

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

## ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПИРАЗОЛЫ

### 9\*. СИНТЕЗ 1-АЛКИЛ(АРИЛ)-3-[4-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-1*H*-ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]МОЧЕВИН

Разработан удобный способ получения 1-алкил(арил)-3-[4-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевин, основанный на взаимодействии азидов 4-гидроксиметилпиразол-3-карбоновых кислот с первичными алифатическими и ароматическими аминами в условиях реакции Курциуса. Обнаружено, что при отсутствии в реакционной среде аминов происходит внутримолекулярная циклизация *in situ* генерируемых 4-гидроксиметил-3-изоцианатопиразолов в пиразоло[3,4-*d*][1,3]-оксазин-6(4*H*)-оны. Последние при действии аминов также склонны к превращению в 1-алкил(арил)-3-[4-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевины.

**Ключевые слова:** азиды 4-гидроксиметилпиразол-3-карбоновых кислот, (пиразол-3-ил)мочевины, пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазины, внутримолекулярная циклизация.

Функциональные производные пиразола, содержащие в своей структуре гидроксиметильную или уреидную группу, принадлежат к синтетически и биологически важным соединениям. В частности, 4-(гидроксиметил)-пиразолы представляют интерес как модуляторы АМРА рецептора [2], а также используются как строительные блоки для дизайна нестероидных противовоспалительных средств [3] и антинеопластических агентов [4]. В свою очередь, 3-уреидопиразолы характеризуются противоопухолевыми [5], противовоспалительными свойствами [6] и склонностью к ингибированию некоторых видов киназ [7, 8]. Кроме этого, они находят применение как предшественники при получении фармакологически ценных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов [9, 10]. С учётом этих данных представлялось целесообразным синтезировать новые структуры пиразольного типа, одновременно содержащие указанные фрагменты, в качестве потенциальных биоактивных веществ.

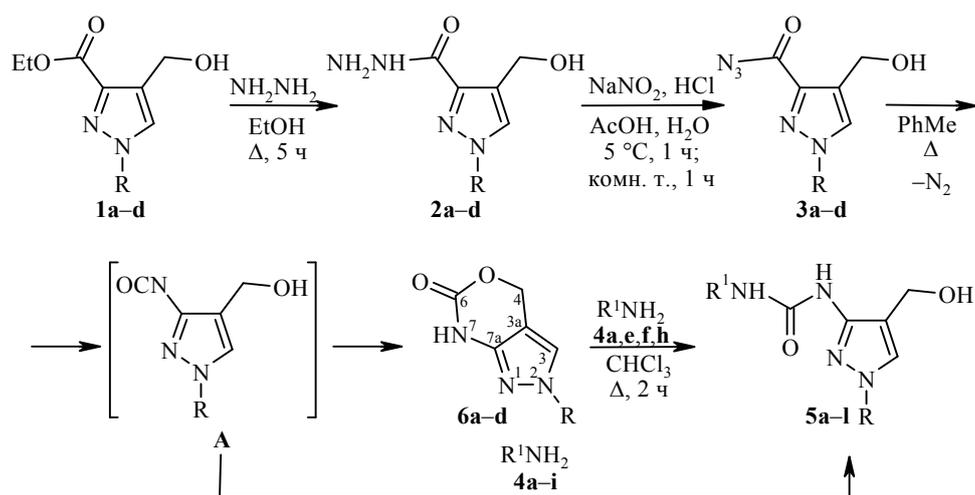
К настоящему времени среди 3-уреидозамещённых пиразолов известны соединения дополнительно функционализированные по положению 4 цикла этоксикарбонильными [7, 9, 10] или карбоксильными [8] группами, которые получают присоединением алкил- или арилизоцианатов к соответствующим 4-аминопиразолам. Применение такого подхода для синтеза их 4-гидроксиметильных аналогов представляется не совсем оправданным, поскольку в литературе отсутствуют сведения о 3-амино-4-гидроксиметилпиразолах, и даже в случае их наличия возникла бы проблема селективного присоединения изоцианатов к аминогруппе.

По этой причине для решения поставленной задачи нами опробован эффективный синтетический путь, предполагающий использование простых превращений ранее описанных [11] этиловых эфиров 4-гидроксиметилпиразол-3-карбоновых кислот **1a–d**. Их гидразиолизом в кипящем этаноле

\* Сообщение 8 см. [1].

получены гидразиды **2a–d**, взаимодействие которых с нитритом натрия в смеси соляной и уксусной кислот приводит к пиразоилазидам **3a–d** – устойчивым при комнатной температуре соединениям. Согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , содержание в полученных образцах действующих веществ составляло 90–93%, и они использовались для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

Нами установлено, что нагревание в течение 2 ч ацилазидов **3a–d** в кипящем толуоле с алкил(арил)аминами **4a–i** приводит к образованию 1-замещённых 3-[(4-гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевин **5a–l** с выходами 69–83% (метод А). В этой реакции сначала происходит термическое превращение пиразоилазидов по Курциусу [12] в 3-изоцианатопиразолы **A**, которые сразу же присоединяют соответствующие амины. Недавно [13] такой способ был успешно применён для получения 3-уреидопиразолов, не содержащих в положении 4 азольного цикла нуклеофильных функциональных групп. Наличие последних может определенным образом сказываться на поведении *in situ* генерируемых изоцианатов. Так, при отсутствии в реакционной смеси аминов становится возможной внутримолекулярная циклизация с участием изоцианатной и гидроксиметильной групп, что приводит к образованию 1-замещённых пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онов **6a–d** – представителей малоизученной [14, 15] бигетероциклической системы. Соединения **6a–d** характеризуются относительной лабильностью оксазинового цикла и при взаимодействии с аминами **4a,e,f,h** в кипящем хлороформе происходит его раскрытие и образование мочевины **5a,g,j,k** (метод Б). Этот факт свидетельствует о том, что в условиях протекания реакции целевые соединения **5** могут образовываться за счёт непосредственного взаимодействия аминов **4** как с изоцианатами **A**, так и с оксазинами **6**. В общем, разработанный метод позволяет использовать самые разнообразные амины, что важно при целенаправленном формировании фокусированных библиотек целевых соединений для биологического скрининга.



**1–3a, 5a,b, 6a** R = Me; **1–3b, 5c–i, 6b** R = Ph; **1–3c, 5j,k, 6c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **1–3d, 5l, 6d** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**4a, 5a,c** R<sup>1</sup> = HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **4b, 5d** R<sup>1</sup> = Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **4c, 5b,e** R<sup>1</sup> = Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;  
**4d, 5f** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **4e, 5j,l** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **4f, 5g** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>;  
**4g, 5h** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **4h, 5k** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **4i, 5i** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **2a–d**, **5a–l**, **6a–d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>42.64</u>	<u>6.08</u>	<u>32.70</u>	159–160	84
		42.35	5.92	32.94		
<b>2b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>56.58</u>	<u>5.34</u>	<u>24.31</u>	94–95	93
		56.89	5.21	24.12		
<b>2c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>49.31</u>	<u>4.29</u>	<u>21.17</u>	161–162	90
		49.54	4.16	21.01		
<b>2d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>58.75</u>	<u>5.52</u>	<u>23.01</u>	130–131	89
		58.53	5.73	22.75		
<b>5a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>42.03</u>	<u>6.74</u>	<u>26.17</u>	139–140	60 (А) 68 (Б)
		44.85	6.59	26.15		
<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>51.47</u>	<u>8.03</u>	<u>27.31</u>	84–85	79
		51.75	8.29	27.43		
<b>5c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>56.70</u>	<u>5.96</u>	<u>20.42</u>	203–205	70
		56.51	5.84	20.28		
<b>5d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>59.17</u>	<u>7.14</u>	<u>23.18</u>	184–185	75
		59.39	6.98	23.09		
<b>5e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.79</u>	<u>7.41</u>	<u>22.30</u>	140–141	83
		60.55	7.30	22.07		
<b>5f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.84</u>	<u>4.95</u>	<u>15.48</u>	179–180	73
		60.59	4.80	15.70		
<b>5g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.99</u>	<u>5.83</u>	<u>16.01</u>	189–190	81 (А) 83 (Б)
		64.74	5.72	15.90		
<b>5h</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.81</u>	<u>5.78</u>	<u>15.42</u>	179–180	69
		65.56	6.05	15.29		
<b>5i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.20</u>	<u>5.32</u>	<u>16.47</u>	184–185	72
		63.89	5.36	16.56		
<b>5j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.41</u>	<u>5.32</u>	<u>14.97</u>	193–194	71 (А) 79 (Б)
		61.54	5.16	15.11		
<b>5k</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>60.41</u>	<u>4.71</u>	<u>15.89</u>	201–203	69 (А) 76 (Б)
		60.59	4.80	15.70		
<b>5l</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>68.31</u>	<u>6.50</u>	<u>16.11</u>	174–175	72
		68.55	6.33	15.99		
<b>6a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>46.81</u>	<u>4.69</u>	<u>27.58</u>	213–215	63
		47.06	4.61	27.44		
<b>6b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.64</u>	<u>4.11</u>	<u>19.33</u>	184–185	59
		61.39	4.22	19.52		
<b>6c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>53.21</u>	<u>3.27</u>	<u>16.92</u>	218–220	67
		52.92	3.23	16.83		
<b>6d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.59</u>	<u>4.99</u>	<u>18.28</u>	201–202	62
		62.87	4.84	18.33		

Структура и состав промежуточных гидразидов **2a–d**, пиразолооксазинов **6a–d**, а также целевых продуктов **5a–l** надёжно подтверждены методами элементного анализа, хромато-масс-спектрометрии, спектроскопии ИК и ЯМР (табл. 1–4).

Исследования бактерицидных свойств соединений **5a–h** методом двукратных серийных разбавлений на тест-микроорганизмах *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 8236F800 и *C. albicans* ATCC 885-653 показало, что они проявляют умеренное антимикробное действие (табл. 5).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2a–d, 5a–l, 6a–d

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>2a</b>	3.83 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.41 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 4.53 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 5.20 (1H, уш. с, OH); 7.65 (1H, c, H-5); 9.33 (1H, уш. с, NH)
<b>2b</b>	4.52 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 4.64 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 5.24–5.28 (1H, м, OH); 7.33 (1H, т, $J = 6.8$ , H Ph); 7.51 (2H, т, $J = 7.2$ , H Ph); 7.91 (2H, д, $J = 7.6$ , H Ph); 8.44 (1H, c, H-5); 9.64 (1H, уш. с, NH)
<b>2c</b>	4.49 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 4.63 (2H, д, $J = 4.8$ , CH <sub>2</sub> ); 5.28 (1H, т, $J = 4.6$ , OH); 7.57 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.46 (1H, c, H-5); 9.69 (1H, c, NH)
<b>2d</b>	2.33 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.48 (2H, c, NH <sub>2</sub> ); 4.62 (2H, д, $J = 5.2$ , CH <sub>2</sub> ); 5.27 (1H, т, $J = 5.2$ , OH); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 8.38 (1H, c, H-5); 9.60 (1H, c, NH)
<b>5a</b>	3.17–3.23 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.40–3.45 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.68 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.22 (2H, д, $J = 5.2$ , CH <sub>2</sub> ); 4.80 (2H, уш. с, OH); 7.36 (1H, уш. с, NH); 7.46 (1H, c, NH); 8.18 (1H, c, H-5)
<b>5b</b>	1.52–1.57 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.11 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.21 (2H, т, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> ); 3.13 (2H, к, $J = 6.4$ , CH <sub>2</sub> ); 3.68 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.20 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.80 (1H, уш. с, OH); 7.35 (1H, уш. с, NH); 7.40 (1H, c, NH); 8.11 (1H, c, H-5)
<b>5c</b>	3.22–3.29 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.50–3.56 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 4.39 (2H, д, $J = 5.2$ , CH <sub>2</sub> ); 4.82–4.85 (1H, м, OH); 4.99 (1H, т, $J = 5.2$ , OH); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$ , H Ph); 7.44 (2H, т, $J = 8.2$ , H Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 8.02 (1H, уш. с, NH); 8.32 (1H, c, H-5); 8.54 (1H, c, NH)
<b>5d</b>	2.23 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.40–2.45 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.29–3.34 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 4.39 (2H, д, $J = 5.4$ , CH <sub>2</sub> ); 4.99 (1H, т, $J = 5.4$ , OH); 7.20–7.47 (3H, м, H Ph); 7.79 (2H, д, $J = 7.0$ , H Ar); 8.23 (1H, уш. с, NH); 8.33 (1H, c, H-5); 8.56 (1H, c, NH)
<b>5e</b>	1.58–1.65 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.10 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> ); 2.27 (2H, т, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> ); 3.22 (2H, к, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> ); 4.37 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 5.00 (1H, уш. с, OH); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$ , H Ph); 7.45 (2H, т, $J = 7.8$ , H Ph); 7.54 (1H, уш. с, NH); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ph); 8.32 (1H, c, H-5); 8.49 (1H, уш. с, NH)
<b>5f</b>	4.38 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4.42 (2H, д, $J = 4.4$ , CH <sub>2</sub> ); 5.00 (1H, т, $J = 4.4$ , OH); 7.22–7.47 (7H, м, H Ar); 7.70 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 8.04 (1H, уш. с, NH); 8.32 (1H, c, H-5); 8.64 (1H, c, NH)
<b>5g</b>	3.73 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 4.32 (2H, д, $J = 7.6$ , CH <sub>2</sub> ); 4.98 (2H, д, $J = 5.2$ , CH <sub>2</sub> ); 4.99 (1H, т, $J = 5.2$ , OH); 6.91 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$ , H Ar); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.42 (2H, т, $J = 7.8$ , H Ar); 7.66 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.02 (1H, уш. с, NH); 8.32 (1H, c, H-5); 8.61 (1H, c, NH)
<b>5h</b>	2.73 (2H, д, $J = 6.0$ , CH <sub>2</sub> ); 3.45 (2H, к, $J = 6.0$ , CH <sub>2</sub> ); 3.67 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 4.36 (2H, д, $J = 5.6$ , CH <sub>2</sub> ); 4.99 (1H, т, $J = 5.6$ , OH); 6.84 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.17–7.28 (3H, м, H Ar); 7.41–7.56 (5H, м, H Ar, NH); 8.28 (1H, c, H-5); 8.52 (1H, c, NH)
<b>5i</b>	3.70 (3H, c, CH <sub>3</sub> O); 4.42 (2H, д, $J = 5.0$ , CH <sub>2</sub> ); 4.96 (1H, т, $J = 5.0$ , OH); 6.86 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.25 (1H, т, $J = 7.6$ , H Ar); 7.29 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.40 (2H, т, $J = 7.8$ , H Ar); 7.60 (2H, д, $J = 8.2$ , H Ar); 8.31 (1H, c, H-5); 8.57 (1H, c, NH); 9.32 (1H, c, NH)
<b>5j</b>	2.26 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.40 (2H, д, $J = 6.0$ , CH <sub>2</sub> ); 4.64 (2H, д, $J = 5.6$ , CH <sub>2</sub> ); 5.23 (1H, т, $J = 5.6$ , OH); 7.11 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.22 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.58 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 7.96 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.36 (1H, c, H-5); 8.96 (1H, т, $J = 6.0$ , NH); 9.30 (1H, c, NH)
<b>5k</b>	2.46 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.40 (2H, д, $J = 4.8$ , CH <sub>2</sub> ); 4.98 (1H, т, $J = 4.8$ , OH); 7.09 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.53 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.00 (2H, д, $J = 8.4$ , H Ar); 8.38 (1H, c, H-5); 8.74 (1H, c, NH); 9.36 (1H, c, NH)
<b>5l</b>	2.26 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2.34 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 4.40 (2H, д, $J = 6.0$ , CH <sub>2</sub> ); 4.64 (2H, д, $J = 5.2$ , CH <sub>2</sub> ); 5.22 (1H, т, $J = 6.0$ , OH); 7.12 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.21 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.80 (2H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 8.39 (1H, c, H-5); 8.90 (1H, т, $J = 6.0$ , NH)
<b>6a</b>	3.68 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 5.24 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.41 (1H, c, H-3); 10.34 (1H, c, NH)
<b>6b</b>	5.38 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.22 (1H, т, $J = 8.8$ , H Ph); 7.46 (2H, т, $J = 8.6$ , H Ph); 7.67 (2H, д, $J = 8.8$ , H Ph); 8.48 (1H, c, H-3); 10.72 (1H, c, NH)
<b>6c</b>	5.38 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.49 (2H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 7.69 (2H, д, $J = 7.5$ , H Ar); 8.26 (1H, c, H-3); 10.77 (1H, c, NH)
<b>6d</b>	2.30 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 5.37 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 7.25 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 7.56 (2H, д, $J = 7.8$ , H Ar); 8.18 (1H, c, H-3); 10.69 (1H, c, NH)

Таблица 3

## ИК и масс-спектры соединений 2a–d, 5a–l, 6a–d

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Масс-спектр, $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
	C=O	NH	OH			C=O	NH	OH	
<b>2a</b>	1680	3340	3420	171	<b>5g</b>	1685	3275	3460	353
<b>2b</b>	1680	3315	3415	233	<b>5h</b>	1695	3280	3480	367
<b>2c</b>	1685	3340	3425	267	<b>5i</b>	1675	3285	3470	339
<b>2d</b>	1685	3340	3420	247	<b>5j</b>	1685	3270	3470	371
<b>5a</b>	1695	3280	3478	215	<b>5k</b>	1675	3285	3475	357
<b>5b</b>	1690	3280	3460	256	<b>5l</b>	1685	3280	3480	351
<b>5c</b>	1695	3265	3480	277	<b>6a</b>	1735	3230		154
<b>5d</b>	1695	3270	3475	304	<b>6b</b>	1730	3240		216
<b>5e</b>	1690	3270	3465	318	<b>6c</b>	1735	3235		250
<b>5f</b>	1685	3265	3480	357	<b>6d</b>	1730	3235		230

Таблица 4

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 6a–d

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.					
	C-3	C-3a	C-4	C-6	C-7a	R
<b>6a</b>	121.7	101.2	63.8	150.3	147.0	39.2
<b>6b</b>	122.5	100.4	64.3	150.4	148.1	119.8; 128.2; 129.7; 139.6
<b>6c</b>	122.9	100.9	64.1	150.4	148.4	118.7; 129.4; 129.8; 138.4
<b>6d</b>	122.6	100.4	64.2	150.5	148.2	23.3; 119.2; 127.3; 130.3; 137.6

Таблица 5

## Минимальные бактериостатические (МБсК), бактерицидные (МБцК), фунгиостатические (МФсК) и фунгицидные (МФцК) концентрации (мкг/мл)

Соединение	Тест-микроорганизм							
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>B. subtilis</i> ATCC 8236F800		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
<b>1, 6 a,b, 5a–h</b>	250	250	250	250	250	250	250	250
<b>2a</b>	250	250	125	250	125	250	125	250
<b>2b</b>	250	250	125	250	250	250	250	250
Фурацилин	1.95	7.8	3.9	7.8	1.95	7.8	1.95	3.9

Таким образом установлено, что этиловые эфиры 4-гидрокси-метилпиразол-3-карбоновой кислоты могут выступать эффективными субстратами в синтезе биоперспективных 1-алкил(арил)-3-[4-(гидрокси-метил)-1*H*-пиразол-3-ил]мочевин, который реализуется через стадию *in situ* генерируемых 4-гидроксиметил-3-изоцианатопиразолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15

мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворители: А – MeCN–H<sub>2</sub>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; 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–d** синтезированы по методу [11].

**Соединение 1a.** Выход 72%. Т. пл. 59–60 °С (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O), 3460 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.23 (2H, к, *J* = 7.2, OCH<sub>2</sub>); 4.57 (2H, д, *J* = 6.4, CH<sub>2</sub>); 4.98 (1H, т, *J* = 6.4, OH); 7.98 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 52.36; Н 6.67; N 15.51. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 52.17; Н 6.57; N 15.21.

**Получение 4-(гидроксиметил)-1-метил(арил)-1H-пиразол-3-карбогидразидов 2a–d** (общая методика). К раствору 0.02 моль эфира **1a–d** в 30 мл EtOH добавляют 1 г (0.02 моль) 99% NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, кипятят в течение 5 ч, охлаждают, растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из EtOH.

**Получение 4-(гидроксиметил)-1-метил(арил)-1H-пиразол-3-карбонилазидов 3a–d** (общая методика). К раствору 0.015 моль гидразида **2a–d** в 25 мл AcOH и 1.5 мл конц. HCl добавляют при перемешивании при 5 °С 1.38 г (0.02 моль) NaNO<sub>2</sub> в 10 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч, потом в течение 1 ч при комнатной температуре, выливают в 100 мл ледяной воды и выдерживают при 5 °С в течение 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой (2 × 30 мл) и сушат в вакуум-эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход 68–75%. Используют для синтеза соединений **5a–l** и **6a–d** без дополнительной очистки.

**Получение 2-метил(арил)-2,7-дигидропиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4H)-онов 6a–d** (общая методика). Раствор 0.011 моль азида **3a–d** (в перерасчёте на 90% содержание основного вещества) в 30 мл сухого PhMe кипятят в течение 3 ч, растворитель отгоняют до 1/4 исходного объёма и охлаждают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл смеси PhMe–гексан, 1:1, сушат и кристаллизуют из PhMe.

**Получение 1-алкил(арил)-3-[4-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил]мочевин 5a–l** (общая методика). А. К раствору 0.01 моль азида **3a–d** (в перерасчёте на 90% содержание основного вещества) в 25 мл сухого PhMe добавляют 0.01 моль амина **4a–i** в 5 мл PhMe и кипятят в течение 1 ч. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси EtOH–AcOH, 2:1.

Б. К раствору 0.005 моль пиразолооксазинона **6a–d** в 10 мл CHCl<sub>3</sub> добавляют 0.005 моль амина **4a,e,f,h** в 5 мл CHCl<sub>3</sub> и кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси EtOH–AcOH, 2:1.

**Противомикробная активность** по отношению к эталонным штаммам *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 8236F800 и *C. albicans* ATCC 885-653 определена в жидкой питательной среде с четырёхчасовой взвесью тест-культуры при микробной нагрузке последней 1–2 млн. клеток в 1 мл по калибровочной кривой. Учёт результатов проведён спустя 24 ч инкубации культур бактерий при температуре 37 °С, а культуры гриба – при температуре 28 °С спустя 48 ч. За МБсК (МФсК) принято последнее разведение, при котором подавлялся рост и размножение микроорганизма. МБцК (МФцК) установлена путём высева бактериологических капель из пробирок, где визуально было отмечено отсутствие роста микроорганизма на секторы чашек Петри, содержащих мясопептонный агар (для бактерий) или среду Сабуро (для грибов). Бактерии инкубируют при 37 °С в течение 2 сут, грибы – при 28 °С в течение 4 сут. Сектор среды, содержащий минимальную концентрацию соединения, при которой отсутствует рост микроорганизма, принят за минимальную бактерицидную концентрацию [16].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. K. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1345 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1443 (2013).]
2. C. Jamieson, J. K. F. Maclean, C. I. Brown, R. A. Campbell, K. J. Gillen, J. Gillespie, B. Kazemier, M. Kiczun, Y. Lamont, A. J. Lyons, E. M. Moir, J. A. Morrow, J. Pantling, Z. Rankovic, L. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 805 (2011).
3. M. Elkady, R. Nieß, A. M. Schaible, J. Bauer, S. Luderer, G. Ambrosi, O. Werz, S. A. Laufer, *J. Med. Chem.*, **55**, 8958 (2012).
4. W. K. Anderson, A. N. Jones, *J. Med. Chem.*, **27**, 1559 (1984).
5. M.-P. Cherrier, E. Parmantier, H. Minoux, F. Clerc, O. Angouillant-Boniface, M. Brollo, L. Schio, US Pat. Appl. 2009197866.
6. M. Clare, T. R. Fletcher, B. C. Hamper, G. A. Hanson, R. F. Heier, H. Huang, P. J. Lennon, D. S. Oburn, M. T. Redding, M. A. Stealey, S. G. Woltson, J. Xie, WO Pat. Appl. 2005037797.
7. D. Nguyen, H. Kelly, K. Moffett, E. L. Michelotti, B. Liu, US Pat. Appl. 20100041642.
8. A. V. Anikin, V. P. Gantla, V. E. Gregor, L. Jiang, Y. Liu, D. P. C. McGee, C. C. Mikel, J. C. Pickens, T. R. Webb, Y. Zheng, T. Zhu, A. Kadushkin, S. Zozulya, A. Chucholowski, D. E. McGrath, S. Sviridov, WO Pat. Appl. 2007056155.
9. K. Hirota, H. Sajiki, Y. Isobe, Y. Ohba, H. Morita, H. Takaku, N. Chiba, US Pat. Appl. 5849779.
10. T. Nakajima, K. Ueno, Y. Nomoto, Y. Matsumoto, H. Yano, S. Nakanishi, K. Takasaki, H. Kusaka, EP Pat. Appl. 1637532.
11. M. K. Bratenko, M. M. Barus, M. V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1545 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1657 (2012).]
12. S. Bräse, C. Gil, K. Кнеpper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.*, **44**, 5188 (2005).
13. R. Boulahjar, A. Ouach, C. Matteo, S. Bourg, M. Ravache, R. le Guével, S. Merionneau, T. Oullier, O. Lozach, L. Meijer, G. Guguen-Cuillouzo, S. Lazar, M. Akssira, Y. Troin, G. Guillaumet, S. Routier, *J. Med. Chem.*, **55**, 9589 (2012).
14. R. Neidlein, Z. Sui, *Synthesis*, 658 (1991).
15. R. Bohm, *Pharmazie*, **45**, 282 (1990).
16. *Методы экспериментальной химиотерапии*, под ред Г. Н. Першина, Медицина, Москва, 1971.

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

Поступило 23.05.2014

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