

А. М. Грозав<sup>1</sup>, М. З. Федорів<sup>2</sup>, В. О. Черноус<sup>1</sup>, Н. Д. Яковичук<sup>1</sup>, С. Є. Дейнека<sup>1</sup>,  
С. В. Кемський<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

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

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України

## Синтез та антимікробна активність 5-арокси-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-онів

**Мета роботи** – розробка ефективного методу синтезу 5-арокси-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-онів як перспективних об'єктів для дослідження антимікробної активності.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що етил 4-форміл-5-хлоро-1H-пірол-3-карбоксилати є зручними субстратами для побудови 5-арокси-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-онових систем. При дослідженні антимікробної активності встановлено, що МБСК (МФСК) для синтезованих піроло[3,4-d]піридазин-1-онів знаходиться в діапазоні концентрацій 31,25-125 мкг/мл.

**Експериментальна частина.** Здійснено двостадійний синтез 5-арокси-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-онів. Склад та будова сполук підтверджені даними хроматомас-спектрів, ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) спектрів. Скринінг антимікробної дії з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі дозволив виявити сполуки із помірною активністю.

**Висновки.** Розроблено препаративно зручний варіант синтезу 5-арокси-2,6-дигідро-1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-онів, який передбачає нуклеофільне заміщення атома хлору в етил 4-форміл-5-хлоро-1H-пірол-3-карбоксилатах ароксильним фрагментом із подальшим піридазиноанелюванням під дією гідрозин-гідрату. Отримані результати антимікробної активності синтезованих речовин обґрунтовують доцільність подальших поглиблених досліджень у цій області.

**Ключові слова:** поліфункціональні піроли; гідрозин-гідрат; піридазиноанелювання; 1H-піроло[3,4-d]піридазин-1-они; антибактеріальна та протигрибкова активність

А. М. Grozav<sup>1</sup>, М. З. Fedoriv<sup>2</sup>, В. О. Chornous<sup>1</sup>, Н. Д. Yakovychuk<sup>1</sup>, S. Ye. Deineka<sup>1</sup>,  
S. V. Kemsyky<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>3</sup> Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine

### The synthesis and antimicrobial activity of 5-aroxy-2,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-ones

**Aim.** To develop an effective method for the synthesis of 5-aroxy-2,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-ones as promising objects to be investigated in the context of their antimicrobial activity.

**Results and discussion.** It has been found that ethyl 4-formyl-5-chloro-1H-pyrrole-3-carboxylates can be used as convenient source substrates for building 5-aroxy-2,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-one systems. MBsC (MFsC) and MBcC (MFcC) of the pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-ones synthesized were within the range of 31.25-125 µg/ml.

**Experimental part.** The two-stage synthesis of 5-aroxy-2,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-ones was performed. The chemical composition and the structure of the compounds synthesized were confirmed by chromatography-mass spectra, IR- and NMR <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) spectra. The screening of the antimicrobial activity using the micromethod of the double series dilutions in the liquid nutrient medium allowed identifying compounds with a moderate activity.

**Conclusions.** A preparative convenient synthesis of 5-aroxy-2,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-ones has been developed. This method assumes the nucleophilic substitution of the chlorine atom in ethyl 4-formyl-5-chloro-1H-pyrrole-3-carboxylates with an aroxy fragment followed by the subsequent pyridazinoanellation of ethyl 5-aroxy-4-formyl-1H-pyrrole-3-carboxylates by hydrazine hydrate. The results of the antimicrobial activity of the substances synthesized substantiate the feasibility of further in-depth studies in this area.

**Key words:** polyfunctional pyrroles; hydrazine hydrate; pyridazinoanellation; 1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine-1-one; antimicrobial activity

А. Н. Грозав<sup>1</sup>, М. З. Федорив<sup>2</sup>, В. А. Черноус<sup>1</sup>, Н. Д. Яковичук<sup>1</sup>, С. Е. Дейнека<sup>1</sup>,  
С. В. Кемский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>3</sup> Институт органической химии НАН Украины

### Синтез и противомикробное действие 5-арокси-2,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-онов

**Цель работы** – разработка эффективного метода синтеза 5-арокси-2,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-онов как перспективных объектов для исследования противомикробного действия.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что этил 4-формил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилаты могут быть удобными субстратами для построения 5-арокси-2,6-дигидро-1H-пирроло[3,4-d]пиридазин-1-оновых систем. При исследовании противомикробной активности установлено, что МБСК (МФСК) для синтезированных пирроло[3,4-d]пиридазин-1-онов находятся в диапазоне концентраций 31,25-125 мкг/мл.

**Експериментальна часть.** Осуществлен двухстадийный синтез 5-арокси-2,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиридазин-1-онов. Состав и строение соединений подтверждены данными хроматомасспектров, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  ( $^{13}\text{C}$ ) спектров. Скрининг противомикробного действия с использованием микрометода двухкратных серийных разведений в жидкой питательной среде позволил выявить соединения с умеренной активностью.

**Выводы.** Разработан препаративно удобный вариант синтеза 5-арокси-2,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиридазин-1-онов, который предусматривает нуклеофильное замещение атома хлора в этил 4-формил-5-хлор-1*H*-пиррол-3-карбоксилатах ароксильным фрагментом с последующим пиридазиноаннелированием под действием гидразин-гидрата. Полученные результаты противомикробной активности синтезированных веществ обосновывают целесообразность дальнейших углубленных исследований в этой области.

**Ключевые слова:** полифункциональные пирролы; гидразин-гидрат; пиридазиноаннелирование; 1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиридазин-1-оны; противобактериальное и противогрибковое действие

Піроло[3,4-*d*]піридазинони належать до біциклічних азотовмісних систем із двома фармакофорно привабливими структурними фрагментами. В силу цього останнім часом значно зросла увага дослідників до такого типу сполук [1-7], хоча загалом їх синтетичний та фармакологічний потенціал залишається розкритим далеко не в повній мірі. Разом з тим вже отримані результати медико-біологічних досліджень дозволяють констатувати виявлення серед них ефективних антимікробних I [1], протиракових I-II [1-6] та аналгетичних агентів III [7] (схема 1).

Для конструювання більшості описаних у літературі піроло[3,4-*d*]піридазинонових сполук, як правило, використовують циклоконденсацію піролів, які містять у положеннях 3 та 4 карбонільні функції, із гідразинами [8]. Аналіз структур біологічно активних піроло[3,4-*d*]піридазинонів I-III засвідчує, що в більшості випадків для їх синтезу застосовувались відносно доступні пірольні субстрати з метильними групами в положеннях 2 та 5 циклу, що в певній мірі ускладнює можливість подальшої спрямованої функціоналізації піролопіридазинового скафолда і відповідно звужує коло перспективних для біоскринінгу об'єктів.

Нещодавно [9] ми синтезували низку поліфункціональних піролів із трьома електрофільними центрами **1a-d**, які можуть бути ефективними структурними блоками в процесі лінійної екзофункціоналізації як за рахунок нуклеофільного заміщення атома хлору, так і циклофункціоналізації за

участю формільної та естерної груп. Практична реалізація такого завдання передбачала можливість використання сполук **1a-d** в синтезі піроло [3,4-*d*]піридазинонів, додатково функціоналізованих у пірольному ядрі фармакофорними угрупованнями як речовин із потенційною антимікробною дією. В ролі таких фармакофорів видавалось доцільним використати фенольні фрагменти, оскільки низка похідних фенолів (ферезолу, резорцину, фенілсаліцилату) належить до широковживаних антимікробних лікарських засобів [10]. Саме тому наявність ароксильних замісників у структурі цільових сполук може чинити суттєвий вплив на силу та характер їх антимікробної активності.

Експериментальним шляхом встановлено, що заміщення атома хлору на ароксильну групу в етил 4-форміл-5-хлоро-1*H*-пірол-3-карбоксилатах **1a-d** відбувається в досить жорстких умовах при 3-годинному кип'ятінні останніх з фенолами **2a-d** в ДМФА в присутності безводного калію карбонату і приводить з виходами 80-89 % до відповідних 5-арокси-4-форміл-1*H*-пірол-3-карбоксилатів **3a-j**. Отримані результати є свідченням регіоселективного перебігу процесу, оскільки в реакційних сумішах не виявлено продуктів заміщення у сполуках **1a-d** етоксильної групи на ароксильні замісники. Склад та будова сполук **3a-j** підтверджені даними елементного аналізу, хроматомас-спектрів (табл. 1), ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$  ( $^{13}\text{C}$ ) спектрів (табл. 2).

Реакція 5-арокси-4-форміл-1*H*-пірол-3-карбоксилатів **3a-j** із гідразин-гидратом гладко перебігає при кип'ятінні в етанолі і є прикладом ефективного пі-

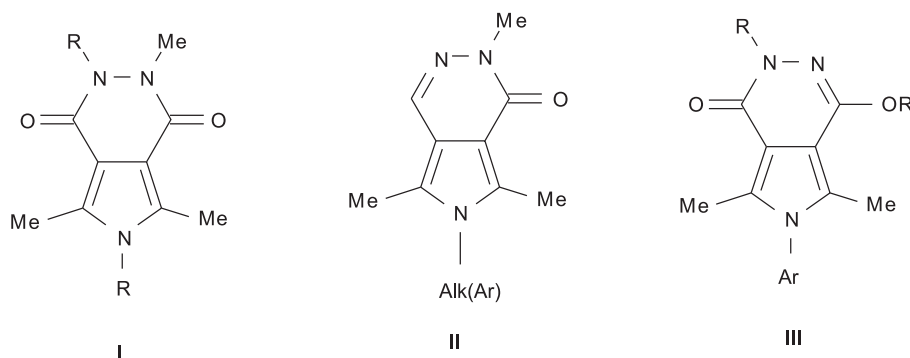


Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук **3a-j** та **4a-j**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>3a</b>	89	100-101	288	67,07	6,03	4,76	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrNO <sub>4</sub>	66,89	5,96	4,87
<b>3b</b>	80	88-89	318	64,15	5,94	4,33	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	64,34	6,03	4,41
<b>3c</b>	82	91-92	367	52,23	4,48	3,92	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>4</sub>	52,48	4,40	3,82
<b>3d</b>	87	83-84	316	68,75	6,62	4,53	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	68,55	6,71	4,44
<b>3e</b>	86	85-86	395	55,01	5,01	3,63	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> BrNO <sub>4</sub>	54,84	5,11	3,55
<b>3f</b>	83	92-93	330	69,52	6,95	4,34	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	69,28	7,04	4,25
<b>3g</b>	85	101-102	344	70,15	7,40	3,99	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	69,95	7,34	4,08
<b>3j</b>	88	110-11	392	73,83	6,55	3,66	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	73,64	6,44	3,58
<b>4a</b>	83	216-217	256	66,03	5,23	16,59	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	65,87	5,13	16,46
<b>4b</b>	88	180-181	286	62,94	5,22	14,64	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	63,15	5,30	14,73
<b>4c</b>	90	251-252	335	50,08	3,53	12,76	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	50,32	3,62	12,57
<b>4d</b>	87	240-241	284	68,03	5,96	14,97	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	67,83	6,05	14,83
<b>4e</b>	88	238-239	363	52,83	4,56	11,77	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	53,05	4,45	11,60
<b>4f</b>	87	188-189	298	68,53	6,53	13,97	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	68,67	6,44	14,13
<b>4g</b>	85	139-140	312	69,63	6,90	13,67	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	69,43	6,80	13,49
<b>4j</b>	89	228-229	360	73,33	5,99	11,87	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	73,52	5,89	11,69

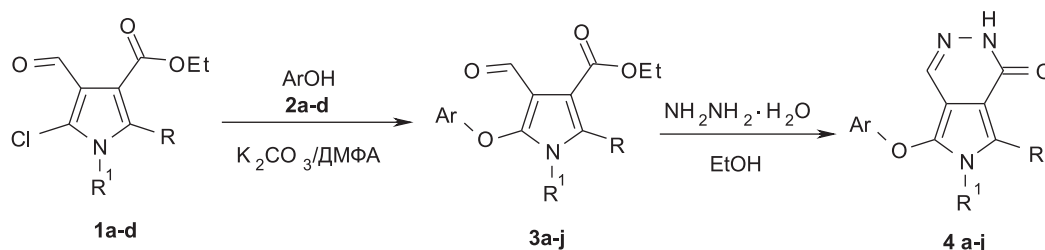
ридазиноанелювання, що приводить до цільових 5-арокси-2,6-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*] піридазин-1-онів **4a-j** з виходами 83-90 % (табл. 1) (схема 2).

ІЧ-спектри сполук **4a-j** відзначаються смугами поглинання груп C=O в діапазоні 1665-1671 см<sup>-1</sup> та N-H в діапазоні 3329-3342 см<sup>-1</sup>. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наявні типові сигнали протонів H<sup>4</sup> та N-H піридазинового циклу відповідно при 7,37-7,60 м.ч. та 11,28-11,48 м.ч. (табл. 2).

Антимікробну активність синтезованих речовин оцінювали за величиною мінімальної бактеріостатичної та фунгістатичної (МБСК та МФСК), а також бактерицидної та фунгіцидної концентрацій (МБЦК та МФЦК) по відношенню до деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій, а також грибів роду *Candida*. Проведені мікробіоло-

гічні дослідження дозволяють охарактеризувати піроло[3,4-*d*]піридазин-1-они **4a-j** як речовини з помірно антимікробною активністю, МБСК (МФСК) та МБЦК (МФЦК) яких знаходяться в діапазоні концентрацій 31,25-125 мкг/мл (табл. 3).

Слід звернути увагу на те, що протигрибкова дія в порівнянні з антибактеріальною є більш вираженою і проявляється при концентрації 31,25 мкг/мл. Також цікавим є той факт, що МФСК та МФЦК по відношенню до грибів роду *Candida* виявились однаковими, тобто при концентрації 31,25 мкг/мл відбувається не тільки зупинка росту тест-штамів грибів, а й повна їх загибель, чого не спостерігається при дії контролю. Провівши аналіз залежності «структура – активність» можна зробити висновок, що характер замісників в 5, 6 та 7 по-



**1**, R = Me, R<sup>1</sup> = Me (a), Pr (b), Bu (c); R = Ph, R<sup>1</sup> = Pr (d). **2**, Ar = Ph (a), *m*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d). **3**, **4**, R = Me, R<sup>1</sup> = Me, Ar = Ph (a), R = Me, R<sup>1</sup> = Me, Ar = *m*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), R = Me, R<sup>1</sup> = Me, Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), R = Me, R<sup>1</sup> = Pr, Ar = Ph (d), R = Me, R<sup>1</sup> = Pr, Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), R = Me, R<sup>1</sup> = Bu, Ar = Ph (f), R = Me, R<sup>1</sup> = Bu, Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), R = Ph, R<sup>1</sup> = Pr, Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (j)

Схема 2

Таблиця 2

Дані спектрів ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  сполук **3a-j** та **4a-j**

Сполука	ІЧ-спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		ЯМР $^1\text{H}$ спектр, $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц)
	C=O	NH	
<b>3a</b>	1672, 1701	–	$^1\text{H}$ : 1,30 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 2,49 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,35 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 4,27 к (2H, $\text{OCH}_2$ ), 6,89 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,08 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,32 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 10,07 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,9, 14,2, 28,6, 39,5, 59,8, 108,4, 109,1, 115,0, 123,2, 129,8, 132,9, 142,2, 156,7, 164,0, 164,2, 185,2
<b>3b</b>	1670, 1702	–	$^1\text{H}$ : 1,29 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 2,46 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,35 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 3,73 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 4,25 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 6,39 д (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 6,50 с (1H $_{\text{аром}}$ ), 6,67 д (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,21 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 10,08 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,8, 14,4, 28,3, 39,1, 56,5, 59,7, 108,9, 109,4, 114,8, 123,6, 129,2, 131,9, 143,7, 163,5, 164,3, 164,6, 184,8
<b>3c</b>	1671, 1705	–	$^1\text{H}$ : 1,30 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 2,50 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,36 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 4,27 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 6,88 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,51 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 10,07 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,9, 14,2, 28,6, 39,5, 59,8, 108,4, 108,9, 132,5, 133,0, 144,7, 156,0, 163,9, 185,3
<b>3d</b>	1668, 1704	–	$^1\text{H}$ : 0,78 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,30 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,6$ ), 1,54 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,2$ ), 2,54 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,74 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 4,27 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,6$ ), 6,89 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,09 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 7,6$ ), 7,34 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 7,6$ ), 10,05 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,5, 10,6, 13,4, 22,4, 43,2, 59,5, 108,4, 108,9, 114,7, 122,9, 129,5, 131,9, 141,8, 156,5, 163,7, 185,0
<b>3e</b>	1666, 1704	–	$^1\text{H}$ : 0,79 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,29 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,52 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,2$ ), 2,42 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,74 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 4,25 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 6,88 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,49 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 10,06 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,8, 11,3, 14,2, 22,7, 43,5, 59,9, 108,8, 109,0, 114,8, 117,3, 132,3, 132,5, 141,6, 156,6, 163,9, 185,4
<b>3f</b>	1668, 1701	–	$^1\text{H}$ : 0,77 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,06-1,18 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 1,29 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,49-1,50 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2,54 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,77 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 4,27 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 6,89 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,09 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,33 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 10,08 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 11,5, 13,5, 14,0, 19,2, 31,6, 48,1, 60,0, 115,5, 123,4, 129,2, 133,1, 135,4, 141,9, 155,8, 163,9, 164,5, 184,6
<b>3g</b>	1670, 1705	–	$^1\text{H}$ : 0,86 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,19-1,27 м (5H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$ ), 1,49 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,2$ ), 2,24 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2,40 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,72 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 4,25 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 6,8$ ), 6,76 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,12 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 10,06 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,8, 13,3, 14,2, 19,2, 20,1, 31,3, 41,6, 59,8, 108,7, 109,2, 114,7, 130,0, 132,0, 132,1, 142,4, 154,8, 164,0, 185,2
<b>3j</b>	1667, 1701	–	$^1\text{H}$ : 0,55 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 0,93 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,32 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,2$ ), 2,26 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,58 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 4,00 к (2H, $\text{OCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 6,89 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,15 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,42-7,49 м (5H $_{\text{аром}}$ ), 10,08 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$ ). $^{13}\text{C}$ : 10,4, 13,3, 19,8, 22,2, 43,9, 59,3, 108,9, 110,2, 114,7, 127,8, 128,6, 129,9, 130,0, 130,4, 131,9, 133,1, 142,7, 154,2, 162,6, 184,6
<b>4a</b>	1663	3340	$^1\text{H}$ : 2,68 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,51 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 6,93 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 7,8$ ), 7,11 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 7,8$ ), 7,33 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 7,8$ ), 7,51 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,40 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,2, 29,0, 102,7, 107,4, 115,7, 123,5, 123,7, 130,6, 130,8, 132,6, 157,4, 158,7
<b>4b</b>	1665	3335	$^1\text{H}$ : 2,60 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,49 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 3,74 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 6,50 д (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 6,63 с (1H $_{\text{аром}}$ ), 6,74 д (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,26 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,56 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,41 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,5, 18,5, 50,1, 102,4, 103,0, 107,7, 109,5, 123,8, 129,8, 130,7, 130,9, 132,7, 158,6, 159,2, 160,8
<b>4c</b>	1668	3329	$^1\text{H}$ : 2,60 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,49 с (3H, $\text{NCH}_3$ ), 6,87 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,56 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,60 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,38 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,2, 29,1, 103,1, 107,6, 115,5, 117,9, 124,7, 130,5, 132,1, 133,8, 158,9, 159,4
<b>4d</b>	1670	3334	$^1\text{H}$ : 0,81 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,6$ ), 1,62 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,6$ ), 2,63 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,89 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,6$ ), 7,04 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,17 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,41 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,51 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,36 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,4, 10,9, 22,8, 44,2, 102,8, 107,9, 116,1, 123,1, 124,1, 130,3, 130,9, 156,9, 158,1, 159,2
<b>4e</b>	1668	3340	$^1\text{H}$ : 0,79 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,6$ ), 1,60 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,6$ ), 2,62 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,88 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,6$ ), 7,01 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,52 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 7,56 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 11,41 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,1, 10,9, 22,8, 44,2, 103,0, 107,9, 115,6, 118,2, 123,5, 130,7, 132,3, 154,0, 159,0, 159,2
<b>4f</b>	1671	3342	$^1\text{H}$ : 0,81 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,2$ ), 1,24 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,2$ ), 1,54-1,59 м (2H, $\text{CH}_2$ ), 2,63 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,91 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,2$ ), 7,03 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,8$ ), 7,18 т (1H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,39 т (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,0$ ), 7,44 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,34 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,4, 13,3, 19,2, 31,4, 42,3, 102,9, 107,9, 116,0, 123,0, 124,0, 130,2, 130,9, 132,9, 157,4, 159,2
<b>4g</b>	1665	3336	$^1\text{H}$ : 0,82 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,6$ ), 1,23 т (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,6$ ), 1,60 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,6$ ), 2,50 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2,64 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,91 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,6$ ), 6,92 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,18 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,37 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 11,28 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,5, 13,6, 19,8, 20,9, 31,0, 44,7, 102,4, 107,5, 116,8, 122,8, 123,3, 129,7, 130,4, 133,5, 157,8, 159,9
<b>4j</b>	1667	3339	$^1\text{H}$ : 0,60 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J = 7,6$ ), 1,47 к (2H, $\text{CH}_2$ , $J = 7,6$ ), 2,29 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3,92 т (2H, $\text{NCH}_2$ , $J = 7,6$ ), 7,05 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,23 д (2H $_{\text{аром}}$ , $J = 8,4$ ), 7,45 с (1H, $\text{HC}=\text{N}$ ), 7,47-7,54 м (5H $_{\text{аром}}$ ), 11,48 с (1H, NH). $^{13}\text{C}$ : 10,7, 20,2, 20,8, 44,9, 103,2, 108,9, 116,5, 125,4, 127,9, 128,3, 129,7, 130,6, 130,7, 131,0, 133,6, 135,4, 155,6, 157,9, 158,0

Таблиця 3

Антимікробна активність 5-арокси-2,6-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піридазин-1-онів **4a-j**

Сполука	<i>Staphylococcus aureus</i> 25923		<i>Escherichia coli</i> 25922		<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702		<i>Candida krusei</i> ATCC 6258		<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	
	БКсК (мкг/мл)	БКцК (мкг/мл)	БКсК (мкг/мл)	БКцК (мкг/мл)	БКсК (мкг/мл)	БКцК (мкг/мл)	БКсК (мкг/мл)	БКцК (мкг/мл)	БФсК (мкг/мл)	БФцК (мкг/мл)
<b>4a</b>	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4b</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4c</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4d</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4e</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4f</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4j</b>	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
<b>4g</b>	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
Контроль	7,81	7,81	3,906	3,906	7,81	7,81	7,81	7,81	15,62	62,5

Примітка: \* – при визначенні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Біфоназол», розчин для зовнішнього застосування 1 % по 15 мл у флаконах виробництва «Торон GmbH»; «Bayer AG» та «Bayer HealthCare AG», Іспанія/Німеччина; при визначенні антибактеріальної активності як контроль використовували препарат «Доксициклін» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

ложеннях піроло[3,4-*d*]піридазинового циклу в цілому не впливає та величину та характер антимікробної активності останніх.

**Експериментальна хімічна частина**

ІЧ-спектри сполук у таблетках або в пластинах КВг записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H одержані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl<sub>3</sub>, спектри <sup>13</sup>C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (125,74 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомаспектри одержані на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз здійснений на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкореговані.

**Етил 1-алкіл-2-метил(феніл)-5-арокси-4-хлоро-1*H*-пірол-3-карбоксилати 3a-j.** До розчину 10 ммоль піролу **1a-d** в 10 мл ДМФА додавали 10 ммоль відповідного фенолу **2a-d** і 2,07 г (15 ммоль) сухого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год, охолоджували до кімнатної температури та виливали на 10 г льоду. Утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70 %-го водного етанолу.

**6-Алкіл-7-метил(феніл)-5-арокси-2,6-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піридазин-1-они 4a-j.** До розчину 5 ммоль 5-ароксипіролу **3a-j** в 10 мл етанолу додавали 0,53 г (10 ммоль) 60 %-го розчину

гідразин-гідрату. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 2 год, охолоджували до кімнатної температури, утворений осад відфільтровували і сушили.

**Експериментальна мікробіологічна частина**

Дослідження протигрибкової та антибактеріальної дії та дії синтезованих сполук проводили з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі [11]. Визначали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації та мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації синтезованих піроло[3,4-*d*]піридазин-1-они **4a-j** щодо референс-штамів бактерій (*S. aureus* 2592, *E. coli* 25922, *B. cereus* ATCC 10702) та грибів (*C. albicans* ATCC 885/653 та *C. krusei* ATCC 6258). Розчини досліджуваних сполук для мікрометоду серійних розведень готували у концентрації 1000 мкг/мл з використанням як розчинника диметилсульфоксиду (ДМСО).

**Висновки**

Розроблено препаративно зручний варіант синтезу 5-арокси-2,6-дигідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піридазин-1-онів, який ґрунтується на нуклеофільному заміщенні атома хлору в етил 4-форміл-5-хлоро-1*H*-пірол-3-карбоксилатах ароксильним фрагментом із подальшим піридазиноанелюванням утворених етил 5-арокси-4-форміл-1*H*-пірол-3-карбоксилатів під дією гідразин-гідрату. Результати дослідження антимікробної активності обґрунтовують доцільність подальших поглиблених досліджень у цій області.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Перелік використаних джерел інформації**

1. Malinka, W. Synthesis of some pyrrol[3,4-*d*]pyridazinones and their preliminary anticancer, antimycobacterial and CNS screening / W. Malinka // *Pharmazie*. – 2001. – Vol. 56, Issue 5. – P. 384–389.
2. Malinka, W. New derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone and their anticancer effects / W. Malinka, A. Redzicka, O. Lozach // *Il farmaco*. – 2004. – Vol. 59 (6). – P. 457–462. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.03.002>
3. Development of pyridazinone chemotypes targeting the PDEδ prenyl binding site / S. Murarka, P. Martín-Gago, C. Schultz-Fademrecht et al. // *Chem. Eur. J.* – 2017. – Vol. 23. – P. 6083–6093. <https://doi.org/10.1002/chem.201603222>
4. Methylpyrrole inhibitors of BET bromodomains / L. A. Hasvold, G. S. Sheppard, L. Wang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27. – P. 2225–2233. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.057>
5. Synthesis and biological evaluation of pyrrolopyridazine derivatives as novel HER-2 tyrosine kinase inhibitors / T. P. Cho, F. Jun., H. Li et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 6437–6440. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.038>
6. Synthesis and biological evaluation of 6-aryl-6*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazine derivatives : high-affinity ligands to the α2 subunit of voltage gated calcium channels / B. A. Stearns, N. Anker, J. M. Arruda et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1295–1298. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.036>
7. Derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone, a new class of analgesic agents / W. Malinka, A. Redzicka, M. Jastrzebska-Wiesek et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 4992–4999. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.006>
8. Synthesis of 5-aryl-2-oxopyrrole derivatives as synthons for highly substituted pyrroles / B. Metten, M. Kostermans, G. V. Baelen et al. // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62. – P. 6018–6028. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.04.005>
9. Synthesis of thieno[2,3-*b*]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids / A. N. Grozav, M. Z. Fedoriv, V. A. Chornous et al. // *Chem. Het. Comp.* – 2019. – Vol. 55 (4). – P. 293–299.
10. Машковський, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковський. – М. : Новая волна, 2012. – С. 949–950.
11. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis / N. D. Yakovychuk, S. Y. Deyneka, A. M. Grozav et al. // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 369–373. <https://doi.org/10.15421/021854>

**References**

1. Malinka, W. (2001). Synthesis of some pyrrol[3,4-*d*]pyridazinones and their preliminary anticancer, antimycobacterial and CNS screening. *Pharmazie*, 56 (5), 384–389.
2. Malinka, W., Redzicka, A., Lozach, O. (2004). New derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone and their anticancer effects. *Il farmaco*, 59 (6), 457–462. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2004.03.002>
3. Murarka, S., Martín-Gago, P., Schultz-Fademrecht, C., Al Saabi, A., Baumann, M., Fansa, E. K., ... Waldmann, H. (2016). Development of Pyridazinone Chemotypes Targeting the PDEδ Prenyl Binding Site. *Chemistry – A European Journal*, 23 (25), 6083–6093. <https://doi.org/10.1002/chem.201603222>
4. Hasvold, L. A., Sheppard, G. S., Wang, L., Fidanze, S. D., Liu, D., Pratt, J. K., ... McDaniel, K. F. (2017). Methylpyrrole inhibitors of BET bromodomains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (10), 2225–2233. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.057>
5. Tang, P. C., Feng, J., Huang, L., Xu, Z., Cheng, L., Zhang, X., ... Hu, B. (2009). Synthesis and biological evaluation of pyrrolopyridazine derivatives as novel HER-2 tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (22), 6437–6440. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.038>
6. Stearns, B. A., Anker, N., Arruda, J. M., Campbell, B. T., Chen, C., Cramer, M., ... Munoz, B. (2004). Synthesis and biological evaluation of 6-aryl-6*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazine derivatives : high-affinity ligands to the α 2 δ subunit of voltage gated calcium channels. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (5), 1295–1298. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.036>
7. Malinka, W., Redzicka, A., Jastrzebska – Wiesek, M., Filipek, B., Dybała, M., Karczmarzyk, Z., ... Kalicki, P. (2011). Derivatives of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone, a new class of analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (10), 4992–4999. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.006>
8. Metten, B., Kostermans, M., Baelen, G. V., Smet, M., Dehaen, W. (2006). Synthesis of 5-aryl-2-oxopyrrole derivatives as synthons for highly substituted pyrroles. *Tetrahedron*, 62, 6018–6028. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.04.005>
9. Grozav, A. N., Fedoriv, M. Z., Chornous, V. A., Palamar, A. A., Bratenko, M. K., Vovk, M. V. (2019). Synthesis of thieno[2,3-*b*]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 55 (4), 293–299.
10. Mashkovskiy, M. D. (2012). *Lekarstvennyie sredstva*. Moscow : Novaya volna, 949–950.
11. Yakovychuk, N. D., Deyneka, S. Y., Grozav, A. M., Humenna, A. V., Popovych, V. B., & Djuiriak, V. S. (2018). Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 9 (3), 369–373. <https://doi.org/10.15421/021854>

Надійшла до редакції 27.03.2019 р.