

М. К. Братенко<sup>1</sup>, М. М. Барус<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup><sup>1</sup>ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України

## Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот

Узагальнені та систематизовані літературні джерела, присвячені хімії синтетично привабливих біфункціональних похідних піразолу – естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Детально висвітлено два основних підходи до отримання такого типу структур: 1) реакції, в яких генерування функціональних альдегідної та естерної груп супряжене із формуванням піразольної системи; 2) синтези, які базуються на цілеспрямованій функціоналізації піразольного ядра. Показано, що перший варіант зазвичай здійснюється за схемою [3+2]-циклоприєднання *in situ* генерованих нітрилімінів або естерів діазооцтової кислоти із формілацетиленами або їх похідними, а також циклізацією з одночасним формілюванням гідразонів та семікарбазонів естерів пірвовиноградної кислоти реагентом Вільсмейєра-Хаака. В основі другого варіанту лежить формілювання естерів піразол-3-карбонових кислот або 3-етоксикарбоніл-5-піразолонів в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака. Аналіз хімічних властивостей естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот показав, що їх перетворення найчастіше реалізується за участю альдегідної групи. Найтипівішими серед них є реакції з нітрогеномісними нуклеофілами, алкенилування, окиснення, відновлення та багатокомпонентні взаємодії, які варто розглядати як зручні варіанти структурної функціоналізації піразольного ядра. Не менш важливими також є циклоконденсації, в яких задіяні формільна, естерна та інші функціональні групи, отримані на їх основі. Такі сполуки виявились ефективними субстратами для конструювання біоперспективних піразоло[4,3-*d*] піримідинових та піразоло[3,4-*d*]піридазинових систем.

**Ключові слова:** естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот; методи синтезу; хімічні властивості; структурна функціоналізація; поліфункціональні структури

**М. К. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk**

### Esters of 4-formylpyrazol-3-carboxylic acids

The scientific publications devoted to chemistry of the synthetically promising bifunctional derivatives of pyrazole – esters of 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids have been generalized and systematized. A special attention has been given to description of two main synthetic approaches: 1) processes of the conjugated formation of aldehyde and ester groups, on one hand, and the pyrazolic system, on the other; 2) synthetic strategies targeted on functionalization of the pyrazolic nucleus. It has been shown that the first approach is performed usually by the scheme [3+2] meaning *in situ* cyclojoining of the generated nitrilimines or esters of diazoacetic acid with formylacetylenes or their derivatives followed by cyclization with simultaneous formylation of hydrazones and semicarbazones of pyruvic acid by Wilsmaer-Haack reagent. The second approach deals with formylation of esters of pyrazole-3-carboxylic acids according to Wilsmaer-Haack reaction. As seen from the analysis of chemical properties of esters of 4-formylpyrazole-3-carboxylic acids, the aldehyde group is the most typical target of their chemical transformations. Such transformations are reactions with nitrogen-containing nucleophiles, alkenylation, oxidation, reduction and other multicomponent reactions that can be considered as usual approaches to structural functionalization of the pyrazolic nucleus. Cyclocondensations are also important in this context since these processes involve formyl, ester and other functional groups obtained from them. These substances appeared to be effective substrates for construction of some biologically active pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine and pyrazolo [3,4-*d*]pyridazynic systems.

**Key words:** esters of 4-formylpyrazol-3-carboxylic acids; methods of synthesis; chemical properties; structural functionalization; polyfunctional derivatives

**М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк**

### Эфиры 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот

Обобщены и систематизированы литературные источники, посвященные химии синтетически привлекательных бифункциональных производных пиразола – эфирам 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот. Подробно освещены два основных подхода к получению такого типа структур: 1) реакции, в которых генерирование функциональных альдегидной и эфирной групп сопряжено с формированием пиразольной системы; 2) синтезы, основанные на целенаправленной функционализации пиразольного ядра. Показано, что первый вариант, как правило, осуществляется по схеме [3+2]-циклоприсоединения *in situ* генерированных нитриллиминов или эфиров диазоуксусной кислоты с формилацетиленами или их производными, а также циклизацией с одновременным формилированием гидразонов и семікарбазонов эфиров пірвовиноградної кислоти реагентом Вільсмейєра-Хаака. В основе второго варианта лежит формилирование эфиров пиразол-3-карбоновых кислот или 3-алкоксикарбонил-5-піразолонів в условиях реакции Вільсмейєра-Хаака. Анализ химических свойств эфиров пиразол-3-карбоновых кислот показал, что их превращения наиболее часто реализуются с участием альдегидной группы. Наиболее типичными среди них являются реакции с азотсодержащими нуклеофилами, алкенилирования, окисления, восстановления и поликомпонентные взаимодействия, которые следует рассматривать как удобные варианты структурной функционализации пиразольного ядра. Не менее важными также являются циклоконденсации, в которых задействованы формильная, эфирная и другие функциональные группы, полученные на их основе. Такие соединения оказались эффективными субстратами для конструирования биоперспективных пиразоло[4,3-*d*] пиридиноновых и пиразоло[3,4-*d*]пиридазиновых систем.

**Ключевые слова:** эфиры 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот; методы синтеза; химические свойства; структурная функционализация; полифункциональные производные

Поліфункціональні похідні піразолу є важливими синтетичними блоками препаративної гетероциклічної хімії та сполуками з вираженим комплексом біологічної дії. Саме тому пошук доступних методів синтезу їх нових представників є актуальною проблемою. Перспективним варіантом дизайну такого типу сполук є структурна модифікація піразольного циклу синтетично перспективними функціональними групами – формільною та естерною. Дослідження таких біфункціональних систем показало, що вони відіграють суттєву роль у сучасних методологіях конструювання сполук-лідерів для створення лікарських засобів, оскільки багато їх похідних відзначаються потужним біологічним потенціалом. Саме тому видавалось доцільним проаналізувати, узагальнити та систематизувати літературні джерела, які стосуються методів синтезу та хімічних властивостей естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот.

## 1. Методи одержання

### 1.1. Синтези, пов'язані з формуванням піразольного циклу

До таких способів отримання естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот відносяться різноманітні варіанти реакцій [3+2]-циклоприєднання. Так, у роботі [1] для одержання 1-арилзаміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот із додатковою сульфідною функцією в положенні 5 було вдало використана циклоконденсація гідразиніохлоридів **1** із 3-сульфанілпропіналом **2** (схема 1).

При дослідженні регіоселективності циклоприєднання метилового естеру діазооцтової кислоти **4** до 3-фенілпропіналю **5** [2] встановлено, що

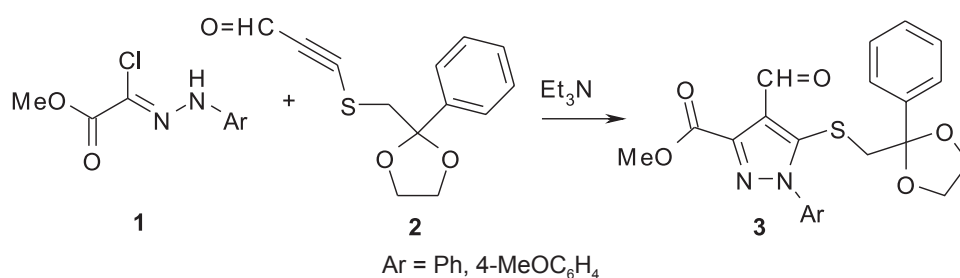


Схема 1

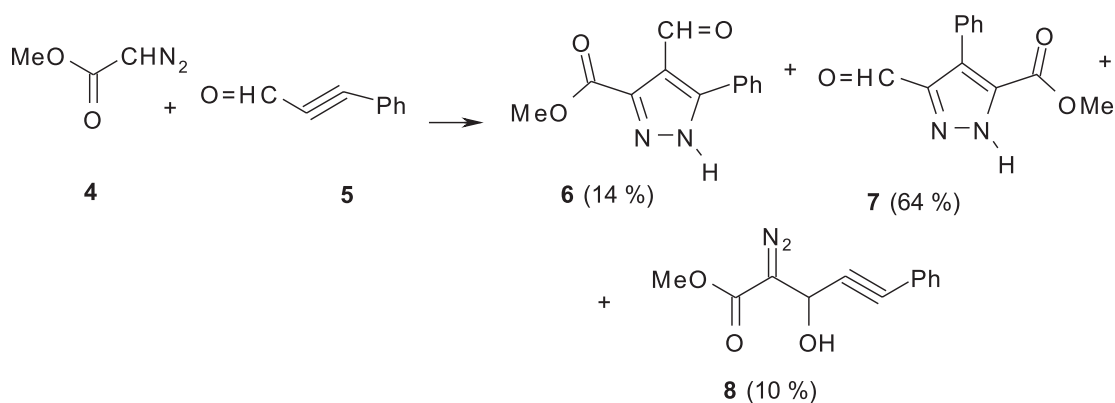


Схема 2

в діетиловому етері при кімнатній температурі такий процес супроводжується утворенням трьох продуктів – ізомерних формілестерів **6** і **7** та нециклічного метилового естеру 5-феніл-3-гідрокси-2-діазопропін-4-ової кислоти **8** (схема 2).

Приєднання естеру **4** до 3-(триетилсиліл)пропіналю **9** в аналогічних умовах, але при більш тривалому витримуванні реакційної суміші (21 доба) не відзначається високою селективністю і приводить до сполук **10** та **11** [3] (схема 3).

При використанні в цій реакції 3-(триметилсиліл)пропіналю **12** та експонуванні реакційної суміші впродовж 42 діб були виділені похідні піразолу **13** та **14**, причому останню, найвірогідніше, можна розглядати як продукт димеризації проміжного ізомерного естеру 4-(триметилсиліл)-5-формілпіразол-3-карбонової кислоти [4] (схема 4).

Приєднання діазооцтового естеру **4** до 3-(триетилгерманіл)пропіналю **15** також приводить до утворення двох аналогічних циклічних продуктів **16**, **17** із практично однаковими виходами [4] (схема 5).

Взаємодія діазооцтового естеру **4** з діетилацеталем бутиндіалулю **18** в етанолі та наступне нагрівання у водно-етанольному середовищі за наявності концентрованої сульфатної кислоти виявилась ефективною для отримання етилового естеру 4,5-диформілпіразол-3-карбонової кислоти **19** [5] (схема 6).

Інший підхід до 4-форміл-3-карбоксилатів **21** ґрунтується на використанні методу Кіра – циклізації з одночасним формілюванням гідразонів та семікарбазонів естерів піровиноградної кислоти подвійною кількістю реагенту Вільсмейєра-Хаака [6-11] (схема 7).

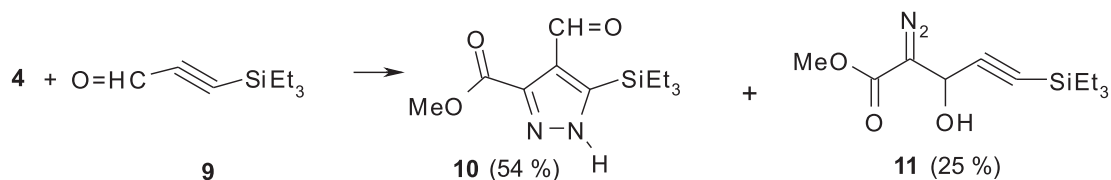


Схема 3

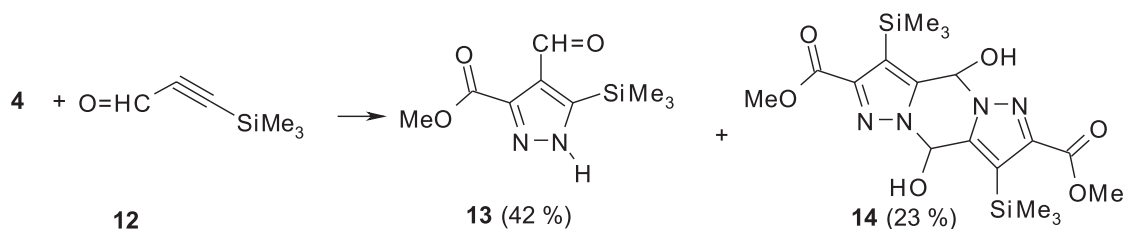


Схема 4

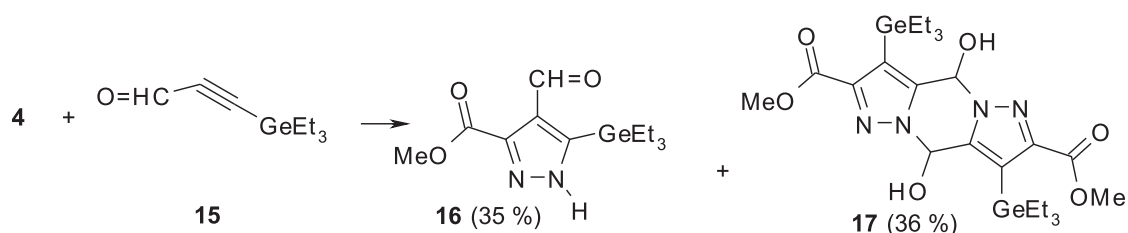


Схема 5

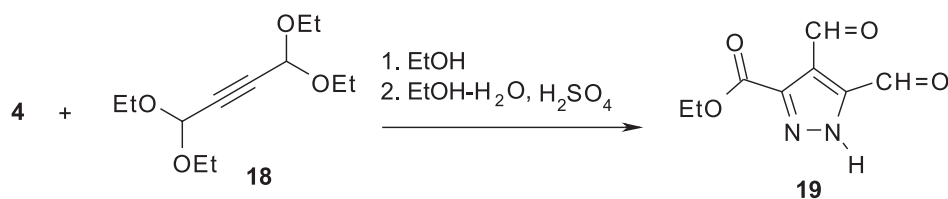
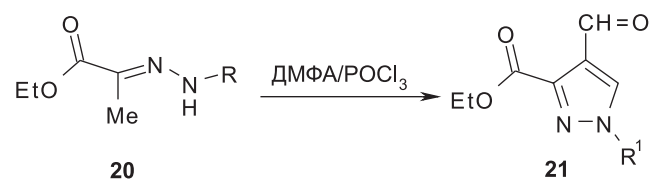


Схема 6

Для синтезу гідразонів **20** автори дослідження [12] вдало застосовували конденсацію гідразинів **22** із доступним та стійким піруватом натрію (схема 8).

### 1.2. Синтези, які ґрунтуються на функціоналізації піразольного ядра

Зважаючи на високу реакційну здатність положення 4 піразольного ядра до реакцій електрофільного заміщення, одним із важливих підходів до отримання сполук **25** є формілювання естерів піразол-3-карбонових кислот **24** в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака [13] (схема 9).



R = R<sup>1</sup> = *t*-Bu, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = CONH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = H

Схема 7

При використанні в ролі субстратів відповідних піразолонів **26** і 4-х еквівалентів реагенту Вільсмейєра-Хаака одночасно з формілюванням виявлене заміщення гідроксигрупи в положенні 5 на атом хлору [14-17]. Гідролітичне розщеплення естерів **27** літійю гідроксидом у середовищі метанол-вода (2:1) впродовж 3 годин при кімнатній температурі приводить з кількісним виходом до кислоти **28** (схема 10).

Етилові естери 1-арил-5-бромо-4-формілпіразол-3-карбонових кислот **29** були отримані з піразолонів **26** при дії комплексу Вільсмейєра-Хаака, приготовленого з бромоксиду фосфору [18] (схема 11).

У патентах [19, 20] описано синтез етилового естеру 1-(2-хлорофеніл)-5-(4-хлорофеніл)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **31** окисненням 4-вінілпохідних **30** N-метилморфолін-N-оксидом у присутності тетраоксиду осмію (схема 12).

Продуктивним і доволі простим виявився описаний в патенті [21] метод окиснення 4-гідроксиметильної групи піразолів **32** до альдегідів **33**. Окисником у даному варіанті використаний I<sub>2</sub> у

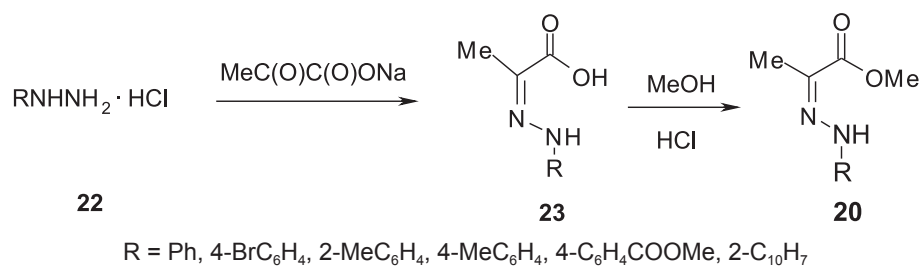


Схема 8

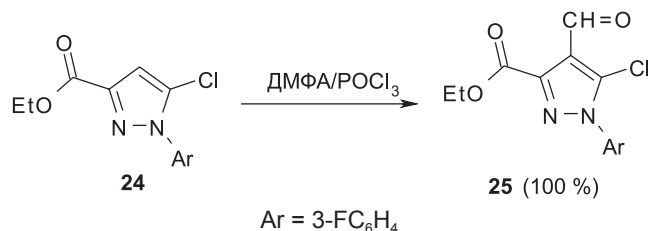


Схема 9

водно-толуольній суміші в присутності каталітичної кількості (10 %) стабільного 2,2,6,6-тетраметил-піперидинілоксидного радикалу (схема 13).

Етиловий естер 1-{2,4-дихлор-5-[4-(3-флуоропропокси)феніл]-4-форміл}піразол-3-карбоно-

вої кислоти **37** був виділений як побічний продукт при бромованні N-бромосукцинімідом 4-метилпіразол-3-карбоксилатів **35** із подальшою обробкою AgNO<sub>3</sub> у водному середовищі [22] (схема 14).

Для введення в структуру естеру **39** альдегідної групи автори роботи [20] запропонували ефективний варіант реакції Сузукі 4-бромозаміщених естерів піразолкарбонових кислот **38** (схема 15).

Для синтезу деяких 1-заміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот вдалим було алкілювання їх незаміщених аналогів, наприклад, сполук типу **21** [23] (схема 16).

Аналогічно для добування етилового естеру 4-форміл-1-рибофуранозилпіразол-3-карбонової

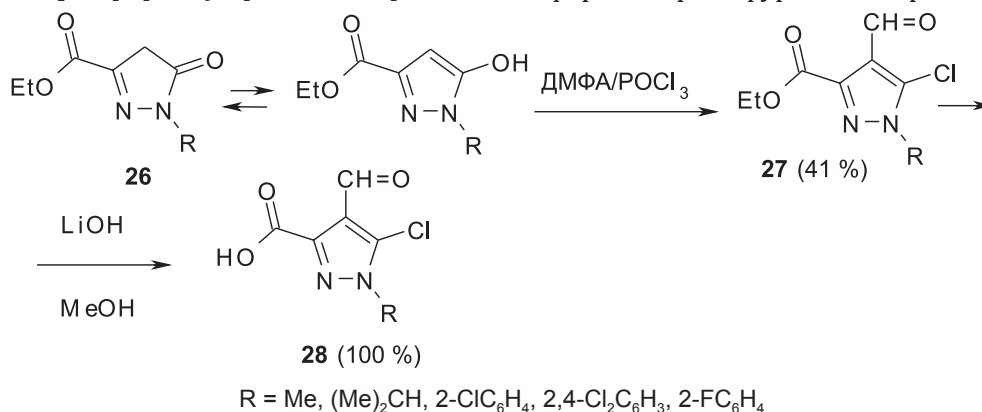


Схема 10

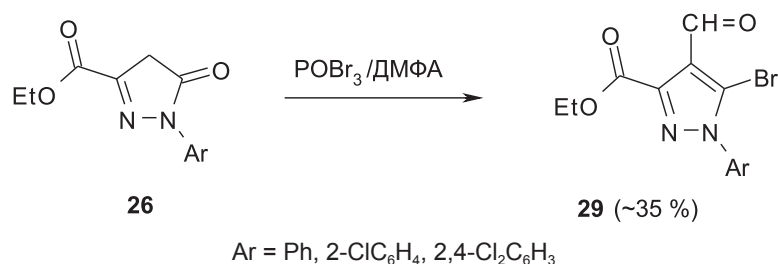


Схема 11

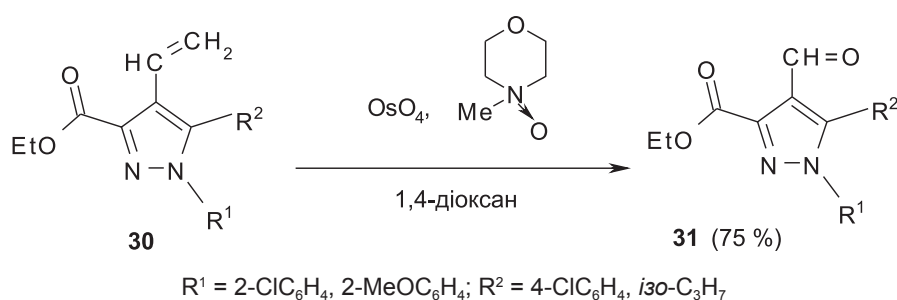


Схема 12

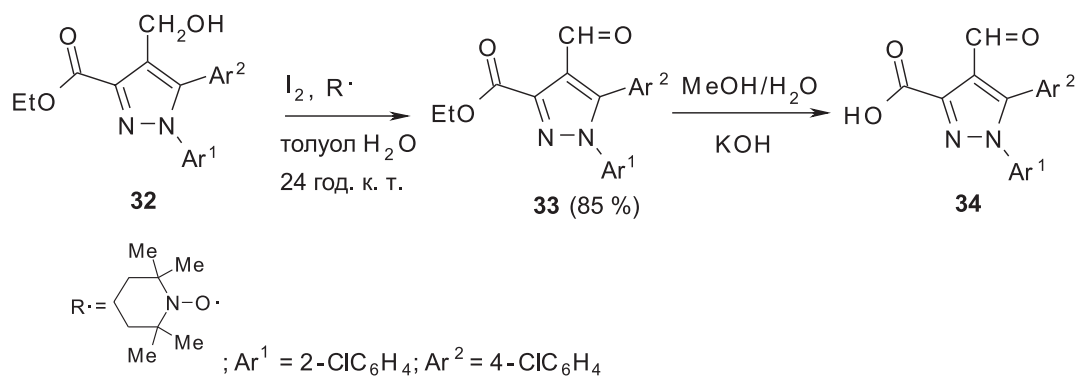


Схема 13

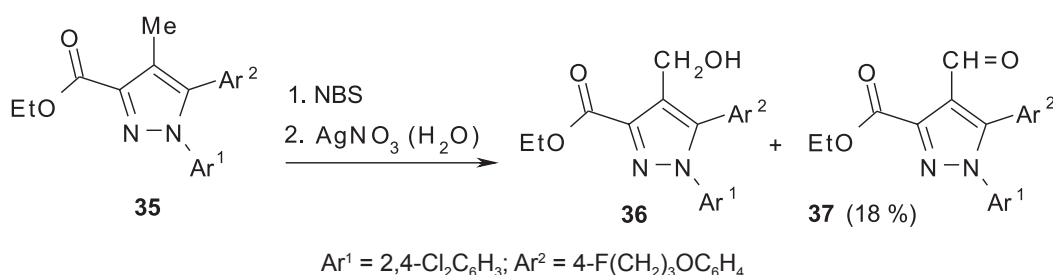


Схема 14

кислоти **42** в ролі алкілюючого реагенту була використана 2-ацетил-3,4,5-трибензоїлрибофураноза **41** [24] (схема 17).

Алкілювання 1-незаміщеного естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти автори роботи [25] здійснили 2,3-дигідропіраном **43** в присутності *n*-толуолсульфо кислоти (схема 18).

Селективне арилювання 1-незаміщеного піразолу **21** 2-галогенопіридином у присутності калію карбонату в ДМФА при 100 °С дозволяє з високим виходом отримати етиловий естер 1-(5-

хлоропіридил)-4-формілпіразол-3-карбонової кислоти [6] (схема 19).

## 2. Властивості естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот

### 2.1. Перетворення за участю альдегідної групи

#### 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),

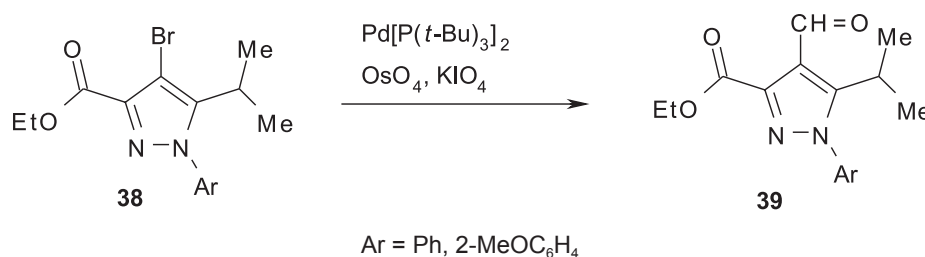


Схема 15

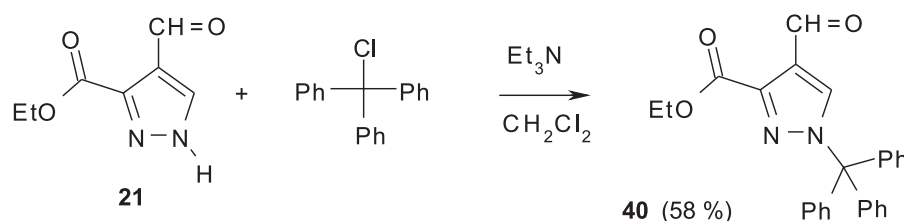


Схема 16

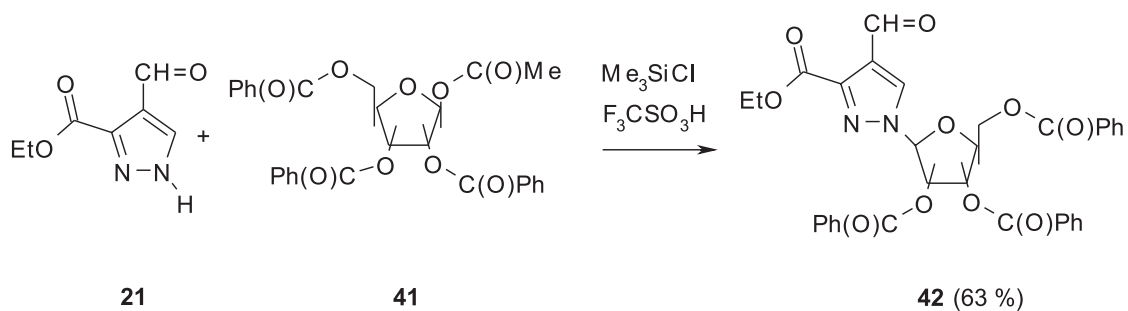


Схема 17

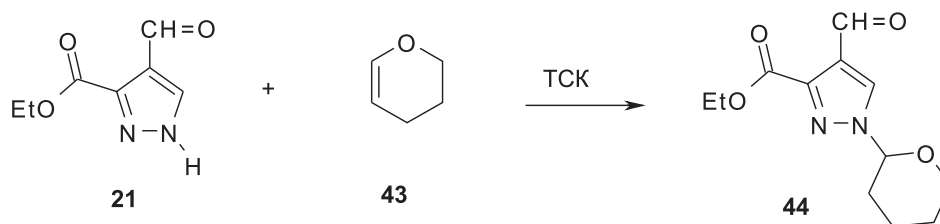


Схема 18

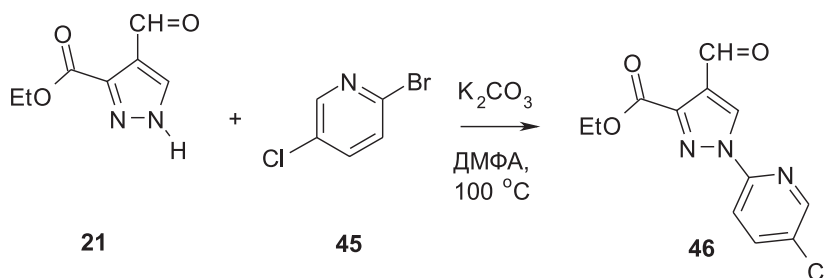


Схема 19

достатньо легко реагують з нітрогеновмісними нуклеофілами. Так, у патенті [16] описано утворення оксиму **47** при конденсації етилового естеру 4-форміл-5-хлоропіразол-3-карбонової кислоти **27** із гідрохлоридом гідроксиламіну (схема 20).

Гідразон **48** із майже кількісним виходом утворюється при конденсації етилового естеру 1-(1-хлорофеніл)-4-форміл-5-хлоропіразол-3-карбонової кислоти **27** із моногідразидом *трет*-бутил карбонату [26] (схема 21).

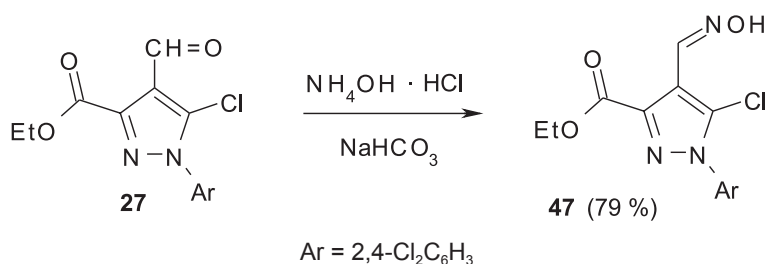


Схема 20

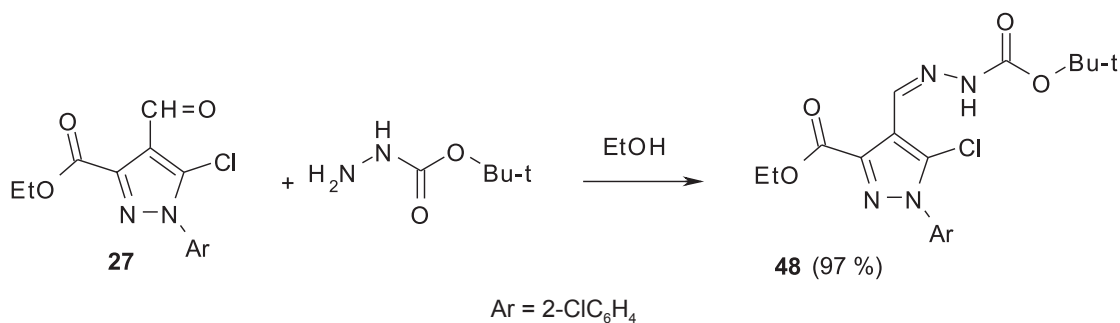
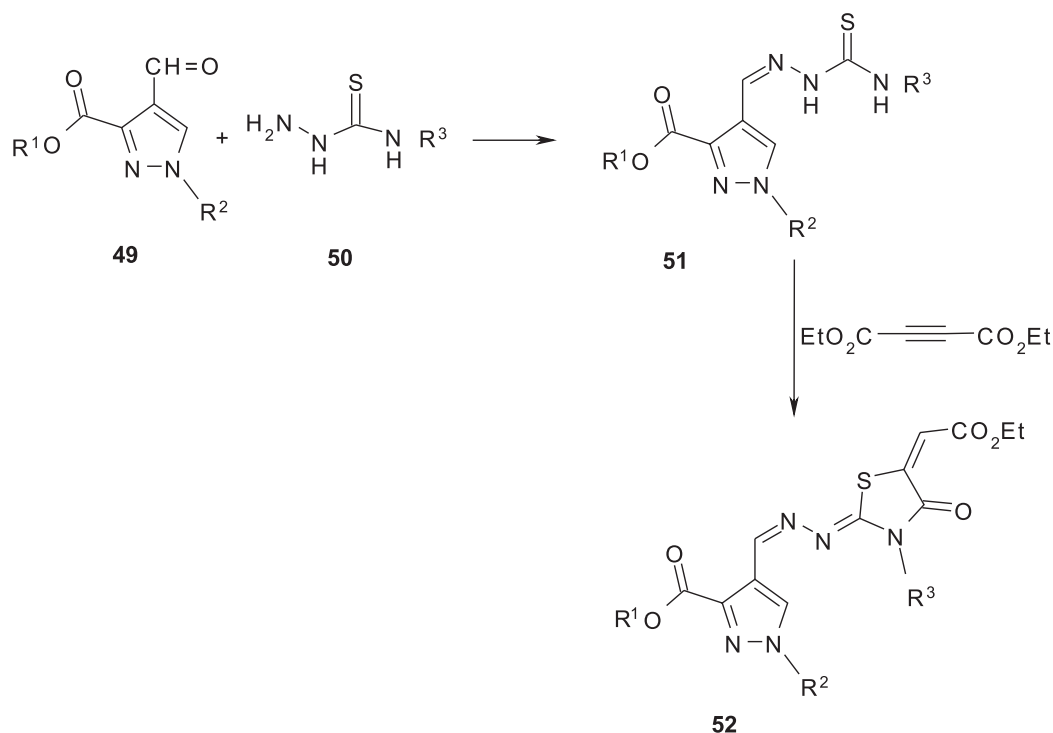


Схема 21



**49**, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **50**, R<sup>3</sup> = H, 4-F<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **51**, **52**, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 4-F<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 4-F<sub>2</sub>HCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 22

Нагрівання 4-піразолітїосемікарбазонів **51** із діетилацетилендикарбоксилатом у киплячому етанолі впродовж 3 годин приводить до 1,3-тіазолідиновмісних поліфункціональних похідних піразолу **52** з виходами 73-95 % [27] (схема 22).

Взаємодією 1-незаміщеного етилового естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **21** з метиламіном у середовищі MeOH-ТГФ з кількісним виходом отриманий відповідний імін **53** [28] (схема 23).

У реакції такого типу використовувались як аліфатичні, так і ароматичні аміни, при цьому в більшості випадків проміжні іміни не виділялись, а відновлювались до потенційно біоактивних вторинних амінів. Зокрема, при конденсації альдегіду **21** з *o*-гідроксibenзиланіліном **54** проміжний імін відновлювали натрію борогідридом у розчині метанолу до відповідного вторинного аміну **55** [28] (схема 24).

У ролі відновлюючого реагенту замість натрію борогідриду часто використовують більш м'який натрію триацетоксиборогідрид [7, 18, 19] (схема 25).

Автори серії патентів [7, 29-32] з метою пошуку біоактивних сполук серед піразоловмісних третинних амінів у конденсацію з 3-алкоксикарбоніл-4-піразолкарбальдегідами **21** вводили вторинні аміни **59**. При цьому первинні продукти приєднання без виділення відновлювались до цільових сполук (схема 26).

### 2.1.2. Реакції алкенілування

Для введення алкенільної групи в положення 4 етилового естеру **61** продуктивною стала реакція Віттіга зі стабільним ілідом **62**, яка привела до похідної **63** майже із кількісним виходом [32] (схема 27).

Подібного типу похідні піридопіразолу **66** можуть бути отримані взаємодією альдегіду **64** із β-фосфонатом **65** за Віттігом-Хорнером [33] (схема 28).

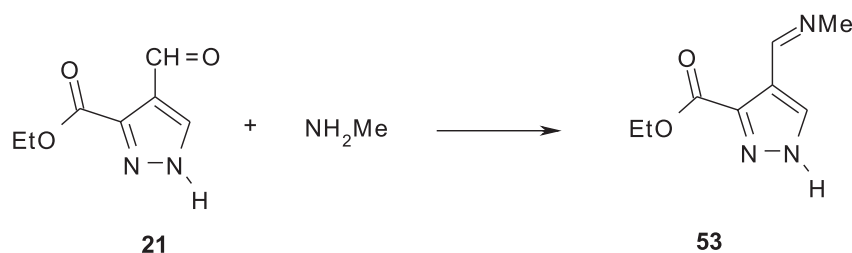


Схема 23

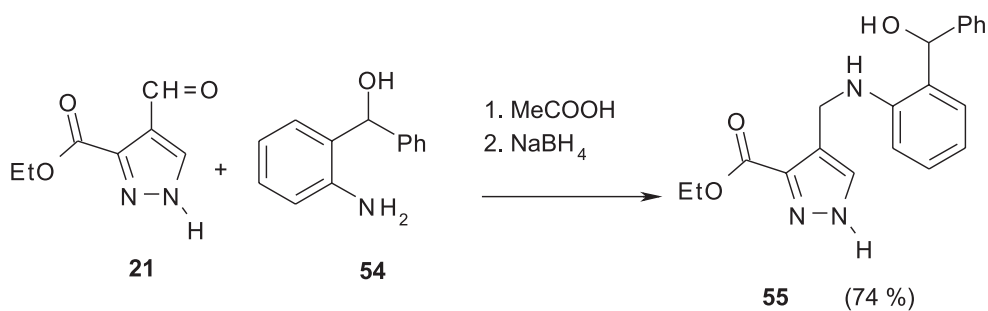


Схема 24

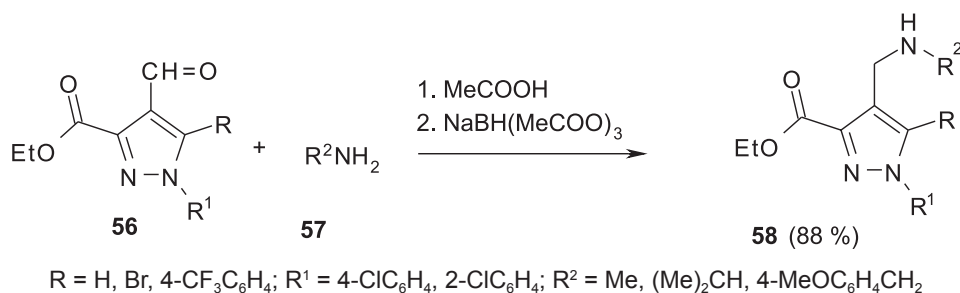


Схема 25

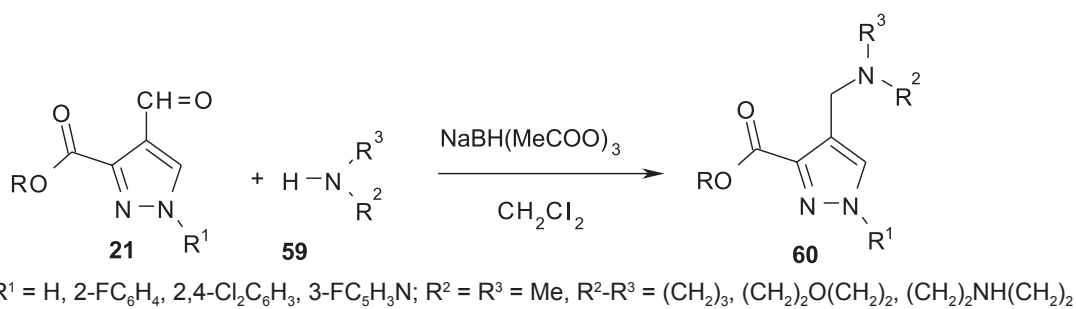


Схема 26

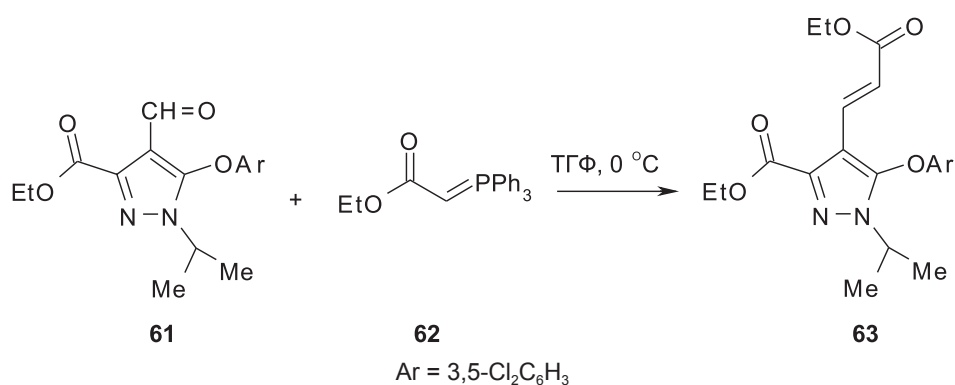


Схема 27

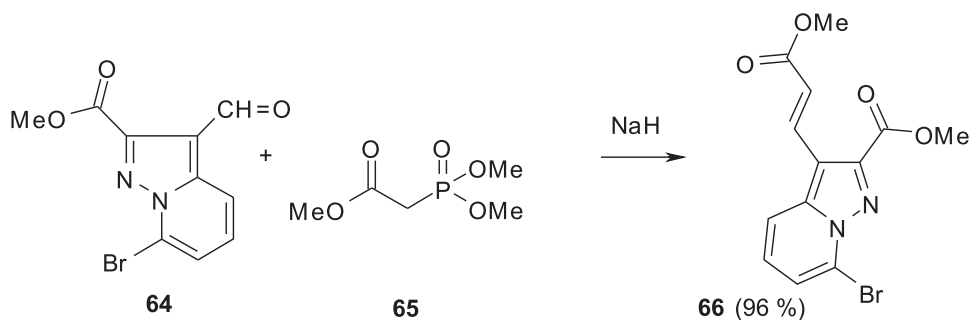


Схема 28



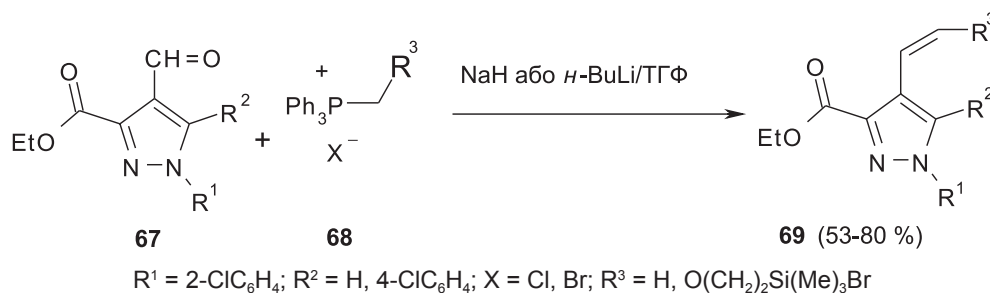


Схема 29

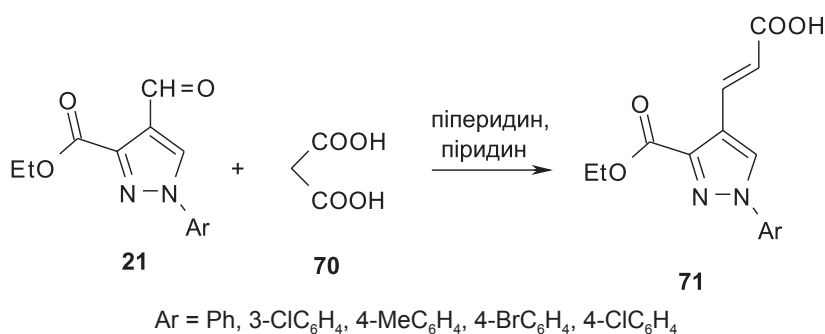


Схема 30

Високореакційноздатні іліди, як показали автори робіт [18, 24], можуть бути генеровані *in situ* із відповідних фосфонієвих солей **68** (схема 29).

Альдегідоестери **21** в умовах реакції Кньюенагеля з маленовою кислотою гладко перетворюються на відповідні 4-піразолілакрилові кислоти **71** [34] (схема 30).

Конденсацією етилового естеру 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти **21** з діетиловим естером бурштинової кислоти **72** у присутності калію *трет*-бутилату з високим виходом синтезований

моноетиловий естер 4-піразоліденбурштинової кислоти **73** [9] (схема 31).

Для одержання піразолів **75**, анельованих по *d*-грані тіофеновим циклом запропонована оригінальна внутрішньомолекулярна циклоконденсація естерів 1-арил-4-форміл-5-бензоїлметилтіопіразол-3-карбонової кислоти **74**, каталізована трифторооцтовою кислотою [10] (схема 32).

В той же час взаємодія етилового естеру 4-форміл-1-(2,3,5-*трет*-бензоїлрибозилпіразол)-3-карбонової кислоти **76** із нітрометаном у присутності

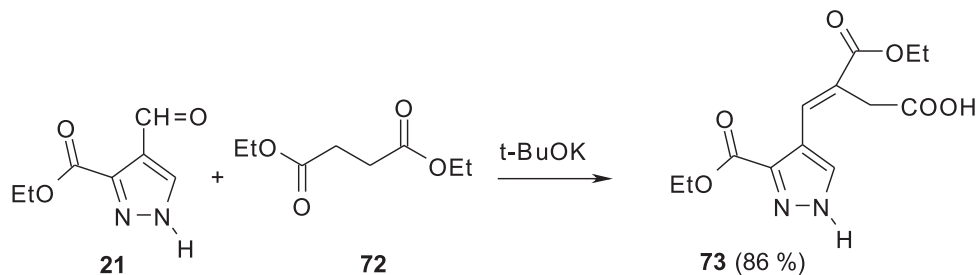


Схема 31

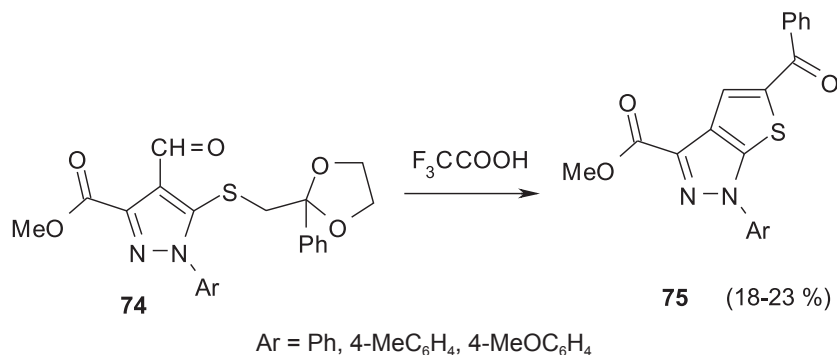


Схема 32

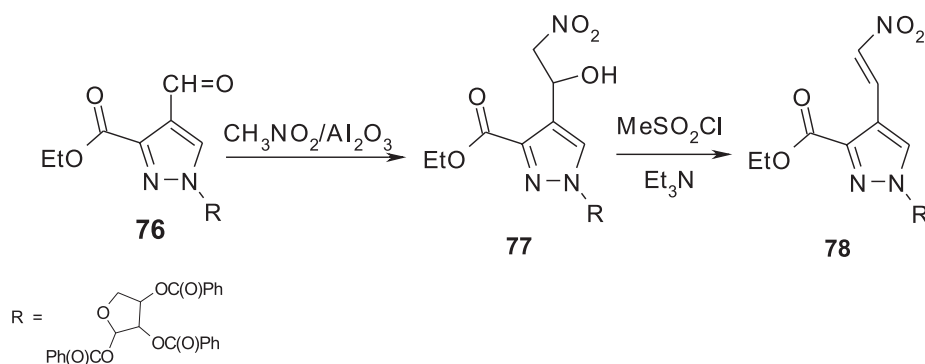


Схема 33

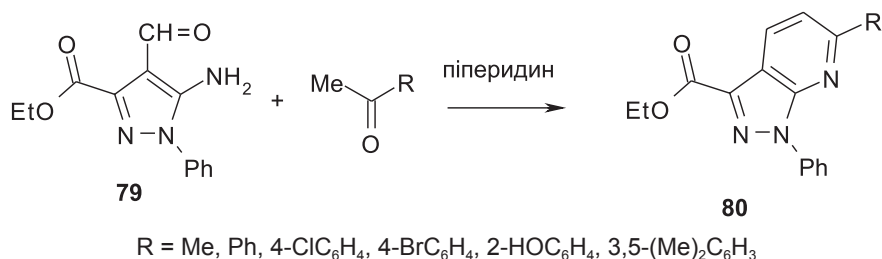


Схема 34

алюмінію оксиду зупиняється на стадії утворення 1-заміщеного 2-нітроетанолу **77**, дегідратація якого метансульфохлоридом приводить до нітроалкєну **78** [24] (схема 33).

Конденсація Фрїдлендера етилового естеру 1-фєніл-5-амїно-4-формїлпіразол-3-карбонової кислоти **79** із метилкетонами, яка реалїзується через стадїю відповідних халконів, була успішно застосована для синтезу піразолів, анельованих по *d*-гранї піридиноним циклом **80** [35]. Введення у реакцію з альдегідом **79** циклічних кетонів, зокрема циклопентенону та циклогексанону, дозволило отримати аналогічні карбоанельовані похідні (схема 34).

При двогодинному нагріванні естерів 4-формїлпіразол-3-карбонової кислоти **21** із 1,3-тіазолї-

дин-4-оном (роданїном) **81** у киплячому етанолї в присутності каталїтичних кількостей піперидину утворюються відповідні 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-їл)метилєн]-2-тіоксо-1,3-тіазолїдин-4-они **82** з виходами 68-86 % [36] (схема 35).

Циклоконденсація 4-формїлпіразол-3-естеру **79** із ціановмісними С-Н кислотами **83** була вдало використана для отримання поліфункціональних піразолопіридинів **84** (схема 36).

### 2.1.3. Відновлення та окиснення формільної групи

Автори праць [7, 17, 37] описали відновлення альдегідної групи естерів 4-формїлпіразол-3-карбонової кислоти **21** до відповідних первинних спиртів **85** за допомогою натрію борогідриду (схема 37).

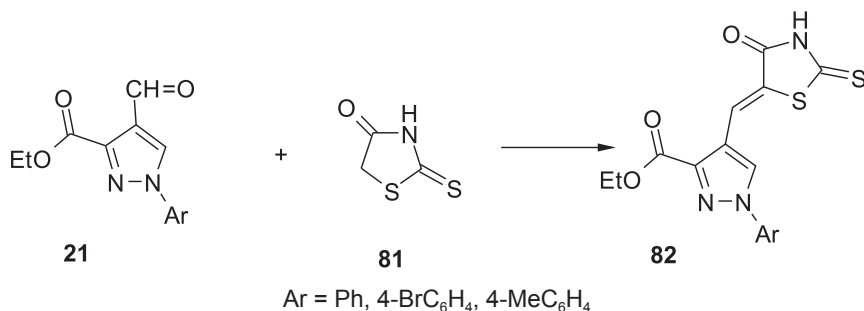


Схема 35

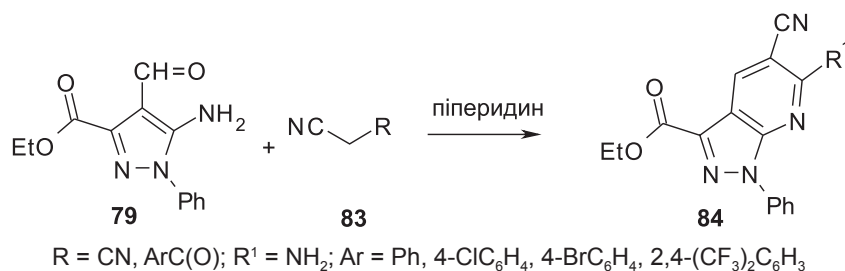


Схема 36

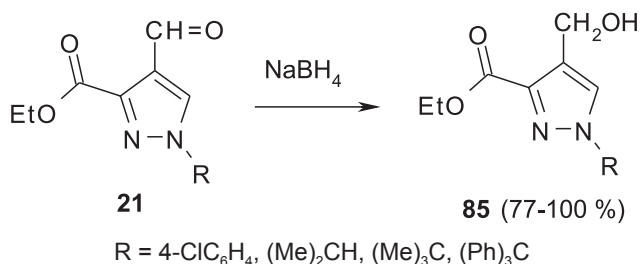


Схема 37

Автори патенту [38] описали синтез вторинного спирту **87** взаємодією етилового естеру 1-метил-4-форміл-5-(4-метилфенокси)піразол-3-карбонової кислоти **86** із метилмагнію бромідом у розчині ТГФ-Et<sub>2</sub>O (схема 38).

У низці патентів для отримання низки 5-арил (гетерил)піразоловмісних вторинних спиртів [17, 32, 39] застосовували комплекс *ізо*-пропілмагнію хлорид – хлорид літію.

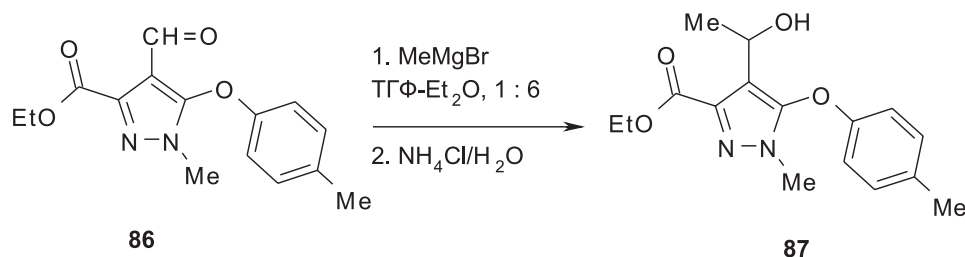


Схема 38

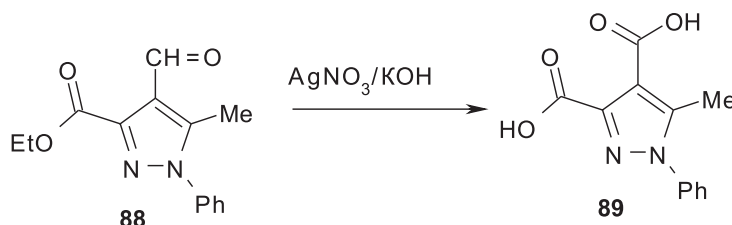


Схема 39

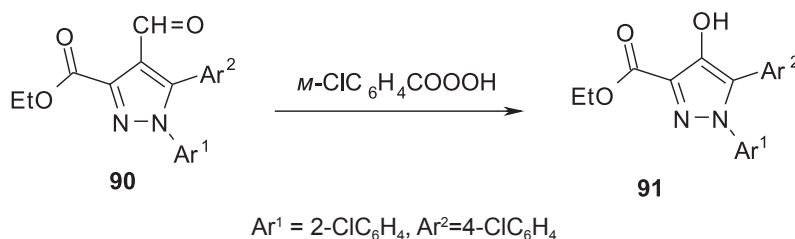


Схема 40

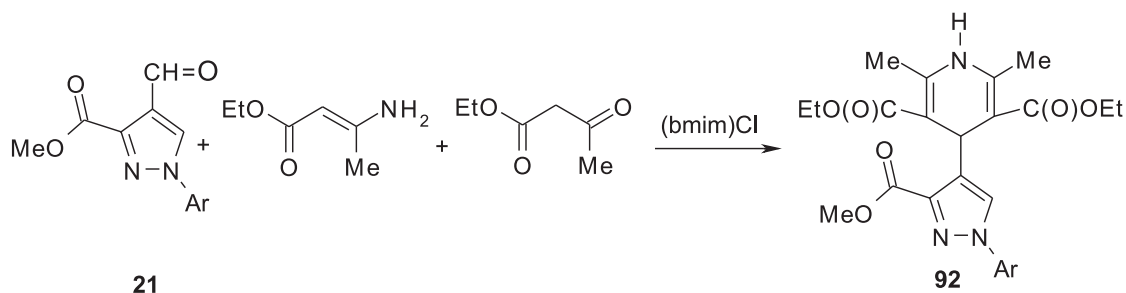


Схема 41

Що стосується реакції окиснення альдегідної групи, то відомий тільки один приклад з використанням як окисника AgNO<sub>3</sub> в етанольному розчині KOH. При цьому разом із окисненням альдегідної групи сполуки **88** також відбувається омилення естерної групи і утворення дикислоти **89** [7] (схема 39).

У роботі [19] наведений цікавий варіант декарбонільовання альдегідної групи сполук **90** при використанні *m*-хлоронадбензойної кислоти в хлористому метилені. Найвірогідніше, що такий процес відбувається через утворення проміжного піразолілкарбонату, який потім в умовах реакції розкладається до 4-гідроксипіразолу **91** (схема 40).

#### 2.1.4. Багатокомпонентні реакції

Трикомпонентна конденсація 1-заміщених естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **21** із ацетооцтовим естером та його енаміном у співвідношенні 1 : 1 : 1 у присутності іонних рідин

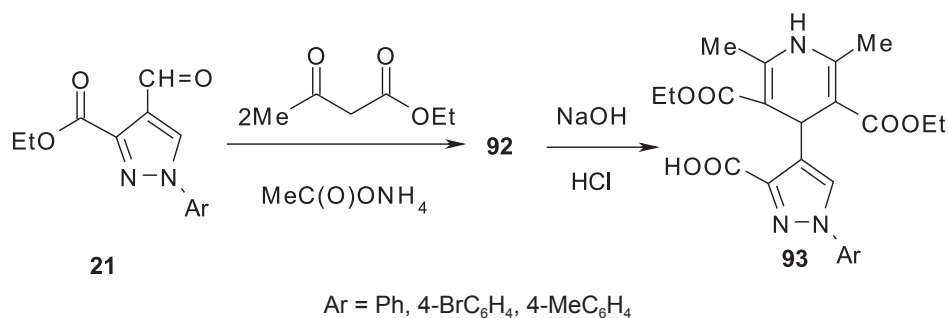


Схема 42

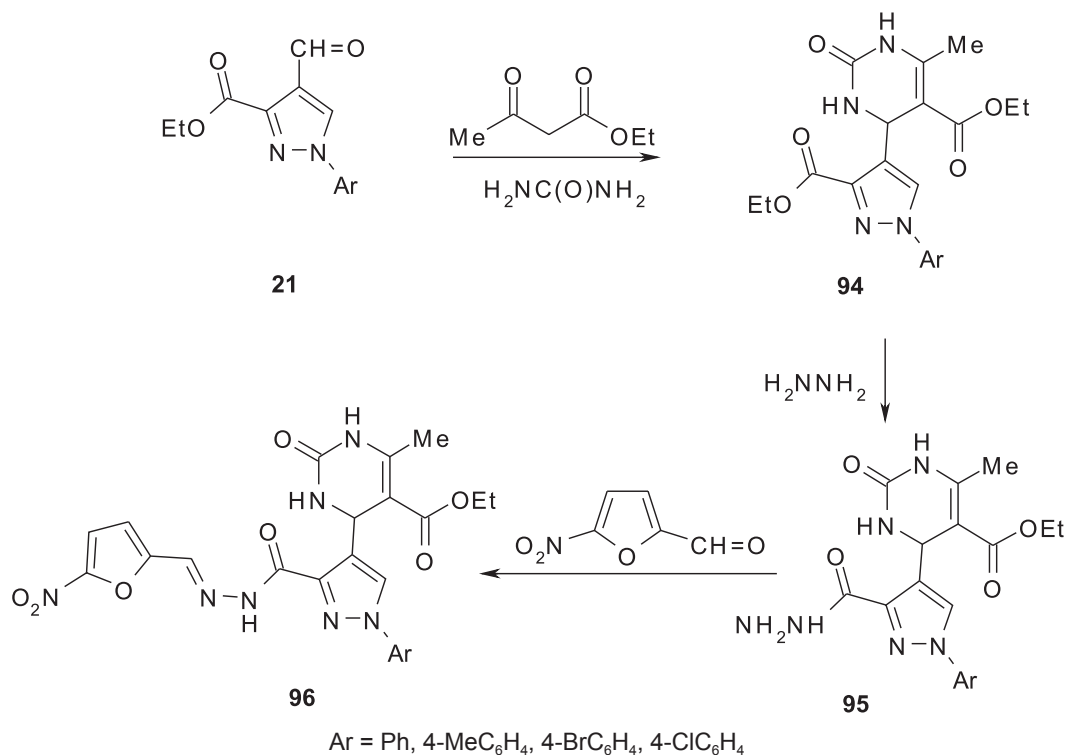


Схема 43

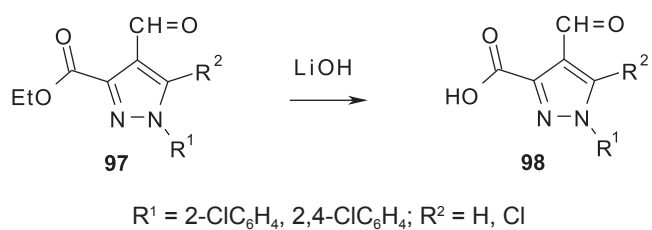


Схема 44

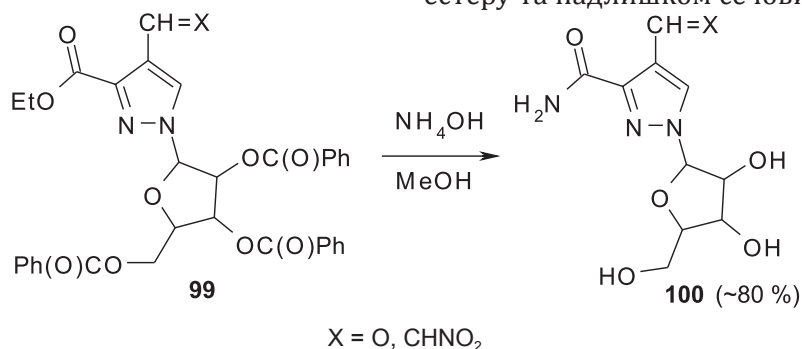


Схема 45

приводить до утворення ансамблів із піразольного та 1,4-дигідропіридинового циклу **92** [9] (схема 41).

Сполуки **92** [40] також були отримані при використанні ацетооцтового естеру і ацетату амонію (схема 42).

Кислотнокаталізована конденсація альдегідів **21** із еквімолярною кількістю ацетооцтового естеру та надлишком сечовини в умовах реакції

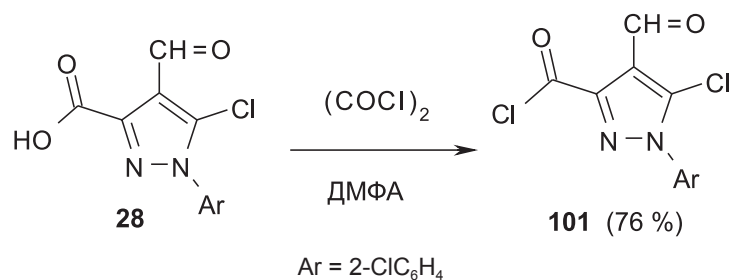


Схема 46

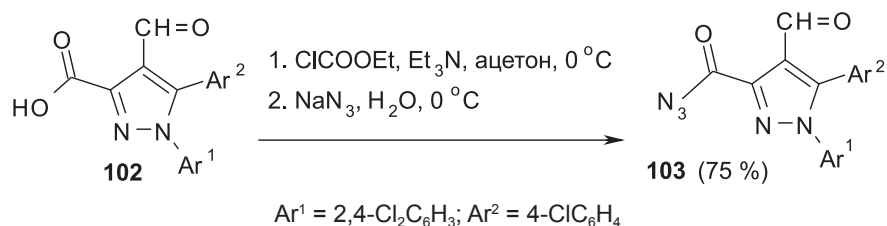


Схема 47

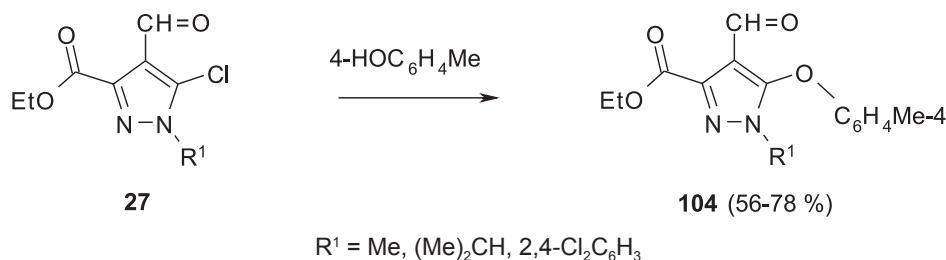


Схема 48

Біджинеллі дозволила отримати з високими виходами етил 4-[3-(етоксикарбоніл)-4-піразоліл]-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідинкарбоксилати **94**. Взаємодія останніх із надлишком гідразингідрату реалізується за участю естерної групи піразольного циклу і приводить до гідразидів **95**, які з метою синтезу сполук із антимікробною активністю вводились у конденсацію із 5-нітрофурфуролом (схема 43).

## 2.2. Перетворення за участю формільної, естерної та інших функціональних груп

Для омилення естерів 4-функціональнозаміщених піразол-3-карбонових кислот використовувались різні основи та середовища. В циклі праць [15, 16, 41] з цією метою як основу запропоновано LiOH в водно-метанольному розчині при кімнатній температурі, що дозволило отримувати цільові кислоти **98** практично з кількісними виходами (схема 44).

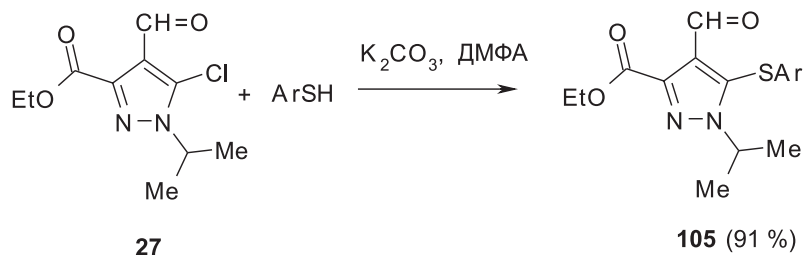


Схема 49

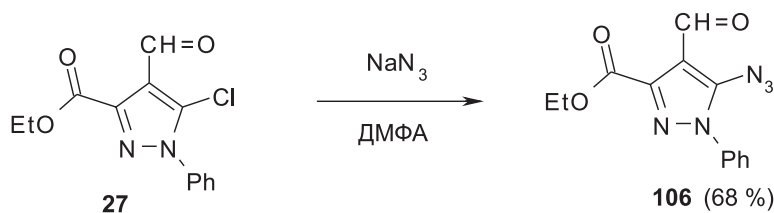


Схема 50

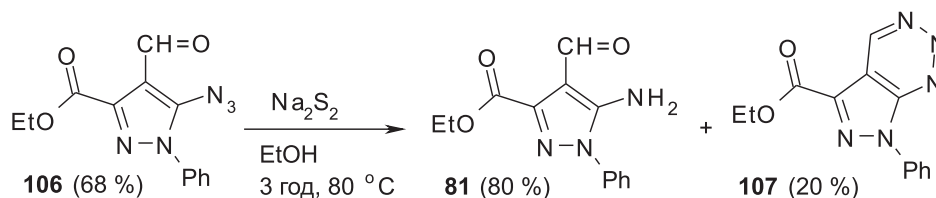


Схема 51

Дещо нижчими були виходи кислот **98** при використанні KOH у 80-85 % водному метанолі [21] або етанолі [11], але сягали 75 % при NaOH у системі розчинників ТГФ-метанол- $\text{H}_2\text{O}$ , 5 : 1 : 5 [6].

Для зняття бензоїльного захисту гідроксильних груп рибози в сполуках **99** застосовувався концентрований розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  у метанолі [24]. При цьому разом з дибензоїлюванням спостерігалось перетворення естерної групи на амідну (схема 45).

Для отримання хлороангідриду кислоти **101** ефективним виявився оксалілхлорид у розчині ДМФА [15] (схема 46).

У патенті [21] описано перетворення карбоксильної групи кислоти **102** на ацилазидну за наступною схемою (схема 47).

Атом галогену в естерах 4-форміл-5-галогенопіразол-3-карбонових кислот **27** є відносно рухливим, що з успіхом було використано для введення в піразольне ядро фенокисильної групи в присутності CsF в ДМСО [16] або NaN в ДМФА [33, 34] (схема 48).

У свою чергу, заміщення хлору на більш нуклеофільні тіофеноли відбувається при наявності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМФА [17] (схема 49).

Введення в положення 5 піразолу **27** азидогрупи реалізується взагалі без участі основи [35] (схема 50).

При відновленні азиду **106** дитіонатом натрію в киплячому етанолі окрім утворення аміно-

похідної **81** спостерігається побічна реакція анелювання по *d*-грані 1,2,3-триазиновим циклом **107** [37] (схема 51).

Для введення в положення 5 піразолу **29** арильного замісника вдалою виявилась реакція Сузукі [19] (схема 52).

Синтетичний потенціал формільної та естерної груп піразолів **97** використовувався і для отримання їх конденсованих похідних. Так, взаємодією з гідразинном були синтезовані піразолопіридазини **109** [8, 42] (схема 53).

З метою одержання піразольних систем, анельованих по *s*-грані піримідиновим циклом, автори роботи [43] здійснили синтез уреїдоестерів **104**. Дослідження можливості їх внутрішньомолекулярної циклізації показало, що суттєву роль у такому процесі відіграють замісники R в уреїдному фрагменті. Так, сполуки **104**, які містять стерично неутруднені алкільні замісники, при обробці KOH або *t*-BuOK зазнають внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням піразоло[4,3-*d*]піримідиніонів **105** з виходами 57-78 %. У свою чергу, в аналогічних умовах N-циклогексил- або N-арилуреїдоестери **104** не схильні до замикання піримідинового циклу, а піддаються гідролізу етоксикарбонільної групи з утворенням уреїдокислот **106**. Цей факт підтверджує домінуючий вплив стеричних і електронних параметрів замісників біля атома N-3 уреїдної групи на процес піримідоанелювання сполук **104** (схема 54).

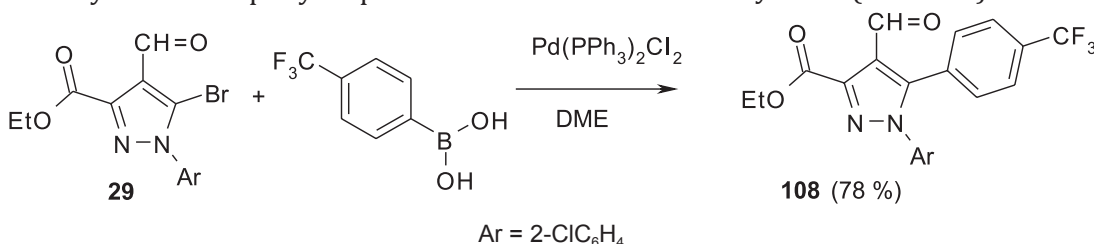
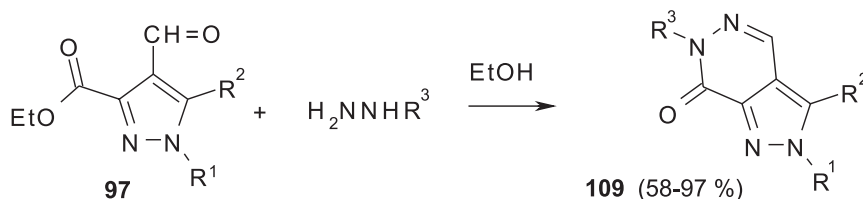
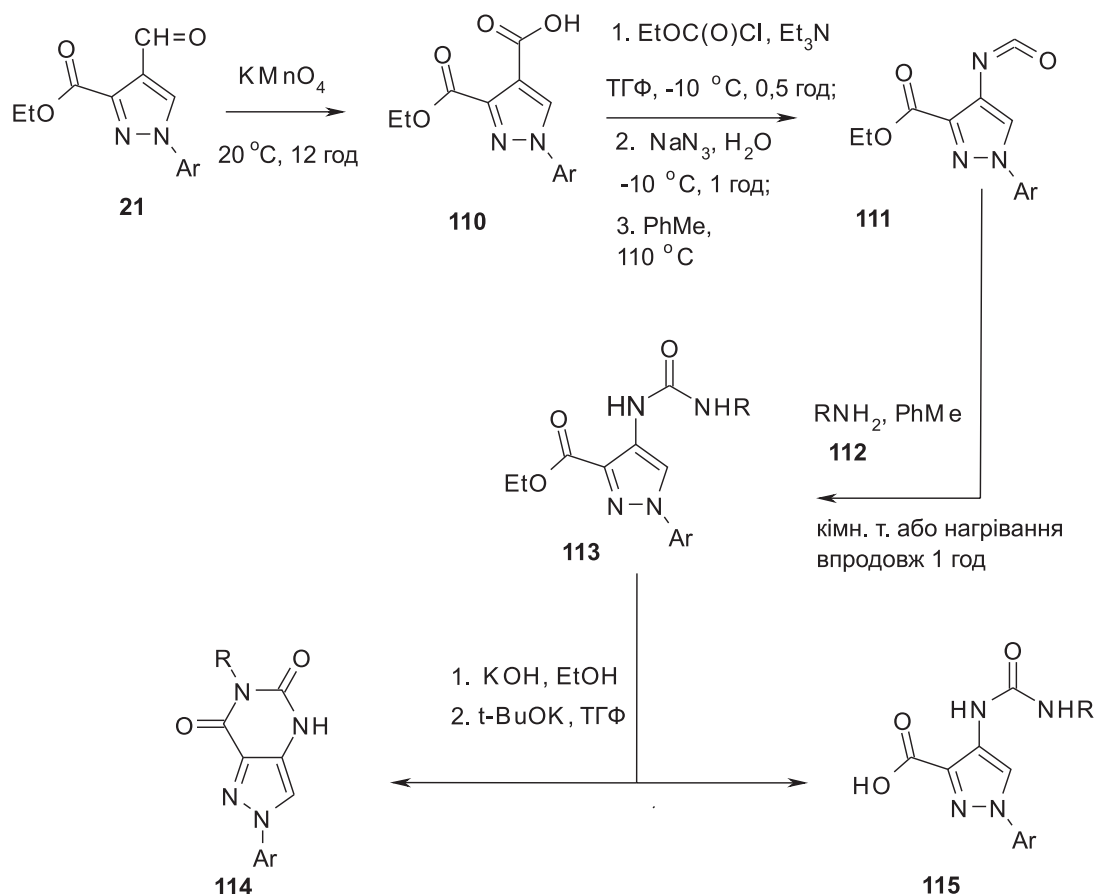


Схема 52



R<sup>1</sup> = H, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, Cl; R<sup>3</sup> = H, Ph, Me, Bu, PhCH<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>

Схема 53



**21, 110**, Ar = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **113**, Ar = Ph, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = PhCH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **114**, Ar = Ph, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (*e*), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (*e*), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **115**, Ar = Ph, R = *цикло*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 54

## Висновки

Систематизовані та узагальнені літературні джерела, які стосуються хімії естерів 4-форміл-піразол-3-карбонових кислот як важливих син-

тетичних субстратів для отримання різноманітних функціональних піразольних систем та попередників для дизайну біологічно активних речовин.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. 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, Issue 33. – P. 6440–6447. doi: 10.1002/ejoc.201001048
2. 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. Organomet. Chem.* – 1989. – Vol. 376, Issue 1. – P. 31–40. doi: 10.1016/0022-328X(89)88071-4
3. Reacting 1-triethylgermyl-1-propyn-3-al with methyl ester of diazoacetic acid. Tautomeric dimerization triethylgermyl-3-formyl-4-karbome-toksipirazol / A. S. Medvedeva, M. M. Demina, A. I. Borisova et al. // *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* – 1981. – Vol. 51, Issue 6. – P. 1324–1328.
4. 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, Issue 6. – P. 1775–1779, 1444–1448.
5. Henkel, K. Synthese von Pyrazol- und Triazolaldehyden / K. Henkel, F. Weygand // *Chem. Ber.* – 1943. – Vol. 76, Issue 8. – P. 812–818. doi: 10.1002/cber.19430760809
6. Azolopyrrolone melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists. Pat. WO 2010/47956 A1 / Devasthale P, Washburn W. N., Wang W. et al. ; applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB Company. – № PCT/US2009/059924 ; declared 08.08.09 ; published 29.04.10.
7. Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists. Pat. WO 2011/60217 A1 / Benito C., Diaz B. N., Jimenez-Aguado A. M. et al. ; applicant Eli Lilly and Company. – № PCT/US2010/056449 ; declared 12.11.10 ; published 19.05.11.
8. A new synthetic approach to indazole synthesis / P. G. Baraldi, B. Cacciari, G. Spalluto et al. // *Synthesis.* – 1997. – Vol. 1997, Issue 10. – P. 1140–1142. doi: 10.1055/s-1997-1328
9. Sridhar, R. A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzenboronic acid as a catalyst in ionic liquid : synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines / R. Sridhar, P. T. Perumal // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61, Issue 9. – P. 2465–2470. doi: 10.1016/j.tet.2005.01.008
10. Matyichuk, V. S. A simple and efficient synthesis of ethyl 1-aryl-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylates / V. S. Matyichuk, M. A. Potopnyk, M. D. Obushak // *J. Heterocyclic Chem.* – 2013. – Vol. 50, Issue S1. – P. E43–E47. doi: 10.1002/jhet.1042

11. N1/n2-lactam acetyl-coa carboxylase inhibitors. Pat. US 2012/108619 A1 / Griffith D. A., Dow R. L., Bagley S. W. et al. ; applicant Pfizer products Inc. – № 13/282,964 ; declared 29.10.10 ; published 03.05.12.
12. Братенко, М. К. Полифункциональные пиразолы. 5. Препаративный синтез 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот / М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – № 12. – С. 1817–1822.
13. Cannabinoid receptor modulators. Pat. WO 2009/74782 A1 / Receveur J. M., Bjurling E., Murray A. et al. ; applicant 7TM Pharma A/S ; declared 08.12.08 ; published 18.06.09.
14. Carpio, P. A. New bicyclic cannabinoid receptor-1 (CB<sub>1</sub>-R) antagonists / P. A. Carpio, D. A. Griffith, S. Sakya et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16, Issue 3. – P. 731–736. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.019
15. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. Pat. WO 2004/99157 A1 / Sakia S. M. ; applicant Pfizer products Inc. – № PCT/IB2004/001484 ; declared 29.04.04 ; published 18.11.04.
16. Anti-HIV pyrazole derivatives. Pat. US 6538015 / Dymock B. W., Gill A. L., Jones P. S. et al. ; applicant Hoffman-La Roche Inc. – № 10/154,585 ; declared 24.05.02 ; published 25.03.03.
17. Pyrazole derivatives as modulators of cannabinoid receptor. Pat. WO 2008/74982 A1 / Cooper M., Receveur J.-M., Hoegberg T. et al. ; applicant 7TM Pharma A/S. – № PCT/GB2007/004703 ; declared 10.12.07 ; published 26.06.08.
18. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. Pat. US 2004/214855 A1 / Carpino P., Dow R. ; applicant Pfizer Inc. – № 10/823,107 ; declared 12.04.04 ; published 28.10.04.
19. Acylaminobicyclic heteroaromatic compounds and uses thereof. Pat. US 2006/241100 A1 / Dow R., Carpino P. ; applicant Pfizer Inc. – № 11/409,458 ; declared 20.04.06 ; published 26.10.06.
20. Pyrazolopyrrolidine compounds. Pat. WO 2013/80141 A1 / Furet P., Guadano V., Holzer P. et al. ; applicant Novartis AG. – № PCT/IB2012/056796 ; declared 28.11.12 ; published 06.06.13.
21. Fused pyrazole derivatives as cannabinoid receptor modulators. Pat. WO 2009/95752 A1 / Chaudhari S. S., Gudade G. B., Karnik P. et al. ; applicant Glenmark Pharmaceuticals S. A. – № PCT/IB2009/000083 ; declared 20.01.09 ; published 06.08.09.
22. Therapeutic agents. Pat. WO 2006/67443 A1 / Cheng L. ; applicant Astrazeneca AB Astrazeneca UK Limited. – № PCT/GB2005/004977 ; declared 21.12.05 ; published 29.06.06.
23. Substituted pyrazole derivatives. Pat. US 2009/270359 A1 / Ito M., Suzuki T., Yamamoto S. ; applicant Takeda Pharmaceutical company Limited. – № 12/199,008 ; declared 30.12.07 ; published 29.10.09.
24. Design, synthesis and antiproliferative activity of methyl-4-iodo-1-β-D-ribofuranosylpyrazole-3-carboxylate (IPCAR) and derivatives, against human leukemia, lymphomas and solid tumors cell lines in vitro / S. Manfredini, R. Bazzanini, P. G. Baraldi et al. // J. Med. Chem. Res. – 1996. – Vol. 6, Issue 5. – P. 293–311.
25. 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. – Issue 5. – 583 p. doi: 10.1039/C39940000583
26. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof. Pat. US 2004/248881 A1 / Carpino P., Sakya S. ; applicant Pfizer Inc. – № 10/853,993 ; declared 25.05.04 ; published 09.12.04.
27. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, екзофункціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом / М. К. Братенко, М. М. Барус, О. М. Денисенко та ін. // ЖОФХ. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 37–43.
28. Benzhydryl-pyrazole derivatives having kinase inhibitory activity and uses thereof. Pat. WO 2013/106432 A1 / Keefe A. D., Wagner R. W., Clark M. et al. ; applicant X-RX Inc. – № EP20130735755 ; declared 09.01.13 ; published 19.11.14.
29. Therapeutic agents. Pat. WO 2006/67443 A1 / Cheng L. ; applicant Astrazeneca AB Astrazeneca UK Limited. – № PCT/GB2005/004977 ; declared 21.12.05 ; published 29.06.06.
30. Heterocyclic compound and h1 receptor antagonist. Pat. US 2013/85127 A1 / Okada M., Hasumi K., Nishimoto T. et al. ; applicant ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. – № 13/699,892 ; declared 23.05.11 ; published 04.04.13.
31. Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists. Pat. US 2011/118251 A1 / A. B. Benito Collado, N. D. Buezo, A. M. Jimenez-Aguado et al. ; applicant Eli Lilly and Company. – № 12/943,187 ; declared 16.11.09 ; published 19.05.11.
32. Compounds and compositions as itpkb inhibitors. Pat. WO 2009/123948 A2 / Wan Y., Pan S., Zhang G. et al. ; applicant IrmLlc. – № PCT/US2009/038734 ; declared 30.03.09 ; published 08.10.09.
33. 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, Issue 23. – P. 9635–9645. doi: 10.1021/jm401170c
34. Matychuk, V. S. Synthesis and reactions of 3-(3-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)propionic acid / V. S. Matychuk, M. A. Potopnyk, M. D. Obushak // Rus. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, Issue 5. – P. 712–718. doi: 10.1134/S107042800905011X
35. 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, Issue 2. – P. 287–291. doi: 10.1002/jhet.294
36. 5-[(1-арил-3R-1H-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність. Патент на корисну модель № 92648 / Вовк М. В., Ярош О. К., Денисенко О. М., Братенко М. К., Барус М. М., Кальченко В. І. – № у 2014 03307 ; заявл. 01.04.2014 ; опубл. 26.08.2014. Бюл. № 16.
37. Братенко, М. К. Полифункциональные пиразолы. 7. Этиловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновой кислоты в синтезе 2-арил-2,4-дигидро-6H-тиено-[3,4-c]пиразол-6-онов / М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – № 10. – С. 1657 – 1661.
38. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Pat. EP. 1988081 A1 / Dunn J. P., Hogg J. H., Mirzadegan T. et al. ; applicant Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. – № 20070713881 ; declared 06.02.07 ; published 05.11.08.
39. Compounds and compositions as itpkb inhibitors. Pat. WO 2004/74257 A1 / Wan Y., Pan S., Zhang G. et al. ; applicant F. Hoffmann-La Roche AG. – № PCT/EP2004/001477 ; declared 17.02.04 ; published 02.09.04.
40. Синтез і протимікробна дія нових 4-піразоловісних 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилатів і 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів / М. К. Братенко, М. М. Барус, Д. В. Ротар, М. В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – 36. наук. праць. – Вип. 753. – «Хімія». – Чернівці : Рута. – 2015. – С. 15–21.
41. Bicyclic pyridazinone cannabinoid receptor ligands and uses thereof. Pat. WO 2005/61504 A1 / Carpino P. A., Sakya S. M. ; applicant Pfizer Products Inc. – № PCT/EP2004/001477 ; declared 06.12.04 ; published 07.07.05.
42. 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, Issue 12. – P. 2165–2173. doi: 10.1080/07328319808004307
43. Bratenko, M. K. Polyfunctional pyrazoles. 8. Synthesis of 6-alkyl-2-aryl-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5,7(4H,6H)-diones based on ethyl 1-aryl-4-isocyanatopyrazole-3-carboxylates / M. K. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk // Chem. Heterocyc. Comp. – 2013 – Vol. 49, Issue 9. – P. 1345–1351. doi: 10.1007/s10593-013-1383-1



## References

- Chandanshive, J. Z., Bonini, B. F., Gentili, D. et al. (2010). Regiocontrolled Synthesis of Ring-Fused Thieno[2,3-*c*]pyrazoles through 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines with Sulfur-Based Acetylenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010 (33), 6440–6447. doi: 10.1002/ejoc.201001048
- Margorskaya, O. I., Medvedeva, A. S., Demina, M. M. et al. (1989). The aldol-type condensation of methyl diazoacetate with 3-organyl-silyl and -germyl propynals and their carbon analogues. *Journal of Organometallic Chemistry*, 376 (1), 31–40. doi: 10.1016/0022-328X(89)88071-4
- Medvedeva, A. S., Demina, M. M., Borisova, A. I. et al. (1981). Reacting 1-triethylgermyl-1-propyn-3-yl with methyl ester of diazoacetic acid. Tautomeric dimerization triethylgermyl-3-formyl-4-karbometoksipirazol. *Journal of general chemistry of the U.S.S.R. in English translation*, 51 (6), 1324–1328.
- Medvedeva, A. S., Demina, M. M., Protsuk, N. I. et al. (1980). Interaction of some diazoalkanes trialkylsilyl(germyl)propionales. *Journal of general chemistry of the U.S.S.R. in English translation*, 50 (6), 1775–1779.
- Henkel, K., Weygand, F. (1943). Synthese von Pyrazol- und Triazolaldehyden. *Chemische Berichte*, 76 (8), 812–818. doi: 10.1002/cber.19430760809
- Devasthale, P., Washburn, W. N., Wang, W. et al. (2010). *Azolopyrrolone melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists*. Pat. WO 2010/47956 A1. № PCT/US2009/059924; declared 08.08.2009; published 29.04.2010.
- Benito, C., Diaz, B. N., Jimenez-Aguado A. M. et al. (2011). *Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists*. Pat. WO 2011/60217 A1. № PCT/US2010/056449; declared 12.11.2010; published 19.05.2011.
- Baraldi, P. G., Cacciari, B., Spalluto, G. et al. (1997). A new synthetic approach to indazole synthesis. *Synthesis*, 10, 1140–1142. doi: 10.1055/s-1997-1328
- Sridhar, R., Perumal, P. T. (2005). A new protocol to synthesize 1,4-dihydro-pyridines by using 3,4,5-trifluorobenzenboronic acid as a catalyst in ionic liquid: synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron*, 61 (9), 2465–2470. doi: 10.1016/j.tet.2005.01.008
- Matyichuk, V. S., Potopnyk, M. A., Obushak, M. D. (2013). A simple and efficient synthesis of ethyl 1-aryl-4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50 (1), E 43–E47. doi: 10.1002/jhet.1042
- Griffith, D. A., Dow, R. L., Bagley, S. W. et al. (2012). *N1/n2-lactam acetyl-coa carboxylase inhibitors*. Pat. US 2012/108619 A1. № 13/282,964; declared 29.10.2011; published 03.05.2012.
- Bratenko, M. K., Barus, M. M., Vovk, M. V. (2009). *Khimiia geterotcyklicheskikh soedinenii*, 45 (12), 1464–1468.
- Receveur, J. M., Bjurling, E., Murray, A. et al. (2009). Cannabinoid receptor modulators. Pat. WO 2009/74782 A1; declared 08.12.2008; published 18.06.2009.
- Carpino, P. A., Griffith, D. A., Sakya, S. et al. (2006). New bicyclic cannabinoid receptor-1 (CB<sub>1</sub>-R) antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (3), 731–736. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.019
- Sakia, S. M. (2004). *Cannabinoid receptor ligands and uses thereof*. Pat. WO 2004/99157 A1. № PCT/IB2004/001484; declared 29.04.2004; published 18.11.2004.
- Dymock, B. W., Gill, A. L., Jones, P. S. et al. (2003). *Anti-HIV pyrazole derivatives*. Pat. US 6538015. № 10/154,585; declared 24.05.2002; published 25.03.2003.
- Cooper, M., Receveur, J.-M., Hoegberg, T. et al. (2008). *Pyrazole derivatives as modulators of cannabinoid receptor*. Pat. WO 2008/74982 A1. № PCT/GB2007/004703; declared 10.12.2007; published 26.06.2008.
- Carpino, P., Dow, R. (2004). *Cannabinoid receptor ligands and uses thereof*. Pat. US 2004/214855 A1. № 10/823,107; declared 12.04.2004; published 28.10.2004.
- Dow, R., Carpino, P. (2006). *Acylaminobicyclic heteroaromatic compounds and uses thereof*. Pat. US 2006/241100 A1. № 11/409,458; declared 20.04.2006; published 26.10.2006.
- Furet, P., Guadano, V., Holzer, P. et al. (2013). *Pyrazolopyrrolidine compounds*. Pat. WO 2013/80141 A1. № PCT/IB2012/056796; declared 28.11.2012; published 06.06.2013.
- Chaudhari, S. S., Gudade, G. B., Karnik, P. et al. (2009). *PFused pyrazole derivatives as cannabinoid receptor modulators*. at. WO 2009/95752 A1. № PCT/IB2009/000083; declared 20.01.2009; published 06.08.2009.
- Cheng, L. (2006). *Therapeutic agents*. Pat. WO 2006/67443 A1. № PCT/GB2005/004977; declared 21.12.2005; published 29.06.2006.
- Ito, M., Suzuki, T., Yamamoto, S. (2009). *Substituted pyrazole derivatives*. Pat. US 2009/270359 A1. №12/199,008; declared 30.12.2007; published 29.10.2009.
- Manfredini, S., Bazzanini, R., Baraldi, P. G. et al. (1996). Design, synthesis and antiproliferative activity of methyl-4-iodo-1-β-D-ribofuranosylpyrazole-3-carboxylate (IPCAR) and derivatives, against human leukemia, lymphomas and solid tumors cell lines in vitro. *Medicinal Chemistry Research*, 6 (5), 293–311.
- Manfredini, S., Baraldi, P. G., Bazzanini, R. et al. (1994). New Direct Glycosylation of Pyrimidine, Pyrazole, Imidazole and Purine Heterocycles via their N-tetrahydropyranyl (THP) Derivatives. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 5, 583–584. doi: 10.1039/C39940000583
- Carpino, P., Sakya, S. (2004). *Cannabinoid receptor ligands and uses thereof*. Pat. US 2004/248881 A1. № 10/853,993; declared 25.05.2004; published 09.12.2004.
- Bratenko, M. K., Barus, M. M., Denisenko, O. M., Rodik, R. V., Vovk, M. V., Yarosh, O. K. (2015). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 13 (1), 37–43.
- Keefe, A. D., Wagner, R. W., Clark M. et al. (2014). *Benzhydrol-pyrazole derivatives having kinase inhibitory activity and uses thereof*. Pat. WO 2013/106432 A1. № EP20130735755; declared 09.01.2013; published 19.11.2014.
- Cheng, L. (2006). *Therapeutic agents*. Pat. WO 2006/67443 A1. № PCT/GB2005/004977; declared 21.12.2005; published 29.06.2006.
- Okada, M., Hasumi, K., Nishimoto, T. et al. (2013). *Heterocyclic compound and h1 receptor antagonist*. Pat. US 2013/85127 A1. № 13/699,892; declared 23.05.2011; published 04.04.2013.
- Benito Collado, A. B., Buezo, N. D., Jimenez-Aguado, A. M. et al. (2011). *Spiropiperidine compounds as orl-1 receptor antagonists*. Pat. US 2011/118251 A1. № 12/943,187; declared 16.11.2009; published 19.05.2011.
- Wan, Y., Pan, S., Zhang, G. et al. (2009). *Compounds and compositions as itpkb inhibitors*. Pat. WO 2009/123948 A2. № PCT/US2009/038734; declared 30.03.2009; published 08.10.2009.
- Tanaka, Y., Aikava, K., Nishida, G. et al. (2013). Discovery of Potent Mcl-1/Bcl-xL Dual Inhibitors by Using a Hybridization Strategy Based on Structural Analysis of Target Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (23), 9635–9645. doi: 10.1021/jm401170c
- Matyichuk, V. S., Potopnyk, M. A., Obushak, M. D. (2009). Synthesis and reactions of 3-(3-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)propenic acid. *Russian Journal Organic Chemistry*, 45 (5), 712–718. doi: 10.1134/S107042800905011X

35. Toche, R. B., Bhavsar, D. C., Kazi, M. A. et al. (2010). Synthesis of pyrazolopyridine 3-carboxylates by Friedlander condensation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47 (2), 287–291. doi: 10.1002/jhet.294
36. Vovk, M. V., Yarosh, O. K., Denysenko, O. M. et al. (2014). 5-[[1-aryl-3R-1H-pirazol-4-il]metylen]-2-tiokso1,3-tiazolidyn-4-ony, yaki vyivliaiut hipohlikemichnu aktyvnist. Patent na korysnu model № 92648. № declared 01.04.2014; published 26.08.2014.
37. Bratenko, M. K., Barus, M. M., Vovk, M. V. (2013). *Khimiia geterotcyklicheskikh soedinenii*, 48 (10), 1545–1549.
38. Dunn, J. P., Hogg, J. H., Mirzadegan, T. et al. (2008). *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Pat. EP. 1988081 A1. № 20070713881; declared 06.02.07; published 05.11.08.
39. Wan, Y., Pan, S., Zhang, G. et al. (2004). *Compounds and compositions as itpkb inhibitors*. Pat. WO 2004/74257 A1. № PCT/EP2004/001477; declared 17.02.04; published 02.09.04.
40. M. K. Bratenko, M. M. Barus, D. V. Rotar et al. (2015). *Naukovyi visnyk Chernivetskoho universytetu*, 753, 15–21.
41. Carpino, P. A., Sakya, S. M. (2005). *Bicyclic pyridazinone cannabinoid receptor ligands and uses thereof*. Pat. WO 2005/61504 A1. № PCT/EP2004/001477; declared 06.12.04; published 07.07.05.
42. Baraldi, P. G., Manfredini, S., Romagnoli, R. et al. (1998). Synthesis and Anti-HSV-1 Activity of 6 Substituted Pyrazolo[3,4-d]Pyridazin-7-one. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 17 (12), 2165–2173. doi: 10.1080/07328319808004307
43. Bratenko, M. K., Barus, M. M., Vovk, M. V. (2013). Polyfunctional pyrazoles. 8\*. Synthesis of 6-alkyl-2-aryl-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5,7(4H,6H)-diones based on ethyl 1-aryl-4-isocyanatopyrazole-3-carboxylates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49 (9), 1345–1351. doi: 10.1007/s10593-013-1383-1

Надійшла до редакції 21.09.2017 р.