

УДК 547.771 + 547.223 + 615.31

СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-АМІНОМЕТИЛПІРАЗОЛІВ

В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, Театральна пл., 2. E-mail: chornous@inbox.ru

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 4-амінометилпіразоли; синтез; хімічні властивості; біологічна дія

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані щодо методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної активності 4-амінометилпіразолів та їх похідних.

SYNTHESIS, CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 4-AMINOMETHYLPYRAZOLES

V.O.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.K.Bratenko, M.V.Vovk

The literature data on the methods of synthesis, chemical properties and biological activity of 4-aminomethylpyrazoles and their derivatives have been summarized in the review.

СИНТЕЗ, ХІМІЧЕСКІЕ И БІОЛОГІЧЕСКІЕ СВОЙСТВА 4-АМИНОМЕТИЛПИРАЗОЛОВ

В.А.Черноус, О.И.Панимарчук, М.К.Братенко, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза, химическим свойствам и биологической активности 4-аминометилпиразолов и их производных.

Впродовж останніх 25-30 років у хімії піразолу чітко окреслилась тенденція, пов'язана з пріоритетним розвитком його 4-функціоналізованих представників. При цьому найбільш системно досліджуються похідні з функціональним замісником, який безпосередньо зв'язаний з піразольним циклом. Досягнення в цій області нещодавно були систематизовані нами в монографії [1]. Іншим поширеним типом функціонально заміщених піразолів є сполуки, в яких функціональна група зв'язана з положенням 4 ядра через метиленовий місток. Серед них в силу синтетичної значимості та біологічної дії, на особливу увагу заслуговують 4-амінометилпіразоли, відомості про які розпорошені в багаточисельних журнальних публікаціях. Саме тому нам видавалось доцільним узагальнити способи синтезу, хімічні властивості та біологічну активність 4-амінометилпіразолів з метою формування перспективних напрямків їх подальших досліджень.

1. Методи синтезу

1.1. Амінометилування 4-незаміщених піразолів

Висока електрофільність положення 4 піразольного циклу дозволяє використовувати його функціоналізацію як досить зручний метод отримання

різноманітних 4-заміщених похідних. Цей спосіб, який є реалізацією електрофільного заміщення в ядрі піразолу, знаходить застосування в синтезі практично всіх основних типів 4-функціонально заміщених піразолів [1]. При наявності в положеннях 3 або 5 електронодонорних замісників зручним методом одержання 4-амінометилпіразолів є амінометилування їх 4-незаміщених похідних. Одним з перших прикладів такого підходу є амінометилування за Манніхом піразол-5-онів 2, отриманих окисненням піразолідин-5-онів 1, що приводить до 5-гідрокси-4-морфолінометилпіразолу 3 [2-4] (схема 1).

Видозмінена методологія синтезу 4-метиламінопіразолів з піразолідинонів, запропонована авторами [5, 6], передбачає використання як окисника йоду і дозволяє отримувати цільові сполуки 7 в одну стадію з виходами 50-100%. Згідно з допущенням авторів утворення 3-гідрокси-4-амінометилпіразолів 7 може здійснюватись як через стадію окиснення піразолідинонового циклу 4 до 5-гідроксипіразолу 5 з подальшим його амінометилуванням, так і шляхом утворення 1-(N,N'-діалкіламінометил)піразолідінону 6, який при дії йоду в умовах реакції зазнає окиснювального перегрупування до 4-амінометилпіразолів (схема 2).

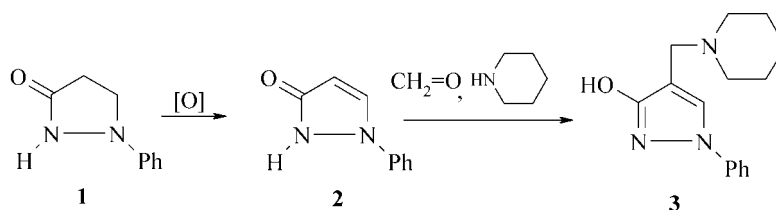


Схема 1

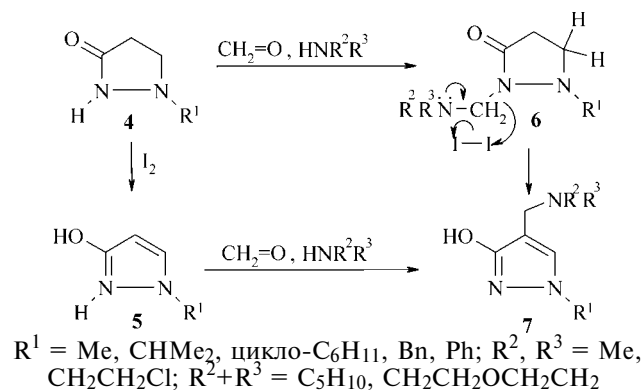


Схема 2

Реакція Манніха 1-феніл-5-метилпіразол-5-ону з ароматичними амінами приводить до N-арил-N-(5-гідроксн-3-метил-1-фенілпіразол-4-іл)метил-амінів [7].

3,5-Диметилпіразол 8 при нагріванні з формальдегідом і етиламіном у присутності KOH утворює N-етил-N-(4-піразолілметил)амін 9 з виходом 75%. Незважаючи на наявність у молекулі як N-H, так і C-H нуклеофільних центрів, реакція перебігає селективно по C-H центру з утворенням термодинамічно більш стійкої структури 9. Такий факт підтверджений перетворенням гідрохлориду піразолу 10 при його взаємодії з етиламіном у сполуку 9 з виходом 90% [8] (схема 3).

1,3-Дифеніл-5-амінопіразол 11 при нагріванні в етанолі з еквімолярними кількостями формальдегіду і піперидину утворює 4-(метил-N-піперидил)-1,3-дифеніл-5-амінопіразол 12 [9] (схема 4). Взаємодія 5-амінопіразолів 12 з формальдегідом за відсутності аміну супроводжується міжмолекулярною циклоконденсацією з утворенням основ Трьогера 13 [10-14] (схема 5).

У разі менш основного аніліну 5-амінопіразолу 14 при надлишку формальдегіду вже при кімнатній температурі перетворюються на тетрагідропіразоло[3,4-d]-піримідину 15 [11, 15] (схема 6).

Для спрямованого синтезу піразолів 3 з функціональними замісниками в амінометильному фрагменті доцільним стало використання нових електрофільних реагентів. Зокрема, автори [16] розробили метод, згідно з яким амінометилування 1,3-диметил-5-хлоропіразолу 16 в положення 4 здійснюється за допомогою N,N-дихлороаміду трифторометилсульфоїкислоти 17 та трихлоретилену 18 при кімнатній температурі впродовж 7 діб. У результаті з виходом 60% утворюється N-(трифторометилсульфаніламідотрихлоретил)піразол 19 (схема 7).

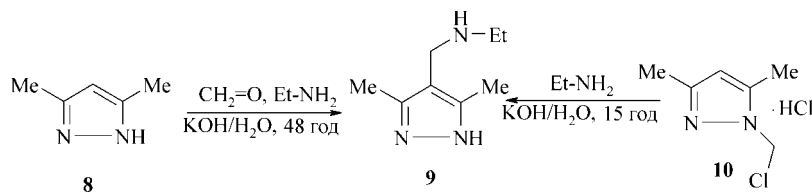


Схема 3

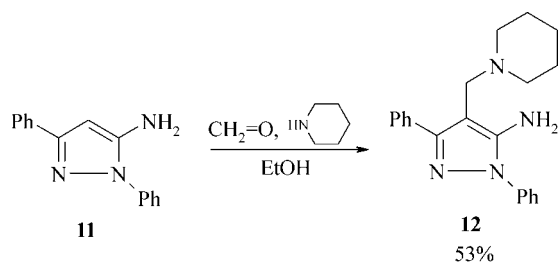


Схема 4

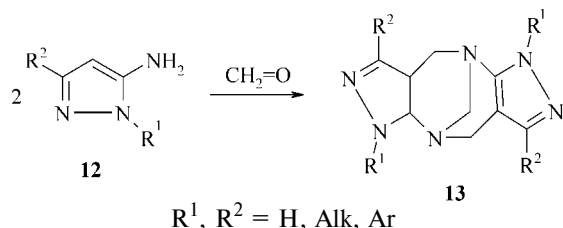


Схема 5

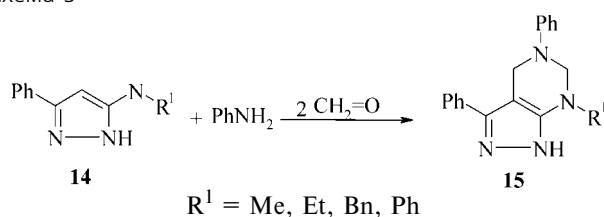


Схема 6

Не менш ефективним виявилось і N-амідотрихлоретилювання положення 4 піразольного циклу 4-хлорофенілсульфоніліміном хлоралу 20. Так, п'ятнадцятигодинне нагрівання названого реагента з 1,3,5-триметилпіразолом у безводному бензолі в присутності ефірату трифтористого бору приводить до піразолілсульфонамиду 21 з виходом 71% [17] (схема 8).

В подальшому такий підхід був вдало застосований для отримання карбамату 24, який з виходом 58% утворюється при 5-тихвилинному мікрохвильовому опроміненні суміші піразоліліміну 22 та етил-N-(трихлоретиліден)карбамату 23 [18] (схема 9). Зазначено, що на відміну від 5-імінопіразолу 22 його 4-іміноізомери в цих умовах димеризуються або розкладаються.

1.2. Реакції відновлення

Важливим варіантом одержання 4-піразолілметиламінів є відновлення доступних нітрилів піразол-4-карбонових кислот гідридами металів. Незважаючи на складність та високі вимоги до умов проведення експерименту, метод залишається синтетично доволі привабливим.

Одна з перших спроб перетворення нітрилу 25 на 4-метиламінопіразол 26 була описана в роботі

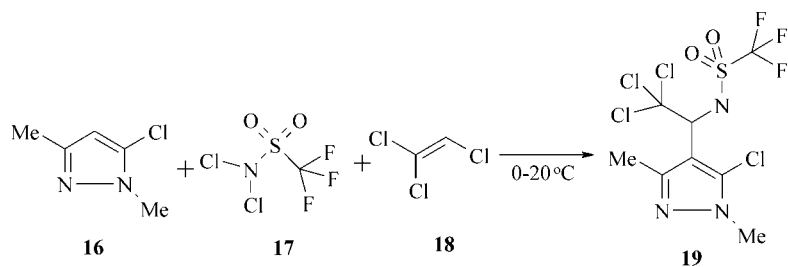


Схема 7

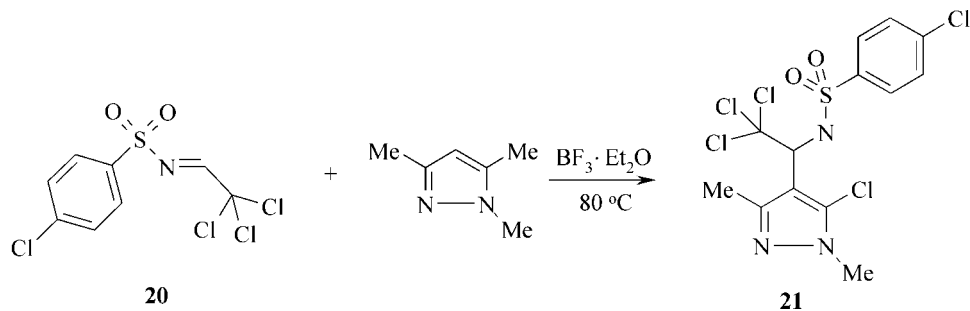


Схема 8

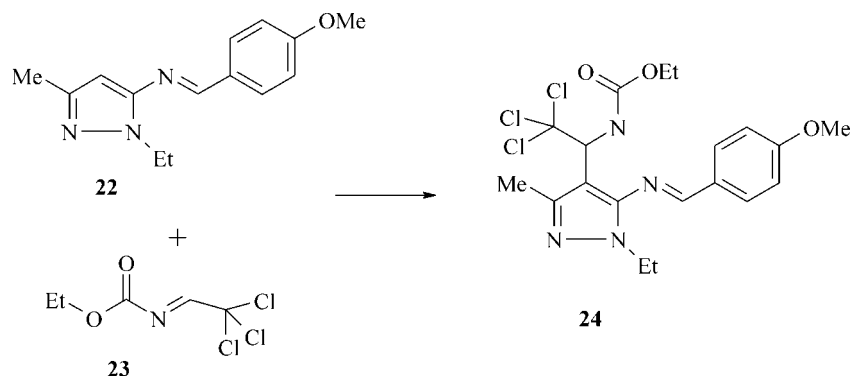


Схема 9

Р. Джонса [19], який використав як відновник літійалюмогідрид у діетиловому етері і отримав цільовий продукт з виходом 72% (схема 10). При проведенні процесу відновлення нітрилів типу 25 в тетрагідрофурані впродовж 6-48 год при кім-

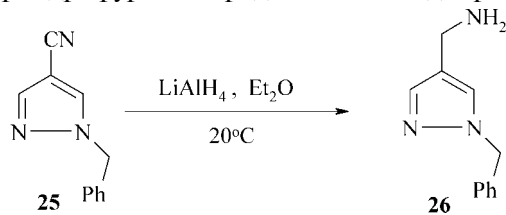


Схема 10

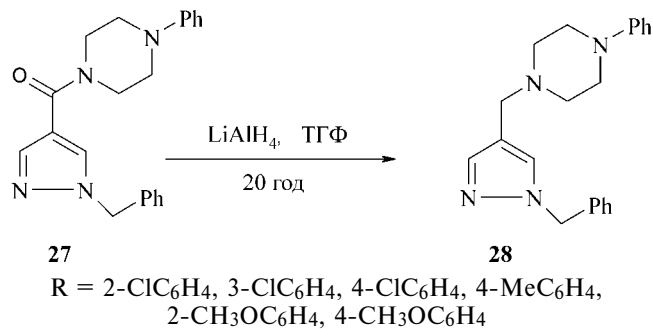


Схема 11

натній температурі вдалося збільшити виходи амінів до 80-94% [20, 21].

Такі умови виявились продуктивними для бігетероциклічних піразоловмісних метиламінів — важливих синтез-блоків для отримання нового типу селективних лігандів рецепторів дофаміну-D₄ [22].

В аналогічних умовах N-піперазиламід піразол-4-карбонової кислоти 27 з добрими виходами відновлюється до 4-(N-піперазил)метилпіразолів 28 [23] (схема 11).

Літійалюмогідрид є оптимальним відновником, оскільки відновлення такого типу сполук у більш жорстких умовах (гідрування воднем у присутності паладію на активованому вугіллі), як було показано на прикладі амінометилпіразолу 29, супроводжується дезамінуванням з утворенням 4-метилпіразолу 30 [1, 3] (схема 12).

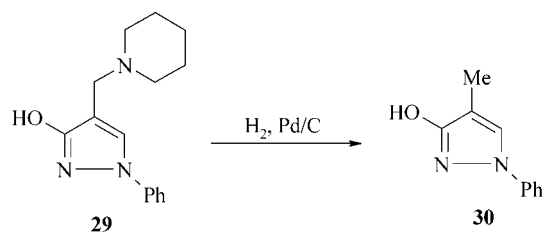


Схема 12

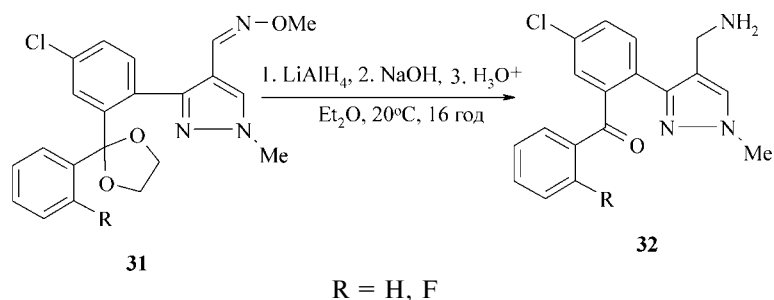


Схема 13

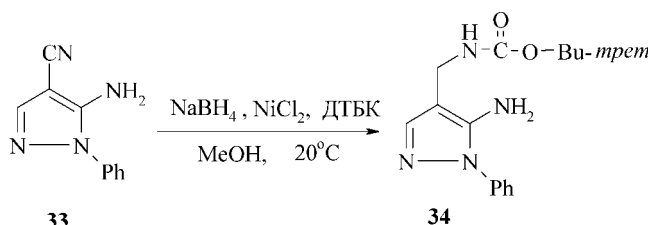


Схема 14

У серії патентів [24-28] для синтезу 4-амінометилпіразолів запропоновано використовувати 4-метоксіімінометилпіразоли типу 31. Їх відновленням літійалюмогідридом у діетиловому етері отримані аміни 32 — ефективні антидепресанти та заспокійливі засоби (схема 13).

Відновлення нітрильної групи 4-ціанопіразолів 33 борогідридом натрію у присутності хлориду нікелю розглядається авторами [29] як ще один метод синтезу метиламінопіразолів. При проведенні реакції в метанолі у присутності ди*т*р*е*м-бутилдикарбонату (ДТБК) утворюється піразолілметилкарбамат 34 з виходом 87% (схема 14).

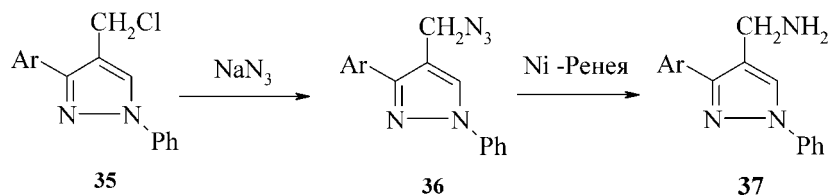
Препаративно зручним методом синтезу N-(4-піразолілметил)амінів є запропонований авторами роботи [30] підхід з використанням доступних 4-хлорометилпіразолів [31]. Він базується на перетворенні 4-хлорометилпіразолів 35 під дією азиду натрію в розчині ДМСО на 4-азидометилпіразоли 36 з виходами 68-87% і наступному відновленні

останніх нікелем Ренея в 2-пропанолі до 4-піразолілметиламінів 37 з виходами 75-90% (схема 15).

Відомо, що одним із загальних способів одержання вторинних амінів є відновлення альдімінів, синтезованих конденсацією первинних амінів з карбонільними сполуками. В разі N-заміщених 4-метиламінопіразолів такий напрямок набув важливого значення з появою зручного методу отримання 4-формілпіразолів [1]. Конденсація 4-формілпіразолів 38 з ароматичними [32-34] та аліфатичними [35-39] амінами з високими виходами приводить до імінів 39, які селективно відновлюються борогідридом натрію до N-[арил(алкіл)]-N-(піразол-4-іл)метиламінів 40 з виходами 70-96%. При відновленні альдімінів 39 воднем у присутності оксиду платини [23, 40] вихід цільових продуктів знижується до 37%, а при використанні 5%-ного паладію на активованому вугіллі [41] — до 74% (схема 16).

Синтез N-заміщених 4-амінометилпіразолів 43 також може бути здійснений і шляхом відновлення альдімінів 42, отриманих конденсацією 4-метиламінопіразолів 41 з ароматичними [42] або гетероциклічними [43] альдегідами (схема 17). Найбільш ефективним у цьому випадку виявилось використання як відновників реагентів Борча — NaBH_3CN або $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Відновлення за Борчем було використано і при одержанні ряду N,N-дизаміщених 4-піразолілме-



Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 5-хлоротієніл-2

Схема 15

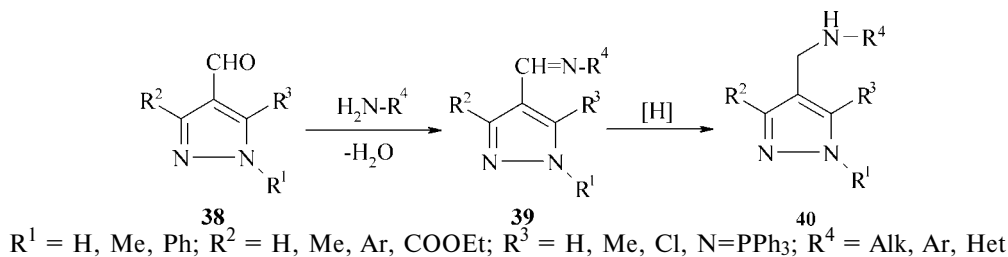


Схема 16

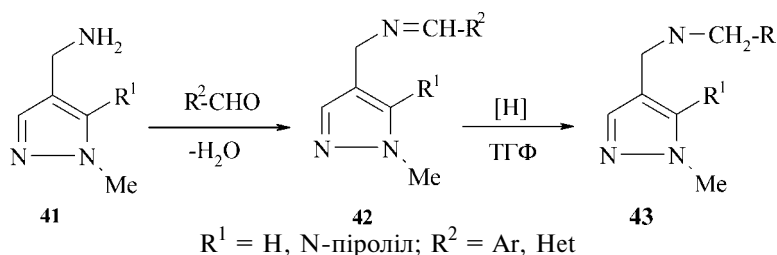


Схема 17

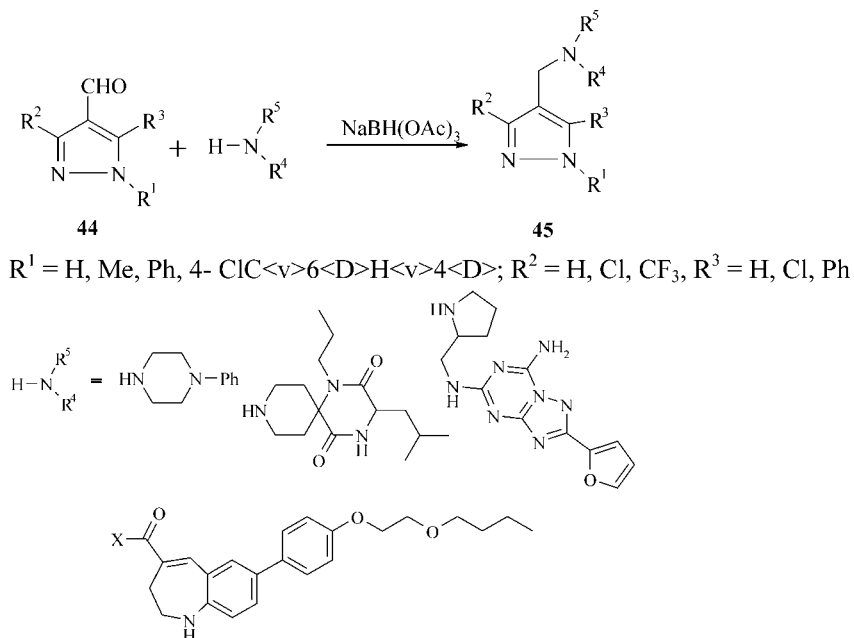


Схема 18

тиламінів — нових антагоністів рецепторів дофаміну D₂, дофаміну D₂, аденозину A_{2n} та CCR5. Методологія цього синтезу полягає у відновленні *in situ* отриманих продуктів взаємодії 4-формілпіразолів 44 із похідними піролідину [44], піперидину [45], піперазину [46-48] та 2,3-дигідробензазепіну [49, 50] триацетоксиборогідридом натрію у хлористому метилені, дихлоретані або ДМФА (схема 18). Виходи третинних амінів 45 сягають 78-88%.

У той же час при синтезі піразоловмісних кетолідів — потенційних бактерицидних препаратів — кращі результати були отримані при використанні

як відновника боран-піридинового комплексу (БАП) [51]. Оптимальними умовами, що приводять до 100%-ного виходу цільового продукту 48, є відновлення еквівалентною кількістю БАП протягом 8 год суміші кетоліду 46 з 5-ти кратним надлишком альдегіду 47 (схема 19).

Серед методів синтезу третинних N-(4-піразоліл)метиламінів 50, які базуються на використанні 4-формілпіразолів, слід відзначити підхід, що відрізняється простотою виконання експерименту і достатньо високою ефективністю [52]. Він передбачає пряму модифікацію альдегідної групи сполук 49 в третинну аміногрупу при дії диметилфор-

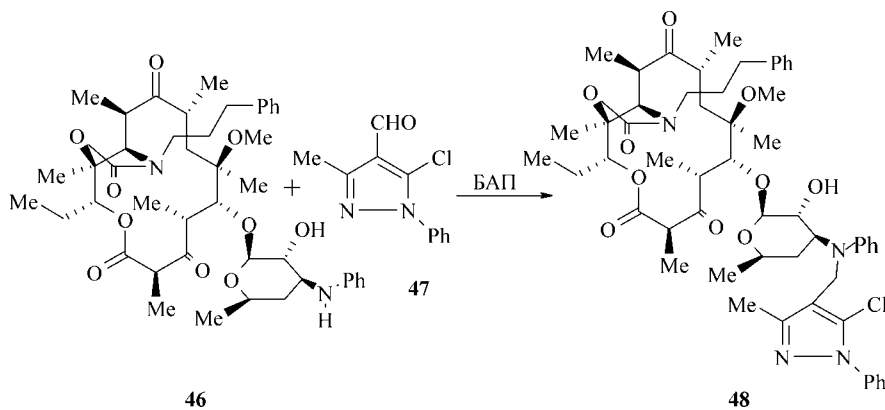


Схема 19

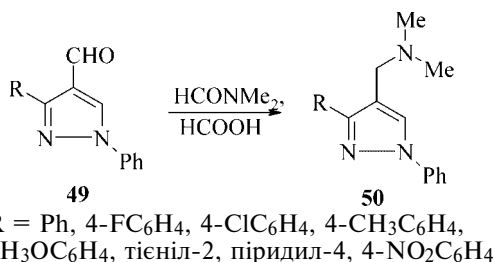


Схема 20

мамиду та мурашиної кислоти за видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха [53] (схема 20).

1.3. Амінування 4-галогенометилпіразолів

Методи отримання 4-метиламінопіразолів прямим алкілюванням аміаку відповідними галогенометилпіразолами до теперішнього часу не описані. Найімовірніше, це обумовлено неселективністю такої реакції, яка може приводити до суміші первинних, вторинних і третинних амінів. Проте сам підхід виявився доволі зручним при синтезі макро-

циклічних піразоловмісних аза-краун етерів 53 — ефективних лігандів Zn(II). Алкілюванням 4-бромометилпіразолами 51 аза-краун етерів 52 в ацетонітрилі в присутності карбонату срібла цільові продукти були отримані з виходами 70-93% [54] (схема 21).

Ще одним прикладом амінування 4-галогенометилпіразолу 54 є утворення четвертинної амонієвої солі 55 при реакції з N-метилдіетанол-аміном [55] (схема 22).

Препаративно простий підхід до синтезу амідів та карбаматів 4-метиламінопіразолів запропоновано у роботі [56]. Авторами показано, що алкілювання 1,3,5-тризаміщеними 4-хлорометилпіразолами 56 низькоосновного амиду бензойної кислоти в середовищі диметилформаміду протягом 2-х год при 80°C приводить до утворення N-бензоїлпіразолілметиламінів 57 з виходами 42-48%. При алкілюванні *трет*-бутилкарбамату в таких же самих умовах отримані піразолілметилкарбамати 58 з виходами 33-42% (схема 23).

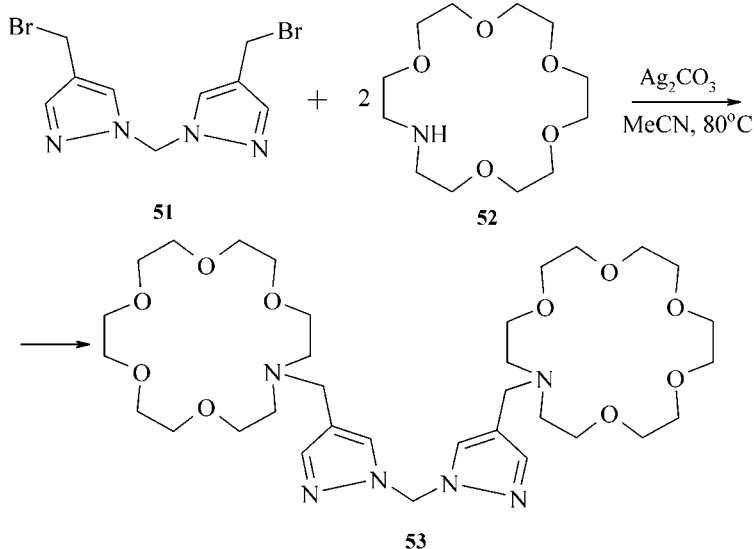


Схема 21

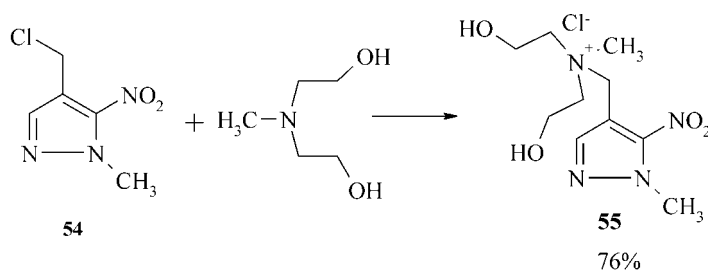


Схема 22

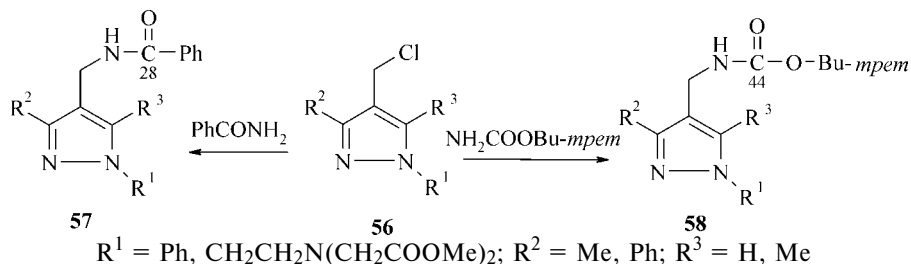
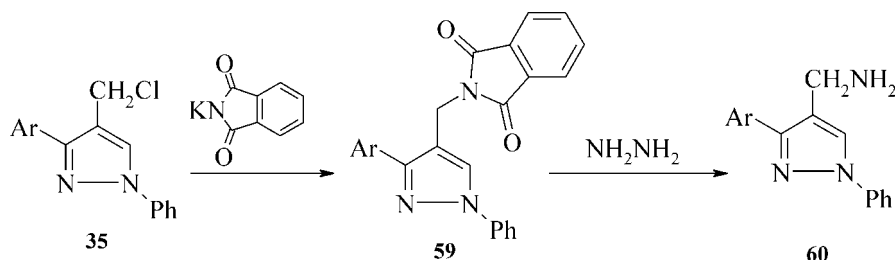


Схема 23



1-3, Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 5-хлоротієніл-2

Схема 24

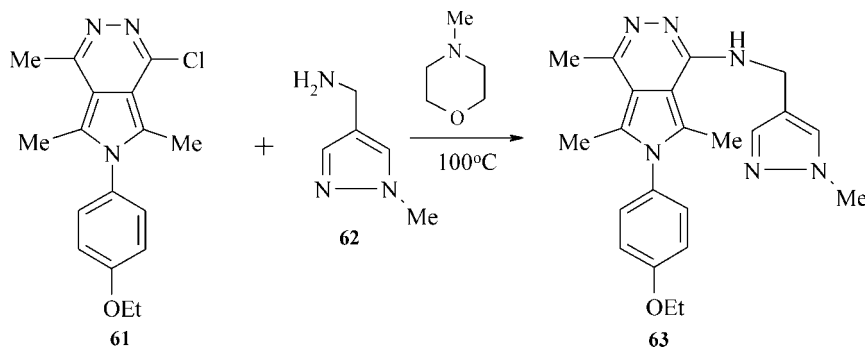


Схема 25

Більш ефективним виявилось використання в такого роду реакціях методу Габрієля [30]. Алкілювання 4-хлорметилпіразолами 35 фталіміду калію в киплячому ДМФА і наступний гідразіноліз N-(4-піразоліл)метилфталімідів 59 дозволяє отримати 4-піразолілметиламіни 60 з виходами 75-90% (схема 24).

Доволі цікавим видається і підхід до синтезу N-заміщених 4-амінометилпіразолів, що передбачає пряме алкілювання їх N-незаміщених аналогів, який на даний час зреалізовано тільки на одному прикладі. Зокрема, при взаємодії 1-хлоропіроло[3,4-d]піридазину 61 з 4-метиламінопіразолом 62 з виходом 69% був отриманий N-(піразол-4-іл)метил-N'-(піроло[3,4-d]піридазин-1-іл)амін 63 [57] (схема 25).

1.4. Інші методи

Хоча синтезу 4-функціоналізованих піразолів конденсацією β-дикарбонільних сполук з гідразіном присвячена значна кількість публікацій, такий підхід практично не використовувався для отримання 4-амінометилпіразолів. Причиною цьо-

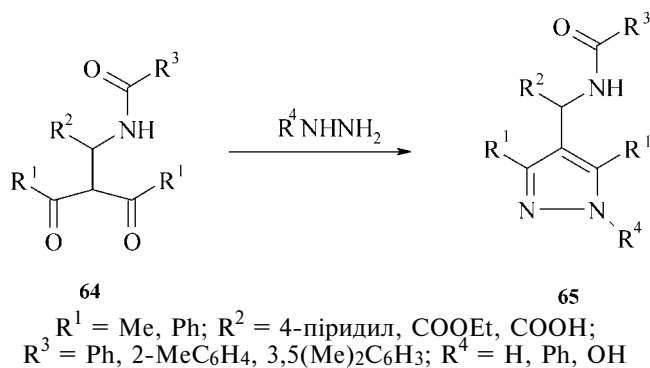


Схема 26

го, очевидно, є складність одержання вихідних амінометилвмісних β-дикарбонільних сполук. Разом з тим такий спосіб виявився ефективним для синтезу N-піразолілметиламідів 65 з гетерильними [58], карбоксильними [59] або етоксикарбонільними [60, 61] групами в метиленовому мостіку. Вихідні β-дикарбонільні сполуки 64 при конденсації з гідразіном у присутності сірчаної кислоти або з фенілгідразіном в киплячому етанолі дають цільові продукти з виходами 77-96% (схема 26).

γ-Хромоновий цикл є свого роду синтетичним еквівалентом β-дикарбонільних сполук, що було використано авторами роботи [62] для синтезу 4-метиламінопіразолів. Так, нагрівання гідрохлоридів 3-метиламінохромен-4-онів 66 з гідразингідратом в етанолі впродовж 3 год приводить до утворення 3-(2-гідроксифеніл)-4-метиламінопіразолів 67 з виходами 47-75% (схема 27).

Оригінальним методом введення в положення 4 піразольного циклу амінометильної групи є використання 4-формілпіразолів 68 в полікомпонентній конденсації Уті [63]. Так, 10 год нагрівання суміші альдегіду, карбонової кислоти, аміну та ізонітрилу при температурі 50°C приводить до поліфункціонального піразолу 69 (схема 28).

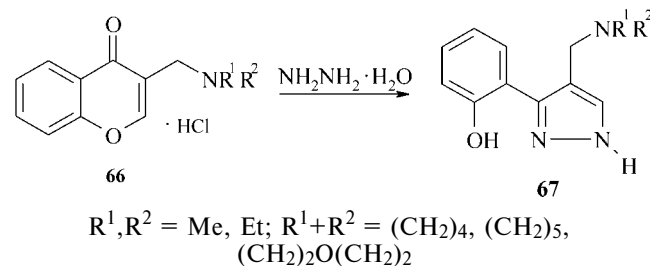


Схема 27

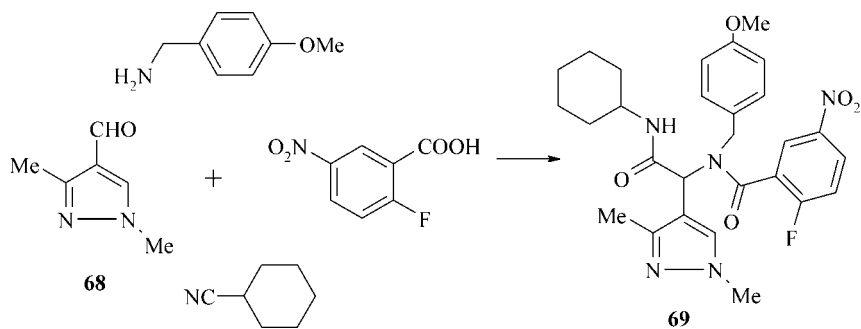


Схема 28

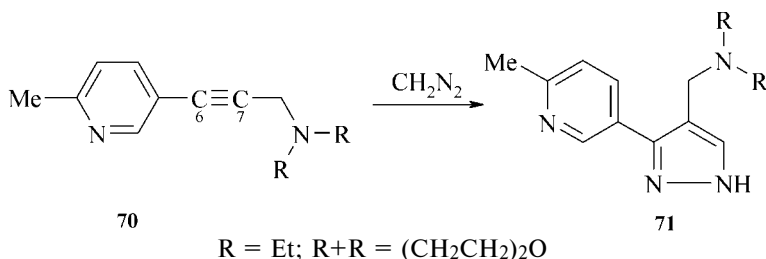


Схема 29

Один з найстаріших підходів до формування піразольного циклу — взаємодія заміщених ацетиленив з діазометаном — був використаний авторами [64] і для синтезу 4-амінометилпіразолів. При реакції ефірного розчину діазометану із піридил-3-ацетиленами 70, яка перебігає впродовж 10 діб, були виділені 4-амінометилпіразоли 71 тільки з виходами 10-30%, що, очевидно, пов'язано з дезактивацією ацетиленового фрагмента електронодонорними метиламіногрупами (схема 29).

Висока термодинамічна стабільність піразольного циклу дозволила застосовувати для синтезу 4-амінометилпіразолів реакції рециклізації. Досить цікавими в цьому плані є похідні 4-ацилтетрагідропіримідину. Знайдено, що 5-тигодинне на-

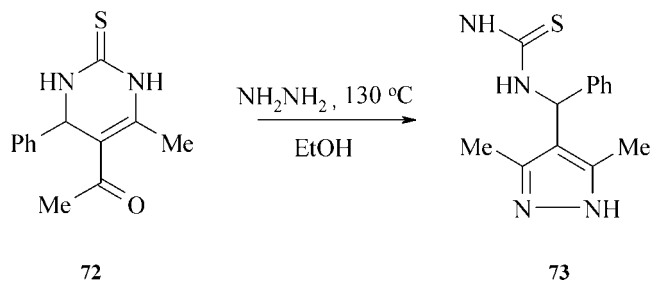


Схема 30

грівання 5-ацетил-4-метил-6-фенілтетрагідропіри-мідин-2-тіону 72 з гідразингідратом в етанолі при температурі 130°C приводить до розщеплення ази-нового гетероциклу і утворення похідної піразолу 73 з виходом 37% [65] (схема 30).

Серед інших методів синтезу 4-амінометил-піразолів варто відзначити спосіб [3], що ґрун-тується на взаємодії 4-ариліденпіразолон-5-онів 74 з вторинними амінами і приводить до похідних піразолу 75 (схема 31).

Не менш ефективним виявилось використан-ня в реакції з 4-ариліденпіразолон-5-онами енамі-нів [66]. Так, 15 хв взаємодії еквівалентних кіль-костей піразоліденону 76 та енаміну 77 у хлоро-формі завершується утворенням адукту 78, гідро-ліз якого водним діоксаном приводить до 5-гід-рокси-1,3-дифеніл-4-α-(піролідин-1-іл)бензилпі-разолу 79 (схема 32).

2. Хімічні властивості 4-амінометилпіразолів та їх похідних

2.1. Реакції ацилювання

Реакція ацилювання 4-амінометилпіразолів 80 знайшла застосування для синтезу ряду функ-ціоналізованих фармакоформними групами піразо-ловмісних систем. Як ацилюючі реагенти вико-

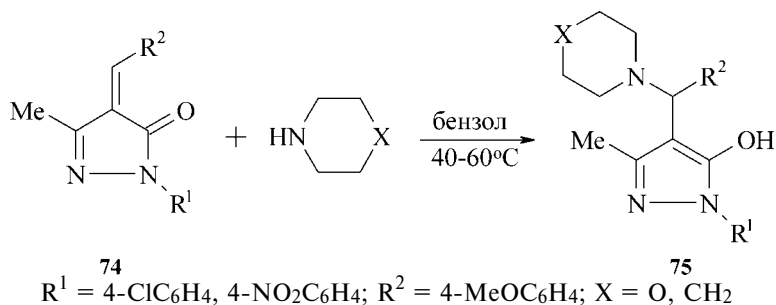


Схема 31

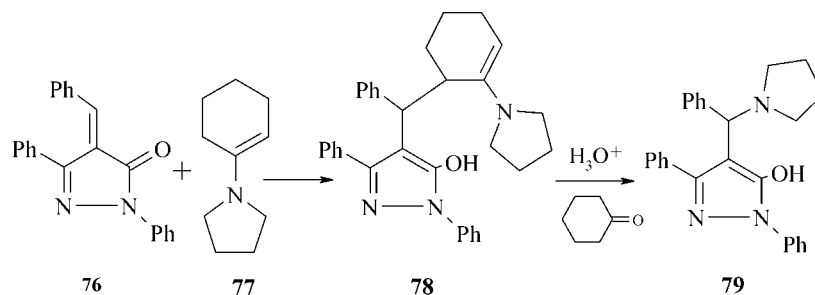
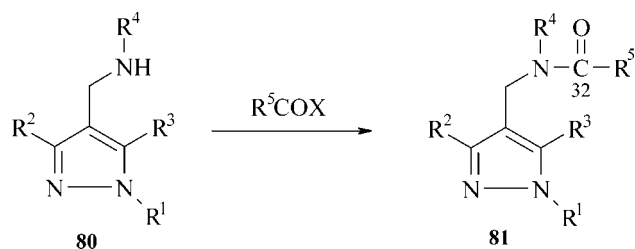


Схема 32



$R^1 = \text{H, Me, Ph}$; $R^2 = \text{H, Me, N-піроліл, Ar}$; $R^3 = \text{Me, N=PPh}_3, \text{N-піроліл, 2,5-диметилтіофен-3-іл}$; $R^4 = \text{H, Bn}$, $R^5 = \text{H, Me, ClCH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH, CH=CHCOOH, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-піридил}$; $X = \text{Cl, OEt, C(O)CH}_3$; $R^5\text{COX} = (\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O, (CHCO)}_2\text{O}$

Схема 33

ристовували оцтовий ангідрид у оцтовій кислоті [20], хлороацетилхлорид [21] або нікотиноілхлорид [43] у присутності триетиламіну, ацетилхлорид або ароілхлориди в діетиловому етері [37], бензоілхлорид в ацетонітрилі в присутності триетиламіну, ангідриди малеїнової або бурштинової

кислоти в бензолі [39]. Реакції перебігають у м'яких умовах при кімнатній температурі або незначному нагріванні і утворюють продукти 81 з виходами 60-80% (схема 33). N-Форміл-4-амінометилпіразолі з високими виходами одержують ацилюванням етилформіатом. [67].

Для отримання амідів 83 на основі 4-амінометилпіразолів 82 та деяких гетероциклічних кислот були успішно використані карбодіміди, іммобілізовані на полімерній матриці [38, 68] (схема 34). Безумовними перевагами методу є м'які реакційні умови, зручність виділення та високі виходи (до 90%) цільових продуктів.

Тіокарбамоїлювання N-бензил-N-піразолілметиламінів 84 фенілізотіоціанатом перебігає в м'яких умовах і приводить до тіосечовин 85 з виходами 65-70% [39] (схема 35).

N-(4-Піразолілметил)аміни 84 гладко ацилюються арилсульфохлоридами 86 при нагріванні в ацетонітрилі, утворюючи сульфаміди 87 [69, 70] (схема 36).

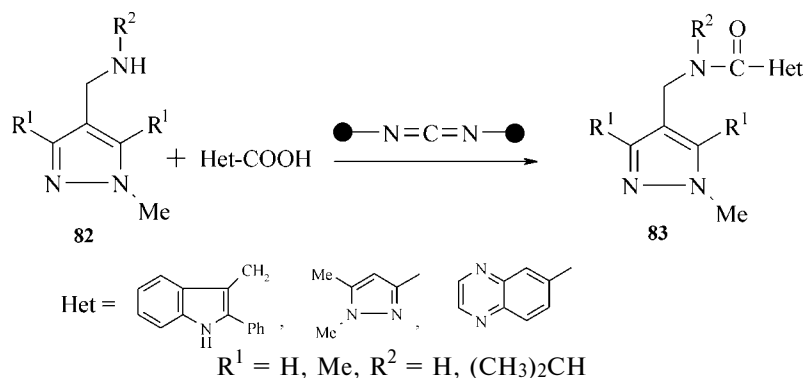


Схема 34

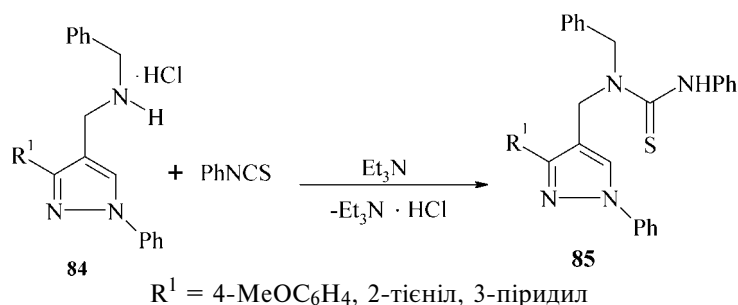


Схема 35

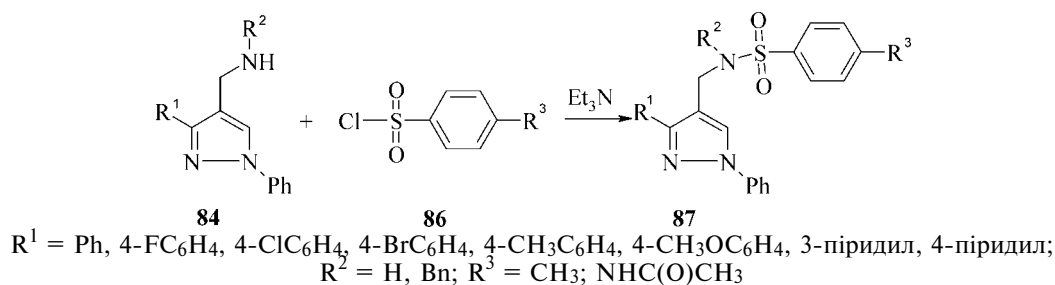


Схема 36

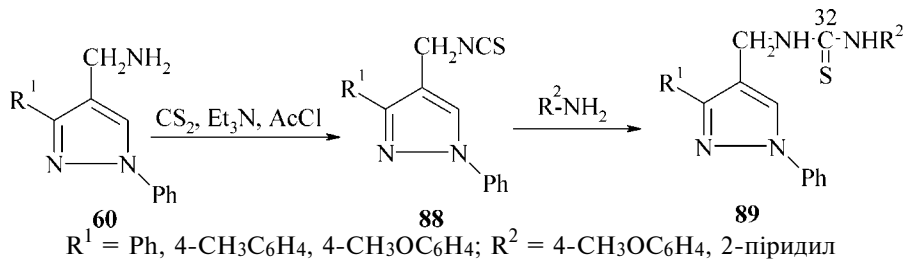


Схема 37

2.2. Синтез гетерокумуленів на основі 4-аміно-метилпіразолів

З позицій комбінаторної хімії 4-піразолілметилгетерокумулені є надзвичайно цікавими об'єктами для створення малих бібліотек з фармакоактивними сечовинними або тіосечовинними угрупованнями. Запропоновані для синтезу 4-ізоціанатометилпіразолів реакція 4-хлорометилпіразолів з тиоціанатом натрію в киплячому ацетоні і наступне термічне перегрупування при кип'ятінні у толуолі виявились недостатньо ефективними і препаративно зручними [71]. Кращим виявився спосіб їх отримання [30], що базувався на взаємодії відповідних 4-амінометилпіразолів з сіркоуглецем, який найчастіше використовується у синтезі алкілізотіоціанатів [72]. При послідовній обробці 4-метиламінопіразолів 60 сірковуглецем, триетиламіном та ацетилхлоридом у розчині хлороформу утворюються ізоціанати 88, які подальшою взаємодією з амінами були переведені в тіосечовини 89 (схема 37).

4-Амінометилпіразоли також є базовими сполуками для синтезу не менш важливого і разом з тим більш реакційноздатного типу гетерокумуленів — ізоціанатів, досить ефективним методом синтезу яких є взаємодія амінів або їх солей з фосгеном [73]. Авторами роботи [30] показано, що при перетворенні амінів 90 на відповідні 4-ізо-

ціанатометилпіразоли 91 замість фосгену можна використовувати його екологічно безпечний еквівалент — біс(три хлорометил)карбонат (трифосген) [74]. У результаті нагрівання реагентів у киплячому толуолі або ксилолі отримані 4-ізоціанатометилпіразоли 91, більшість з яких була ідентифікована у вигляді сечовин 92 (схема 38).

2.3. Кватернізація N, N-діалкіл-(4-піразолілметил)амінів

N,N-Діалкіл-N-(4-піразолілметил)аміни 93 є сильними органічними основами і згідно з даними роботи [52] гладко утворюють четвертинні амонійні солі 94 та 95 (схема 39). Оптимізовані умови перебігу цієї реакції та обґрунтовано вибір розчинника.

2.4. Реакції гетероциклізації

У низці праць розглядається застосування 4-амінометилпіразолів для отримання піразоловмісних конденсованих гетероциклів. Цей варіант перетворень, як правило, реалізується при наявності в піразольному циклі активованої гетероциклічної системи або реакційноздатних функціональних груп. Одна з перших робіт цього напрямку опублікована у 1984 р. [19] і стосувалася вивчення властивостей 1-феніл-5-(N-піроліл)-4-метиламінопіразолу 96. Вказана сполука через наявність у молекулі амінометильної групи та пірольного циклу в орто-положенні виявилася важливою вихідною в синтезі 5,6-дигідро-1Н,4Н-піразоло[4,3-f]піро-

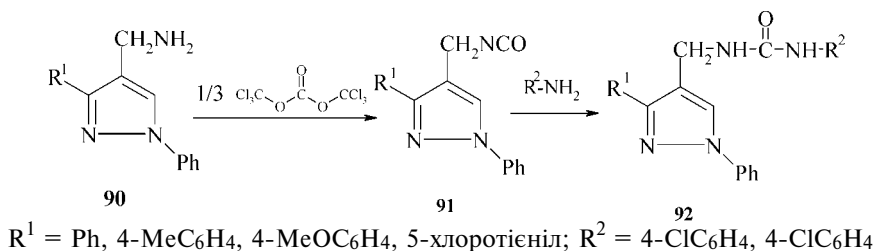


Схема 38

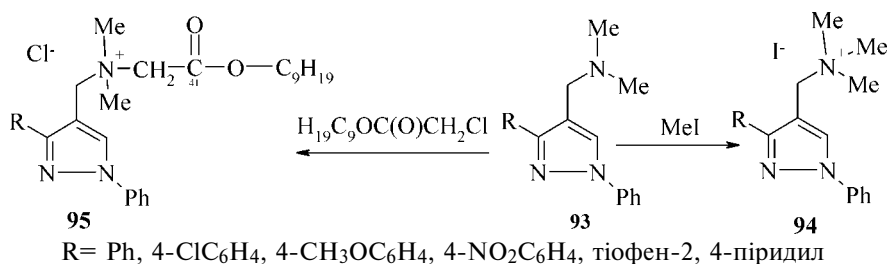


Схема 39

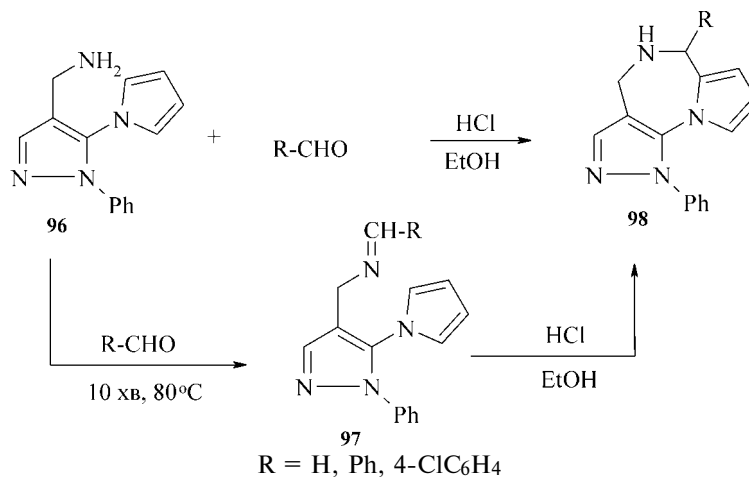


Схема 40

ло[1,2-а][1,4]діазепінів 98 — потенційних анксиолітиків. Встановлено, що реакція перебігає через стадію проміжних альдімінів 97, які при дії хлорводню в етанолі циклізуються до цільових продуктів (схема 40).

У розглянутій вище роботі запропонований і препаративний підхід до синтезу систем 98, який полягає в циклізації 4-ацетиламінометилпіразолу 99 при дії хлорокису фосфору та наступному гідруванні утвореного піразолпіролодіазепіну 100 воднем на паладієвому каталізаторі. З'ясовано, що таке перетворення відбувається неоднозначно і залежить від умов реакції та типу розчинника. Зокрема, 2 год нагрівання аміду 99 з хлорокисом фосфору в толуолі приводять до сполуки 100 з виходом 21%, а при дії надлишку хлорокису фос-

фору у відсутності розчинника при кімнатній температурі її вихід зростає до 64%. Натомість, при використанні як розчинника хлороформу реакція завершується утворенням 4-хлорометилпіразолу 101 (схема 41).

Модифікацією 5-(N-піроліл)-4-метиламінопіразолу 102 через ряд послідовних стадій за участю аміногрупи і пірольного циклу був отриманий 5,12-диметил-5,8,11,12,13,13а-гексагідро-10Н-піразино[1,2-а]піразоло[3,4-е]піроло[2,1-с][1,4]діазепін 103 — перший представник нового класу піразоловмісних трициклічних антидепресантів [21] (схема 42).

На основі 4-метиламінопіразолу 104 за подібною схемою був синтезований 5,7,9-триметил-1,4,5,6-тетрагідро[4,3-с]тієно[3,4-е]азепін 105 — еди-

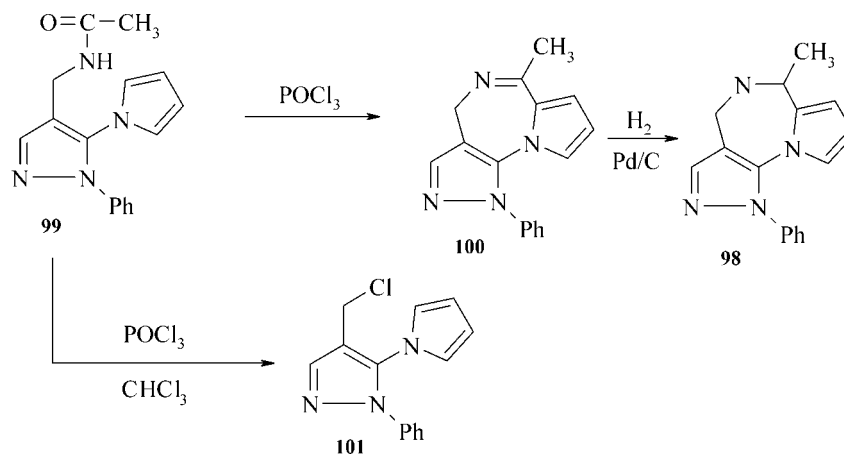


Схема 41

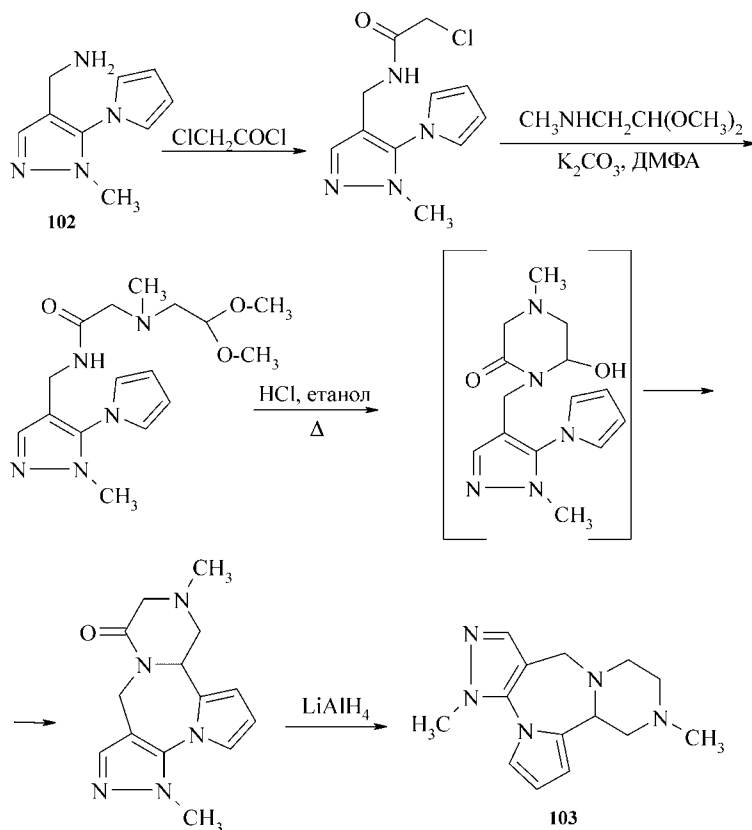


Схема 42

ний представник нового класу селективних лігандів рецепторів дофаміну D₄ (схема 43). Найзручнішим конденсуючим агентом для цього перетворення виявилась поліфосфорна кислота (ПФК), що дозволило досягти 83%-ного виходу цільового продукту [22].

1-Феніл-3-метил-4-метиламінопіразоли 106 з фосфазоною в положенні 5 циклу були вдало використані у роботі [35] у внутрішньомолекулярній реакції *aza*-Віттіга для синтезу похідних дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідину. Авторами запропоновано два варіанти здійснення такого перетворення, які дозволяють отримати дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідину з різноманітними замісниками в положенні 2 піримідинового циклу. У першому випадку конденсація з діоксидом вуглецю

або сірковуглецем приводить до анелювання *d*-грані 4-метиламінопіразолу 106 з утворенням 3-метил-1-феніл-5-*R*-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-онів(тіонів) 107 з виходами 54-79% (схема 44).

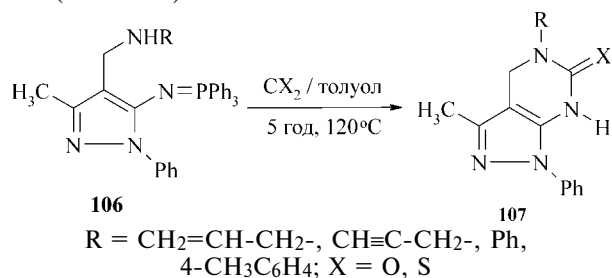


Схема 44

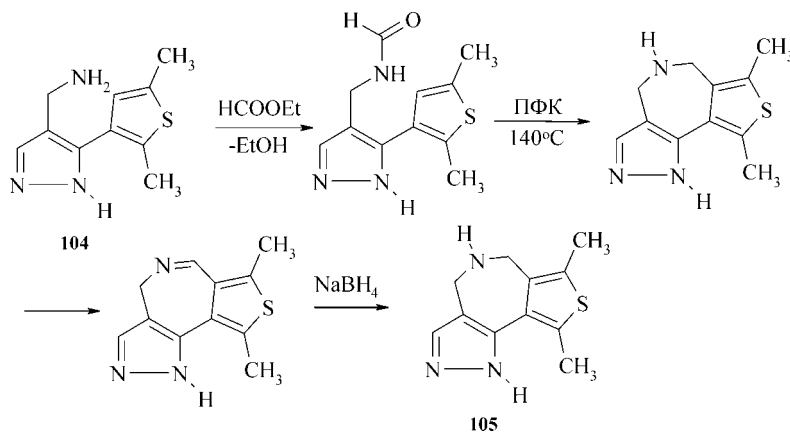


Схема 43

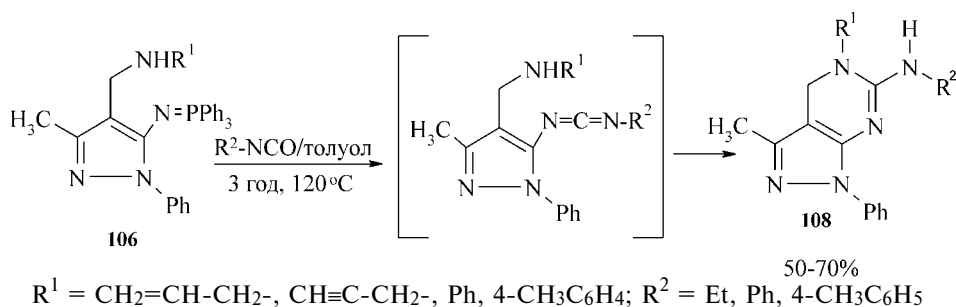


Схема 45

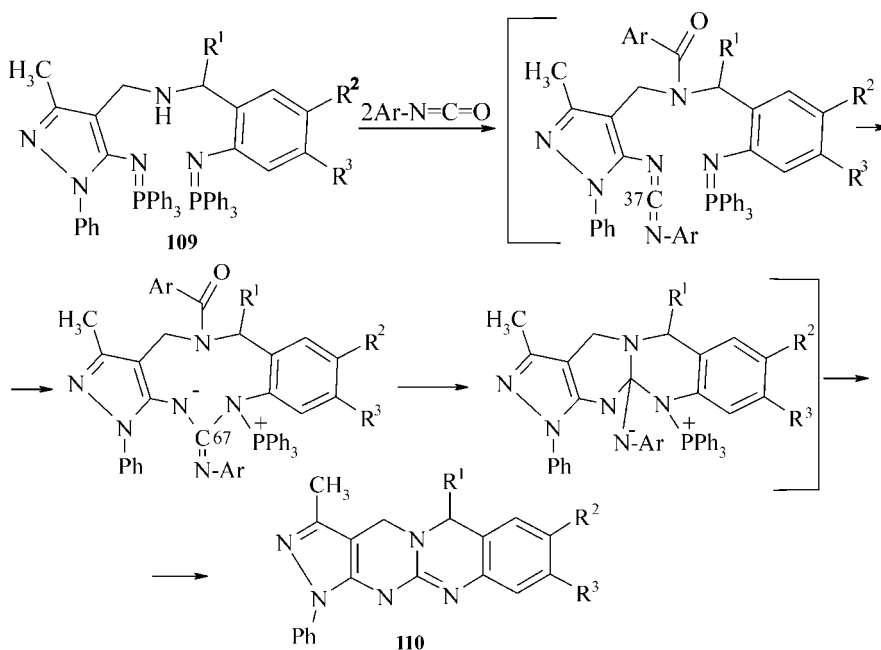


Схема 46

Для синтезу 6-амінозаміщених аналогів 108 амінопіразоли 106 конденсували з ізоціанатами (схема 45).

Подібна методологія виявилась ефективною для синтезу невідомих раніше похідних 1,4,6,12-тетрагідро[3',4':4,5]піримідо[2,1-*b*]хіназоліну 110 [35]. Згідно із запропонованою схемою реакція амінів 109 з арилізоціанатами здійснюється через ряд проміжних стадій і завершується формуванням піримідо[2,1-*b*]хіназолінового циклу (схема 46).

У патенті [24] описана внутрішньомолекулярна циклоконденсація 4-(2-бензоїл)арил-4-піразоліл-

метиламінів 111 до 6-феніл-1,4-дигідропіразоло [4,3-*d*][2]бензазепінів 112 — нового типу піразоловмісних антидепресантів (схема 47).

Досить вдалим для синтезу конденсованих піразоловмісних гетероциклічних систем виявились 4-метиламінопіразоли 113 з 2-хлорофенільним замісником у положенні 3 циклу. [75]. З врахуванням просторового розміщення реакційних центрів розроблені умови внутрішньомолекулярного арилювання аміногрупи до дигідро-2H-піразоло[4,3-*c*]хінолінів 114 (схема 48). Показано, що реакція доволі чутлива до основності аміну і з

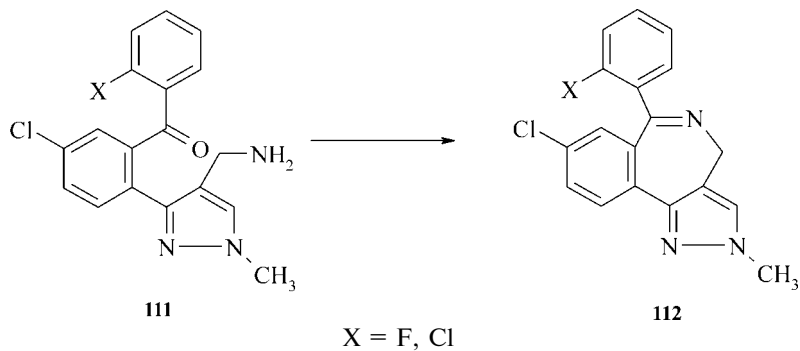


Схема 47

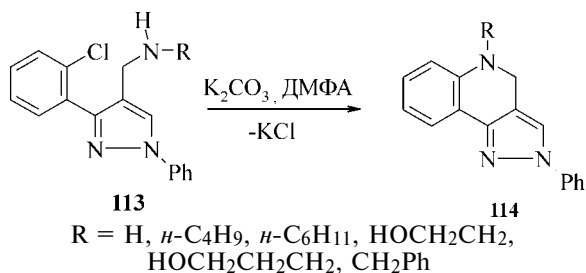


Схема 48

цієї причини N-арил-N-(4-піразолілметил)аміни не схильні до подібної циклоконденсації.

Біфункціональний характер 4-метиламіно-5-гідроксипіразолів знайшов застосування для дизайну піразоловмісних оксазепінових систем [7]. Зокрема, ацилювання 4-метиламінопіразолів 115 хлорацетилхлоридом приводить до відповідних хлорацетамідів, які легко циклізуються до піразо-

ло[3,4-*b*][1,4]оксазепін-6-онів 116. При відновленні останніх літійалюмогідридом має місце утворення піразоло[3,4-*b*][1,4]оксазепінів 117 та мінорних продуктів розкриття циклу 118 (схема 49).

Серед інших прикладів гетероциклізацій відзначимо використання N,N'-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діамінів 119 для отримання бігетероциклічних піразоловмісних систем 120 — піразололімідазолінів та піразологексагідропіримідинів [76] (схема 50).

3. Біологічна активність 4-амінометилпіразолів та їх похідних

Ряд сполук піразолу з аміногрупою в положенні 4 циклу вже давно знаходить застосування в медичній практиці. До них, у першу чергу, відносяться похідні 4-амінопіразолону-5 (феназон, бутадіон, анальгін) [77] та піразоловмісний аналог гістаміну — 4-(β-аміноетил)піразол [78]. У

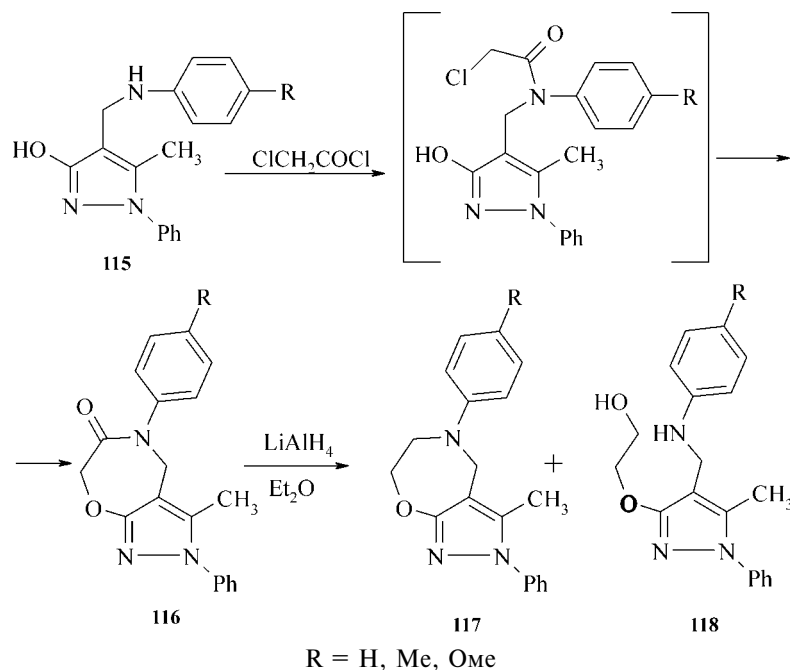


Схема 49

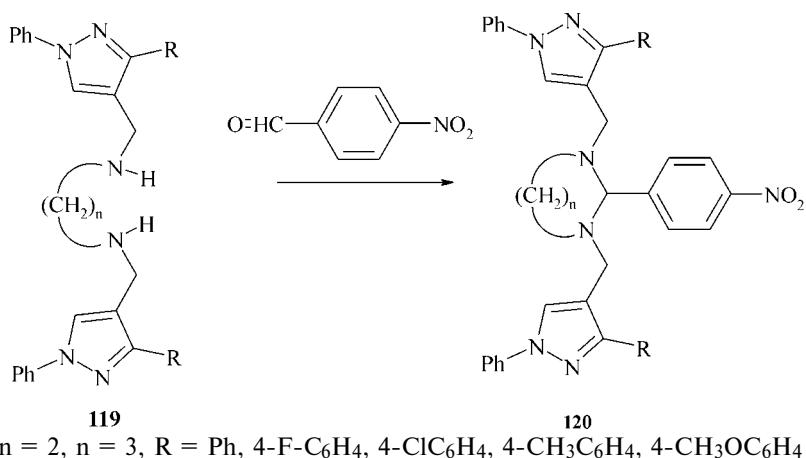
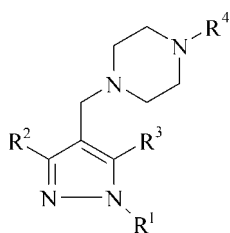
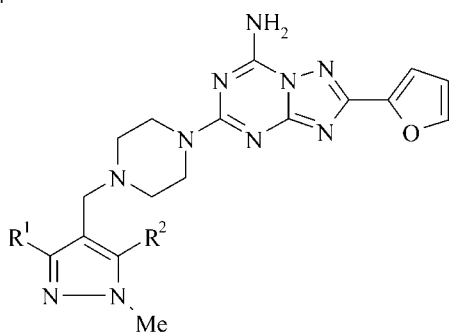


Схема 50



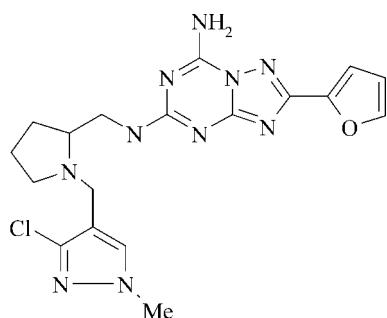
121
 $R^1 = \text{Ph}$, 2-піридил; $R^2, R^3 = \text{H}, \text{Me}$; $R^4 = \text{Ph}$,
 2-MeOC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Схема 51



122
 $R^1 = \text{Cl}, \text{CF}_3$; $R^2 = \text{H}, \text{Cl}$

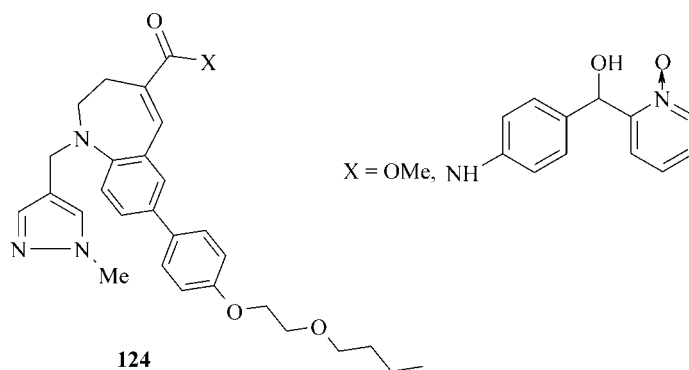
Схема 52



123

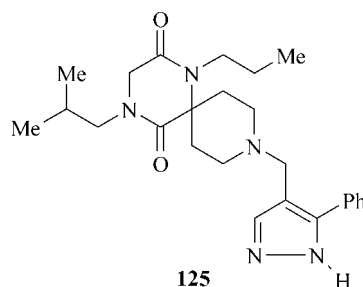
Схема 53

той же час системне вивчення біологічної активності власне 4-амінометилпіразолів та їх похідних припадає на останнє десятиріччя. Причиною цього, на нашу думку, є як впровадження комбінаторних методів їх синтезу, що дозволило отримувати ряди похідних 4-амінометилпіразолів, функціоналізованих фармакофорними замісниками,



124

Схема 54



125

Схема 55

так і автоматизація біологічного скринінгу синтезованих сполук на стадії доклінічних досліджень.

Серед заявлених 4-амінометилпіразолів найбільшу увагу дослідників привертають N-(4-піразолілметил)заміщені похідні циклічних амінів — піперидину, піперазину, піролідину, а також макроциклів. Результати досліджень біологічної активності піразолілметилпіперазинів 121, опубліковані в роботі [47], показали, що такі речовини є ефективними лігандами рецепторів D₂ дофаміну і можуть бути використані при лікуванні шизофренії (схема 51). Проведені дещо пізніше [46] дослідження більш широкого спектра цього класу сполук дозволили виявити серед них дофамінові ліганди D₄ субтипу, які є потенційними лікарськими препаратами при лікуванні хвороби Паркінсона та депресивних захворювань.

(4-Піразолілметил)піперазини 122, що містять триазоло[1,5-a][1,3,5]триазиновий фрагмент, виявилися ефективними антагоністами аденозин A_{2a}-рецепторів. Проведені на щурах дослідження показали, що в дозі 3 мг/кг ваги вони показують стійкий ефект проти правця [48] (схема 52).

Їх структурний аналог — піразоловмісний 2-метиламінопіролідин 123 виявляє такого роду дію в дозі 10 мг/кг [44] (схема 53).

Новий тип N-(4-піразолілметил)бензазепінів 124, антагоністів CCR5 рецепторів, презентований у працях [49, 50] (схема 54). Показано, що ці сполуки можуть бути ефективними при лікуванні вірусу імунодефіциту людини.

Результати пошуку серед похідних піразоліл-4-метиламінів нових типів антагоністів рецепторів CCR5 і CXCR4 як противірусних препаратів, зокрема проти ВІЛ-1, розглянуті у праці [45]. Найбільш активними серед них виявилась похідна спіродикетопіперазину 125 (схема 55).

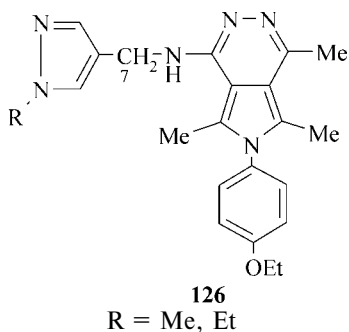


Схема 56

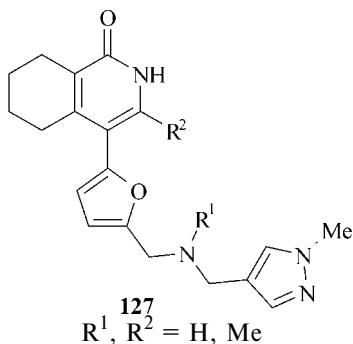


Схема 57

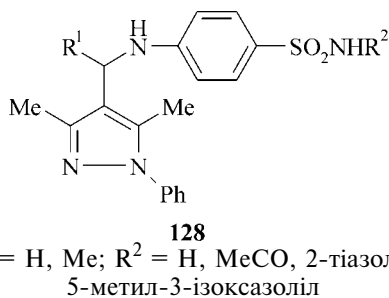


Схема 58

Дослідження залежності “структура-активність” в ряду гетерилзаміснених піролопіридазинів [57] показало, що N-(4-метилпіразоліл)піроло[3,4-d]піридазин-1-аміни 126 є помірними блокаторами кальцієвих каналів (схема 56).

Вивчення активності піразоловмісних аналогів інгібіторів 1-полімерази полі(АДП-рибози) — ізохінолінонів, похідні яких знайшли застосування як ефективні протизапальні, протиішемічні, протинейродегенеративні та протиракові засоби, проведено авторами [43]. Показано, що сполуки 127 з піразольним фрагментом є потенційними блокаторами 1-полімерази полі(АДП-рибози) з помірно вираженою активністю (схема 57).

Автори патенту [32] запропонували нові бактерицидні препарати сульфамідамідного типу 107 (схема 58).

Дослідження бактерицидної дії [69, 70] N-(4-піразолілметил)сульфамідів 129 у ряду еталонних штамів грамозитивних бактерій *S.aureus* ATCC 25922, *E.faecolis* ATCC 29213, *B.subtilis* 8236F800, грамнегативних бактерій *E.coli* ATCC 29922, *P.*

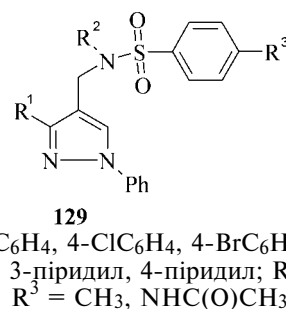


Схема 59

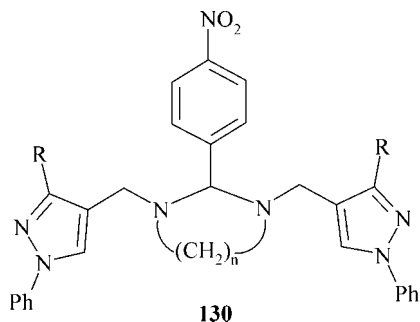
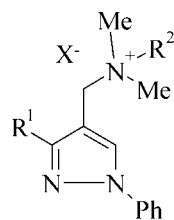


Схема 60

aeruginosa ATCC 27853 засвідчив, що на їх активність суттєво впливає як характер замісників у піразольному циклі, так і природа арилсульфамідного залишку. Зокрема, судячи з величин мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК), всі сполуки виявляють помірну бактерицидну активність щодо досліджуваних штамів бактерій, причому більш ефективними вони є проти штамів золотистого стафілокока (*S.aureus* ATCC 25925). У середньому вдвічі активнішими є сульфамідами, що мають у *para*-положенні N-ацетиламіногрупу. Разом з тим, для штамів *E.coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853 ця різниця невілюється. Ряд речовин, що містять фенільний, 4-фторофенільний, 4-хлорофенільний та 4-метоксифенільний замісники в положенні 3 піразольного циклу, показали вдвічі більшу ефективність, ніж стрептоцид. При введенні бензильного замісника в молекулу сульфамідів їх активність дещо зменшується і не перевищує значення 31,2 мкг/мл (схема 59).

Значно нижчу бактерицидну та фунгіцидну дію по відношенню до штамів бактерій *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 885-653 виявляють піразолімідазоліни та 4-піразолілтетрагідропіримідини 130 [76] (схема 60). Згідно з отриманими результатами мінімальні концентрації сполук, які приводять до інгібування росту тест-культур, знаходяться в діапазоні 62,5-250,0 мкг/мл; відповідні концентрації згубної дії становлять 125,0-500,0 мкг/мл.

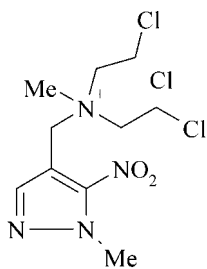
Дослідження мембраностабілізуючої та гемолітичної дії амонійних солей 131 показало [52], що величина стабілізації залежить як від довжини вуглеводневого радикалу, так і від характеру замісника в положенні 3 піразольного фрагменту. Зокрема, відповідні гідрохлориди та метиліодиди



131

$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
тіофен-2, 4-піридил; $R^2 = \text{H}, \text{Me},$
 $\text{CH}_2\text{COOC}_9\text{H}_{19}$; $X = \text{Cl}, \text{I}$

Схема 61

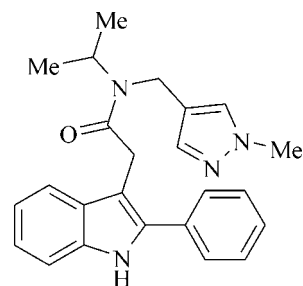


132

Схема 62

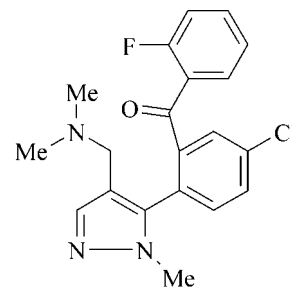
практично не впливають на осмотичну резистентність еритроцитів. Введення в молекулу фрагменту нонілового естеру оцтової кислоти (загальна кількість атомів у ланцюгу 12) при низьких концентраціях (1-5 мкмоль/л) знижує гемоліз еритроцитів до 47% порівняно з контролем. При зростанні концентрації до 15 мкмоль/л спостерігалось різке збільшення гемолізу еритроцитів, яке при концентрації 20 мкмоль/л досягає 150% порівняно з контролем. Найбільша величина гемолізу виявлена для сполуки, яка містить піразольний цикл із ліпофільним 4-фторофенільним замісником, у той час як найкращу мембраностабілізуючу активність виявляє сполука з фенільним замісником у положенні 3 піразольного циклу. Наявність у структурі 4-нітрофенільного замісника значно знижує як мембраностабілізуючу (61,3%), так і гемолітичну (107,3%) активність (схема 61).

Найвищу бактерицидну активність серед досліджених сполук 131 показали четвертинні солі з довгим аліфатичним ланцюгом. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що препарати мають достатньо виражену антимікробну активність і широкий спектр дії на тест-культури грамположитивних, грамнегативних бактерій та грибів. За бактерицидною дією вони наближаються до широко вживаного препарату етонію, що робить перспективним їх подальше вивчення. Найкращі результати показали сполуки з фенільним та 2-тієнільним фрагментами в положенні 3 піразольного циклу. Введення інших замісників у піразольний цикл суттєво не впливає на мінімальну бактериостатичну концент-



133

Схема 63



134

Схема 64

рацію, яка коливається в межах 62,5-125 мкг/мл. Характерним також є більша чутливість штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 885-653 порівняно з *E. coli* ATCC 25922 до дії досліджуваних сполук, що спостерігається і у випадку контрольного препарату етонію.

Встановлено, що *N,N*-біс(2-хлоретил)-*N*-метил-*N*-(4-піразолілметил)амонійхлорид 132 є гіпоксиселективним протипухлинним агентом [79] (схема 62).

Ряд *N*-(гетерил)-2-ариліндол-3-ацетамідів як інгібіторів фарнезилпротейнтрансферази були предметом вивчення у роботі [38]. Серед них *N*-(4-піразолілметил)-2-ариліндол-3-ацетамід 133 показав активність, яка робить можливим його використання як потенційного антибластичного препарату (схема 63).

Нові антидепресанти на основі 4-(метиламіно)-3-(2-бензофеноно)піразолів запатентовані авторами дослідження [80]. Вивчена залежність активності від характеру та структури замісників у піразольному циклі і встановлена висока ефективність сполуки 134 (схема 64).

Висновки

1. 4-Амінометилпіразоли — доступні сполуки, які легко функціоналізуються і використовуються в синтезі різноманітних полігетероциклічних піразоловмісних систем.

2. Для них та їх похідних притаманний широкий спектр біологічної дії: протидепресивна, протиправцева, протівірусна, протипухлинна, бактерицидна тощо.

Література

1. 4-Функціоналізовані піразоли / М.В.Вовк, М.К.Братенко, В.О.Чорноус. — Чернівці: Прут, 2008. — 287 с.
2. O'Brien D.F., Rochester N.Y. // *Org. Chem. Bull.* — 1965. — Vol. 37, №2. — P. 4. *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 64. — P. 14183a.
3. Zimaity T., Afsah E. // *J. Chem. Sect.* — Vol. 16. — P. 876-879.
4. O'Brien D.F., Gates J.W. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 1538-1541.
5. Dorn H.V., Otto A., Dilcher H. // *J. Prakt. Chem.* — 1971. — Vol. 313, №2. — P. 236-246.
6. Dorn V.H., Zubek A. // *J. Prakt. Chem.* — 1971. — Bd. 313, №2. — P. 211-217.
7. Ito I., Ueda T., Kato F. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1977. — Vol. 25, №6. — P. 1443-1446. *Chem. Abstr.* — 1978. — Vol. 88. — P. 37766x.
8. Esquius G., Pons J., Yanez R. et al. // *J. Organomet. Chem.* — 2000. — Vol. 602, №2. *Chem. Abstr.* — 2000. — Vol. 133. — P. 350335d.
9. Hozien Z.A., Abd El-Wareth A., Hassan A.H. et al. // *Z. Naturforsch.* — 1997. — Vol. 52, №11. — P. 1401-1412. *Chem. Abstr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 88906v.
10. El-Sherief H.A., Mahmoud A.M., Ismaiel A.A. // *J. Chem. Res.* — 1997. — №9. — P. 2049-2061. *Chem. Abstr.* — 1998. — Vol. 128, №1. — P. 3668w.
11. Vishwakarma J.N., Mofizuddin M., Ila H. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1387-1390.
12. Abonia R., Alborno A., Larrahondo H. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* — 2002. — Vol. 1, №13. — P. 1588-1591.
13. Wu H., Zhang P., Shen Y. et al. // *Synlett.* — 2007. — №2. — P. 336-338.
14. Cudero J., Pardo C., Ramos M. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №6. — P. 2233-2240.
15. Aboul-Enein M.N., Schulte K.E. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1976. — Vol. 11, №2. — P. 133-137. *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 85. — P. 192519a.
16. Кондратов Е.В., Розенцвейг И.Б., Саранулова Г.И. и др. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, №4. — С. 749-752.
17. Евстафьева И.Т., Боженков Г.В., Азина Ю.А. и др. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №8. — С. 1230-1234.
18. Carrillo J.R., Diaz-Ortiz A., Gomez-Escolonilla M.J. et al. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №31. — P. 9623-9630.
19. Jones R.G. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1940. — Vol. 71. — P. 3994-4000.
20. Massa S., Stefancich G., Artico M. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 1877-1880.
21. Massa S., Artico M., Mai A. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29. — P. 1851-1854.
22. Thurkauf A., Chen X., Zhang S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13, №17. — P. 2921-2924.
23. Pat. NL 651424 Merct E.A. 1965 // *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 65. — P. 13722h.
24. Pat. USA 3939217 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 150625.
25. Pat. USA Gschwend H.W. 1976 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 121822.
26. Pat. USA Gschwend H.W. 1977 // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 874. — P. 85000.
27. Pat. USA 3947585 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — P. 84994.
28. Pat. USA 117854 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 87. — P. 117854.
29. Caddick S., Judd D.B., Lewis A.K. et al. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №29. — P. 5417-5424.
30. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Мельниченко Н.В., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, №2. — С. 247-251.
31. Братенко М.К., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №2. — С. 432-436.
32. Wrzeczono U., Szostak-Rzepiak B. // *Pharmazie.* — 1975. — Vol. 30, №9. — P. 582-585. *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 4848q.
33. Wrzeczono U. // *Pharmazie.* — 1975. — Vol. 30, №3. — P. 157-160. *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 83. — P. 97118u.
34. Finar I.L., Utting K. // *J. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 12. — P. 4015-4017.
35. Molina P., Alajarin M., Vidal A. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 1687-1695.
36. Moriya K., Shibuya K., Hattori Y. et al. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 1993. — Vol. 57, №1. — P. 127-128.
37. Molina P., Arques A., Vinader M.V. // *Synthesis.* — 1990. — Vol. 5. — P. 469-473.
38. Trotter B.W., Quigley A.G., Lumma W.C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №7. — P. 865-870.
39. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, вып.1. — С. 99-103.
40. Jarvest R.L., Marshall J.E. // *Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №6. — P. 1401-1403.
41. Kurihara T., Nasu K., Ishimori F. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 163-173.
42. Vega S., Gil M.S., Darias V. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 29, №3. — P. 233-239. *Chem. Abstr.* — 1994. — Vol. 121, №3. — P. 57477g.
43. Peukert S., Schwahn U., Gussregen S. et al. // *Synthesis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 1550-1554.
44. Vu C.V., Pan D., Pend B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №6. — P. 2009-2018.
45. Habashita H., Kokubo M., Hamano S.-I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №14. — P. 4140-4152.
46. Lober S., Hubner H., Gmeiner P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, №11. — P. 2955-2959.
47. Menegatti R., Cunha A.C., Ferreira V.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 4807-4814.
48. Vu C.V., Pend B., Kumaravel G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, №17. — P. 4291-4299.
49. Seto M., Aikawa K., Miyamoto N. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №6. — P. 2037-2048.

50. Seto M., Aramaki Y., Yoshio I. et al. // *Chem. Farm. Bull.* — 2004. — Vol. 52, №7. — P.818-829.
51. Denis A., Renou C. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №32. — P. 4171-4174.
52. Черноус В.О., Панімарчук О.І., Братенко М.К. и др. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, №3 (19). — С. 66-69.
53. Hassner A., Stumer C. *Organic Synthesis Based on Name Reaction and Unnamed Reaction.* Pergamon. — 1994. — P. 233.
54. Brunet E., Juanes Ode, la Mata M.J. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 10. — P. 1913-1922.
55. Tercel M., Lee A.E., Hogg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №21. — P. 3511-3522.
56. Perez M.E., Paloma B. // *Heterocycles.* — 2003. — Vol. 60, №1. — P. 167-175.
57. Chen C., Stearns B., Hu T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16. — P. 746-749.
58. Brana M.F., Castellano J.M., Rodriguez M.L. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1990. — Vol. 27, №2. — P. 401-405.
59. Clausen R.P., Hansen K.B., Cali P. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 499, №1. — P. 35-44.
60. Lloris M.E., Moreno-Moanas M. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №44. — P. 7119-7122.
61. Bretschneider T., Miltz W., Munster P. et al. // *Tetrahedron.* — 1988. — Vol. 44, №17. — P. 5403-5414.
62. Sacquet M.-C., Fargeau-Bellassoued M.-C., Graffe B. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1991. — Vol. 28, №3. — P. 667-672.
63. Trifilenkov A.S., Ilyin A.P., Kycil V.M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2007. — Vol. 48, №12. — P. 2563-2567.
64. Терентьев П.Б., Москвина Т.В., Мощенцева Л.В. и др. // *ХГС.* — 1970. — №4. — С. 498-502.
65. Бисеникес Э., Улдрикус Я., Дубурс Г. // *ХГС.* — 2004. — №7. — С. 1014-1021.
66. Cook D.C., Lawson A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* — 1974. — Vol. 1. — P. 1112-1116.
67. Thurkauf A., Chen X., Zhang S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13, №17. — P. 2921-2924.
68. Siu J., Baxendale I.R., Lewthwaite R.A. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2005. — Vol. 3, №17. — P. 3140-3160.
69. Братенко М.К., Черноус В.А., Панімарчук О.І. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — Т. 40, №9. — С. 36-38.
70. Братенко М.К., Черноус В.О., Панімарчук О.І. та ін. // *Фарм. журн.* — 2005. — №3. — С. 73-76.
71. Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №3. — С. 622.
72. Drobica L., Kristian P., Augustin P. *The Chemistry of Cyanates and Their Thioderivatives / Ed. S.Patai.* — N.Y.: Wiley, Inc., 1977. — P. 2, 1003.
73. Siefken W. // *Lieb. Ann.* — 1949. — Bd. 562. — S. 75.
74. Cotarca L., Delogu P., Nardelli A., Sunjic V. // *Synthesis.* — 1996. — P. 553.
75. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, №8. — С. 1213-1216.
76. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.О. та ін. // *Фарм. журн.* — 2007. — №5. — С. 66-69.
77. Безуглий П.О. *Фармацевтична хімія: Навч. посіб.* — Вінниця: Нова Книга, 2006. — 315 с.
78. Jones R.G., Mann M.I. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75, №16. — P. 4048-4052.
79. Tercel M., Lee A.E., Hogg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №21. — P. 3511-3522.
80. Pat. USA 4099012 Gschwend H.W. 1978 // *Chem. Abstr.* — 1979. — Vol. 90. — P. 23046.

Надійшла до редакції 10.11.2008 р.