

М. К. Братенко<sup>1\*</sup>, М. М. Барус<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup>

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

### 8\*. СИНТЕЗ 6-АЛКИЛ-2-АРИЛ-2*H*-ПИРАЗОЛО[4,3-*d*]ПИРИМИДИН-5,7(4*H*,6*H*)-ДИОНОВ НА ОСНОВЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 1-АРИЛ-4-ИЗОЦИАНАТОПИРАЗОЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Предложен метод получения 6-алкил-2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дионов, заключающийся во взаимодействии этиловых эфиров 1-арил-4-изоцианатопиразол-3-карбоновых кислот с алифатическими аминами и последующей циклизации образующихся эфиров 4-уреидопиразол-3-карбоновых кислот под действием оснований.

**Ключевые слова:** 6-алкил-2-арилпиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7-дионы, 1-арил-4-уреидопиразол-3-карбоновые кислоты, 1-арил-3-этоксикарбонилпиразол-4-карбоновые кислоты, этиловые эфиры 1-арил-4-формилпиразол-3-карбоновых кислот, этиловые эфиры 1-арил-4-изоцианатопиразол-3-карбоновых кислот, внутримолекулярная циклизация.

Пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7-дионы представляют собой фармакологически перспективные гетероциклические системы. Весомым основанием их системного исследования стало обнаружение среди них С-нуклеозидного антибиотика оксоформина Б [2], стимуляторов инсулиновой секреции [3], антагонистов кортикотропиносвобождающих рецепторов [4], селективных индукторов кальцитонина [5]. Представители пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7-дионов также являются важными синтонами для дизайна антагонистов аденозиновых рецепторов [6, 7] и флуоресцентными зондами в рецептор-связывающих энзиматических системах [8].

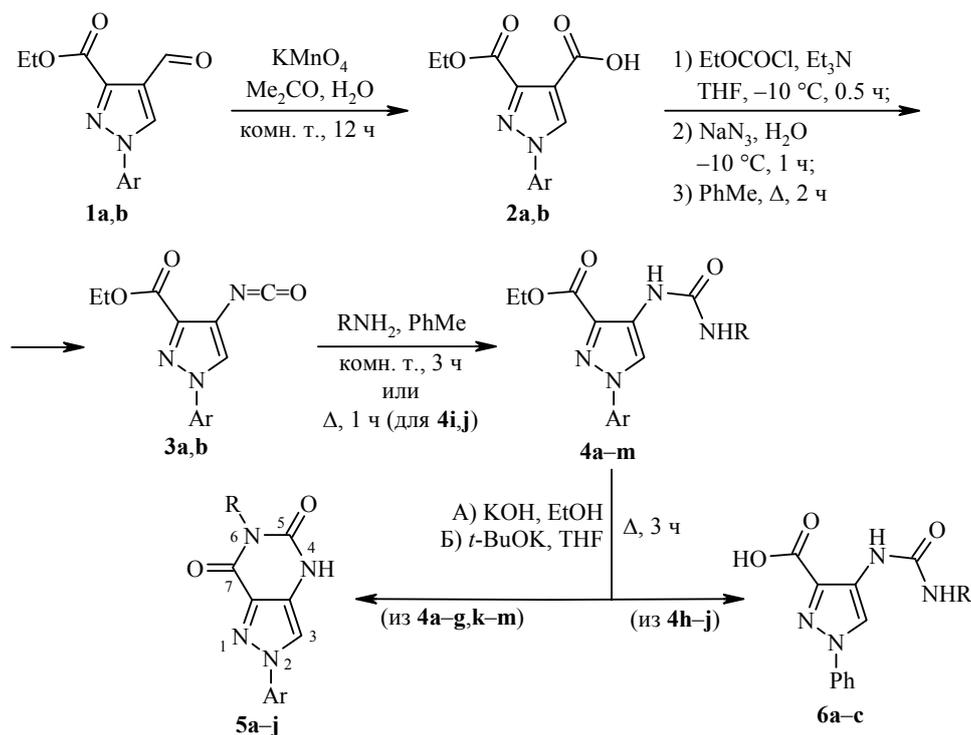
Для получения пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7-дионов обычно используют два метода. Первый из них базируется на пиразолоаннелировании полифункциональных урацилов [5, 9–11]. В основе второго лежит принцип формирования пиримидинового цикла за счёт внутримолекулярной конденсации амидов [12–15] или эфиров [16] 4-аминопиразол-3-карбоновых кислот. Следует отметить, что в последнем случае в качестве электрофильной составляющей для замыкания пиримидинового кольца используются труднодоступные и токсичные алкилизотиоцианаты. Кроме этого, синтетическая ценность способа невысока вследствие сложности выделения исходных эфиров 4-аминопиразол-3-карбоновых кислот, которые образуются в смеси с изомерными эфирами 4-аминопиразол-5-карбоновых кислот.

Нами предложена более эффективная и препаративно приемлемая методика дизайна 6-алкил-2-арилпиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7-дионов, которая предполагает использование в качестве ключевых синтетических интермедиатов этиловых эфиров 4-изоцианатопиразол-3-карбоновой кислоты **3a, b**.

\* Сообщение 7 см. [1].

Последние гладко образуются модифицированной реакцией Курциуса [17] из 3-этоксикарбонилпиразол-4-карбоновых кислот **2a,b**, синтезированных в свою очередь окислением доступных [18] эфиров 4-формилпиразол-3-карбоновых кислот **1a,b**. Показано, что применение 4-изоцианатопиразолов **3a,b** имеет преимущество по сравнению с применением 4-аминопиразолов [16], поскольку позволяет при взаимодействии с первичными аминами получить широкий набор пиразолилмочевин **4a-m**, в том числе и содержащих в уреидном фрагменте *N*-алкилфункционализованные заместители. Наличие последних является принципиально важным для дальнейшей разнообразной модификации пиразоло[4,3-*d*]пиримидиндионовой системы.

Исследование возможности внутримолекулярной циклизации соединений **4a-m** показало, что существенную роль в таком процессе играет заместитель R в уреидном фрагменте. Так, уреидоэфиры **4a-g,k-m**, содержащие стерически незатруднённые алкильные заместители, при обработке гидроксидом калия (метод А) или *tert*-бутилатом калия (метод Б) претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием пиразоло[4,3-*d*]пиримидиндионов **5a-j** с выходами 57–78% (табл. 1). В свою очередь, в аналогичных условиях *N*-циклогексил- или *N*-арилуреидоэфиры (соединения **4h** или **4i,j** соответственно) не склонны к замыканию пиримидинового цикла, а подвергаются гидролизу этоксикарбонильной группы с образованием уреидокислот **6a-c**. Обнаруженный факт подтверждает доминирующее влияние стерических и электронных параметров заместителей у атома N-3 уреидной группы на процесс пиримидоаннелирования соединений **4**.



1–3 a, 4a–j, 5a–g, 6a–c Ar = Ph, 1–3 b, 4k–m, 5h–j Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 4, 5 a R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; b R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; c R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>; e R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; f R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>;  
 4d,k, 5d,h R = PhCH<sub>2</sub>; 4g,m, 5g,j R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 4i, 5i R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>;  
 4h, 6a R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; 4i, 6b R = Ph; 4j, 6c R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 4a–m, 5a–j

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>61.78</u>	<u>6.79</u>	<u>16.88</u>	90–91	84
		61.80	6.71	16.96		
<b>4b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>56.72</u>	<u>5.61</u>	<u>17.35</u>	155–157	73
		56.60	5.70	17.60		
<b>4c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>59.31</u>	<u>6.91</u>	<u>20.38</u>	103–104	70
		59.12	6.71	20.28		
<b>4d</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.66</u>	<u>5.41</u>	<u>15.29</u>	160–162	88
		65.92	5.53	15.37		
<b>4e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>59.96</u>	<u>4.61</u>	<u>13.85</u>	178–179	92
		60.23	4.80	14.05		
<b>4f</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.87</u>	<u>5.98</u>	<u>14.61</u>	182–183	86
		66.65	5.86	14.80		
<b>4g</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>64.93</u>	<u>5.86</u>	<u>13.87</u>	105–106	77
		64.69	5.92	13.72		
<b>4h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.15</u>	<u>6.80</u>	<u>15.68</u>	100–101	87
		64.03	6.79	15.72		
<b>4i</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.08</u>	<u>5.18</u>	<u>16.01</u>	134–135	90
		65.13	5.18	15.99		
<b>4j</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.85</u>	<u>5.60</u>	<u>15.29</u>	148–149	87
		65.92	5.53	15.37		
<b>4k</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>54.41</u>	<u>4.19</u>	<u>12.48</u>	160–161	81
		54.19	4.32	12.64		
<b>4l</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.53</u>	<u>4.31</u>	<u>11.77</u>	185–187	84
		53.29	4.47	11.84		
<b>4m</b>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.03</u>	<u>4.91</u>	<u>11.36</u>	150–151	73
		54.22	4.76	11.50		
<b>5a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.61</u>	<u>5.53</u>	<u>19.49</u>	190–191	63 (А) 68 (Б)
		63.37	5.67	19.71		
<b>5b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>57.61</u>	<u>4.59</u>	<u>20.36</u>	225–226	70 (А)
		57.35	4.44	20.58		
<b>5c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.47</u>	<u>5.49</u>	<u>23.66</u>	295–298	64 (Б)
		60.19	5.72	23.40		
<b>5d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>67.68</u>	<u>4.31</u>	<u>17.45</u>	282–284	78 (Б)
		67.92	4.43	17.60		
<b>5e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.47</u>	<u>3.80</u>	<u>15.51</u>	>300	74 (А)
		61.28	3.71	15.88		
<b>5f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.71</u>	<u>5.03</u>	<u>16.88</u>	210–212	77 (А) 75 (Б)
		68.66	4.85	16.86		
<b>5g</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.07</u>	<u>5.10</u>	<u>15.30</u>	259–262	66 (Б)
		66.29	5.01	15.46		
<b>5h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.70</u>	<u>3.16</u>	<u>14.31</u>	279–283	67 (А)
		54.43	3.30	14.10		
<b>5i</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>53.17</u>	<u>3.62</u>	<u>12.81</u>	268–271	61 (Б)
		53.41	3.54	13.11		
<b>5j</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>54.19</u>	<u>3.70</u>	<u>12.85</u>	259–261	57 (Б)
		54.44	3.88	12.70		

Исходные изоцианаты **3a,b** представляют собой светло-жёлтые кристаллы, чувствительные к влаге воздуха и требующие применения сухих растворителей. Их строение согласуется с результатами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, а также с данными ИК спектров, в которых наблюдаются интенсивные полосы поглощения групп C=O (1730 см<sup>-1</sup>) и N=C=O (2250 см<sup>-1</sup>). Структура

и состав промежуточных уреидокарбоксилатов **4a–m**, а также конечных продуктов **5a–j**, **6a–c** подтверждены комплексным физико-химическим исследованием с применением методов элементного анализа, хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии (табл. 1–4).

Таким образом, установлено, что этиловые эфиры 1-арил-4-изоцианато-пиразол-3-карбоновых кислот являются новыми удобными исходными соединениями в препаративном синтезе 6-алкил-2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дионов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (соединения **3a,b**) и в таблетках KBr (остальные соединения). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **3a,b**) и в  $\text{DMSO-}d_6$  (остальные соединения), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18,  $4.6 \times 15$  мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворители: А –  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ , 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента 3 мл/мин; объём впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы: 215, 254, 285 нм; метод ионизации ХИ при атмосферном давлении, диапазон сканирования  $m/z$  80–1000. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer CHN Analyzer в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Соединения **1a,b** синтезированы по методу [18].

**1-Арил-3-(этоксикарбонил)-1*H*-пиразол-4-карбоновые кислоты 2a,b** (общая методика). К суспензии 7.90 г (0.05 моль)  $\text{KMnO}_4$  в 50 мл ацетона и 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляют при перемешивании 0.05 моль эфира **1a,b** в 50 мл ацетона с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20 °С. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, выливают в 200 мл ледяной воды, твёрдый осадок отфильтровывают, промывают 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , фильтрат подкисляют 10 мл 20%  $\text{HCl}$ . Образовавшийся твёрдый осадок отфильтровывают, промывают водой ( $3 \times 50$  мл), сушат и перекристаллизовывают из  $\text{EtOH}$ .

**Соединение 2a**. Выход 9.44 г (73%). Белые кристаллы. Т. пл. 139–140 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (C=O), 2540–2850 (COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.34 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.39–7.42 (1H, м, H Ph); 7.50–7.55 (2H, м, H Ph); 7.92 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ph); 9.18 (1H, с, H-5); 11.98 (1H, с, COOH). Найдено, %: C 60.23; H 4.76; N 10.90.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 60.00; H 4.65; N 10.76.

**Соединение 2b**. Выход 10.30 г (61%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 168–170 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1730 (C=O), 2520–2860 (COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.43 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.28 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.63 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.97 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 9.16 (1H, с, H-5); 12.11 (1H, с, COOH). Найдено, %: C 45.80; H 3.10; N 8.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 46.04; H 3.27; N 8.26.

**Этиловые эфиры 1-арил-4-изоцианато-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты 3a,b** (общая методика). К раствору 0.010 моль кислоты **2a,b** и 2.7 мл (0.020 моль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 30 мл ТГФ при перемешивании и охлаждении до –10 °С добавляют 1.65 г (0.015 моль) этилхлорформата, перемешивают при этой температуре в течение 0.5 ч, а затем добавляют 1.62 г (0.025 моль)  $\text{NaN}_3$  в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и перемешивают при –10 °С ещё в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды, экстрагируют  $\text{PhMe}$  ( $3 \times 25$  мл), сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и кипятят до окончания выделения азота (~2 ч). Толуол упаривают в вакууме, твёрдый остаток перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 3:1.

## ИК и масс-спектры соединений 4а–м, 5а–j

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
	C=O	NH			C=O	NH	
<b>4a</b>	1690, 1725	3255, 3340	331	<b>4m</b>	1700, 1725	3255, 3345	488
<b>4b*</b>	1690, 1725	3260, 3345	319	<b>5a</b>	1675, 1715	3345	285
<b>4c</b>	1695, 1720	3240, 3335	346	<b>5b**</b>	1675, 1720	3360	273
<b>4d</b>	1700, 1730	3255, 3365	365	<b>5c</b>	1670, 1715	3365	300
<b>4e</b>	1690, 1730	3250, 3360	399	<b>5d</b>	1670, 1715	3350	319
<b>4f</b>	1685, 1730	3270, 3355	379	<b>5e</b>	1675, 1720	3360	353
<b>4g</b>	1700, 1725	3270, 3350	409	<b>5f</b>	1675, 1720	3370	333
<b>4h</b>	1695, 1720	3245, 3345	357	<b>5g</b>	1680, 1720	3375	363
<b>4i</b>	1695, 1725	3250, 3360	351	<b>5h</b>	1675, 1715	3365	398
<b>4j</b>	1700, 1730	3245, 3355	365	<b>5i</b>	1670, 1715	3355	428
<b>4k</b>	1695, 1730	3245, 3365	444	<b>5j</b>	1675, 1720	3360	442
<b>4l</b>	1700, 1725	3250, 3360	474				

\*  $\nu(\text{OH})$  3430.\*\*  $\nu(\text{OH})$  3405.

**Соединение 3a.** Выход 2.10 г (82%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. 93–95 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1730 (C=O), 2250 (N=C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.44 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.47 (2H, к,  $J = 7.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.34 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ph); 7.46 (2H, т,  $J = 7.8$ , H Ph); 7.66 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ph); 7.77 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 60.30; H 4.35; N 16.16.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 60.70; H 4.31; N 16.33.

**Соединение 3b.** Выход 2.57 г (77%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 118–120 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1730 (C=O), 2250 (N=C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.30 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.61 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.80 (1H, с, H-5); 7.95 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar). Найдено, %: C 46.22; H 2.90; N 12.35.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 46.45; H 3.00; N 12.50.

**Этиловые эфиры 4-({алкил(арил)амино}карбонил)амино-1-арил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты 4а–м** (общая методика). К раствору 0.002 моль изоцианата **3a,b** в 5 мл PhMe добавляют 0.002 моль соответствующего амина и оставляют при комнатной температуре на 3 ч (в случае алифатических аминов) или кипятят в течение 1 ч (в случае ароматических аминов). К реакционной смеси добавляют 5 мл гексана, через 1 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

**6-Алкил-2-арил-2H-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-5,7(4H,6H)-дионы 5а–j и 4-уреидо-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоновые кислоты 6а–с** (общая методика). К раствору 0.12 г (0.002 моль) КОН в 10 мл EtOH (метод А) или 0.12 г (0.001 моль) *t*-BuOK в 10 мл ТГФ (метод Б) добавляют 0.001 моль уреидоэфира **4а–м** и кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляют 10% HCl до pH 2, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из AcOH.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 4a–m, 5a–j

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
4a	0.89 (3H, т, $J = 6.8$ , $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 1.32–1.43 (7H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.11 (2H, т, $J = 6.6$ , $\text{NHCH}_2$ ); 4.38 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.37–7.55 (4H, м, H Ph, NH); 7.83 (2H, д, $J = 8.2$ , H Ph); 8.39 (1H, с, H-5); 8.68 (1H, с, NH)
4b	1.35 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.19 (2H, т, $J = 5.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.57 (2H, т, $J = 5.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.38 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.75 (1H, уш. с, OH); 7.18–7.38 (4H, м, H Ph, NH); 7.83 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ph); 8.40 (1H, с, H-5); 8.82 (1H, с, NH)
4c	1.37 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.17 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.32 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ); 3.21 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.39–7.55 (4H, м, H Ph, NH); 7.84 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 8.48 (1H, с, H-5); 8.69 (1H, с, NH)
4d	1.36 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.39 (2H, д, $J = 5.4$ , $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.41 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.26–7.90 (11H, м, H Ph, NH); 8.52 (1H, с, H-5); 8.70 (1H, с, NH)
4e	1.36 (3H, т, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.32 (2H, д, $J = 5.2$ , $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.31 (2H, т, $J = 7.6$ , H Ar); 7.33–7.44 (5H, м, H Ph); 7.84–7.92 (3H, м, H Ar, NH); 8.53 (1H, с, H-5); 8.69 (1H, с, NH)
4f	1.36 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с, $\text{ArCH}_3$ ); 4.28 (2H, д, $J = 5.4$ , $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 4.39 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.15 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ar); 7.20 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ar); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$ , H Ph); 7.53 (2H, т, $J = 7.6$ , H Ph); 7.84–7.88 (3H, м, H Ph, NH); 8.49 (1H, с, H-5); 8.70 (1H, с, NH)
4g	1.36 (3H, т, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.70 (2H, т, $J = 6.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.31 (2H, т, $J = 6.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.73 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.38 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.87 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.16 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.37–7.56 (4H, м, H Ph, NH); 7.85 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 8.42 (1H, с, H-5); 8.70 (1H, с, NH)
4h	1.06–1.08 (13H, м, $5\text{CH}_2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.48–3.53 (1H, м, $\text{NHCH}$ ); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.28–7.55 (4H, м, H Ph, NH); 7.83 (2H, д, $J = 7.2$ , H Ph); 8.38 (1H, с, H-5); 8.67 (1H, с, NH)
4i	1.38 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.41 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.99 (1H, т, $J = 7.2$ , H Ph); 7.29–7.42 (7H, м, H Ph); 7.87 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ph); 8.76 (1H, с, H-5); 8.82 (1H, с, NH); 9.84 (1H, с, NH)
4j	1.35 (3H, т, $J = 7.0$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, с, $\text{ArCH}_3$ ); 4.42 (2H, к, $J = 7.0$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.09 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ar); 7.39–7.56 (5H, м, H Ph); 7.87 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ar); 8.76 (1H, с, H-5); 8.81 (1H, с, NH); 9.74 (1H, с, NH)
4k	1.35 (3H, т, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.34 (2H, д, $J = 5.6$ , $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.40 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.24–7.39 (5H, м, H Ph); 7.72 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 7.86–7.91 (3H, м, H Ar, NH); 8.51 (1H, с, NH); 8.73 (1H, с, H-5)
4l	1.35 (3H, т, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.74 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.25 (2H, д, $J = 5.6$ , $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 4.38 (2H, к, $J = 6.8$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.86 (2H, д, $J = 8.2$ , H Ar); 7.23 (2H, д, $J = 8.2$ , H Ar); 7.70 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.81–8.86 (3H, м, H Ar, NH); 8.47 (1H, с, NH); 8.74 (1H, с, H-5)
4m	1.35 (3H, т, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.70 (2H, т, $J = 6.6$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.31–3.38 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 4.38 (2H, к, $J = 7.2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.86 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.16 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.44 (1H, с, NH); 7.71 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.84 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.41 (1H, с, NH); 8.72 (1H, с, H-5)
5a	0.93 (3H, т, $J = 7.0$ , $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ); 1.40–1.47 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.62 (2H, $J = 6.2$ , $\text{NHCH}_2$ ); 7.38–7.54 (3H, м, H Ph); 7.88 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 8.42 (1H, с, H-3); 11.22 (1H, с, NH)
5b	3.55 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.99 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.80 (1H, уш. с, OH); 7.42–7.51 (3H, м, H Ph); 7.95 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ph); 8.39 (1H, с, H-3); 11.32 (1H, с, NH)
5c	2.20 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.42 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ); 4.00 (2H, т, $J = 6.0$ , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ); 7.27–7.43 (3H, м, H Ph); 7.94 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ph); 8.37 (1H, с, H-3); 11.38 (1H, уш. с, NH)
5d	5.10 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.25–7.84 (10H, м, H Ph); 8.41 (1H, с, H-3); 11.46 (1H, с, NH)
5e	5.07 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 7.36–7.57 (7H, м, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ar); 8.41 (1H, с, H-3); 11.49 (1H, с, NH)
5f	5.05 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 7.10–7.56 (7H, м, H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 8.39 (1H, с, H-3); 11.46 (1H, с, NH)
5g	2.81 (2H, т, $J = 6.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.73 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.07 (2H, т, $J = 6.8$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 6.84 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.15 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ph); 7.44 (1H, т, $J = 7.8$ , H Ph); 7.57 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 7.96 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.38 (1H, с, H-3); 11.35 (1H, с, NH)
5h	5.09 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.25–7.35 (5H, м, H Ph); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 8.44 (1H, с, H-3); 11.49 (1H, с, NH)
5i	3.73 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 5.03 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 6.86 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 7.29 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 7.73 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 8.34 (1H, с, H-3); 11.29 (1H, с, NH)
5j	2.79 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 3.73 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 4.05 (2H, т, $J = 7.0$ , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ ); 6.86 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.15 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.93 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.40 (1H, с, H-3); 11.37 (1H, с, NH)

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 5a–j

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.					
	C-3	C-3a	C-5	C-7	C-7a	R, Ar
<b>5a</b>	112.8	132.1	150.2	157.3	138.7	17.8; 20.8; 31.4; 46.5; 119.3; 126.6; 127.4; 129.4
<b>5b</b>	112.7	132.2	150.1	157.4	138.9	44.4; 60.3; 119.9; 125.4; 127.0; 128.8
<b>5c</b>	112.6	132.0	150.5	157.3	139.1	37.8; 45.0; 56.4; 119.4; 127.0; 127.6; 129.2
<b>5d</b>	113.0	131.9	150.6	157.3	139.1	41.1; 119.4; 126.9; 127.1; 127.3; 127.8; 128.2; 129.5; 137.5
<b>5e</b>	113.1	131.9	150.5	157.4	139.1	42.5; 119.5; 127.1; 128.2; 129.3; 129.6; 129.9; 131.6; 136.5
<b>5f</b>	113.0	132.0	150.6	157.3	139.1	20.6; 45.8; 119.4; 127.1; 127.4; 127.8; 128.7; 129.6; 134.5; 136.0
<b>5g</b>	112.7	132.0	150.4	157.1	139.1	32.6; 41.7; 54.7; 113.7; 119.3; 127.0; 127.8; 129.4; 129.5; 130.4; 157.7
<b>5h</b>	113.1	132.4	150.5	157.3	138.3	43.1; 120.4; 126.7; 126.9; 127.1; 127.2; 127.3
<b>5i</b>	113.1	132.4	150.5	157.2	138.4	42.5; 55.0; 113.6; 120.4; 121.4; 127.1; 129.1; 129.5; 132.3; 158.3
<b>5j</b>	112.8	132.1	150.4	157.3	139.0	32.7; 42.0; 54.4; 113.8; 120.3; 121.5; 127.3; 129.1; 130.0; 132.4; 158.6

**1-Фенил-4-{{(циклогексиламино)карбонил}амино}-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (6a).** Выход 0.21 г (63%, метод А). Белые кристаллы. Т. пл. 235–237 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665, 1710 (C=O), 2520–2830 (COOH), 3230–3300 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.18–1.95 (10H, м,  $5\text{CH}_2$ ); 3.48–3.52 (1H, м,  $\text{NHCH}$ ); 7.37–7.53 (4H, м, H Ph, NH); 7.83 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ph); 8.38 (1H, с, H-5); 8.65 (1H, с, NH); 13.11 (1H, с, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 329  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 62.18; H 6.25; N 17.38.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 62.18; H 6.14; N 17.06.

**1-Фенил-4-(3-фенилуреидо)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (6b).** Выход 0.24 г (75%, метод Б). Белые кристаллы. Т. пл. 231–233 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1705 (C=O), 2530–2870 (COOH), 3315–3345 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.99–7.88 (10H, м, H Ph); 8.78 (1H, с, H-5); 8.86 (1H, с, NH); 9.88 (1H, с, NH); 13.27 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 117.5 (C-5); 118.0, 118.9, 121.9, 127.0, 127.2, 128.8, 129.7, 135.2, 139.8 (C Ph); 132.2 (C-4); 139.3 (C-3); 151.7 (CONH); 164.5 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 63.57; H 4.50; N 17.16.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 63.35; H 4.38; N 17.38.

**4-[3-(4-Метилфенилуреидо)]-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (6c).** Выход 0.27 г (81%, метод А). Белые кристаллы. Т. пл. 239–241 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1665, 1705 (C=O), 2560–2880 (COOH), 3310–3340 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.09 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 7.39–7.54 (5H, м, H Ph); 7.87 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar); 8.75 (1H, с, H-5); 8.82 (1H, с, NH); 9.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.4 ( $\text{CH}_3$ ); 117.4 (C-5); 118.1, 118.9, 127.1, 127.2, 129.2, 129.7, 130.7, 137.2 (C Ar); 132.3 (C-4); 139.3 (C-3); 151.8 (CONH); 164.5 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 64.03; H 4.66; N 16.47.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 64.28; H 4.79; N 16.66.

## С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк, *XTC*, 1657 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1545 (2013).]
2. Т. Sawa, Y. Fukagawa, J. Homma, T. Wakashiro, T. Takeuchi, M. Hori, *J. Antibiot.*, **20**, 227 (1967).

3. T. Nakajima, K. Ueno, Y. Nomoto, Y. Matsumoto, H. Yano, S. Nakanishi, K. Takasaki, H. Kusaka, EU Pat. Appl. 1637532.
4. T. Kashiwagi, I. Takamuro, Y. Watanabe, M. Yato, EU Pat. Appl. 1903045.
5. A. M. Gilbert, S. Caltabiano, F. E. Koehn, Z.-j. Chen, G. D. Francisco, J. W. Ellingboe, Y. Kharode, A. Mangine, R. Francis, H. Trailsmith, D. Gralnick, *J. Med. Chem.*, **45**, 2342 (2002).
6. O. Lenzi, V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, D. Poli, G. Filacchioni, K. Varani, F. Vincenzi, P. A. Borea, S. Paoletta, E. Morizzo, S. Moro, *J. Med. Chem.*, **52**, 7640 (2009).
7. P. G. Baraldi, G. Saponaro, M. A. Tabrizi, S. Baraldi, R. Romagnoli, A. R. Moorman, K. Varani, P. A. Borea, D. Preti, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 1046 (2012).
8. G. Medza, J. Wierzchowski, B. Kierdaszuk, D. Shugar, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 2585 (2009).
9. K. Hirota, Y. Yamada, T. Asao, Y. Kitade, S. Senda, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3060 (1981).
10. F. Zhang, A. Kulesza, S. Rani, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **91**, 1201 (2008).
11. K. Hirota, Y. Yamada, T. Asao, S. Senda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 277 (1982).
12. R. K. Robins, F. W. Furcht, A. D. Grauer, J. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2418 (1956).
13. V. Papesh, R. M. Dodson, *J. Org. Chem.*, **30**, 199 (1965).
14. K. S. Ramasamy, R. B. Amador, Q. Habib, F. Rong, X. Han, D. Y. Li, J. Huang, Z. Hong, H. An, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **24**, 1947 (2005).
15. R. A. Long, J. F. Gerster, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 863 (1970).
16. T. Brady, K. Vu, J. R. Barber, S. C. Ng, Y. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6223 (2009).
17. J. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **26**, 3511 (1961).
18. М. К. Братенко, М. М. Барус, М. В. Вовк, *XTC*, 1817 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1464 (2009).]

<sup>1</sup> Буковинский государственный  
 медицинский университет,  
 пл. Театральная, 2, Черновцы 58002, Украина  
 e-mail: bratenko@gmail.com

Поступило 24.04.2013

<sup>2</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
 ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
 e-mail: mvovk@i.com.ua