

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ЭНЕРГЕТИКИ

(наименование института полностью)

Центр медицинской химии

(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Медицинская и фармацевтическая химия

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

на тему Современные методы синтеза пиразолов

Студент

И.А. Коляда

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., доцент А.А. Голованов

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2020

Аннотация

Выпускная квалификационная работа изложена на 52 страницах, содержит 2 рисунка, 9 таблиц и 43 схемы. В список литературы входит 51 источник, среди которых 45 иностранных.

Целью данной работы является изучение методов синтеза пиразолов, применяемых в настоящее время, и описание биологической активности соединений, содержащих пиразольный скаффолд.

Объектами исследования являются производные пиразола.

Предмет исследования – методы синтеза и биологическая активность производных пиразола.

Были изучены реакции циклоконденсации производных гидразина с 1,3-дифункциональными системами, применяемые за последние 15 лет. В качестве 1,3-дифункциональных систем использовались α,β -ненасыщенные ацетиленовые кетоны, винилкетоны и кетоны, содержащие уходящую группу при двойной связи.

Изучен синтез производных пиразола и описаны противоопухолевая, антимикробная, противовирусная, противовоспалительная и анальгетическая активности соединений, содержащих пиразольный скаффолд.

Пиразол определен как перспективный скаффолд в разработке лекарственных средств в виду своей высокой биологической активности.

Abstract

The title of the graduation work is “Modern ways for synthesis of pyrazoles”. This work is aimed at study of modern ways for synthesis of pyrazoles.

The aim of the work is to study the pyrazoles synthesis ways used currently and to evaluate of the biological activity of compounds containing a pyrazole scaffold.

The graduation work consists of an introduction, 2 chapters, a conclusion, an explanatory note on 52 pages, list of 51 references, including 45 foreign sources. The text of the work contains 2 figures, 9 tables and 43 schemes.

The object of the graduation work is derivatives of pyrazole.

The subject of the graduation work is the ways for synthesis of pyrazoles.

The first chapter is devoted to the study of cyclocondensation reactions of hydrazine and its derivatives on 1,3-difunctional systems. α,β -unsaturated acetylenic ketones, vinyl ketones and vinyl ketones having a leaving group are used as 1,3-difunctional systems.

The second part describes the synthesis of pyrazoles and antitumor, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and analgesic activity of its derivatives.

Cyclocondensation reactions have been studied as a simple and effective method for the synthesis of pyrazole derivatives. Compounds containing a pyrazole scaffold showed high antitumor, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and analgesic activity. The results of the analysis showed that pyrazole is a promising scaffold in drug development in view of its high biological activity.

Содержание

Введение.....	7
1 Пиразолы.....	8
1.1 Синтез пиразолов.....	9
1.1.1 Взаимодействие ацетиленовых кетонов с гидразинами.....	9
1.1.2 Взаимодействие винилкетонсв с гидразинами.....	17
1.1.3 Взаимодействие винилкетонсв, содержащих уходящую группу, с гидразинами.....	25
2 Биологическая активность производных пиразола.....	29
2.1 Противоопухолеваая активность.....	29
2.2 Антимикробная активность.....	34
2.3 Противовирусная активность.....	38
2.4 Противовоспалительная и анальгетическая активности.....	42
Заключение.....	46
Список используемой литературы.....	47

Принятые сокращения

В данной работе используются сокращения, соответствующие следующим определениям:

THF	Тетрагидрофуран
TFA	Трифторуксусная кислота
DMSO	Диметилсульфоксид
DCM	Дихлорметан
MW	Микроволновое облучение
FABP	Белки, связывающие жирные кислоты
PPA	Полифосфорная кислота
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
<i>p</i> -TSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
CDK	Циклинзависимая киназа
TBAB	Бромид тетрабутиламмония
MIC	Минимальная ингибирующая активность
(<i>S</i>)-DHPA	(<i>S</i>)-дигидроксипрогестерона ацетофенид
CCK8	Cell Counting Kit-8
CPE	Цитопатический эффект
PITC	Фенилизотиоционат
A549	Карцинома легкого
MCF-7	Аденокарцинома молочной железы
H460	Немелкоклеточный рак легкого
SI	Селективный индекс
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования

Phe	Фенилаланин
Lys	Лизин
Leu	Лейцин
Asp	Аспарагин
MCC	Минимальная цитотоксическая концентрация
THD-Dipp	1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)гексагидро- 2 <i>H</i> -1,3-дiazепин-2-илиден
Tf	Трифлат
HSV	Вирус простого герпеса
VV	Вирус коровьей оспы
VSV	Вирус везикулярного стоматита
HSV-1 TK-KOS ACV ^r	Тимидинкиназо-дефицитный вирус простого герпеса типа 1
CV	Вирус Коксаки
RSV	Респираторно-синцитиальный вирус
PI	Вирус парагриппа
RV	Реовирус
SV	Вирус Синдбис
PTV	Вирус Пунта-Торо
[bmim][PF6]	Гексафторфосфат 1-бутил-3-метилимидазолия
ODCB	<i>o</i> -дихлорбензол

Введение

Разработка новых эффективных лекарственных средств является важной задачей в медицинской химии. Как правило, большая часть препаратов на рынке, используемых в настоящее время, создана на основе гетероциклических соединений. Особое место среди них уделяется пиразолу в следствие его проявления биологической активности широкого спектра. Поэтому пиразолы являются важными строительными блоками в создании новых эффективных лекарственных средств.

Цель работы – изучение методов получения производных пиразолов, используемых в настоящее время.

Для достижения поставленной цели предстоит выполнить следующие задачи:

- проанализировать научные исследования по синтезу производных пиразола за последние 15 лет;
- систематизировать изученный материал;
- изучить биологическую активность производных пиразола.

1 Пиразолы

Пиразол – органическое соединение с формулой $C_3H_4N_2$. Представляет собой пятичленную циклическую структуру, состоящую из трех атомов углерода и двух атомов азота в соседних положениях. Бесцветное кристаллическое вещество с высокой температурой кипения ($T_{\text{кип}}=460$ К), хорошо растворяется в воде. В природе производные пиразола почти не встречаются, в настоящее время их получают только синтетическим путем.

Впервые с особенностями пиразолов столкнулся немецкий химик Людвиг Кнорр. В 1883 году он обнаружил, что производное пиразола оказывает жаропонижающее действие. Долгое время считалось, что пиразол нельзя получить в природе. Но в 1954 году японец Косуге и др. выделили первое производное пиразола, 3-нонилпиразол из *Hauttuynia Cordata*, растения семейства *Piperaceae* [1]. Долгое время в природе не было обнаружено производных пиразола, пока в 1959 году из семян арбуза не был выведен β -(1-пиразолил)-аланин [2].

Пиразолы обладают широким спектром биологической активности, поэтому они играют большую роль в медицинской химии. К действию пиразолов можно отнести противогрибковое, противомикробное, противосудорожное, противотуберкулезное, противовоспалительное, противоопухолевое и противовирусное [3].

Многие производные пиразола применяются в медицине в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как антипирин **1**, метамизол **2**, аминофеназон **3**, фенилбутазон **4** (схема 1) [4].

Пиразолы нашли применение в качестве бифункциональных лигандов для металлокомплексного катализа [5,6], а также являются строительными блоками для фармацевтических и сельскохозяйственных разработок. Соединения, содержащие пиразольный фрагмент, используются в лечении онкологических заболеваний как ингибиторы протеинкиназ [7].

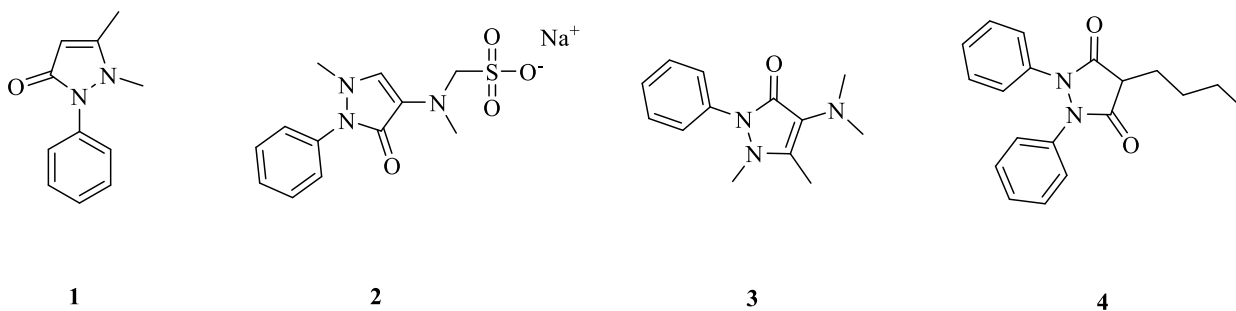


Схема 1 – Нестероидные противовоспалительные препараты на основе пиразола

1.1 Синтез пиразолов

К методам синтеза пиразолов, применяемым в настоящее время, можно отнести два типа реакций: реакции циклоконденсации производных гидразина с 1,3-дифункциональными системами и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

В связи с наличием большого объема литературы по получению пиразолов в данном обзоре были рассмотрены реакции циклоконденсации, в основе которых лежит взаимодействие α,β -ненасыщенных ацетиленовых **5**, виниловых **6** и содержащих уходящую группу при двойной связи X **7**, кетонов с гидразинами (схема 2).

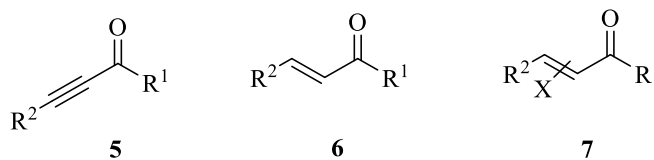


Схема 2 – Используемые субстраты в реакциях циклоконденсации

1.1.1 Взаимодействие ацетиленовых кетонов с гидразинами

Реакции ацетиленовых кетонов с гидразинами приводят к образованию двух региоизомеров. Общий механизм реакций представлен на схеме 3.

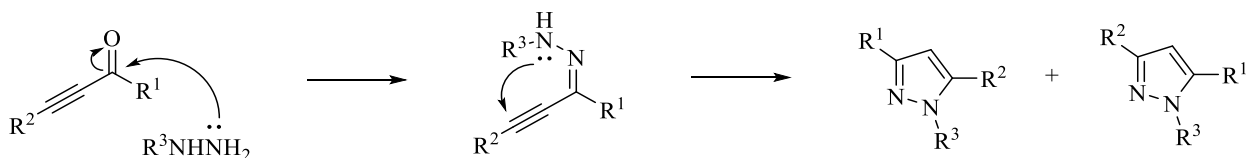
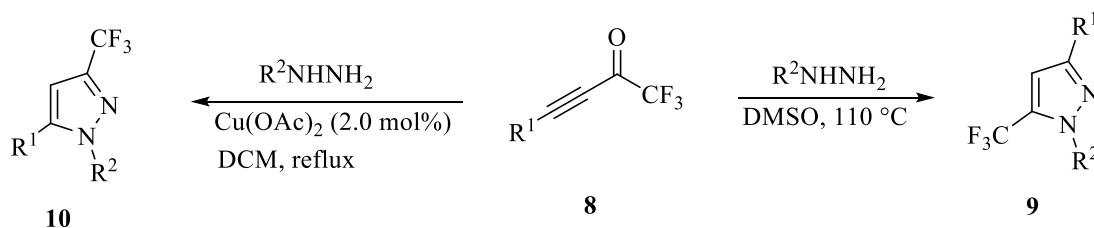


Схема 3 – Механизм взаимодействия ацетиленовых кетонов с гидразинами

Производные 3- и 5-трифторметилпиразола используются в фармакологии в следствие своей высокой биологической активности [8]. Региоселективный синтез пиразолов **9** проводили путем конденсации кетона **8** с гидразинами в DMSO при 110 °С (схема 4).

Селективность и выходы продуктов (до 95%) зависят от условий реакции: использование $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в качестве катализатора в дихлорметане дает продукт **10** [9].



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{TMS}, n\text{-Bu}, \text{PhMe}$
 $\text{R}^2 = t\text{-Bu}, \text{Ar}$

Схема 4 – Синтез соединений **9** и **10**

С более селективным образованием продукта реакция проходит при комнатной температуре в течение 2 дней, после чего смесь нагревают при 85 °С в *p*-TSA 4 часа (схема 5). В ходе реакции образуются замещенные 5-трифторметилпиразолы **12 a-g** с выходами 83-92%.

Сообщается, что DMSO обеспечивает строго контролируемое образование 5- CF_3 -пиразола **12a**. Таким образом, на первом этапе исследования была продемонстрирована возможность контролировать региоселективность реакции (образование 3- CF_3 -пиразолов или 5- CF_3 -пиразолов) путем правильного подбора растворителя [10].

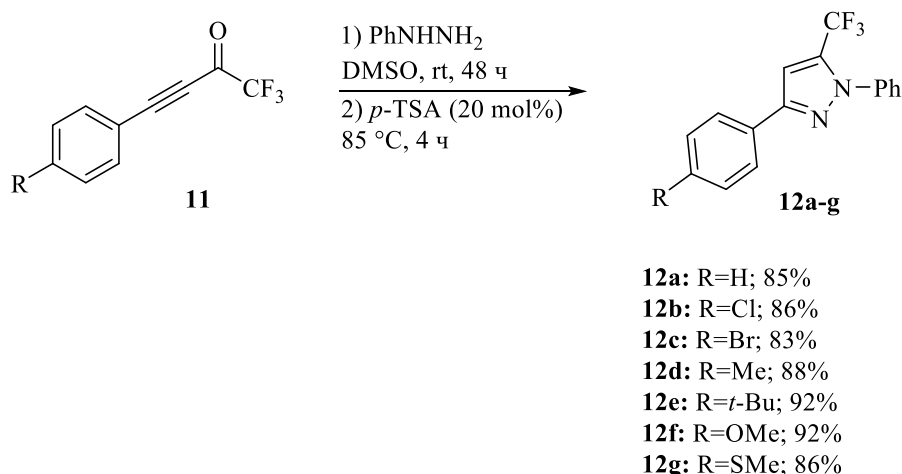


Схема 5 – Синтез соединений 12a-g

Алкенилтрифторметилкетон **13**, реагируя с фенилгидразином в отсутствие основания дает пиразол **14** (схема 6). Реакция протекает в течение 24 часов в растворе MeCN:H₂O при комнатной температуре с выходом продукта 70% [11].

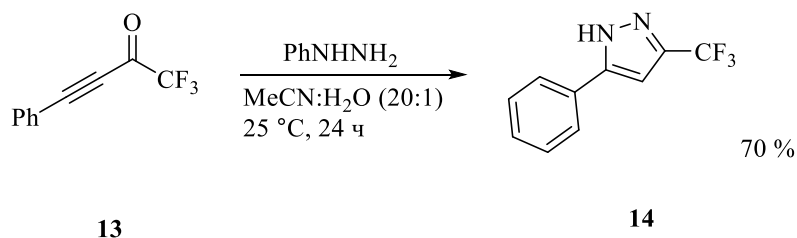


Схема 6 – Синтез соединения 14

Взаимодействие CF₃-замещенных кетонов **8** с фенилгидразином исследовали в разных растворителях при температурах 60-80°C (схема 7) [12]. Результаты показали, что использование (THD-Dipp)AuOTf в качестве катализатора способствует эффективному присоединению фенилгидразина к кетону.

Выбор растворителя сильно влияет на селективность реакции. Наибольший выход, как и селективность, наблюдались при использовании MeCl₃ в качестве растворителя. Соотношение образовавшихся пиразолов равно 98:2. При проведении реакции в 1,4-диоксане селективность сохранялась, но выход уменьшался.

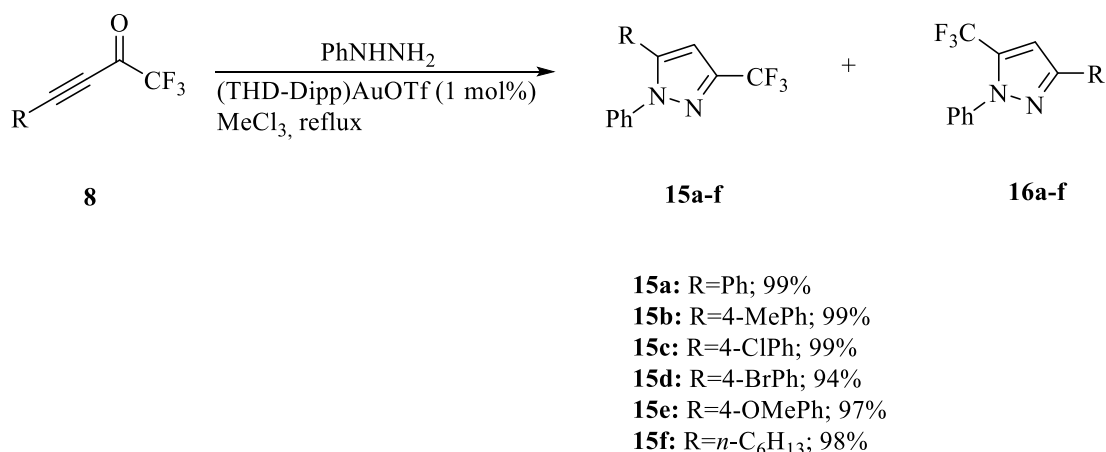


Схема 7 – Синтез соединений 15a-f и 16a-f

Был предложен новый метод синтеза 1,3,5-тризамещенных пиразолов на основе BF₃K-кетонов **17** [13]. В ходе конденсации карбонильного соединения с гидразингидратом в этаноле образовались пиразолы **18a-d** с высокими выходами (схема 8).

Достоинством данной реакции является ее протекание в мягких условиях - перемешивание раствора при комнатной температуре в течение 2 часов.

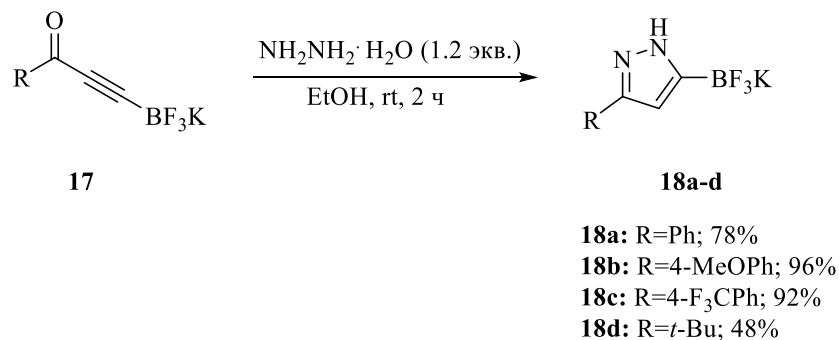
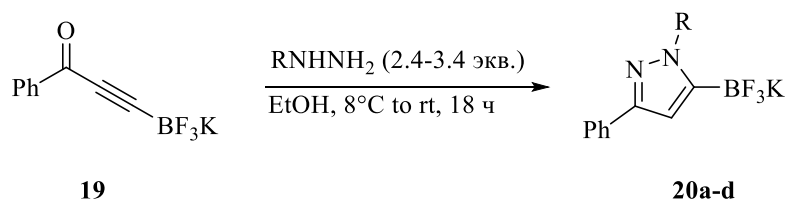


Схема 8 – Синтез соединений 18a-d

Реакцию проводили в других условиях [14]. Используя в качестве нуклеофильного агента замещенные гидразины при 0 °С и медленно повышая температуру до комнатной в течение 18 часов, можно получить *N*-замещенные пиразолы **20a-d** с выходами, близкими к количественному (схема 9).

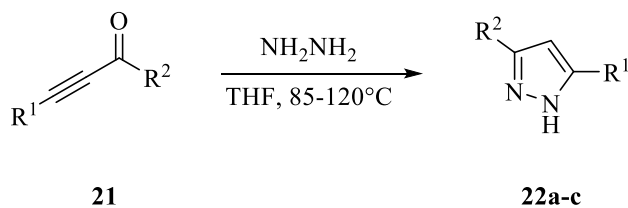


20a: R=H; 93%
20b: R=CH₂C(CH₃)CH₂; 98%
20c: R=CH₂CH₂OH; 98%
20d: R=CH₂CH₂CN; 77%

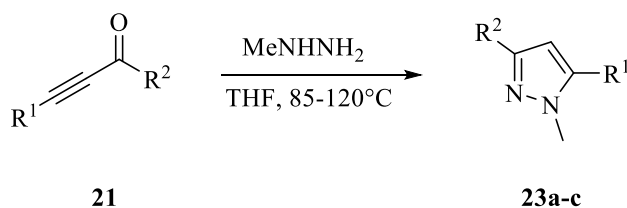
Схема 9 – Синтез соединений 20a-d

Циклизация инонов **21** с использованием гидразина или метилгидразина привела к соединениям **22a-c** и **23a-c** соответственно (схема 10). Выход продуктов составил 72-95% [15].

Данный подход позволяет удобно ввести фторалкильный фрагмент в кольцо гетероциклического соединения для сборки структур биологически активных молекул.



22a: R¹=MeOTBS; R²=CHF₂; 95%
22b: R¹=MeOTBS; R²=CHFMe; 92%
22c: R¹=EtOTBS; R²=CHF₂; 93%



23a: R¹=MeOTBS; R²=CF₃; 86%
23b: R¹=MeOTBS; R²=CF₂Me; 92%
23c: R¹=MeOTBS; R²=CF₂Br; 72%

Схема 10 – Синтез соединений 22a-c и 23a-c

Был предложен путь к получению 4-йодзамещенных пиразолов **26** [16]. Исходный ацетиленовый кетон **24** вступал в реакцию с гидразидом с получением промежуточного дегидропиразола **25**, который далее претерпевал йодирование. В качестве йодсодержащего агента использовался монохлорид йода. Реакция протекала с выходом 95% (схема 11).

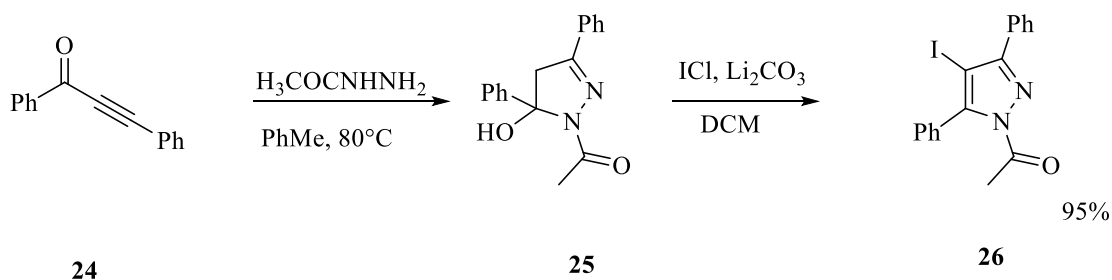
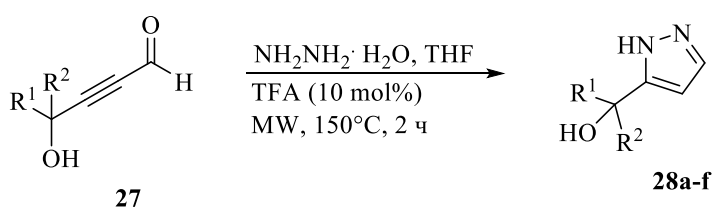


Схема 11 – Синтез соединения **26**

В качестве карбонильных соединений можно использовать и альдегиды [17]. Так, при обработке γ -гидроксиалкиналей **27** гидразингидратом в THF при 150°C в течение 2 часов и с использованием микроволнового облучения получают замещенные пиразолы **28a-f** с высокими выходами (схема 12). В качестве катализатора используется TFA.



- 28a:** R¹=Me; R²=Me; 76%
- 28b:** R¹=Me; R²=Et; 74%
- 28c:** R¹=Me; R²=Pr; 83%
- 28d:** R¹=Me; R²=Hexyl; 82%
- 28e:** R¹=Et; R²=2-Methylbutyl; 73%
- 28f:** R¹=Hexyl; R²=Hexyl; 83%

Схема 12 – Синтез соединений **28a-f**

Провели реакцию сложного эфира **29** с фенилгидразином и арилхлоридом **30** в DCM и в присутствии Et₃N. Смесь кипятили 6 часов с получением соединений **31a-h** (Схема 13) [18].

Как выяснилось, использование арилхлорида **30** приводило к грязному продукту, поэтому реакцию провели с использованием фумарилхлорида **32**. Реакция протекала гладко в DCM при комнатной температуре (схема 14). Спустя 5 часов образовывались пиразолы **33a-b** с высокими выходами: 71% и 75% соответственно.

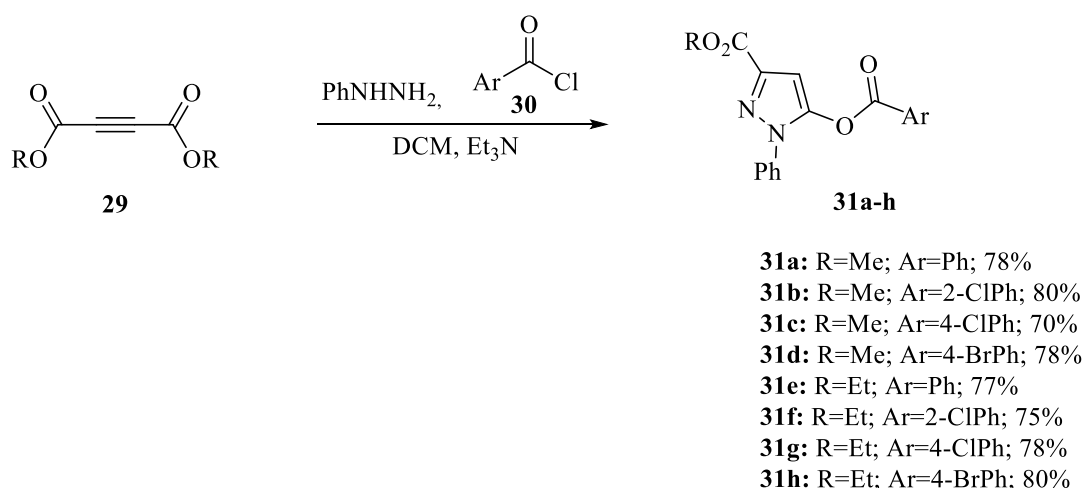


Схема 13 – Синтез соединений **31a-h**

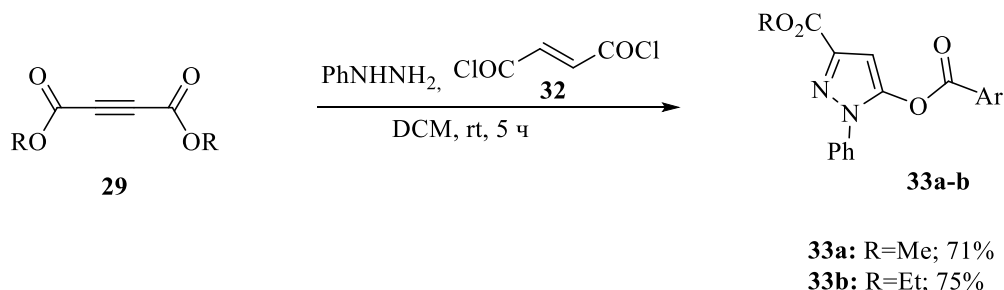


Схема 14 – Синтез соединений **33a-b**

Среди доступных методов синтеза использование катализаторов на основе глины выделяется благодаря их универсальным свойствам [19]. Использование монтмориллонита К-10 привело к образованию продукта **35** с выходом 99% [20]. Реакция протекала в отсутствие растворителя и с использованием микроволнового облучения в течение 10 минут (схема 15).

Для синтеза пиразола **38** был получен гидразон **37** путем конденсации альдегида **36** с фенилгидразином [21]. Реакцию проводили в отсутствие растворителя при 80°C в течение 5 часов. Далее полученный гидразон

зациклизовали. При использовании 0.15 экв. CuI и 1 экв. Et₃N в ацетонитриле был получен целевой продукт **38** с выходом 72% (схема 16).

Следует отметить, что использование триэтиламина в данной реакции способствует уменьшению времени ее протекания.

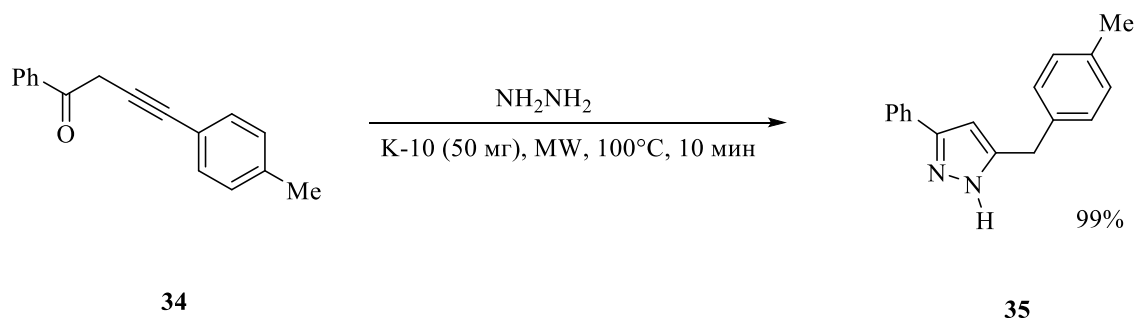


Схема 15 – Синтез соединения **35**

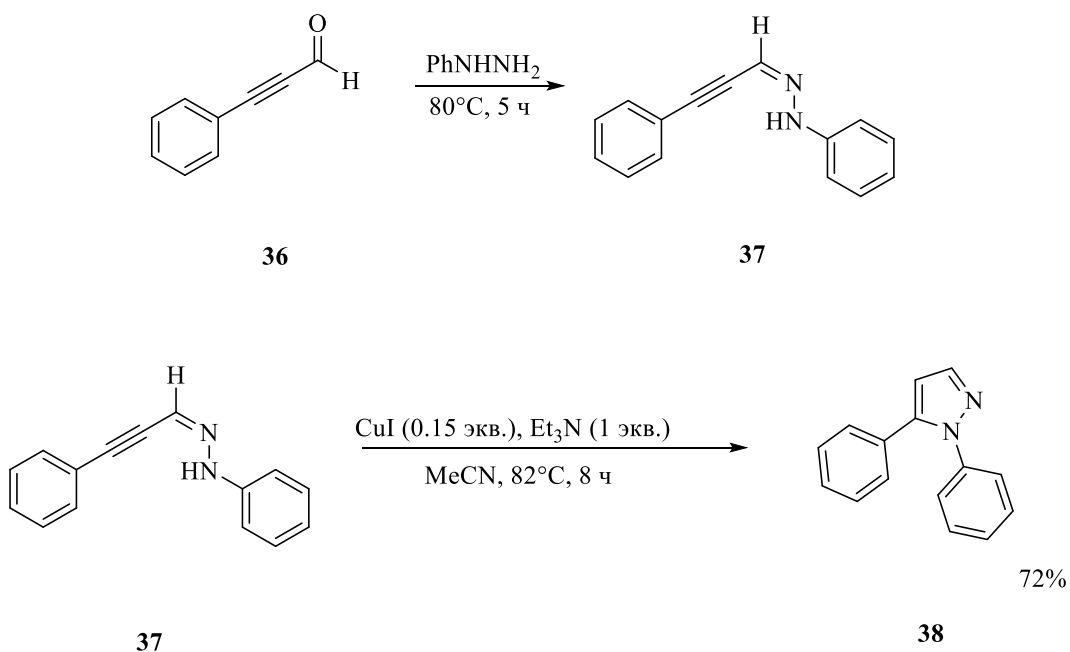


Схема 16 – Синтез соединения **38**

Использование α,β -ненасыщенных ацетиленовых кетонов в качестве субстратов позволяет селективно получать 3- или 5-замещенные пиразолы. Путем подбора растворителя или катализатора можно регулировать селективность реакций. Данный метод удобен для получения CF₃-замещенных производных пиразола.

1.1.2 Взаимодействие винилкетонов с гидразинами

Виниловые кетоны взаимодействуют с замещенными гидразинами с образованием пиразолинов, которые претерпевают последующее окисление, превращаясь в пиразолы. Общий механизм реакции представлен на схеме 17.

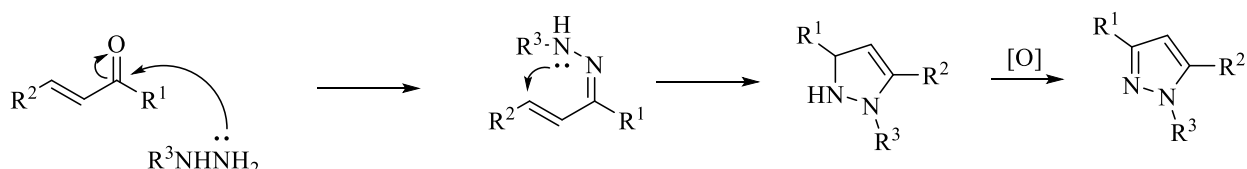
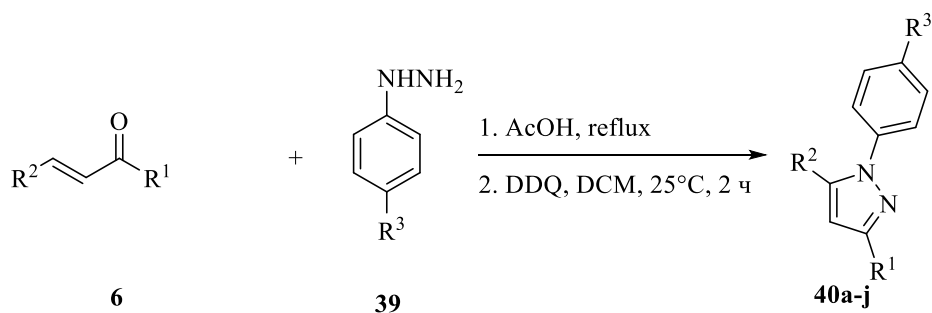


Схема 17 – Механизм взаимодействия винилкетонов с гидразинами

В работе Li и соавторов был изучен синтез фенольных производных дендримерных пиразолов [22]. Для синтеза пиразолов через окисление 2-пиразолинов, использовались разные окислители, такие как MnO_2 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$. Реакция проходила длительное время и в жестких условиях, а также образовывались побочные продукты, которые трудно отделить. Чтобы этого избежать, можно использовать DDQ, который легко отделяется от продукта и позволяет использовать мягкие условия [23].

В ходе реакции халконов **6** с замещенными гидразинами **39** в уксусной кислоте при 50-60 °С через 10 минут получили гидразоны, которые были подвергнуты окислительной циклизации с помощью DDQ в DCM при 25 °С. Через 2 часа получили пиразолы **40a-j** с хорошими выходами (схема 18).

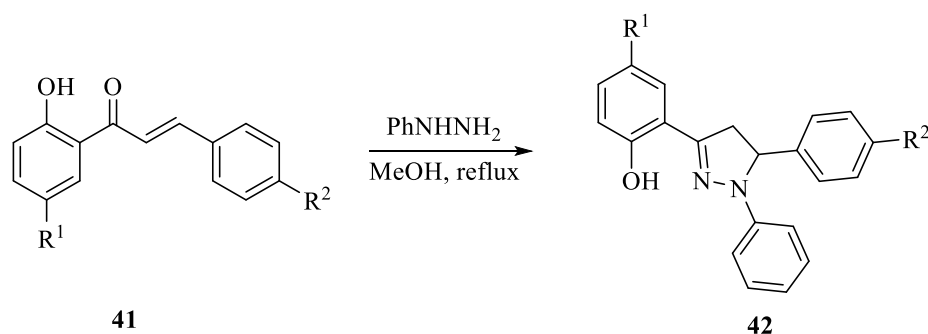
У данного метода есть свои преимущества - реакция идет быстро, и отсутствует необходимость очистки продукта.

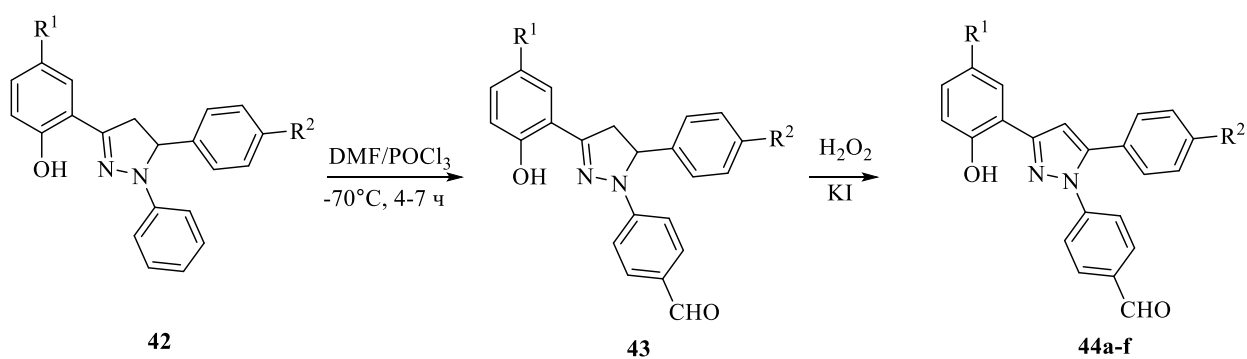


- 40a:** R¹=Ph ; R²=Ph ; R³=Ph; 65%
40b: R¹=4-BrPh ; R²=Ph ; R³=Ph; 96%
40c: R¹=Ph ; R²=4-ClPh ; R³=Ph; 69%
40d: R¹=4-NO₂Ph ; R²=Ph ; R³=Ph; 55%
40e: R¹=4-OMePh ; R²=Ph ; R³=Ph; 84%
40f: R¹=Ph ; R²=Ph ; R³=2,4-(NO₂)₂Ph; 90%
40g: R¹=Me ; R²=Ph ; R³=Ph; 68%
40h: R¹=Me ; R²=4-ClPh ; R³=Ph; 73%
40i: R¹=CH₃CH₂CH₂Ph ; R²=Ph ; R³=Ph; 94%
40j: R¹=Me ; R²=Ph ; R³=2,4-(NO₂)₂Ph; 90%

Схема 18 – Синтез соединений 40a-j

Для получения ряда новых 1-фенил-3,5-диарилпиразолинов, замещенных гидроксигруппами, в качестве исходных соединений использовали синтезированные заранее 1-фенил-3,5-диарилпиразолины **42**, которые при взаимодействии с DMF/POCl₃-аддуктом превращались в соответствующие 4-(4,5-дигидро-3,5-диарилпиразол-1-ил)-бензальдегиды **43** с высокими выходами [24]. Полученные пиразолины окислили до соответствующих пиразолов **44a-f** в присутствии йода с выходами 86-91% (схема 19).



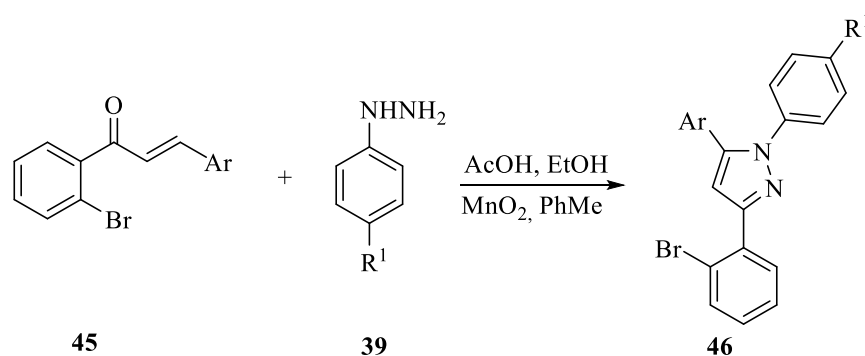


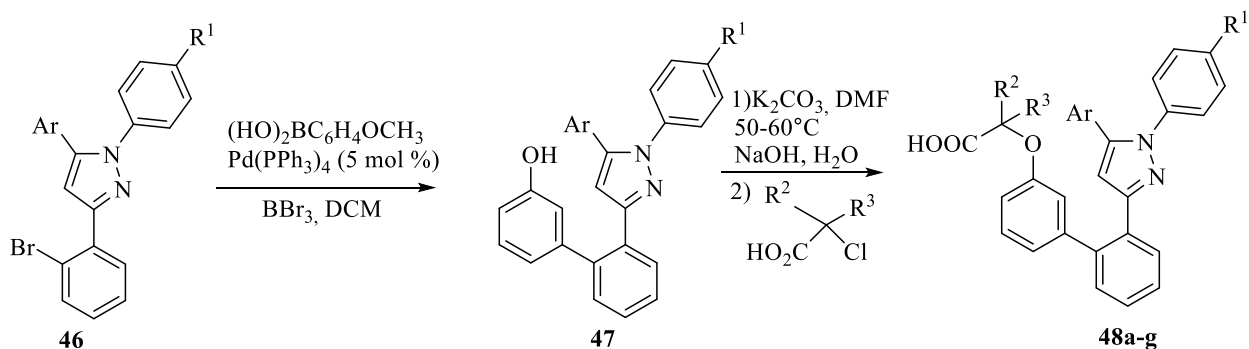
44a: R¹=H; R²=H; 89%
44b: R¹=H; R²=OMe; 86%
44c: R¹=H; R²=Cl; 88%
44d: R¹=Cl; R²=H; 87%
44e: R¹=Cl; R²=OMe; 92%
44f: R¹=Cl; R²=Cl; 91%

Схема 19 – Синтез соединений 44a-f

Был разработан и синтезирован ряд замещенных пиразолов как новых ингибиторов α -FABP [25].

Посредством реакции замещенных халконов **45** с фенилгидразинами **39** в спиртово-кислой среде получили триарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолины, которые в дальнейшем были окислены до пиразолов **46** (схема 20). Из полученных пиразолов реакцией Сузуки с замещенной борной кислотой и последующими превращениями синтезировали целевые соединения **47** и **48** (85-95%).





- 48a:** R¹=H; R²=H; R³=H; Ar=Ph
48b: R¹=Cl; R²=H; R³=H; Ar=Ph
48c: R¹=Cl; R²=H; R³=H; Ar=2-Furanyl
48d: R¹=Cl; R²=H; R³=H; Ar= 2-Thienyl
48e: R¹=Cl; R²=Me; R³=H; Ar= 2-Thienyl
48f: R¹=Cl; R²=Et; R³=H; Ar= 2-Thienyl
48g: R¹=Cl; R²=Me; R³=Me; Ar= 2-Thienyl

Схема 20 – Синтез соединений 48a-g

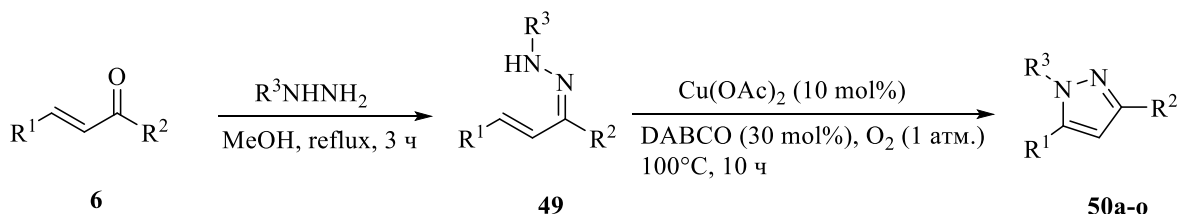
Пиразолы **50a-o** получали эффективным *one-pot* методом [26].

Реакция протекала через образование промежуточных продуктов **49**, которые после использования медного катализатора и молекулярного кислорода в качестве окислителя преобразовывались в целевые соединения (схема 21).

При добавлении DABCO наблюдались наилучшие выходы продуктов. Предполагалось, что DABCO может действовать в качестве основания и лиганда для облегчения образования продукта.

В работе [27] описан синтез ди-, три- и тетразамещенных пиразолов из α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и гидразинов через образование связи C-N без выделения промежуточных гидразонов, под действием молекулярного йода.

Соединение **51** обработали арилзамещенными гидразинами в этаноле. После чего на смесь подействовали молекулярным йодом и кипятили в течение часа, получив целевые продукты **52a-n** (схема 22).



50a: R¹=Ph; R²=Me; R³=Ts; 92%

50b: R¹=Ph; R²=Me; R³=Ph; 91%

50c: R¹=Ph; R²=Me; R³=4-OMePh; 89%

50d: R¹=Ph; R²=Me; R³=4-CNPh; 91%

50e: R¹=Ph; R²=Me; R³=4-FPh; 85%

50f: R¹=Ph; R²=Me; R³=4-BrPh; 87%

50g: R¹=Ph; R²=Me; R³=*t*-Bu; 82%

50h: R¹=Ph; R²=Ph; R³=Ph; 90%

50i: R¹=Ph; R²=Ph; R³=4-OMePh; 91%

50j: R¹=Ph; R²=Ph; R³=4-CNPh; 89%

50k: R¹=Ph; R²=Ph; R³=4-BrPh; 83%

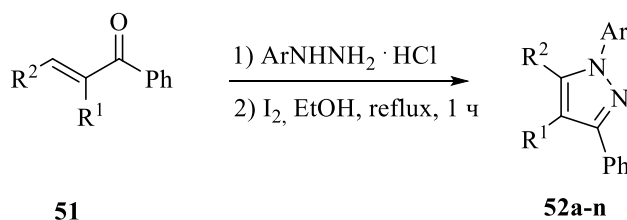
50l: R¹=Ph; R²=Ph; R³=4-CF₃Ph; 85%

50m: R¹=Ph; R²=Ph; R³=*t*-Bu; 91%

50n: R¹=Ph; R²=Ph; R³=SO₂NH₂; 82%

50o: R¹=Ph; R²=Ph; R³=CO₂H; 84%

Схема 21 – Синтез соединений 50a-o



52a: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=4-MePh; 91%

52b: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=H; 85%

52c: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=4-ClPh; 90%

52d: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=4-CF₃Ph; 96%

52e: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=4-CNPh; 93%

52f: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=2,4-Cl₂Ph; 95%

52g: R¹=H; R²=Ph; Ar=4-MePh; 95%

52h: R¹=H; R²=4-MePh; Ar=4-MePh; 90%

52i: R¹=H; R²=4-ClPh; Ar=4-MePh; 89%

52j: R¹=H; R²=2-FPh; Ar=4-MePh; 93%

52k: R¹=H; R²=3-NO₂Ph; Ar=4-MePh; 94%

52l: R¹=H; R²=Fr; Ar=4-MePh; 74%

52m: R¹=Me; R²=4-MePh; Ar=4-MePh 68%

52n: R¹=Br; R²=4-MePh; Ar=4-MePh; 71%

Схема 22 – Синтез соединений 52a-n

Реакция халкона **53** с соединением **54** дала пиразол **55** с выходом 72% (схема 23), в то время как при взаимодействии трифторметилкетона **56** с *n*-толилзамещенным гидразином **57** получили соединение **58**, известное как «Целебрекс», выход которого составил 45% (схема 24).

Отмечается, что данный подход к синтезу пиразолов можно использовать для реакций с широким спектром субстратов, чтобы получать функционализированные производные пиразолов с хорошими выходами [28].

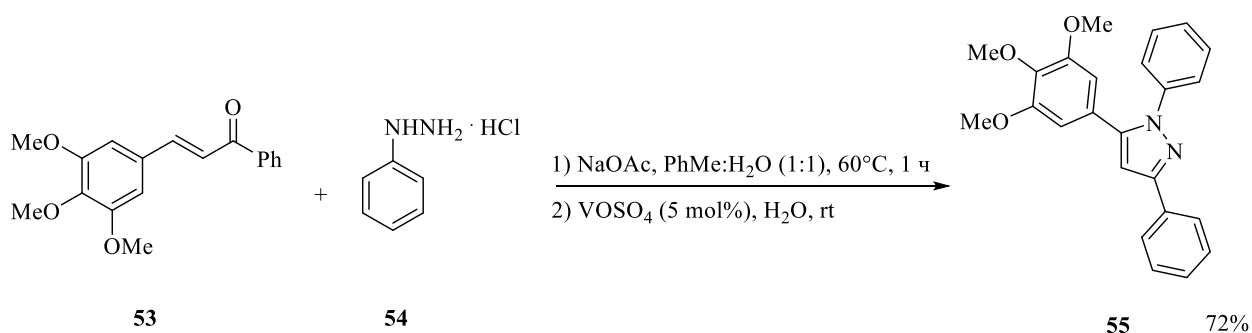


Схема 23 – Синтез соединения 55

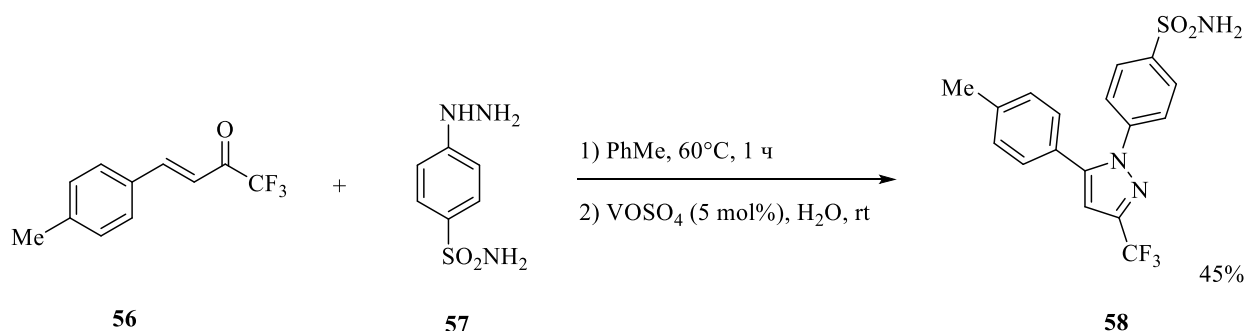


Схема 24 – Синтез соединения 58

Метод синтеза 1,3,5-замещенных пиразолов с использованием трифлатов металлов был предложен в работе [29].

Замещенные 1,2-дифенилпроп-2-ен-1-оны **59** вводили в реакцию гидразинами в этаноле (схема 25). Смесь кипятили с обратным холодильником в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (20 моль %). Пиразолин **60a** был получен с выходом 62%.

В дальнейшем, при использовании $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ удалось увеличить выход до 82%. При замене катализатора на другие ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$, *p*-TSA, AgOTf), получалась смесь продуктов **60a-n** и **61a-o**. Было определено, что $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ участвует в окислении пиразолинов **60**.

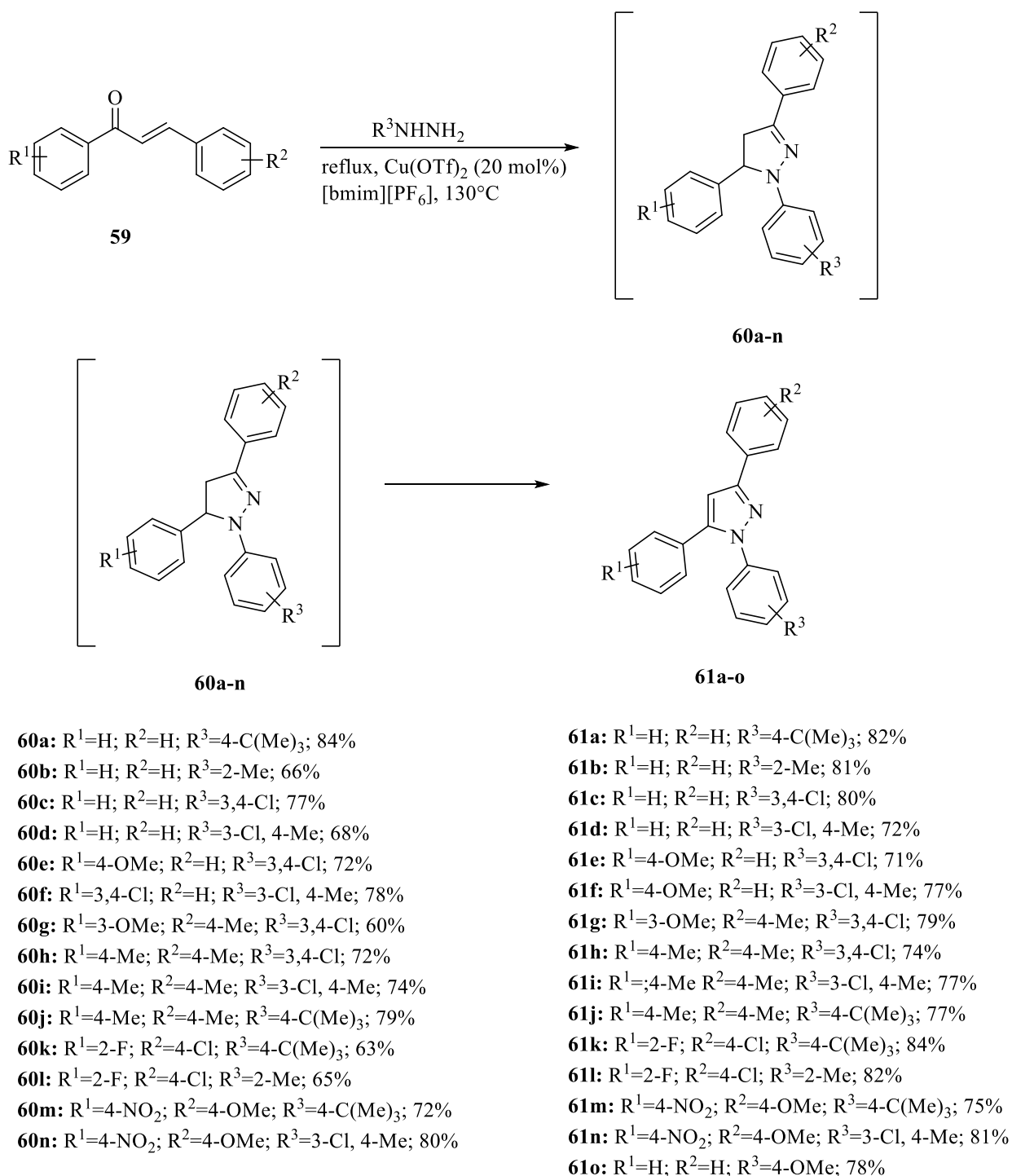


Схема 25 – Синтез соединений 61a-o

Эффективный синтез пиразолов изучался Yu и соавторами [30]. В качестве нуклеофильного агента использовался гидрохлорид *n*-хлорфенилгидразина **62**. Было выяснено, что при проведении реакции в апротонном *орто*-дихлорбензоле образовывались пиразолины, которые впоследствии претерпевали аэробное окисление в атмосфере кислорода.

Благодаря присутствию твердой кислоты происходит быстрая циклизация, в то время как палладий на угле дегидрирует пиразолины до конечных продуктов (схема 28).

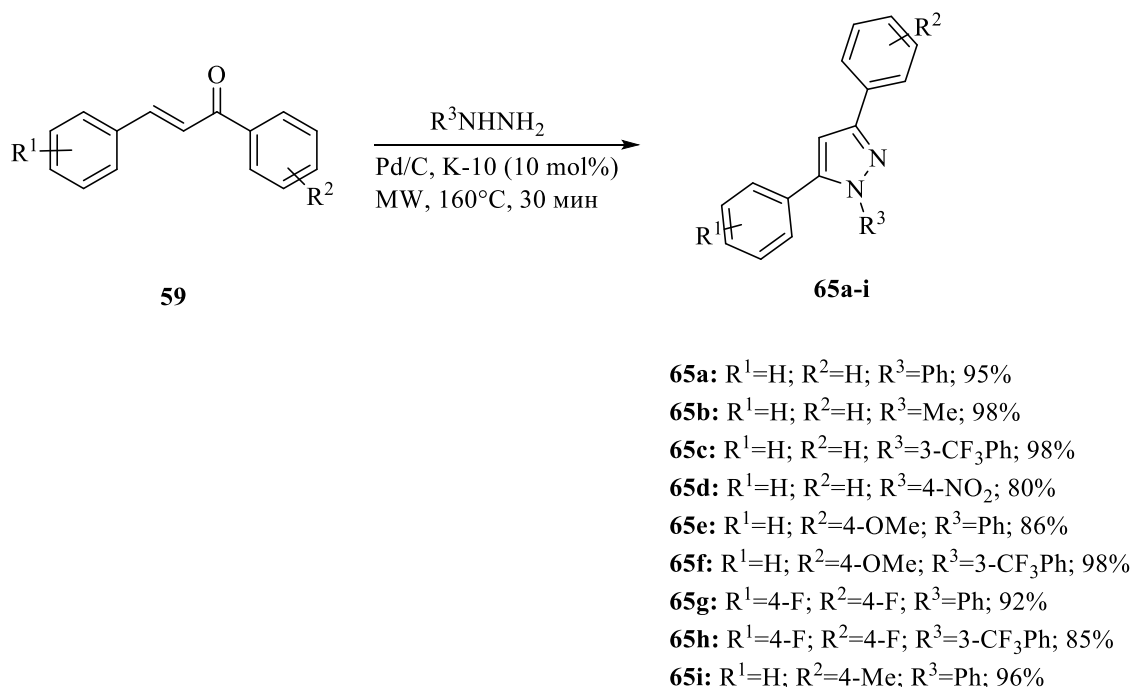


Схема 28 – Синтез соединений 65a-i

Реакции α,β -ненасыщенных винилкетонов с гидразинами позволяют легко и быстро получать функционализированные производные пиразола с высокими выходами. Выходы реакций можно повысить путем подбора окислителя или катализатора.

1.1.3 Взаимодействие винилкетонов, содержащих уходящую группу, с гидразинами

α,β -ненасыщенные винилкетоны, имеющие уходящую группу при двойной связи, взаимодействуют с производными гидразина с образованием пиразолинов, которые после удаления уходящей группы превращаются в пиразолы. Общий механизм данных реакций представлен на схеме 29.

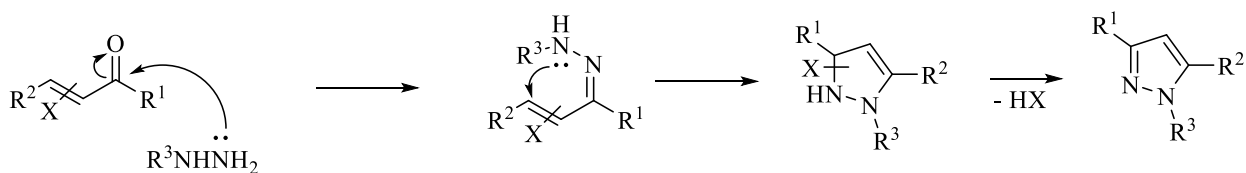
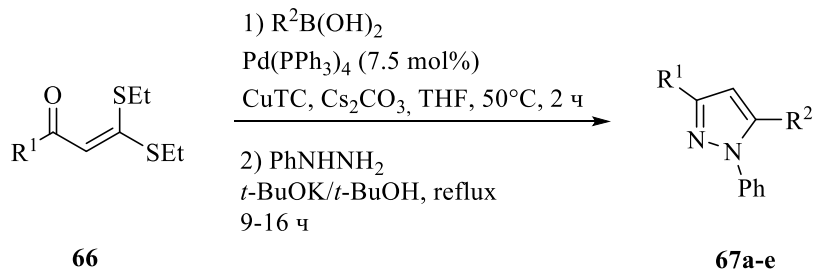


Схема 29 - Механизм взаимодействия винилкетонов, содержащих уходящую группу, с гидразинами

Для получения высокофункциональных производных пиразола **67a-e** была разработана одностадийная, двухэтапная, трехкомпонентная реакция с последовательным использованием кросс-сочетания Либескинда-Срогля и циклоконденсации [33]. После завершения первого этапа кросс-сочетания все летучие компоненты откачиваются из реакционной среды при пониженном давлении, а затем добавляется основание *t*-BuOK и новый растворитель *t*-BuOH для инициирования следующего этапа превращения (схема 30). Таким образом можно получить тризамещенные пиразолы **67a-e** с высокими выходами.



- 67a:** R¹=Me; R²=4-MeOPh; 90%
67b: R¹=Ph; R²=Ph; 85%
67c: R¹=4-ClPh; R²=4-ClPh; 89%
67d: R¹=2-Fr; R²=4-ClPh; 78%
67e: R¹=2-Tp; R²=4-ClPh; 77%

Схема 30 – Синтез соединений 67a-e

Сообщается о проведении реакции без этапа кросс-сочетания [34].

При использовании *t*-BuOK в кипящем *t*-BuOH кетон **68** циклизовался с фенилгидразином в соответствующий пиразол **69** с выходом 98% (схема 31).

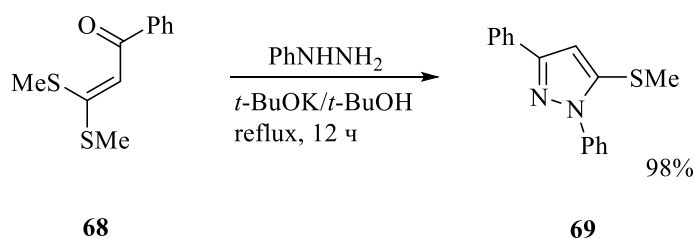


Схема 31 – Синтез соединения 69

Использование в качестве основания DABCO позволяет повысить селективность реакции, но уменьшает выход продукта [35]. Так, выход продукта циклизации соединения **70** с фенилгидразином составил 69% (схема 32).

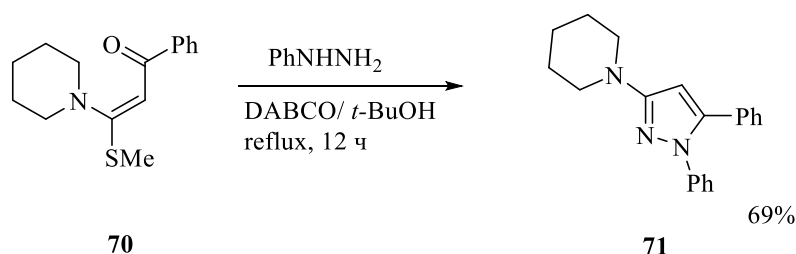


Схема 32 – Синтез соединения 71

В работе [36] был изучен метод синтеза пиразолов с использованием хлорвинилкетонс. Его суть заключается в циклизации гидразона **74**, образующегося при конденсации кетона **72** и 2,4-динитрофенилгидразина **73**. Полученный гидразон при нагревании до 100-150°C в PPA давал целевой пиразол **75** с выходом 98% (схема 33).

Данный метод позволяет варьировать строение продукта, включая введение атомов галогенов в положения 4 или 5 пиразольного кольца.

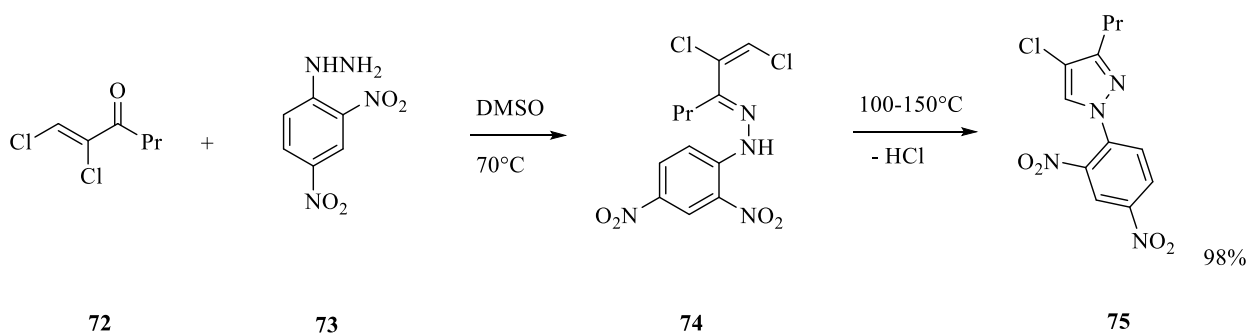
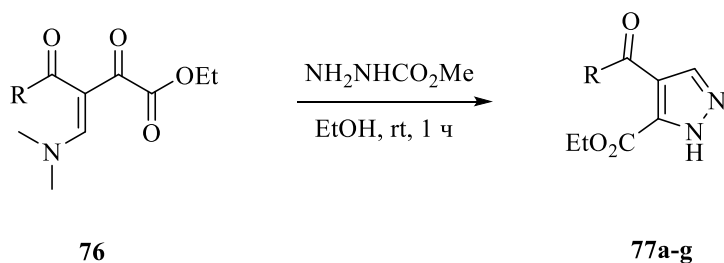


Схема 33 – Синтез соединения 75

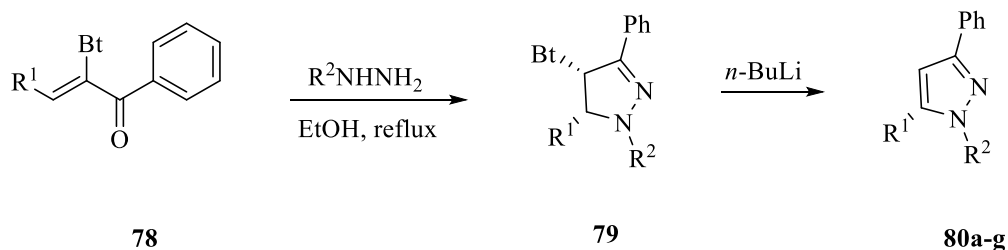
Енаминдикетоны **76** легко реагируют с карбоксиметилгидразинами в этаноле при комнатной температуре, образуя продукты **77a-g** (схема 34). Примечательно, что реакция протекает региоспецифично и с высокими выходами [37].



77a: R=Ph; 75%
77b: R=4-MeOPh; 85%
77c: R=4-ClPh; 86%
77d: R=4-FPh; 88%
77e: R=4-NO₂Ph; 94%
77f: R=Thien-2-yl; 74%
77g: R=Benzofur-2-yl; 89%

Схема 34 – Синтез соединений 77a-g

Региоселективная конденсация α -бензотриазолиленов **78** с гидразинами протекает через образование промежуточных пиразолинов **79**. Бензотриазольный заместитель удаляется под действием основания с получением пиразолов **80a-g** (схема 35) [38].



- 80a:** R¹=Ph; R²=Ph; 84%
80b: R¹=Ph; R²=Me; 51%
80c: R¹=4-MePh; R²=Ph; 81%
80d: R¹=4-MePh; R²=Me; 86%
80e: R¹=3-Py; R²=Ph; 64%
80f: R¹=*i*-Pr; R²=Ph; 60%
80g: R¹=*i*-Pr; R²=Me; 50%

Схема 35 – Синтез соединений 80a-g

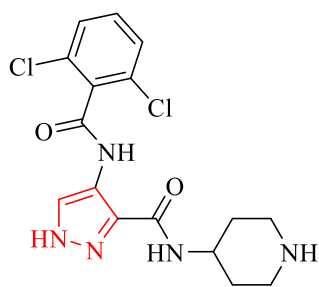
Используя в качестве субстратов α,β -ненасыщенные кетоны с уходящей группой при двойной связи, можно региоспецифично получать производные пиразола, а также вводить атомы галогенов в пиразольное кольцо.

2 Биологическая активность производных пиразола

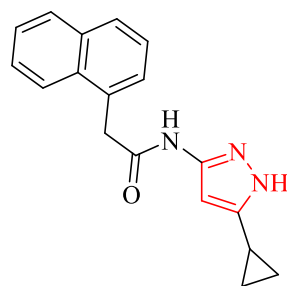
По причине проявления высокой биологической активности пиразола были описаны противоопухолевая, антимикробная, противовирусная, противовоспалительная и анальгетическая активности его производных.

2.1 Противоопухолевая активность

Разработка новых противоопухолевых терапевтических агентов является одной из фундаментальных целей в медицинской химии. Два ингибитора, использующихся в настоящее время (AT7159, PNU-292137), показанные на схеме 36, содержат в своей структуре единый пиразольный фрагмент.



AT7159



PNU-292137

Схема 36 – Противоопухолевые агенты на основе пиразола

Сообщается, что производные пиразола проявляют высокую активность и впечатляющую селективность в отношении различных CDK [39], что может говорить о высоком потенциале пиразола как скаффолда в ингибировании клеточного цикла.

Были разработаны серии новых ингибиторов CDK широкого спектра действия [40]. Соединения **86** получили посредством конденсации и циклизации замещенных ацетофенонов **81** с фенилгидразином и последующим введением карбоксильной группы в 4 положение пиразольного кольца и ее замены на SCN-группу (схема 37). Дальнейшие соединения **88-107** были синтезированы взаимодействием замещенной кислоты **86** с анилинами **87** в присутствии K_2CO_3 в DCM (схема 38). О выходах продуктов не сообщается.

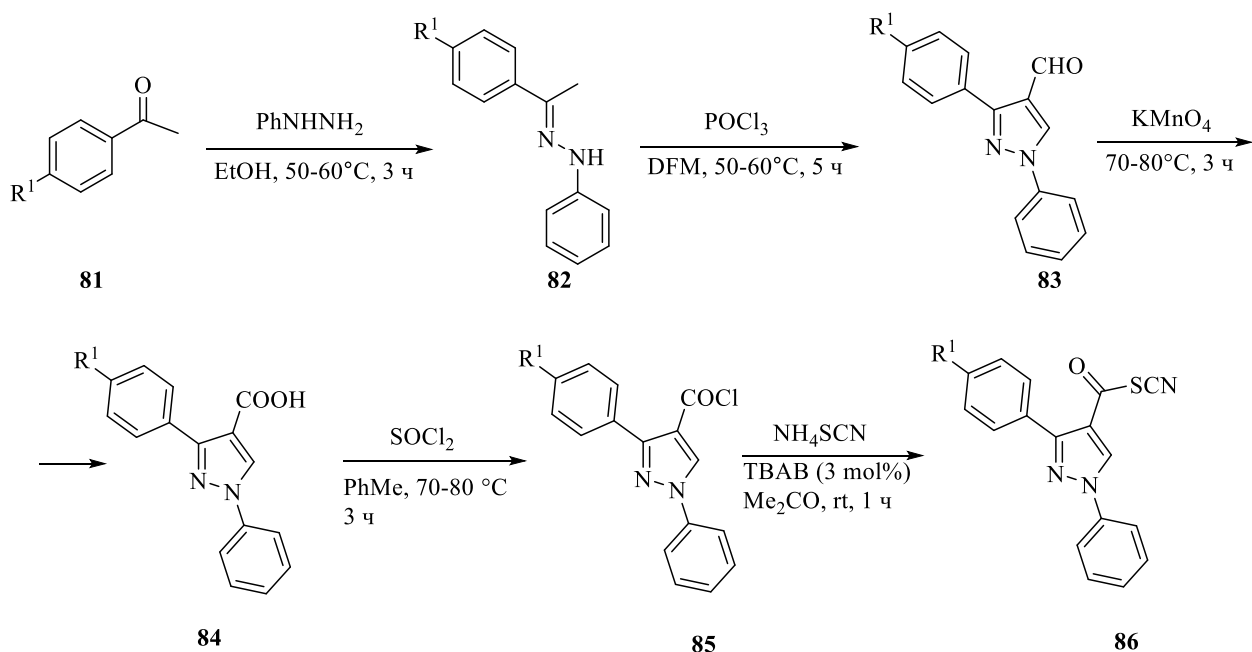
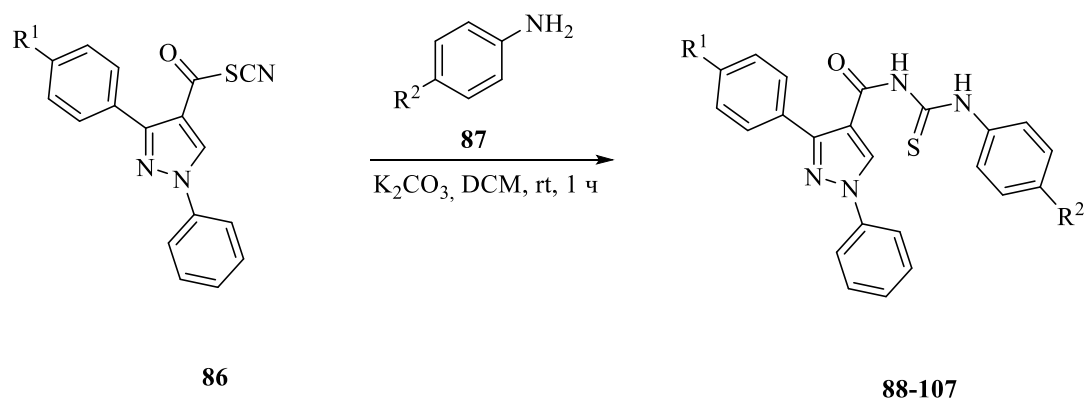


Схема 37 – Синтез соединения 86



- | | |
|--|--|
| 88: R ¹ =H; R ² =Me | 98: R ¹ =Cl; R ² =F |
| 89: R ¹ =H; R ² =OMe | 99: R ¹ =Cl; R ² =Cl |
| 90: R ¹ =H; R ² =F | 100: R ¹ =F; R ² =Me |
| 91: R ¹ =H; R ² =Cl | 101: R ¹ =F; R ² =OMe |
| 92: R ¹ =Me; R ² =Me | 102: R ¹ =F; R ² =F |
| 93: R ¹ =Me; R ² =OMe | 103: R ¹ =F; R ² =Cl |
| 94: R ¹ =Me; R ² =F | 104: R ¹ =OMe; R ² =Me |
| 95: R ¹ =Me; R ² =Cl | 105: R ¹ =OMe; R ² =OMe |
| 96: R ¹ =Cl; R ² =Me | 106: R ¹ =OMe; R ² =F |
| 97: R ¹ =Cl; R ² =OMe | 107: R ¹ =OMe; R ² =Cl |

Схема 38 – Синтез соединений 88-107

Антипролиферативную активность соединений **88-107** оценили против линий клеток A549, MCF-7 и H460 с помощью ССК8. Соединение **105** проявляло наиболее сильную биологическую активность (IC₅₀ = 2.57±0.12 нМ

для H460 и $IC_{50} = 0.75 \pm 0.03$ нМ для A549). Активность полученных соединений коррелирует с изменением их структур. Различные заместители R^2 определяют первичный порядок активности. Стоит отметить, что соединения с электронодонорными заместителями $R^2 = OMe$ - и Me - обладали наибольшей противоопухолевой активностью. Активность соединений, в зависимости от R^2 , менялась следующим образом: $OMe > Me > H > F > Cl$. Кроме того, замена заместителей R^1 при постоянных R^2 также влияла на активность соединений. Сравнение R^1 показало, что группа OMe - значительно повышала антипролиферативную активность. Предполагалось, что OMe -группа хорошо связывалась с белком-мишенью.

Чтобы проверить, могут ли полученные соединения ингибировать CDK2, провели скрининг соединений **88-107** на CDK2. Результаты показали, что соединения **93**, **97** и **105** проявили сильный ингибирующий эффект ($IC_{50} = 0.047$ нМ; 0.037 нМ и 0.025 нМ соответственно). Эти результаты показали, что антипролиферативный эффект может быть вызван частично взаимодействием соединений с белком CDK2.

Соединения **89**, **93**, **97**, **101** и **105** были оценены в качестве потенциальных ингибиторов других семи протеинкиназ: CDK1, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, EGFR и VEGFR2 (таблица 1). Данные соединения снижали по меньшей мере на один порядок ингибирование EGFR и VEGFR2 по сравнению с CDK. Кроме того, наблюдалось предпочтительное ингибирование CDK1, CDK4 и CDK6 ($IC_{50} = 25-50$ нМ). Полученные ингибиторы могли блокировать функции CDK1, CDK4 и CDK6, участвуя в процессе фазового перехода между фазами G1 и S в клеточном цикле.

Было изучено связывание соединений **105** и эталонного LZ8 с активным центром CDK2. На рисунке 1 показан молекулярный докинг соединения **105** и LZ8 с белком. На нем видно, что соединение **105** связывается с ключевыми аминокислотами Phe80, Asp86 и Lys89 одной π - и двумя водородными связями. Одна водородная связь была обеспечена нитрильной группой и Asp86, в то время как другая водородная связь была задействована в линкерах

тиомочевины и Lys89. Только одна водородная связь, состоящая из нитрила и Leu83, участвовала в связывании между соединением и активным центром. Кроме того, модель поверхности белка (рисунок 2) показала, что соединение **105** связывается с активной конформацией CDK2, занимая АТФ-связывающий карман.

Таблица 1 – Ингибирующая активность соединений 89, 93, 97, 101 и 105

Соединение	IC ₅₀ , нМ							
	CDK1	CDK2	CDK4	CDK5	CDK6	CDK7	EGFR	VEGFR2
89	610	56	42	1502	50	1876	>5000	>5000
93	584	47	40	1420	43	1788	>5000	>5000
97	571	41	40	1356	42	1645	>5000	>5000
101	569	43	39	1178	33	1642	>5000	>5000
105	522	29	35	1093	29	1423	>5000	>5000

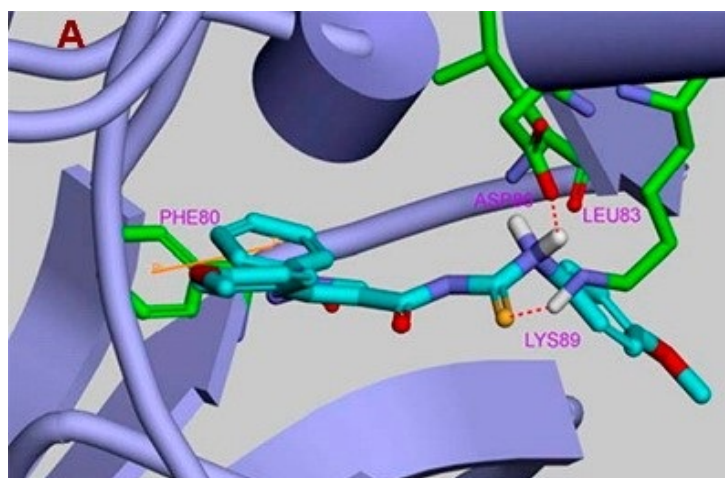


Рисунок 1 – Молекулярный докинг соединения 105 с CDK2

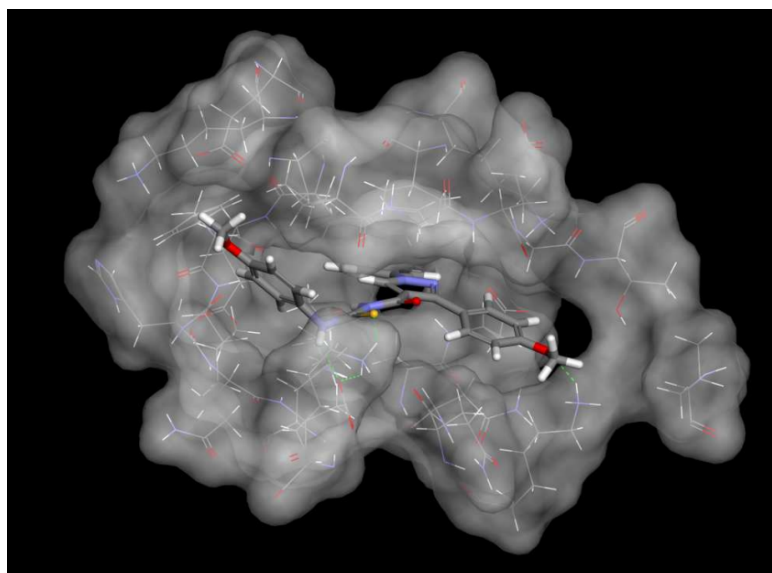


Рисунок 2 – Модель поверхности CDK2 с соединением 105

Таким образом, ингибиторы на основе пиразола позволяют селективно и эффективно ингибировать CDK 2.

2.2 Антимикробная активность

Антимикробная активность азолов хорошо изучена. Некоторые из них в настоящее время нашли клиническое применение как антимикробные препараты. Появление новых штаммов бактерий, устойчивых к данным соединениям, побуждает к разработке новых потенциальных антимикробных агентов [41]. Сообщается, что соединения, содержащие пиразольный фрагмент, активно применяются в качестве антимикробных агентов [42-44].

Были разработаны серии соединений, показавших хорошую антимикробную активность [45].

Целевые соединения **111a-e** с высокими выходами были получены конденсацией енаминонов **108** с гидразингидратом и последующим действием фенацилбромида **110** на промежуточные пиразолы **109a-k** (схема 39).

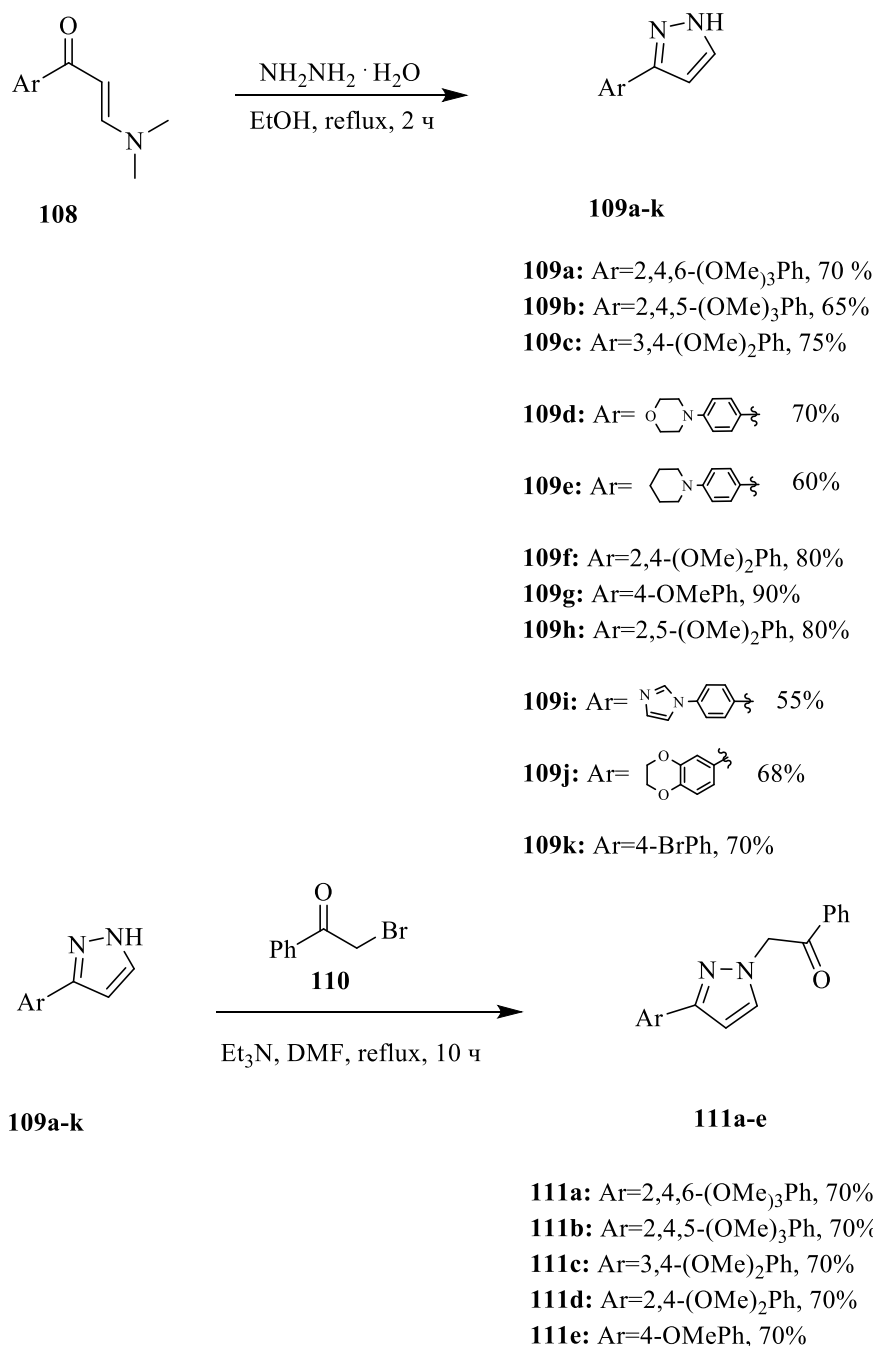


Схема 39 – Синтез соединений 109a-k и 111a-e

Антимикробную активность синтезированных соединений определяли диско-диффузионным методом. Результаты анализа представлены в таблице 2. Как видно из результатов, только три соединения (**109a**, **109f** и **109k**) показали хорошую антимикробную активность.

Далее соединения **109a**, **109f** и **109k** дополнительно оценивались на их антимикробную активность в различные моменты времени. Также рассчитали

концентрации полуингибирования IC₅₀ по сравнению с контролем через 6 часов (таблица 3). Среди этих трех активных соединений только одно соединение **109k** показало максимальную антимикробную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий через 24 часа. Было обнаружено, что все анализируемые соединения проявляли хорошую активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий в течение 6 часов, но активность была выше против грамположительных бактерий. Гентамицин показал очень хорошую антимикробную активность в отношении испытуемых соединений и не позволял расти микробам даже при минимальной концентрации.

Таблица 2 – Зона ингибирования соединений 109a, 109f и 109k против грамположительных и грамотрицательных бактерий через 24 часа, мм

Соединение	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
109a	0	1.48
109f	0	1.21
109k	1.90	2.63
Гентамицин	2.50	2.90

Таблица 3 – Ингибирующая активность соединений 109a, 109f и 109k за 24 часа

Соединение	IC ₅₀ , нМ			
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>
109a	<100	<100	<50	<50
109f	<100	<100	<50	<100
109k	<50	<50	<50	<50
Гентамицин	<50	<50	<50	<50

Индийские исследователи описывали синтез 1-(3-хлорфенил)-3-(5-хлортиен-2-ил)-5-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **114**, обладающего хорошей антимикробной активностью [46]. Целевой продукт был получен кипячением

(*E*)-1-(5-хлортиен-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **112** с 3-хлорфенилгидразин гидрохлоридом **113** в подкисленном метаноле в течение 3 часов (схема 40).

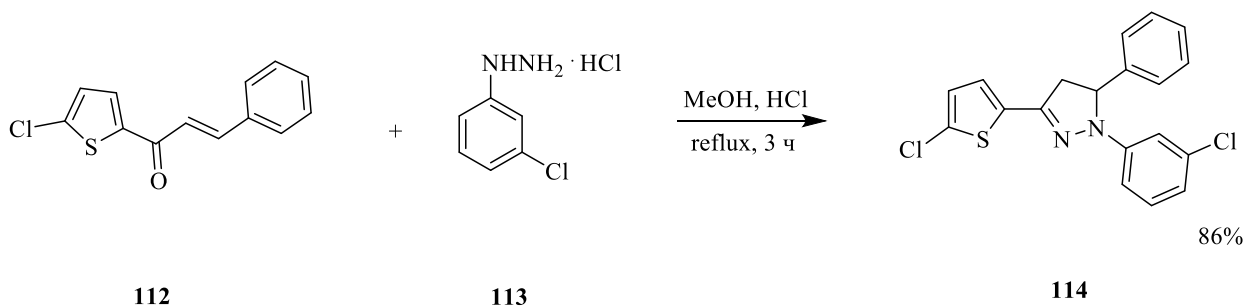


Схема 40 – Синтез соединения 114

Для полученного соединения определили минимальные ингибирующие концентрации МИС против трех штаммов бактерий методом серийных разведений. В качестве контроля использовали стрептомицин (таблица 4).

Таблица 4 – Минимальные ингибирующие концентрации соединения 114

Соединение	МИС, мкг/мл		
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
114	20	40	20
Стрептомицин	20	30	20

Исследования антимикробной активности синтезированного лиганда *in vitro* показали, что тестируемый лиганд проявлял хорошую активность в отношении бактерий *S. aureus* и *E. coli*, а также умеренную активность против *B. subtilis*.

Таким образом, пиразолы являются перспективными антимикробными агентами, проявляя высокую активность против различных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

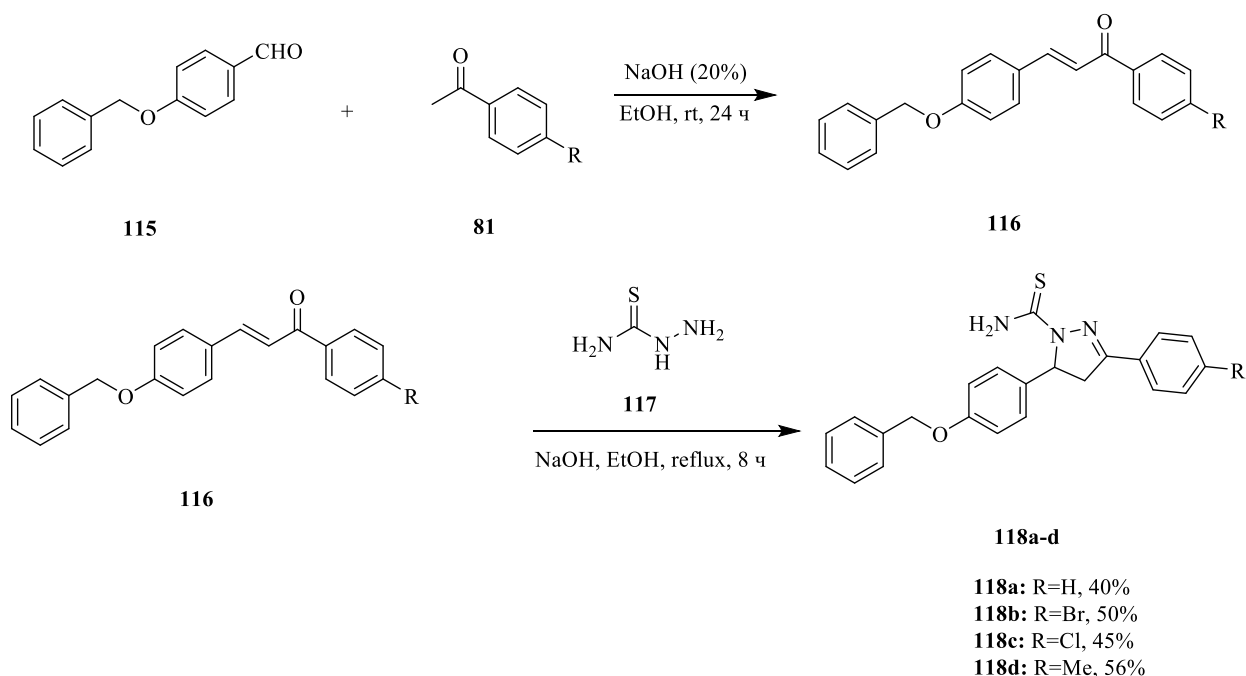
2.3 Противовирусная активность

В настоящее время лечение вирусных инфекций до сих пор остается важной проблемой. Это связано с появлением новых лекарственно-устойчивых штаммов вирусов и требует разработку наиболее эффективных препаратов [47].

Был разработан ряд новых потенциальных ингибиторов на основе *N*-замещенных пиразолов [48].

Смесь халконов **116**, полученных конденсацией Кляйзена-Шмидта, и гидроксида натрия кипятили с обратным холодильником в этаноле с тиосемикарбазидом в течение 8 часов с образованием соединений **118a-d** (40-56%) [44].

При использовании гидразина и кипячении халконов **116** в уксусной кислоте были получены соединения **119a-d** с высокими выходами (схема 41).



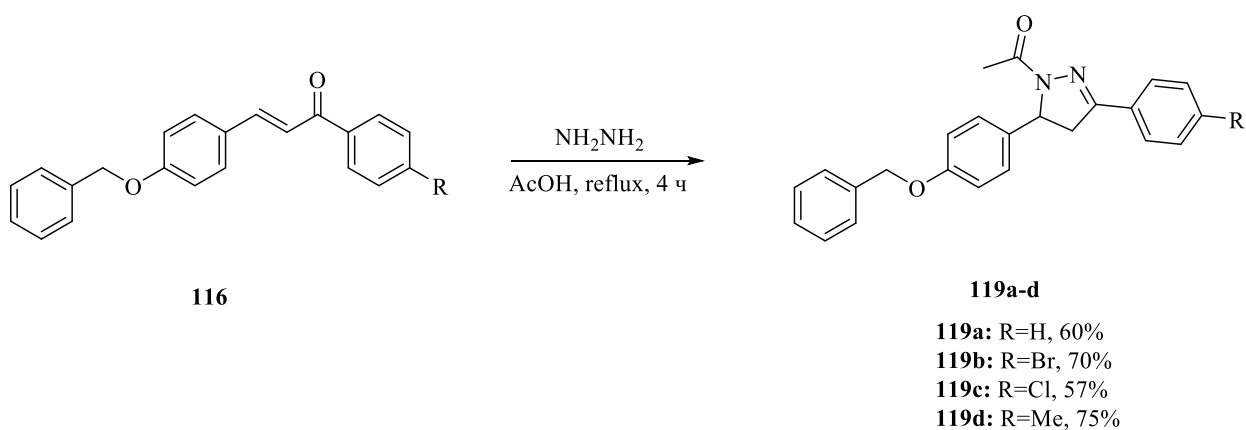


Схема 41 – Синтез соединений 118a-d и 119a-d

Соединение **118a-d**, взаимодействуя с замещенными бромацетофенонами **120** и этиловым эфиром 2-бромуксусной кислоты **122** в одинаковых условиях (кипячение в этаноле в течение 1 часа) давало целевые соединения **121a-h** (60-80%) и **123a-d** (50-57%) соответственно (схема 42).

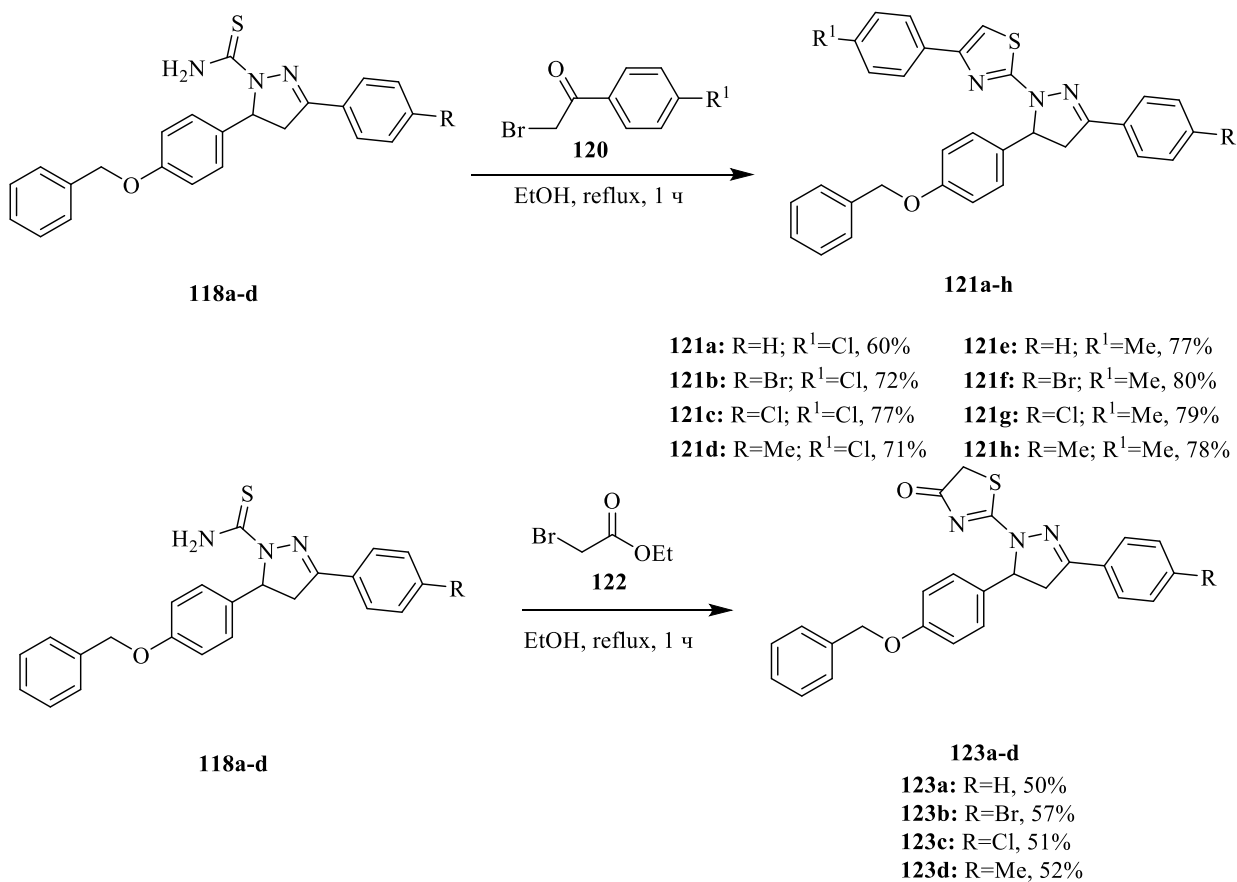


Схема 42 – Синтез соединений 121a-h и 123a-d

Полученные соединения **118a-d**, **119a-d**, **121a-h** и **123a-d** были оценены в отношении широкого спектра вирусов в различных типах клеточных культур с использованием анализа СРЕ. В качестве контроля использовали противовирусные препараты (бривудин, рибавирин, цидофовир, ганцикловир, (S)-DHPA, DS 5000 и невирапин).

Клеточную культуру HEL использовали для оценки активности соединений против вируса простого герпеса типа 1 (KOS) [HSV-1 KOS], вируса простого герпеса типа 2 (G) [HSV-2G], вируса коровьей оспы [VV], вируса везикулярного стоматита [VSV] и тимидинкиназо-дефицитного вируса простого герпеса типа 1 ТК KOS ACV^r [HSV-1 ТК-KOS ACV^r] (таблица 5).

Таблица 5 – Цитотоксичность и противовирусная активность соединений 119c, 119d и 123d в клеточной культуре HEL

Соединение	МСС, мгк/мл	EC ₅₀ , мкг/мл				
		HSV-1 KOS	HSV-2G	VV	VSV	HSV-1 ТК-KOS ACV ^r
119c	100	>20	>20	7 ± 3	>20	>20
119d	20	>4	>4	>4	>4	>4
123d	100	>20	>20	>20	>20	>20
Бривудин	>250	0.08	126	10	>250	>250
Рибавирин	>250	>250	>250	146	>250	>250
Цидофовир	>250	3	5	10	>250	5
Ганцикловир	>100	0.08	0.08	>100	>100	6

Клеточную культуру HeLa использовали для оценки активности против вируса везикулярного стоматита (VSV), вируса Коксаки В4 [CV-B4] и респираторно-синцитиального вируса [RSV] (таблица 6).

Таблица 6 - Цитотоксичность и противовирусная активность соединений 118d и 119d в клеточной культуре HeLa

Соединение	МСС, мкг/мл	EC ₅₀ , мкг/мл		
		VSV	CV-B4	RSV
118d	4	>0.8	>0.8	>0.8
119d	20	>4	>4	>4
DS-5000	>100	>100	9	0.8
(S)-DHPA	>250	>250	>250	>250
Рибавирин	>250	29	146	10

Кроме того, на клеточной культуре Vero активность полученных соединений исследовались в отношении вируса парагриппа-3 [PI-3V], реовируса-1 [RV-1], вируса Синдбис [SV], вируса Коксаки В4 [CV-B4] и вируса Пунта-Торо [PTV] (таблица 7).

Таблица 7 - Цитотоксичность и противовирусная активность соединений 119c и 119d в клеточной культуре Vero

Соединение	МСС, мкг/мл	EC ₅₀ , мкг/мл				
		PI-3V	RV-1	SV	CV-B4	PTV
119c	20	>4	>4	>4	>4	>4
119d	20	>4	>4	>4	>4	>4
DS-5000	>100	>100	>100	59	>100	>100
(S)-DHPA	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Рибавирин	>250	45	>250	>250	>250	146

Результаты показали, что *N*-ацетилпиразол **119c** проявлял наибольшую активность против вируса коровьей оспы в клеточных культурах HEL со значениями EC₅₀ 7 мкг/мл и селективным индексом SI в диапазоне от 3.6 до 14 в зависимости от оцениваемых линий клеток. *N*-ацетилпиразол **119d** и тиазолон **123d**, несущие метильный заместитель, проявляли умеренную активность в отношении вируса везикулярного стоматита со значениями EC₅₀ 4 мкг/мл и SI в диапазоне 5.

N-ацетилпиразол **119d** и *N*-тиокарбамоилпиразол **118d** со значениями EC₅₀ 4 мкг/мл и 0.8 мкг/мл соответственно показали умеренную активность против вируса везикулярного стоматита, вируса Коксаки В4 и респираторно-синцитиального вируса в клеточных культурах HeLa. Кроме того, эти соединения с равными значениями SI 5 были более активными, чем остальные, против вируса Коксаки В4.

Также соединения **119c** и **119d** были наиболее активными в отношении реовируса-1, вируса Синдбис, вируса Коксаки В4 и вируса Пунта-Торо в клеточных культурах Vero.

2.4 Противовоспалительная и анальгетическая активности

Некоторые производные пиразола нашли свое клиническое применение в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов [49]. Сообщается, что производные 4-фенилморфолина обладают сильным противовоспалительной активностью [50].

Joshi и соавторы разработали новые производные пиразолинов, проявившие хорошую анальгезирующую и противовоспалительную активность [51].

4-Фторбензальдегид **124** при взаимодействии с морфолином **125** дал соединение **126**, которое вступало в конденсацию Кляйзена-Шмидта с замещенными 2-гидроксиацетофенонами **127** с получением кетона **128**, необходимого для синтеза целевых соединений **129a-g** и **130a-g**. Далее, пиразолины **129a-g**, полученные конденсацией промежуточного кетона **128** с гидразингидратом, реагировали с фенилизотиоционатом с получением соединений **130a-g** с высокими выходами (схема 43).

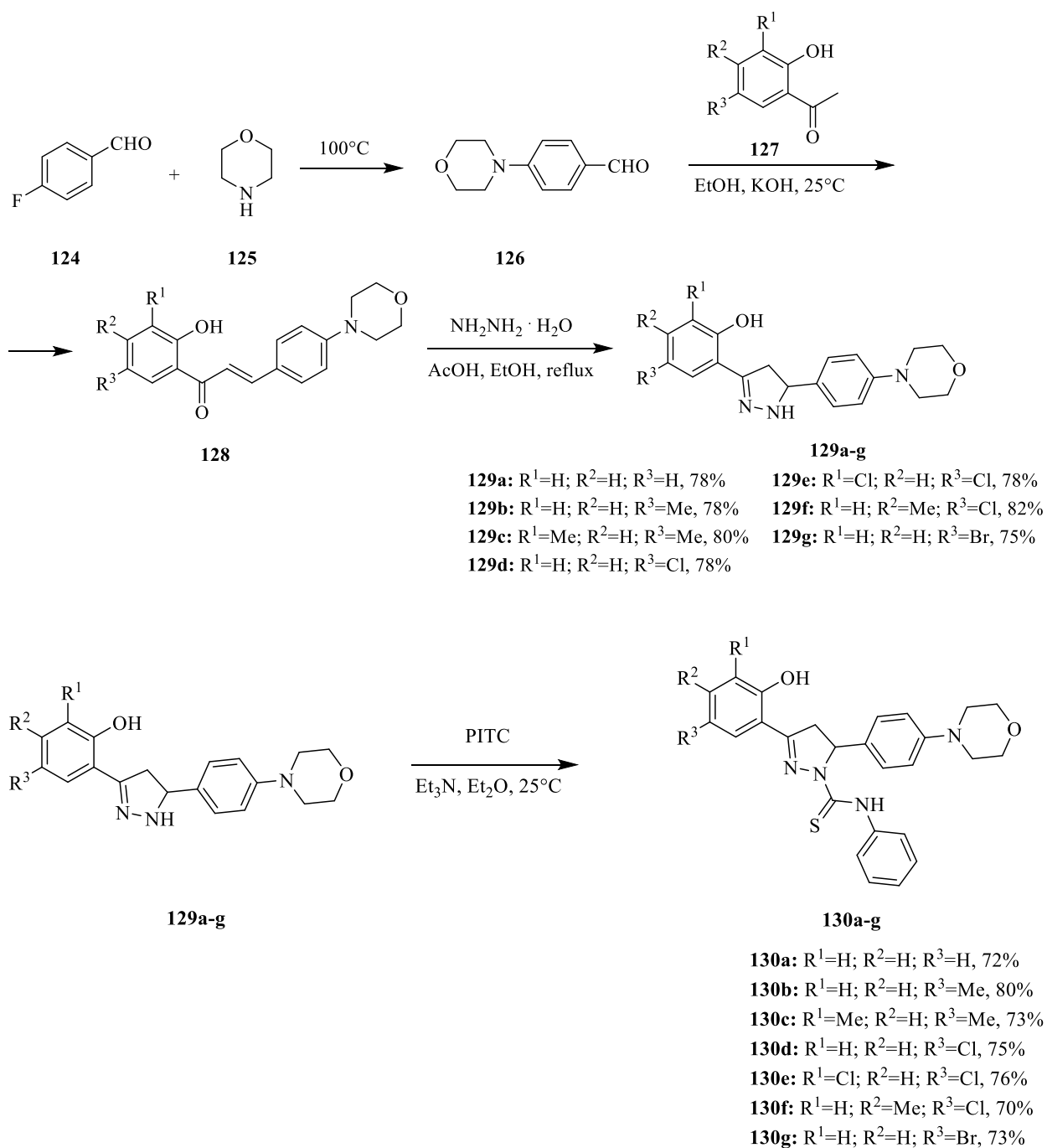


Схема 43 – Синтез соединений 129a-g и 130a-g

Анальгетическую активность определяли реакцией корчи мышей на уксусную кислоту. Соединения тестировали с контрольной группой и контрольным препаратом «Диклофенак». Отмечалось, что тестируемые соединения ингибировали периферический болевой ответ у мышей, о чем говорило меньшее число корчей по сравнению с контрольной группой. Соединения **129a**, **129b**, **129g**, **130a**, **130d** и **130g** были сравнимы по активности с «Диклофенаком» (таблица 8).

Таблица 8 – Анальгетическая активность соединений 129a-g и 130a-g

Соединение	Количество корчей
Контроль	71 ± 3
Диклофенак	8 ± 2
129a	11 ± 3
129b	10 ± 2
129c	62 ± 3
129d	53 ± 4
129e	40 ± 1
129f	57 ± 3
129g	15 ± 4
130a	12 ± 2
130b	46 ± 3
130c	38 ± 4
130d	9 ± 2
130e	47 ± 3
130f	65 ± 2
130g	13 ± 3

Противовоспалительную активность определяли по отекам лап у крыс, вызванным каррагинаном. Изменение объема лап крыс, которым вводили каррагинан указывало на то, что анализируемые соединения могли ингибировать изменение объема лап спустя три и четыре часа после введения каррагинана (таблица 9). Результаты показали, что все тестируемые соединения проявили высокую противовоспалительную активность по сравнению с «Диклофенаком».

Таблица 9 – Противовоспалительная активность соединений 129a-g и 130a-g

Соединение	Увеличение объема лапы			
	2 ч	3 ч	4 ч	24 ч
Контроль	1.49 ± 0.20	1.64 ± 0.15	1.57 ± 14	1.92 ± 0.12
Диклофенак	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.015	0.18 ± 0.02	0.03 ± 0.01

Продолжение таблицы 9

129a	0.73 ± 0.11	0.59 ± 0.12	0.69 ± 0.11	0.68 ± 0.10
129b	0.87 ± 0.14	0.85 ± 0.14	0.96 ± 0.10	0.79 ± 0.12
129c	1.38 ± 0.18	1.57 ± 0.12	1.53 ± 0.18	1.92 ± 0.12
129d	1.52 ± 0.12	1.60 ± 0.18	1.61 ± 0.12	1.92 ± 0.18
129e	1.41 ± 0.22	1.46 ± 0.11	1.75 ± 0.15	1.72 ± 0.18
129f	1.56 ± 0.12	1.62 ± 0.16	1.63 ± 0.11	1.93 ± 0.14
129g	0.86 ± 0.15	0.52 ± 0.14	0.64 ± 0.10	0.98 ± 0.12
130a	0.82 ± 0.14	0.62 ± 0.18	0.84 ± 0.14	0.94 ± 0.11
130b	1.52 ± 0.21	1.60 ± 0.12	1.43 ± 0.18	1.92 ± 0.21
130c	1.41 ± 0.14	1.81 ± 0.16	1.63 ± 0.18	1.73 ± 0.18
130d	0.64 ± 0.10	0.72 ± 0.14	0.72 ± 0.12	0.86 ± 0.12
130e	1.49 ± 0.12	1.47 ± 0.13	1.52 ± 0.17	1.92 ± 0.18
130f	1.42 ± 0.11	1.53 ± 0.13	1.57 ± 0.16	1.92 ± 0.19
130g	0.87 ± 0.12	0.69 ± 0.13	0.91 ± 0.17	0.92 ± 0.16

Таким образом, среди синтезированных соединений **129b**, **129g**, **130d** и **130g** проявили схожую анальгетическую активность, а соединения **129a**, **129g**, **130d** и **130g** показали хорошую противовоспалительную активность.

Производные пиразола, содержащие 4-фенилморфолин, могут использоваться как перспективные анальгетические и противовоспалительные агенты.

Заключение

В ходе работы были изучены реакции циклоконденсации производных гидразина с 1,3-дифункциональными системами как наиболее приоритетные для синтеза пиразолов в виду своей простоты и эффективности. Использование в качестве 1,3-дифункциональных систем α,β -ненасыщенных ацетиленовых кетонов, винилкетонов и кетонов, содержащих уходящую группу при двойной связи, позволяет легко и селективно получать биологически активные производные пиразола с высокими выходами.

Изучены синтезы биологически активных производных пиразола, а также описаны их противоопухолевая, антимикробная, противовирусная, противовоспалительная и анальгетическая активности:

- ингибиторы CDK на основе пиразола проявляют высокую активность и селективность по отношению к CDK2;

- некоторые соединения проявляют хорошую активность в отношении бактерий *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *B. subtilis*;

- замещенные *N*-ацетилпиразолы и *N*-тиокарбамоилпиразолы высокоактивны против вируса Синдбис, вируса Коксаки В4, вируса Пунта-Торо и вируса коровьей оспы;

- пиразолины, содержащие 4-фенилморфолин, обладают высокими противовоспалительной и анальгетической активностями.

Основываясь на простых и эффективных методах синтеза, а также проявлении производными пиразола биологической активности широкого спектра, можно сделать вывод о пиразолах как о перспективных скаффолдах в разработке новых и эффективных лекарственных средств.

Список используемой литературы

1. Kosuge, H.O. Isolation the first naturally occurring pyrazole derivative, 3-nonylpyrazole from *Hauttuynia Cordata*, a plant of Piperaceae family / H.O. Kosuge // *J Biochem.* – 1954. – №14. – P. 183-186.
2. Fowden, F. White. Isolation of pyrazole ring B-1-pyrazolyanine from watermelon seeds / F. Fowden, J. Noe, R. Ridd // *Proc. Chem. Soc.* – 1959. – № 6. – P. 131-132.
3. Katz, AM. A clinical trial of indomethacin in rheumatoid arthritis / AM. Katz, CM. Pearson, JM. Kennedy // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1965. - №6. - P. 25–30.
4. Ilango, K. Textbook of Medicinal Chemistry / K. Ilango, P. Valentina // *Keerthi Publishers.* - 2007. – Vol. 1. - P. 327–333.
5. Holger, W. Coordination chemistry and catalytic application of bidentate phosphoferrocene-pyrazole and-imidazole based P,Nligands / W. Holger, F. Walter, G. Christian // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – Vol. 28, №10. – P. 3049-3058.
6. Dinuclear allylpalladium complexes of C₂-symmetric pyrazolate-bridged bis(oxazoline) ligands (pyrbox's): structures, dynamic behavior, and application in asymmetric allylic alkylation / F. Arne, S. Connor, J. Michael et al. // *J. Organomet. Chem.* – 2010. – Vol. 29, №5. – P. 1117-1126.
7. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of pyrazole derivatives coupling with a thiourea moiety as novel CDKs inhibitors / J. Sun, X-H. Lv, H-Y. Qiu et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. Vol. 68. – P. 1-9.
8. Lipunova, G. Fluorine-containing pyrazoles and their condensed derivatives: Synthesis and biological activity / G. Lipunova, E. Nosova, V. Charushin, O. Chupakhin // *J. Fluorine Chem.* – 2015. – Vol. 175. – P. 84-109.
9. Hsieh, M.T. Solvent- and Transition Metal Catalyst-Dependent Regioselectivity in the [3+2] Cyclocondensation of Trifluoromethyl- α,β -ynones with Hydrazines: Switchable Access to 3- and 5-Trifluoromethylpyrazoles / M.T.

Hsieh, S.C. Kuo, H.C. Lin // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – Vol. 357, №4. - P. 683-689.

10. Selective, Metal-Free Approach to 3- or 5-CF₃-Pyrazoles: Solvent Switchable Reaction of CF₃-Ynones with Hydrazines / V. Muzalevskiy, A. Rulev, A. Romanov et al. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, № 14. – P. 7200-7214.

11. Synthesis of 3-trifluoromethylpyrazoles via trifluoromethylation/cyclization of α,β -alkynic hydrazones using a hypervalent iodine reagent / G. Ji, X. Wang, S. Zhang et al. // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50, № 33. – P. 4361-4363.

12. Mild and Regioselective Synthesis of 3-CF₃-Pyrazoles by the AgOTf-Catalysed Reaction of CF₃-Ynones with Hydrazines / M. Topchiy, D. Zharkova, A. Asachenko et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. Vol. 28-28. – P. 3750-3755.

13. Kirkham, J. Synthesis of Ynone Trifluoroborates toward Functionalized Pyrazoles / J. Kirkham, S. Edeson, S. Stokes, J. Harrity // *Org. Letters.* – 2012 – Vol. 14, № 20. – P. 5354-5357.

14. Synthesis and Modular Reactivity of Pyrazole 5-Trifluoroborates: Intermediates for the Preparation of Fully-Functionalized Pyrazoles / P. Fricero, L. Bialy, A. Brown A et al. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, № 3. – P. 1688-1696.

15. Regioselective Synthesis of Functionalized 3- or 5-Fluoroalkyl Isoxazoles and Pyrazoles from Fluoroalkyl Ynones and Binucleophiles / B. Chalyk, A. Khutoriansky, A. Lysenko et al. // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84, № 23. – P. 15212-15225.

16. Waldo, J. P. Room temperature ICl-Induced dehydration/iodination of 1-acyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles. A selective route to substituted 1-acyl-4-iodo-1H-pyrazoles / J. P. Waldo, S. Mehta, R. C. Larock // *J. Org. Chem.* – 2008. - Vol. 73, №17. – P. 6666–6670.

17. Facile one-pot synthesis of 5-substituted isoxazoles and pyrazoles via microwavepromoted intramolecular cyclization of γ -hydroxyalkynal oximes and hydrazones / D. Bulanov, I. Novokshonova, V. Novokshonov // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 335-343.

18. Zohreh, N. Simple and efficient one-pot synthesis of N-phenyl-3,5-difunctionalized pyrazoles / N. Zohreh, A. Alizadeh // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, № 25. – P. 4595-4600.
19. Dasgupta, S. Application of Clay Catalysts in Organic Synthesis. A Review / S. Dasgupta, B. Török // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 1-65.
20. Synthesis of diversely 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via 5-exo-dig cyclization / D. Borkin, M. Puscau, A. Carlson et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, № 23. – P. 4505-4508.
21. Zora, M. Synthesis of Pyrazoles via CuI-Mediated Electrophilic Cyclizations of α,β -Alkynic Hydrazones / M. Zora, A. Kivrak // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76, № 22. – P.9379-9390.
22. Li, Y-F. Dendritic antioxidants with pyrazole as the core: Ability to scavenge radicals and to protect DNA /Y-F. Li, Z-Q. Liu // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52, № 1. – P. 103-108.
23. Desai, V. Regioselective synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles / V. Desai, P. Satardekar, S. Polo, K. Dhumaskar // *Synth. Commun.* – 2011. – Vol. 42, № 6. – P. 836-842.
24. Lokhande, P.Regioselective formylation and chemoselective oxidation of 1, 3, 5-triaryl pyrazoline: Synthesis of 4-(3,5-diaryl-1H-pyrazol-1-yl) benzaldehydes / P. Lokhande, K. Hasamzadeh // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. 105-112.
25. New aromatic substituted pyrazoles as selective inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein / X. Liu, X. Huang, W. Lin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, № 10. – P. 2949-2952.
26. Copper-Catalyzed Aerobic C(sp²)–H Functionalization for C–N Bond Formation: Synthesis of Pyrazoles and Indazoles / X. Li, L. He, H. Chen et al. // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 8. – P. 3636-3646.
27. I₂-Mediated Oxidative C–N Bond Formation for Metal-Free One-Pot Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Pyrazoles from α,β -Unsaturated

Aldehydes/Ketones and Hydrazines / X. Zhang, J. Kang, P. Niu et al. // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 7, № 21. – P. 10170-10178.

28. Synthesis of Functionalized Pyrazoles via Vanadium-Catalyzed C–N Dehydrogenative Cross-Coupling and Fluorescence Switch-On Sensing of BSA Protein / D. Sar, R. Bag, A. Yashmeen et al. // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, № 21. – P. 5308-5311.

29. Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5- triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities / V. Rao, R. Tiwari, B. Chhikara et al. // *RSC Advances.* – 2013. – Vol.3, № 35. – P. 14839-15492.

30. Yu, J. Facile One-Pot Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from α,β -Enones / J. Yu, K.H. Kim, H.R. Moon, J.N. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 35, № 6. – P. 1692-1696.

31. Outirite, M. New One Step Synthesis of 3,5-Disubstituted Pyrazoles under Microwave Irradiation and Classical Heating / M. Outirite, M. Lebrini, M. Lagrenée, F. Bentiss // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45, № 503. – P. 503-505.

32. Landge, S. Synthesis of Pyrazoles by a One-Pot Tandem Cyclization–Dehydrogenation Approach on Pd/C/K-10 Catalyst / S. Landge, A. Schmidt, V. Outerbridge, B. Török // *Synlett.* – 2007. – № 10. – P. 1600-1604.

33. Jin, W. Regioselective synthesis of multisubstituted pyrazoles via cyclocondensation of β -thioalkyl- α,β -unsaturated ketones with hydrazines / W. Jin, H. Yu, Z. Yu // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 44. – P. 5884-5887.

34. Peruncheralathan, S. Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4-substituted/annulated-5-(methylthio)pyrazoles and 1-Aryl-3-(methylthio)-4,5-substituted/annulated Pyrazoles / S. Peruncheralathan, T. Khan, H. Ila, H. Junjappa // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 24. – P. 10030-10035.

35. Peruncheralathan, S. Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3 (or 5)-alkyl/aryl-5 (or 3)-(N-cycloamino)pyrazoles /S. Peruncheralathan, A. Yadav, H. Ila, H. Junjappa // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, № 23. – P. 9644-9647.

36. Bozhenkov, G. 5(4)-Chloro-1-(2,4-dinitrophenyl)-pyrazoles from 2,4-Dinitrophenylhydrazones to Chlorovinyl Ketones and β,β -dichloroacrolein / G. Bozhenkov, G. Levkovskaya, A. Mirskova, L. Larina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 854-860.

37. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pyrazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones / F. Rosa, P. Machado, P. Vargas et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2008. – Vol. 39, № 44. – P. 1673-1678.

38. Katritzky, A. Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyrazoles and Isoxazoles / A. Katritzky, M. Wang, S. Zhang S, M. Voronkov // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66, № 20. – P. 6787-6791.

39. Optimization of 6,6-dimethyl pyrrolo[3,4-c]pyrazoles: Identification of PHA-793887, a Potent CDK Inhibitor Suitable for Intravenous Dosing / M. Brasca, C. Albanese, R. Alzani et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18, № 15. – P. 1844-1853.

40. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of pyrazole derivatives coupling with a thiourea moiety as novel CDKs inhibitors / J. Sun, X.H. Lv, H.Y. Qiu et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1-9.

41. Ragavan, R. Synthesis and antimicrobial activities of novel 1,5-diaryl pyrazoles / R. Ragavan, V. Vijayakumar, N. Kumari // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 1173-1180.

42. Antileishmanial and Antibacterial Activity of a New Pyrazole Derivative Designated 4-[2-(1-(Ethylamino)-2-methylpropyl)phenyl]-3-(4-methylphenyl)-1-phenylpyrazole (IV) / Z. Dardari, M. Lemrani, A. Sebban et al. // *Arch. Pharm.* – 2006. – Vol. 339, № 6. – P. 291-298.

43. Synthesis of benzofuran based 1,3,5-substituted pyrazole derivatives: As a new class of potent antioxidants and antimicrobials-A novel accost to amend biocompatibility / J. Rangaswamy, H. Kumar, T. Harini et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, № 14. – P. 4773-4777.

44. Efficient Regiocontrolled Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazoles / M. Braibante, H. Braibante, L. de Carvalho Tavares et al. // *Synthesis*. – 2007. – №16. – P. 2485-2490.
45. Enaminone-Derived Pyrazoles with Antimicrobial Activity / M. A. Bhat, M.A. Al-Omar, A.M. Naglah et al. // *J. Chem.* – 2019. – Vol. 2019. P. 1-10.
46. Synthesis, crystal and molecular structure and antimicrobial studies of 1-(3-chlorophenyl)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole / M. Prabhudeva, M. Prabhuswamy, A. Dileep Kumar et al. // *Chem. Data Collect.* – 2017. – Vol. 9-10. – P. 80-88.
47. Efficient synthesis and utilization of phenyl-substituted heteroaromatic carboxylic acids as aryl diketo acid isosteres in the design of novel HIV-1 integrase inhibitors / L.F. Zeng, H.S. Zhang, Y.H. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, № 16. – P. 4521-4524.
48. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives / O. El-Sabbagh, M. Baraka, S. Ibrahim et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 9. – P. 3746–3753.
49. Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 5-(substituted) aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phenyl-2-pyrazolines as novel anti-inflammatory and analgesic agents / S. Khode, V. Maddi, P. Aragade et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 4. – P. 1682–1688.
50. Synthesis of 1-(2-arylidol-3-yl) 2-[3-(-*p*-morpholinophenyl) 6,8-disubstituted-quinazolin-4-(3*H*)-one-2-yl] ethenes as CNS active and anti-inflammatory agents / R. Agarwal, C. Agarwal, S Singh et al. // *J. Chem. Soc. Pak.* – 1984. – Vol. 6, №2. – P. 89-94.
51. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of some novel pyrazolines derivatives /R. Joshi, P. Mandhane, S. Diwakar et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, № 12. – P. 3721-3725.