

Синтез, строение и биологическая активность пиразолсодержащих 4-гетарил-2-пирролидонов

Наталья В. Городничева¹, Ольга С. Васильева¹, Евгений С. Остроглядов¹,
Руслан И. Байчурин¹, Игорь А. Литвинов², Иван Н. Тюренков³, Николай С. Ковалев³,
Дмитрий А. Бакулин³, Денис В. Куркин³, Лариса В. Байчурин⁴, Сергей В. Макаренко^{1*}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

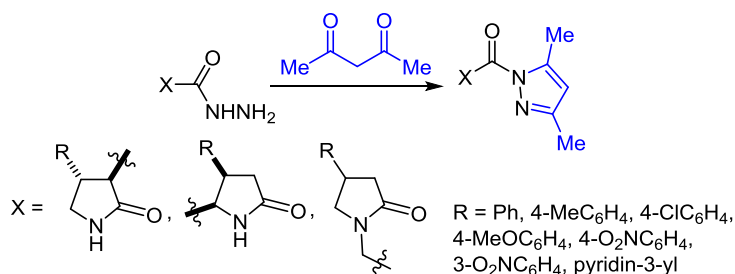
² Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова,
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: litvinov@iopc.ru

³ Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших Борцов, 1, Волгоград 400131, Россия; e-mail: fibfuv@mail.ru

⁴ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург 194044, Россия

Поступило 6.06.2022

Принято после доработки 5.09.2022



Реакцией диастереооднородных 4-гетарил-2-пирролидон-3(5)-карбо- и 2-[4-гетарил-2-пирролидон-1-ил]ацетогидразидов с 2,4-пентандионом получены (3*R**,4*S**)-3-, (4*R**,5*R**)-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-карбонил)- и 1-[2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-гетарил-2-пирролидоны. Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами и данными рентгеноструктурного анализа. Среди полученных соединений выявлены вещества, обладающие ноотропной и анксиолитической активностью.

Ключевые слова: гидразиды, 3,5-диметилпиразол, 2-пирролидон, карбогидразиды, биологическая активность, рацетамы, рентгеноструктурный анализ.

Азотсодержащие гетероциклические соединения – γ -лактамы и пиразолы – являются ключевыми фармакофорными элементами значительного числа природных и синтетических соединений, обладающих широким спектром биологической активности.^{1–6} Например, действующие вещества синтетических ноотропных препаратов рацетамов (пирацетама, Фенотропила, левитирацетама, ролипрама и др.) и дезинтоксикационных, энтеросорбирующих средств (поливинилпирролидона, гемодеза, энтеродеза) по своей структуре являются производными 2-пирролидона^{1,7–10} (рис. 1). Пирролидоновый цикл как базовый структурный фрагмент входит в состав молекул эффективных клинических кандидатов (PF-07321332 (нирматрелвира), GC376, AG-7088 (рупинавира, Рупинтривира)) для лечения и профилак-

тики коронавирусной инфекции COVID-19^{11–13} (рис. 1). Из числа синтетических пиразолсодержащих лекарственных препаратов применяются целекоксиб (противовоспалительное средство), римонабант (средство для лечения ожирения), фомепизол (антидот при отравлении ядовитыми спиртами) и др.^{4,6,7} (рис. 1).

Поэтому функционализированные 2-пирролидоны, молекулы которых содержат в своем составе одновременно гетарильные заместители и два фармакофорных фрагмента – лактамный и пиразольный гетероциклы, можно рассматривать как ключевые структуры в целенаправленном синтезе веществ-субстанций с различной фармакологической активностью.

Синтез подобных замещенных 2-пирролидонов представлен в литературных источниках незначитель-

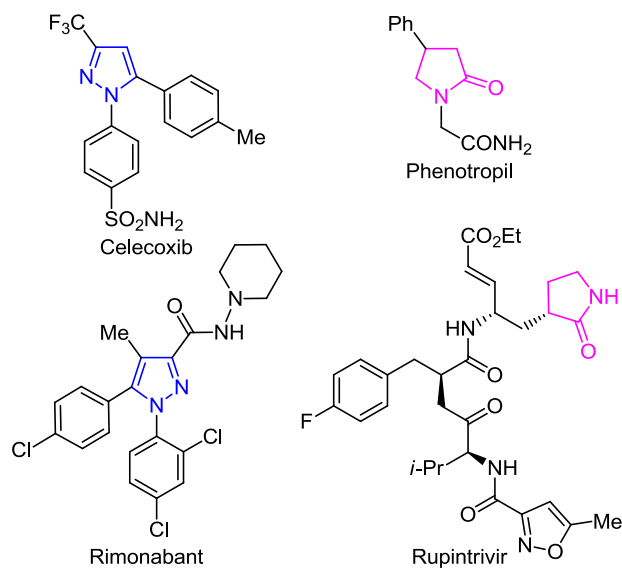
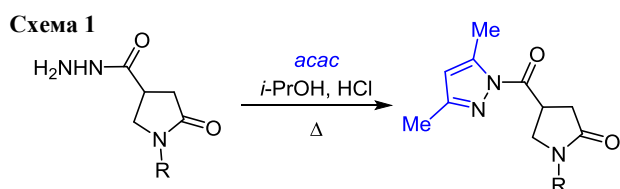


Рисунок 1. Структуры некоторых действующих веществ лекарственных препаратов, содержащих лактамный и пиразольный циклы.

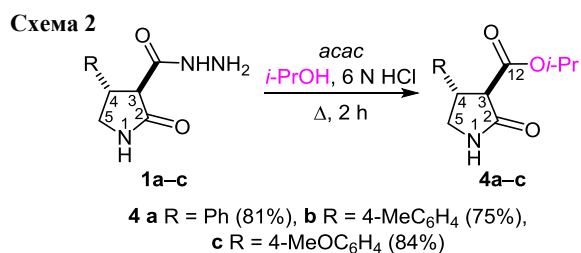
ным числом примеров: 1-гетарил-4-(пиразол-1-ил-карбонил)-2-пирролидоны получают с хорошими выходами циклоконденсацией 1-гетарил-2-оксопирролидин-4-карбогидразидов с 2,4-пентандионом (*acac*) в *i*-PrOH в присутствии каталитических количеств соляной кислоты^{14–19} (схема 1).



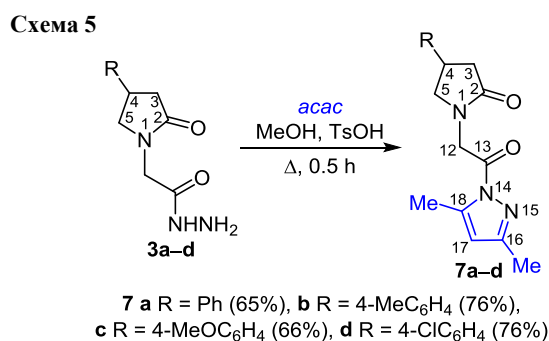
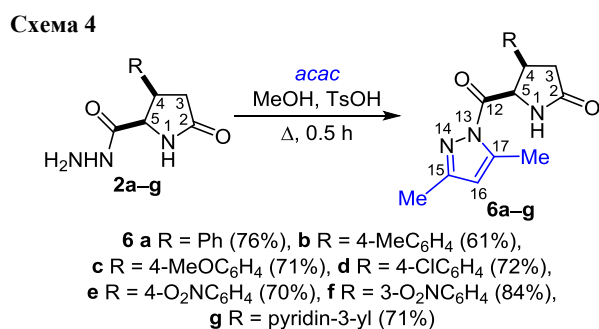
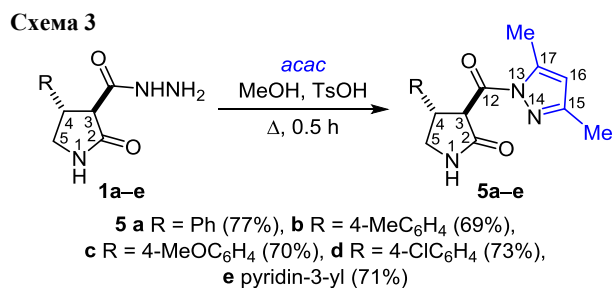
В этой связи, представляло интерес изучить реакции диастереооднородных ($3R^*,4S^*$)-4-гетарил-2-оксопирролидин-3-карбогидразидов **1a–e**, ($4R^*,5R^*$)-4-гетарил-2-оксопирролидин-5-карбогидразидов **2a–g** и 2-(4-арил-2-оксопирролидин-1-ил)ацетогидразидов **3a–d** с 2,4-пентандионом. Исходные соединения **1a–e**, **2a–g**, **3a–d** синтезированы по ранее разработанным нами методикам.^{20–22}

Оказалось, что успешное завершение этих реакций существенно зависит от используемого катализатора. Например, взаимодействие гидразидов **1a–c** с 2,4-пентандионом в условиях, описанных в работах^{14–19} (катализатор соляная кислота, растворитель *i*-PrOH), сопровождалось опережающим процессом гидролиза соединений **1a–c**, последующей этерификацией промежуточных пирролидонкарбоновых кислот и завершалось выделением соответствующих изопропиловых эфиров **4a–c** (схема 2).

Использование в качестве катализатора *n*-толуолсульфокислоты (ПТСК) позволило успешно осуществить реакции гидразидов **1a–e**, **2a–g**, **3a–d** с 2,4-пентандионом в одинаковых условиях: катализатор ПТСК и кипячение реакционной смеси в MeOH в течение



30 мин. Целевые пиразолкарбонилсодержащие 2-пирролидоны **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** получены с хорошими выходами (61–84%) (схемы 3–5).



Соединения **5a–e**, **6a–g** и **7a–d** – это устойчивые бесцветные кристаллы с четкими температурами плавления. Их строение подтверждено данными физико-химических методов исследования (ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и экспериментов ¹H–¹³C НМҚС, ¹H–¹³C НМВС), а также РСА. ИК спектры всех соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** имеют близкие характеристики и хорошо согласуются между собой, в них присутствуют интенсивные уширенные полосы поглощения карбонильных групп (в интервалах 1727–1719 и 1700–1685 см⁻¹), а в спектрах соединений **5a–e**, **6a–g** полосы поглощения амидных групп NH (в интервалах 3219–3193 и 3114–3080 см⁻¹).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **5a–e**, **6a–g** содержат один набор сигналов протонов и атомов углерода всех структурных фрагментов, указывая на их диастереоднородность. Например, в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a**, **6a** присутствуют сигналы метиновых протонов хиральных центров: дублет протона 3-СН при 5.17 м. д. ($^3J_{3,4} = 11.1$ Гц), мультиплет протона 4-СН при 4.01–4.11 м. д. (соединение **5a**), расщепленные дублеты протонов 5-СН при 5.71 м. д. ($^3J_{4,5} = 8.4$ Гц) и 4-СН при 4.07 м. д. ($J = 8.7$ Гц, соединение **6a**). В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–e**, **6a–g** в слабом поле присутствуют характерные синглетные сигналы протонов 1-NH пирролидинового цикла при 8.17–8.23 м. д. (соединения **5a–e**) и 8.00–8.14 м. д. (соединения **6a–g**).

Учитывая, что реакции диастереоднородных карбогидразидов **1a–e** и **2a–g** с 2,4-пентандионом не затрагивают хиральные центры их молекул, то и полученные соединения **5a–e** имеют конфигурацию ($3R^*,4S^*$), а соединения **6a–g** – конфигурацию ($4R^*,5R^*$). Действительно, значения КССВ метиновых протонов 3,4-СН ($^3J_{3,4} = 10.7$ – 11.2 Гц) в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–e** и 4,5-СН ($^3J_{4,5} = 8.2$ – 8.7 Гц) в спектрах соединений **6a–g** свидетельствуют об их *транс*- и *цис*-расположении относительно плоскости лактамного цикла, что соответствует конфигурациям ($3R^*,4S^*$) и ($4R^*,5R^*$) хиральных центров, хорошо коррелируя со значениями КССВ, установленными нами для исходных карбогидразидов **1a–e**, **2a–g**,^{20–22} а также с литературными данными, приведенными для *транс*- и *цис*-изомеров подобных структур.^{23–25}

Образование пиразольного цикла подтверждено наличием в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** характерных сигналов протонов =СН в виде квартетов в области 5.88–6.20 м. д., демонстрирующих дальнейшее спин-спиновое взаимодействие ($^4J = 0.5$ – 0.7 Гц) с протонами метильной группы пиразольного цикла, проявляющихся в виде дублета в области 1.98–2.44 м. д. Принадлежность сигналов протонов метиленовых и метиновых групп к пирролидиноновому и пиразольному циклам соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** определена по результатам эксперимента ^1H – ^{13}C НМQC.

Отнесение сигналов атомов углерода С-2,12,13 групп С=О, а также сигналов протонов 3,4,5-СН пирролидинового цикла и сигналов протонов =СН пиразольного цикла в молекулах соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** выполнена на основании данных экспериментов ^1H – ^{13}C НМВС. Например, в спектре соединения **5a** для отнесения сигналов использованы корреляции между протоном 1-NH и атомом С-2 (8.19/172.1 м. д.), протоном 3-СН и атомом С-12 (5.17/170.8 м. д.) и др. (рис. 2). Аналогичным образом в спектре ^1H – ^{13}C НМВС соединения **7a** использованы кросс-пики между протонами 3-СН₂ и атомом С-2 (2.42 м. д., 2.73/174.3 м. д.), протонами 12-СН₂ и атомом С-13 (4.74 м. д., 4.79/168.7 м. д.) (рис. 2).

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** самые слабopольные сигналы принадлежат карбонильным атомам лактама (172–177 м. д.) и бокового фрагмента (169–171 м. д.).

Пространственное строение полученных соединений **5a–e**, **6a–g**, **7a–d** изучено методом РСА на примере

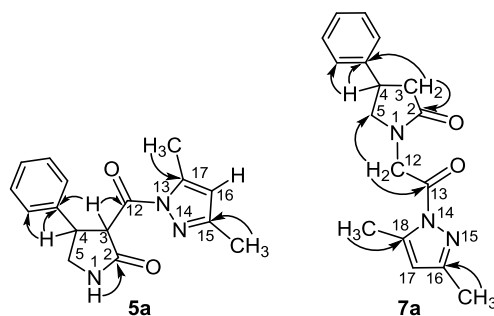


Рисунок 2. Основные (опорные) корреляции в спектрах ^1H – ^{13}C НМВС соединений **5a** и **7a**.

соединений **5–7 a** (рис. 3–7). По данным РСА соединения **5–7 a** кристаллизуются в виде рацематов в centrosymmetric триклинных кристаллах.

В структуре кристалла соединения **5a** в независимой части ячейки находится одна молекула, в которой пирролидиноновый цикл вместе с заместителями при атомах С(3) и С(4) значительно разупорядочен по двум положениям. Разупорядоченные атомы имеют индексы А и В. Относительная конфигурация двух хиральных центров С(3) и С(4) соединения **5a** соответственно R^* и S^* (молекула А) и S^* и R^* (молекула В). Таким образом, в кристалле соединения **5a** в одной и той же позиции могут находиться оба энантиомера диастереомерной пары RS/SR .

В структуре кристаллов соединений **6a** и **7a** в независимой части ячейки находятся две независимые молекулы энантиомеров А и В. Для соединения **6a** конфигурация хиральных атомов С(4А) и С(5А) – S , С(4В) и С(5В) – R , а для соединения **7a** конфигурация хиральных атомов С(4А) – R , и С(4В) – S .

Конформация лактамных циклов в молекулах **5–7 a** одинаковая – С(4)-"конверт" с отклонением атома С(4) от плоскости С(3)–С(2)–N(1)–С(5). При этом, в разупорядоченных молекулах А и В соединения **5a** отклонение атома С(4) разнонаправленно примерно на равные расстояния от плоскости С(3)–С(2)–N(1)–С(5): в молекуле А – на 0.21 Å и в молекуле В – на 0.28 Å.

Фенильный и карбонилпиразольный заместители при хиральных атомах С(3) и С(4) соединения **5a**

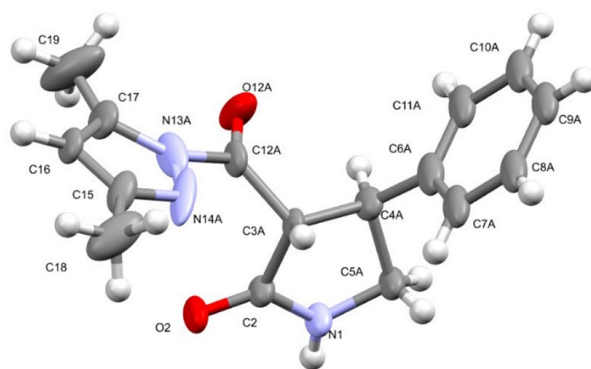


Рисунок 3. Геометрия молекулы **5a** в кристалле (показано основное положение разупорядоченных атомов с индексами А). Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%.

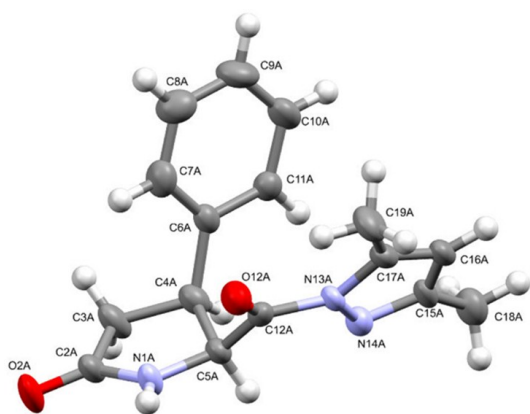


Рисунок 4. Геометрия независимой молекулы А соединения **6a** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%.

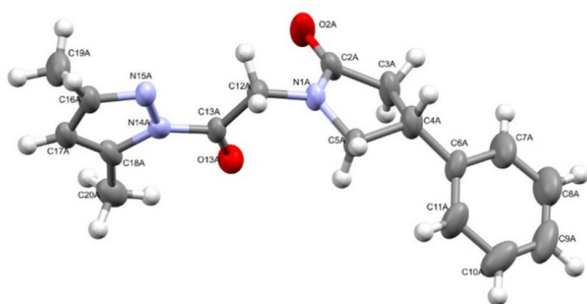


Рисунок 5. Геометрия независимой молекулы А в кристалле **7a**. Эллипсоиды анизотропных смещений приведены с вероятностью 50%.

находятся в экваториальном положении и в антиклинальной конформации друг к другу (торсионный угол C(6)–C(4)–C(3)–C(12) $-99(1)^\circ$), а в молекулах соединения **6a** заместители при атомах C(4) и C(5) находятся в аксиальном и экваториальном положении соответственно и имеют заслоненную конформацию (торсионный угол C(6)–C(4)–C(5)–C(12) $-10.0(4)^\circ$ и $-24.1(4)^\circ$ в молекулах А и В). В молекулах соединения **7a** заместители при атомах C(4) и N(1) занимают экваториальное положение.

В кристалле молекулы соединений **5a**, **6a** образуют centrosymmetric димеры, связанные водородными связями типа N–H \cdots O. Димеры между собой имеют

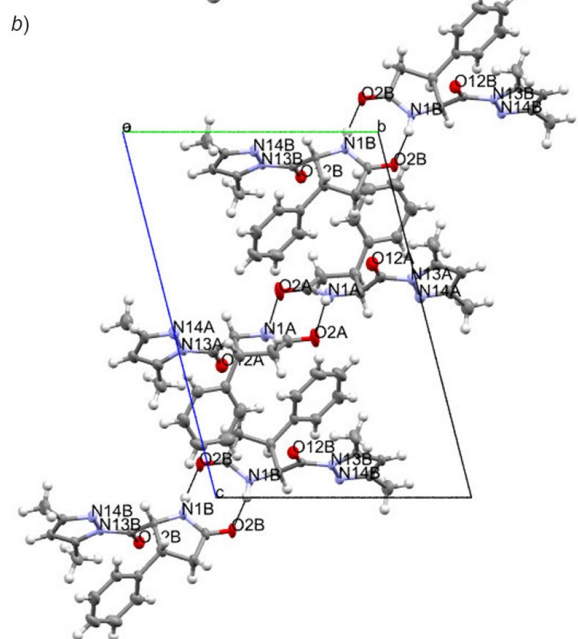
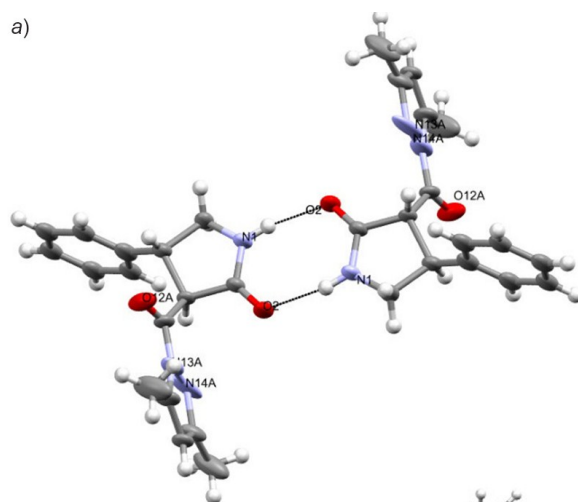


Рисунок 6. Система водородных связей в кристаллах *a)* **5a** и *b)* **6a**. Показано, что за счет водородных связей N–H \cdots O в этих кристаллах образуются centrosymmetric димеры.

обычные ван-дер-Ваальсовы контакты (рис. 6). В кристалле соединения **7a** наблюдаются связи типа C–H \cdots O с дисперсионными взаимодействиями (рис. 7).

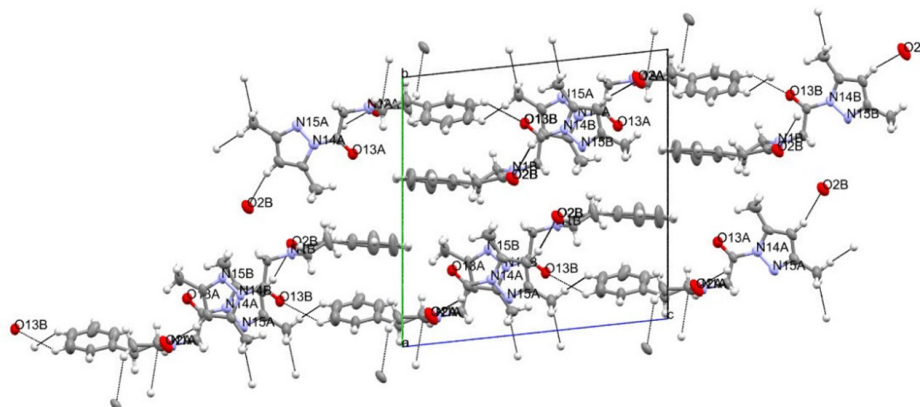


Рисунок 7. Фрагмент упаковки молекул **7a** в кристалле. Проекция вдоль оси *a*.

Представители каждой группы полученных соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** изучались как потенциально биологически активные вещества, обладающие психотропным действием. В эксперименте использованы стандартные фармакологические тесты, которые являются определяющими для данного вида активности: "открытое поле" (ОП), "приподнятый крестообразный лабиринт" (ПКЛ), "условный рефлекс пассивного избегания" (УРПИ), "экстраполяционное избегание" (ТЭИ), "методика конфликтной ситуации" (вариант Vogel).²⁶ Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Wistar в соответствии со стандартами исследований на животных, установленными законодательством Российской Федерации и техническими стандартами EASC по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 51000.4-2011).

Соединения **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** вводили животным однократно внутривенно (в/б, физиологический раствор) в эквивалентных количествах в дозах, составляющих 1/10 от молекулярной массы за 30 мин до проведения теста. Острая токсичность (LD₅₀, мг/кг) соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c**, оцениваемая по выживаемости белых мышей, составляет более 2000 мг/кг, что позволяет классифицировать их как малоопасные относящиеся к IV классу токсичности. В качестве препарата сравнения использовали фенибут (20 мг/кг, в/б), обладающий анксиолитической и ноотропной активностью и применяющийся для коррекции тревожных, когнитивных и астенических расстройств.⁷

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Prism 6 и критериев Шапиро–Уилка, Краскела–Уоллиса и Дана.

В тесте ОП оценивали двигательную активность (по количеству пересеченных квадратов) и ориентировочно-исследовательскую активность животных (по сумме актов вертикальной активности и числу обследованных отверстий-норок). Как видно по табл. 1, в этом тесте соединения **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** не оказывали

значимого влияния на двигательную активность животных, что свидетельствует об отсутствии у соединений психостимулирующей или седативной активности. Необходимо отметить, что при введении соединения **7c** (32 мг/кг) у животных экспериментальной группы статистически значимо увеличивалось число стоек и заглядываний в отверстия, число посещений центральной ярко освещенной зоны (аверсивной для норных грызунов), что свидетельствует о превалировании ориентировочно-исследовательской активности животных над аверсивностью окружающей среды (табл. 1). Таким образом, соединение **7c** в тесте ОП проявляет анксиолитическую активность, сопоставимую с эффектом фенибута.

В тесте ПКЛ оценивали уровень тревожности животных, фиксировали суммарное время, проведенное в открытом рукаве, и количество выходов в открытый рукав. При однократном введении соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** только соединения **6b** и **7c** в группе экспериментальных животных статистически значимо увеличивали количество выходов в открытый рукав установки и продолжительность пребывания в них, количество стоек в открытых рукавах, а также свешиваний с них по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении уровня тревоги (табл. 1). Анксиолитическое действие соединения **7c** превышало активность соединения **6b** и сравнимо с таковым фенибута.

Активность соединений-лидеров **6b**, **7c** исследовалась также по методике конфликтной ситуации (вариант Vogel), которая является высокоспецифичным тестом при оценке анксиолитического действия исследуемых соединений. По результатам теста установлено, что при введении соединений **6b**, **7c** в экспериментальной группе животных количество наказуемых взятий воды статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Отметим, что анксиолитическая активность соединения **6b** превы-

Таблица 1. Влияние соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** на поведение животных в тестах ОП, ПКЛ, Vogel, УРПИ и ТЭИ (M ± m)

Соединение	ОП		ПКЛ	Vogel	УРПИ	ТЭИ	
	ДА*	ОИА**	ОР*** – частота захода	ОР – время нахождения, с	Количество наказуемых подходов	Время захода в темный отсек, с	Время решения задачи, с
Контроль	44.0 ± 3.2	13.3 ± 0.9	1.2 ± 0.4	12.4 ± 1.8	3.5 ± 0.7	126.4 ± 13.4	6.8 ± 1.7
5a	46.0 ± 3.5	14.0 ± 2.1	2.0 ± 0.5	24.0 ± 5.2		180.0 ± 0.0*⁴	2.5 ± 0.5*⁴
5c	35.0 ± 10.0	17.0 ± 10.0	1.5 ± 0.5	15.2 ± 9.4		180.0 ± 0.0*⁴	2.0 ± 1.0*⁴
6a	41.0 ± 0.9	13.3 ± 1.0	1.6 ± 0.5	8.9 ± 1.2		137.5 ± 24.0	4.5 ± 1.0
6b	35.6 ± 2.6	11.0 ± 0.6	2.6 ± 0.4*⁴	31.9 ± 3.3*⁴	7.3 ± 0.6*⁴	145.8 ± 22.6	4.3 ± 0.7
6d	38.1 ± 2.3	13.0 ± 0.9	2.1 ± 0.6	22.0 ± 3.0		140.9 ± 25.8	4.3 ± 0.7
7a	42.5 ± 9.5	14.5 ± 2.5	1.5 ± 0.5	10.0 ± 6.7		103.8 ± 24.7	3.5 ± 1.3
7c	48.5 ± 12.5	19.0 ± 3.5*⁴	3.0 ± 0.5*⁴	49.0 ± 9.0*⁴	5.5 ± 1.5	180.0 ± 0.0*⁴	3.8 ± 1.8
Фенибут	41.6 ± 4.0	19.0 ± 2.8*⁴	3.0 ± 0.9*⁴	45.4 ± 14.5*⁴	9.3 ± 1.2*⁴	180.0 ± 0.0*⁴	2.6 ± 0.4*⁴

* ДА – двигательная активность (количество пересеченных квадратов установки).

** ОИА – ориентировочно-исследовательская активность (сумма количества обследованных отверстий-норок и актов вертикальной активности – стоек).

*** ОР – открытый рукав установки ПКЛ.

⁴ Различия статистически значимы, по сравнению с группой "Контроль", при p < 0.05.

шала действие соединения **7c**, активность которого в тесте ПКЛ была выше действия соединения **6b** и проявлялась на уровне фенибута.

В рамках исследований психотропной активности соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** изучено их влияние на обучение и память животных (формирование и воспроизведение памятного следа) в тестах УРПИ и ТЭИ. В тесте УРПИ животные, которым перед обучением вводили соединения **5a,c**, **7c**, сохранили памятный след и через 7 сут после обучения не заходили в темный отсек с электродным полом (табл. 1). Вместе с тем в тесте ТЭИ под действием соединений **5a,c** животные значимо быстрее решали экстраполяционную задачу по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Таким образом, по результатам обоих тестов из ряда соединений **5a,c**, **6a,b,d**, **7a,c** выделены соединения **5a,c**, положительно влияющие на формирование и воспроизведение памятного следа у экспериментальных животных и обладающие ноотропным действием.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан эффективный способ получения ранее неизвестных диастереооднородных 3(5)-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-карбонил)-4-гетарил-2-пирролидонов и 4-арил-1-[2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-2-пирролидонов – новых представителей рацематов, содержащих в составе молекул фармакофорные лактамный и пиразольный циклы, а также гетарильные заместители. Среди них выявлены соединения, обладающие ноотропной и анксиолитической активностью. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения специфической активности этих соединений с целью создания на их основе средств для профилактики и лечения тревожных расстройств.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^1H - ^{13}C НМРС и ^1H - ^{13}C НМВС зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 400 МГц (для ядер ^1H), 100 МГц (для ядер ^{13}C) и 40 МГц (для ядер ^{15}N) в ДМСО- d_6 . В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недеирированного растворителя (для ядер ^1H) или сигналы дейтерированного растворителя (для ядер ^{13}C), химические сдвиги для спектров ЯМР ^{15}N приведены относительно MeNO_2 . Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dual). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе *i*-PrOH–NH₄OH–H₂O, 9:1:2. Проявление в УФ свете (λ 254 нм).

Синтез (3*R**,4*S**)-4-гетарил-2-пирролидон-3-карбогидразидов **1a–e**, (4*R**,5*R**)-4-гетарил-2-пирролидон-5-карбогидразидов **2a–g** и 2-[4-арил-2-пирролидон-1-ил]ацетогидразидов **3a–d** осуществлен по литературным методикам.^{20–22}

Синтез изопропил-(3*R**,4*S**)-4-арил-2-оксопирролидин-3-карбоксилатов **4a–c** (общая методика). Смесь

5 ммоль соответствующего 4-арил-2-оксопирролидин-3-карбогидразида **1a–c**, 15 ммоль 2,4-пентадиона и 0.25 мл 6 н. HCl в 20 мл *i*-PrOH кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении (15–20 мм рт. ст.) на 2/3 первоначального объема и в кубовый остаток добавляют 4 мл H₂O. Кристаллический продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH.

Изопропил-(3*R,4*S**)-4-фенил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (4a)** получают из 1095 мг (5 ммоль) карбогидразида **1a**. Выход 1000 мг (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 124–125°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1729, 1689 (C=O), 3209, 3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 1.14 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 3.22 (1H, т, *J* = 9.4, 5-CH₂); 3.54 (1H, д, $^3J = 11.1$, 3-CH); 3.59 (1H, т, *J* = 8.9, 5-CH₂); 3.80–3.90 (1H, м, 4-CH); 4.88 (1H, септ, $^3J = 6.2$, OCH); 7.18–7.25 (1H, м, H-4 Ph); 7.26–7.33 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 8.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.0 (CH₃); 22.1 (CH₃); 45.5 (C-4); 47.1 (C-5); 55.7 (C-3); 68.7 (OCH); 127.7 (C-4 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 140.3 (C-1 Ph); 169.8 (C-12); 171.9 (C-2). Найдено, %: C 68.07; H 7.08; N 5.64. C₁₄H₁₇NO₃. Вычислено, %: C 68.00; H 6.93; N 5.66.

Изопропил-(3*R,4*S**)-4-(4-метилфенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (4b)** получают из 1165 мг (5 ммоль) карбогидразида **1b**. Выход 980 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–116°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1734, 1700 (C=O), 3215, 3112 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 1.14 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃ Ph); 3.17 (1H, т, *J* = 9.5, 5-CH₂); 3.48 (1H, д, $^3J = 11.1$, 3-CH); 3.51–3.58 (1H, м, 5-CH₂); 3.74–3.84 (1H, м, 4-CH); 4.86 (1H, септ, $^3J = 6.2$, OCH); 7.10 (2H, д, *J* = 8.0, H Ph); 7.17 (2H, д, *J* = 8.0, H Ph); 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 (CH₃ Ph); 22.0 (CH₃); 22.1 (CH₃); 45.1 (C-4); 47.1 (C-5); 55.8 (C-3); 68.7 (CH); 127.6 (CH Ph); 129.7 (CH Ph); 136.8 (C Ph); 137.2 (C Ph); 169.9 (C-12); 171.9 (C-2). Найдено, %: C 68.72; H 7.22; N 5.38. C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 68.94; H 7.33; N 5.36.

Изопропил-(3*R,4*S**)-4-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (4c)** получают из 1245 мг (5 ммоль) карбогидразида **1c**. Выход 1165 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–112°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1733, 1699 (C=O), 3215, 3110 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 1.14 (3H, д, $^3J = 6.2$, CH₃); 3.17 (1H, т, *J* = 9.5, 5-CH₂); 3.47 (1H, д, $^3J = 11.1$, 3-CH); 3.50–3.56 (1H, м, 5-CH₂); 3.69 (3H, с, CH₃O); 3.72–3.82 (1H, м, 4-CH); 4.86 (1H, септ, $^3J = 6.2$, OCH); 6.85 (2H, д, *J* = 8.7, H-3,5 Ph); 7.21 (2H, д, *J* = 8.7, H-2,6 Ph); 8.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.0 (CH₃); 22.1 (CH₃); 44.9 (C-4); 47.3 (C-5); 55.6 (CH₃O); 55.9 (C-3); 68.7 (CH); 114.5 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-2,6 Ph); 132.1 (C-1 Ph); 158.9 (C-4 Ph); 169.9 (C-12); 171.9 (C-2). Найдено, %: C 64.81; H 6.79; N 5.38. C₁₅H₁₉NO₄. Вычислено, %: C 64.97; H 6.91; N 5.05.

Синтез 3(5)-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-карбонил)-4-гетарил-пирролидин-2-онов 5a–e, 6a–g и арил-1-[2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-пирро-

лидин-2-онов 7a–d (общая методика). Смесь 5 ммоль соответствующего соединения **2a–g**, **3a–d**, 15 ммоль 2,4-пентадиона и 1 ммоль *n*-толуолсульфокислоты в 15 мл MeOH кипятят в течение 30 мин. Растворитель упаривают при пониженном давлении (15–20 мм рт. ст.) на 2/3 первоначального объема и в кубовый остаток добавляют 4 мл H₂O. Кристаллический продукт отфильтровывают и сушат на воздухе.

(3R*,4S*)-3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-фенил-пирролидин-2-он (5a) получают из 1095 мг (5 ммоль) карбогидраза **1a**. Выход 1090 мг (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722, 1700 (C=O), 3202, 3107 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, 15-CH₃); 2.42 (3H, д, ⁴*J* = 0.8, 17-CH₃); 3.33 (1H, т, *J* = 9.4, 5-CH₂); 3.66 (1H, д. д. д, *J* = 9.4, *J* = 8.2, *J* = 1.2, 5-CH₂); 4.01–4.11 (1H, м, 4-CH); 5.17 (1H, д, ³*J* = 11.1, 3-CH); 6.19 (1H, к, ⁴*J* = 0.8, 16-CH); 7.17–7.23 (1H, м, H-4 Ph); 7.24–7.29 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.30–7.34 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (15-CH₃); 14.7 (17-CH₃); 45.3 (C-4); 47.2 (C-5); 54.1 (C-3); 112.8 (C-16); 127.7 (C-4 Ph); 127.8 (C-2,6 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 140.3 (C-1 Ph); 144.0 (C-17); 152.6 (C-15); 170.8 (C-12); 172.1 (C-2). Найдено, %: C 67.76; H 5.97; N 14.81. C₁₆H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 67.83; H 6.05; N 14.83.

(3R*,4S*)-3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-(4-метилфенил)-пирролидин-2-он (5b) получают из 1165 мг (5 ммоль) гидраза **1b**. Выход 1025 мг (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–143°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1724, 1699 (C=O), 3206, 3109 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, 15-CH₃); 2.19 (3H, с, CH₃ Ph); 2.41 (3H, д, ⁴*J* = 0.5, 17-CH₃); 3.30 (1H, т, *J* = 9.4, 5-CH₂); 3.62 (1H, д. д. д, *J* = 9.4, *J* = 8.4, *J* = 0.8, 5-CH₂); 3.97–4.07 (1H, м, 4-CH); 5.15 (1H, д, ³*J* = 11.1, 3-CH); 6.17 (1H, к, ⁴*J* = 0.5, 16-CH); 7.07 (2H, д, ³*J* = 8.0, H Ph); 7.20 (2H, д, ³*J* = 8.0, H Ph); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 14.7 (CH₃); 21.1 (CH₃ Ph); 45.0 (C-4); 47.3 (C-5); 54.2 (C-3); 112.8 (C-16); 127.7 (CH Ph); 129.8 (CH Ph); 136.9 (C Ph); 137.2 (C Ph); 143.9 (C-17); 152.5 (C-15); 170.8 (C-12); 172.2 (C-2). Найдено, %: C 68.26; H 6.46; N 13.65. C₁₇H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 68.67; H 6.44; N 14.13.

(3R*,4S*)-3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-он (5c) получают из 3735 мг (15 ммоль) гидраза **1c**. Выход 3286 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–149°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727, 1691 (C=O), 3209, 3108 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с, 15-CH₃); 2.41 (3H, д, ⁴*J* = 0.7, 17-CH₃); 3.29 (1H, т, *J* = 9.4, 5-CH₂); 3.61 (1H, д. д. д, *J* = 9.4, *J* = 8.2, *J* = 1.1, 5-CH₂); 3.66 (3H, с, CH₃O); 3.95–4.05 (1H, м, 4-CH); 5.13 (1H, д, ³*J* = 11.2, 3-CH); 6.18 (1H, к, ⁴*J* = 0.7, 16-CH); 6.83 (2H, д, ³*J* = 8.7 H-3,5 Ph); 7.25 (2H, д, ³*J* = 8.7, H-2,6 Ph); 8.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (15-CH₃); 14.7 (17-CH₃); 44.7 (C-4); 47.4 (C-5); 54.4 (C-3); 55.6 (CH₃O Ph); 112.8 (C-16); 114.6 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-2,6 Ph); 132.1 (C-1 Ph); 144.0 (C-17); 152.5 (C-15); 158.9 (C-4 Ph); 170.9 (C-12); 172.2 (C-2). Найдено, %: C 65.07; H 6.22; N 13.33. C₁₇H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 65.16; H 6.11; N 13.41.

(3R*,4S*)-3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-он (5d) получают из 1775 мг (7 ммоль) гидраза **1d**. Выход 1622 мг (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 139–141°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1719, 1689 (C=O), 3198, 3097 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.10 (3H, с, 15-CH₃); 2.41 (3H, уш. с, 17-CH₃); 3.31 (1H, т, *J* = 9.0, 5-CH₂); 3.57–3.68 (1H, м, 5-CH₂); 3.98–4.12 (1H, м, 4-CH); 5.14 (1H, д, ³*J* = 10.7, 3-CH); 6.17 (1H, уш. с, 16-CH); 7.32 (2H, д, ³*J* = 8.2, H Ph); 7.36 (2H, д, ³*J* = 8.2, H Ph); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 14.6 (CH₃); 44.7 (C-4); 47.1 (C-5); 54.1 (C-3); 112.8 (C-16); 129.1 (CH Ph); 129.8 (CH Ph); 132.4 (C Ph); 139.3 (C Ph); 144.0 (C-17); 152.6 (C-15); 170.6 (C-12); 171.9 (C-2). Найдено, %: C 60.33; H 5.01; N 13.20. C₁₆H₁₆N₃O₂Cl. Вычислено, %: C 60.47; H 5.08; N 13.22.

(3R*,4S*)-3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-(пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он (5e) получают из 1100 мг (5 ммоль) гидраза **1e**. Выход 1008 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 148–150°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725, 1686 (C=O), 3219, 3091 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.10 (3H, с, 15-CH₃); 2.42 (3H, д, ⁴*J* = 0.6, 17-CH₃); 3.38 (1H, т, *J* = 9.3, 5-CH₂); 3.67 (1H, д. д. д, *J* = 9.3, *J* = 8.3, *J* = 1.0, 5-CH₂); 4.03–4.14 (1H, м, 4-CH); 5.21 (1H, д, ³*J* = 11.0, 3-CH); 6.18 (1H, к, ⁴*J* = 0.6, 16-CH); 7.33 (1H, д. д, *J* = 7.8, *J* = 4.7, H-5' пиридин); 7.84 (1H, д. т, *J* = 7.8, *J* = 1.9, H-4' пиридин); 8.23 (1H, с, NH); 8.42 (1H, д. д, *J* = 4.7, *J* = 1.5, H-6' пиридин); 8.52 (1H, д, *J* = 1.9, H-2' пиридин). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 14.6 (CH₃); 43.0 (C-4); 46.9 (C-5); 53.9 (C-3); 112.8 (C-16); 124.3 (CH пиридин); 135.7 (CH пиридин); 135.9 (C-3' пиридин); 144.0 (C-17); 148.9 (CH пиридин); 149.3 (CH пиридин); 152.7 (C-15); 170.6 (C-12); 171.9 (C-2). Найдено, %: C 63.12; H 5.59; N 19.54. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: C 63.37; H 5.67; N 19.71.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-фенил-пирролидин-2-он (6a) получают из 1095 мг (5 ммоль) карбогидраза **2a**. Выход 1075 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–187°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1737, 1699 (C=O), 3211, 3111 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.98 (3H, д, ⁴*J* = 0.7, 17-CH₃); 2.09 (3H, с, 15-CH₃); 2.43 (1H, д. д, ²*J* = 16.6, ³*J* = 6.9, 3-CH₂); 2.66 (1H, д. д, ²*J* = 16.6, ³*J* = 9.0, 3-CH₂); 4.07 (1H, д. т, *J* = 8.7, *J* = 6.9, 4-CH); 5.71 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 0.5, 5-CH₂); 5.92 (1H, к, ⁴*J* = 0.7, 16-CH); 6.88–6.93 (2H, м, H Ph); 7.03–7.09 (3H, м, H Ph); 8.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.8 (17-CH₃); 13.9 (15-CH₃); 36.7 (C-3); 43.5 (C-4); 60.2 (C-5); 111.6 (C-16); 127.5 (C-4 Ph); 127.9 (CH Ph); 128.2 (CH Ph); 139.2 (C-1 Ph); 143.5 (C-17); 152.4 (C-15); 171.3 (C-12); 177.0 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д.: –267.9 (N-1); –147.4 (N-13); –79.6 (N-14). Найдено, %: C 67.82; H 6.10; N 14.81. C₁₆H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 67.83; H 6.05; N 14.83.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-карбонил)-4-(4-метилфенил)-пирролидин-2-он (6b) получают из 1165 мг (5 ммоль) гидраза **2b**. Выход 906 мг (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 172–174°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725, 1699 (C=O), 3205, 3114 (NH).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (3H, д, $^4J = 0.5$, 17- CH_3); 2.11 (3H, с, 15- CH_3); 2.12 (3H, с, CH_3 Ph); 2.38 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 6.5$, 3- CH_2); 2.67 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 4.02 (1H, д, т, $J = 8.5$, $J = 6.5$, 4-CH); 5.67 (1H, уш. д, $^3J = 8.2$, 5-CH); 5.96 (1H, к, $^4J = 0.5$, 16-CH); 6.76 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2,6 Ph); 6.86 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-3,5 Ph); 8.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (17- CH_3); 13.9 (15- CH_3); 21.0 (CH_3 Ph); 36.9 (C-3); 43.2 (C-4); 60.4 (C-5); 111.6 (C-16); 127.7 (C-2,6 Ph); 128.7 (C3,5 Ph); 136.3 (C-1 Ph); 136.5 (C-4 Ph); 143.6 (C-17); 152.4 (C-15); 171.3 (C-12); 177.0 (C-2). Найдено, %: C 68.52; H 6.33; N 14.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.67; H 6.44; N 14.13.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-карбонил)-4-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-он (6c) получают из 249 мг (1 ммоль) гидразида **2c**. Выход 222 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 172–174°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1723, 1696 (C=O), 3208, 3106 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, д, $^4J = 0.7$, 17- CH_3); 2.10 (3H, с, 15- CH_3); 2.38 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 6.9$, 3- CH_2); 2.63 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 3.59 (3H, с, CH_3O); 4.02 (1H, д, т, $J = 8.5$, $J = 6.9$, 4-CH); 5.66 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 0.5$, 5-CH); 5.95 (1H, к, $^4J = 0.7$, 16-CH); 6.62 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-3,5 Ph); 6.81 (2H, д, $^3J = 8.7$, H-2,6 Ph); 8.00 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.86 (17- CH_3); 13.91 (15- CH_3); 36.8 (C-3); 42.8 (C-4); 55.6 (CH_3O Ph); 60.3 (C-5); 111.6 (C-16); 113.6 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-2,6 Ph); 131.0 (C-1 Ph); 143.6 (C-17); 152.4 (C-15); 158.7 (C-4 Ph); 171.4 (C-12); 177.0 (C-2). Найдено, %: C 64.85; H 6.06; N 13.36. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 65.16; H 6.11; N 13.41.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-карбонил)-4-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-он (6d) получают из 1268 мг (5 ммоль) гидразида **2d**. Выход 1143 мг (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720, 1699 (C=O), 3201, 3094 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, д, $^4J = 0.7$, 17- CH_3); 2.09 (3H, с, 15- CH_3); 2.41 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 7.1$, 3- CH_2); 2.66 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 4.10 (1H, д, т, $J = 8.5$, $J = 7.1$, 4-CH); 5.69 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 0.5$, 5-CH); 5.97 (1H, к, $^4J = 0.7$, 16-CH); 6.94 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ph); 7.13 (2H, д, $^3J = 8.5$, H Ph); 8.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9 (15,17- CH_3); 36.5 (C-3); 42.9 (C-4); 60.1 (C-5); 111.8 (C-16); 128.1 (CH Ph); 129.8 (CH Ph); 132.1 (C Ph); 138.2 (C Ph); 143.6 (C-17); 152.6 (C-15); 171.2 (C-12); 176.8 (C-2). Найдено, %: C 60.10; H 4.93; N 13.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$. Вычислено, %: C 60.47; H 5.08; N 13.22.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-карбонил)-4-(4-нитрофенил)-пирролидин-2-он (6e) получают из 1056 мг (4 ммоль) гидразида **2e**. Выход 918 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 197–199°C (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1722, 1696 (C=O), 1519, 1347 (NO_2), 3193, 3087 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, д, $^4J = 0.6$, 17- CH_3); 2.06 (3H, с, 15- CH_3); 2.49 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 7.5$, 3- CH_2); 2.70 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 4.24–4.33 (1H, м, 4-CH); 5.73 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 0.5$, 5-CH); 5.93 (1H, к, $^4J = 0.6$, 16-CH); 7.23 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2,6 Ph); 7.95 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3,5 Ph);

8.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (17- CH_3); 13.9 (15- CH_3); 36.2 (C-3); 43.4 (C-4); 60.0 (C-5); 111.9 (C-16); 123.2 (CH Ph); 129.5 (CH Ph); 143.7 (C-17); 146.9 (C Ph); 147.3 (C Ph); 152.8 (C-15); 171.1 (C-12); 176.5 (C-2). Найдено, %: C 58.36; H 5.06; N 17.04. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.53; H 4.91; N 17.06.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-карбонил)-4-(3-нитрофенил)-пирролидин-2-он (6f) получают из 1320 мг (5 ммоль) гидразида **2f**. Выход 1378 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–180°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732, 1700 (C=O), 1529, 1348 (NO_2), 3193, 3080 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.01 (3H, д, $^4J = 0.7$, 17- CH_3); 2.03 (3H, с, 15- CH_3); 2.57 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 8.3$, 3- CH_2); 2.66 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 4.29–4.38 (1H, м, 4-CH); 5.75 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 0.5$, 5-CH); 5.89 (1H, к, $^4J = 0.7$, 16-CH); 7.40 (2H, т, $J = 7.9$, H-5' Ph); 7.47 (1H, д, т, $J = 7.9$, $J = 1.2$, H-6' Ph); 7.83 (1H, т, $J = 1.9$, H-2' Ph); 7.92 (1H, д, д, д, $J = 7.9$, $J = 1.9$, $J = 1.2$, H-4 Ph); 8.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (17- CH_3); 13.8 (15- CH_3); 35.6 (C-3); 43.1 (C-4); 59.8 (C-5); 111.8 (C-16); 122.5 (CH Ph); 123.3 (CH Ph); 129.8 (CH Ph); 134.5 (CH Ph); 141.1 (C Ph); 143.7 (C-17); 147.4 (C Ph); 152.9 (C-15); 171.3 (C-12); 176.7 (C-2). Найдено, %: C 58.47; H 4.93; N 17.01. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.53; H 4.91; N 17.06.

(4R*,5R*)-5-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-карбонил)-4-(пиридин-3-ил)-пирролидин-2-он (6g) получают из 1100 мг (5 ммоль) гидразида **2g**. Выход 1008 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–207°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1699 (C=O), 3195, 3094 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, д, $^4J = 0.7$, 17- CH_3); 2.07 (3H, с, 15- CH_3); 2.48 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 7.4$, 3- CH_2); 2.67 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 4.11–4.19 (1H, м, 4-CH); 5.71 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 0.5$, 5-CH); 5.94 (1H, к, $^4J = 0.7$, 16-CH); 7.10 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 4.7$, H-5' пиридин); 7.36 (1H, д, т, $J = 7.9$, $J = 1.9$, H-4' пиридин); 8.10 (1H, с, NH); 8.12 (1H, д, $J = 1.9$, H-2' пиридин); 8.23 (1H, д, д, $J = 4.7$, $J = 1.5$, H-6' пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9 (2 CH_3); 36.0 (C-3); 41.2 (C-4); 60.0 (C-5); 111.9 (C-16); 123.3 (C-5' пиридин); 134.6 (C-3' пиридин); 135.0 (C-4' пиридин); 148.8 (C-6' пиридин); 149.6 (C-2' пиридин); 143.6 (C-17); 152.8 (C-15); 171.2 (C-12); 176.7 (C-2). Найдено, %: C 58.31; H 4.78; N 19.26. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 58.53; H 4.91; N 19.71.

1-[2-(3,5-Диметил-1H-пирозол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-фенил-пирролидин-2-он (7a) получают из 699 мг (3 ммоль) ацетогидразида **3a**. Выход 579 мг (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 120–122°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741, 1684 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.16 (3H, с, 16- CH_3); 2.42 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 8.7$, 3- CH_2); 2.44 (3H, уш. с, 18- CH_3); 2.73 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3- CH_2); 3.44 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 7.8$, 5- CH_2); 3.57–3.68 (1H, м, 4-CH); 3.80 (1H, т, $J = 8.6$, 5- CH_2); 4.74 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12- CH_2); 4.79 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12- CH_2); 6.20 (1H, уш. с, 17-CH); 7.18–7.26 (1H, м, H-4 Ph); 7.28–7.36 (4H, м, H-2,6,3,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (16- CH_3); 14.3 (18- CH_3); 37.4 (C-4); 38.5 (C-3); 46.0 (C-12); 54.9 (C-5); 111.9 (C-17);

127.3 (C-4 Ph); 127.5 (C-2,6 Ph); 129.2 (C-3,5 Ph); 143.3 (C-1 Ph); 144.2 (C-18); 153.0 (C-16); 168.7 (C-13); 174.3 (C-2). Найдено, %: С 68.52; Н 6.57; N 14.17. $C_{17}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: С 68.67; Н 6.44; N 14.13.

1-[2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-(4-метилфенил)-пирролидин-2-он (7b) получают из 247 мг (1 ммоль) гидразида **3b**. Выход 236 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144–146°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743, 1687 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, 16-CH₃); 2.24 (3H, с, CH₃ Ph); 2.38 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 8.7$, 3-CH₂); 2.44 (3H, д, $^4J = 0.7$, 18-CH₃); 2.70 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3-CH₂); 3.41 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 7.5$, 5-CH₂); 3.52–3.64 (1H, м, 4-CH); 3.77 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 8.4$, 5-CH₂); 4.72 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 4.78 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 6.20 (1H, к, $^4J = 0.7$, 17-CH); 7.11 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ph); 7.19 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (16-CH₃); 14.3 (18-CH₃); 21.1 (CH₃ Ph); 37.0 (C-4); 38.6 (C-3); 46.0 (C-12); 54.9 (C-5); 111.9 (C-17); 127.3 (CH Ph); 129.7 (CH Ph); 136.3 (C Ph); 140.2 (C Ph); 144.2 (C-18); 152.9 (C-16); 168.7 (C-13); 174.4 (C-2). Найдено, %: С 69.14; Н 6.85; N 13.59. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 69.43; Н 6.80; N 13.49.

1-[2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-(4-метоксифенил)-пирролидин-2-он (7c) получают из 789 мг (3 ммоль) гидразида **3c**. Выход 647 мг (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740, 1684 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, 16-CH₃); 2.38 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 8.8$, 3-CH₂); 2.44 (3H, д, $^4J = 0.5$, 18-CH₃); 2.68 (1H, д, д, $^2J = 16.6$, $^3J = 9.0$, 3-CH₂); 3.39 (1H, д, д, 5-CH₂); 3.50–3.62 (1H, м, 4-CH); 3.70 (3H, с, CH₃O Ph); 3.76 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 8.5$, 5-CH₂); 4.72 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 4.78 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 6.20 (1H, к, $^4J = 0.5$, 17-CH); 6.87 (2H, д, $J = 8.7$, Н-3,5 Ph); 7.23 (2H, д, $J = 8.7$, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (16-CH₃); 14.3 (18-CH₃); 36.7 (C-4); 38.7 (C-3); 45.9 (C-12); 55.1 (C-5); 55.6 (CH₃O Ph); 111.9 (C-17); 114.5 (C-3,5 Ph); 128.5 (C-2,6 Ph); 135.1 (C-1 Ph); 144.2 (C-18); 152.9 (C-16); 158.6 (C-4 Ph); 168.7 (C-13); 174.4 (C-2). Найдено, %: С 65.68; Н 6.47; N 12.81. $C_{18}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

1-[2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-4-(4-хлорфенил)-пирролидин-2-он (7d) получают из 267 мг (1 ммоль) гидразида **3d**. Выход 252 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 127–129°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740, 1676 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, 16-CH₃); 2.40 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 8.5$, 3-CH₂); 2.43 (3H, д, $^4J = 0.5$, 18-CH₃); 2.73 (1H, д, д, $^2J = 16.7$, $^3J = 9.0$, 3-CH₂); 3.41 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 7.3$, 5-CH₂); 3.59–3.69 (1H, м, 4-CH); 3.79 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 8.5$, 5-CH₂); 4.73 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 4.78 (1H, д, $^2J = 18.3$, 12-CH₂); 6.20 (1H, к, $^4J = 0.5$, 17-CH); 7.35 (2H, д, $J = 9.0$, Н Ph); 7.37 (2H, д, $J = 9.0$, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (16-CH₃); 14.3 (18-CH₃); 36.7 (C-4); 38.4 (C-3); 46.0 (C-12); 54.7 (C-5); 111.9 (C-17); 129.1 (CH Ph); 129.5 (CH Ph); 131.8 (C Ph); 142.4 (C Ph); 144.2 (C-18); 153.0 (C-16); 168.7 (C-13); 174.2 (C-2). Найдено, %: С 61.33; Н 5.91;

N 12.69. $C_{17}H_{18}N_3O_2Cl$. Вычислено, %: С 61.54; Н 5.47; N 12.66.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 5–7 а выполнено на автоматическом дифрактометре Bruker Карра APEX II CCD (графитовый монохроматор, $\lambda(MoK\alpha)$ 0.71073 Å, температура 293(2)K, ω -сканирование). Кристаллы соединений **5–7 а**, пригодные для РСА, получены кристаллизацией из *i*-PrOH. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием пакета программ APEX2.²⁷ Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS.²⁸ Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXT²⁹ и уточнены полноматричным МНК по F^2 программой SHELXL.³⁰

В структуре кристалла соединения **5а** обнаружена разупорядоченность пирролидинового цикла вместе с заместителями при хиральных атомах C(3) и C(4). Разупорядоченные атомы имеют индексы А и В. Заселенность позиций атомов с индексом А 61%, с индексом В 39%. Невысокая точность структуры **5а** обусловлена малым числом наблюдаемых отражений вследствие плохого качества разупорядоченного кристалла. В кристаллах соединений **6а** и **7а** в независимой части присутствуют две молекулы этих соединений (независимые молекулы А и В). Положения неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении. Положения атомов водорода при атомах углерода рассчитаны в соответствии со стереохимическими критериями и уточнены по модели "наездник". Анализ внутри- и межмолекулярных взаимодействий, а также рисунки выполнены с использованием программ PLATON³¹ и Mercury 2020.3.³²

Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2157868 (соединение **5а**), CCDC 2157855 (соединение **6а**), CCDC 2157869 (соединение **7а**)).

Файл сопроводительной информации, содержащий ИК спектры, спектры ЯМР 1H и ^{13}C всех синтезированных соединений **5а–е**, **6а–g**, **7а–d**, а также спектры 1H – ^{13}C НМРС и 1H – ^{13}C НМВС соединений **5а,с**, **6а,б**, **7а** и кристаллографические данные соединений **5–7 а**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № FSZN-2020-0026) и РНФ (проект № 21-15-00192).

Спектральные характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически-активных веществ и наноструктурированных материалов" Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования "Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для

нужд промышленности, науки и образования" Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Рентгеноструктурное исследование проведено в Коллективном спектро-аналитическом центре изучения строения, свойств и состава веществ и материалов Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН". Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра "Казанский научный центр РАН" (№ 122011800131-8).

Список литературы

- Берестовицкая, В. М.; Тюренков, И. Н.; Васильева, О. С.; Перфилова, В. Н.; Острогляд, Е. С.; Багметова, В. В. *Рацематы: методы синтеза и биологическая активность*; Астерион: Санкт-Петербург, 2016.
- Kiçükgüzel, Ş. G.; Şenkardeş, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 786.
- Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10134.
- Mert, S.; Kasımoğulları, R.; İca, T.; Çolak, F.; Altun, A.; Ok, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78, 86.
- Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; dos Santos, M. S.; Boechat, N.; Bernardino, A. M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5891.
- Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, 1, 16.
- Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая Волна: Москва, 2012, 16-е изд.
- (а) Граник, В. Г. *Лекарства (фармакологический, биохимический и химический аспекты)*; Вузовская книга: Москва, 2006, 2-е изд., с. 149. (б) Граник, В. Г. *Лекарства (фармакологический, биохимический и химический аспекты)*; Вузовская книга: Москва, 2006, 2-е изд., с. 153. (с) Граник, В. Г. *Лекарства (фармакологический, биохимический и химический аспекты)*; Вузовская книга: Москва, 2006, 2-е изд., с. 360.
- Gouliarov, A. H.; Monster, J. B.; Vedso, M.; Senning, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 273.
- Malykh, A. G.; Sadaie, M. R. *Drugs* **2010**, 70, 287.
- Hoffman, R. L.; Kania, R. S.; Brothers, M. A.; Davies, J. F.; Ferre, R. A.; Gajiwala, K. S.; He, M.; Hogan, R. J.; Kozminski, K.; Li, L. Y.; Lockner, J. W.; Lou, J.; Marra, M. T.; Mitchell, L. J., Jr.; Murray, B. W.; Nieman, J. A.; Noell, S.; Planken, S. P.; Rowe, T.; Ryan, K.; Smith III, G. J.; Solowiej, J. E.; Steppan, C. M.; Taggart, B. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 12725.
- Vandyck, K.; Deval, J. *Curr. Opin. Virol.* **2021**, 49, 36.
- Zhang, L.; Lin, D.; Kusov, Y.; Nian, Y.; Ma, Q.; Wang, J.; von Brunn, A.; Leyssen, P.; Lanko, K.; Neyts, J.; de Wilde, A.; Snijder, E. J.; Liu, H.; Hilgenfeld, R. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 4562.
- Vaickelioniene, R.; Mickevicius, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 753.
- Mickevicius, V.; Vaickelionienė, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 170.
- Brokaite, K.; Mickevicius, V.; Mikulskiene, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1158.
- Sapijanskaite, B.; Mickevicius, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 807.
- Mickevicius, V.; Vaickelionienė, R.; Jonuškienė, I.; Mikulskienė, G.; Kantminienė, K. *Monat. Chem.* **2009**, 140, 1513.
- Anusevičius, K.; Jonuškienė, I.; Sapijanskaitė, B.; Kantminienė, K.; Mickevicius, V. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 6975.
- Gorodnicheva, N. V.; Vasil'eva, O. S.; Ostroglyadov, E. S.; Baichurin, R. I.; Makarenko, S. V.; Karamov, F. A.; Lodochnikova, O. A.; Litvinov, I. A. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 470.
- Gorodnicheva, N. V.; Ostroglyadov, E. S.; Vasil'eva, O. S.; Pelipko, V. V.; Gurzhii, V. V.; Berestovitskaya, V. M.; Lipina, E. S. *Rus. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1616.
- Vasil'eva, O. S.; Berestovitskaya, B. M.; Tyurenkov, I. N.; Ostroglyadov, E. S.; Perfiлова, V. N.; Gorodnicheva, N. V.; Yaremchuk, A. I. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 1491.
- Montoya-Balbás, I. J.; Valentín-Guevara, B.; López-Mendoza, E.; Linzaga-Elizalde, I.; Ordoñez, M.; Román-Bravo, P. *Molecules* **2015**, 20, 22028.
- Pachaly, P. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 412.
- Pachaly, P. *Chem. Ber.* **1971**, 104, 429.
- Klimochkin, Y. N.; Tkachenko, I. M.; Reznikov, A. N.; Shiryayev, V. A.; Kazachkova, M. S.; Kovalev, N. S.; Bakulin, D. A.; Abrosimova, E. E.; Kurkin, D. V.; Tyurenkov, I. N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2021**, 47, 1276.
- APEX2 (Version 2.1); Bruker AXS, Inc.: Madison, 2006.
- SADABS; Bruker AXS, Inc.: Madison, 1997.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
- Spek, A. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1990**, A46, 34.
- Farrugia, L. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, 45, 849.