920	¹ H: 2.19 с (3H, CH ₃), 7.37-7.43 м (4H, H _{Ar}), 8.66 с (1H, H-5). ¹³ C: 144.23 (C ³), 115.51 (C ⁴), 136.94 (C ⁵), 163.43, 163.82 (C(O)OH), 125.15, 126.86, 129.48, 131.27, 133.14, 138.40 (C _{Ar}), 17.33 (CH ₃).
2.6 г	1720	2580-2890	¹ H: 2.40 с (3H, CH ₃), 7.33 д (2H, J 8.5 Гц, H _{Ar}), 7.83 д (2H, J 8.5 Гц, H _{Ar}), 9.04 с (1H, H-5). ¹³ C: 144.52 (C ³), 116.55 (C ⁴), 133.08 (C ⁵), 163.43, 163.78 (C(O)OH), 119.42, 130.06, 136.26, 137.63 (C _{Ar}), 20.50 (CH ₃).
2.6 д	1715	2560-2900	¹ H: 8.09 с (4H, H _{Ar}), 9.22 с (1H, H-5). ¹³ C: 145.66 (C ³), 117.30 (C ⁴), 133.42 (C ⁵), 163.32, 163.55, 166.50 (C(O)OH), 119.19, 129.98, 130.84, 141.50 (C _{Ar}).
2.6 е	1720	2565-2920	¹ H: 7.52-7.58 м (2H, H _{Ar}), 7.94-8.16 м (4H, H _{Ar}), 8.52 с (1H, H _{Ar}), 9.25 с (1H, H-5). ¹³ C: 144.96 (C ³), 116.84 (C ⁴), 133.58 (C ⁵), 163.52, 163.85, 166.50 (C(O)OH), 117.29, 118.20, 126.76, 127.37, 127.81, 128.14, 129.74, 132.05, 132.91, 135.94 (C _{Ar}).

2.3. Синтез 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот

Введення атомів флуору або флуороалкільних груп в гетероциклічні системи є принципово важливим для суттєвого підвищення їх біологічної активності [93-95]. Завдяки унікальним особливостям своєї будови атом флуору може надавати специфічні властивості різноманітним молекулярним скафолдам, зокрема, значно розширювати слабкі зв'язуючі взаємодії, збільшувати метаболічну стабільність, а то й кардинально змінювати фізико-хімічну поведінку. В таких процесах особлива роль належить трифлуорометильній групі, яка стала привілейованим структурним елементом для ефективної корекції фармакокінетичних параметрів гетероциклічних структур. Наприклад, серед біологічно привабливих функціональних піразолів, трифлуорометильовані похідні набули важливого значення для сучасної медичної хімії [94, 96]. Серед них на особливу увагу заслуговує протизапальний препарат «Целекоксиб» [4-{5-(4-метилфеніл)-3-(трифлуорометил)піразол-1-іл}бензолсульфамід], який належить до селективних інгібіторів ЦОГ-2 і введений в клінічну практику для лікування остео- та ревматоїдних артритів [97].

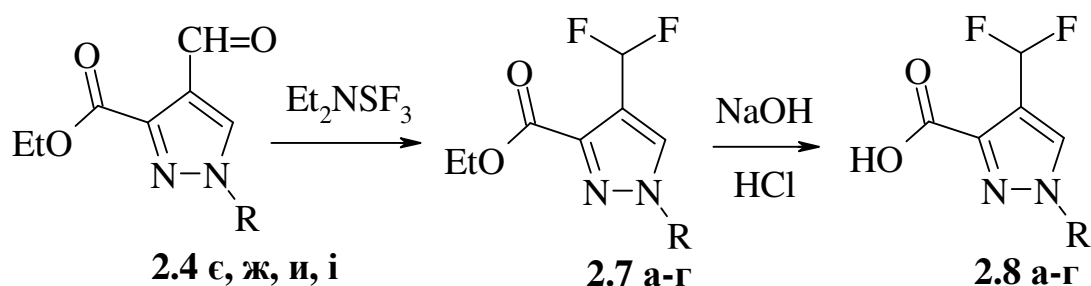
Дифлуорометилвмісні піразоли також відносяться до сполук із комплексом біологічної дії, хоча порівняно із трифлуорометильними аналогами, вони досліджені в значно меншій мірі. Серед них об'єктами підвищеної уваги є 3-арил(гетерил)заміщені 4-дифлуорометилпіразоли, в ряду яких виявлені ліганди канабіноїдних рецепторів [26, 98], а також субстанції, які можуть знайти застосування для лікування запальних захворювань [99] та діабету [100]. Не менш важливим є їх використання в агрохімії як перспективних гербіцидів [101-103].

3-Карбофункціоналізовані 4-дифлуорометилпіразоли вивчені в значно меншій мірі і представлені в літературі тільки прикладом етил 1-метил-4-дифлуорометилпіразол-3-карбоксилату [104], хоча вони видаються доволі зручними синтетичними блоками для дизайну різноманітних функціональних

похідних. В силу цього важливим видавалось розроблення препаративно зручного способу одержання 4-дифлуорометилпіразол-3-карбонових кислот.

Відомо, що для модифікації органічних сполук дифлуорометильним фрагментом зазвичай використовують взаємодію відповідних альдегідів з ефективним фторуєчим реагентом діетиламіносулфуртрифлуоридом (ДАСТ) [105-106]. Субстратами для реакції дифлуорометилування були обрані етил 4-формілпіразол-3-карбоксилати **2.4 є, ж, и, і**. Встановлено, що їх взаємодія із 2.2-кратним надлишком ДАСТ в дихлорометані при кімнатній температурі приводить до утворення із виходами 68-75% 4-дифлуорометилпіразол-3-карбоксилатів **2.7 а-г**, в ЯМР ^1H спектрах яких в області 9-10 м.ч. відсутні синглети СН-протонів формільної групи і наявні триплети протонів смуги CHF_2 в діапазоні 7.12-7.18 м ч.

Обробка отриманих естерів 10%-ним розчином гідроксиду натрію при кімнатній температурі, а затим подальше підкислення реакційної суміші 20%-ною хлоридною кислотою дозволяє гладко перевести їх у відповідні кислоти **2.8 а-г**, які були виділені із виходами 86-92%.



2.4, R = Me (є), Ph (ж), 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (и), 4- BrC_6H_4 (і), **2.7-2.8**, R=Me (а), Ph (б), 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (в), 4- BrC_6H_4 (г)

4-Дифлуорометилпіразол-3-карбонові кислоти **2.8 а-г** - безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх ІЧ спектри характеризуються смугами поглинання валентних коливань груп $\text{C}=\text{O}$ при 1700 cm^{-1} і OH при $2560\text{-}2980 \text{ cm}^{-1}$, що є свідченням димерної природи в твердому стані. В спектрах ЯМР ^1H наявні характерні триплети дифлуорометильної групи в інтервалі 7.13-7.33 м. ч. із КССБ 53.4-56.4 Гц.

Приблизно такими ж константами в інтервалі 108-110 м.ч. характеризуються у спектрах ЯМР ^{19}F дублети атомів флуору дифлуорометильної групи.

В спектрах ЯМР ^{13}C окрім типових сигналів атомів вуглецю піразольного циклу і карбоксильної групи в області 110-111 м. ч. містяться триплети дифлуорометильної групи із КССВ 230.8-237.7 Гц.

Таблиця 2.9

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу етилових естерів 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.7 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топ л., °С	[M+] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.7 а	75	70-71	205	47.35	5.11	13.90	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$	47.06	4.94	13.72
2.7 б	71	82-83	267	58.41	4.70	14.49	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$	58.65	4.54	14.27
2.7 в	72	97-98	336	46.88	2.88	8.45	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$	46.59	3.01	8.36
2.7 г	68	96-97	346	45.54	3.38	7.88	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2$	45.24	3.21	8.12

Таблиця 2.10

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{19}F спектри етилових естерів 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.7 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}	Спектри ЯМР ^1H та ^{19}F , ДМСО та CFCl_3 - d_6 δ , м.ч.
	C=O	
2.7 а	1735	^1H : 1.40 т (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 4.00 с (3H, CH_3), 4.44 д (2H, CH_2 , J 6.9 Гц), 7.12 т (1H, CHF_2 , J 55.7 Гц), 7.68 с (1H, H^5). ^{19}F : -110.72 д (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ 56.2 Гц).
2.7 б	1730	^1H : 1.37 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.39 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 7.18 т (1H, CHF_2 , J 54.9 Гц), 7.32-7.46 м (3H _{аром}), 7.63 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 8.12 с (1H, H^5). ^{19}F : -110.61 д (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ 55.2 Гц).
2.7 в	1735	^1H : 1.46 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.47 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 7.13 т (1H, CHF_2 , J 55.2 Гц), 7.58-7.61 м (2H _{аром}), 7.93 с (1H _{аром}), 8.18 с (1H, H^5). ^{19}F : -111.82 д (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ 55.5 Гц).
2.7 г	1735	^1H : 1.43 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.47 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.18 т (1H, CHF_2 , J 53.7 Гц), 7.64 с (4H _{аром}), 8.18 с (1H, H^5). ^{19}F : -111.58 д (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ 54.0 Гц).

Таблиця 2.11
Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 4-дифторометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.8 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.8 а	92	63-64	177	41.09	3.31	16.08	C ₆ H ₆ F ₂ N ₂ O ₂	40.92	3.43	15.91
2.8 б	87	89-90	239	55.25	3.28	11.59	C ₁₁ H ₈ F ₂ N ₂ O ₂	55.47	3.39	11.76
2.8 в	89	92-93	307	42.91	1.83	8.97	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₂	43.02	1.97	9.12
2.8 г	86	101-102	318	41.95	2.11	9.01	C ₁₁ H ₇ BrF ₂ N ₂ O ₂	41.67	2.23	8.83

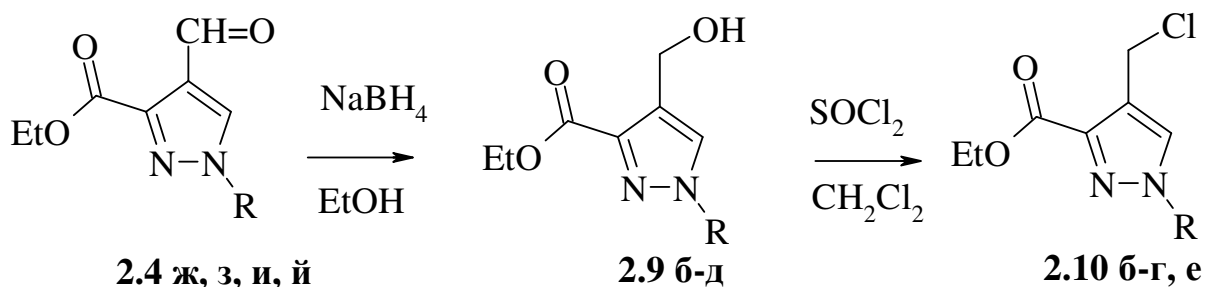
Таблиця 2.12
ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C, ¹⁹F спектри 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.8 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H, ¹³ C та ¹⁹ F, ДМСО та CFCI ₃ -d ₆ δ, м.ч.
	C=O	O-H	
2.8 а	1700	2560-2920	¹ H: 3.92 т (3H, CH ₃), 7.18 т (1H, CHF ₂ , J _{H-F} 55.0 Гц), 8.18 с (1H, H ⁵), 13.14 ш. с. (1H, COOH). ¹³ C: 39.92 (CH ₃), 110.77 т (CHF ₂ , ¹ J _{C-F} 231.3 Гц), 118.23 т (C ⁴ , ² J _{C-F} 25.0 Гц), 131.80 т (C ⁵ , ³ J _{C-F} 5.0 Гц), 140.33 т (C ³ , ³ J _{C-F} 5.0 Гц). ¹⁹ F: -108.01 д (CHF ₂ , J _{F-H} 54.8 Гц).
2.8 б	1700	2580-2960	¹ H: 7.13 т (1H, CHF ₂ , J _{H-F} 55.2 Гц), 7.36-7.50 м (3H _{аром}), 7.60 д (2H _{аром} , J 7.6 Гц), 9.08 с (1H, H ⁵), 13.47 ш. с. (1H, COOH). ¹³ C: 111.32 т (CHF ₂ , ¹ J _{C-F} 234.6 Гц), 117.73 (C ⁴ , ² J _{C-F} 24.6 Гц), 126.71, 127.88, 129.47, 130.22 (C _{аром}), 130.41 (C ⁵), 141.05 (C ³). ¹⁹ F: -109.74 д (CHF ₂ , J _{F-H} 55.0 Гц).
2.8 в	1700	2580-2950	¹ H: 7.33 т (1H, CHF ₂ , J _{H-F} 56.4 Гц), 7.79 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.98 д (1H _{аром} , J 8.0 Гц), 8.26 с (1H _{аром}) 9.07 с (1H, H ⁵). ¹³ C: 110.51 т (CHF ₂ , ¹ J _{C-F} 237.6 Гц), 120.07 т (C ⁴ , ² J _{C-F} 24.3 Гц), 119.37, 121.07, 129.87, 131.16, 132.16, 138.41 (C _{аром}), 129.05 (C ⁵), 144.70 (C ³). ¹⁹ F: -108.91 д (CHF ₂ , J _{F-H} 57.2 Гц).
2.8 г	1700	2575-2980	¹ H: 7.28 т (1H, CHF ₂ , J _{H-F} 53.4 Гц), 7.77 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.91 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 9.05 с (1H, H ⁵). ¹³ C: 110.22 т (CHF ₂ , ¹ J _{C-F} 230.8 Гц), 118.40 (C ⁴ , ² J _{C-F} 25.2 Гц), 122.71, 125.03, 129.14, 131.48 (C _{аром}), 130.42 (C ⁵), 142.11 (C ³). ¹⁹ F: -110.32 д (CHF ₂ , J _{F-H} 54.8 Гц).

2.4. Синтез естерів 4-гідрокси(хлоро)метилпіразол-3-карбонових кислот

Метою одержання естерів 4-гідрокси(хлоро)метилпіразол-3-карбонових кислот є їх використання, як ефективних синтетичних блоків для подальших різноманітних перетворень.

Запропонований нами синтетичний підхід до їх добування включає в себе селективне відновлення альдегідної групи сполук **2.4 ж, з, и, й** натрій боргідридом в етанолі із утворенням 4-гідроксиметилпохідних **2.9 б-д**, які при обробці хлористим тіонілом в дихлорометані легко перетворюються в 4-хлорометилпохідні **2.10 б, г-е**. Розроблена методика характеризується вищими виходами порівняно із літературними джерелами [12, 17, 33].



2.4, R = Ph (ж), 4-ClC₆H₄ (з), 3,4-Cl₂C₆H₃ (и), 4-MeC₆H₄ (й); **2.9**, R = Me (а), Ph (б), 4-ClC₆H₄ (в), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г), 4-MeC₆H₄ (д); **2.10**, R=Me (а), Ph (б), 4-ClC₆H₄ (в), 3,4-Cl₂C₆H₃ (г), 4-BrC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е)

Склад синтезованих сполук підтверджений результатами елементного аналізу (табл. 2.13, 2.15), а структура узгоджується із даними ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектрів (табл. 2.14, 2.16)

Таблиця 2.13

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу етилових естерів 1-арил-4-гідроксиметил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот
2.9 а-г

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.9 а	72	59-60	52.36	6.67	15.51	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃	52.17	6.57	15.21
2.9 б	75	134-135	63.08	5.89	11.49	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	63.40	5.73	11.38
2.9 в	77	147-148	55.78	4.58	10.09	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	55.62	4.67	9.98
2.9 г	68	151-152	49.65	3.71	9.06	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	49.54	3.84	8.89
2.9 д	71	139-140	64.31	6.04	11.03	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64.60	6.20	10.76

Таблиця 2.14

ІЧ, ЯМР ¹H спектри сполук етилових естерів 1-арил-4-гідроксиметил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.9 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	O-H	
2.9 а	1720	3460	1.27 т (3H, <i>J</i> 7,2 Гц, CH ₃); 3.87 с (3H, OCH ₃), 4.23 к (2H, <i>J</i> 7,2 Гц, OCH ₃), 4.57 к (2H, <i>J</i> 7,2 Гц, OCH ₂), 4.57 д (2H, <i>J</i> 6,4 Гц, CH ₂), 4.98 т (1H, <i>J</i> 6,4 Гц, OH), 7.98 (1H, с, H-5).
2.9 б	1720	3470	1.34 т (3H, <i>J</i> 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.30 к (2H, <i>J</i> 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.67 д (2H, <i>J</i> 4,6 Гц, CH ₂ OH), 5.18 т (1H, <i>J</i> 4,6 Гц, OH), 7.40 т (1H, <i>J</i> 7,4 Гц, H _{Ph}), 7.58 т (2H, <i>J</i> 7,6 Гц, H _{Ph}), 7.85 д (2H, <i>J</i> 8,2 Гц, H _{Ph}), 8.44 с (1H, H-5).
2.9 в	1720	3475	1.33 т (3H, <i>J</i> 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.32 к (2H, <i>J</i> 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.68 д (2H, <i>J</i> 5,0 Гц, CH ₂ OH), 5.20 т (1H, <i>J</i> 5,0 Гц, OH), 7.58 д (2H, <i>J</i> 8,0 Гц, H _{Ar}), 7.94 д (2H, <i>J</i> 8,0 Гц, H _{Ar}), 8.51 с (1H, H-5).
2.9 г	1715	3460	1.33 т (3H, <i>J</i> 7,2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.30 к (2H, <i>J</i> 7,2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.66 д (2H, <i>J</i> 4,8 Гц, CH ₂ OH), 5.11 т (1H, <i>J</i> 4,8 Гц, OH), 7.76-7.83 м (2H, H _{Ar}), 8.21 д (1H, <i>J</i> 2,4 Гц, H _{Ar}), 8.59 (1H, с, H-5)
2.9 д	1725	3480	1.34 т (3H, <i>J</i> 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃), 2.26 с (3H, CH ₃), 4.30 к (2H, <i>J</i> 7,2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.68 д (2H, <i>J</i> = 4,0 Гц, CH ₂ OH), 5.14 т (1H, <i>J</i> 4,0 Гц, OH), 7.32 д (2H, <i>J</i> 7,8 Гц, H _{Ar}), 7.76 д (2H, <i>J</i> 7,8 Гц, H _{Ar}), 8.41 с (1H, H-5).

Таблиця 2.15

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу етилових естерів 1-арил-4-хлорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.10 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.10 а	75	64-66	47.61	5.50	13.64	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	47.42	5.47	13.82
2.10 б	87	84-85	58.74	5.11	10.65	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	58.99	4.95	10.58
2.10 в	84	113-114	52.47	4.18	9.21	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	52.19	4.04	9.36
2.10 г	80	150-151	46.55	3.10	8.27	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O ₂	46.81	3.32	8.40
2.10 д	86	96-98	45.72	3.52	8.15	C ₁₃ H ₁₂ BrClN ₂ O ₂	45.44	3.52	8.15
2.10 е	88	96-97	60.60	5.50	10.27	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	60.33	5.42	10.05

Таблиця 2.16

ІЧ, ЯМР ¹H спектри етилових естерів 1-арил-4-хлорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.10 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, C=O, см ⁻¹	Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
2.10 а	1725	1.29 т (3H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₃), 3.89 с (3H, NCH ₃), 4.27 к (2H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₂), 4.81 с (2H, CH ₂), 7.96 с (1H, H-5).
2.10 б	1725	1.35 т (3H, <i>J</i> 6.8 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.36 к (2H, <i>J</i> 6.8 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.92 с (2H, CH ₂ Cl), 7.42 т (1H, <i>J</i> 7.2 Гц, H _{Ph}), 7.56 т (2H, <i>J</i> 7.6 Гц, H _{Ph}), 7.87 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ph}), 8.78 с (1H, H-5)
2.10 в	1725	1.35 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.36 к (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.91 с (2H, CH ₂ Cl), 7.61 д (2H, <i>J</i> 8.5 Гц, H _{Ar}), 7.91 д (2H, <i>J</i> 8.5 Гц, H _{Ar}), 8.81 с (1H, H-5)
2.10 г	1725	1.35 т (3H, <i>J</i> 6.5 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.36 к (2H, <i>J</i> 6.5 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.90 с (2H, CH ₂ Cl), 7.81-7.94 м (2H, H _{Ar}), 8.24 д (1H, <i>J</i> 1.5 Гц, H _{Ar}), 8.88 с (1H, H-5)
2.10 д	1730	1.34 т (3H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₃), 4.36 д (2H, <i>J</i> 7.2 Гц, CH ₂), 4.90 с (2H, CH ₂), 7.73-7.96 м (4H, H _{Ar}), 8.81 с (1H, H-5).
2.10 е	1720	1.36 т (3H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 4.36 к (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.91 с (2H, CH ₂ Cl), 7.35 д (2H, <i>J</i> 8.1 Гц, H _{Ar}), 7.75 д (2H, <i>J</i> 8.1 Гц, H _{Ar}), 8.73 с (1H, H-5)

2.5. Синтез 6-алкіл-2-арил-2*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів

Синтетичний потенціал дифункціональних похідних піразолу переконливо продемонстрований на прикладі їх застосування для конструювання піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів, які є фармакологічно перспективними гетероциклічними сполуками. Вагомою підставою їх системного вивчення стало виявлення серед них стимуляторів інсулінової секреції [107], антагоністів кортикотропінвивільняючих рецепторів [108], селективних індукторів кальціотоніну [109]. Представники піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів також є важливими синтонами для дизайну антагоністів аденозинових рецепторів [110-111] і флуоресцентними зондами в рецепторзв'язуючих ензиматичних системах [112].

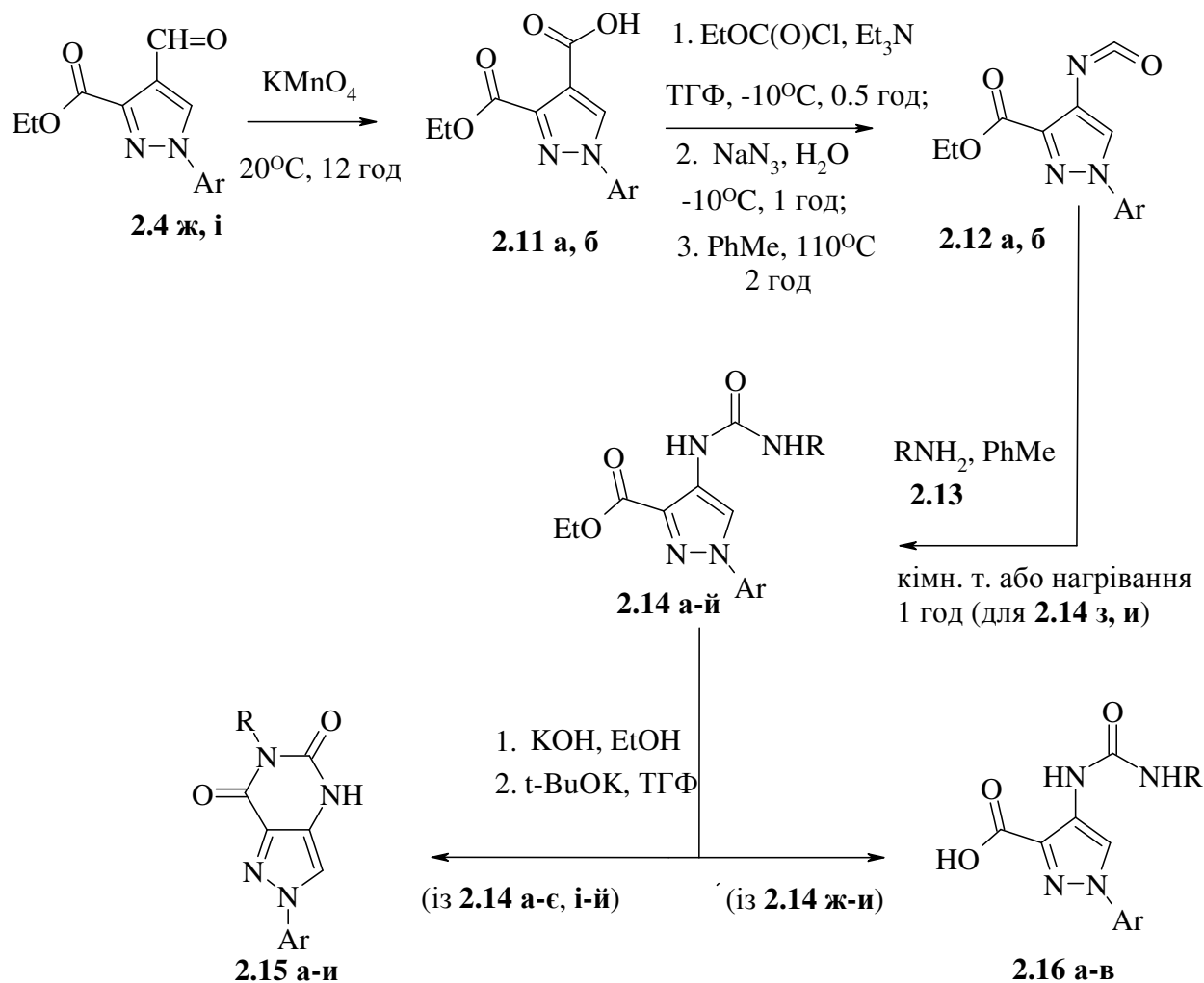
Для отримання піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів зазвичай використовують два методи. Перший із них базується на піразолоанелюванні поліфункціональних урацилів [113-114]. В основі другого лежить принцип формування піримідинового циклу за рахунок внутрішньомолекулярної конденсації амідів [115-118] або естерів [119] 4-амінопіразол-3-карбонових кислот. Слід зазначити, що в останньому випадку електрофільною складовою для закриття піримідинового циклу служать важкодоступні і токсичні алкілізоціанати. Окрім цього, синтетична цінність методу невисока внаслідок складності розділення вихідних естерів 4-амінопіразол-3-карбонових кислот, які утворюються в суміші з ізомерними естерами 4-амінопіразол-5-карбонових кислот.

Нами запропонована більш ефективна і препаративно доступна методика дизайну 6-алкіл-2-арилпіразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів, яка передбачає використання в ролі ключових синтетичних інтермедіатів етилових естерів 4-ізоціанатопіразол-3-карбонової кислоти **2.12 а, б**. Останні гладко утворюються модифікованою реакцією Курціуса [119] із 3-етокси-карбонілпіразол-4-карбонових кислот **2.11 а, б**, синтезованих у свою чергу

окисненням доступних естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.4 ж, і**. Показано, що використання 4-ізоціанатопіразолів **2.12 а, б** має перевагу у порівнянні з використанням 4-амінопіразолів [119], оскільки дозволяє при взаємодії з первинними амінами одержати широкий набір піразолілсечовин **2.14 а-й**, в тому числі і тих, що містять в уреїдному фрагменті N-алкіл-функціоналізовані замісники. Наявність останніх є принципово важливим для подальшої різноманітної модифікації піразоло[4,3-*d*]піримідинової системи.

Дослідження можливості внутрішньомолекулярної циклізації сполук **2.15 а-й** показало, що суттєву роль у такому процесі відіграють замісники R в уреїдному фрагменті. Так, уреїдоестери **2.14 а, є, і-й**, які містять стерично неутруднені алкільні замісники, при обробці калій гідроксидом (*спосіб а*) або калій *трет*-бутилатом (*спосіб б*) піддаються внутрішньомолекулярній циклізації із утворенням піразоло[4,3-*d*]піримідиндіонів **2.15 а-и** з виходами 57-78 % (табл.2.19). У свою чергу, в аналогічних умовах N-циклогексил- або N-арилуреїдоестери (сполуки **2.14 ж** або **2.14 з, и** відповідно) не схильні до замикання піримідинового циклу, а зазнають гідролізу етоксикарбонільної групи з утворенням уреїдокислот **2.16 а-в**. Виявлений нами факт підтверджує домінуючий вплив стеричних і електронних параметрів замісників біля атома N-3 уреїдної групи на процес піримідоанелювання сполук **2.14**.

Вихідні ізоціанати **2.12 а, б** є світло-жовтими кристалічними сполуками чутливими до вологи повітря і тому вимагають використання сухих розчинників. Їх будова узгоджується з результатами спектроскопії ЯМР ^1H , а також з даними ІЧ спектрів, у яких спостерігаються інтенсивні смуги поглинання груп C=O (1730 см^{-1}) і N=C=O (2250 см^{-1}). Структура і склад проміжних уреїдокарбоксилатів **2.14 а-й**, а також кінцевих продуктів **2.15 а-и, 2.16 а-в** підтверджені комплексним фізико-хімічним дослідженням з використанням методів елементного аналізу, хроматомас-спектроскопії, ІЧ та ЯМР спектроскопії (табл.2.17-2.20).



2.11-2.12, Ar = Ph (а), 4-BrC₆H₄(б);

2.14, Ar = Ph, R = *n*-C₄H₉ (а), (CH₂)₂OH (б), (CH₂)₂NMe₂ (в), PhCH₂ (г), 4-ClC₆H₄CH₂ (д), 4-MeC₆H₄CH₂ (е), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (є), *цикло*-C₆H₁₁ (ж), Ph (з), 4-MeC₆H₄ (и); Ar = 4-BrC₆H₄, R = PhCH₂ (і), 4-MeOC₆H₄CH₂ (ї), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (й);

2.15, Ar = Ph, R=*n*-C₄H₉ (а), (CH₂)₂OH (б), (CH₂)₂NMe₂ (в), PhCH₂ (г), 4-ClC₆H₄CH₂ (д), 4-MeC₆H₄CH₂ (е), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (є), 4-BrC₆H₄, PhCH₂ (ж), 4-MeOC₆H₄CH₂ (з), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (и);

2.16, Ar = Ph, R = *цикло*-C₆H₁₁ (а), Ph (б), 4-MeC₆H₄ (в)

Таблиця 2.17

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу етилових естерів 4-([алкіл(арил)аміно]карбоніл)аміно)-1-арил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.14 а-й**

Сполука	Вихід, %	Т.топл, °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.14 а	84	90-91	331	61.78	6.79	16.88	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃	61.80	6.71	16.96
2.14 б	73	155-157	319	56.72	5.61	17.35	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄	56.60	5.70	17.60
2.14 в	70	103-104	346	59.31	6.91	20.38	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₃	59.12	6.71	20.28
2.14 г	88	160-162	365	65.66	5.41	15.29	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	65.92	5.53	15.37
2.14 д	92	178-179	399	59.96	4.61	13.85	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	60.23	4.80	14.05
2.14 е	86	182-183	379	66.87	5.98	14.61	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	66.65	5.86	14.80
2.14 є	77	105-106	409	64.93	5.86	13.87	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₄	64.69	5.92	13.72
2.14 ж	87	100-101	357	64.15	6.80	15.68	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃	64.03	6.79	15.72
2.14 з	90	134-135	351	65.08	5.18	16.01	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	65.13	5.18	15.99
2.14 и	87	148-149	365	65.85	5.60	15.29	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	65.92	5.53	15.37
2.14 і	81	160-161	444	54.41	4.19	12.48	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₄ O ₃	54.19	4.32	12.64
2.14 ї	84	185-187	474	53.53	4.31	11.77	C ₂₁ H ₂₁ BrN ₄ O ₄	53.29	4.47	11.84
2.14 й	73	150-151	488	54.03	4.91	11.36	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₄ O ₄	54.22	4.76	11.50

Таблиця 2.18

ГЧ, ЯМР ^1H спектри етилових естерів 4-([алкіл(арил)аміно]карбоніл)аміно)-1-арил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.14 а-й**

Сполука	ГЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.14 а	1690, 1725	3255, 3340	-	0.89 т (3H, J 6.8 Гц, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.32-1.43 м (7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_2CH_3), 3.11 т (2H, J 6.6 Гц, NHCH_2), 4.38 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 7.37-7.55 м (4H, H_{Ph} , NH), 7.83 д (2H, J 8.2 Гц, H_{Ph}), 8.39 с (1H, H-5), 8.68 с (1H, NH).
2.14 б	1690, 1725	3260, 3345	3430	1.35 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 3.19 т (2H, J 5.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.57 т (2H, J 5.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.38 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 4.75 уш.с (1H, OH), 7.18-7.38 м (4H, H_{Ph} , NH), 7.83 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 8.40 с (1H, H-5), 8.82 с (1H, NH).
2.14 в	1695 1720	3240 3335	-	1.37 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 2.17 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.32 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 3.21 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4.39 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 7.39-7.55 м (4H, H_{Ph} , NH), 7.84 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}), 8.48 с (1H, H-5), 8.69 с (1H, NH).
2.14 г	1700, 1730	3255, 3365	-	1.36 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 4.39 д (2H, J 5.4 Гц, CH_2Ph), 4.41 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 7.26-7.90 м (11H, H_{Ph} , NH), 8.52 с (1H, H-5), 8.70 с (1H, NH).
2.14 д	1690, 1730	3250, 3360	-	1.36 т (3H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 4.32 д (2H, J 5.2 Гц, CH_2Ar), 4.39 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 7.31 т (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.33-7.44 м (5H, H_{Ph}), 7.84-7.92 м (3H, H_{Ar} , NH), 8.53 с (1H, H-5), 8.69 с (1H, NH).
2.14 е	1685, 1730	3270, 3355	-	1.36 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 2.29 с (3H, ArCH_3), 4.28 д (2H, J 5.4 Гц, CH_2Ar), 4.39 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 7.15 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.20 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.38 т (1H, т, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 7.53 т (2H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 7.84-7.88 м (3H, H_{Ph} , NH), 8.49 с (1H, H-5), 8.70 с (1H, NH).
2.14 є	1700, 1725	3270, 3350	-	1.36 т (3H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 2.70 т (2H, J 6.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.31 т (2H, J 6.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.38 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 6.87 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.16 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.37-7.56 м (4H, H_{Ph} , NH), 7.85 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}), 8.42 с (1H, H-5), 8.70 с (1H, NH).
2.14 ж	1695, 1720	3245, 3345	-	1.06-1.08 м (13H, 5CH_2 , OCH_2CH_3), 3.48-3.53 м (1H, NHCH), 4.39 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 7.28-7.55 м (4H, H_{Ph} , NH), 7.83 д (2H, J 7.2 Гц, H_{Ph}), 8.38 с (1H, H-5), 8.67 с (1H, NH).
2.14 з	1695, 1725,	3250, 3360,	-	1.38 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 4.41 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 6.99 т (1H, J 7.2 Гц, H_{Ph}), 7.29-7.42 м (7H, H_{Ph}), 7.87 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 8.76 с (1H, H-5), 8.82 с (1H, NH), 9.84 с (1H, NH).

Продовження таблиці 2.18

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.14 и	1700, 1730	3245, 3355	-	1.35 т (3H, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 2.38 с (3H, ArCH_3), 4.42 к (2H, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 7.09 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.39-7.56 м (5H, H_{Ph}), 7.87 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 8.76 с (1H, H-5), 8.81 с (1H, NH), 9.74 с (1H, NH).
2.14 i	1695, 1730	3245, 3365	-	1.35 т (3H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 4.34 д (2H, J 5.6 Гц, CH_2Ph), 4.40 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 7.24-7.39 м (5H, H_{Ph}), 7.72 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ar}), 7.86-7.91 м (3H, H_{Ar} , NH), 8.51 с (1H, NH), 8.73 с (1H, H-5).
2.14 ї	1700, 1725	3250, 3360	-	1.35 т (3H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 4.25 д (2H, J 5.6 Гц, CH_2Ar), 4.38 к (2H, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3), 6.86 д (2H, J 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.23 д (2H, J 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.70 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.81-8.86 м (3H, H_{Ar} , NH), 8.47 с (1H, NH), 8.74 с (1H, H-5).
2.14 й	1700, 1725	3255, 3345	-	1.35 т (3H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 2.70 т (2H, J 6.6 Гц, NHCH_2CH_2 Ar), 3.31-3.38 м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.38 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 6.86 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.16 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.44 с (1H, NH), 7.71 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.84 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.41 с (1H, NH), 8.72 с (1H, H-5).

Таблиця 2.19

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 6-алкіл-2-арил-2*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів
2.15 а-и

Сполука	Вихід, %, спосіб	Т. топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.15 а	63 (а) 68 (б)	190-191	285	63.61	5.53	19.49	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	63.37	5.67	19.71
2.15 б	70 (а)	225-226	273	57.61	4.59	20.36	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	57.35	4.44	20.58
2.15 в	64(б)	295-298	300	60.47	5.49	23.66	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂	60.19	5.72	23.40
2.15 г	78(б)	282-284	319	67.68	4.31	17.45	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	67.92	4.43	17.60
2.15 д	74(а)	>300	353	61.47	3.80	15.51	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O ₂	61.28	3.71	15.88
2.15 е	77(а) 75(б)	210-212	333	68.71	5.03	16.88	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	68.66	4.85	16.86
2.15 є	66(б)	259-262	363	66.07	5.10	15.30	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	66.29	5.01	15.46
2.15 ж	67(а)	279-283	398	54.70	3.16	14.31	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₄ O ₂	54.43	3.30	14.10
2.15 з	61(б)	268-271	428	53.17	3.62	12.81	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₄ O ₃	53.41	3.54	13.11
2.15 и	57(б)	259-261	442	54.19	3.70	12.85	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O ₃	54.44	3.88	12.70

Таблиця 2.20

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри етилових естерів 6-алкіл-2-арил-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5,7(4H,6H)-діонів **2.15 а-и**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.15 а	1675, 1715	3345	-	^1H : 0.93 т (3H, J 7.0 Гц, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.40-1.47 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.62 т (2H, J 6.2 Гц, NHCH_2), 7.38-7.54 м (3H, H_{Ph}), 7.88 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}), 8.42 с (1H, H-3), 11.22 с (1H, NH). ^{13}C : 112.8 (C^3), 132.1 (C^{3a}), 150.2 (C^5), 157.3 (C^7), 138.7 (C^{7a}), 17.8, 20.8, 31.4, 46.5, 119.3, 126.6, 127.4, 129.4 (R, Ar)
2.15 б	1675, 1720	3360	3405	^1H : 3.55 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.99 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.80 уш.с (1H, OH), 7.42-7.51 м (3H, H_{Ph}), 7.95 д (2H, д, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 8.39 с (1H, H-3), 11.32 с (1H, NH). ^{13}C : 112.7 (C^3), 132.2 (C^{3a}), 150.1 (C^5), 157.4 (C^7), 138.9 (C^{7a}), 44.4, 60.3, 119.9, 125.4, 127.0, 128.8 (R, Ar)
2.15 в	1670, 1715	3365	-	^1H : 2.20 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.42 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4.00 т (2H, J 6.0 Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 7.27-7.43 м (3H, H_{Ph}), 7.94 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 8.37 с (1H, H-3), 11.38 уш.с (1H, NH). ^{13}C : 112.6 (C^3), 132.0 (C^{3a}), 150.5 (C^5), 157.3 (C^7), 139.1 (C^{7a}), 37.8, 45.0, 56.4, 119.4, 127.0, 127.6, 129.2 (R, Ar)
2.15 г	1670, 1715	3350	-	^1H : 5.10 с (2H, CH_2Ph), 7.25-7.84 м (10H, H_{Ph}), 8.41 с (1H, H-5), 11.46 (1H, с, NH). ^{13}C : 113.0 (C^3), 131.9 (C^{3a}), 150.6 (C^5), 157.3 (C^7), 139.1 (C^{7a}), 41.1, 119.4, 126.9, 127.1, 127.3, 127.8, 128.2, 129.5, 137.5 (R, Ar)
2.15 д	1675, 1720	3360	-	^1H : 5.07 с (2H, CH_2Ar), 7.36-7.57 м (7H, H_{Ar}), 7.95 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ar}), 8.41 с (1H, H-5), 11.49 с (1H, NH). ^{13}C : 113.1 (C^3), 131.9 (C^{3a}), 150.5 (C^5), 157.4 (C^7), 139.1 (C^{7a}), 42.5, 119.5, 127.1, 128.2, 129.3, 129.6, 129.9, 131.6, 136.5 (R, Ar)
2.15 е	1675, 1720	3370	-	^1H : 5.05 с (2H, CH_2Ar), 7.10-7.56 м (7H, H_{Ar}), 7.96 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ar}), 8.39 с (1H, H-3), 11.46 с (1H, NH). ^{13}C : 113.0 (C^3), 132.0 (C^{3a}), 150.6 (C^5), 157.3 (C^7), 139.1 (C^{7a}), 20.6, 45.8, 119.4, 127.1, 127.4, 127.8, 128.7, 129.6, 134.5, 136.0, (R, Ar)
2.15 є	1680, 1720	3375	-	^1H : 2.81 т (2H, J 6.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.07 т (2H, J 6.8 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 6.84 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.15 д (2H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 7.44 т (1H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 7.57 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}), 7.96 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.38 с (1H, H-3), 11.35 с (1H, NH). ^{13}C : 112.7 (C^3), 132.0 (C^{3a}), 150.4 (C^5), 157.1 (C^7), 139.1 (C^{7a}), 32.6, 41.7, 54.7, 113.7, 119.3, 127.0, 127.8, 129.4, 129.5, 130.4, 157.7 (R, Ar)

Продовження таблиці 2.20

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.15 ж	1675, 1715	3365	-	^1H : 5.09 с (2H, CH_2Ph), 7.25-7.35 м (5H, H_{Ph}), 7.72 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.94 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 8.44 с (1H, H-3), 11.49 с (1H, NH). ^{13}C : 113.1 (C^3), 132.4 (C^{3a}), 150.5 (C^5), 157.3 (C^7), 138.3 (C^{7a}), 43.1, 120.4, 126.7, 126.9, 127.1, 127.2, 127.3 (R, Ar)
2.15 з	1670, 1715	3355	-	^1H : 3.73 с (3H, CH_3O), 5.03 с (2H, CH_2Ar), 6.86 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ar}), 7.29 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ar}), 7.73 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.91 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 8.34 с (1H, H-3), 11.29 с (1H, NH). ^{13}C : 113.1 (C^3), 132.4 (C^{3a}), 150.5 (C^5), 157.2 (C^7), 138.4 (C^{7a}), 42.5, 55.0, 113.6, 120.4, 121.4, 127.1, 129.1, 129.5, 132.3, 158.3 (R, Ar)
2.15 и	1675, 1720	3360	-	^1H : 2.79 т (2H, J 7.0 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.05 т (2H, J 7.0 Гц, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 6.86 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.15 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.74 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.93 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.40 с (1H, H-3), 11.37 с (1H, NH). ^{13}C : 112.8 (C^3), 132.1 (C^{3a}), 150.4 (C^5), 157.3 (C^7), 139.0 (C^{7a}), 32.7, 42.0, 54.4, 113.8, 120.3, 121.5, 127.3, 129.1, 130.0, 132.4, 158.6 (R, Ar)

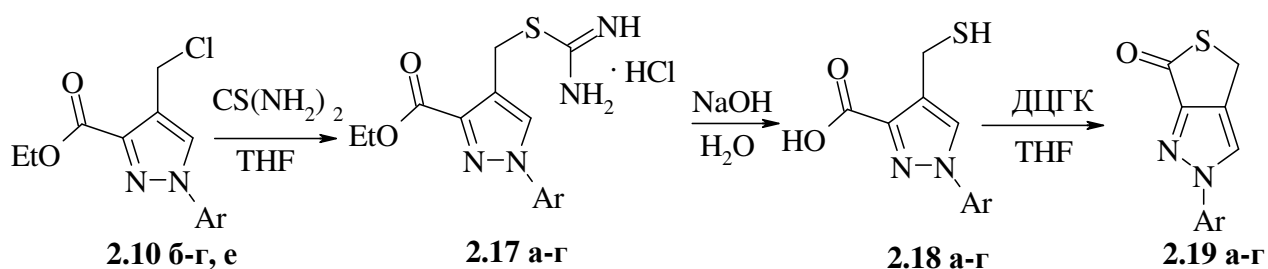
2.6. Синтез 2-арил-2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]-піразол-6-онів

Похідні гетероциклічної системи тієно[3,4-*c*]піразолу використовуються в медичній хімії, завдяки вираженій протизапальній, анальгетичній і антитромбічній активності [120]. Вони також є перспективними речовинами для лікування серцево-судинних і гіпоглікемічних захворювань [121]. Окрім цього, деякі представники їх ряду недавно були запропоновані як новий тип інгібіторів біосинтезу грам-позитивних бактерій [122].

Описані в літературі методи синтезу відомих тієно[3,4-*c*]піразолів в своїй більшості базуються на реакціях піразолоанелювання гідрогенізованого тіофенового циклу, які часто протікають неселективно [123-126]. Альтернативний спосіб анелювання тіофенового циклу до піразольного кільця, розроблений авторами [127] на прикладі конденсації 3,4-добензоїлпіразолів із пентасульфідом фосфору, дозволяє отримати оригінальні 10- π -електронні тієно[3,4-*c*]піразоли із "чотиривалентною" сіркою. Однак в подальшому цей варіант утворення вказаної біциклічної системи практично не використовувався.

Нами запропонований новий варіант такого анелювання, що базується на відомій [128] трансформації в тіолактони структурних фрагментів етил-4-хлоробут-2-енів і продемонстрована легкість побудови такого фрагмента на базі естерів 4-хлорометилпіразол-3-карбонових кислот **2.10 а-г**.

Вказані сполуки були використані як ключові об'єкти в ланцюгу послідовних перетворень, що приводять до нових похідних 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразолу. Їх взаємодією з тіосечовиною майже з кількісним виходом одержані тіуронієві солі **2.17 а-г**, лужний гідроліз яких дає 4-сульфанілметилпіразол-3-карбонові кислоти **2.18 а-г**. Останні представляють собою модель біфункціональної електрофільно-нуклеофільної системи і під дією конденсуючого реагента ДЦГК в ТГФ піддаються внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразол-6-онів **2.19 а-г** з виходами 63-77 % (табл. 2.25).



2.17-2.19 Ar = Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 3,4-Cl₂C₆H₃ (в), 4-MeC₆H₄ (г)

Склад синтезованих проміжних сполук **2.17-2.18 а-г** і цільових продуктів **2.19 а-г** підтверджений результатами елементного аналізу (табл. 2.21, 2.23, 2.25), а їх структура узгоджується з даними ІЧ, ЯМР ¹H і ¹³C спектрів (табл. 2.22, 2.24, 2.26).

Таким чином, розроблений синтетичний варіант характеризується застосуванням доступних реагентів, високими виходами на всіх стадіях і може бути рекомендований як ефективний метод одержання нових похідних 2,4-дигідро-6H-тієно[3,4-с]піразол-6-онів.

Таблиця 2.21

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу гідрохлоридів етилових естерів 1-арил-4-[(карбамідоілсульфаніл)метил]-1H-піразол-3-карбонових кислот **2.17 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.17 а	94	225-227	49.11	5.08	16.31	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	49.34	5.03	16.44
2.17 б	95	220-222	45.07	4.35	15.12	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	44.81	4.30	14.93
2.17 в	96	229-231	40.77	3.60	13.51	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ S	41.04	3.69	13.67
2.17 г	92	210-211	50.92	5.21	15.86	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ S	50.77	5.40	15.79

Таблиця 2.22

ГЧ, ЯМР ^1H спектри гідрохлоридів етилових естерів 1-арил-4-[(карбамідоілсульфаніл)метил]-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.17 а-г**

Сполука	ГЧ спектр, КВr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСO-d ₆ , δ , м.ч.
	C=O	NH	
2.17 а	1730	3340-3385	1.35 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.36 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.64 с (2H, CH ₂ S), 7.44 т (1H, <i>J</i> 7.0 Гц, H _{Ph}), 7.57 т (2H, <i>J</i> 7.4 Гц, H _{Ph}), 7.91 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H _{Ph}), 8.78 с (1H, H-5), 9.22-9.26 м (4H, N ⁺ H ₂).
2.17 б	1715	3320-3365	1.35 т (3H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.36 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.64 с (2H, CH ₂ S), 7.63 д (2H, <i>J</i> 8.8 Гц, H _{Ar}), 7.89 д (2H, <i>J</i> 8.8 Гц, H _{Ar}), 8.80 с (1H, H-5), 9.36 уш.с (4H, N ⁺ H ₂).
2.17 в	1725	3330-3380	1.36 т (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.35 к (2H, <i>J</i> 6.9 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.61 с (2H, CH ₂ S), 7.84-7.91 м (2H, H _{Ar}), 8.17 д (1H, <i>J</i> 1.6 Гц, H _{Ar}), 8.86 с (1H, H-5), 9.36 уш.с (4H, N ⁺ H ₂).
2.17 г	1720	3310-3350	1.34 т (3H, <i>J</i> 6.9 Гц, CH ₂ CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 4.30 к (2H, <i>J</i> 6.9 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.60 с (2H, CH ₂ S), 7.36 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 7.72 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H _{Ar}), 8.70 с (1H, H-5), 9.31 уш.с (4H, N ⁺ H ₂).

Таблиця 2.23

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу етилових естерів 1-арил-4-сульфанілметил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.18 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
2.18 а	69	146-147	56.45	4.12	11.72	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	56.40	4.30	11.96
2.18 б	65	138-140	49.33	3.45	10.51	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂ S	49.17	3.38	10.42
2.18 в	74	206-208	43.81	2.63	9.05	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	43.58	2.66	99.24
2.18 г	72	187-188	58.34	4.60	11.03	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	58.05	4.87	11.28

Таблиця 2.24

ІЧ, ЯМР ^1H спектри етилових естерів 1-арил-4-сульфанілметил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **2.18 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	SH	
2.18 а	1705	2430-2850	2.86 т (1H, J 6.0 Гц, SH), 3.87 д (2H, J 6.0 Гц, CH_2SH), 7.38 т (1H, J 7.2 Гц, H_{Ph}), 7.57 т (2H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 7.92 д (2H, д, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 8.62 с (1H, H-5), 13.08 уш.с (1H, COOH)
2.18 б	1700	2460-2890	2.87 т (1H, J 4.2 Гц, SH), 3.85 д (2H, J 4.2 Гц, CH_2SH), 7.61 д (2H, J 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.90 д (2H, J 8.6 Гц, H_{Ar}), 8.58 с (1H, H-5), 13.12 уш.с (1H, COOH)
2.18 в	1705	2440-2830	2.87 т (1H, J 4.8 Гц, SH), 3.85 д (2H, J 4.8 Гц, CH_2SH), 7.78-7.90 м (2H, H_{Ar}), 8.17 д (1H, J 2.1 Гц, H_{Ar}), 8.66 с (1H, H-5), 13.06 уш.с (1H, COOH)
2.18 г	1700	2450-2840	2.36 с (3H, CH_3), 2.85 т (1H, J 5.0 Гц, SH), 3.86 д (2H, J 5.0 Гц, CH_2SH), 7.34 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.73 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 8.60 с (1H, H-5), 13.06 уш.с (1H, COOH)

Таблиця 2.25

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу 2-арил-2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]піразол-6-онів **2.19 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
2.19 а	67	168-169	60.83	3.85	12.71	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$	61.09	3.73	12.95
2.19 б	74	191-193	52.96	2.87	11.33	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$	52.70	2.81	11.17
2.19 в	63	201-203	46.46	2.41	10.04	$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$	46.33	2.12	9.82
2.19 г	77	173-175	62.71	4.30	12.39	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	62.59	4.38	12.16

Таблиця 2.26

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 2-арил-2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-с]піразол-6-онів **2.19 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , C=O, cm^{-1}	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.19 а	1700	^1H : 4.52 с (2H, CH_2S), 7.34 т (1H, J 7.2 Гц, H_{Ph}), 7.57 т (2H, J 7.2 Гц, H_{Ph}), 7.90 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 8.68 с (1H, Н-3) ^{13}C : 27.2 (C^4), 119.7 ($\text{C}^{2',6'}$), 125.4 (C^{3a}), 128.1 (C^4), 129.7 ($\text{C}^{3',5'}$), 132.2 (C^3), 139.50($\text{C}^{1'}$), 152.9 (C^{6a}), 188.6 (C^6).
2.19 б	1705	^1H : 4.51 с (2H, CH_2S), 7.63 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.91 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.70 с (1H, Н-3)
2.19 в	1700	^1H : 4.54 с (2H, CH_2S), 7.85-7.96 м (2H, H_{Ar}), 8.24 д (1H, J 2.4 Гц, H_{Ar}), 8.78 с (1H, Н-3). ^{13}C : 27.4 (C^4), 121.1 ($\text{C}^{6'}$), 122.1 ($\text{C}^{2'}$), 125.8 (C^{3a}), 132.5 (C^3), 133.8 (C^4), 134.0 ($\text{C}^{3'}$), 134.1 ($\text{C}^{5'}$), 138.9 ($\text{C}^{1'}$), 153.1 (C^{6a}), 188.3 (C^6).
2.19 г	1700	^1H : 2.36 с (3H, CH_3), 4.50 с (2H, CH_2S), 7.35 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 7.77 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 8.66 с (1H, Н-3)

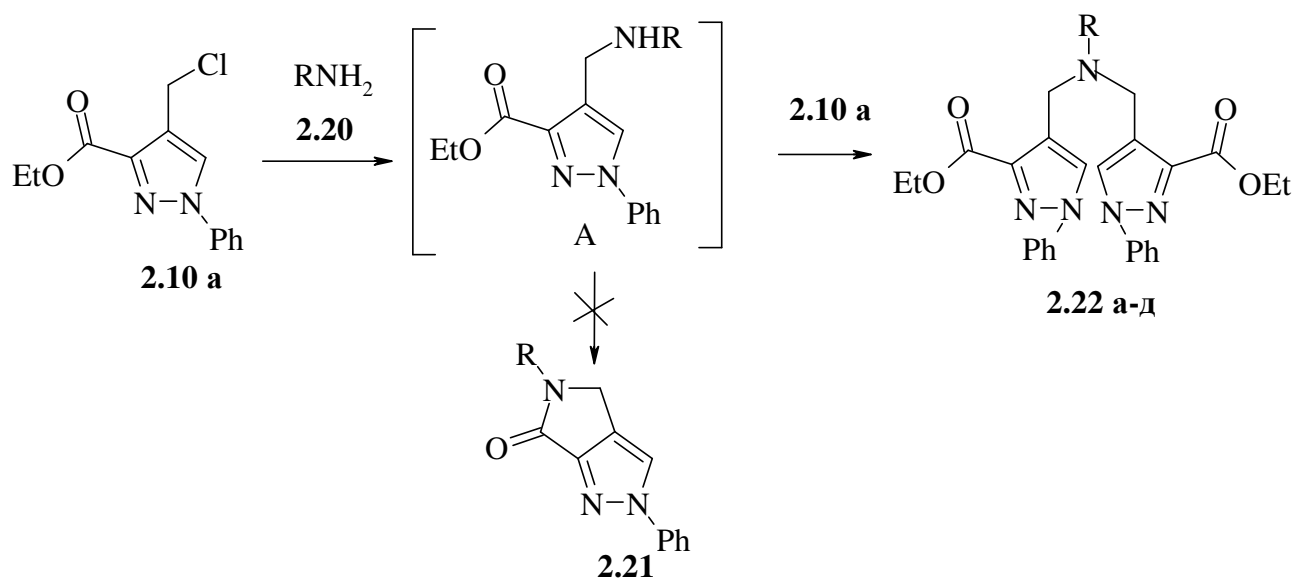
2.7. Взаємодія етилового естеру 1-феніл-4-хлорометил-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти із аміаком та первинними аліфатичними амінами

4-Хлорометилпіразоли належать до сполук азольної структури з високою реакційною здатністю. Раніше на прикладах їх 3-алкіл(арил)заміщених представників була продемонстрована виражена алкілююча дія по відношенню до різноманітних С-[129], N-[130-131], О-[132], S-[132], Р-[133] вмісних нуклеофілів, що дало змогу розробити ефективні синтетичні підходи до нових функціональних похідних. За наявності в піразольному циклі поряд із хлорометильною групою інших електрофільних замісників, не виключалась можливість подальшої внутрішньомолекулярної циклізації продуктів алкілування. Підставою для такого припущення є реакція естерів 2-галогенометилбензойних кислот з амінами, яка приводить до похідних ізоіндолу[134-137].

Можна було очікувати, що при взаємодії естеру 1-феніл-4-хлорометилпіразол-3-карбонової кислоти **2.10 а** з аміаком та первинними аліфатичними амінами матиме місце первинне N-алкілування з утворенням амінів типу А, подальше внутрішньомолекулярне N-ацилування яких буде приводити до формування 4,5-дигідропіроло[3,4-*c*]піразолів **2.21**. Однак, як виявилось, реакція вказаного 4-хлорометилпіразолу із 25%-ним водним аміаком або амінами в розчині киплячого ацетонітрилу, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до біс(піразолілметил)амінів **2.22 а-д**. У препаративному плані найбільш оптимальним є співвідношення реагента **2.10 а** та амінів або аміаку 2:1, при якому виходи цільових сполук сягають 80%. Виявлена схема взаємодії, найочевидніше, зумовлена недостатньою електрофільністю етоксикарбонільної групи проміжних сполук типу А, що створює вагомні перешкоди для замикання піролідинового циклу. Натомість, за рахунок їх підвищеної, порівняно з вихідними амінами, основності відбувається вторинне N-алкілування.

Склад біс(N,N-піразолілметил)амінів **2.22 а-д** узгоджується з їх аналітичними даними та результатами вимірів хроматомас-спектрів, у яких наявні піки молекулярних іонів $[M+1]^+$. В свою чергу їх структура підтверджується ІЧ спектрами із типовими смугами поглинання естерних груп в діапазоні $1720-1730\text{ см}^{-1}$ та спектрами ЯМР ^1H , які характеризуються широкими синглетами метиленових груп в інтервалі 3.52-4.66 м.ч.

Зазначимо, що аміни **2.22 а-д** є структурними аналогами піразольних триподів [138] - відомих комплексоутворювачів іонів важких і лужних металів. Наявність у них етоксикарбонільних замісників, котрі можуть бути легко перетворені в полярні карбоксильні групи, робить їх перспективними об'єктами для екстракції катіонів.



2.22, R = H (а), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (б), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ (в), CH_2Ph (г), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (д)

Таблиця 2.27

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу N,N-біс[(3-етоксикарбоніл-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-метил]-NH(алкіл)амінів **2.22 а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.22 а	84	91-92	475	65.82	5.64	14.90	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₄	65.95	5.75	14.79
2.22 б	81	67-69	518	64.82	6.12	13.40	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₅	64.98	6.04	13.53
2.22 в	85	53-55	532	65.36	6.64	13.48	C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₅	65.52	6.26	13.17
2.22 г	80	107-109	563	70.54	5.74	12.18	C ₃₃ H ₃₃ N ₅ O ₄	70.32	5.90	12.42
2.22 д	84	113-115	598	66.42	5.44	11.90	C ₃₃ H ₃₂ ClN ₅ O ₄	66.27	5.39	11.71

Таблиця 2.28

ІЧ, ЯМР ¹H спектри N,N-біс[(3-етоксикарбоніл-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-метил]-NH(алкіл)амінів **2.22 а-д**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	OH	NH	
2.22 а	1725	-	3380-3395	1.24 т (6H, <i>J</i> 7.0 Гц, 2CH ₃), 3.92 м.ч. (4H, 2CH ₂ N), 4.22 к (4H, <i>J</i> 7.0 Гц, 2CH ₂ O), 7.39-7.54 м (6H _{аром.}), 7.86 д (<i>J</i> 7.4 Гц, 4H _{аром.}), 8.59 с (2H-5).
2.22 б	1720	3510	-	1.29 т (6H, <i>J</i> 6.8 Гц, 2CH ₃), 3.52 м (2H, CH ₂), 3.84 м (2H, CH ₂), 4.31 к (4H, <i>J</i> 6.8 Гц, 2CH ₂ O), 4.66 ш.с (4H, 2CH ₂ N), 5.22 с (1H, OH), 7.43 т (2H, <i>J</i> 7.3 Гц, 2H _{аром.}), 7.55 т (4H, <i>J</i> 7.4 Гц, 4H _{аром.}), 7.86 д (4H, <i>J</i> 7.6 Гц, 4H _{аром.}), 8.90 с (2H-5).
2.22 в	1730	-	-	1.32 т (6H, <i>J</i> 7.0 Гц, 2CH ₃), 3.60 м (2H, CH ₂), 3.72 с (3H, CH ₃ O), 3.88 м (2H, CH ₂), 4.34 к (4H, <i>J</i> 7.0 Гц, 2CH ₂ O), 4.52 ш.с. (4H, 2CH ₂ N), 7.48-7.60 м (6H _{аром.}), 7.80 д (4H, <i>J</i> 7.5 Гц, 4H _{аром.}), 8.91 с (2H-5).
2.22 г	1725	-	-	1.26 т (6H, <i>J</i> 7.1 Гц, 2CH ₃), 4.23 к (4H, <i>J</i> 7.1 Гц, 2CH ₂ O), 4.30 ш.с. (2H, CH ₂ N), 4.58 м.с. (4H, CH ₂ N), 7.48-7.75 м (15H _{аром.}), 8.87 с (2H-5).
2.22 д	1725	-	-	1.28 т (6H, <i>J</i> 6.9 Гц, 2CH ₃), 4.28 к (4H, <i>J</i> 6.9 Гц, 2CH ₂ O), 4.32 ш.с. (2H, CH ₂ N), 4.50 ш.с. (4H, CH ₂ N), 7.40-7.82 м (14H _{аром.}), 8.85 с (2H-5).

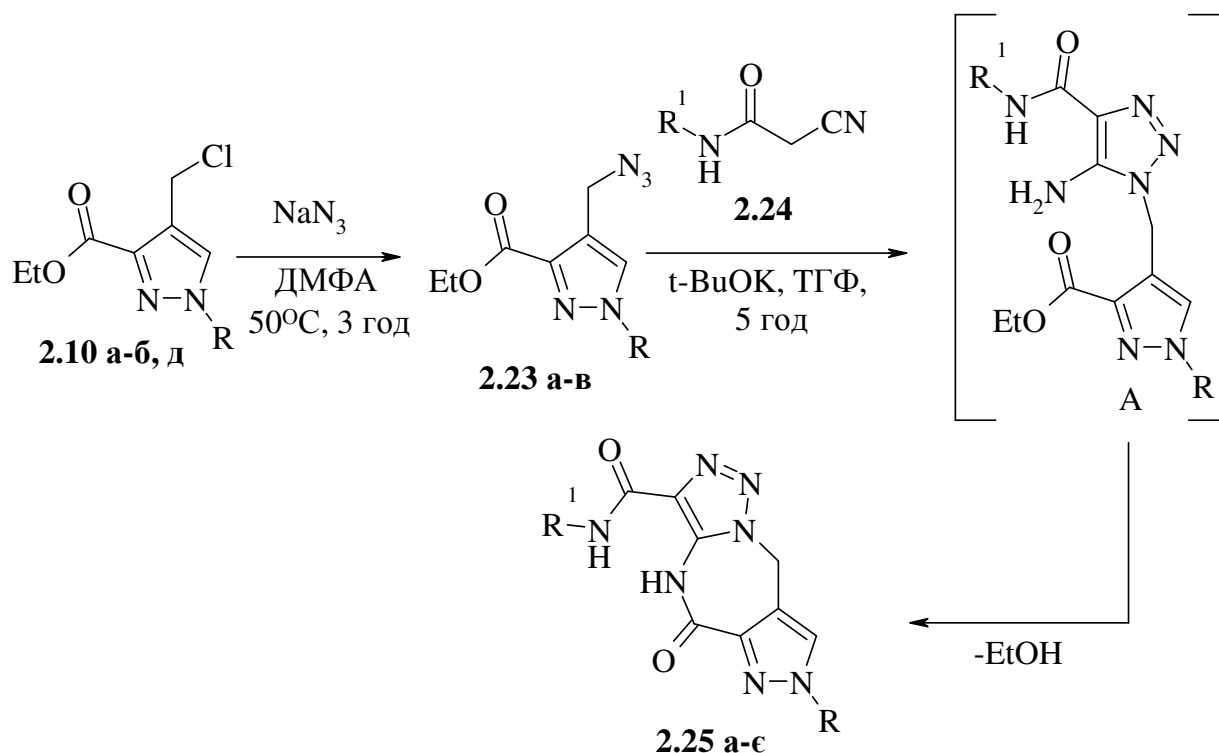
2.8. Синтез 5-оксо-4,5,7,9-тетрагідропіразоло[3,4-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепін-3-карбоксамідів

Тандемні реакції представляють собою ефективну методологію сучасного органічного синтезу, яка успішно використовується для конструювання різноманітних ациклічних, карбо- та гетероциклічних систем [139-143]. Зокрема, в хімії гетероциклічних сполук тандемна конденсація алкіл-2-азидобензоатів з активованими ацетонітрилами лежить в основі ефективного синтезу похідних [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліну [144-146], серед яких виявлені селективні антагоністи рецептора серотоніну 5-НТ₆ [142], а також інгібітори біосинтезу тейхоєвих кислот, які є компонентами клітинної стінки багатьох грам-позитивних бактерій [140]. Для ряду піразольних аналогів азидобензоатів подібні перетворення описані тільки для етил-5-азидо-1-метил-4-піразолкарбоксилату, реакцією якого з активованими нітрилами синтезовані 3-заміщені піразоло[4,3-*e*][1,2,3]триазоло-[1,5-*a*]піримідини [147]. Нам видавалось доцільним застосувати синтетичний потенціал тандемної реакції інших типів функціональних похідних піразолу з амідами ціанооцтової кислоти для одержання нових гетероконденсованих сполук.

В ролі таких похідних використані етилові естери 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот **2.23 а-в**, які утворюються з практично кількісними виходами при взаємодії етилових естерів 4-хлорометилпіразол-3-карбонових кислот **2.10 а-б**, д з натрій азидом в розчині ДМФА за 50°C. Особливістю сполук **2.23 а-в** є те, що азидна група знаходиться в γ -положенні по відношенню до естерної, що є важливою передумовою для можливого формування семичленної гетероциклічної системи. Із сполук із таким розміщенням вказаних функціональних груп раніше в циклоконденсації з ціаноацетамідом використовувався тільки 2-азидобензилацетат [148].

Нами встановлено, що естери 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот **2.23 а-в** реагують з ціаноацетамідами у киплячому ТГФ у присутності

tert-бутилату калію і утворюють з виходами 53-67 % аміді піразоло[3,4-*e*] [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]діазепін-3-карбонових кислот **2.25 а-є**. Можна достовірно припустити, що знайдене перетворення є прикладом тандемної реакції, яка розпочинається із циклоприєднання до азидогрупи генерованого з ціаноацетаміду карбаніона і утворення проміжного поліфункціонального триазолу **A**, схильного до формування діазепінового циклу за рахунок внутрішньомолекулярної атаки триазольної аміногрупи на етоксикарбонільну групу піразольного циклу.



2.23, R = Me (а), Ph (б), 4-BrC₆H₄ (в); **2.25**, R = Me, R¹ = 4-ClC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б); R = Ph, R¹ = H (в), Ph (г), 4-MeC₆H₄ (д); R = 4-BrC₆H₄, R¹ = 4-MeC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (є)

Сполуки **2.25 а-є** належать до представників раніше невідомої гетероциклічної системи, наявність в структурі якої *ендо*- і *екзо*циклічних амідних фрагментів робить її досить перспективним скафолдом для дизайну біоактивних речовин. Будову цільових сполук підтверджено фізико-хімічними методами (табл. 2.29-2.30.). Слід відзначити, що відсутність в

спектрах ЯМР ^{13}C сигналів у області (160-190 м.ч.) виключає можливість утворення альтернативних продуктів – 9-оксо-5,7,9,10-тетрагідропіразоло [3,4-*e*]тетразоло[1,5-*a*]азепін-10-карбоксамідів – внаслідок тандемної реакції Кляйзена і циклоприєднання. Використання методики АРТ для аналізу спектрів ЯМР ^{13}C і їх порівняння із літературними даними [140] дозволило достатньо коректно зробити віднесення відповідних сигналів атомів вуглецю у триазолодіазепіновому циклі: С-3 (127-128 м.ч.), С-3а (137-139), С-5 (157-159), С-5а (141-143), С-8а (116-118), С-9 (42-43 м.ч.).

Таким чином, показана ефективність використання конденсації етилових естерів 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот із ціаноацетамидами для одnoreакторного синтезу похідних раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепіну.

Таблиця 2.29

Виходи, температури топлення, хроматомас-спектри та результати елементного аналізу 1-метил(арил)-5-оксо-4,5,7,9-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепін-3-карбоксамідів **2.25 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.25 а	53	235-237	358	50.61	3.41	27.53	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₇ O ₂	50.36	3.38	27.41
2.25 б	59	229-231	338	57.06	4.59	29.17	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₂	56.97	4.48	29.06
2.25 в	58	255-257	310	54.50	3.51	31.92	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₂	54.37	3.58	31.70
2.25 г	66	258-260	386	62.59	4.11	25.37	C ₂₀ H ₁₅ N ₇ O ₂	62.33	3.92	25.44
2.25 д	63	>300	400	63.39	4.46	24.30	C ₂₁ H ₁₇ N ₇ O ₂	63.15	4.29	24.55
2.25 е	67	273-275	479	52.96	3.55	20.68	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₇ O ₂	52.73	3.37	20.50
2.25 є	61	268-270	495	50.80	3.13	20.05	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₇ O ₃	51.03	3.26	19.84

Таблиця 2.30

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 1-метил(арил)-5-оксо-4,5,7,9-тетрагідро-піразоло[3,4-*e*][1,2,3]тріазоло[1,5-*a*][1,3]діазепін-3-карбоксамідів **2.25 а-є**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	
2.25 а	1660, 1700	3290, 3385	^1H : 3.94 с (3H, CH_3), 5.73 с (2H, 9- CH_2), 7.39 д (2H, J 7.6 Гц, H Ar), 7.86 д (2H, J 7.6 Гц, H Ar), 7.96 с (1H, H-8), 9.95 с (1H, NH), 10.72 с (1H, NH). ^{13}C : 127.4 (C^3), 137.4 (C^{3a}), 159.0 (C^5), 141.2 (C^{5a}), 129.9 (C^8), 116.3 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 159.2 (C(O)NH), 39.5, 121.8, 127.5, 128.3, 136.7 (R, R^1).
2.25 б	1665, 1700	3295, 3395	^1H : 2.26 с (3H, CH_3), 3.94 с (3H, CH_3), 5.72 с (2H, 9- CH_2), 7.13 д (2H, J 7.8 Гц, H Ar), 7.68 д (2H, J 7.8 Гц, H Ar), 7.96 с (1H, H-8), 9.96 с (1H, NH), 10.47 с (1H, NH). ^{13}C : 127.7 (C^3), 137.7 (C^{3a}), 158.8 (C^5), 141.7 (C^{5a}), 129.2 (C^8), 116.5 (C^{8a}), 42.4 (C^9), 159.2 (C(O)NH), 21.7, 39.4, 120.9, 126.3, 136.2 (R, R^1).
2.25 в	1660, 1695	3300, 3390	^1H : 5.77 с (2H, 9- CH_2), 7.42-8.08 м (7H, H Ph, NH_2), 8.72 с (1H, H-8), 10.08 с (1H, NH). ^{13}C : 127.1 (C^3), 137.1 (C^{3a}), 158.6 (C^5), 143.1 (C^{5a}), 127.9 (C^8), 117.7 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 169.9 (C(O)NH), 119.4, 127.4, 129.7, 136.2 (R, R^1).
2.25 г	1665, 1700	3290, 3400	^1H : 5.82 с (2H, 9- CH_2), 7.10-8.04 м (10H, H Ph), 8.74 с (1H, H-8), 10.24 с (1H, NH), 10.57 с (1H, NH). ^{13}C : 127.3 (C^3), 138.8 (C^{3a}), 158.9 (C^5), 143.3 (C^{5a}), 127.9 (C^8), 118.0 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 159.2 (C(O)NH), 119.4, 120.5, 126.9, 127.4, 128.6, 129.8, 136.4, 138.3 (R, R^1).
2.25 д	1665, 1700	3295, 3400	^1H : 2.27 с (3H, CH_3), 5.81 с (2H, 9- CH_2), 7.13 д (2H, J 7.2 Гц, H Ar), 7.43-7.58 м (3H, H Ar), 7.70 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 7.85 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 8.83 с (1H, H-8), 10.23 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH). ^{13}C : 127.9 (C^3), 138.8 (C^{3a}), 158.9 (C^5), 143.4 (C^{5a}), 128.0 (C^8), 118.0 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 159. (C(O)NH), 20.3, 119.3, 120.5, 127.4, 128.9, 129.7, 132.9, 135.7, 136.3 (R, R^1).
2.25 е	1660, 1700	3285, 3405	^1H : 2.27 с (3H, CH_3), 5.82 с (2H, 9- CH_2), 7.14 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 7.70 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 7.76 д (2H, J 8.5 Гц, H Ar), 7.83 д (2H, J 8.5 Гц, H Ar), 8.78 с (1H, H-8), 10.26 с (1H, NH), 10.49 с (1H, NH). ^{13}C : 128.0 (C^3), 138.0 (C^{3a}), 158.7 (C^5), 143.6 (C^{5a}), 127.4 (C^8), 118.2 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 159.0 (C(O)NH), 120.3, 120.5, 121.2, 128.8, 132.5, 132.9, 135.7, 136.2 (R, R^1).
2.25 є	1660, 1695	3290, 3400	^1H : 3.73 с (3H, CH_3), 5.81 с (2H, 9- CH_2), 6.93 д (2H, J 7.8 Гц, H Ar), 7.72-8.03 м (6H, H Ar), 8.76 с (1H, H-8), 10.24 с (1H, NH), 10.48 с (1H, NH). ^{13}C : 127.9 (C^3), 137.9 (C^{3a}), 157.9 (C^5), 143.6 (C^{5a}), 127.5 (C^8), 118.3 (C^{8a}), 42.8 (C^9), 158.7 (C(O)NH), 55.1, 113.7, 120.4, 121.3, 122.0, 127.5 (R, R^1).

2.9. Синтез та перетворення піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів

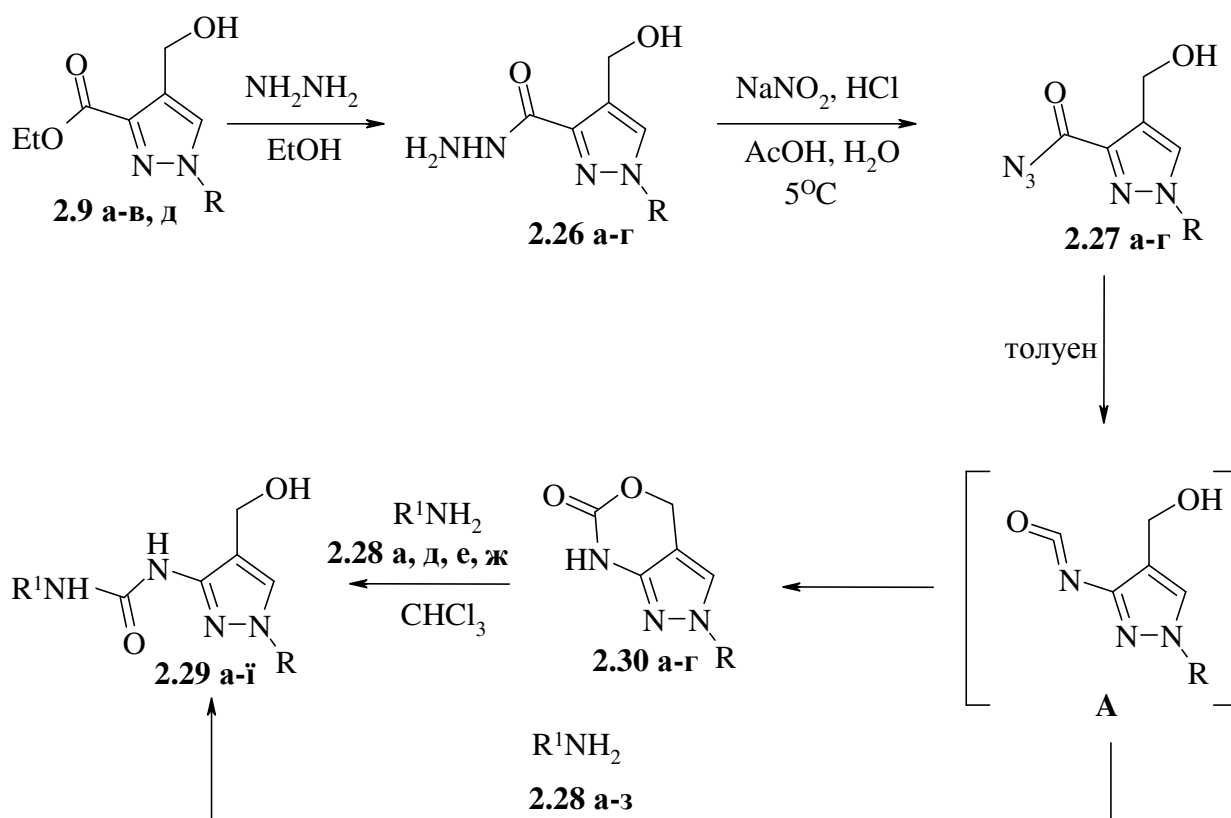
Функціональні похідні піразолу, які містять у своїй структурі гідроксиметильну або уреїдну групу, належать до синтетично та біологічно перспективних сполук. Зокрема, 4-(гідроксиметил)піразоли виявляють цікавість як модулятори АМРА рецептора [149], а також використовуються як будівельні блоки для дизайну нестероїдних протизапальних засобів [150] і антинеопластичних агентів [88]. У свою чергу, 3-уреїдопіразоли характеризуються протипухлинними [151], протизапальними властивостями [152] і схильністю до інкубування деяких видів кіназ [153]. Окрім того, вони знаходять використання як попередники для одержання фармакологічно важливих піразоло[3,4-*d*]піримідинів [112, 154]. З урахуванням цих даних було доцільним синтезувати нові структури піразольного типу із вказаними біофорними фрагментами.

До теперішнього часу серед 3-уреїдозаміщених піразолів відомі сполуки, додатково функціоналізовані у положенні 4 циклу етоксикарбонільними [112] або карбоксильними [154] групами, які одержують приєднанням алкіл- або арилізоціанатів до відповідних 4-амінопіразолів. Використання такого підходу для синтезу їх 4-гідроксиметильних аналогів видається не зовсім виправданим, оскільки у літературі відсутні відомості про 3-аміно-4-гідроксиметилпіразоли, і навіть у випадку їх наявності виникла би проблема селективного приєднання ізоціанатів до аміногрупи.

Тому для вирішення поставленої задачі нами апробований ефективний синтетичний шлях, який передбачає використання простих перетворень етилових естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот **2.9 а-в**, д. Їх гідразинолізом в кип'ячому етанолі одержані гідразиди **2.26 а-г**, взаємодія яких із натрій нітритом у суміші хлоридної і оцтової кислот приводить до піразоїлазидів **2.27 а-г** - стійких за кімнатної температури сполук. Згідно із

даними спектрів ЯМР ^1H вміст в одержаних зразках діючих речовин складав 90-93 %, і вони використовувались для подальших перетворень без додаткової очистки.

Нами встановлено, що нагрівання протягом 2 год. ацилазидів **2.27 а-г** в кип'ячому толуені з алкіл(арил)амінами **2.28 а-з** приводить до утворення 1-заміщених 3-[(4-гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин **2.29 а-ї** із виходами 69-83% (спосіб а). В цій реакції спочатку відбувається термічне перетворення піразоїлазидів за Курциусом [155] у 3-ізоціанатопіразоли **A**, які одразу ж приєднують відповідні аміни. Нещодавно [156] такий спосіб був успішно використаний для одержання 3-уреїдопіразолів, які не містили у положенні 4 азольного циклу нуклеофільних функціональних груп. Наявність останніх може певним чином відобразитися на поведінці *in situ* генерованих ізоціанатів. Так, за відсутності у реакційній суміші амінів стає можливою внутрішньо-молекулярна циклізація за участю ізоціанатної і гідроксиметильної груп, що приводить до утворення 1-заміщених піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів **2.30 а-г** - представників маловивченої [157] бігетероциклічної системи. Сполуки **2.30 а-г** характеризуються відносною лабільністю оксазинового циклу і при взаємодії з амінами **2.28** у киплячому хлороформі відбувається його розкриття і утворення сечовин **2.29** (спосіб б). Цей факт є доказом того, що в умовах протікання реакції цільові сполуки **2.29** можуть утворюватися за рахунок безпосередньої взаємодії амінів **2.28** як із ізоціанатами **A**, так із оксазинами **2.30**. Загалом, розроблений метод дозволяє використовувати найрізноманітніші аміни, що важливо при ціленапрявленому формуванні фокусованих бібліотек цільових сполук для біологічного скринінгу.



2.26-2.27, 2.30, R = Me (а), Ph, (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г);
2.28, R¹ = HO(CH₂)₂ (а), Me₂N(CH₂)₂ (б), Me₂N(CH₂)₃ (в), 4-ClC₆H₄CH₂ (г),
 4-MeC₆H₄CH₂ (д), 4-MeOC₆H₄CH₂ (е), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (є), 4-MeC₆H₄ (ж),
 4-MeOC₆H₄ (з); **2.29**, R = Me, R¹ = HO(CH₂)₂ (а), Me₂N(CH₂)₃ (б), R = Ph,
 HO(CH₂)₂ (в), Me₂N(CH₂)₂ (г), Me₂N(CH₂)₃ (д), 4-ClC₆H₄CH₂ (е),
 4-MeOC₆H₄CH₂ (є), 4-MeOC₆H₄(CH₂)₂ (ж), 4-MeOC₆H₄ (з), R = 4-ClC₆H₄,
 R¹ = 4-MeC₆H₄CH₂ (и), 4-MeC₆H₄ (і); R = 4-MeC₆H₄, R¹ = 4-MeC₆H₄CH₂ (ї)

Структура і склад проміжних гідрозидів **2.26 а-г**, піразолооксазинів **2.30 а-г**, а також уреїдопіразолів **2.29 а-ї** надійно підтверджені методами елементного аналізу, хроматомас-спектрометрії, ІЧ та ЯМР спектроскопії (табл. 2.31-2.36)

Таблиця 2.31

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 4-(гідроксиметил)-1-метил(арил)-1*H*-піразол-3-карбогідрозидів **2.26 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.26 а	84	159-160	171	42.64	6.08	32.70	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₂	42.35	5.92	32.94
2.26 б	93	94-95	233	56.58	5.34	24.31	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	56.89	5.21	24.12
2.26 в	90	161-162	267	49.31	4.29	21.17	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	49.54	4.16	21.01
2.26 г	89	130-131	247	58.75	5.52	23.01	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂	58.53	5.73	22.75

Таблиця 2.32

ІЧ, ЯМР ¹H спектри 4-(гідроксиметил)-1-метил(арил)-1*H*-піразол-3-карбогідрозидів **2.26 а-д**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.26 а	1680	3315	3415	3.83 с (3H, CH ₃), 4.41 уш.с (2H,иNH ₂), 4.53 с (1H, CH ₂), 5.20 уш.с (1H, OH), 7.65 с (1H, H-5), 9.33 уш.с (1H, NH)
2.26 б	1680	3315	3415	4.52 уш.с (2H, NH ₂), 4.64 с (2H, CH ₂), 5. 24-5.28 м (1H, OH), 7.33 т (1H, J 6.8 Гц, H Ph), 7.51 т (2H, J 7.2 Гц, H Ph), 7.91 д (2H, J 7.6 Гц, H Ph), 8.44 с (1H, H-5), 9.64 уш.с (1H, NH)
2.26 в	1685	3340	3425	4.49 с (2H, NH ₂), 4.63д (2H, J 4.8 Гц, CH ₂), 5.28 т (1H, J 4.6 Гц, OH), 7.57 д (2H, J 8.4 Гц, HAr), 7.96 д (2H, J 8.4 Гц, H Ar), 8.46 с (1H, H-5), 9.69 с (1H, NH)
2.26 г	1685	3340	3420	2.33 с (3H, CH ₃), 4.48 с (2H, NH ₂), 4.62 д (2H, J 5.2 Гц, CH ₂), 5.27 т (1H, J 5.2 Гц, OH), 7.30 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 7.79 д (2H, J 8.0 Гц, H Ar), 8.38 с (1H, H-5), 9.60 с (1H, NH)

Таблиця 2.33

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин **2.29 а-ї**

Сполука	Вихід, %	Т.топл.°С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.29 а	60 (А) 68 (Б)	139- 140	215	42.03	6.74	26.17	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₃	44.85	6.59	26.15
2.29 б	79	84- 85	256	51.47	8.03	27.31	C ₁₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	51.75	8.29	27.43
2.29 в	70	203- 205	277	56.70	5.96	20.42	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃	56.51	5.84	20.28
2.29 г	75	184- 185	304	59.17	7.14	23.18	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	59.39	6.98	23.09
2.29 д	83	140- 141	318	60.79	7.41	22.30	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	60.55	7.30	22.07
2.29 е	73	179- 180	357	60.84	4.95	15.48	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	60.59	4.80	15.70
2.29 є	81(А) 83(Б)	189- 190	353	64.99	5.83	16.01	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃	64.74	5.72	15.90
2.29 ж	69	179- 180	367	65.81	5.78	15.42	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃	65.56	6.05	15.29
2.29 з	72	184- 185	339	64.20	5.32	16.47	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	63.89	5.36	16.56
2.29 и	71(А) 79(Б)	193- 194	371	61.41	5.32	14.97	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	61.54	5.16	15.11
2.29 і	69(А) 76(Б)	201- 203	357	60.41	4.71	15.89	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	60.59	4.80	15.70
2.29 ї	72	174- 175	351	68.31	6.50	16.11	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂	68.55	6.33	15.99

Таблиця 2.34

ІЧ, ЯМР ^1H спектри 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин **2.29 а-ї**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.29 а	1695	3280	3478	3.17-3.23 м (2H, CH ₂), 3.40-3.45 м (2H, CH ₂), 3.68 с (3H, CH ₃), 4.22 д (2H, <i>J</i> 5.2 Гц, CH ₂), 4.80 уш.с (2H, 2OH), 7.36 уш.с (1H, NH), 7.46 с (1H, NH), 8.18 с (1H, H-5)
2.29 б	1690	3280	3460	1.52-1.57 м (2H, CH ₂), 2.11 с (6H, CH ₃), 2.21 т (2H, <i>J</i> 6.8 Гц, CH ₂), 3.13 к (2H, <i>J</i> 6.4 Гц, CH ₂), 3.68 с (3H, CH ₃), 4.20 с (2H, CH ₂), 4.80 уш.с (1H, OH), 7.35 уш.с (1H, NH), 7.40 с (1H, NH), 8.11 с (1H, H-5)
2.29 в	1695	3265	3480	3.22-3.29 м (2H, CH ₂), 3.50-3.56 м (2H, CH ₂), 4.39 д (2H, <i>J</i> 5.2 Гц, CH ₂), 4.82-4.85 м (1H, OH), 4.99 т (1H, <i>J</i> 5.2 Гц, OH), 7.22 т (1H, <i>J</i> 7.6 Гц, H Ph), 7.44 т (2H, <i>J</i> 8.2 Гц, H Ar), 7.74 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ph), 8.02 уш.с (1H, NH), 8.32 с (1H, H-5), 8.54 с (1H, NH)
2.29 г	1695	3270	3475	2.23 с (6H, CH ₃), 2.40-2.45 м (2H, CH ₂), 3.29-3.34 м (2H, CH ₂), 4.39 д (2H, <i>J</i> 5.4 Гц, CH ₂), 4.99 т (1H, <i>J</i> 5.4 Гц, OH), 7.20-7.47 м (3H, H Ph), 7.79 д (2H, <i>J</i> 7.0 Гц, H Ar), 8.23 уш.с (1H, NH), 8.33 с (1H, H-5), 8.56 с (1H, NH)
2.29 д	1690	3270	3465	1.58-1.65 м (2H, CH ₂), 2.10 с (6H, CH ₃), 2.27 т (2H, <i>J</i> 6.8 Гц, CH ₂), 3.22 к (2H, <i>J</i> 6.8 Гц, CH ₂), 4.37 с (2H, CH ₂), 5.00 уш.с (1H, OH), 7.22 т (1H, <i>J</i> 7.6 Гц, H Ph), 7.45 т (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H Ph), 7.54 уш.с (1H, NH), 7.72 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ph), 8.32 с (1H, H-5), 8.49 уш.с (1H, NH)
2.29 е	1685	3265	3480	4.38 с (2H, CH ₂), 4.42 д (2H, <i>J</i> 4.4 Гц, CH ₂), 5.00 т (1H, <i>J</i> 4.4 Гц, OH), 7.22-7.47 м (7H, H Ar), 7.70 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 8.04 уш.с (1H, NH), 8.32 с (1H, H-5), 8.64 с (1H, NH)
2.29 є	1685	3275	3460	3.73 с (3H, CH ₃ O), 4.32 д (2H, <i>J</i> 7.6 Гц, CH ₂), 4.98 д (2H, <i>J</i> 5.2 Гц, CH ₂), 4.99 т (1H, <i>J</i> 5.2 Гц, OH), 6.91 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 7.26 т (1H, <i>J</i> 7.6 Гц, H Ar), 7.30 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.42 т (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H Ar), 7.66 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 8.02 уш.с (1H, NH), 8.32 с (1H, H-5), 8.61 с (1H, NH)
2.29 ж	1695	3280	3480	2.73 д (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂), 3.45 к (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂), 3.67 с (3H, CH ₃ O), 4.36 д (2H, <i>J</i> 5.6 Гц, CH ₂), 4.99 т (1H, <i>J</i> 5.6 Гц, OH), 6.84 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.17-7.28 м (3H, H Ar), 7.41-7.56 м (5H, H Ar, NH), 8.28 с (1H, H-5), 8.52 с (1H, NH)
2.29 з	1675	3285	3470	3.70 с (3H, CH ₃ O), 4.42 д (2H, <i>J</i> 5.0 Гц, CH ₂), 4.96 т (1H, <i>J</i> 5.0 Гц, OH), 6.86 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.25 т (1H, <i>J</i> 7.6 Гц, H Ar), 7.29 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.40 т (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H Ar), 7.60 д (2H, <i>J</i> 8.2 Гц, H Ar), 8.05 уш.с (1H, NH), 8.31 с (1H, H-5), 8.57 с (1H, NH), 9.32 с (1H, NH)

Продовження таблиці 2.34

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , см^{-1}			Спектри ЯМР ^1H ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH	
2.29 и	1685	3270	3470	2.26 с (3H, CH ₃), 4.40 д (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂), 4.64 д (2H, <i>J</i> 5.6 Гц, CH ₂), 5.23 т (1H, <i>J</i> 5.6 Гц, OH), 7.11 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.22 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.58 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 7.96 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 8.36 с (1H, H-5), 8.96 т (1H, <i>J</i> 6.0 Гц, NH), 9.30 с (1H, NH)
2.29 і	1675	3285	3475	2.46 с (3H, CH ₃), 4.40 д (2H, <i>J</i> 4.8 Гц, CH ₂), 4.98 т (1H, <i>J</i> 4.8 Гц, OH), 7.09 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.36 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.53 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 8.00 д (2H, <i>J</i> 8.4 Гц, H Ar), 8.38 с (1H, H-5), 8.74 с (1H, NH)
2.29 ї	1685	3280	3480	2.26 с (3H, CH ₃), 2.34 с (3H, CH ₃), 4.40 д (2H, <i>J</i> 6.0 Гц, CH ₂), 4.64 д (2H, <i>J</i> 5.2 Гц, CH ₂), 5.22т (1H, <i>J</i> 6.0 Гц, OH), 7.12 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.21 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.30 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 7.80 д (2H, <i>J</i> 8.0 Гц, H Ar), 8.39 с (1H, H-5), 8.90 т (1H, <i>J</i> 6.0 Гц, NH)

Таблиця 2.35

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 2-метил(арил)-2,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів
2.30 а-г

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.30 а	63	213-215	154	46.81	4.69	27.58	C ₆ H ₇ N ₃ O ₂	47.06	4.61	27.44
2.30 б	59	184-185	216	61.64	4.11	19.33	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂	61.39	4.22	19.52
2.30 в	67	218-220	250	53.21	3.27	16.92	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₂	52.92	3.23	16.83
2.30 г	62	201-202	230	62.59	4.99	18.28	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	62.87	4.84	18.33

Таблиця 2.36

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 2-метил(арил)-2,7-дигідропіразоло[3,4-*d*]
[1,3]оксазин-6(4*H*)-онів **2.30 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	
2.30 а	1735	3230	^1H : 3.68 с (3H, CH ₃), 5.24 с (2H, CH ₂), 7.41 с (1H, H-3), 10.34 с (1H, NH). ^{13}C : 121.7 (C ³), 101.2 (C ^{3a}), 63.8 (C ⁴), 150.3 (C ⁶), 147.0 (C ^{7a}), 39.2 (R).
2.30 б	1730	3240	^1H : 5.38 с (2H, CH ₂), 7.22 т (1H, <i>J</i> 8.8 Гц, H Ph), 7.46 т (2H, <i>J</i> 8.6 Гц, H Ph), 7.67 д (2H, <i>J</i> 8.8 Гц, H Ph), 8.48 с (1H, H-3), 10.72 с (1H, NH). ^{13}C : 122.5 (C ³), 100.4 (C ^{3a}), 64.3 (C ⁴), 150.4 (C ⁶), 148.1 (C ^{7a}), 119.8; 128.2; 129.7; 139.6 (R).
2.30 в	1735	3235	^1H : 5.38 с (2H, CH ₂), 7.49 д (2H, <i>J</i> 7.5 Гц, H Ar), 7.69 д (2H, <i>J</i> 7.5 Гц, H Ar), 8.26 с (1H, H-3), 10.77 с (1H, NH). ^{13}C : 122.9 (C ³), 100.9 (C ^{3a}), 64.1 (C ⁴), 150.4 (C ⁶), 148.4 (C ^{7a}), 118.7; 129.4; 129.8; 138.4 (R).
2.30 г	1730	3235	^1H : 2.30 с (3H, CH ₃), 5.37 с (2H, CH ₂), 7.25 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H Ar), 7.56 д (2H, <i>J</i> 7.8 Гц, H Ar), 8.18 с (1H, H-3), 10.69 с (1H, NH). ^{13}C : 122.6 (C ³), 100.4 (C ^{3a}), 64.2 (C ⁴), 150.5 (C ⁶), 148.2 (C ^{7a}), 23.3; 119.2; 127.3; 130.3; 137.6 (R).

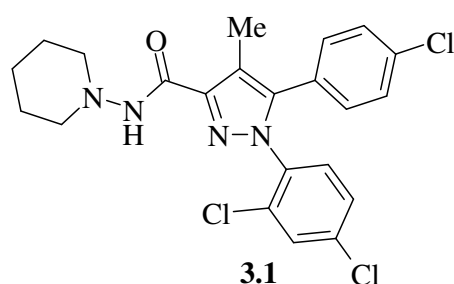
РОЗДІЛ 3

Спрямований синтез біоактивних 3,4-біфункціональних похідних піразолу

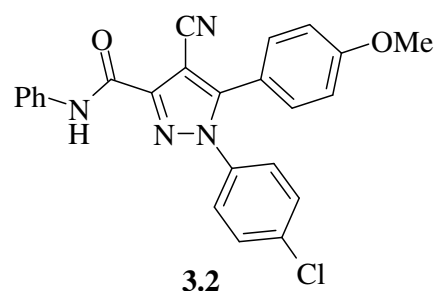
3.1. Біологічна активність функціональних та конденсованих похідних піразол-3-карбонових кислот (літературна довідка)

3.1.1. Фармакологічна активність

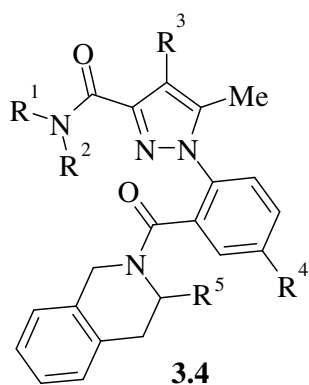
Незважаючи на те, що гетероциклічна система піразолу є достатньо рідкісною серед природних біоактивних сполук, синтетичні піразоловмісні речовини добре відомі у фармакологічній практиці. Цей факт підтверджується прикладом синтезу селективного інгібітора фосфодіестерази 5cGMP «Сілденофілу» (віагри), нестероїдних протизапальних препаратів «Целекоксиб», «Лозанолак» як високоефективних інгібіторів синтезу циклооксигенази – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти – попередника простагландинів. Що стосується похідних піразол-3-карбонових кислот, то серед них знайдені селективні антагоністи каннабіноїдного рецептора (CB₁) – «Римонабант» **3.1**, CP-272, 871 **3.2** та їх аналоги [158-160], інгібітори регулятора апоптозу BCl-2 **3.4** [161] – антагоністи брадикінінового рецептора B₁ – сполуки **3.5** [162].



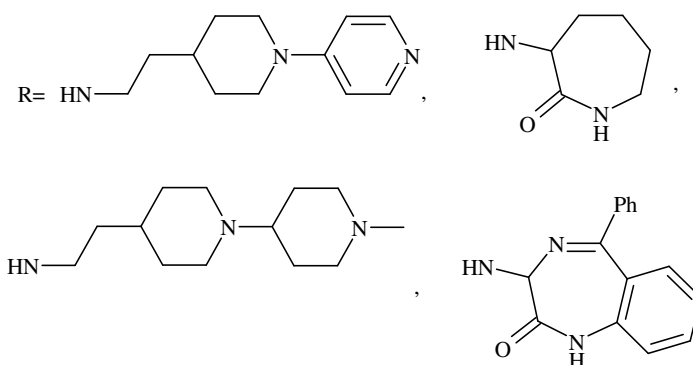
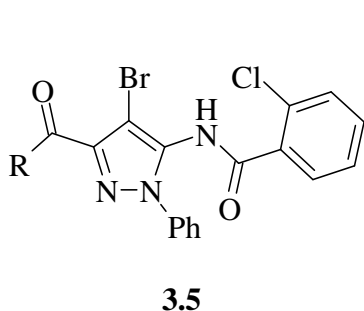
Римонабант



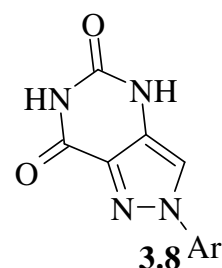
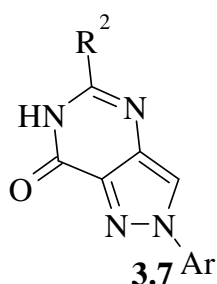
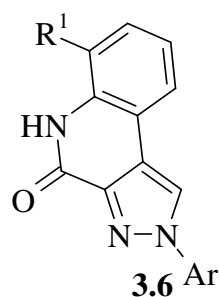
CP-272, 871



BCI-2 інгібітори
 $R^1, R^2 = \text{H, Alk, Ar}$
 $R^3 = \text{H, Cl; } R^4 = \text{H, NH}_2, \text{NHC(O)R, NHC(O)Br,}$
 $\text{NHC(O)CH}_2\text{OPh, NHSO}_2\text{Br, OCH}_2\text{Ph}$
 $R^5 = \text{H, CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{OH.}$



Конденсовані похідні піразолу – 2-арилпіразоло[3,4-*c*]хіноліни **3.6** та 2-арилпіразоло[4,3-*d*]піримідини **3.7**, **3.8** виявились селективними антагоністами аденозинового рецептора A_3 [115, 163-164].

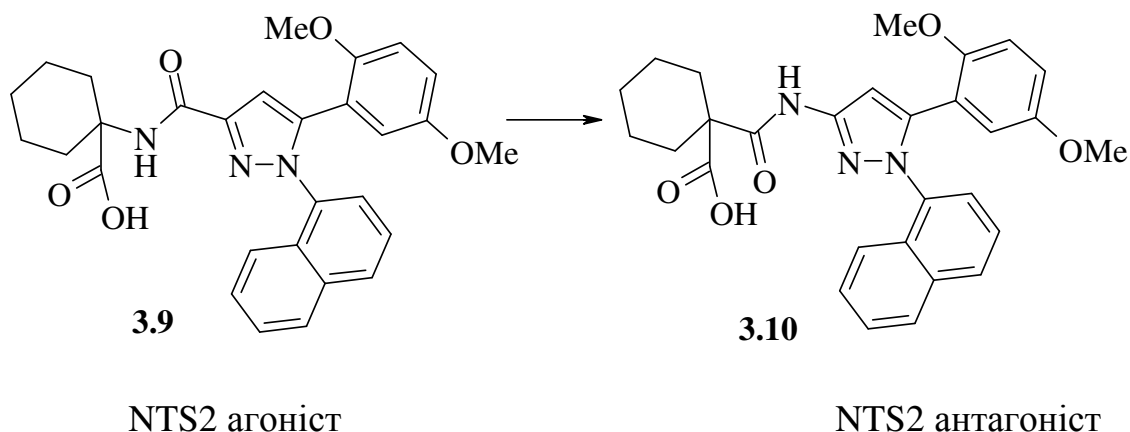


$R^1 = \text{H, OH, NH}_2, \text{Br, OBr, NHBr, OCHPh}_2, \text{O(CH}_2)_2\text{Ph, NHCOOBr}$

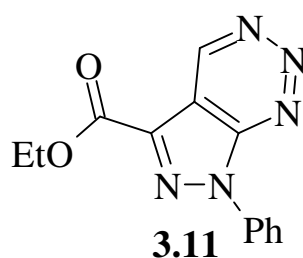
$R^2 = \text{H, Me, Br}$

Авторами праці [165] вставлено, що трансформацією амідної групи можна здійснити перехід від агоніста NTS2 **3.9** до антагоніста NTS2 **3.10**, конкурентноспроможні непептидні антагоністи - піразоловмісні похідні 3-піразолкарбонових кислот. Сполуки **3.9** та **3.10** можуть бути цінними

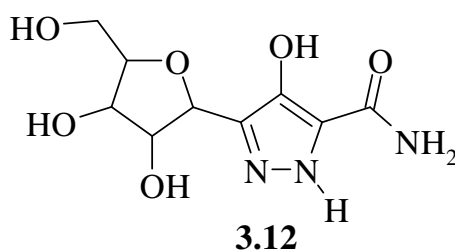
інструментами для визначення ролі кальцієвої сигналізації *in vitro* NTS2 опосередкованого знеболювання.



Анксиолітична активність виявлена для нового інгібітора ксантиноксидази – піразолотриазину **3.11** [166].

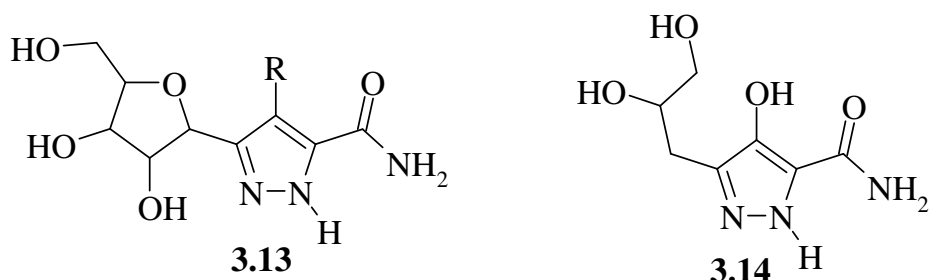


Виділений у 1969 р. із грибів *Streptomyces candidas* антибіотик піразофурин **3.12**, який характеризується широким спектром протівірусної активності [167] також є типовим представником похідних піразол-3-карбонової кислоти.



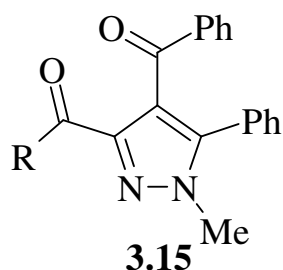
піразофурин (піразоміцин)

Пізніше був здійснений синтез низки аналогів піразофурину **3.13**, **3.14** із різними функціональними групами в положеннях 4 і 5 піразольного циклу, які також виявились ефективними антимікробними речовинами [168-171].



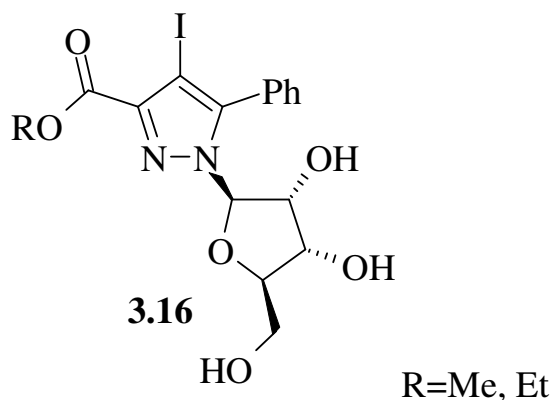
R=H, NO₂, 2,4-(NO₂)C₆H₃

Вивчення антибактеріальної активності 4-бензоїл-1-метилпіразол-3-карбонових кислот **3.15** [172-173] проти *B. cereus*, *S. aureus* ATCC, *E. coli* і *Pseudomonas butila* показало їх ефективність в концентрації 310 мкг/мл.

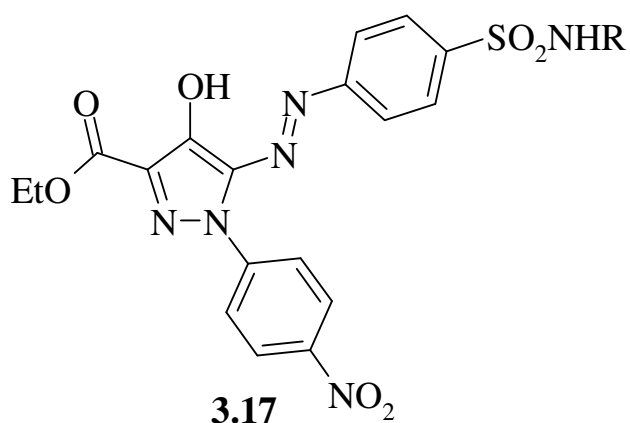


R=NH₂, *n*-C₄H₉O, PhNHCONH

Антибластичну активність виявляють піразоли, з атомами галогенів та нітрильною групою у 4 положенні [24]. Зокрема, для лікуванні лейкемії та лімфоми використовують естери 1-рибофуранозил-4-йодо-3-піразолкарбонової кислоти **3.16**.

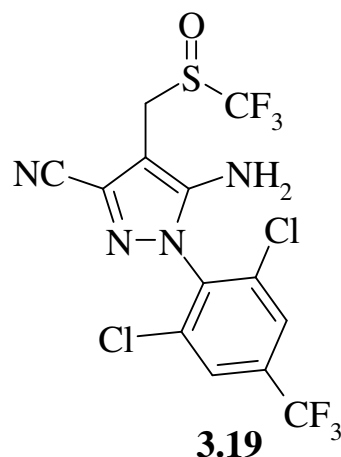
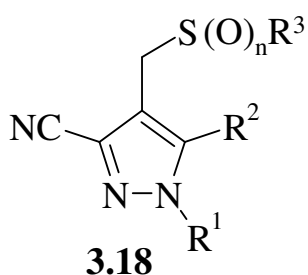


Новим класом протипухлинних препаратів (GJ50<100μM) є естери 4-гідроксипіразол-3-карбонових кислот **3.17** [174-175].



3.1.2. Пестицидна активність

Як ефективні пестициди були запатентовані 4-піразолілметилсульфіди, сульфокси- та сульфони **3.18** [176].



$R^1 = \text{Alk, Alk, Hlg}$; $R^2 = \text{H, Hlg, NH}_2$; $R^3 = \text{Ar, Het}$; $n = 0, 1, 2$.

5-Аміно-1-(4-трифлуорометил-2,6-дихлорофеніл)-4-трифлуорометилсульфініл-3-ціанопіразол (фіпроніл) **3.19** запропонований як ефективний інсектоакарицид для знищення шкідників в дозах менше 100 г/га [177]. Сполуки групи фіпронілу є антагоністами ГАМК-рецепторів і блокують контрольовані ними хлороїонні канали клітинної мембрани нервових волокон комах, причому ця дія проявляється значно сильніше, ніж для мембран нервових клітин мозку мишей [178].

3.2. Синтез та дослідження біологічних властивостей 4-функціонально заміщених похідних піразол-3-карбонових кислот

3.2.1. Синтез та гіпоглікемічна дія естерів 4-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]піразол-3-карбонових кислот

Відомо, що цукровим діабетом (ЦД) на теперішній час страждають близько 250 млн. чоловік, а згідно з прогнозами до 2030 року ця кількість зросте до 366 млн. Встановлено, що супутні захворювання та смертність від ЦД пов'язані з його ускладненнями. До основних з них відносяться гіпо- та гіперглікемія, підвищена здатність до інфекційних хвороб, нейропатія, мікро- та макроваскулярні ускладнення. ЦД є основною причиною сліпоти у дорослих у віці 20-74 роки, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок та ниркової недостатності [179-180].

На сьогоднішній день дане захворювання розділяють на 2 основних типи: цукровий діабет першого типу (ЦД-1) та другого типу (ЦД-2). ЦД-1 перш за все вражає ендокринну систему – головний орган, який відповідає за синтез і виділення в кров інсуліну. При цьому таке захворювання вдається лікувати вводячи екзогенний інсулін тваринного або генно-інженерного походження. Що стосується ЦД-2, то проблема є набагато складнішою, оскільки за останні роки він став основною (у 80-95 % випадків) причиною лавиноподібного зростання захворюваності на діабет.

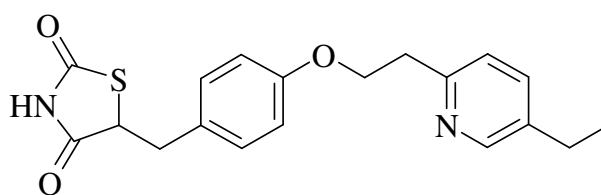
Найвірогідніше, що пусковою причиною ЦД-2 є розвиток наростаючого енергодефіциту «гіпоенергетичного синдрому» у життєво-важливих органах, у першу чергу в центральній нервовій системі, а в подальшому і в периферійних тканинах, що приводить до загибелі клітин і розвитку інфарктів, інсультів, нейро- та нефропатій, відмиранню і ампутації кінцівок внаслідок сухої гангрени [181-182].

При цукровому діабеті другого типу ризик розвитку серцево-судинних захворювань та інсультів збільшується у 2-3 рази, хронічної ниркової

недостатності – у 10-15 разів, гангрени – у 20 разів, повної втрати зору – у 10-20 разів. У цілому, за даними Американської діабетологічної асоціації, люди, що страждають на ЦД-2, у 3-4 рази частіше мають серцево-судинні та цереброваскулярні хвороби живуть на 10 років менше.

Для лікування ЦД-2 використовують переважно пероральні синтетичні препарати. За механізмом дії їх поділяють на 2 групи: 1) ті, які збільшують чутливість тканин до інсуліну, або сенситайзери; 2) ті, які збільшують секрецію інсуліну або секретогоги. До першої групи належать такі класи препаратів, як бігуаніди, тiazолідиндіони та подвійні агоністи рецепторів, що активуються пероксисомними проліфераторами. До другої – великий клас сульфонілкарбамідів, аналоги глюкогоноподібних пептидів та інгібітори дипептидилпептидази. Головним ефектом усіх препаратів для лікування симптомів ЦД-2 є нормалізація рівня глюкози в крові. Зважаючи на те, що в крові таких хворих рівень глюкози є вищим за норму, тобто наявна гіперглікемія, дія препаратів полягає у зниженні цього рівня, тобто доведення його до нормоглікемії. Але небажаним побічним ефектом від їх прийому може бути гіпоглікемія – зниження рівня глюкози менше за норму. Саме тому створення нових речовин з гіпоглікемічною дією, але без вказаного побічного ефекту, є актуальним завданням сучасної органічної та фармацевтичної хімії.

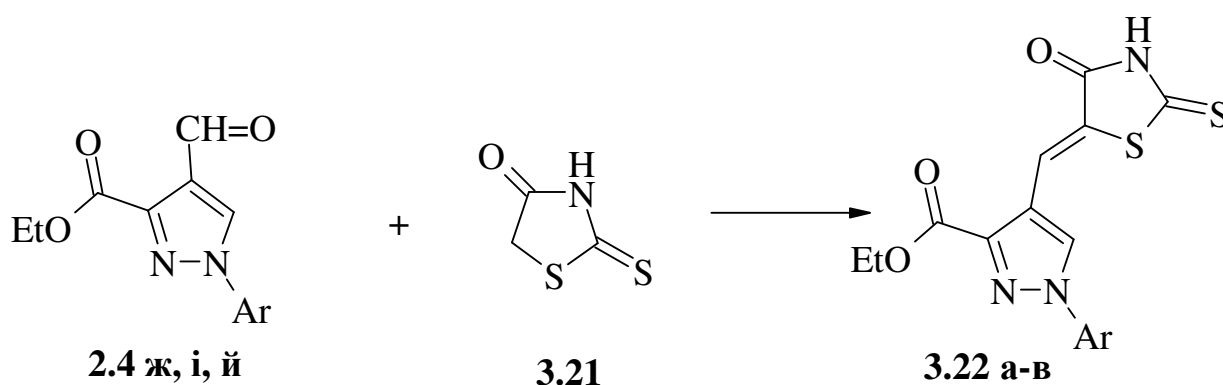
Серед похідних тiazолідиндіону поширення набув медичний препарат піоглітазон [183-185] 5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил}тiazолідин-2,4-діон **3.20**, який в даний час застосовується при терапії ЦД-2.

**3.20**

Разом з тим використання піоглітазону в 2012 р. було різко обмежено, оскільки виникли підозри щодо можливості серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, змін в ліпідному профілі, а також при тривалому застосуванні високого ризику розвитку раку нирок [186].

Тому є обґрунтованим синтез нових ефективних сполук з вираженим гіпоглікемічним ефектом. Зважаючи на широкий спектр біологічної дії похідних піразолу [85, 187-188] та 1,3-тіазолідину [189-190], вирішення поставленого завдання досяглось синтезом нових структур, які містять піразольний та роданіновий фрагменти - 5-[(1-арил-3*R*-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів.

Для отримання таких сполук нами запропонована препаративно зручна одностадійна схема, яка базується на конденсації естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.4 ж, і, й** із 1,3-тіазолідин-4-оном (роданіном) **3.21**. Показано, що при 2-х год нагріванні вказаних реагентів в киплячому етанолі в присутності каталітичних кількостей піперидину утворюються відповідні 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они **3.22 а-в** з виходами 68-86%.



3.22, Ar = Ph, (а), 4-BrC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в)

Структура синтезованих сполук підтверджена аналітичними даними та результатами вимірів ІЧ-, ЯМР ¹H та хроматомас-спектрів.

Експериментальні дані первинного скринінгу змін рівня глюкози в крові мишей після перорального введення досліджуваних сполук представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Зміна рівня глюкози в крові мишей (у %) в залежності від часу після введення тваринам 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів **3.22 а-е**

Сполука	Доза, мг/кг	1 год.	3 год.	5 год.	8 год.	24 год.
3.22 а	100	-17,6	-22,2	-28,3	-42,7	-14,9
	10	-10,2	-23,6	-25,7	-12,4	-3,7
	1	-9,5	-14,0	-26,4	-9,4	-2,2
3.22 б	100	-23,1	-34,6	-38,5	-28,2	-17,9
	10	-6,7	-21,2	-31,0	-29,9	-6,3
	1	-3,6	-25,0	-25,1	-9,1	-1,4
3.22 в	100	-16,2	-24,4	-31,9	-21,0	-12,8
	10	-7,4	-20,6	-13,2	-16,2	-14,7
	1	-3,0	-14,3	-8,9	-8,5	0,1
Еталон (піоглітазон)	100	-6,0	-18,65	-28,1	-13,3	1,2
	10	-4,3	-18,1	-12,55	-9,7	9,1
	1	-2,2	-11,7	-8,2	-8,3	3,5
Контроль	-	-0,5	-10,5	-5,8	-6,1	-0,0

Отримані результати свідчать, що 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они **3.22 а-в** знижують концентрацію глюкози в крові мишей більш ефективно ніж референтний препарат піоглітазон. Гіпоглікемічний ефект синтезованих нами сполук найсильніше проявляється в дозі 100 мг/кг, але і в нижчих дозах ці речовини діють досить активно. Серед досліджених сполук 5-[[3-(3-етоксикарбоніл)-4-бромфеніл-1*H*-піразол-4-іл]метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он **3.22 б** за абсолютним значенням концентрації глюкози в крові викликала найбільше зниження її

рівня. Тому ця сполука в дозі 10 мг/кг була обрана для поглиблених досліджень гіпоглікемічної дії. Отримані абсолютні дані представлені в табл. 3.2, а відносні (у %) – на рис. 3.1.

Таблиця 3.2

Зміна концентрації глюкози в крові мишей після перорального введення тваринам сполуки-лідера, яка була відібрана для подальшого дослідження.

Показник	Час після введення (год.)					
	Вихідний стан	1	3	5	8	24
Контроль (розчинник)						
М	7,40	7,32	6,62	6,87	6,94	7,38
± m	0,25	0,22	0,23	0,27	0,33	0,19
Сполука 3.22 б, 10 мг/кг						
М	6,44	4,73	4,44	4,44	4,52	6,32
± m	0,25	0,38	0,36	0,42	0,49	0,30
Піоглітазон, 1 мг/кг						
М	7,20	6,95	6,31	6,53	6,49	7,41
± m	0,31	0,29	0,30	0,37	0,34	0,29
Піоглітазон, 10 мг/кг						
М	6,46	6,18	5,24	5,68	5,82	6,96
± m	0,37	0,35	0,30	0,50	0,42	0,27

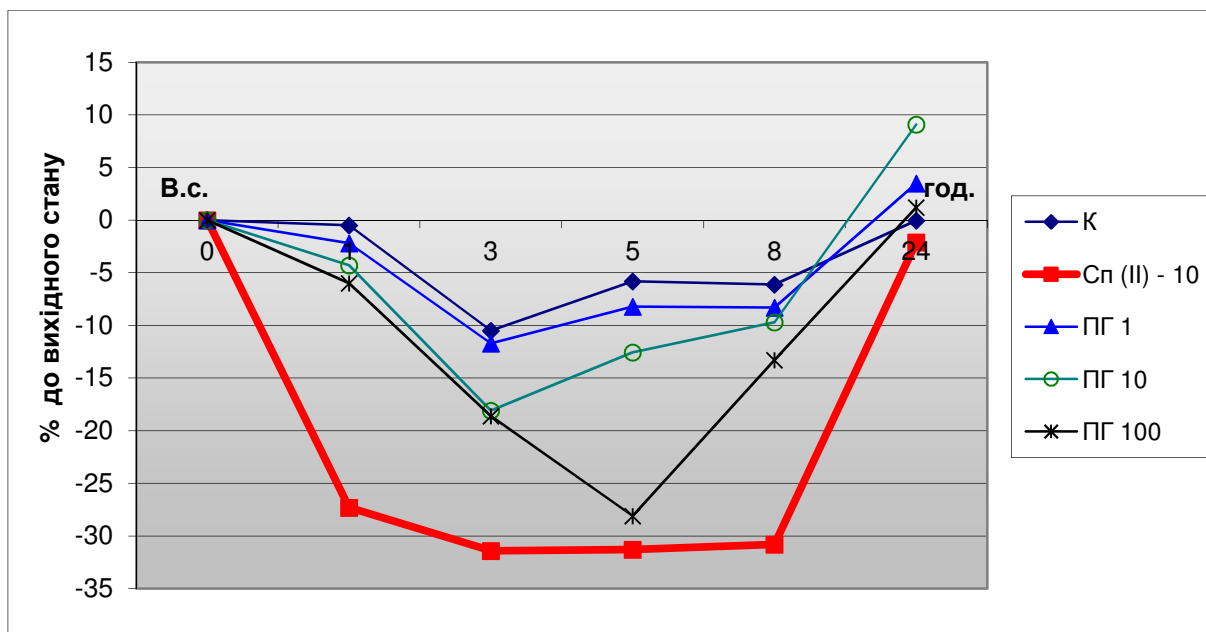


Рис. 3.1. Ефекти досліджуваної сполуки (Сп II-3.22 б, 10 мг/кг) та піоглітазону в дозі 1 мг/кг (ПГ 1), 10 мг/кг (ПГ 10) та 100 мг/кг (ПГ 100) на концентрацію глюкози в крові у мишей після перорального введення та зміна її рівня у контрольної (К) групи тварин (у відсотках по відношенню до вихідного стану).

Наведені на рис. 3.1 дані показують, що гіпоглікемічна активність сполуки **3.22 б** в дозі 10 мг/кг значно перевершує дію піоглітазону в дозах 1, 10 і навіть 100 мг/кг. Зниження концентрації глюкози в крові мишей після введення характеризується досить швидким настанням ефекту і його тривалістю. Так, через 1 год, після перорального введення рівень глюкози знижувався в середньому на 27,3%, через 3 год – на 31,4%, через 5 год – на 31,3%, і цей ефект тривав 8 год і довше, в той час як піоглітазон викликав значно менше зниження рівня глюкози в крові мишей і коротшу тривалість дії.

Таким чином, синтезовані сполуки можуть бути використані для розробки нових високоефективних гіпоглікемічних лікарських засобів.

3.2.2. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, функціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом

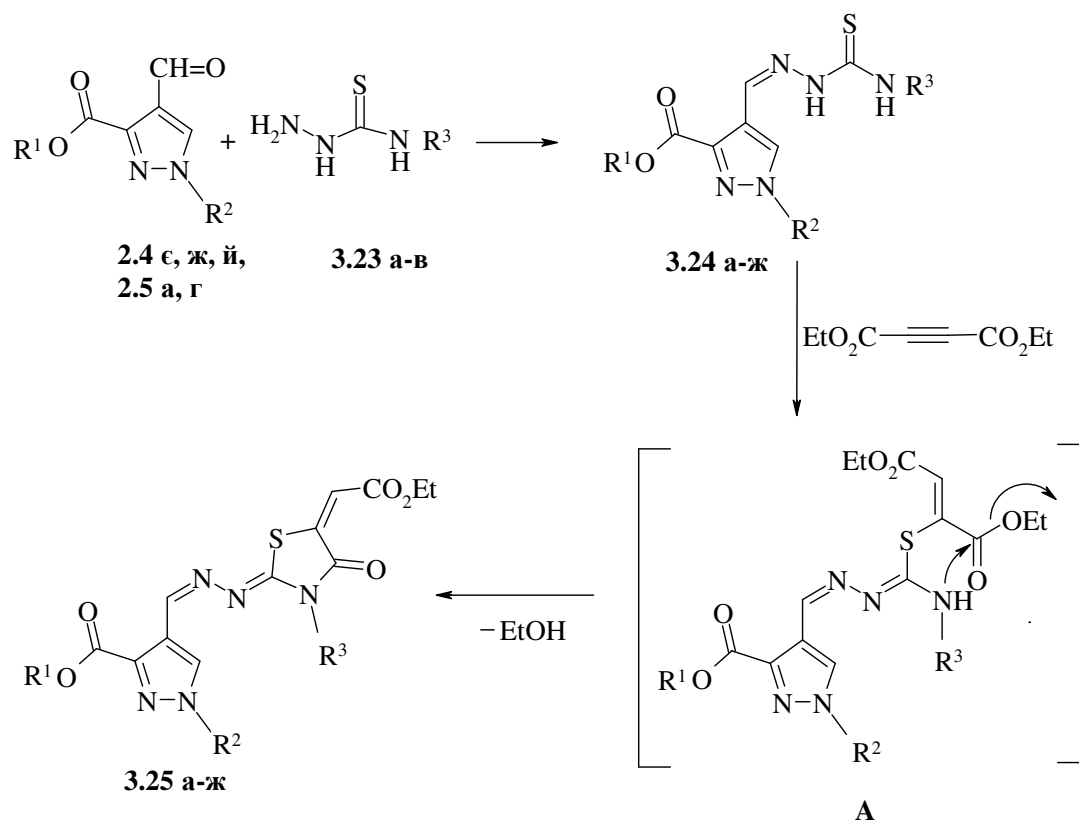
Наявність у структурах 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **2.5 а, г** та відповідних етилових естерів **2.4 є, ж, й** альдегідної групи створює необхідні передумови для її модифікації тіосемикарбазидними фрагментами з метою використання отриманих продуктів для подальших синтезів біоактивних речовин.

Установлено, що сполуки **2.4 є, ж, й** та **2.5 а, г** селективно взаємодіють із тіосемикарбазидом **3.23 а** та його N-4-арилпохідними **3.23 б, в** у киплячій оцтовій кислоті з утворенням із виходами 76-91% 4-піразоліл-тіосемикарбазонів **3.24 а-ж**, структура яких підтверджена спектральними вимірами (табл. 3.3, 3.5).

Відомо, що тіосемикарбазони є ефективними синтетичними блоками для побудови різноманітних типів гетероциклічних систем [191]. Зокрема, на їх реакції із α -галогенокарбонільними сполуками базується синтез поліфункціональних тіазолів [192-193]. В останній час у ролі важливих 1,2-біелектрофільних реагентів для гетероциклізацій знайшли застосування естери ацетилендикарбонової кислоти [194]. При цьому наявна в літературі інформація стосовно їх взаємодії з тіосемикарбазонами є неоднозначною. Так, згідно з повідомленням авторів [195] 4-фенілтіосемикарбазиди арилальдегідів реагують із диметилацетилендикарбоксилатом з утворенням похідних 3-піразоліл-1-(фенілтіокарбамоїл)піразолу, натомість у роботі [196] наводяться дані рентгено-структурного аналізу, згідно з якими продуктами аналогічної реакції з діетилацетилендикарбоксилатом є похідні тіазолідин-4-ону.

Нами показано, що нагрівання протягом 3 год 4-піразоліл-тіосемикарбазонів **3.24 а-ж** з діетилацетилендикарбоксилатом у киплячому етанолі приводить до 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних

піразолу **3.25 а-ж** з виходами 73-95 %. Утворення такого типу сполук є свідченням того, що як і у випадку 4-арилтіосемикарбазонів [196] процес реалізується за схемою первинної атаки нуклеофільного атома сірки тіосемикарбазонного фрагмента на високоелектрофільний потрійний зв'язок із утворенням інтермедіатів типу **A**, внутрішньомолекулярна конденсація яких приводить до формування 4-оксо-1,3-тіазолідин-5-іліденового циклу.



2.4, $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**е**), **Ph** (**ж**), **4-MeC₆H₄** (**й**);

2.5, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**а**), **4-MeC₆H₄** (**г**);

3.23, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**а**), **4-F₂CHC₆H₄** (**б**), **3-MeOC₆H₄** (**в**);

3.24, **3.25**, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**а**), **4-MeC₆H₄** (**б**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{4-F}_2\text{CHC}_6\text{H}_4$ (**в**); $\text{R}^2 = \text{4-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{3-MeOC}_6\text{H}_4$ (**г**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**д**), **4-MeC₆H₄** (**е**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{4-F}_2\text{HCC}_6\text{H}_4$ (**е**); $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{4-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{3-MeOC}_6\text{H}_4$ (**ж**)

Похідні 1,3-тіазолідиніліденгідразонпіразолів **3.25 а-ж** (табл. 3.4, 3.6) - безбарвні високоплавкі речовини, будова яких доведена комплексом спектральних методів. Їх ІЧ спектри характеризуються середньо- та сильноінтенсивними смугами поглинання зв'язків C=N (1620-1635 cm^{-1}) та C=O (1700-1705, 1730-1735 cm^{-1}), а для сполук **3.25 а, б, д, е** також зв'язків N-H (3275-3285 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H наявні типові сигнали протонів екзоциклічних іліденового (6.60-6.79 м.ч.) та гідразонного (8.62-8.99 м.ч.) фрагментів. Найдоказовішим фактом запропонованої структури отриманих сполук є спектри ЯМР ^{13}C (табл. 3.5) із сигналами атомів вуглецю тіазолідинового циклу : C⁴ (159-161 м.ч.), C² (162-165 м.ч.), C⁵ (163-165 м.ч.), також екзоциклічного етоксикарбонілетиліденового фрагмента: HC= (114-118 м.ч.) та C(O)O (165 м.ч.), що узгоджується із результатами роботи [195] і виключає можливість утворення альтернативних 3-піразоліл-1-(арилтіокарбамоїл)піразолів [196].

Результати дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих сполук наведені у табл.3.7, 3.8 і показують, що вони здатні впливати на вуглеводний обмін, про що свідчать показники вмісту глюкози в крові на різних етапах після введення речовин. Практично всі сполуки знижували концентрацію глюкози, але з різною силою. Із тестованих речовин найбільшою активністю відзначалися сполуки **3.25 б** та **3.25 є**, які суттєво перевищували референтний препарат піоглітазон (табл.3.7). Гіпоглікемічна активність обох сполук була між собою достатньо близькою за показниками, оскільки вони є спорідненими структурами, хоча у вигляді, відповідно, карбонової кислоти та етилового естеру.

В той же час між вказаними сполуками також спостерігалася різниця в активності - більшу ефективність зниження цукру реєстрували під впливом естеру **3.25 є**. Також проглядалась різниця у швидкості настання дії: сполука **3.25 б** повільніше викликала зниження вмісту глюкози в крові, але її ефект утримувався довше, ніж у сполуки **3.25 є**. Такий факт підтверджується збереженням гіпоглікемічної дії навіть через добу після введення кислоти

3.25 б. В цих умовах вміст глюкози визначався на рівні від - 14.4% до - 18.7%, а після введення естеру **3.25 є** – від 0 до +8.1% у порівнянні з вихідним станом. У той же час естер **3.25 є** ініціював зниження концентрації глюкози в крові дещо пізніше, але його гіпоглікемічний ефект був сильнішим та коротшим за терміном впливу на вуглеводний обмін і утримання ефекту гіпоглікемії.

Таким чином, синтезовані нові похідні тiazолідинонів, особливо сполуки **3.25 б** та **3.25 є**, після їх ретельного доклінічного вивчення та дослідження токсичних властивостей і безпечності можуть стати претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів.

Таблиця 3.3

Виходи, температури топлення, хроматомас-спектри та результати елементного аналізу 4-[[амінокарбонотіоіл)гідразоно]метил]-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **3.24 а-г** та їх етилових естерів **3.24 д-ж**

Сполука	Вихід, %	Т. топл °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.24 а	81	258-260	290	50.01	4.00	23.98	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	49.82	3.83	24.21
3.24 б	76	303-305	304	51.22	4.18	22.85	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	51.47	4.32	23.09
3.24 в	79	238-240	432	53.11	3.43	16.46	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₃ S	52.90	3.50	16.23
3.24 г	96	253-255	410	58.97	4.57	16.89	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	58.67	4.68	17.10
3.24 д	84	223-225	318	53.12	4.66	22.30	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	52.98	4.76	22.07
3.24 є	91	248-250	332	54.65	5.08	21.26	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	54.37	5.17	21.13
3.24 є	78	188-190	398	48.62	4.40	17.47	C ₁₆ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₃ S	48.36	4.31	17.62
3.24 ж	89	210-212	438	60.68	5.40	15.89	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	60.40	5.30	16.01

Таблиця 3.4

Виходи, температури топлення, хроматомас-спектри та результати елементного аналізу 4-{2-[(2-етокси-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]-гідразоно}метил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **3.25 а-г** та їх етилових естерів **3.25 д-ж**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.25 а	87	278-280	414	52.04	3.70	17.05	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₅ S	52.30	3.66	16.94
3.25 б	78	298-300	428	53.08	4.01	16.51	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	53.39	4.01	16.38
3.25 в	73	248-250	556	53.90	3.37	12.80	C ₂₅ H ₁₉ F ₂ N ₅ O ₆ S	54.05	3.45	12.61
3.25 г	85	213-215	534	58.73	4.45	12.93	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₆ S	58.53	4.34	13.13
3.25 д	89	200-202	442	54.67	4.55	16.01	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	54.41	4.34	15.86
3.25 е	95	210-212	456	55.09	4.53	15.52	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	55.38	4.65	15.38
3.25 є	88	138-140	522	50.37	3.96	13.65	C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₆ S	50.67	4.06	13.43
3.25 ж	75	183-185	562	60.05	4.90	12.26	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₆ S	59.88	4.85	12.47

Таблиця 3.5

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри 4-[[амінокарбонотіол]гідразоно]метил}-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **3.24 а-г** та їх етилових естерів **3.24 д-ж**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	COOH	
3.24 а	1695	3275-3310	2596-2910	7.40 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.56 т (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.85 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.95 с (1H, NH), 8.29 с (1H, NH), 8.46 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 11.53 с (1H, NH).
3.24 б	1700	3280-3320	2560-2830	2.33 с (3H, CH ₃), 7.34 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.95 с (1H, NH), 8.29 с (1H, NH), 8.46 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.16 с (1H, HC=N), 11.52 с (1H, NH).
3.24 в	1700	-	2520-2850	7.19 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.23 т (1H, CHF ₂ , <i>J</i> _{H-F} 75.2 Гц), 7.43-7.59 м (5H _{аром.}), 7.85 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 8.61 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 9.98 с (1H, NH), 11.99 с (1H, NH).
3.24 г	1695	3295-3315	2510-2840	2.35 с (3H, CH ₃), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.78 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.15-7.19 м (1H _{аром.}), 7.28 т (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.60 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.22 с (1H, HC=N), 9.91 с (1H, NH), 11.94 с (1H, NH).
3.24 д	1730	3290-3350	-	1.35 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 4.33 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.43 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.57 т (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.85 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.96 с (1H, NH), 8.32 с (1H, NH), 8.42 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.24 с (1H, HC=N), 11.61 с (1H, NH).
3.24 е	1725	3280-3340	-	1.34 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 4.33 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.73 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.96 с (1H, NH), 8.30 с (1H, NH), 8.42 с (1H, NH), 8.42 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.19 с (1H, HC=N), 11.54 с (1H, NH).
3.24 є	1730	3300-3350	-	1.31 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 3.92 с (3H, CH ₃ N), 4.28 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.16 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.22 т (1H, CHF ₂ , <i>J</i> _{C-F} 74.4 Гц), 7.54-7.59 м (2H _{аром.}), 8.49 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 8.56 с (1H, HC=N), 9.97 с (1H, NH), 11.94 с (1H, NH).
3.24 ж	1730	3295-3240	-	1.36 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.2 Гц), 2.35 с (3H, CH ₃), 3.75 с (3H, CH ₃ O), 6.79 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.14-7.19 м (1H _{аром.}), 7.27 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.56 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.25 с (1H, HC=N), 9.92 с (1H, NH), 12.04 с (1H, NH).

Таблиця 3.6

ІЧ- та ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 4-{2-[(2-етокси-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]-гідразоно}метил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **3.25 а-г** та їх етилових естерів **3.25 д-ж**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}				Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	C=N	COOH	
3.25 а	1705, 1730	3280	1630	2510-2840	^1H : 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.24 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 6.64 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.44-7.58 м (3H _{аром.}), 8.02 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.92 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 13.02 ш.с. (2H, $\text{COOH}+\text{NH}$). ^{13}C : 14.27 (CH_3), 61.31 (H_2CO), 114.27 ($\text{HC}=\text{C}$), 120.08, 127.16, 129.47, 138.05 (R^2), 142.91 (C^5 піразол), 143.39 (C^3 піразол), 120.08 (C^4 піразол), 151.64 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$), 152.67 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.47 (C^4 тіазол), 162.84 (C^2 тіазол), 163.82 (C^5 тіазол), 165.41 ($\text{C}(\text{O})\text{OEt}$).
3.25 б	1700, 1730	3275	1635	2515-2830	^1H : 1.25 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.37 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.64 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.89 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.86 с (1H, H^5 піразол), 8.96 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 12.84 ш.с. (1H, NH), 13.45 ш.с. (1H, COOH).
3.25 в	1700, 1730	-	1635	2515-2850	^1H : 1.27 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.27 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.79 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.17-7.58 м (8H, 7H _{аром.} + HCF_2), 8.00 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.72 с (1H, H^5 піразол), 9.03 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 13.54 ш.с. (1H, COOH). ^{13}C : 15.0 (CH_3), 61.41 (H_2CO), 116.21 ($\text{HC}=\text{C}$), 110.68, 127.42, 129.92, 138.38 (R^2), 141.57 (C^5 піразол), 143.45 (C^3 піразол), 115.16, 118.34, 119.02, 130.80, 143.45 (R^3), 120.22 (C^4 піразол), 151.08 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$), 152.68 ($\text{HC}=\text{N}$), 159.88 (C^4 тіазол), 162.81 (C^2 тіазол), 164.07 (C^5 тіазол), 165.43 ($\text{C}(\text{O})\text{OEt}$).
3.25 г	1705, 1730	-	1630	2230-2860	^1H : 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, CH_3O), 4.29 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 6.78 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.07-7.54 м (6H _{аром.}), 7.89 д (2H _{аром.} , J 7.4 Гц), 8.71 с (1H, H^5 піразол), 8.99 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 13.47 ш.с. (1H, COOH). ^{13}C : 13.64 (CH_3), 61.44 (H_2CO), 114.49 ($\text{HC}=\text{C}$), 20.24, 119.76, 124.62, 129.72, 134.69 (R^2), 141.74 (C^5 піразол), 143.24 (C^3 піразол), 58.09, 113.76, 118.17, 127.02, 128.97, 141.17, 159.04 (R^3), 119.73 (C^4 піразол), 151.32 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$), 152.72 ($\text{HC}=\text{N}$), 159.63 (C^4 тіазол), 162.80 (C^2 тіазол), 164.07 (C^5 тіазол), 165.53 ($\text{C}(\text{O})\text{OEt}$).

Продовження таблиці 3.6

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}				Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	N-H	C=N	COOH	
3.25 д	1700, 1730	3285	1620	-	^1H : 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.34 т (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 4.20 к (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.38 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.62 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.44-7.58 м (3H _{аром.}), 7.99 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.81 с (1H, H ⁵ піразол), 8.99 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 12.82 с (1H, NH). ^{13}C : 13.95, 14.09 (CH_3), 61.02, 61.24 (H_2CO), 114.40 ($\text{HC}=\text{C}$), 119.58, 127.81, 129.31, 138.51 (R^2), 142.36 (C^5 піразол), 142.81 (C^3 піразол), 121.38 (C^4 піразол), 151.45 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$), 152.73 ($\text{HC}=\text{N}$), 161.31 (C^4 тіазол), 163.15 (C^2 тіазол), 165.38 (C^5 тіазол), 165.35 ($\text{C}(\text{O})\text{OEt}$).
3.25 е	1700, 1735	3280	1620	-	^1H : 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.34 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 4.22 к (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 4.37 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 6.60 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.34 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.83 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.78 с (1H, H ⁵ піразол), 8.87 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$), 12.76 с (1H, NH).
3.25 є	1705, 1730	-	1625	-	^1H : 1.25-1.30 м (6H, 2 CH_3), 3.97 с (3H, CH_3), 4.23-4.28 м (4H, CH_2), 6.78 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.21-7.61 м (5H, 4H _{аром.} + CHF_2), 8.43 с (1H, H ⁵ піразол), 8.62 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$). ^{13}C : 13.87, 13.94 (CH_3), 60.63, 61.41 (H_2CO), 118.83 ($\text{HC}=\text{C}$), 116.13, 117.08, 118.83, 129.80, 140.78 (R^2), 141.07 (C^5 піразол), 141.59 (C^3 піразол), 120.80 (C^4 піразол), 151.05 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$), 152.54 ($\text{HC}=\text{N}$), 159.79 (C^4 тіазол), 164.07 (C^2 тіазол), 164.07 (C^5 тіазол), 165.30 ($\text{C}(\text{O})\text{OEt}$).
3.25 ж	1705, 1735	-	1630	-	^1H : 1.28-1.32 м (6H, 2 CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 4.29 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 4.33 к (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 6.78 с (1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.06-7.14 м (3H _{аром.}), 7.35-7.48 м (3H _{аром.}), 7.89 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.68 с (1H, H ⁵ піразол), 9.01 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$).

Таблиця 3.7

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення досліджуваних 4-{2-[(2-етокси-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]гідрозоно}метил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот **3.25 а-г** та їх етилових естерів **3.25 д-ж**

Сполука	Доза, мМ/кг	Час після введення речовин, год					
		В.р.	1	3	5	8	24
Контроль	0,3мл	7,4±0,2	7,3±0,3	6,6±0,2	6,9±0,3	6,9±0,3	7,3±0,2
Піоглітазон	0,002805	7,2±0,5	6,9±0,4	6,3*±0,3	6,5*±0,3	6,5*±0,3	7,4±0,3
	0,02805	6,5±0,4	6,2±0,4	5,2*±0,3	5,7*±0,5	5,8*±0,4	7,0±0,3
	0,02805	7,1±0,5	6,6±0,4	5,7*±0,4	5,1*±0,3	6,1*±0,4	7,0±0,5
3.25 а	0,002419	8,1±0,6	7,1±0,5	6,6±0,5	6,2±0,5	5,3*±0,4	7,4±0,5
	0,02419	9,6±0,5	7,2*±0,4	7,4*±0,5	7,2*±0,5	7,0*±0,4	8,9±0,6
	0,2419	8,1±0,6	5,8*±0,4	3,5**±0,3	4,5**±0,3	3,5**±0,3	7,8±0,5
3.25 б	0,002342	9,0±0,6	7,9±0,6	7,4±0,5	5,2**±0,3	6,5**±0,3	7,7±0,5
	0,002342	8,0±0,6	7,2±0,5	5,3*±0,3	5,2**±0,3	4,7**±0,3	6,8±0,5
	0,002342	8,0±0,7	6,0±0,5	5,4*±0,4	3,3**±0,3	3,5**±0,3	6,5±0,4
3.25 в	0,001749	6,9±0,5	6,8±0,6	5,7±0,5	6,9±0,4	6,0±0,4	7,0±0,4
	0,01749	8,4±0,6	7,3±0,5	5,4*±0,4	6,5*±0,4	6,0*±0,4	8,0±0,4
	0,01749	7,4±0,5	6,6±0,5	5,4*±0,4	4,5**±0,4	4,2**±0,3	6,1±0,5
3.25 г	0,0022265	6,7±0,5	6,5±0,5	6,0±0,5	6,0±0,4	4,1**±0,4	7,3±0,5
	0,022265	7,8±0,6	6,4±0,5	6,4*±0,4	7,6±0,5	6,1*±0,5	7,5±0,5
	0,22265	8,5±0,5	7,5±0,5	5,4*±0,4	7,2±0,5	5,8*±0,4	8,4±0,5
3.25 д	0,002491	8,3±0,6	6,7±0,5	6,9*±0,4	6,4*±0,4	6,6*±0,3	7,8±0,4
	0,02491	7,4±0,5	5,4*±0,4	5,5*±0,4	5,8*±0,5	6,4±0,5	8,0±0,5
	0,2491	7,5±0,5	5,9*±0,4	5,9*±0,4	5,2*±0,5	5,8±0,5	7,5±0,5
3.25 е	0,001860	8,2±0,6	6,7±0,5	5,1*±0,4	4,8*±0,3	4,5*±0,3	8,0±0,5
	0,01860	6,9±0,5	7,2±0,6	5,4*±0,4	7,2±0,6	6,3±0,5	6,9±0,5
	0,1860	7,3±0,6	7,1±0,6	6,0±0,5	4,5**±0,4	3,8**±0,3	3,5*±0,3
3.25 є	0,002121	8,5±0,6	6,8±0,5	5,7*±0,4	5,8*±0,4	7,0±0,5	6,6±0,5
	0,02121	7,7±0,6	6,3±0,5	4,1**±0,3	3,3**±0,3	3,5**±0,3	6,1±0,5
	0,2121	7,4±0,5	5,8*±0,4	3,6*±0,3	3,0**±0,3	2,7**±0,2	6,6±0,5
3.25 ж	0,001731	9,2±0,6	7,8±0,5	6,9*±0,4	6,4*±0,4	7,0*±0,4	8,7±0,5
	0,01731	8,0±0,5	6,3*±0,4	6,2*±0,4	6,1*±0,4	6,2*±0,3	7,9±0,5
	0,1731	8,9±0,6	7,3±0,5	6,2*±0,4	6,3*±0,4	5,5*±0,3	8,4±0,5

* - $P < 0,05$ відносно вихідного рівня; ** - $P < 0,05$ відносно піоглітазона.

Таблиця 3.8

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (%) в крові мишей у різні періоди після перорального введення досліджуваних речовин

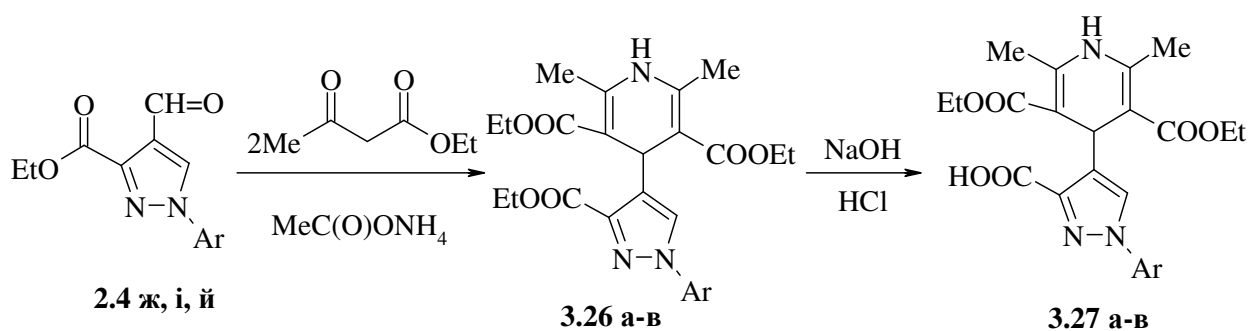
Сполука	Доза, мМ/кг	Час після введення речовин, год					
		В.р.	1	3	5	8	24
Контроль	0,3мл	100%	-1,3	-10,8	-6,7	-6,7	-1,3
Піоглітазон	0,002805	100%	-4,2	-12,5	-9,7	-9,7	2,8
	0,02805	- “ -	-4,6	-20,0	-12,3	-10,8	7,7
	0,02805	- “ -	-7,0	-19,7	-28,2	-14,1	1,4
3.25 б	0,002342	100%	-12,2	-17,8	-42,2	-27,8	-14,4
	0,002342	- “ -	-10,0	-33,7	-35,0	-41,2	-15,0
	0,002342	- “ -	-25,0	-32,5	-58,7	-55,0	-18,7
3.25 є	0,002121	100%	-20,0	-32,9	-31,8	-17,6	6,0
	0,02121	- “ -	-18,2	-46,7	-57,1	-54,5	8,1
	0,2121	- “ -	-21,6	-51,4	-59,5	-63,5	0

Таким чином, нами розроблено метод синтезу нових 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу, який ґрунтується на взаємодії 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемікарбазидом та подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолітїосемікарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом. Встановлено, що синтезовані сполуки викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону. При цьому найвищу гіпоглікемічну активність проявляють відповідна піразол-3-карбонова кислота **3.25 б** та естер **3.25 є**, причому перша з них переважає за тривалістю ефекту, а друга - за активністю. Отримані похідні 4-піразоліден-3-карбонових кислот можуть бути прототипами для створення нових високоефективних гіпоглікемічних лікарських засобів.

3.2.3. Синтез та протимікробні властивості 4-піразоловмісних 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилатів

Сполуки ряду 1,4-дигідропіридину є відомими блокаторами кальцієвих каналів [197-198], нейропротекторними [199], гепатопротекторними [200], антимуtagenними та антидіабетичними [201] агентами.

Для одержання їх нових похідних, функціоналізованих 4-піразольним фрагментом ефективними виявилась мультикомпонентна реакція Ганча [202] за участю 4-формілпіразол-3-карбоксилатів **2.4**. Встановлено, що альдегіди **2.4 ж, і, й** реагують із 2-кратним надлишком етилацетоацетату за наявності амоній ацетату при нагріванні в етанолі із утворенням із виходами 66-71 % діетил 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідропіридиндикарбоксилатів **3.26 а-в**. Подальша спроба омилення трьох етоксикарбонільних груп дією надлишку натрій гідроксиду завершується тільки гідролізом піразольної естерної групи і утворенням відповідних кислот **3.27 а-в**.



2.4, Ar = Ph (ж), 4-BrC₆H₄ (і), 4-MeC₆H₄ (й), **3.26**, **3.27**, Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в)

Будова 4-піразоліл-1,2-дигідропіридинів **3.26 а-в**, **3.27 а-в** строго доведена комплексом фізико-хімічних методів, серед яких достатньо доказовими є спектри ЯМР ¹H із характерними синглетами протонів у положенні 4 дигідропіридинового циклу при 5.39-5.41 м. ч.

Скринінг протибактеріальної активності сполук **3.26-3.27 а-в** (табл. 3.9) показав, що штам *Ps. aeruginosa* виявився найчутливіший до сполуки **3.26 а**. Дослідження щодо чутливості культур референтного музейного та клінічних

штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* до речовин **3.26 а та 3.27 в** (МФсК, МФцК – 125 мкг/мл) (табл. 3.10) показали найвищі значення фунгістатичної та фунгіцидної дії. Клінічний штам *C. albicans I* є чутливим до сполук **3.26 а, 3.26 в, 3.27 а** (МФсК, МФцК – 62,5 мкг/мл).

Таблиця 3.9
Протибактеріальна активність сполук **3.26 а-в, 3.27 а-в** (мкг/мл)

Сполуки	Тест-культури (клінічні штами)									
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Ps. aeruginosa</i>		<i>P. vulgaris</i>		<i>Kl. pneumonia</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3.26 а	250	500	250	250	62,5	125	125	125	250	250
3.26 б	125	250	250	250	250	250	125	125	125	125
3.26 в	125	500	250	250	125	125	125	125	125	125
3.27 а	125	500	250	250	125	125	125	125	125	125
3.27 б	125	250	125	250	250	250	125	125	125	125
3.27 в	125	500	250	500	125	125	125	125	125	125

Примітка:

«МБсК» - мінімальна бактеріостатична концентрація

«МБцК» - мінімальна бактеріоцидна концентрація

Таблиця 3.10
Противірикова активність сполук **3.26 а-в, 3.27 а-в** (мкг/мл)

Сполуки	Тест-культури					
	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653		<i>C. albicans I</i> (клінічний штам)		<i>C. albicans II</i> (клінічний штам)	
	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3.26 а	125	125	62,5	62,5	250	250
3.26 б	125	125	250	250	250	250
3.26 в	125	125	62,5	62,5	500	500
3.27 а	125	125	62,5	62,5	250	250
3.27 б	125	125	125	125	250	250
3.27 в	125	125	125	125	250	250

Примітка:

«МФсК» - мінімальна фунгістатична концентрація

«МФцК» - мінімальна фунгіцидна концентрація

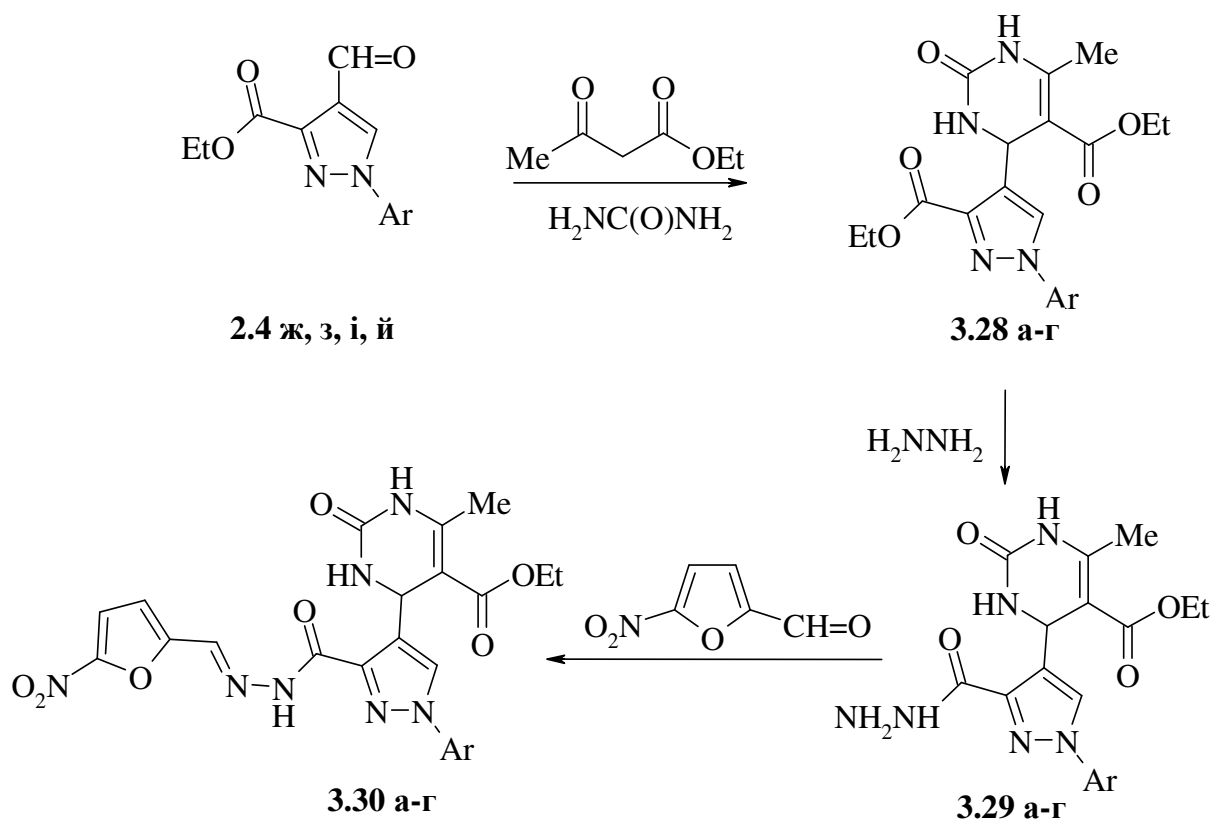
3.2.4. Синтез та бактерицидна активність 4-піразоловмісних 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів

3,4-Дигідропіримідиновий цикл належить до одного із найефективніших молекулярних скафолдів для раціонального дизайну нових біоактивних сполук. Таке твердження базується на реальному аналізі фармакологічних профілів їх різноманітних представників. Серед 3,4-дигідропіримідинів виявлені антагоністи кальцієвих каналів [203], нейропептиду U [204] та інгібітори транспорту жирних кислот [205].

Нещодавно з'явилися повідомлення про розширення спектру біологічної дії вказаної гетероциклічної системи за рахунок функціоналізації у них положення 4 фармакоформним 1,3-діарилпіразольним фрагментом, що дало змогу отримати речовини із протимікробними [206], протитуберкульозними та протипухлинними [207] властивостями. Слід зазначити, що такого типу сполуки через відсутність функціональних замісників у піразольному ядрі не спроможні до подальших модифікацій, оскільки етоксикарбонільні групи у дигідропіримідиновому циклі низькореакційноздатні до дії нуклеофільних реагентів. Це значно обмежує їх роль як базових об'єктів для молекулярного дизайну. В силу цього, для розширення спектру потенційних бактерицидних засобів видавалось доцільним здійснити синтез нових похідних дигідропіримідину, легованих піразольним циклом із високореакційною 3-етоксикарбонільною групою, схильною до спрямованої функціоналізації.

Кислотнокаталізована конденсація альдегідів **2.4 ж, з, і, й** із еквімолярною кількістю етилацетоацетату та надлишком сечовини у киплячому етанолі дозволила отримати із виходами 79-91 % етил 4-[3-(етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилати

3.28 а-г. Взаємодія останніх із надлишком гідразин-гідрату також реалізується за участю лише естерної групи піразольного циклу і приводить до гідразидів **3.29 а-г**, конденсацією яких із 5-нітрофурфуролом одержані гідразони **3.30 а-г**.



2.4, Ar = Ph (ж), 4-MeC₆H₄ (й), 4-BrC₆H₄ (і), 4-ClC₆H₄ (з);

3.28-3.30, Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г)

Структура синтезованих 4-піразоліліпрімідинів **3.28 а-г**, **3.29 а-г** та **3.30 а-г** (табл. 3.11-3.16) підтверджена спектрами ЯМР ¹H, в яких поряд із типовими сигналами всіх замісників наявні синглети протонів у положенні 4 піримідинового циклу в діапазоні 5.46-5.76 м.ч.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження синтезованих сполук (табл. 3.17-3.18) показує наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому найвища чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грамнегативних бактерій, найчутливішим виявляється клінічний капсулоутворюючий штам *Kl. pneumonia*. Особливо слід виділити 4-піразоліліпрімідини **3.28 а-г** та **3.29 а-г**, які містять відповідно у 3-му положенні піразольного циклу естерне та гідразидне угруповання і виявляють найвищу мінімальну інгібуючу дію (МБСК - 31.25 мкг/мл) проти *Kl. pneumonia*.

Штам *P. vulgaris* виявився найбільш чутливим до сполук **3.29 а** (МБсК - 62.5 мкг/мл) та **3.29 в** (МБсК - 62.5 мкг/мл), *E. coli* – до **3.28 г** (МБсК - 62.5 мкг/мл). У цілому ентеробактерії виявляють найбільшу чутливість до трьох сполук (*Kl. pneumonia* – **3.28 а**, *P. vulgaris* – **3.29 а** та *Kl. pneumonia* – **57 а**), які містять фенільний замісник у положенні 1 піразольного ядра.

Під час дослідження активності препаратів щодо клінічного штаму грампозитивного мікроорганізму *S. aureus* встановлено, що сполуки **3.29 а** та **3.28 а**, які також містять фенільну групу у положенні 1 піразольного циклу мають МБсК - 62,5 мкг/мл. Цікавим також є те, що введення в структуру досліджуваних молекул 5-нітрофурильного циклу сполук **3.30 а-г** не приводить до очікуваного посилення антимікробної активності. Протистафілококова дія коливається в межах від МБсК - 62,5 мкг/мл до МБцК - 500 мкг/мл.

Експерименти щодо виявлення чутливості культур референтного музейного та клінічних штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida* до синтезованих сполук (табл.3.14) демонструють, що сполуки **3.29 а** (МФсК, МФцК – 31,25мкг/мл), **3.29 в**, **3.30 а**, **3.30 б**, **3.30 г** (МФсК, МФцК – 62,5мкг/мл) показали найвищі значення фунгістатичної та фунгіцидної дії, а решта проявляють помірну протигрибкову активність з МФсК і МФцК від 250 мкг/мл та вище відносно *C. albicans* ATCC 885-653. Клінічний штам *C. albicans I* виявився чутливим до сполук **3.28 б** та **3.28 г** (МФсК, МФцК – 62,5мкг/мл). Другий клінічний тест-штам дріжджоподібного гриба є більш резистентним, МФсК та МФцК коливається від 125 мкг/мл до >500 мкг/мл.

Нами розроблений метод синтезу 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, який ґрунтується на циклоконденсації етил 4-формілпіразол-3-карбоксилатів з етилацетоацетатом та сечовиною і здійснено їх хімічну модифікацію. Виявлено, що синтезовані сполуки характеризуються помірною протибактеріальною та протигрибковою активністю.

Таблиця 3.11

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу етил 4-[1-арил-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.28 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+I] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.28 а	84	220-222	399	60.56	5.68	13.88	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅	60.29	5.57	14.06
3.28 б	79	225-227	413	60.94	5.71	13.78	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₅	61.16	5.87	13.58
3.28 в	91	258-260	478	50.61	4.37	11.99	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O ₅	50.33	4.43	11.74
3.28 г	85	245-247	433	55.29	4.95	13.09	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₅	55.50	4.89	12.94

Таблиця 3.12

ІЧ та ЯМР ¹H спектри етил 4-[1-арил-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.28 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	NH	
3.28	1730, 1705	3280	1.03 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 1.34 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.32 с (3H, CH ₃), 3.95 т (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.37 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 5.76 с (1H, H ⁴ піримідин), 7.26 с (1H, NH), 7.38 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.4 Гц), 7.53 т (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.89 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 8.36 с (1H, H ⁵ піразол), 9.25 с (1H, NH).
3.28 б	1725, 1700	3265	1.03 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 1.35 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 2.32 с (3H, CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 3.94 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 4.41 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 5.75 с (1H, CH, H ⁴ піримідин), 7.24 с (1H, NH), 7.31 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.79 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 8.31 с (1H, H ⁵ піразол), 9.24 с (1H, NH).
3.28 в	1725, 1695	3275	1.02 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 1.35 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.32 с (3H, CH ₃), 3.94 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.36 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 5.75 с (1H, CH, H ⁴ піримідин), 7.23 с (1H, NH), 7.70 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 7.94 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 8.41 с (1H, H ⁵ піразол), 9.22 с (1H, NH).
3.28 г	1725, 1700	3270	1.03 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 1.35 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 2.32 с (3H, CH ₃), 3.94 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 4.36 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 5.76 с (1H, CH, H ⁴ піримідин), 7.24 с (1H, NH), 7.56 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.94 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 8.40 с (1H, H ⁵ піразол), 9.23 с (1H, NH).

Таблиця 3.13

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу етил 4-[1-арил-3-(гідразинокарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл] 6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.29 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.29 а	81	210-212	385	56.74	5.19	22.00	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄	56.24	5.24	21.86
3.29 б	88	188-190	399	56.99	5.71	20.99	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₄	57.28	5.57	21.09
3.29 в	90	218-220	464	46.39	3.98	18.30	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₆ O ₄	46.67	4.13	18.14
3.29 г	79	227-229	419	51.35	4.42	19.88	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₆ O ₄	51.62	4.57	20.06

Таблиця 3.14

ІЧ та ЯМР ¹H спектри етил 4-[1-арил-3-(гідразинокарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.29 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	NH	
3.29 а	1730, 1695, 1665	3310-3345	1.06 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH ₃), 3.99 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.57 с (2H, NH ₂), 5.47 с (1H, H ⁴ _{піримідин}), 7.09 с (1H, NH), 7.36-7.90 м (5H _{аром.}), 8.47 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.31 с (1H, NH), 9.87 с (1H, NH).
3.29 б	1730, 1695, 1665	3320-3440	1.06 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.34 с (6H, 2CH ₃), 3.99 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.58 с (2H, NH ₂), 5.46 с (1H, H ⁴ _{піримідин}), 7.10 с (1H, NH), 7.31 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 7.83 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 8.19 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.30 с (1H, NH), 9.82 с (1H, NH).
3.29 в	1735, 1695, 1655	3310-3345	1.05 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH ₃), 4.00 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.60 с (2H, NH ₂), 5.46 с (1H, H ⁴ _{піримідин}), 7.27 с (1H, NH), 7.68 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 7.95 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 8.58 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.30 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH).
3.29 г	1735, 1695, 1660	3315-3340	1.06 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH ₃), 4.00 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 4.60 с (2H, NH ₂), 5.46 с (1H, H ⁴ _{піримідин}), 7.08 с (1H, NH), 7.57 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.01 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.28 с (1H, H ⁵ _{піразол}), 9.31 с (1H, NH), 9.89 с (1H, NH).

Таблиця 3.15

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу етил 6-метил-4-[3-({2-[1-арил(5-нітро-2-фурил)метилен]гідразино}карбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.30 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.30 а	89	213-215	508	54.73	4.03	19.50	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ O ₇	54.44	4.17	19.32
3.30 б	84	220-221	522	54.98	4.56	18.61	C ₂₄ H ₂₃ N ₇ O ₇	55.28	4.45	18.80
3.30 в	78	310-312	587	47.41	3.32	16.95	C ₂₃ H ₂₀ BrN ₇ O ₇	47.11	3.44	16.72
3.30 г	87	305-307	542	51.08	3.99	17.89	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₇ O ₇	50.98	3.72	18.09

Таблиця 3.16

ІЧ та ЯМР ¹H спектри етил 6-метил-4-[3-({2-[1-арил(5-нітро-2-фурил)метилен]гідразино}карбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилатів **3.30 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	C=N	N-H	
3.30 а	1725, 1695, 1665	1640	3315- 3340	1.05 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.34 с (3H, CH ₃), 3.99 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 5.68 с (1H, H ⁴ піримідин), 7.04 с (1H _{аром.}), 7.28 с (1H _{фуран}), 7.40-8.01 м (6H, 4H _{аром.} +1NH), 8.38 с (1H, HC=), 8.55 с (1H, H ⁵ піразол), 9.30 с (1H, NH), 12.32с (1H, NH).
3.30 б	1730, 1700, 1665	1645	3325- 3350	1.05 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 2.33 с (3H, CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 4.00 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 5.64 с (1H, H ⁴ піримідин), 7.03 с (1H, H _{фуран}), 7.28 с (1H, H _{фуран}), 7.38 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.82 с (1H, NH), 7.90 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 8.33 с (1H, HC=), 8.55 с (1H, H ⁵ піразол), 9.29 с (1H, NH), 12.34 с (1H, NH).
3.30 в	1730, 1700, 1660	1645	3320- 3340	1.06 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.33 с (3H, CH ₃), 3.98 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.8 Гц), 5.67 с (1H, H ⁴ піримідин), 7.05 с (1H _{аром.}), 7.29 с (1H _{фуран}), 7.55-7.82 м (3H, 2H _{аром.} +1NH), 8.00 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 8.41 с (1H, HC=), 8.55 с (1H, H ⁵ піразол), 9.31 с (1H, NH), 12.34 с (1H, NH).
3.30 г	1730, 1695, 1665	1640	3325- 3340	1.05 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 2.33 с (3H, CH ₃), 3.98 к (2H, CH ₂ O, <i>J</i> 6.6 Гц), 5.67 с (1H, H ⁴ піримідин), 7.05 с (1H, H _{фуран}), 7.29 с (1H, H _{фуран}), 7.62 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.82 с (1H, NH), 8.05 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 8.43 с (1H, HC=), 8.54 с (1H, H ⁵ піразол), 9.31 с (1H, NH), 12.34 с (1H, NH).

Протибактеріальна активність сполук **3.28-3.30 а-г** (мкг/мл)

Сполуки	Тест-культури (клінічні штами)									
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Ps. aeruginosa</i>		<i>P. vulgaris</i>		<i>Kl. pneumonia</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3.28 а	250	250	250	250	125	125	125	500	62,5	62,5
3.28 б	250	250	125	125	125	125	250	>500	62,5	125
3.28 в	125	250	250	250	125	125	125	250	125	125
3.28 г	125	250	62,5	125	125	125	250	250	31,25	62,5
3.29 а	62,5	125	250	250	125	125	62,5	250	62,5	62,5
3.29 б	125	125	250	250	250	250	125	125	125	125
3.29 в	125	125	250	250	250	250	62,5	250	31,25	62,5
3.29 г	125	125	500	500	250	250	125	125	125	125
3.30 а	62,5	125	250	250	125	125	500	500	250	250
3.30 б	250	250	250	250	125	125	500	500	250	250
3.30 в	125	125	250	250	125	125	125	125	250	250
3.30 г	125	125	500	500	125	125	125	125	250	250

Примітка: «МБсК» - мінімальна бактериостатична концентрація; «МБцК» - мінімальна бактерицидна концентрація

Протигрибкова активність сполук **3.28-3.30 а-г** (мкг/мл)

Сполуки	Тест-культури					
	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653		<i>C. albicans I</i> (клінічний штам)		<i>C. albicans II</i> (клінічний штам)	
	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
3.28 а	>500	>500	125	125	500	500
3.28 б	125	125	62,5	62,5	125	125
3.28 в	250	250	125	125	500	500
3.28 г	125	125	62,5	62,5	125	125
3.29 а	31,25	31,25	125	125	250	250
3.29 б	250	250	125	125	500	500
3.29 в	62,5	62,5	125	125	500	500
3.29 г	>500	>500	250	250	500	500
3.30 а	62,5	62,5	125	125	250	250
3.30 б	62,5	62,5	125	125	>500	>500
3.30 в	500	500	125	125	>500	>500
3.30 г	62,5	62,5	125	125	>500	>500

Примітка: «МФсК» - мінімальна фунгістатична концентрація; «МФцК» - мінімальна фунгіцидна концентрація

3.2.5. Синтез та протимікробна дія N-алкіл(диметилалкокси-ацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин

Маштабне застосування в медичній практиці антибіотиків та антимікробних препаратів стало причиною появи та широкого розповсюдження стійких до дії антисептиків штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, які є типовими збудниками гнійно-запальних інфекцій [208-209]. Антибіотикорезистентні штами відзначаються підвищеною вірулентністю, а викликані ними захворювання характеризуються важким перебігом і погано піддаються лікуванню [210]. Ці факти наглядно свідчать про те, що успіх організації та проведення ефективних заходів боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними мікроорганізмами, залежить не тільки від раціональних методів хіміотерапії, але й від постійного пошуку нових антисептичних лікарських засобів.

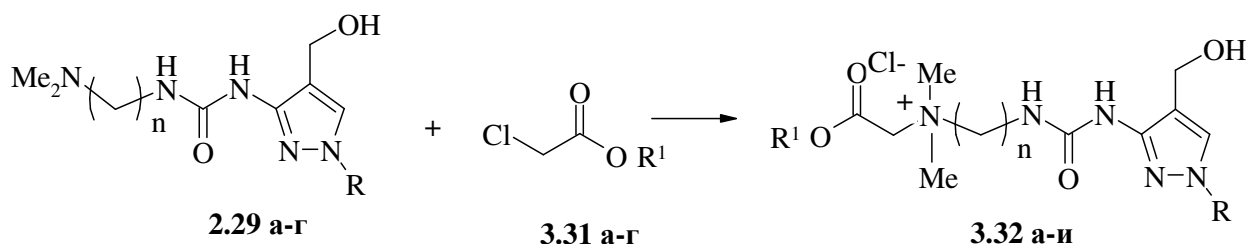
З урахуванням того, що серед сполук, які містять структурні фрагменти четвертинних амонійних солей, виявлені ефективні антисептичні препарати (етоній, декаметоксин, роккал) [211], один із сучасних варіантів дизайну бактерицидних сполук передбачає спрямовану модифікацію названими фрагментами фармакоформних гетероциклічних ядер. Важливо, що четвертинні амонійні солі із довгим ліпофільним вуглеводневим ланцюгом, завдяки своєму біфільному характеру, можуть взаємодіяти із мембранами клітин і тим самим впливати на їх функції.

Раніше [212] було показано перспективність такого підходу на прикладі синтезу четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразоліл)метиламінів із вираженою мембраностабілізуючою та бактерицидною дією.

Нами здійснений синтез раніше невідомих поліфункціональних піразоловмісних систем, в яких четвертинні амонійні замісники, що містять гідрофобні вуглеводневі ланки, зв'язані із гетероциклічним ядром через уреїдний фрагмент, та проведено їх біоскринінг на виявлення антимікробних властивостей.

Базовими об'єктами для подальшої кватернізації були обрані синтезовані нами *N*-диметиламіноалкіл-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовини **2.29** (див. розділ 2.9). Наявність у їх структурі гідроксиметильного та уреїдного угруповань може істотно впливати для надання їм комплексу біологічної активності [213-214]. Як алкілюючі реагенти використовували естери хлорооцтової кислоти **3.31 а-г** із ліпофільними спиртовими залишками, кількість атомів вуглецю в яких складала від 7 до 14.

Встановлено, що 5 год нагрівання реагентів у киплячому ацетонітрилі приводить до утворення із виходами 56-61 % *N*-алкіл(диметилалкоксиацетил-амонійхлорид)-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин **3.32 а-и** – нових катіоногенних функціональних похідних піразолу.



2.29, R = Me, n = 2 (а), 3 (б); R = Ph, n = 2 (в), 3 (г);

3.31, R¹ = C₇H₁₅ (а), C₁₀H₂₁ (б), C₁₂H₂₅ (в), C₁₄H₂₉ (г);

3.32, n = 2; R = Me, R¹ = C₁₀H₂₁ (а), C₁₂H₂₅ (б); R = Ph, R¹ = C₇H₁₅ (в), C₁₂H₂₅ (г); n = 3, R = Me, R¹ = C₁₀H₂₁ (д), C₁₂H₂₅ (е); R = Ph, R¹ = C₇H₁₅ (є), C₁₀H₂₁ (ж), C₁₂H₂₅ (з), C₁₄H₂₉ (и)

Амонійні солі **3.32 а-и** – безбарвні, водорозчинні, гігроскопічні на повітрі (в силу чого не вдається точно визначити температури топлення) речовини, склад та будова яких узгоджуються з результатами вимірів елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР ¹H спектрів (табл. 3.19-3.20). Їх ІЧ спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп С=О естерного (1720-1730 см⁻¹) та уреїдного (1685-1695 см⁻¹) фрагментів, а також груп N-H

(3265-3280 cm^{-1}) і O-H (3455-3475 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H поряд із мультиплетами метиленових протонів естерного залишку та N-алкільного замісника містяться два синглети N,N-диметильних (3.18-3.27 та 3.24-3.29 м.ч.) і один синглет гідроксиметильних (4.30-4.40 м.ч.) груп.

Аналіз мікробіологічного дослідження синтезованих сполук (табл. 3.21), показав наявність у кожної з них широкого спектру антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібуючої дії препаратів характерна для грампозитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Зокрема, мінімальні концентрації сполук, які інгібували ріст тест-культур *St. Aureus* та *S. β -haemolyticus*, знаходились в межах 0.007-1.644 ммоль/л. В той же час культура дріжджоподібних грибів роду *Candida* була менш чутливою до дії досліджуваних похідних піразолу, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становили 0.057-0.822 ммоль/л. Варто відзначити і чутливість вегетативної форми спороутворюючого тест-мікроорганізму – *B.anthracooides*, для якої бактеріостатична дія препаратів сягала 0.822 ммоль/л. Значно нижчу активність проявили досліджувані четвертинні амонійні солі відносно грамнегативних бактерій ентерильної групи : *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Мінімальні концентрації сполук, які пригнічували ріст цих мікроорганізмів становили 0.215-1.983 ммоль/л.

Аналіз залежності «структура-активність» для дослідженого ряду сполук дозволяє зробити висновок, що рівень їх антимікробної дії визначається довжиною алкоксиацетильного фрагмента біля амонійного центру, відстанню між уреїдним та амонійним атомами азоту та природою замісника в положенні 1 піразольного циклу. Зокрема, найвища активність для всіх типів мікроорганізмів серед сполук, які відрізняються тільки довжиною алкоксиацетильної групи **3.32 є, ж, з, и**, виявлена для амонійної солі **3.32 ж**, в якій така група містить 10 атомів вуглецю. Наглядно це продемонстровано на рис. 3.2, на якому задля кращої наглядності на осі ординат відкладена обернена величина МБСК. Що стосується природи

замісника в положенні 1 піразольного ядра, то вищу активність в парах **3.32 д**, **3.32 ж** та **3.32 е**, **3.32 з** показують сполуки з фенільним замісником **3.32 ж**, **з**. В той же час менш яскраво виявляється залежність антимікробної активності від довжини метиленового мостика між атомами нітрогену. В одних випадках (пари **3.32 б**, **3.32 е** та **3.32 з**, **3.32 г**) активність сполук із трьома метиленовими групами вища за активність аналогів із двома метиленовими групами, а в інших (пари **3.32 а**, **3.32 д** та **3.32 г**, **3.32 е**), навпаки, нижча.

Найвірогідніше, що механізм дії синтезованих амонійних солей пов'язаний із відносно легким проникненням ліпофільного алкоксильного фрагмента в структуру клітинної мембрани, що зумовлює нагромадження катіонних центрів на її поверхні. Це в свою чергу приводить до порушення просторової будови білкових молекул і, відповідно, цілісності мембрани (поява «пор»). Таке припущення знаходить підтвердження в кореляції між гемолізом та антимікробною активністю амонійних солей [215].

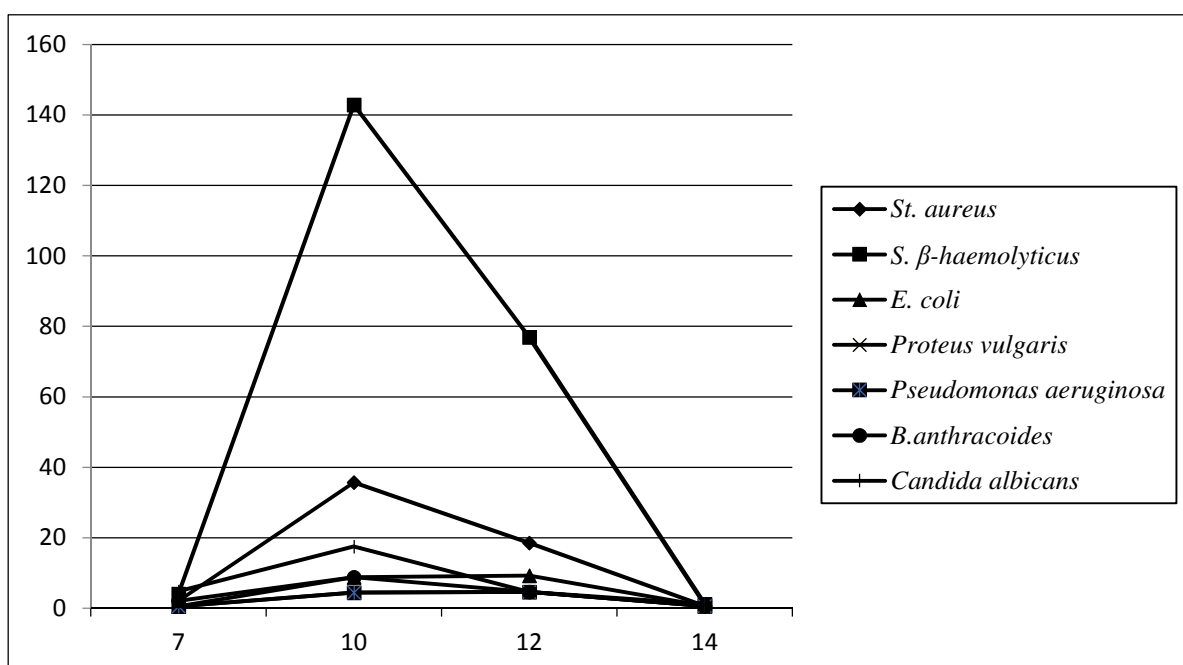


Рис. 2. Залежність антимікробної активності (1/МБсК) від довжини алкоксиацетильного фрагмента (кількості атомів вуглецю) сполуки **3.32 ж**

Позитивним в характеристиці різних класів антимікробних препаратів є здатність їх розчинів багаторазово згубно діяти на мікроорганізми, нейтралізуючи протидію захисних факторів бактерій. Дослідження міри виснаження антимікробної активності препаратів **62 ж** та **62 з** при 10-ти разовому додаванні посівних доз тест-культур *St. aureus* показали їх кумулятивно високу бактерицидну активність.

Таблиця 3.19

Виходи та результати елементного аналізу синтезованих N-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гід-
роксиметил)-1H-піразол -3-іл]сечовин **3.32 а-и**

Сполука	R	R ¹	n	Вихід, %	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
					С	Н	N		С	Н	N
3.32 а	Me	C ₁₀ H ₂₁	2	68	55.29	9.00	14.90	C ₂₂ H ₄₂ ClN ₅ O ₄	55.44	8.82	14.70
3.32 б	Me	C ₁₂ H ₂₅	2	64	57.33	8.91	14.08	C ₂₄ H ₄₆ ClN ₅ O ₄	57.12	9.12	13.88
3.32 в	Ph	C ₇ H ₁₅	2	59	58.31	7.56	14.29	C ₂₄ H ₃₈ ClN ₅ O ₄	58.05	7.66	14.11
3.32 г	Ph	C ₁₂ H ₂₅	2	64	61.65	8.65	12.18	C ₂₉ H ₄₈ ClN ₅ O ₄	61.46	8.48	12.36
3.32 д	Me	C ₁₀ H ₂₁	3	69	56.05	9.08	14.08	C ₂₃ H ₄₄ ClN ₅ O ₄	56.31	8.98	14.28
3.32 е	Me	C ₁₂ H ₂₅	3	56	57.68	9.41	13.70	C ₂₅ H ₄₈ ClN ₅ O ₄	57.89	9.26	13.51
3.32 є	Ph	C ₇ H ₁₅	3	70	5.17	8.00	13.91	C ₂₅ H ₄₀ ClN ₅ O ₄	58.81	7.84	13.72
3.32 ж	Ph	C ₁₀ H ₂₁	3	61	60.74	8.17	12.53	C ₂₈ H ₄₆ ClN ₅ O ₄	60.85	8.33	12.68
3.32 з	Ph	C ₁₂ H ₂₅	3	71	61.84	8.72	12.26	C ₃₀ H ₅₀ ClN ₅ O ₄	62.04	8.62	12.06
3.32 и	Ph	C ₁₄ H ₂₉	3	57	62.94	9.02	11.29	C ₃₂ H ₅₄ ClN ₅ O ₄	63.12	8.88	11.51

ІЧ- та ЯМР¹H спектри N-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин

3.32 а-и

Сполука	ІЧ спектр, КВт, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц)
	C=O	N-H	O-H	
3.32 а	1690, 1730	3280	3460	0.83 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.11-1.57 м (16H, CH ₂), 3.21 с (3H, CH ₃), 3.29 с (3H, CH ₃), 3.38-4.08 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.35 с (2H, CH ₂ OH), 4.63 ш.с. (1H, OH), 7.44 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.63 с (1H, H ⁵)
3.32 б	1695, 1730	3275	3455	0.84 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =7.0), 1.13-1.55 м (18H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.28 с (3H, CH ₃), 3.30-4.07 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.31 с (2H, CH ₂ OH), 4.62ш.с. (1H, OH), 7.42 с (1H, NH), 7.59 ш.с. (1H, NH), 8.53 с (1H, H ⁵)
3.32 в	1685, 1725	3265	3460	0.80 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.09-1.56 (10H, CH ₂), 3.27 с (3H, CH ₃), 3.31 с (3H, CH ₃), 3.36-4.32 м (8H, CH ₂), 4.30 с (2H, CH ₂ OH), 4.87 с (1H, OH), 7.25-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.32 с (1H, H ⁵), 8.72 с (1H, NH)
3.32 г	1690, 1730	3270	3455	0.84 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.06-1.58 м (20H, CH ₂), 3.23 с (3H, CH ₃), 3.28 с (3H, CH ₃), 3.39-4.28 м (8H, CH ₂), 4.35 с (2H, CH ₂ OH), 4.82 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.39 с (1H, H ⁵), 8.64 с (1H, NH)
3.32 д	1685, 1730	3280	3460	0.82 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =7.0), 1.07-1.52 м (16H, CH ₂), 3.19 с (3H, CH ₃), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.37-4.22 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.37 с (1H, CH ₂ OH), 4.81 с (1H, OH), 7.55 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H ⁵)
3.32 е	1685, 1730	3280	3470	0.85 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.11-1.49 м (18H, CH ₂), 3.21с(3H, CH ₃), 3.26 с (3H, CH ₃), 3.32-4.17 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.40 с (1H, CH ₂ OH), 4.87 с (1H, OH), 7.49 с (1H, NH), 7.69 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H ⁵)
3.32 є	1690, 1730	3270	3465	0.83 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =7.0), 1.17-1.92 м (10H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.25 с (3H, CH ₃), 3.36-4.12 м (10H, CH ₂), 4.36 с (1H, CH ₂ OH), 4.81 с (1H, OH), 7.22-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H ⁵), 8.68 с (1H, NH)
3.32 ж	1685, 1720	3275	3475	0.84 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.14-1.94 м (16H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.24 с (3H, CH ₃), 3.35-4.12 м (10H, CH ₂), 4.38 с (1H, CH ₂ OH), 4.89 с (1H, OH), 7.25-7.76 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H ⁵), 8.72 с (1H, NH)
3.32 з	1675, 1725	3265	3470	0.87 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =7.0), 1.12-1.88 м (20H, CH ₂), 3.23 с (3H, CH ₃), 3.27 с (3H, CH ₃), 3.37-4.08м(10H, CH ₂), 4.38 с (1H, CH ₂ OH), 4.73 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.30 с (1H, H ⁵), 8.67 с (1H, NH)
3.32 и	1680, 1730	3270	3465	0.87 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =6.8), 1.14-1.62 м (24H, CH ₂), 3.18с(3H, CH ₃), 3.24с(3H, CH ₃), 3.35-4.11м(10H, CH ₂), 4.36 с (1H, CH ₂ OH), 4.82 с (1H, OH), 7.28-7.72 м (6H, 5Наром+NH), 8.42 с (1H, H ⁵), 8.63 с (1H, NH)

Антимікробна активність сполук **3.32 а-и**

Спо- лука	Тест-культури досліджуваних мікроорганізмів														
	Інгібуючі ріст мікроорганізмів концентрації препаратів (в ммоль/л)														
	<i>St. aureus</i>		<i>S. β-haemolyticus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Proteus vulgaris</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>B.anthracooides</i>		<i>Candida albicans</i>		
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	
3.32 а	0.131	0.263	0.066	0.131	0.525	1.050	0.525	2.100	0.525	2.100	0.263	0.525	0.263	0.525	
3.32 б	0.496	0.992	0.248	0.496	0.992	1.983	1.983	1.983	1.983	1.983	0.496	0.992	0.248	0.496	
3.32 в	0.126	0.252	0.063	0.126	0.504	1.008	0.504	1.008	0.504	1.008	0.252	0.504	0.252	0.504	
3.32 г	0.221	0.442	0.110	0.221	0.883	1.766	1.766	1.766	1.766	1.766	0.442	0.883	0.442	0.883	
3.32 д	0.255	0.510	0.128	0.255	1.020	2.040	2.040	2.040	1.020	2.040	0.510	1.020	0.255	0.510	
3.32 е	0.241	0.482	0.121	0.241	0.482	0.965	0.965	1.930	0.482	0.965	0.241	0.482	0.121	0.241	
3.32 є	0.490	0.980	0.245	0.490	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	0.490	0.980	0.245	0.490	
3.32 ж	0.028	0.057	0.007	0.014	0.113	0.226	0.226	0.453	0.226	0.905	0.113	0.226	0.057	0.113	
3.32 з	0.054	0.108	0.013	0.027	0.108	0.215	0.215	0.862	0.215	0.862	0.215	0.431	0.215	0.431	
3.32 и	1.644	1.644	0.822	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	0.822	1.644	0.822	1.644	

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Температури топлення всіх синтезованих речовин визначались на приладі з капілярною трубкою і не відкоректовувались. Спектри ЯМР ^1H , ^{19}F та ^{13}C розчинів в DMCO-d_6 або CDCl_3 вимірювались на спектрометрі Varian VXR-300 (робоча частота 300.0, 188.28 та 75.43 МГц відповідно) та Varian Avance DRX-500 (500.13 та 125.75 МГц), внутрішні стандарти TMC (^1H і ^{13}C), CCl_3F (^{19}F), константи спин-спінової взаємодії подані в Гц. ІЧ спектри вимірювались на спектрометрі UR-20 в таблетках KBr. Елементні аналізи виконувались на мікроаналізаторі Perkin-Elmer CHNO/S Ser II 2400. Хроматомас-спектрометричний аналіз проводився на приладі APCI MS Agilent (1100\DAD\MSD VL G1965a).

4.1. Експериментальна частина до розділу 2

Метиліві естери 2-(арилгідразоно)пропіонової кислоти (2.3 а-е) (табл. 2.1, 2.2). До розчину 11.0 г (0.1 моль) натрієвої солі піровиноградної кислоти в 50 мл води додають за інтенсивного перемішування розчин 0.1 моль гідрохлориду арилгідразину **2.1 а-е** в 30 мл води, а потім 25 мл 2 н HCl і перемішують ще 0.5 год. Утворений осад гідразону **2.2 а-е** відфільтровують, сушать і додають до 50 мл метанолу, насиченого хлористим воднем. Реакційну суміш кип'ятять 2 год, охолоджують, виливають у 100 мл льодяної води, осад відфільтровують, промивають водою (2×40 мл), сушать і кристалізують із метанолу.

Метиліві та етилові естери 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонових кислот (2.4 а-е) (табл. 2.3, 2.4). До 50 мл охолодженого до 0°C ДМФА додають при перемішуванні 38.0 г (0.25 моль) POCl_3 з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 10°C . Через 0.5 год додають порціями 0.1 моль гідразону **2.3 а-е** і після його розчинення припиняють охолодження при цьому температура реакційної суміші самовільно піднімається до $50\text{-}60^\circ\text{C}$. Реакційну суміш перемішують 2 год за $65\text{-}70^\circ\text{C}$,

охолоджують, виливають у 300 мл льодяної води, осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із метанолу.

1-Арил-4-формілпіразол-3-карбонові кислоти (2.5 а-е) (табл. 2.5, 2.6). До суспензії 0.005 моль метилового естеру **2.4 а-е** в 20 мл етанолу і 60 мл води додають при перемішуванні розчин 4 г (0.010 моль) NaOH в 20 мл води. Після гомогенізації реакційної суміші (~30 хв) її фільтрують, підкислюють розбавленою хлоридною кислотою до рН 2, утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із суміші оцтова кислота- вода, 1:2.

1-Арил-1*H*-піразол-3,4-дикарбонові кислоти (2.6 а-е) (табл. 2.7, 2.8). Суспензію 1 ммоль метилового естеру **2.4 а-е** і 2 г (5 ммоль) NaOH у 50 мл води нагрівають за 40-50°C при перемішуванні до повного розчинення (~30 хв). Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 2 мл 30% пероксиду водню, перемішують 2 год, підкислюють розведеною хлоридною кислотою до рН 2, утворений осад відфільтровують, сушать і кристалізують із оцтової кислоти.

Етилові естери 4-дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот (2.7 а-г) (табл. 2.9, 2.10). До розчину 0.01 моль етил 4-формілпіразол-3-карбоксилату **2.4 є, ж, и, і** в 50 мл дихлорометану додають 3.54 г (0.022 моль) діетиламіносультрифлуориду, перемішують за кімнатної температури 5 год, а потім додають 50 мл насиченого розчину натрій гідрокарбонату. Після 1 год. перемішування відділяють органічний шар, промивають його водою (2×25 мл), сушать над безводним магній сульфатом, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують кристалізацією із відповідного розчинника.

4-Дифлуорометил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти (2.8 а-г) (табл. 2.11, 2.12). До 20 мл 10%-ного розчину натрій гідроксиду додають 0.005 моль карбоксилату **2.7 а-г** і перемішують за кімнатної температури впродовж 2-3 год до повної гомогенізації. Реакційну суміш підкислюють 20%-ною хлоридною кислотою до рН 1-2 і екстрагують 30 мл етилацетату.

Екстракт висушують над магній сульфатом, випарюють, залишок кристалізують із відповідного розчинника.

Етилові естери 1-арил-4-гідроксиметил-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.9 а-д) (табл. 2.13, 2.14). До суспензії 0.1 моль естеру **2.4** у 50 мл EtOH додають при перемішуванні 5 г NaBH₄ і перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш виливають у 300 мл льодяної води, залишають за 0-5°C на 10 год, осад відфільтровують, промивають водою (2×50 мл), сушать і кристалізують із EtOH.

Етилові естери 1-арил-4-хлорометил-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.10 а-е) (табл. 2.15, 2.16). До розчину 0.02 моль естеру **2.9** у 40 мл хлористого метилену додають при перемішуванні 3.6 г (0.03 моль) тіоніл хлориду. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год за кімнатної температури, 1 год за 4°C, охолоджують, розчинник і надлишок тіоніл хлориду відганяють, осад промивають гексаном (2×30 мл) і кристалізують із етанолу.

1-Арил-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-карбонові кислоти (2.11 а, б). До суспензії 7.9 г (0.05 моль) KMnO₄ в 50 мл ацетону і 10 мл води додають при перемішуванні 0.05 моль естеру **2.4 ж, і** в 50 мл ацетону з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 20°C. Перемішують 12 год, виливають в 200 мл льодяної води, твердий осад відфільтровують, промивають 100 мл води, фільтрат подкислюють 10 мл 20%-ного розчину HCl. Утворений твердий осад відфільтровують, промивають водою (3 ×50 мл), сушать і кристалізують із етанолу.

1-Феніл-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-карбонова кислота (2.11 а). Вихід 9.44 г (73%), білі кристали, т.топл. 139-140°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O), 2540-2850 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.39 т (3H, *J* 7.2 Гц, OCH₂CH₃), 4.34 к (2H, *J* 7.2 Гц, OCH₂CH₃), 7.39-7.42 м (1H, H_{Ph}), 7.50-7.55 м (2H, H_{Ph}), 7.92 д (2H, *J* 7.8 Гц, H_{Ph}), 9.18 с (1H, H-5), 11.98 с (1H, COOH). Знайдено, %: C 60.23; H 4.76; N 10.90. C₁₃H₁₂N₂O₄. Вираховано, %: C 60.00; H 4.65; N 10.76.

1-(4-Бромофеніл)-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-карбонова кислота (2.11 б). Вихід 10.30 г (61%), світло-жовті кристали, т.топл. 168-170°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2520-2860 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.43 т (3H, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 4.28 к (2H, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 7.63 д (2H, J 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.97 д (2H, J 8.2 Гц, H_{Ar}), 9.16 с (1H, H-5), 12.11 с (1H, с, COOH). Знайдено, %: С 45.80; Н 3.10; N 8.08. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вирахувано, %: С 46.04; Н 3.27; N 8.26.

Етилові естери 1-арил-4-ізоціанато-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.12 а, б). До розчину 0.01 моль кислот **2.11 а,б** і 2.7 мл (0.020 моль) триетиламіну в 30 мл тетрагідрофурану при перемішуванні і охолодженні до -10°C додають 1.65 г (0.015 моль) етилхлорформіату, перемішують за цієї температури 0.5 год, а потім додають 1.62 г (0.025 моль) натрій азиду в 10 мл води і перемішують ще 1 год за -10°C. Реакційну суміш виливають в 100 мл льодяної води, екстрагують толуеном (3 × 25 мл), сушать безводним MgSO_4 , фільтрують і кип'ятять до закінчення виділення азоту (~2 год). Толуен випаровують у вакуумі, твердий залишок кристалізують із суміші бензен-гексан, 3:1.

Етиловий естер 1-феніл-4-ізоціанато-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.12 а). Вихід 2.10 г (82%), світло-жовті кристали, т.топл. 93-95°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2250 (N=C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.44 т (3H, J 7.4 Гц, OCH_2CH_3), 4.47 к (2H, J 7.4 Гц, OCH_2CH_3), 7.34 т (1H, J 7.6 Гц, H_{Ph}), 7.46 т (2H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 7.66 д (2H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 7.77 с (1H, H-5). Знайдено, %: С 60.30; Н 4.35; N 16.16. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33.

Етиловий естер 1-(4-бромофеніл)-4-ізоціанато-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.12 б). Вихід 2.57 г (77%), жовті кристали, т.топл. 118-120°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2250 (N=C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1.41 т (3H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 4.30 к (2H, J 7.2 Гц, OCH_2CH_3), 7.61 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.80 с (1H, H-5), 7.95 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}). Знайдено, %: С 46.22; Н 2.90; N 12.35. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 46.45; Н 3.00; N 12.50.

Етилові естери 1-арил-4-({алкіл(арил)аміно}карбоніл)аміно)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (2.14 а-й) (табл. 2.17, 2.18). До розчину 0.002 моль ізоціанату **2.12 а, б** в 5 мл толуену додають 0.002 моль відповідного аміну і залишають за кімнатної температури на 3 год (у випадку аліфатичних амінів) або кип'яють протягом 1 год (у випадку ароматичних амінів). До реакційної суміші додають 5 мл гексану і через 1 год утворений осад відфільтровують, промивають гексаном, сушать і перекристалізують із етанолу.

6-Алкіл-2-арил-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-5,7(4H,6H)-діони (2.15 а-и) (табл. 2.19, 2.20). 4-Уреїдо-1-феніл-1H-піразол-3-карбонової кислоти (2.16 а-в). До розчину 0.12 г (0.002 моль) КОН в 10 мл етанолу (*спосіб а*) або 0.12 г (0.001 моль) *tert*-BuOK в 10 мл ТГФ (*спосіб б*) додають 0.001 моль уреїдоестеру **2.14 а-й** і кип'яють протягом 3 год. Реакційну суміш підкислюють 10 %-ним розчином хлоридної кислоти до рН 2, утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із оцтової кислоти.

1-Феніл-4-{{(циклогексиламіно)карбоніл}аміно}-1H-піразол-3-карбонова кислота (2.16 а). Вихід 0.21 г (63%) (*спосіб а*), білі кристали, т.топл. 235-237°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1665, 1710 (C=O), 2520-2830 (COOH), 3230-3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.18-1.95 м (10H, 5CH₂), 3.48-3.52 м (1H, NHCH), 7.37-7.53 м (4H, H_{Ph}, NH), 7.83 д (2H, *J* 7.8 Гц, H_{Ph}), 8.38 с (1H, H-5), 8.65 с (1H, NH), 13.11 с (1H, COOH). Знайдено, %: С 62.18; Н 6.25; N 17.38. Мас-спектр, *m/z* 329 [M+H]⁺. C₁₇H₂₀N₄O₃. Вираховано, %: С 62.18; Н 6.14; N 17.06.

1-Феніл-4-(3-фенілуреїдо)-1H-піразол-3-карбонова кислота (2.16 б). Вихід 0.24 г (75%, *спосіб б*), білі кристали, т. топл. 231-233°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1705 (C=O), 2530-2870 (COOH), 3315-3345 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6.99-7.88 м (10H, H_{Ph}), 8.78 с (1H, H-5), 8.86 с (1H, NH), 9.88 с (1H, NH), 13.27 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 117.5 (C⁵), 118.00, 118.90, 121.89, 126.95, 127.20, 128.80, 129.70, 135.20, 139.80 (C_{Ph}), 132.20 (C⁴),

139.30 (C³), 151.70 (CONH), 164.50 (COOH). Знайдено, %: С 63.57; Н 4.50; N 17.16. Мас-спектр, m/z 323 [M+1]⁺. C₁₇H₁₄N₄O₃. Вирахувано, %: С 63.35; Н 4.38; N 17.38.

4-[3-(4-Метилфенілуреїдо)]-1-феніл-1H-піразол-3-карбонова кислота (2.16 в). Вихід 0.27 г (81% *спосіб а*), білі кристали, т. топл. 239-241°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1665, 1705 (C=O), 2560-2880 (COOH), 3310-3340 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.25 с (3H, CH₃), 7.09 д (2H, *J* 7.8 Гц, H_{Ar}), 7.39-7.54 м (5H, H_{Ph}), 7.87 д (2H, *J* 7.8 Гц, H_{Ar}), 8.75 с (1H, H-5), 8.82 с (1H, NH), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 20.4 (CH₃), 117.4 (C⁵), 118.1, 118.9, 127.1, 127.2, 129.2, 129.7, 130.7, 137.2 (C_{Ar}), 132.3 (C⁴), 139.3 (C³), 151.8 (CONH), 164.5 (COOH). Знайдено, %: С 64.03; Н 4.66; N 16.47. Мас-спектр, m/z 337 [M+1]⁺. C₁₈H₁₆N₄O₃. Вирахувано, %: С 64.28; Н 4.79; N 16.66.

Гідрохлориди етилових естерів 1-арил-4-[(карбамідоіл-сульфаніл)метил]-1H-піразол-3-карбонових кислот (2.17 а-г) (табл. 2.21, 2.22). Суміш 0.015 моль естеру **2.10 б-г, е** і 1.2 г (0.016 моль) тіосечовини у 30 мл ТГФ кип'яють протягом 1 год, охолоджують, твердий продукт відфільтровують, промивають діетиловим етером (2×20 мл), сушать і кристалізують із етанолу.

Етилові естери 1-арил-4-сульфанілметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти (2.18 а-г) (табл. 2.23, 2.24). До 20 мл 20% розчину натрій гідроксиду додають 0.01 моль тіуронієвої солі **2.17 а-г** і нагрівають протягом 2-3 год до повного розчинення. Розчин охолоджують, виливають у 100 мл води і фільтрують. Фільтрат підкислюють 40 мл 20%-ним розчином хлоридної кислоти, охолоджують до 10°C, утворений осад відфільтровують, промивають водою (2×30 мл), сушать і перекристалізують із 60%-ного водного розчину оцтової кислоти.

2-Арил-2,4-дигідро-6H-тієно[3,4-с]-піразол-6-они (2.19 а-г) (табл. 2.25, 2.26). До розчину 5 ммоль тіолу **2.18 а-г** у 100 мл ТГФ додають при перемішуванні розчин 1.05 г (5 ммоль) ДЦГК у 5 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 год, утворений

осад дициклогексилсечовини відфільтровують, промивають 3 мл холодного тетрагідрофурану, фільтрат упарюють, залишок кристалізують із суміші етилацетат-гексан, 2:1.

N,N-Біс[(3-етоксикарбоніл-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-метил]-NH(алкіл)аміни (2.22 а-г) (табл. 2.27, 2.28). До 0.005 моль аміну **2.20** в 25 мл ацетонітрилу додають 2.64 г (0.01 моль) хлорометилкарбоксилату **2.10 а**, 1г (0.01 моль) триетиламіну і кип'яють впродовж 4 год. Розчинник випаровують, до залишку додають 50 мл води і залишають на 24 год. Утворений осад відфільтровують, сушать і кристалізують із етанолу.

Етилові естери 4-азидометил-1-метил(арил)-1*H*-піразол-3-карбонових кислот (2.23 а-в). До розчину 0.01 моль 4-хлорометилпіразолу **2.10 а, б, д** в 20 мл ДМФА додають 1.62 г (0.025 моль) натрій азиду і перемішують за 50°C впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджують, виливають у 100 мл льодяної води, утворений осад (у випадку сполук **2.23 б, в**) відфільтровують, промивають льодяною водою (2×20 мл), сушать на повітрі і кристалізують із етанолу. Олієподібний шар (у випадку сполуки **2.23 а**) екстрагують хлористим метиленом (2×30 мл), сушать безводним натрій сульфатом, розчинник випарюють, одержують аналітично чистий олієподібний продукт.

Етиловий естер 4-азидометил-1-метил-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.23 а). Вихід 82%, в'язка олієподібна речовина. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1725 (C=O), 2140 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.29 т (3H, J 7.4 Гц, CH_3), 3.91 с (3H, CH_3), 4.27 к (2H, J 7.4 Гц, CH_2), 4.49 с (2H, CH_2), 7.93 с (1H, H-5). Знайдено, %: С 46.21; Н 5.51; N 33.69. $[\text{M}+1]^+$ 210. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: С 45.93; Н 5.30; N 33.48.

Етиловий естер 4-азидометил-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (2.23 б). Вихід 89%, т.топл. 42-45°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2145 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.33 т (3H, J 7.2 Гц, CH_3), 4.33 к (2H, J 7.2 Гц, CH_2), 4.60 с (2H, CH_2), 7.41 т (1H, J 7.8 Гц, H_{Ph}), 7.55 т (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}),

7.87 д (2H, J 8.0 Гц, H_{Ph}), 8.74 с (1H, H-5). Знайдено, %: С 57.83; Н 5.04; N 25.65. $[M+1]^+$ 272. $C_{13}H_{13}N_5O_2$. Вирахувано, %: С 57.56; Н 4.83; N 25.82.

Етиловий естер 4-азидометил-1-(4-бромофеніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (2.23 в). Вихід 76%, т.топл. 73-75°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2145 (N_3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.33 т (3H, J 6.8 Гц, CH_3), 4.34 к (2H, J 6.8 Гц, CH_2), 4.59 с (2H, CH_2), 7.73 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.85 д (2H, J 8.4 Гц, H_{Ar}), 8.76 с (1H, H-5). Знайдено, %: С 44.48; Н 3.31; N 20.21. $[M+1]^+$ 351. $C_{13}H_{12}BrN_5O_2$. Вирахувано, %: 44.59; Н 3.45; N 20.00.

1-Метил(арил)-5-оксо-4,5,7,9-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепін-3-карбоксаміди (2.25 а-є). До розчину 0.002 моль азидометилкарбоксилату **2.23 а-в** в 15 мл ТГФ послідовно добавляють 0.002 моль ціанацетаміду **2.24**, 0.25 г (0.0022 моль) *t*-BuOK і кип'ячать впродовж 5 год. Розчинник випарюють, осад розчиняють у 30 мл води і підкислюють 10%-ною HCl до рН 3. Утворений осад відфільтровують, промивають водою (2×10 мл), сушать, кристалізують із толуену.

4-(Гідроксиметил)-1-метил(арил)-1H-піразол-3-карбогідразиди (2.26 а-г) (табл. 2.31, 2.32). До розчину 0.02 моль естеру **2.9 а-в**, д у 30 мл етанолу добавляють 1 г 99%-ного гідразин-гідрату, кип'ячать впродовж 5 год, охолоджують, розчинник упарюють, залишок кристалізують із EtOH.

4-(Гідроксиметил)-1-метил(арил)-1H-піразол-3-карбонілазиди (2.27 а-г). До розчину 0.015 моль гідразиду **2.26 а-г** у 25 мл оцтової кислоти і 1.5 мл конц. хлоридної кислоти добавляють при перемішуванні за 5°C 1.38 г (0.02 моль) натрій нітриту в 10 мл води. Реакційну суміш перемішують за цієї ж температури 1 год, а потім 1 год за кімнатної температури, виливають в 100 мл льодяної води і витримують за 5°C 1 год. Осад відфільтровують, промивають льодяною водою (2×30 мл) і сушать у вакуум-ексикаторі над P_2O_5 . Вихід 68-75%. Використовують для синтезу **2.29 а-ї** і **2.30 а-г** без додаткової очистки.

1-Алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини (2.29 а-ї) (табл. 2.33, 2.34). *Спосіб а.* До розчину 0.01 моль азиду **2.27 а-г** (у

перерахунку на 90% вміст основної речовини) у 30 мл сухого толуену додають 0.01 моль аміну **2.28 а-з** у 5 мл толуену і кип'ятять впродовж 1 год. Розчинник упарюють, залишок кристалізують із суміші етилацетат-оцтова кислота, 2:1. *Спосіб б.* До розчину 0.005 моль піразолооксазину **2.30 а-г** у 10 мл хлороформу додають 0.005 моль аміну **2.28 а, д, е, ж** у 5 мл хлороформу і кип'ятять впродовж 2 год. Розчинник упарюють, залишок кристалізують із суміші етилацетат-оцтова кислота, 2:1.

2-Метил(арил)-2,7-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-они (2.30 а-г) (табл. 2.35, 2.36). Розчин 0.011 моль азиду **2.27 а-г** (у перерахунку на 90% вміст основної речовини) у 30 мл сухого толуену кип'ятять впродовж 3 год, розчинник відганяють до 1/4 вихідного об'єму і охолоджують до кімнатної температури. Утворений осад відфільтровують, промивають 20 мл суміші толуол-гексан, 1:1, сушать і кристалізують із толуолу.

4.2. Експериментальна частина до розділу 3

5-[(1-Арил-3-*R*-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они (3.22 а-в). До розчину 1 ммоль відповідного **2.4 ж, і, ї** естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти в 20 мл етанолу додають 0.14 г (1 ммоль) 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-ону **3.21**, 1 краплю піперидину і кип'ятять 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують із етанолу.

Етиловий естер 4-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (3.22 а). Вихід 74%, т.топл. 248-250°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1655, 1735 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.36 т (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 4.39 к (2H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 7.45-7.59 м (3H_{аром}), 8.00 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 8.07 с (1H, CH=), 8.71 с (1H, H⁵_{піразоліл}), 13.82 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 53.18; Н 3.54; N 11.86. [M+1]⁺ 360. C₁₆H₁₃N₃O₃S₂. Вирахувано, %: С 53.47; Н 3.65; N 11.69. М 359.43.

Етиловий естер 4-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1-(4-бromo-феніл)-1*H*-піразол-3-карбонової кислоти (3.22 б). Вихід 68%,

т.топл. 233-235°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1655, 1730 (C=O), 3295 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 т (3H, CH_3 , $J=7.2$ Гц), 4.44 к (2H, CH_2 , $J=7.2$ Гц), 7.75 д (2H_{аром.}, $J=8.8$ Гц), 7.96 д (2H_{аром.}, $J=8.8$ Гц), 8.05 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.68 с (1H, H^5 _{піразол}), 13.82 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 44.13; Н 2.68; N 9.78. $[\text{M}+1]^+$ 439. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вирахувано, %: С 43.84; Н 2.76; N 9.59. М 438.32.

Етиловий естер 4-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1-(4-метил-феніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (3.22 в). Вихід 86%, т.топл. 223-225°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1660 C=O), 3310 NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.36 т (3H, CH_3 , $J=7.2$ Гц), 2.38 с (3H, CH_3), 4.44 к (2H, CH_2 , $J=7.2$ Гц), 7.35 д (2H_{аром.}, $J=7.6$ Гц), 7.86 д (2H_{аром.}, $J=7.6$ Гц), 8.04 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.61 с (1H, H^5 _{піразол}), 13.82 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 54.38; Н 4.14; N 11.02. $[\text{M}+1]^+$ 374. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вирахувано, %: С 54.68; Н 4.05; N 11.25. М 373.46.

4-[(Амінокарбонотіоіл)гідразоно]метил}-1H-піразол-3-карбонові кислоти (3.24а-г) та їх етилові естери (3.24д-ж) (табл. 3.3, 3.4). Суміш 0.01 моль альдегіду **2.4 є, ж, й** або кислоти **2.5 а,г** та тіосемикарбазиду **3.23 а-в** в 10 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятять впродовж 30 хв. Розчинник відганяють до половини початкового об'єму, осад відфільтровують, промивають холодним етанолом і кристалізують із етанолу.

4-{2-[(2-Етоксо-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]-гідразоно}метил-1H-піразол-3-карбонові кислоти (3.25 а-г) та їх етилові естери (3.25 д-ж) (табл. 3.5, 3.6). До розчину 0.002 моль тіосемикарбазону **3.24 а-г** в 15 мл етанолу додають 0.34 г (0.002 моль) діетил ацетилендикарбоксилату і кип'ятять 3 год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують і кристалізують із етанолу.

Діетиллові естери 4-[1-арил-(3-етоксикарбоніл)-1H-піразол-4-іл]-2,6-диметил-1,4-гідро-3,5-піридиндикарбонової кислоти (3.26 а-в). Суміш 0.005 моль альдегіду **2.4 ж, і, й**, 1.3 г (0.01 моль) етилацетоацетату та 0.85 г (0.011 моль) амоній ацетату в 15 мл спирту кип'ятять 1 год. Розчинник випаровують у вакуумі, залишок обробляють водою (2×50 мл), відфільтровують, сушать і кристалізують із етанолу.

Діетиловий естер 4-[1-феніл-(3-етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2,6-диметил-1,4-гідро-3,5-піридиндикарбонової кислоти (3.26 а). Вихід 68%, т.топл. 168-170°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1735 (C=O), 3275 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.08 т (6H, 2CH₃, J 7.0 Гц), 1.35 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 3.95 к (4H, 2CH₂O, J 7.0 Гц), 4.31 к (2H, CH₂O, J 7.2 Гц), 5.41 с (1H, H⁴_{піридин}), 7.31-7.49 м (3H_{аром.}), 7.82 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 8.12 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.77 с (1H, NH). Знайдено, %: С 64.51; Н 6.11; N 9.21. $[\text{M}+1]^+$ 468. C₂₅H₂₉N₃O₆. Вирахувано, %: С 64.23; Н 6.25; N 8.99.

Діетиловий естер 4-[1-(4-метилфеніл)-(3-етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2,6-диметил-1,4-гідро-3,5-піридиндикарбонової кислоти (3.26 б). Вихід 71%, т.топл. 178-180°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.07 т (6H, 2CH₃, J 7.2 Гц), 1.33 т (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 3.94 к (4H, 2CH₂O, J 7.2 Гц), 4.30 к (2H, CH₂O, J 6.8 Гц), 5.40 с (1H, H⁴_{піридин}), 7.28 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.70 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.06 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.76 с (1H, NH). Знайдено, %: С 65.00; Н 6.61; N 8.88. $[\text{M}+1]^+$ 482. C₂₆H₃₁N₃O₆. Вирахувано, %: С 64.85; Н 6.49; N 8.73.

Діетиловий естер 4-[1-(4-бромфеніл)-(3-етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2,6-диметил-1,4-гідро-3,5-піридиндикарбонової кислоти (3.26 в). Вихід 66%, т.топл. 200-202°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.07 т (6H, 2CH₃, J 7.2 Гц), 1.33 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 2.33 с (6H, 2CH₃), 3.94 к (4H, 2CH₂O, J 7.2 Гц), 4.31 к (2H, CH₂O, J 7.0 Гц), 5.40 с (1H, H⁴_{піридин}), 7.66 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.82 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.17 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.75 с (1H, NH). Знайдено, %: С 55.16; Н 5.33; N 7.78. $[\text{M}+1]^+$ 547. C₂₅H₂₈BrN₃O₆. Вирахувано, %: С 54.95; Н 5.17; N 7.69.

4-[3,5-Біс(етоксикарбоніл)-2,6-диметил-1,4-дигідро-4-піридиніл]-1-арил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти (3.27 а-в). До нагрітої до 50°C суспензії 0.001 моля естеру **3.26 а-в** в 20 мл етанолу добавляють 10 мл 0.5М розчину натрій гідроксиду. Реакційну суміш перемішують за 60°C впродовж

3 год. Добавляють 20 мл води і ще перемішують за цієї ж температури 2 год. Реакційну суміш охолоджують, підкислюють 1М розчином хлоридної кислоти до рН 2. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать, кристалізують із суміші оцтова кислота-етанол (1:1).

4-[3,5-Біс(етоксикарбоніл)-2,6-диметил-1,4-дигідро-4-піриди-ніл]-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3.27 а). Вихід 78%, т.топл. 208-210°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O), 2510-2840 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.11 т (6H, 2CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 3.95 к (4H, CH₂O, *J* 7.2 Гц), 5.41 с (C⁴_{піридин}), 7.32-7.49 м (3H_{аром.}), 7.82 д (2H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 8.07 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.74 с (1H, NH), 12.55 с (1H, COOH). Знайдено, %: С 63.04; Н 5.79; N 9.73. [M+1]⁺ 440. C₂₃H₂₅N₃O₆. Вирахувано, %: С 62.86; Н 5.73; N 9.56.

4-[3,5-Біс(етоксикарбоніл)-2,6-диметил-1,4-дигідро-4-піридиніл]-1-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3.27 б). Вихід 71%, т.топл. 218-220°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O), 2515-2840 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.10 т (6H, 2CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 2.33 с (3H, CH₃), 3.94 к (4H, 2CH₂O, *J* 6.8 Гц), 5.41 с (1H, H⁴_{піридин}), 7.27 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.70 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 8.01 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.73 с (1H, NH), 12.51 с (1H, COOH). Знайдено, %: С 63.82; Н 6.14; N 9.46. [M+1]⁺ 454. C₂₄H₂₇N₃O₆. Вирахувано, %: С 63.57; Н 6.00; N 9.27.

4-[3,5-Біс(етоксикарбоніл)-2,6-диметил-1,4-дигідро-4-піридиніл]-1-(4-бромфеніл)-1*H*-піразол-3-карбонова кислота (3.27 в). Вихід 69%, т.топл. 205-207°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 2520-2850 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.08 т (6H, 2CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 3.94 к (4H, CH₂O, *J* 6.8 Гц), 5.39 с (1H, H⁴_{піридин}), 7.66 д (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 7.82 д (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 8.16 с (1H, H⁵_{піразол}), 8.75 с (1H, NH), 12.47 с (1H, COOH). Знайдено, %: С 53.46; Н 4.73; N 8.25. [M+1]⁺ 519. C₂₃H₂₄BrN₃O₆. Вирахувано, %: С 53.29; Н 4.67; N 8.11.

Етил 4-[1-арил-3-(етоксикарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбоксилати (3.28 а-г) (табл. 3.11, 3.12).

До суміші 0.005 моль альдегіду **2.4 ж, з, і, й**, 0.7 г (0.0054 моль) етилацетоацетату, 0.45 г (0.0075 моль) сечовини в 15 мл спирту додають 3 краплі концентрованої хлоридної кислоти і кип'яють 5 год. Утворений після охолодження осад відфільтровують, промивають водою, етанолом, сушать, і кристалізують із етанолу.

Етилові естери **4-[1-арил-3-(гідразинокарбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбонових кислот (3.29 а-г)** (табл. **3.13, 3.14**). До 0.001 моль піримідинокарбоксилату **3.28 а-г** додають 0.5 г (0.01 моль) 91 % гідразин-гідрату в 10 мл спирту і кип'яють 5 год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і кристалізують із етанолу.

Етилові естери **6-метил-4-[3-({2-[1-арил(5-нітро-2-фурил)метилен]гідразино}карбоніл)-1*H*-піразол-4-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинокарбонових кислот (3.30 а-г)** (табл. **3.15, 3.16**). Суміш 0.00025 моль гідразиду **3.29 а-г** і 0.053 г (0.000375 моль) 5-нітрофуруролу в 5 мл етанолу і 1 мл оцтової кислоти кип'яють 5 год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і кристалізують із оцтової кислоти.

N-Алкіл-(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовини (3.32 а-и). До розчину 5 ммоль сечовини **2.29 а-г** в 10 мл ацетонітрилу додають 25 ммоль алкілового естеру хлороцтової кислоти **3.31 а-г** і нагрівають при кип'ятінні впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, промивають діетиловим етером (2×10 мл), гексаном (15 мл) і сушать у вакуум-ексикаторі над P₂O₅.

Висновки

Розроблена методологія молекулярного дизайну 3,4 – біфункціональних піразолів як ключових об'єктів для синтезу полігетероциклічних анельованих та гібридних систем, досліджена їх структура, фізичні, хімічні та біологічні властивості.

1. Запропоновано метод синтезу N-арилгідразонів піравиноградної кислоти як синтонів реакції Вільсмейєра-Хаака, який ґрунтується на використанні легкодоступної натрієвої солі піравиноградної кислоти.
2. Розроблено ефективний спосіб отримання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот, який передбачає окислювальне омилення естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот лужним розчином пероксиду водню.
3. Селективним фторуванням альдегідної групи етилових естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот діетиламіносультрифлуоридом та подальшим гідролізом естерної групи отримані 4-дифлуорметил-1*H*-піразол-3-карбонові кислоти – перспективні синтез блоки для дизайну біоактивних сполук.
4. Вперше синтезовані додатково функціоналізовані відповідно гідроксиметильною та етоксикарбонільною групою 3- та 4-ізоціанатопіразоли та розкрито їх потенціал в способах одержання біоперспективних піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів та піразоло[4,3-*d*]примідин-5,7[4*H*,6*H*]діонів.
5. На основі етилових естерів 4-хлорметилпіразол-3-карбонових кислот одержані нові 4-меркаптометилпіразол-3-карбонові кислоти, внутрішньомолекулярною циклоконденсацією яких синтезовані 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]-піразол-6-они.
6. Знайдена тандемна реакція естерів 4-азидометилпіразол-3-карбонових кислот із ціаноацетоамідами, яка використана для конструювання раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло-[1,5-*a*][1,3]діазепінів.

7. Встановлено, що 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати та 4-[(3-етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилати, синтезовані із естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот відповідно реакціями Ганча та Біджінеллі виявляють протибактеріальну та протигрибкову активність.
8. Алкілуванням *N*-диметиламіноалкіл-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин естерами хлороцтової кислоти із ліпофільними спиртовими залишками, одержані нові катіоногенні похідні - *N*-алкіл (диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-*N'*-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин, які характеризуються вираженою протимікробною дією.
9. Взаємодією 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемикарбазидом та подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолілтіосемикарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом синтезовані сполуки 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, що суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs and biological – New York: Merck and Co., Inc. 2001.
2. Chandanshive J. Z. Regiocontrolled Synthesis of Ring-Fused Thieno[2,3-*c*] pyrazoles through 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines with Sulfur-Based Acetylenes / J. Z. Chandanshive, B. F. Bonini, D. Gentili [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 2010, № 33. – P. 6440-6447.
3. Margorskaya O. I The aldol-type condensation of methyl diazoacetate with 3-organyl-silyl and -germyl propynals and their carbon analogues / O. I. Margorskaya, A. S. Medvedeva, M. M. Demina [et al.] // *J. of Organometallic Chem.* – 1989. – Vol. 376, № 1. – P. 31-40.
4. Medvedeva A. S. Reacting 1-triethylgermyl-1-propyn-3-al with methyl ester of diazoacetic acid. Tautomeric dimerization triethygermyl-3-formyl-4-karbometokspirazol / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, A. I. Borisova [et al.] // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* – 1981. – Vol. 51, № 6. – P. 1324-1328.
5. Medvedeva A. S. Interaction of some diazoalkanes trialkylsilyl(germyl)propionales / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, N. I. Protsuk [et al.] // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* – 1980. – Vol. 50, № 6. – P. 1775-1779, 1444-1448.
6. Henkel K. Synthese von Pyrazol- und Triazoldialdehyden / Henkel K., Weygand F. // *Chem. Ber.* – 1943. – Vol. 76, № 8. – P. 812-818.
7. Pat. WO 2009/74782 A1. Cannabinoid receptor modulators / J. M. Receveur, E. Bjurling, A. Murray [et al.]; applicant 7TM Pharma A/S; filed. 08.12.08; publ. 18.06.09. // [http: espacenet.com](http://espacenet.com).
8. Carpio P. A. New bicyclic cannabinoid receptor-1 (CB₁-R) antagonists / P. A. Carpio, D. A. Griffith, S. Sakya [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2006. - Vol. 16, № 3. - P. 731-736.

9. Pat. WO 2004/99157 A1. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof / S. M. Sakia; applicant Pfizer products Inc ; - № PCT/IB2004/001484; filed. 29.04.04; publ. 18.11.04. <http://patentscope.wipo.int/>
10. Pat. US 6538015. Anti-HIV pyrazole derivatives / B. W. Dymock, A. L. Gill, P. S. Jones [et al.]; applicant Hoffman-La Roche Inc. - № 10/154,585; filed. 24.05.02; publ. 25.03.03. <http://www.uspto.gov/>
11. Pat. WO 2008/74982 A1. Pyrazole derivatives as modulators of cannabinoid receptor / M. Cooper, J.-M. Receveur, T. Hoegberg [et al.]; applicant 7TM Pharma A/S ; - № PCT/GB2007/004703; filed. 10.12.07; publ. 26.06.08. <http://patentscope.wipo.int/>
12. Pat. WO 2010/47956 A1. Azolopyrrolone melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists / P. Devasthale, W. N. Washburn, W. Wang [et al.]; applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB Company ; - № PCT/US2009/059924; filed. 08.08.09; publ. 29.04.10. <http://patentscope.wipo.int/>
13. Pat. WO 2011/60217 A1. Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists / C. Benito, B. N. Diaz, A. M. Jimenez-Aguado [et al.]; applicant Eli Lilly and Company ; - № PCT/US2010/056449; filed. 12.11.10; publ. 19.05.11. <http://patentscope.wipo.int/>
14. Baraldi P.G. A new synthetic approach to indazole synthesis / P. G. Baraldi, B. Cacciari, G. Spalluto [et.al.] // Synthesis. - 1997. - № 10. - P. 1140-1142.
15. Sridhar R. A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines / R. Sridhar, P. T. Perumal // Tetrahedron. - 2005. - Vol. 61, № 9. - P. 2465-2470.
16. Matyichuk V. S. A simple and efficient synthesis of ethyl 1-aryl-4-formyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylates / V. S. Matyichuk, M. A. Potopnyc, M. D. Obushak // J. of Heterocyclic. Chem. - 2013. - Vol. 50, № 1. - P. E 43-47.
17. Pat. US 2012/108619 A1. N1/n2-lactam acetyl-coa carboxylase inhibitors / D. A. Griffith, R. L. Dow, S. W. Bagley [et al.]; applicant Pfizer products Inc. - № 13/282,964; filed. 29.10.10; publ. 03.05.12. <http://www.uspto.gov/>

18. Pat. US 2006/241100 A1. Acylaminobicyclic heteroaromatic compounds and uses thereof / R. Dow, P. Carpino; applicant Pfizer Inc. - № 11/409,458; filed. 20.04.06; publ. 26.10.06. <http://www.uspto.gov/>
19. Pat. WO 2013/80141 A1. Pyrazolopyrrolidine compounds / P. Furet, V. Guadnano, P. Holzer [et al.]; applicant Novartis AG; - № PCT/IB2012/056796; filed. 28.11.12; publ. 06.06.13. <http://patentscope.wipo.int//>
20. Pat. WO 2009/95752 A1. Fused pyrazole derivatives as cannabinoid receptor modulators / S. S. Chaudhari, G. B. Gudade, P. Karnik [et al.]; applicant Glenmark Pharmaceuticals S. A; - № PCT/IB2009/000083; filed. 20.01.09; publ. 06.08.09. <http://patentscope.wipo.int//>
21. Pat. WO 2006/67443 A1. Therapeutic agents / L. Cheng; applicant Astrazeneca AB Astrazeneca UK Limited; - № PCT/GB2005/004977; filed. 21.12.05; publ. 29.06.06. <http://patentscope.wipo.int//>
22. Pat. US 2004/214855 A1. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof / P. Carpino, R. Dow; applicant Pfizer Inc. - № 10/823,107; filed. 12.04.04; publ. 28.10.04. <http://www.uspto.gov/>
23. Pat. US 2009/270359 A1. Substituted pyrazole derivatives / M. Ito, T. Suzaki, S. Yamamoto; applicant Takeda Pharmaceutical company Limited - № 12/199,008; filed. 30.12.07; publ. 29.10.09. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com).
24. Manfredini S. A. Design, synthesis and antiproliferative activity of methyl-4-iodo-1- β -D-ribofuranosylpyrazole-3-carboxylate (IPCAR) and derivatives, against human leukemia, lymphomas and solid tumours cell lines in vitro/ S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi [et al.] // J. Med. Chem. Res. - 1996. - Vol. 6, № 5. - P. 293-311.
25. Manfredini S. A. New Direct Glycosylation of Pyrimidine, Pyrazole, Imidazole and Purine Heterocycles via their N-tetrahydropyranyl (THP) Derivatives / S. Manfredini, P. G. Baraldi, R. Bazzanini [et al.] // J. Chem. Soc. (Chem. Commun) - 1994. - № 5. - P. 583-584.

26. Pat. US 2004/248881 A1. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof / P. Carpino, S. Sakya; applicant Pfizer Inc. - № 10/853,993; filed. 25.05.04; publ. 09.12.04. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com).
27. Pat. WO 2013/106432 A1. Benzhydrol-pyrazole derivatives having kinase inhibitory activity and uses thereof / A. D. Keefe, R. W. Wagner, M. Clark [et al.]; applicant X-RX Inc.; - № EP20130735755; filed. 09.01.13; publ. 19.11.14. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com) //
28. Pat. US 2013/85127 A1. Heterocyclic compound and h1 receptor antagonist / M. Okada, K. Hasumi, T. Nishimoto [et al.]; applicant ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. - № 13/699,892; filed. 23.05.11; publ. 04.04.13. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com) //
29. Pat. US 2011/118251 A1. Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists / A. B. Benito Collado, N. D. Buezo, A. M. Jimenez-Aguado [et al.]; applicant Eli Lilly and Company. - № 12/943,187; filed. 16.11.09; publ. 19.05.11. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com) //
30. Pat. WO 2009/123948 A2. Compounds and compositions as itpkb inhibitors / Y. Wan, S. Pan, G. Zhang [et al.]; applicant IrmLlc.; - № PCT/US2009/038734; filed. 30.03.09; publ. 08.10.09. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com) //
31. Pat. EP. 1988081 A1. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / J. P. Dunn, J. H. Hogg, T. Mirzadegan [et al.]; applicant Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. - № 20070713881. filed. 06.02.07; publ. 05.11.08. // <http://ip.com>.
32. Pat. WO 2004/74257 A1. Compounds and compositions as itpkb inhibitors / Y. Wan, S. Pan, G. Zhang [et al.]; applicant F. Hoffmann-La Roche AG.; - № PCT/EP2004/001477; filed. 17.02.04; publ. 02.09.04. [http:// espacenet.com](http://espacenet.com) //
33. Tanaka Y. Discovery of Potent Mcl-1/Bcl-xL Dual Inhibitors by Using a Hybridization Strategy Based on Structural Analysis of Target Proteins / Y. Tanaka, K. Aikava, G. Nishida [et al.] // J.of Med. Chem.- 2013. - Vol. 56, № 23. - P. 9635-9645.
34. Matiychuk V. S. Synthesis and reactions of 3-(3-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)propenic acid / V. S. Matiychuk, M. A. Potopnyc, M. D. Obushak // Russian J. Organic Chem.- 2009. - Vol. 45, № 5. - P. 712-718.

35. Toche R. B. Synthesis of pyrazolopyridine 3-carboxylates by Friedlander condensation / R. B. Toche, D. C. Bhavsar, M. A. Kazi [et al.] // *J. of Heterocyclic Chem.*- 2010. - Vol. 47, № 2. - P. 287-291.
36. Pat. WO 2005/61504 A1. Bicyclic pyridazinone cannabinoid receptor ligands and uses thereof / P. A. Carpino, S. M. Sakya; applicant Pfizer Products Inc.; - № PCT/EP2004/001477; filed. 06.12.04; publ. 07.07.05. [http:// espacenet.com//](http://espacenet.com//)
37. Matiychuk V. S. Molecular design of pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines / V. S. Matiychuk, M. A. Potopnyc, M. D. Obushak // *Russian J. Organic Chem.*- 2008. - Vol. 44, № 9. - P. 1352-1361.
38. Baraldi P. G. Synthesis and Anti-HSV-1 Activity of 6 Substituted Pyrazolo[3,4-*d*]Pyridazin-7-one Nucleosides / P. G. Baraldi, S. Manfredini, R. Romagnoli [et al.] // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.*- 1998. - Vol. 17, № 12. - P. 2165-2173.
39. Kobayashi K. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ethyl Diazoacetate to Alkynes in the Pores of Zeolite NaY / K. Kobayashi, Y. Igura, S. Imachi [et al.] // *Chem. Letters.*- 2006. - Vol. 36, № 1. - P. 60-61.
40. Broggin G. Dipolarophilic behaviour of (arylsulfonyl)allenes towards nitrilimines / G. Broggin, G. Molteni // *J. of the Chem.Soc., Perkin. Transactions 1.*- 2000. - № 11. - P. 1685-1689.
41. Janietz D. 3-Substituierte 4H-Pyrazolo[5,1-*c*][1,4]benzoxazine durch intramolekulare Nitriliminaddition / D. Janietz, K. Khoudary, W.-D. Rudolf // *J. fur Praktische Chem.*- 1987. - Vol. 329, № 2. - P. 343-348.
42. Pat. WO 2006/067443 A1. Therapeutic agents / L. Cheng; applicant Astrazeneca AB.; - № PCT/GB2005/004977; filed. 21.12.05; publ. 29.06.06. <http:// espacenet.com//>
43. Pat. WO 2007/148061 A1. Therapeutic agents / L. Cheng; applicant Astrazeneca AB.; - № PCT/GB2007/002265; filed. 18.06.07; publ. 27.12.07. <http:// espacenet.com//>

44. Pat. WO 2007/148062 A1. Therapeutic agents / L. Cheng; applicant Astrazeneca AB.; - № PCT/GB2007/002266; filed. 18.06.07; publ. 27.12.07. [http:// espacenet.com//](http://espacenet.com//)
45. Pat. US 2013/85126 A1. Pyrazole compounds / K.-S. Shia, C.-P. Chang, Y.-S. Chao; applicant Natoinal Health Resarch Institute. - № 13/626,035. filed. 30.09.11; publ. 04.04.13. <http://www.uspto.gov/>.
46. Lee S. H. Pentacycle derivatives as cannabinoid CB1 receptor ligands / S. H. Lee., H. J. Seo, M. J. Kim [et al.] // Bioorg. And Med. Chem. Lett.- 2009. - Vol. 19, № 23. - P. 6632-6636.
47. Lee S. H. Oxadiazole-diarylpyrazole 4-carboxamides as cannabinoid CB1 receptor ligands / S.H. Lee., H. J. Seo, M. J. Kim [et al.] // Bioorg. And Med. Chem. Lett.- 2009. - Vol. 19, № 7. - P. 1899-1902.
48. Pat. US 7297710 B1. Derivatives of N-[(1,5-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]sulfonamide, their preparation and their application in therapeutics / F. Barth, C. Congy, S. Martinez [et al.]; applicant Sanofi-Aventis. - № 11/457,014. filed. 12.07.06; publ. 20.11.07. <http://www.uspto.gov/>
49. Maas G. Macrocyclization of α -(Alkynyloxy)silyl- α -diazoacetates by Inter-/Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reaction Sequences / G. Maas, V. Gettwert, F. Krebs [et al.] // Chemistry-A European Journal.- 2000. - Vol. 6, № 9. - P. 1646-1655.
50. Pat. EP. 1990336 A1. Procede de production d'un compose 5-alcoxy-4-hydroxymethylpyrazole / Y. Uchida, N. Atsumi; applicant Ihara Chemical Industry Co., Ltd. - № 20070708208. filed. 08.02.07; publ. 12.11.08. // <http://ip.com>.
51. Tyukhteneva Z. I. Substituted Butanolides and Butenolides: XVI. Oxidative and Hydrolytic Transformations of Butanolide Fused to Dihydropyrazole Ring / Z. I. Tyukhteneva, L. A. Badovskaya // Russian J. of Organic Chem. - 2002.- Vol. 38, № 7. - P. 1042-1045.
52. Pat. US 5866583 A1. Substituted 2,4-diaminopyrimidines / P. Guerry, H. Stalder, P.-C. Wyss; applicant Hoffmann-La Roche Inc. - № 08/842,459. filed. 24.04.97; publ. 02.02.99. <http://www.uspto.gov/>.

53. Mc Keown S. C. Identification of novel pyrazole acid antagonists for the EP₁ receptor / S. C. Mc Keown, A. Hall., G. M. P. Giblin [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. - 2006. - Vol. 16, № 18. - P. 4767-4771.
54. Pat. WO 2008/75012 A1. Cb1 receptor modulators / M. Cooper, J.-M. Receveur, T. Hoegberg [et al.]; applicant 7TM Pharma A/S.; - № PCT/GB2007/004831; filed. 17.12.07; publ. 26.06.08. [http:// espacenet.com/](http://espacenet.com/)
55. Cooper M. Exploring SAR features in diverse library of 4-cyanomethylpyrazole-3-carboxamides suitable for further elaborations as CB1 antagonists / M. Cooper, J-M. Receveur, E. Bjurling [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. - 2010. - Vol. 20, № 1. - P. 26-30.
56. Seo H. J. Synthesis and structure–activity relationship of 1,2,4-triazole-containing diarylpyrazolyl carboxamide as CB1 cannabinoid receptor–ligand / H. J. Seo, M. J. Kim, S. H. Lee [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. - 2010. - Vol. 18, № 3. - P. 1149-1162.
57. Chang C-P. Discovery of 1-(2,4-Dichlorophenyl)-N-(piperidin-1-yl)-4-((pyrrolidine-1-sulfonamido)methyl)-5-(5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-thiophene-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide as a Novel Peripherally Restricted Cannabinoid-1 Receptor Antagonist with Significant Weight-Loss Efficacy in Diet-Induced Obese Mice / C.-P. Chang, C.-H. Wu, J.-S. Song [et al.] // J.of Med Chem. - 2013. - Vol. 56, № 24. - P. 9920-9933.
58. Srivastava B. K. Hair growth stimulator property of thienyl substituted pyrazole carboxamide derivatives as a cb1 receptor antagonist with *in vivo* antiobesity effect / B. K. Srivastava, R. Soni, J. Z. Patel [et al.] // Bioorg. and Med. Chem. Lett. - 2009. - Vol. 19, № 9. - P. 2546-2550.
59. Pat. US 6028084 A1. Pyrazole derivatives, method for preparing same, and pharmaceutical compositions containing said derivatives / F. Barth, C. Congy, S. Martinez [et al.]; applicant Sanofi-Synthelabo. - № 09/068,869. filed. 21.11.96; publ. 22.02.00. <http://www.uspto.gov/>

60. Ponti A. DFT-Based Quantitative Prediction of Regioselectivity: Cycloaddition of Nitrilimines to Methyl Propiolate / A. Ponti, G. Molteni // *J. of Org. Chem.* - 2001. - Vol. 66, № 15. - P. 5252-5255.
61. Bonini B. F. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines with Functionalized Acetylenes: Regiocontrolled Sc(OTf)₃-Catalyzed Synthesis of 4- and 5-Substituted Pyrazoles / B. F. Bonini, M. C. Franchini, D. Gentili [et al.] // *Synlett* - 2009. - № 14. - P. 2328-2332.
62. Al-Salek B. Studies with Functionally Substituted Enamines: The Reactivity of Enaminals and Enamino Esters toward Naphthoquinone, Hydrazonoyl Halides, Aminoazoles and Hippuric Acid / B. Al-Salek, S. Makhseed, H. M. E. Hassaneen [et al.] // *Synthesys* - 2006. - № 1. - P. 59-62.
63. Chang E.-M. New Efficient Blue-greenish Electroluminescent Materials of 1,3,4-Oxadiazole-based Pyrazole Derivatives / E.-M. Chang, C.-J. Lin, F. F. Wong [et al.] // *Heterocycles* - 2006. - Vol. 68, № 4. - P. 733-748.
64. Chang E.-M. Synthesis, Optical Properties, and Characterization of New Soluble Conjugated Poly(p-phenylenevinylene) Derivatives Constituted of Alternating Pyrazole and 1,3,4-Oxadiazole Moieties / E.-M. Chang, G.-T. Lee, C.-Y. Chen [et al.] // *Australian J. of Chem.* - 2008. - Vol. 61, № 5. - P. 342-349.
65. McGowin A. E. 1,3-Dipolar cycloadditions of 3-phenylsydnones with acetylene dicarboxylates in supercritical carbon dioxide / A. E. McGowin, L. Jackson, L. W. Marshall [et al.] // *Org. Preparations and Procedures International: The New J. of Org. Synthesis.* - 2001. - Vol. 33, № 1. - P. 100-102.
66. Sanyal R. A facile synthesis of pyrazolo[3,4-*D*]pyridazines Via the 1,3-dipolar cycloaddition of 3-arylsydnones. Synthesis and computational studies of 1-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*D*]pyridazine-3,6-diones and their 3,6-dichloro derivatives / R. Sanyal, B. V. Badami // *J. Heterocyclic Chem.* - 2006. - Vol. 43, № 4. - P. 827-834.
67. Domitrascu F. New pyrazoles by 1,3-dipolar cycloaddition reactions between sydnones and activated alkynes / F. Domitrascu, C. Draghici, D. Vuluga [et al.] // *Revue Roumanie de Chimie.* - 2006. - Vol. 51, № 4. - P. 255-260.

68. Chan W. L. Synthesis of Bissydno[3,4-a:4,3-c]quinoxaline: A Heteroaromatic Fused-Ring Bismesoionic System / W. L. Chan, J. A Waite // *Heterocycles* - 1994. - Vol. 38, № 10. - P. 2261-2266.
69. Diaz-Ortiz A. Recyclable supported catalysts in microwave-assisted reactions: first Diels–Alder cycloaddition of a triazole ring / A. Diaz-Ortiz, A. de Cozar, P. Prieto [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 2006. - Vol. 47, № 49. - P. 8761-8764.
70. Butler R. N. 1,2,3-Thiadiazol-3-ium-3-methanide (ylide) 1,3-dipoles: cycloaddition–rearrangement sequences leading to substituted 1-(2-vinylthioethyl)pyrazole systems: azolium 1,3-dipoles / R. N. Butler, M. O. Cloonan, P. McAndle [et al.] // *J. of Chemical Soc. – Perkin Trans* - 1999. - № 11. - P. 1415-1420.
71. Kurita J. Studies on Diazepines.XXX.Addition Reactions of Monocyclic Diazepines with Dimethyl Acetylenedicarboxylate Involving Diazonine Intermediates / J. Kurita, N. Kakusawa, T. Tsuchiya // *Chem. and Pharmaceutical Bulletin* - 1988. - Vol. 36, № 12. - P. 4706-4710.
72. Washizuka K. I. Novel generation of azomethine imines from α -silylnitrosamines by 1,4-silatropic shift and their cycloaddition / K. I. Washizuka, K. Nagai, S. Minakata [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 1999. - Vol. 40, № 50. - P. 8849-8853.
73. Pat. US 0071128 A1. Novel imidazopyridines / D. Alberati, S. R. Alvarez, K.. Bleicher [et al.]; applicant Alberati D. - № 12/886,657. filed. 21.09.10; publ. 24.03.11. <http://www.uspto.gov/>.
74. Hanzlowsky A. Regioselective synthesis of ethyl pyrazolecarboxylates from ethyl 3-[(dimethylamino)methylidene]pyruvate and diethyl 3-[(dimethylamino)methylidene]-2-oxosuccinate. Isolation of ethyl 4,5-dihydro-1-heteroaryl-5-hydroxy-1H-pyrazole-5-carboxylates as stable intermediates in the pyrazole ring formation / A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* - 2003. - Vol. 40, № 3. - P. 487-498.

75. Pat. WO 2008/108988 A1. Pyrrolopyridinone compounds and methods for treating hiv / S. N. Haydar, B. A. Johns, E. J. Velthuisen; applicant Micurx Pharmaceuticals, Inc.; - № PCT/US2008/002712; filed. 29.02.08; publ. 12.09.08. [http:// espacenet.com//](http://espacenet.com//)
76. Pat. WO 2013/43553 A1. Aryl nitrile compounds and compositions and their uses in treating inflammatory and related disorders / P. Bergeton, X. Chen, X. Du [et al.] applicant GLAXOSMITHKLINE LLC; filed. 18.09.12; publ. 28.03.13. <http://patentscope.wipo.int/>
77. Kurihara T. Reaction of ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxovalerate with monosubstituted hydrazines / T. Kurihara, T. Uno, Y. Sakamoto // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - Vol. 17, № 2. - P. 231-233.
78. Robey R. L. Reaction of 4-hydroxy-5-oximino-3-thiophenecarboxylates with hydrazines. Formation of pyrazolylthiohydroxamic acids / R. L. Robey, C. A. Alt, E. E. Van Meter // J. Heterocyclic Chem. - 1997. - Vol. 34, № 2. - P. 413-428.
79. Manfredini S. Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazin-4-one nucleosides / S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi [et al.] // J. Med. Chem. - 1992. - Vol. 35, № 5. - P. 917-924.
80. Sridhar R. Design, synthesis and anti-microbial activity of 1*H*-pyrazole carboxylates / R. Sridhar, P. T. Perumal, S. Etti [et al.] // Bioorg. And Med. Chem. Lett. - 2004. - Vol. 14, № 24. - P. 6035-6040.
81. Вовк М.В. 4-Функціональнозаміщені піразоли. / М. В. Вовк, М. К. Братенко, В. О. Черноус -Чернівці.: Прут, 2008.- 285 с.
82. Виноградова Н. Б. Синтез и механизм образования бис(метиламидов)пиразолдикарбоновых кислот / Н. Б. Виноградова, Н. В. Хромов-Борисов // ХГС - 1968. - № 4. - С. 685-694.
83. Badashikar S. V. Synthesis, reactions and biological activity of 3-[*p*-(*N*-methyl/ethyl-*N*-phenylcarbamoyl)]phenylsydnones / S. V. Badashikar, R. K. Tikure, G. S. Puranik // Ind. J. Chem. B. - 1986. - Vol. 258. - P. 1079-1080.

84. Andeson W. K. Synthesis and evaluation of furan, thiophene, and azole bis[(carbamoyloxy)methyl] derivatives as potential antineoplastic agents / W. K. Andeson, A. N. Jones // *J. of Med.Chem.* - 1984. - Vol. 27, № 12. - P. 1559-1565.
85. Bauer L. N-Methylpyrazolo-N-hydroxypyrimidinediones / L. Bauer, D. Dhawan, C. S. Mahajanshett // *J. of Org. Chem.* - 1966. - Vol. 31, № 8. - P. 2491-2494.
86. Huisgen R. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXIV. Pyrazole aus Sydnonen und acetylenischen Dipolarophilen / R. Huisgen, H. Gotthard, R. Grashey // *Chem. Ber.* - 1968. - Vol. 101, № 2. - P. 536-551.
87. Birkinshaw J. H. LXIV. Studies in the biochemistry of micro-organisms. XLVIII. Penicilic acid, a metabolic product of penicillium puberulum bainier and p. cyclopium westling / J. H. Birkinshaw, A. E. Oxford, H. Raistick // *Biochem. J.* - 1936. - Vol. 30, № 3. - P. 394-411.
88. Kurihara T. Reaction of ethyl 3-ethoxymethylene-2,4-dioxoalderate and ethyl ethoxymethyleneoxaloacetate with 3-aminopyrazole analogs. Synthesis and chemistry of 3,6,7-trisubstituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives / T. Kurihara, K. Nasu, F. Ishimori [et.al.] // *J. of Het.Chem.* - 1981. - Vol. 18, № 1. - P. 163-173.
89. Birkinshaw B. J. H. Studies in the biochemistry of micro-organisms. Cyclopolic and cyclopaldic acids, metabolic products of penicillium cyclopium westling / B. J. H. Birkinshaw, H. Reistrick, D.J. Ross [et.al.] // *Biochem. J.* - 1981. - Vol. 50, № 5. - P. 610-628.
90. Matsumoto M. Acid-catalyzed oxidation of benzaldehydes to phenols by hydrogen peroxide / M. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Hotta // *J. of Org. Chem.* - 1984. - Vol. 49, № 24. - P. 4740-4741.
91. Dodd R. H. The Oxidation of Aromatic Aldehydes to Carboxylic Acids Using Hydrogen Peroxide in Formic Acid / R. H. Dodd, M. L. Hyaric // *Synthesis.* - 1993. - № 3. - P. 295-297.

92. Hiyoma T. Organofluorine Compounds. Chemistry and Applications/ T. Hiyoma.-Berlin: Springer,-2000.-272 p.
93. Kleemann A. Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Applications/ A. Kleemann, J. Engel, B. Kurscher [et al.]-Stuttgart, 2001.-1800 p.
94. Krish P. Modern Fluoroorganic Chemistry/ P. Krish.-Weinheim: Wiley-VCH, 2006.-320 p.
95. Fustero S. Fluorinated Pyrazoles and Indazoles / S. Fustero, A. Simon Fueutes, O. Delpado [et al.] // Fluorine in Heterocyclic Chemistry. - 2014. - Vol. - P. 279-321.
96. McCormack P. L. Celecoxib: a review its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, reumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / P. L. McCormack // Drugs. - 2011. - Vol. 71, № 18. - P. 2454-2489.
97. Lee S. H. Biarylpyrazolyl oxadiazole as potent, selective, orally bioactive cannabinoid-1 receptor antagonist for the treatment of obesity / S. H. Lee, H. J. Seo, S-H. Lee [et al.] // J. Med. Chem. - 2008. - Vol. 57, № 39. - P 7216-7233.
98. Pat. US 2008033013 A1. Pyrazolylphenyl and pyrrolylphenyl inhibitors of LT4H for treating inflammation / V. Sandanayaka, J. Singh, Yu. P. Zhaol [et al.]; applicant Applicant Decode Genetics EHF. - № 11/833,313; filed. 03.08.07; publ. 07.02.08. <http://www.uspto.gov/>
99. Pat. EP. 2128138 A1. Pyrazole compound / H. Ymoto; applicant Takeda Pharmaceutical Company Limited. - № 20080704019. filed. 28.01.08; publ. 02.12.09. // <http://ip.com>.
100. Pat. US 6274536. Pyrazole derivatives as herbicides / K. Nebel, A. Mesmaeker, J. Schaetzer; applicant Syngenta Crop Protection, Inc.. - № PCT/EP98/01611. filed. 03.19.98; publ. 01.10.98. <http://www.uspto.gov/>.
101. Pat. US 54224279. Pyrazole derivatives having herbicidal activity and their use / S. Sugai, S. Mio, T. Houma [et al.]; applicant San Kyo Company Limited - № PCT/EP95/02351. filed. 07.05.94; publ. 07.12.95. <http://www.uspto.gov/>.

102. Pat. US 5675017 A. Herbicidal substituted 3-aryl-pyrazoles / B. C. Hamper, L. L. McDermott; applicant Monsanto Company. - № 08/476,794. filed. 07.07.95; publ. 07.10.97. <http://www.uspto.gov/>
103. Pat. WO 2005044804 A1. Method for the production of fluoromethyl-substituted pyrazoles / Lantsch R., Pazenoh S., Memmel F.; applicant Bayer Cropscience GHBH; filed. 19.10.04; publ. 19.05.05. <http://patentscope.wipo.int/>
104. Markovskii L. N. Application of dialkylaminosulfur trifluorides in the synthesis of fluoroorganic compounds / L. Markovskii, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov // *Synthesys*. - 1973. - № 12. - P. 787-789.
105. Middleton U. J. New fluorinating reagents. Dialkylaminesulfur fluorides/ U. J. Middleton // *J. Org. Chem.* - 1975. - Vol.40, № 5. - P. 574-578.
106. Pat. EP 1637532 A1. Fused pyrimidine derivative / T. Nakajima, K. Ueno, Y. Nomoto [et al.]; applicant Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. - № 20040729197; filed. 23.04.04; publ. 22.03.06. <https://data.epo.org/>
107. Pat. EP 1903045 A1. Pyrazolopyrimidine derivative / T. Kashiwagi, J. Takamuro, Y. Watakabe [et al.]; applicant Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. - № PCT/JP2006/310828; filed. 24.05.06; publ. 26.03.08. <https://data.epo.org/>
108. Gilbert A. M. Pyrazolopyrimidine-2,4-dione Sulfonamides: Novel and Selective Calcitonin Inducers / A. M. Gilbert, S. Caltabiano, F. E. Koehu [et al.] // *J. Med. Chem.* - 2002. - Vol. 45, № 11. - P 2342-2345.
109. Lenzi O. 2-Phenylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one as a new scaffold to obtain potent and selective human A3 adenosine receptor antagonists: new insights into the receptor antagonist recognition// O. Lenzi, V. Colotta, D. Catarzi [et al.] // *J. Med. Chem.*- 2009.-Vol. 52, № 23.- p. 7640 - 7652.
110. Baraldi P. G. Pyrrolo - and pyrazolo-[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidines as adenosine receptor antagonists / P. G. Baraldi, G. Saponaro, M. A. Tabrizi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 20, № 2. - P. 1046-1059.

111. Medza G. Fluorescence emission properties of 8-aza analogues of caffeine, theophylline, and related N-alkyl xanthines / G. Medza, J. Wierzchowski, B. Kierdaszuk [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. - Vol. 17, № 6. - P. 2585-2591.
112. Hirota K. Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XL. Synthesis of 7-Substituted Pyrimido [5, 4-d] pyrimidines / K. Hirota, Y. Yamada, T. Asao [et al.] // *Chem. and Pharm. Bull.* – 1981. - Vol. 29, № 10. - P. 3060-3063.
113. Zhang F. 6-(Diazomethyl)-1,3-bis(methoxymethyl)uracil, Synthesis and Transformation into Annulated Pyrimidinediones / F. Zhang, A. Kulesza, S. Rani [et al.] // *Helv. Chim. Acta* – 2008. - Vol. 91, № 7. - P. 1201-1218.
114. Robins R. Potential Purine Antagonists. II. Synthesis of Some 7- and 5,7-Substituted Pyrazolo[4,3-d]pyrimidines / R. Robins, F. W. Furcht, A. D. Grauet [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. - Vol. 78, № 11. - P. 2418-2422.
115. Papesh V. Isomeric Pyrazolo[4,3-d]pyrimidinediones / V. Papesh, R. M. Dodson // *J. Org. Chem.* – 1965. - Vol. 30, № 1. - P. 199-203.
116. Ramasamy K. S. Solid-phase Parallel Synthesis of 4-β-D-Ribofuranosylpyrazolo[4,3-d]pyrimidine Nucleosides / K. S. Ramasamy, R. B. Amador, Q. Habib [et al.] // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* – 2005. - Vol. 24, № 10-12. - P. 1947-1970.
117. Long R. A. Derivatives of the new ring system pyrazolo[4,3-*d*]-v-triazine and the synthesis of 5,7-disubstituted 3-methylpyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines and 5,7-disubstituted 3-methylpyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine 6-oxides which are structurally related to the nucleoside antibiotics formycin and formycin B / R. A. Long, J. F. Gerster, L. B. Townsend // *J. Het. Chem.* – 1970. - Vol. 7, № 4. - P. 863-869.
118. Brady T. Synthesis of novel 2,3-substituted-2,4-dihydro-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diones / T. Brady, K. Vu, J. R. Barber [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2009. - Vol. 50, № 46. - P. 6223-6227.
119. Weinstock J. Notes- A Modified Curtius Reaction / J. Weinstock // *J. Org. Chem.* – 1961. - Vol. 26, № 9. - P. 3511-3511.

120. Menozzi G. 4H-thieno[3,4-c]pyrazole derivatives with antiinflammatory, analgesic, antipyretic and platelet antiaggregating activities. / G. Menozzi, L. Mosti, P. Shenone [et al.] // *Formaco.* – 1992. - Vol. 47, № 12. - P. 1495-1511.
121. Pat. WO 1997021682 A1. 3-pyrazolecarboxamide derivatives having cannabinoid receptor affinity / F. Barth, P. Casellas, J. Millan [et al.]; applicant F. Barth; - № PCT/FR1996/001953; filed. 06.12.96; publ. 19.06.97. <http://patentscope.wipo.int/>
122. Li Z. 2-Phenyl-5,6-dihydro-2*H*-thieno[3,2-*c*]pyrazol-3-ol derivatives as new inhibitors of bacterial cell wall biosynthesis / Z. Li, G. D. Francisco, W. Hu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. - Vol. 13, № 15. - P. 2591-2594.
123. Bauer V. J. Synthesis, alkylation, and oxidation of thieno[3,4-*c*]- and -[3,2-*c*] pyrazoles / V. J. Bauer, R.P. Williams, S.R. Safir // *J. Med. Chem.* – 1971. - Vol. 14, № 5. - P. 454-456.
124. Chou T. S. A novel route to the preparation of pyrazole analogs of *o*-xylylene / T. S. Chou, R.C. Chang // *J. Org. Chem.* – 1993. - Vol. 58, № 2. - P. 493-496.
125. Chou T. S. Synthesis and Reactions of N-Substituted Pyrazolo-3-sulfolenes / T. S. Chou, R.C. Chang // *Heterocycles.* – 1993. - Vol. 36, № 12. - P. 2839-2850.
126. Baraldi P. G. A Mild One-Pot Synthesis of Thieno[3,4-*c*]pyrazoles and Their Conversion into Pyrazole Analogs of *o*-Quinodimethane / P. G. Baraldi, H. El-Kashef, S. Manfredini [et al.] // *Synthesis.* – 1998. - № 9. - P. 1331-1334.
127. Potts K. T. Nonclassical heterocycles. II. Thieno[3,4-*c*]pyrazole system / K. T. Potts, D. McKeough // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. - Vol. 96, № 13. - P. 4276-4279.
128. Kagabu S. Preparative Method for 4-Aryl- and 4-Alkyl-2-thiolenones / S. Kagabu, I. Kaku // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1993. - Vol. 57, № 11. - P. 1899-1901.
129. Jones R.G. The Synthesis of Some Amines and Amino Acids Containing the Pyrazole Nucleus / R.G. Jones // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. - Vol. 71, № 12. - P. 3994-4000.

130. Братенко М.К. 4-Функциональнозамещённые 3-гетерилпиразолы. XV.3-Арил(гетерил)-1-фенил-4-пиразолилметиламины и гетерокумулены на их основе / Братенко М.К., Панимарчук О.И., Мельниченко Н.В., Вовк М.В. // Журн.Орган.Хим. – 2005. - Т. 41, № 2. - С. 247-241.
131. Perez M.E. Queasy method for the N-alkylation of amides, carbamates, ureas and azoles. Reactivity of 4-chloromethylpyrazoles with weak nucleophiles under neutral conditions / M.E. Perez, B. Paloma // Heterocycles. – 2003. - Vol. 60, № 1. - P. 167-175.
132. Братенко М.К. 4-Функциональнозамещённые 3-гетерилнитразолы. IX.3-Арил(гетерил)-4-тиоло(тоцианато, изотиоцианато)метилпиразолы / М. К Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Журн.Орган.Хим. - 2002. - Vol. 38, № 4. - С. 622-626.
133. Братенко М.К. 4-Функциональнозамещённые 3-гетерилпиразолы. VIII.3-Арил(гетерил)-4-окси(хлор)метилпиразолы / М. К Братенко, В. О. Черноус, М. В. Вовк // Журн.Орган.Хим. - 2002. - Vol. 38, № 3. - С. 432-435.
134. Lee H.J. Isoindol-1,3-dione and isoindol-1-one derivatives with high binding affinity to β -amyloid fibrils / H. J. Lee, S. J. Lim, S. J. Oh [et al.] // Bioorg.Med.Chem Lett. – 2008. - Vol. 18, № 5. - P. 1628-1631.
135. Couture A. Preparation of poly and diversely substituted N-alkylated and free-NH Isoindolin-1-ones / A. Couture, E. Deriou, M. Lambin [et al.] // Synthesis. – 2007. - № 9. - P. 1434-1437.
136. Norman M. H. Effect of linking bridge modifications on the antipsychotic profile of some phthalimide and isoindolinone derivatives / M. H. Norman, D. J. Minick, G. C. Rigdon // J.Med.Chem. – 1996. - Vol. 39, № 1. - P. 149-157.
137. New J. S. Synthesis of the 5H-pyrrolo[2,1-a]-isoindole ring with 1,3-dipolar cycloaddition reactions / J. S. New, J. P. Yevich // J.Heterocyclic Chem. – 1984. - Vol. 21, № 5. - P. 1355-1360.

138. Malek F. Pyrazolone tripods synthesis and cation binding properties / F. Malek, A. Ramdani, S. Radi // *J.Chem.Res.* – 2004. - Vol. 2004, № 9. - P. 640-641.
139. Ho T. L. Tandem Organic Reactions / T. L. Ho. - Wiley, New York, 1992. - 265 p.
140. Tietze L. F. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future / L. F. Tietze, U. Beifuss // *Angew. Chem.* – 1993. - Vol. 32, № 2. - P. 131-163.
141. Tietze L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L. F. Tietze // *Chem. Rev.* – 1996. - Vol. 96, № 1. - P. 115-136.
142. Литвинов В. П. Каскадная гетероциклизация в синтезе производных тиофена и его конденсированных аналогов / В. П. Литвинов // *Рос. Хим. Журн.* - 2005. - Т. 49, № 6. - С. 11-20.
143. Liu Y. Tandem reactions initiated by copper-catalyzed cross-coupling: A new strategy towards heterocycle synthesis / Y. Liu, J. P. Wan // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. - Vol. 9, № 20. - P. 6873-6894.
144. Ivachtchenko A. V. Solution Phase Parallel Synthesis of Substituted 3-Phenylsulfonyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]quinazolines: Selective Serotonin 5-HT₆ Receptor Antagonists / A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva [et al.] // *J. Comb. Chem.* – 2010. - Vol. 12, № 4. - P. 445-452.
145. Pokhodylo N. T. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,5-a]quinazolinones / N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. - Vol. 47, № 2. - P. 415-420.
146. Lee K. Development of improved inhibitors of wall teichoic acid biosynthesis with potent activity against *Staphylococcus aureus* / K. Lee, J. Campbell, J. G. Swoboda [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. - Vol. 20, № 5. - P. 1767-1770.
147. Lauria A. Pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine: a new ring system through Dimroth rearrangement / A. Lauria, J. Abbate, C. Patella [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. - Vol. 49, № 35. - P. 5125-5128.

148. Biagi G. New chiral inhibitors of induced platelet aggregation: the enantiomeric specificity of (R)- and (S)-methyl and ethyl esters of 1-(4-[(1-hydroxycarbonyl)-ethoxy]-benzyl)-1H-1,2,3-triazole as a tool for determining their biological target / G. Biagi, L. Giorgi, O. Livi [et al.] // *Farmaco.* – 1996. - Vol. 51, № 12. - P. 761-766.
149. Jamieson C. Structure based evolution of a novel series of positive modulators of the AMPA receptor / C. Jamieson, J. K. F. Maclean, C. I. Brown [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. - Vol. 21, № 2. - P. 805-811.
150. Elkody M. Modified Acidic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs as Dual Inhibitors of mPGES-1 and 5-LOX / M. Elkody, R. Nieb, M. A. Schaible [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. - Vol. 55, № 20. - P. 8958-8962.
151. Pat. US 20090197866 A1. Pyrazolylbenzimidazole derivatives, compositions containing them and use thereof / M.-P. Cherrier, E. Pormantier, H. Minoux [et al.]; applicant Aventis Pharma S. A. - № 12/338,176; filed. 18.12.08; publ. 06.08.09. <http://www.uspto.gov/>
152. Pat. WO 2005037797 A1. Substituted pyrazole urea compounds for the treatment of inflammation / M. Clare, T. R. Fletcher, B. C. Homper [et al.]; applicant M. Clare; - № PCT/IB2004/003388; filed. 15.10.04; publ. 28.04.05. <http://patentscope.wipo.int//>
153. Pat. WO 2007056155 A1. Heterocyclic compounds as tyrosine kinase modulators / A. V. Anikin, V. R. Gantla, V. E. Gregor [et al.]; applicant Chembridge Res Lab Inc.; - № PCT/US2006/042982; filed. 02.11.06; publ. 18.05.07. <http://patentscope.wipo.int//>
154. Pat. US 5849779. Pyrazole derivatives and their pharmaceutical use / K. Hirota, H. Sajiki, Y. Isobe [et al.]; applicant Japan Energy Corporation. - № 08/864,076; filed. 28.05.97; publ. 15.12.98. <http://www.uspto.gov/> .
155. Brase S. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds / S. Brase, C. Gil, K. Knepper [et al.] // *Angew. Chem.* – 2005. - Vol. 44, № 33. - P. 5188-5240.

156. Boulahjar R. Novel Tetrahydropyrido[1,2-a]isoindolone Derivatives (Valmerins): Potent Cyclin-Dependent Kinase/Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors with Antiproliferative Activities and Antitumor Effects in Human Tumor Xenografts / R. Boulahjar, A. Ouach, C. Matteo [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. - Vol. 55, № 22. - P. 9589-9606.
157. Neidlein R. Synthesis of 3-Amino-6-dimethylamino-4-oxopyrazolo[3,4-*d*] [1,3]oxazine Derivatives / R. Neidlein, Z. Sui // *Synthesis* – 1991. - № 8. - P. 658-660.
158. Szabo G. Chemical and biological investigation of cyclopropyl containing diaryl-pyrazole-3-carboxamides as novel and potent cannabinoid type 1 receptor antagonists / G. Szabo, B. Varga, D. Payer-Lengyel [et al.] // *J. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 52, № 14. - P. 4329-4337.
159. Wu C.-H. Discovery of 2-[5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-1H-pyrazol-3-yl]-1,5,5-trimethyl-1,5-dihydroimidazol-4-thione (BPR-890) via an active metabolite. A novel, potent and selective cannabinoid-1 receptor inverse agonist with high antibesity efficacy in DIO mice / C.-H. Wu, M.-S. Hung, J.-S. Song, [et al.] // *J. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 52, № 14. - P. 4496-4510.
160. Dow R. L. Discovery of 2-(2-chlorophenyl)-7-(2,2-difluoropropyl)-6,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-*f*][1,4-]oxazepin-8-(5H)-one (PF 514273), a novel, bicyclic lactam-based cannabinoid-1 receptor antagonist for the treatment of obesity / R. L. Dow, P.A. Carpono, J. R. Hadcock [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. - Vol. 52, № 9. - P. 2652-2655.
161. Porten J. Tetrahydroisoguinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective BCL-2 inhibitors / J. Porten, A. Payne, B. de Candole [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. - Vol. 19, № 1. - P. 230-233.
162. Dressen D. Preparation and optimization of a series of 3-carboxamido-5-phenacylaminopyrazole bradykinin B1 receptor antagonist / D. Dressen, A. W. Garofalo, J. Hawkinson [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2007. - Vol. 50, № 21. - P. 5161 – 5167.

163. Collota V. Novel potent and highly selective human A₃ adenosine receptor antagonists belonging to the 1-amido-2-arylpyrazolo[3,4-c]quinoline series: molecular docking analysis and pharmacological studies / V. Colotta, F. Capelli, O. Lenzi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. - Vol. 17, № 1. - P. 401-410.
164. Lenzi O. Synthesis, structure-affinity relationships, and molecular modeling studies of novel pyrazolo[3,4-c]quinoline derivatives as adenosine receptor antagonists / O. Lenzi, V. Collota, D. Catazi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. - Vol. 19, № 11. - P. 3757-3768.
165. Thomas J. B. The amide linker in nonpeptide neurotensin receptor ligands plays a key role in calcium signaling at the neurotensin receptor type 2 / J. B. Thomas, A. M. Giddings, S. Olepu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. - Vol. 25, № 10. - P. 2060-2064.
166. Toche R. B. Synthesis of Pyrazolopyridine 3-Carboxylates by Friedlander Condensation / R. B. Toche, D. C. Bhavsar, M. A. Kazi [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. - Vol. 47, № 2. - P. 287-291.
167. Hosoya M. Comparative inhibitory effects of ribavirin, pyrazofurin and EICAR on measles (SSPE) virus replication in vitro and in vivo / M. Hosoya, Y. Honda, I. Ishii [et al.] // *Antiviral Research.* – 1995. - Vol. 26, № 3. - P. A351-A355.
168. Buchanan J. G. C-Nucleoside studies-15. Synthesis of 3-β-arabinofuranosylpyrazoles and the D-arabinofuranosyl analogue of formycin / J. G. Buchanan, D. Smith, R. H. Wightman [et al.] // *Tetrahedron.* – 1984. - Vol. 40, № 1. - P. 119-123.
169. Ergenc N. Studies on azopyrazole derivatives / N. Ergenc, B. Durgun, G. Otuk [et al.] // *Pharmazie.* – 1992. - Vol. 47, № 7. - P. 495-498.
170. Saharia G. S. Studies in heterocyclic compounds. Part VI. Synthesis and antibacterial activity of some 3,5-diaryl-4-N-substituted (p-sulfamoylphenylazo)-pyrazoles / G. S. Saharia, H. R. Sharma // *Indian J. Pharm.* – 1975. - Vol. 37, № 6. - P. 147-150.

171. Pat. US 3682956 A. Substituted 3-(5-nitro-2-furyl)-pyrazoles / G. A. Howarth, W. Hoyle; applicant G. A. Howarth. - № 3830926; filed. 04.06.70; publ. 08.08.72. <http://www.uspto.gov/> .
172. Cecchi L. Pyrrolnitrin analogues. IX. Synthesis and biological activity of 1-tolyl-3-nitrophenyl-5-methylpyrazole-4-carboxylic acids and 1-tolyl-3-methyl-5-nitrophenylpyrazole-4-carboxylic acids / L. Cecchi, F. Melani, G. Palazzino [et al.] // *Farmaco*. – 1984. - Vol. 39, № 10. - P. 888-900.
173. Akbas E. Antibacterial and antifungal activities of new pyrazolo-[3,4-d]pyridazin derivatives / E. Akbas, I. Berber // *Eur.J.Med.Chem.* – 2005. - Vol. 40, № 4. - P. 401-405.
174. Soliman F.S.G. Polysubstituted pyrazoles. 2. Sulfonamido phenylhydrazono-2-pyrazolin-4-ones and sulfonamido phenylazopyrazoles as potential anticancer agents / F.S.G. Soliman, R. Shafic // *Pharmazie*. – 1975. - Vol. 30, № 7. - P. 436-439.
175. Rostom S.A.F. Polysubstituted pyrazoles. Part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring system. A novel class of potential antitumor and anti HCV agents / S.A.F. Romstom, M. A. Shalaby, M. A. El-Demelawi // *Eur.J. Med.Chem.* – 2003. - Vol. 38, № 11-12. - P. 959-974.
176. Pat. WO 2001064651 A1. 3-thiomethylpyrazoles as pesticides / A. W. Scribner, T. Wu; applicant Aventis Cropscience Sa; - № 2001/002306; filed. 01.03.01; publ. 07.09.01. <http://patentscope.wipo.int//>
177. Pat. 0911329 A1. 3-Substituted arylpyrazole derivatives / T. Wu; applicant Rhone-Poulenc AG. - № 19980118417; filed. 29.09.98; publ. 28.04.99. <https://data.epo.org/>
178. Cole L. M. Action of phenylpyrazole insecticides at the GABA-gated chloride channel / L. M. Cole, R. A. Nicholson, J.E. Casida // *Pestic. Biochem.Physiol.* – 1993. - Vol. 46, № 1. - P. 47-54.
179. Fonseca V. A. The Human Side of *Diabetes Care* / L. M. Cole, R. A. Nicholson, J.E. Casida // *Diabetes Care*. – 2009. - Vol. 32, № 1. - P. 13–61.

180. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – 3-е изд., переработанное и дополненное / Н. Т. Старкова. - Санкт-Петербург: Питер, 2002. - 576 с.
181. Ярош О.К. «Гіпоенергетичний синдром» як перспектива медикаментозних шляхів профілактики та лікування гіпертонії, діабету, атеросклерозу та ожиріння, що основані на нових поглядах їх етіопатогенезу та взаємозв'язку / О.К. Ярош // Тези доп. IV національного з'їзду фармакологів України. Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. - № 5(24). – С. 390-392.
182. Ярош О.К. Діабет – нові погляди на механізми його розвитку та перспективи пошуку медикаментозної терапії та профілактики / О.К. Ярош // Тези доп. IV національного з'їзду фармакологів України. Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. - № 5(24). – С. 392-393.
183. Ikeda H. Discovery of The Thiazolidinediones Class and its Distinct Futures. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes. Opportunities Offered by the Thiazolidinediones / H. Ikeda // 36 th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. Report. – 2000. – P. 3.
184. Александров А. А. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени» / А. А. Александров, С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская, [и др.] // Лечащий врач. – 2012. - № 11. – С. 23-27.
185. Inzucchi S.E. Oral Antigiperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes / S. E. Inzucchi // Journ. Amer. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 287, №3. – P. 360-372.
186. Mannuci E. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta analysis of randomized clinical trials / E. Mannuci, M. Monami, C. Lamonna [et al.] // Diabets Obes Metabolites. – 2008. – Vol. 10, № 12. – P. 1221-1235.
187. Kumar V. Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance / V. Kumar, K. Kaur, G.K. Gupta [et al.] // Eur. Journ. Med. Chem. – 2013. - Vol. 69. - P. 735-753.

188. Kumar H. Pyrazole scaffold : a remarkable tool in the development of anticancer agents / H. Kumar, D. Saini, S. Jain, M. Jain // *Eur. Journ. Med. Chem.* – 2013. - Vol.70. - P. 248-258.
189. Mendgen T. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry / C. Steuer, C.D. Klein // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 743–753.
190. Tomašić T. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation / T. Tomašić, L.P. Mašić // *Expert Opin. Drug Discovery.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 549–560.
191. Hassan A. A. Chemistry and heterocyclization of thiosemicarbazones / A. A. Hassan, A. M. Shawky, H. S. Shehata // *J. of Heteroc. Chem.* - 2012. - Vol. 49, № 1. - P. 21-37.
192. Holla B. S. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents / B. S. Holla, K. V. Malini, B. S. Rao [et al.] // *Europ. J. of Med. Chem.* - 2003. - Vol. 38, № 3. - P. 313-318.
193. Cukurovali A. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring / A. Cukurovali, I. Yilmaz, S. Gur [et al.] // *Europ. J. of Med. Chem.* - 2006. - Vol. 41, № 2. - P. 201-207.
194. Neokhoritis C. G. Dimethyl Acetylenedicarboxylate: A Versatile Tool in Organic Synthesis / C. G. Neokhoritis, T. Zagdanes-Tzitzikas, J. Stefaniodu-Stefonotou // *Synthesis.* - 2014. - № 5. - P. 537-585.
195. Hassan A. A. Formation of 5-alkylidenepyrazol-4(1H)-ones and 3-amino-6-aryl-5-cyanopyridazine-4-carboxylates from arenealdehyde thiosemicarbazones and unsaturated 1,2-diesters / A. A. Hassan, H. S. Shehata, D. Dopp // *J. of Chem. Res.* - 2008. - Vol. 2008, № 12. - P. 725-730.
196. Benmohammed A. Synthesis of Novel Highly Functionalized 4-Thiazolidinone Derivatives from 4-Phenyl-3-thiosemicarbazones / A. Benmohammed, O. Khoumeri, A. Diafri [et al.] // *Molecules.* - 2014. - Vol. 19, № 3. - P. 3068-3083.

197. Loev B. Hantzschtype dihydropyridine hypotensive agents / B. Loev, M. Goodman, K. Snader [et al.] // *J. Med. Chem.* - 1974. - Vol. 17, № 9. - P. 956-965.
198. Bossert F. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists / F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinder [et al.] // *Angew Chem.* - 1981. - Vol. 20, № 9. - P. 762-765.
199. Klusa V. Cerebrocrast neuroprotectant cognition enhancer / V. Klusa // *Drugs Future.* - 1995. - Vol. 20, № 2. - P. 135-136.
200. Sausins S. A. Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions / S. A. Sausins, G. Duburs // *Heterocycles.* - 1988. - Vol. 27, № 1. - P. 269-289.
201. Godfraind T. Calcium antagonism and calcium entry blockade / T. Godfraind, R. Miller, M. Wibo // *Pharmacol. Rev.* - 1986. - Vol. 38, № 4. - P. 321-416.
202. Saini A. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines / A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu // *J. Scientific Ind. Research.* - 2008. - Vol. 67, № 2. - P. 95-111.
203. Atwal K. S. Dihydropyridine calcium channel blockers. 3,3-Carbomoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyridinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents / Atwal K. S., Swanson B. N., Unger S. E. [et al.] // *J. Med. Chem.* - 1991. - Vol. 34, № 2. - P. 806-811.
204. Kappe C. O. Recent Advances in the Biginelly dihydropyrimidine synthesis. New tricks from olddog / C. O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* - 2000. - Vol. 33, № 12. - P. 879-888.
205. Bluckbum C. Identification and characterization of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones as inhibitors of the fatty acid transporter FaTP4 / C. Bluckbum, B. Gnan, J. Brown // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2006. - Vol. 16, № 3. - P. 3504-3509.
206. Prakash O. Synthesis and antimicrobial evaluation of new 1,4-dihydro-4-pyrazolylpyridines and 4-pyrazolylpyridines / O. Prakash, K. Hussein, R. Kumar // *Org. Med. Chem. Lett.* - 2011. - Vol. 1, № 5. - P. 1-7.

207. Trivedi A. R. Synthesis and biological evaluation of some novel N-aryl-1,4-dihydropyridines as potential antitubercular agents / A. R. Trivedi, D. K. Dodiya, B. H. Dholariya [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2011. - Vol. 21, № 18. - P. 5181-5183.
208. Салтанов А. Г. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України у 2010 р / А. Г. Салтанов, М. К. Хайзей, В. Ф. Марієвський // *Укр. Мед. Журн.* - 2011. - Vol. 4, № 84. - С.124-128.
209. Салтанов А. Г. Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва / А. Г. Салтанов, В. Ф. Марієвський, О. І. Поліщук [та ін.] // *Хірургія України.* - 2009. - Vol. 1, № 29. - P. 30-35.
210. Салтанов А. Г. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України в 2009 році / А. Г. Салтанов, В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // *Експерим. і клін. мед.* - 2010. - Vol. 3, № 48. - P. 137-142.
211. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva - Drugs* / M.D. Mashkovskii. - Moscow, Novaya Volna, 2000, Vol. 2. - 295 p.
212. Кушнір О. В. Синтез, мембраностабілізуюча та бактерицидна активність катіоногенних похідних 4-арил-5-метоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2-ону / О. В. Кушнір, В. В. Караван, І. П. Бурденюк, Н. В. Мельниченко, М. В. Вовк // *Укр. хім. журн.* - 2011. - Т. 77, № 2. - С.120-126.
213. Jamieson C. Structure based evolution of a novel series of positive modulators of the AMPA receptor / C. Jamieson, J. K. F. Maclean, C. I. Brown [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2011. - Vol. 21, № 2. - P. 805-811.
214. Pat. WO 200537797. Substituted pyrazole urea compounds for the treatment of inflammation / M. Clare, T. R. Fletcher, B. C. Hamper [et al.]; applicant M. Clare. - № PCT/IB2004/003388; filed. 15.10.04; publ. 28.04.05. <http://patentscope.wipo.int/>

215. Мещишен И. Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додефония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И. Ф. Мещишен. - Дис. докт. биол. наук .- Черновцы, 1991. - 254 с.