



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**Vaida Laukaitytė**

**PIRAZOLO[4,3-*c*]PIRIDINO DARINIŲ SINTEZĖS IR  
SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

**Vadovas**  
dr. Joana Solovjova

**Kaunas, 2017**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**PIRAZOLO[4,3-*c*]PIRIDINO DARINIŲ SINTEZĖS IR  
SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

**Taikomoji chemija (kodas 621F10003)**

**Vadovas**

dr. Joana Solovjova

**Recenzentas**

doc. dr. Birutė Sapijanskaitė

**Darbą atliko**

Vaida Laukaitytė

**Kaunas, 2017**



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Vaida, Laukaitytė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

„Pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezės ir savybių tyrimas“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2017 m. gegužės mėn. 31 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Vaidos Laukaitytės** baigiamasis darbas tema „Pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezės ir savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

---

*(vardą ir pavardę įrašyti ranka)*

---

*(parašas)*

# TURINYS

|   |    |
|---|----|
| SANTRAUKA .....   | 5  |
| SUMMARY .....   | 6  |
| SANTRUMPOS .....  | 8  |
| ĮŽANGA.....   | 10 |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA .....   | 12 |
| 1.1 Kondensuotų piridino darinių sintezė .....  | 12 |
| 1.1.1 Pirazolo-piridinių sintezė .....  | 12 |
| 1.1.2 Tieno-piridinių sintezė .....   | 16 |
| 1.1.3 Pirano-piridinių sintezė .....  | 20 |
| 1.1.4 Furo-piridinių sintezė .....  | 22 |
| 1.1.5 Imidazolo-piridinių sintezė.....  | 25 |
| 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI .....  | 27 |
| 2.1 Tyrimams naudota aparatūra ir metodai.....  | 27 |
| 2.2 Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas .....   | 28 |
| 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....   | 38 |
| 3.1 1-Fenil-3-hidroksi-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehido sintezė .....  | 38 |
| 3.2 1-Fenil-3-(feniletinil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-karbaldehido ir 1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1 <i>H</i> -<br>pirazolo-4-karbaldehido sintezė ..... | 39 |
| 3.3 Pirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridinių sintezė .....   | 40 |
| 3.4 7-Jodpirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridinių <i>Suzuki-Miyaura</i> kryžminio jungimo reakcijos.....   | 45 |
| 3.5 7-Jodpirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridinių <i>Buchwald-Hartwig</i> kryžminio jungimo reakcijos.....   | 48 |
| 3.6 2,6-Difenil-7-jod-4-metil-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridino <i>Heck</i> kryžminio jungimo reakcija..                                 | 50 |
| 3.7 Pirazolo[4,3- <i>c</i> ]piridinių biologinio aktyvumo tyrimai .....   | 51 |
| IŠVADOS.....  | 54 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS.....  | 55 |
| MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....  | 64 |

Laukaitytė, Vaida. Pirazolo[4,3-*c*]piridino darinių sintezės ir savybių tyrimas. *Magistro* baigiamasis darbas / vadovas dr. Joana Solovjova; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Mokslu kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *sintezė, pirazolo žiedas, heterociklai, azidai, kondensuoti dariniai.*

Kaunas, 2017, 64 p.

## SANTRAUKA

Kondensuoti pirazolo dariniai dažniausiai yra pritaikomi farmacijoje, nes pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu: jie turi priešvėžinių, antioksidacinių, antibakterinių, antivirusinių, antigrybelinių, antituberkuliozinių, antiosteoartritinių, antidiabetinių, priešūždegiminių, karščiavimą mažinančių, prieškonvulsinių, antiparazitinių, vazodilatacinių ir kitų savybių. Nemaža dalis pirazolo junginių yra naudojama ir žemės ūkyje, medžiagų moksle bei dažų pramonėje.

Šio darbo tikslas buvo susintetinti naujus pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemą turinčius junginius iš 1-fenil-3-pirazolidinono ir ištirti jų biologinį aktyvumą. Pirmiausia, vykdant oksidacijos, alkilavimo ir formilavimo reakcijas 1-fenil-3-pirazolidinonas buvo paverstas 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidu. Iš pastarojo buvo susintetintas 1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol-3-iltrifluormetansulfonatas, kuriam dalyvaujant *Sonogashira* reakcijoje susidarė 1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas ir 1-fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas.

Pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemą turinčių junginių sintezė buvo vykdoma per tris etapus. 1-Fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidui ir 1-fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidui dalyvaujant Grinjaro reakcijoje buvo gauti alkoholiai, kurių hidroksigrupę pakeitus azido grupe susidarė azido-alkinai. Pastariesiems dalyvaujant elektrofilinės ciklizacijos reakcijoje susiformavo 2,6-difenil-7-jod-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas ir 6-butil-2-fenil-7-jod-4-izopropil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas. Siekiant padidinti sintetinamų junginių įvairovę buvo įvykdytos pastarųjų darinių *Suzuki-Miyaura*, *Heck* ir *Buchwald-Hartwig* Pd-katalizuojamos kryžminio jungimo reakcijos.

Atlikti kondensuotų sistemų priešvėžiniai tyrimai parodė, kad didžiausiu aktyvumu prieš krūčių adenokarcinomos ir lėtinės mielogeninės leukemijos ląsteles pasižymi pirazolo[4,3-*c*]piridiniai, ketvirtoje ir šeštoje padėtyje turintys atitinkamai metil- ir fenil-, o septintoje – amino, 4-trifluormetilfenil-, 4-metoksifenil- ir jodo pakaitus.

Susintintų junginių struktūros buvo patvirtintos BMR ir IR spektroskopijos, MS, HRMS ir elementinės analizės metodais. Biologiniai tyrimai atlikti naudojant standartinį „Calcein AM“ metodą.

Laukaitytė, Vaida. *Synthesis and Investigation of Pyrazole[4,3-c]pyridine Derivatives: Master's thesis in Applied Chemistry / supervisor dr. Joana Solovjova. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.*

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *synthesis, pyrazole ring, heterocycles, azides, condensed derivatives.*

Kaunas, 2017, 64 p.

## SUMMARY

Fused ring systems that contain pyrazole are mostly applied in pharmacy because they exhibit a broad spectrum of biological activities, such as anticancer, antioxidant, antibacterial, antiviral, antifungal, antitubercular, antiosteoarthritic, antidiabetic, anti-inflammatory, antipyretic, anticonvulsant, antiparasitic and vasodilatory. Derivatives containing pyrazole ring are also of great interest due to their applicability in dye, agriculture industries and material science.

The aim of this work was to develop a synthetic route to the condensed pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives starting from 1-phenyl-3-pyrazolidinone and to explore their biological activity. The starting 1-phenyl-3-pyrazolidinone was first converted into 3-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazolo-4-carbaldehyde following oxidation, alkylation and formylation reactions, respectively. The obtained compound was then used as precursor to synthesize 4-formyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl trifluoromethanesulphonate which was converted into 3-(hex-1-in-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde and 1-phenyl-3-(phenylethynyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde under *Sonogashira* reaction conditions.

Pyrazolo[4,3-c]pyridine systems were obtained by a three-step procedure. First, 3-(hex-1-in-1-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde and 1-phenyl-3-(phenylethynyl)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde were treated with Grignard reagents to afford alcohols which then were transformed into azide-alkynes. The formation of 7-iodo-4-methyl-2,6-diphenyl-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine and 6-butyl-7-iodo-4-isopropyl-2-phenyl-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine was obtained *via* electrophilic cyclization reaction of azide-alkynes. In order to synthesize more various pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives *Suzuki-Miyaura*, *Heck* and *Buchwald-Hartwig* Pd-catalyzed cross-coupling reactions were employed.

Evaluation of anticancer activity against myelogenous leukemia and breast adenocarcinoma cells showed that the most active compounds possess methyl and phenyl groups at fourth and sixth positions and amino, 4-trifluoromethylphenyl, 4-methoxyphenyl and iodo – at seventh.

The structures of products were confirmed by data of NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis. Biological evaluation was carried out by standard “Calcein AM” method.

## SANTRUMPOS

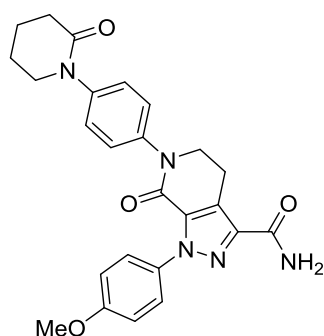
|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| AcOH                               | acto rūgštis  |
| Ar                                 | argonas   |
| BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O | boro trifluorido dietileteratas                     |
| BMR                                | branduolių magnetinis rezonansas                    |
| CDCl <sub>3</sub>                  | deuteriuotas chloroformas                           |
| cm <sup>-1</sup>                   | atvirkštiniai centimetrai                           |
| CPME                               | ciklo pentilmetileteris                             |
| d                                  | dubletas  |
| DABCO                              | trietilendiaminas                                   |
| DCM                                | dichlormetanas                                      |
| DME                                | dimetoksietanas                                     |
| DMF                                | <i>N,N</i> -dimetilformamidas                       |
| DMS                                | dimetilsulfoksidas                                  |
| ESI                                | elektropurkštuvinė jonizacija                       |
| EtOAc                              | etilacetatas  |
| EtOH                               | etanolis  |
| FT-IR                              | Furje transformacijos infraraudonoji spektroskopija |
| Hal                                | halogenas   |
| Heks                               | n-heksanas  |
| HRMS                               | aukštos rezoliucijos masių spektroskopija           |
| <i>J</i>                           | protonų tarpsukininės sąveikos konstanta            |
| kv                                 | kvadrupletas  |
| m                                  | multipletas   |
| MB                                 | mikrobangos   |
| m.d.                               | milijoninės dalys                                   |
| MeOH                               | metanolis   |
| MHz                                | megahercas  |
| MS                                 | masių spektroskopija                                |
| m/z                                | masės ir krūvio santykis                            |
| NIS                                | <i>N</i> -jodsukcinimidas                           |
| p                                  | pentetas  |
| Ph                                 | fenilgrupė  |



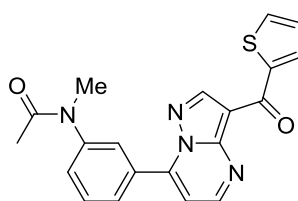
|                     |  |
|---------------------|--|
| <i>p</i> -TsOH      | <i>p</i> -toluensulfoninė rūgštis                                |
| s                   | singletas  |
| seks                | sektetas   |
| sept                | septetas   |
| SPhos               | 2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil                    |
| t                   | tripletas  |
| TEA                 | triethylaminas   |
| TFA                 | trifluoracto rūgštis   |
| Tf <sub>2</sub> O   | trifluormetansulfoninės rūgšties anhidridas                      |
| THF                 | tetrahidrofuranas  |
| t <sub>k</sub>      | kambario temperatūra   |
| t <sub>lyd</sub>    | lydymosi temperatūra   |
| TMSA                | trimetilsililazidas  |
| v/v                 | tūrinis santykis   |
| δ                   | cheminis poslinkis   |
| ν                   | bangos skaičius  |
| Δ                   | virinimas  |
| <sup>13</sup> C BMR | anglies <sup>13</sup> C izotopo branduolių magnetinis rezonansas |
| <sup>1</sup> H BMR  | protonų magnetinis rezonansas                                    |
| <sup>15</sup> N BMR | azoto <sup>15</sup> N izotopo branduolių magnetinis rezonansas   |

## IŽANGA

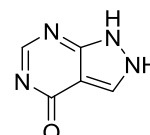
Nemaža dalis junginių, plačiai naudojamų farmacijoje, žemės ūkyje, medžiagų moksle bei dažų pramonėje, savo struktūroje turi pirazolo žiedą. Kondensuoti pirazolo dariniai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu: jie turi priešvėžinių [1], antioksidacinių [2], antibakterinių [3], antivirusinių [4], antigrybelinių [5], antituberkuliozinių [6], antiosteoartritinių [7], antidiabetinių [8], priešūždegiminių [9], karščiavimą [10] mažinančių, prieškonvulsinių [11], antiparazitinių [12], vazodilatacinių [13] ir kitų savybių. Pavyzdžiui, pirolo[1,2-*b*]pirazolai [14], pirazolo[1,5-*a*]piridiniai [15], pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-onai ir pirazolo[3,4-*d*]piridazinai [16] pasižymi kinazės inhibuojančiu poveikiu ir taip stabdo vėžinių ląstelių vystymąsi. Pirazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidinai veikia kaip adozino receptorių antagonistai ir gali būti naudojami astmos, glaukomos, glioblastomos, gaubtinės žarnos vėžio, inkstų sutrikimų ir kitoms ligoms gydyti [17]. Pirano[2,3-*c*]pirazolai veikia kaip priešūždegiminiai, antibakteriniai [9], priešvėžiniai [18], analgetiniai, antipiretiniai [10] bei Alzheimerio ligą gydantys [19] agentai.



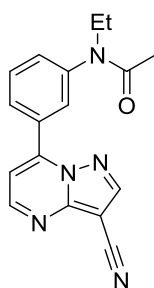
**Apiksabanas**



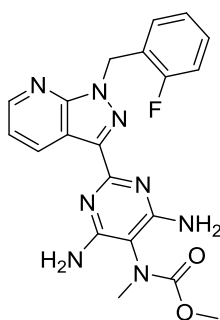
**Indiplonas**



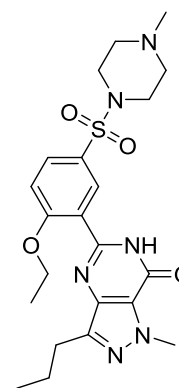
**Alopurinolis**



**Zaleplonas**



**Riociguatas**



**Sildenafilis**

**1 pav.** Vaistai, savo sudėtyje turintys pirazolo žiedą

Kondensuoti pirazolo-piridino ir pirazolo-pirimidino dariniai yra gerai žinomi vaistai naudojami skirtingoms ligoms gydyti (žr. 1 pav.). Pavyzdžiui, apiksabanas mažina kraujo krešėjimą [20], zaleplonas ir indiplonas gydo nemigą [21], [22] alopurinolis – podagrą [23], riociguatas – hipertenziją [24], o sildenafilis skirtas erekcijos sutrikimams gydyti [25].

Kondensuoti pirazolo junginiai ne tik pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu, bet yra taikomi ir dažų pramonėje. Pavyzdžiui, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazino ir pirazolo[1,5-*a*]pirimidino sistemas turinčiais mono- ir diazo dažais nudažyti pluoštai pasižymi geru atsparumu įvairiems aplinkos poveikiams [26], [27].

Kitos kondensuotų pirazolo darinių panaudojimo sritys yra agrochemija [28], [29], organinė elektronika [30], fluorescencinis vaizdavimas [31], chemosensoriai [32] ir kt.

Taigi, naujų sintezės būdų kondensuotiems pirazolo junginiams gauti ieškojimas yra aktualus dėl plačių šių junginių panaudojimo galimybių.

**Darbo tikslas** – susintetinti naujus pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemą turinčius junginius ir ištirti jų biologinį aktyvumą.

#### **Darbo uždaviniai:**

1. išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus kondensuotų piridino darinių gavimo metodus;
2. atlikti 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido sintezę;
3. iš 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido susintetinti įvairius azido-alkinus;
4. taikant elektrofilinę ciklizaciją dalyvaujant jodui gauti naujus kondensuotus pirazolo[4,3-*c*]piridino darinius;
5. atlikti naujų junginių Pd-katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas;
6. ištirti gautų junginių biologinį aktyvumą.

#### **Darbo metodai:**

1. mokslinės literatūros analizės aprašymas;
2. sintezės atlikimas;
3. susintetintų junginių struktūrų nustatymas BMR, IR spektroskopijos, masių spektrometrijos ir elementinės analizės metodais;
4. biologinio aktyvumo nustatymas naudojant „Calcein AM“ metodą.

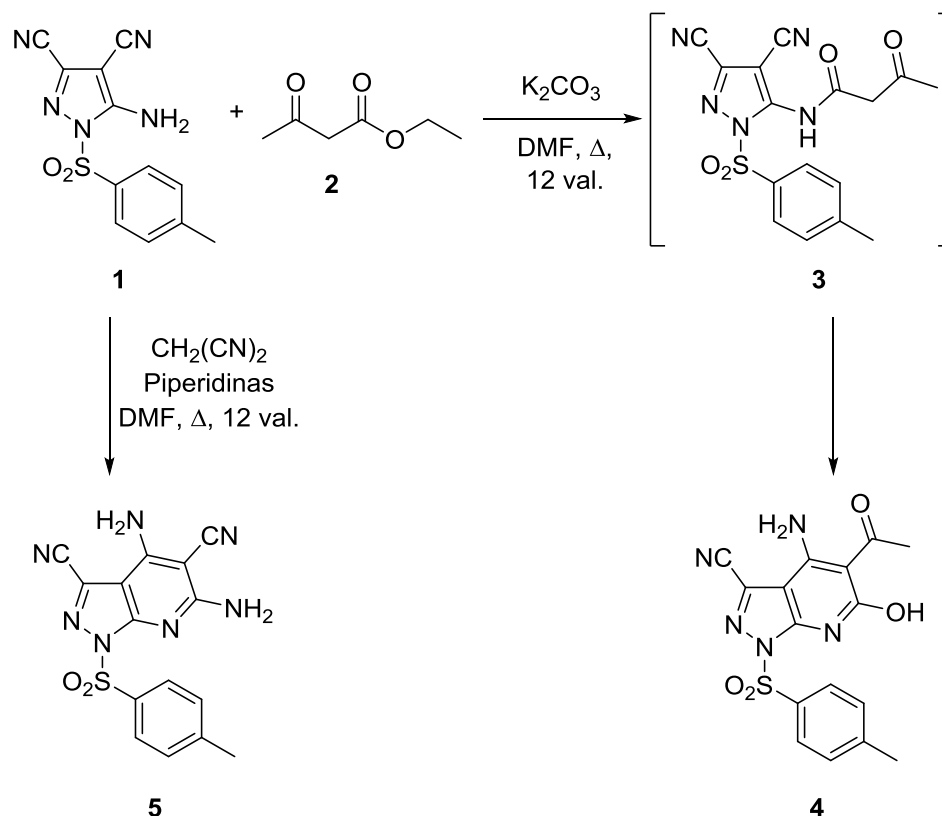
# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1 Kondensuotų piridino darinių sintezė

### 1.1.1 Pirazolo-piridinių sintezė

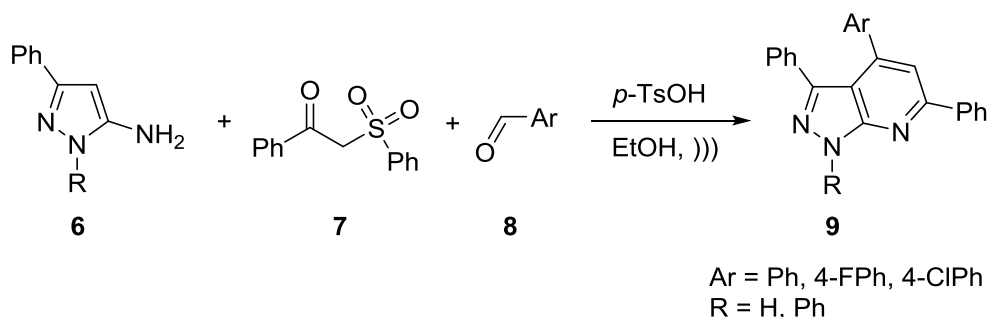
Daugiausia literatūroje aptariami sintezės metodai kondensuotiems pirazolo-piridino junginiams gauti tai reakcijos tarp pirazolo žiedą turinčių darinių ir įvairių aldehydų, ketonų, esterių, nitrilų ir kt. Vykstant tarpinių junginių ciklizacijai susidaro kondensuota pirazolo-piridino žiedų sistema.

Etman su bendraautoriais atliko dviejų skirtingų 4-amino-1-tozilpirazolo[3,4-*b*]piridino-3-karbonitrilų **4** ir **5** sintezę iš 5-amino-1-tozil-1*H*-pirazolo-3,4-dikarbonitrilo **1** (žr. 1.1 schema) [33]. Pirmuoju atveju reakcija buvo vykdoma kaitinant etilacetoacetatą **2** ir junginį **1** dimetilformamide, dalyvaujant kalio karbonatui. Susidarius tarpiniam junginiui **3** vyko heterociklizacijos reakcija ir buvo gautas darinys **4**. Vykdam kitą reakciją, kurioje dalyvavo malononitrilas ir piperidinas, buvo gauta kondensuota pirazolo[3,4-*b*]piridino sistema **5**, 5-oje ir 6-oje padėtyse turinti atitinkamai ciano ir amino grupes.



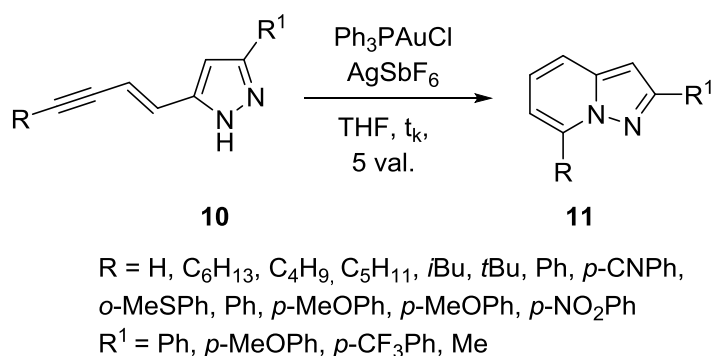
1.1 schema. 4-Amino-1-tozil-pirazolo[3,4-*b*]piridino-3-karbonitrilų **4** ir **5** sintezė

Literatūroje pateikiamas dar vienas būdas, kurio metu vykstant trikomponentinei kondensacijos reakcijai gaunama pirazolo[3,4-*b*]piridino sistema (žr. 1.2 schema) [34]. Reakcijos metu iš 5-amino-3-fenilpirazolų **6**, aldehydų **8** ir 1-fenil-2-(fenilsulfonyl)etanono **7** susidaro junginiai **9**. Reakcija vykdyta veikiant ultragarsui ir naudojant *p*-toluensulfoninės rūgšties katalizatorių.



**1.2 schema.** Pirazolo[3,4-*b*]piridino **9** sintezė

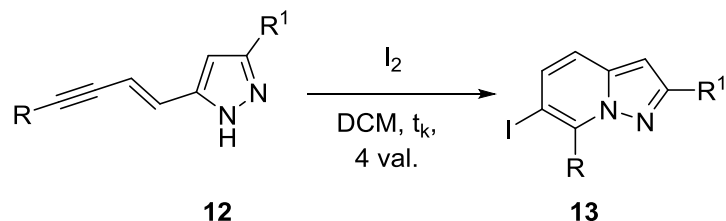
Pirazolo[1,5-*a*]piridinai gali būti gaunami Au(I)-katalizuojamos ciklizacijos ir ciklizacijos dalyvaujant jodui metu (žr. 1.3 schema) [35]. Abiem atvejais reakcijos vykdomos naudojant įvairius pradinius enilpirazolus **10**. Pirmosios ciklizacijos metu dalyvaujant  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  ir  $\text{AgSbF}_6$  katalizatoriams tetrahidrofurane susiformavo junginiai **11**. Mažiausia išeiga (46 %) buvo gauta esant *tert*-butilgrupei prijungtai prie enilpakaito. Pastaroji sudaro tam tikras erdvinės kliūtis, kurios, manoma, ir lemia produkto **11** susidarymą mažesne išeiga. Kai prie enilpakaito yra prijungta šakota grandinė, produkto išeiga yra šiek tiek mažesnė (86 %) už junginių, turinčių linijines grandines.



**1.3 schema.** Pirazolo[1,5-*a*]piridino **11** sintezė

6-Jodpirazolo[1,5-*a*]piridinai **13** buvo gauti vykdant ciklizaciją su dviem ekvivalentais jodo dichlormetane kambario temperatūroje (žr. 1.4 schema). Gautų produktų išeigos siekė 60–

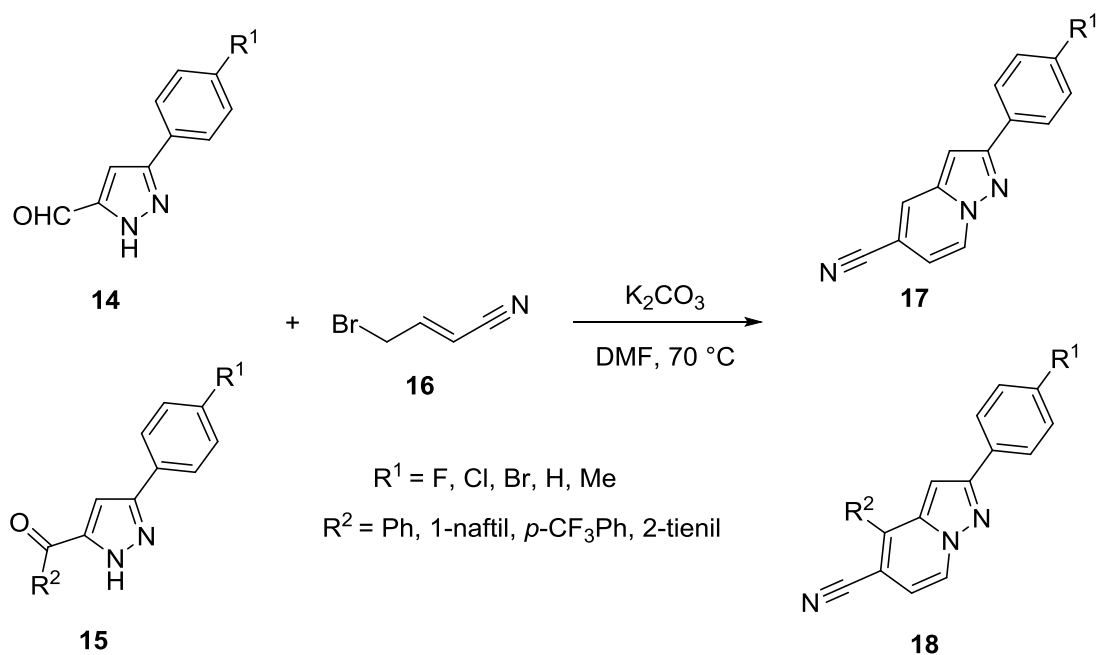
99 %. Nustatyta, kad junginių, turinčių elektronų akceptorines grupes, išeigos buvo šiek tiek mažesnės nei tų, kurie šių grupių neturi.



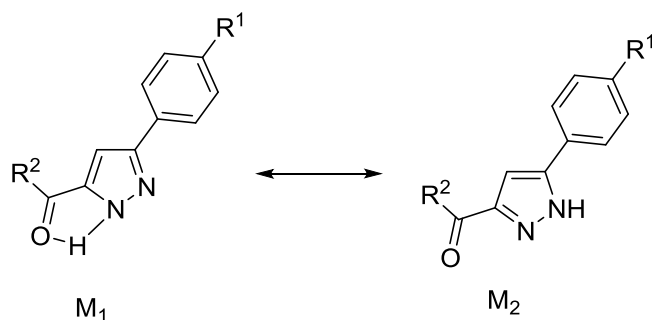
R = H, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *i*Bu, *t*Bu, Ph, *p*-CNPh,  
*o*-MeSPh, *p*-MeOPh, *p*-CNPh, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *o*-MePh,  
*m*-MePh, *p*-MePh, *o*-MeOPh, *m*-MeOPh, *p*-NO<sub>2</sub>Ph  
R<sup>1</sup> = Ph, *p*-MeOPh, *p*-MeOPh, *p*-CF<sub>3</sub>Ph, Me

**1.4 schema.** Pirazolo[1,5-*a*]piridinų **13** sintezė

Pirazolo[1,5-*a*]piridiniai **17** buvo susintetinti aldehidams **14** ir ketonams **15** reaguojant su (*E*)-4-brombut-2-enitrilu **16** (žr. 1.5 schema) [36]. Didelė naftilpakaito molekulinė masė sukuria erdvinis trukdžius, kurie lemia ši pakaitą turinčių junginių susidarymą mažesnėmis išeigomis. Produktų, turinčių *p*-trifluormetilfenilo grupes, išeigos buvo ypač mažos ir junginiai buvo sunkiai išgryninami dėl pradinių ketonų **15** tautomerizmo (žr. 1.6 schema). Nepriklausomai nuo to, ar pakaitas R<sup>1</sup> buvo elektronų donorinė ar akceptorinė grupė, produktų išeigos mažai skyrėsi.

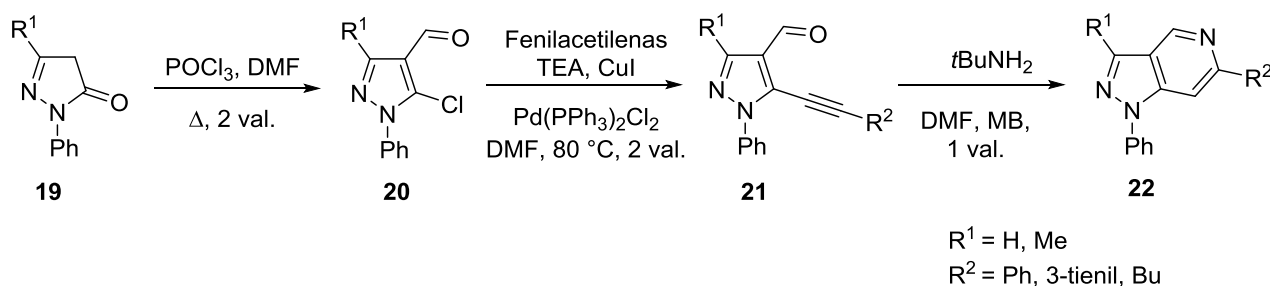


**1.5 schema.** Pirazolo[1,5-*a*]piridinų **17** ir **18** sintezė



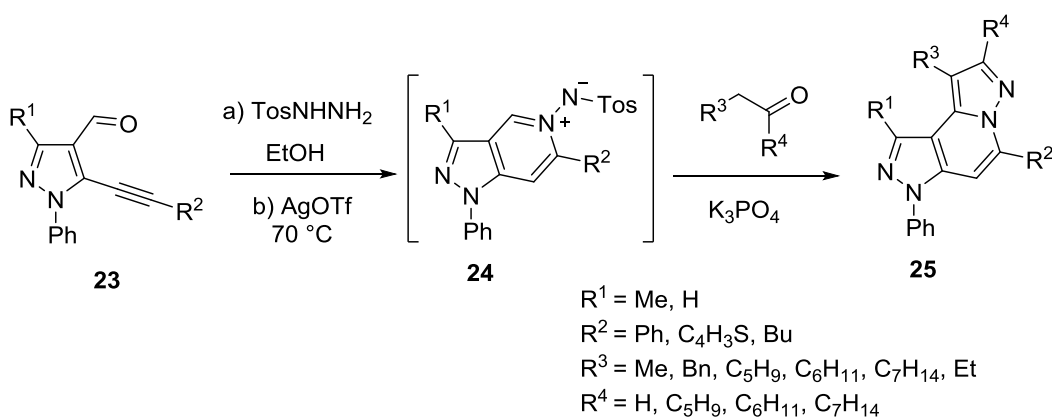
1.6 schema. Ketonų **15** tautomerizmas

Literatūroje tai pat aprašomas 5-alkinil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų **21** panaudojimas pirazolo[4,3-*c*]piridinams **22** gauti (žr. 1.7 schema) [37]. Vykdamt pirazonų **19** *Vilsmeier* reakciją į pirazolo žiedą buvo įvesta formilgrupė, o karbonilgrupė – pakeista chloru. Vėliau vykdamt junginių **20** *Sonogashira* reakciją buvo gauti karbaldehidai **21**. Pastariesiems reaguojant su *tert*-butilaminu ir veikiant mikrobangoms susidarė piridino žiedas ir buvo gauti junginiai **22**.



1.7 schema. Pirazolo[4,3-*c*]piridinų **22** sintezė

Literatūroje pateikiamas ir dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinų **25** sintezės aprašymas multikomponentinės reakcijos metu iš 5-alkinil-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidų **23** [38]. Pastarieji turi alkinilgrupę ir nukleofilinį pakaitą pirazolo žiede, todėl yra potencialūs pirmtakai kondensuotų sistemų sintezėje (žr. 1.8 schema). Pirmiausia kondensuojantis karbaldehidams **23** su *p*-toluensulfonilhidrazidu susidarė tarpiniai dariniai, iš kurių 6-*endo-dig* ciklizacijos metu katalizuojant sidabro triflatu gauti kiti tarpiniai junginiai – *p*-toluensulfonilamidai **24**. Pastariesiems reaguojant su įvairiais aldehidais ir ketonais dalyvaujant bazei buvo susintetinti dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridiniai **25**.



**1.8 schema.** Dipirazolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]piridinų **25** sintezė

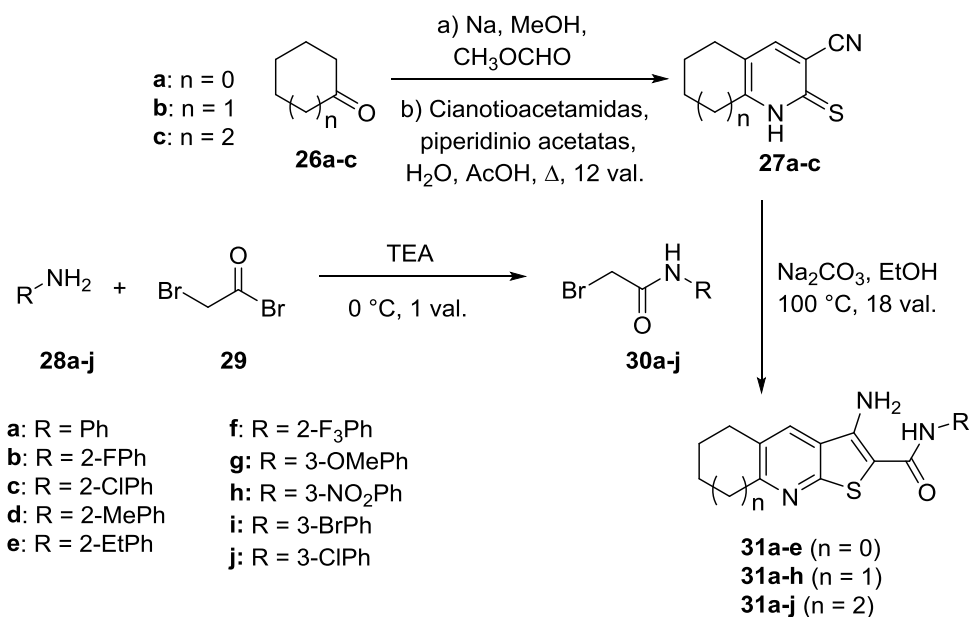
### 1.1.2 Tieno-piridinų sintezė

Junginiai, savo sudėtyje turintys kondensuotą tieno-piridino sistemą, pasižymi farmakologiniu aktyvumu ir veikia kaip priešvėžiniai [39], antiaritminiai [40], priešgrybeliniai [41], antimikrobiniai [42], priešūždegiminiai ir krešėjimą mažinantys [43] agentai. Pagrindiniai literatūroje aprašomi tieno-piridinų gavimo būdai yra kondensacijos reakcijos tarp įvairių ciklinių arba alifatinių ketonų, aldehidų, tioacetamidų, kurių metu pirmiausia susiformuoja piridino žiedas ir įvedama tiokso- arba tiolio grupė. Vėliau, vykdant gautų junginių *Thorpe-Ziegler* ciklizacijos reakcijas bazinėje aplinkoje su įvairiais halogenintais acetamidais arba acetofenonais, susidaro tieno žiedas ir gaunama kondensuota dviejų heterociklų sistema.

Leung su bendraautoriais atliko eksperimentą, kurio metu iš ciklinių ketonų **26a-c** naudojant trijų žingsnių metodą susintetino įvairius cikloalkil[*b*]tieno[2,3-*e*]piridinus **31a-e**, **31a-h**, **31a-j** [44]. Pirmosios reakcijos metu ketonams **26a-c** reaguojant su šviežiai pagamintu natrio metoksidu ir metilformatu susidarė tarpinės hidroksimetileno druskos (žr. 1.9 schema). Jas kaitinant su cianotioacetamidu ir piperidinio acetatu vyko acidifikacijos reakcija su acto rūgštimi ir buvo gauti bicikliniai tiokarbonitrilai **27a-c**.

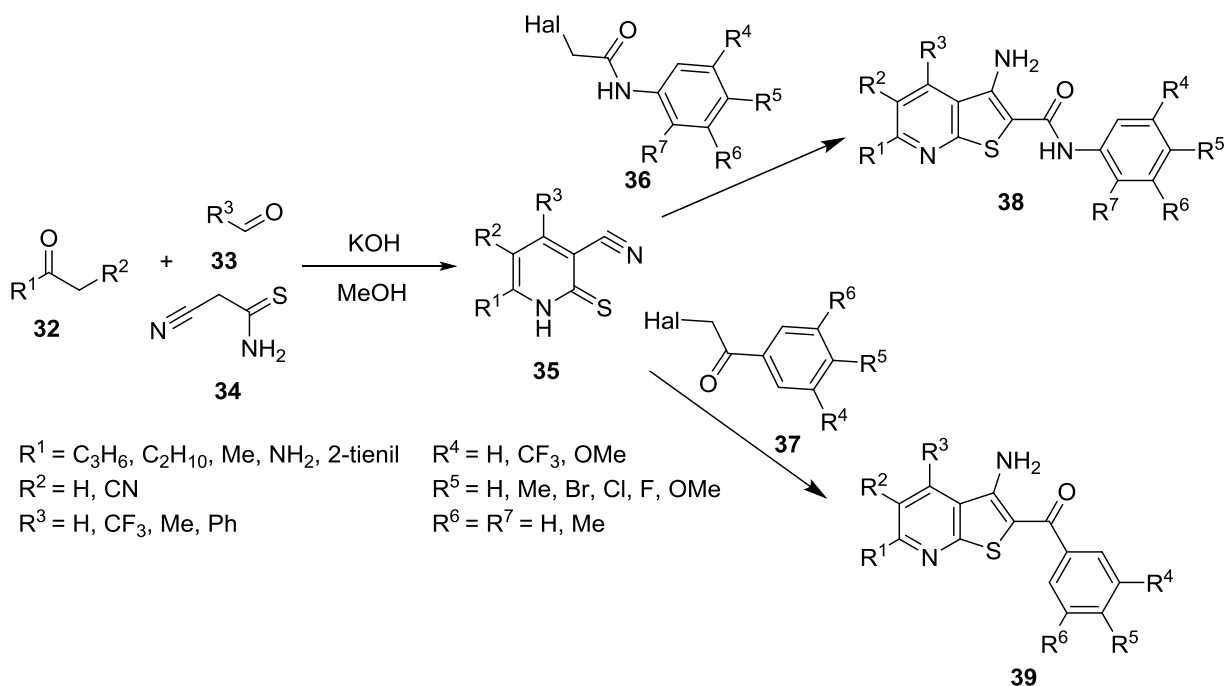
Prieš atliekant paskutinę sintezės stadiją anilinais **28a-j** buvo transformuoti į 2-brom-*N*-fenilacetamidus **30a-j** naudojant bromacetilbromidą **29** trietilamine. Susintetintiems 2-brom-*N*-fenilacetamidams **30a-j** jungiantis su tiokarbonitrilais **27a-c**, o reakcijoje dalyvaujant kalio karbonatui ir vykstant kaitinimui, susiformavo tieno žiedas ir susidarė nauji cikloalkil[*b*]tieno[3,2-*e*]piridinais **31a-e**, **21a-h** ir **31a-j**.





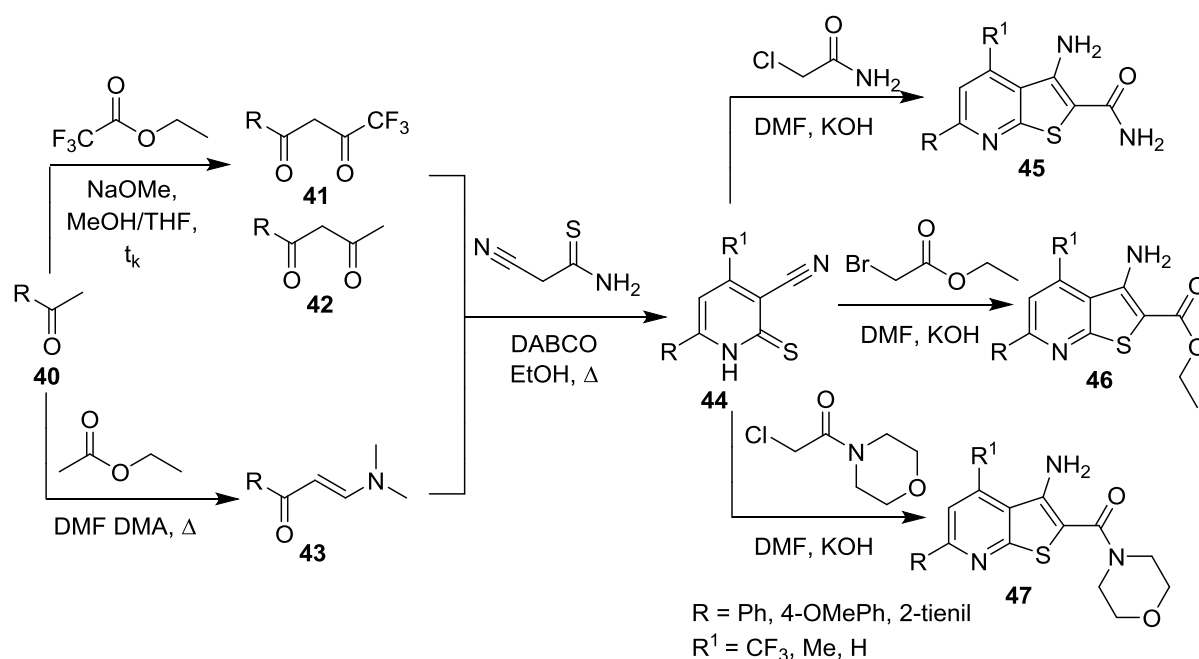
**1.9 schema.** Cikloalkil[*b*]tieno[2,3-*e*]piridinų **31a-e**, **31a-h**, **31a-j** sintezė

Literatūroje pateikiamas metodas 3-aminotieno[2,3-*b*]piridinams **38** ir **39**, kuriuose fenilgrupės sujungtos atitinkamai per karboksamidinius ir ketoninius tiltelius, gauti [45]. Šiems junginiams susintetinti buvo panaudota trikomponentinė ketonų **32**, aldehydų **33** ir cianotioacetamidų **34** kondensacija (žr. 1.10 schema). Junginiams **35**, turintiems tioksogrupę, dalyvaujant reakcijoje su 2-haloacetamidais **36** buvo gauti junginiai **38**, o su 2-haloacetofenonais **37** – dariniai **39**.



**1.10 schema.** 3-Aminotieno[2,3-*b*]piridinų **38** ir **39** sintezė

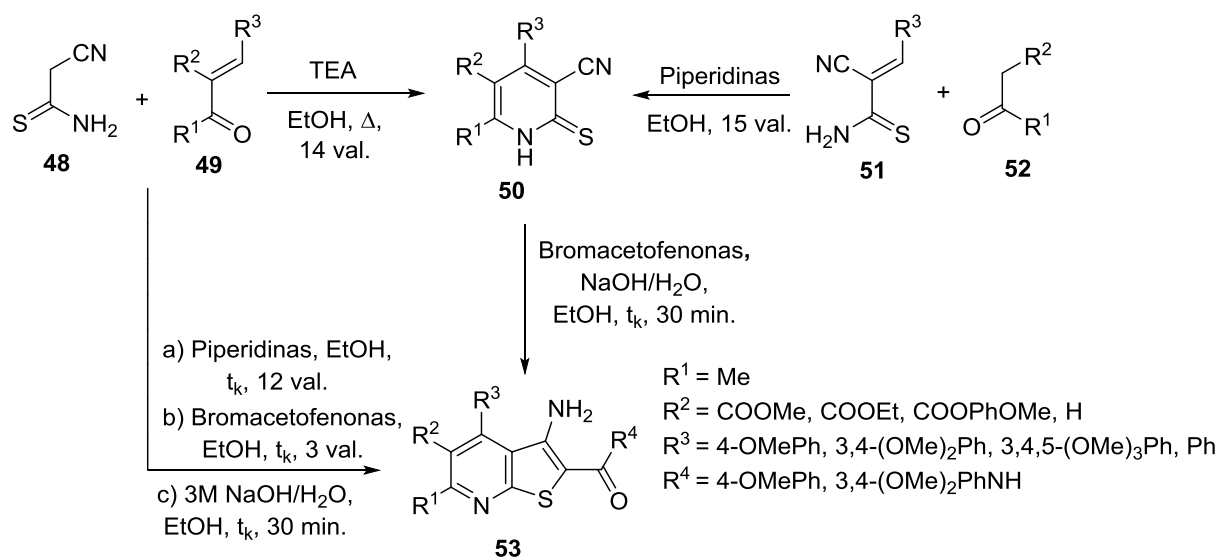
Wang su bendraautoriais tieno[2,3-*b*]piridinams **45**, **46** ir **47** gauti panaudojo ketonus **40** [46]. Siekiant susintetinti piridino-2-(1*H*)-tionus **44** reakcijos buvo vykdomos dviem būdais (žr. 1.11 schema). Pirmasis – ketonų **40** reakcija su etiltrifluoracetatu arba etilacetatu veikiant stipria baze ir gautų 1,3-dionų **41** ir **42** veikimas cianotioacetamidu dalyvaujant trietilendiaminui. Antruoju būdu ketonams **40** kondensuojantis su *N,N*-dimetilformamido dimetilacetaliu (DMF DMA) susidarė enaminonai **43**, kuriems taip pat kaip ir ankstesniu atveju reaguojant su cianotioacetamidu buvo gauti junginiai **44**. Pastariesiems šarminėje aplinkoje kondensuojantis su  $\alpha$ -acetylhalogenidais susidarė tieno[2,3-*b*]piridiniai **45**, **46** ir **47**.



1.11 schema. Tieno[2,3-*b*]piridinų **45**, **46** ir **47** sintezė

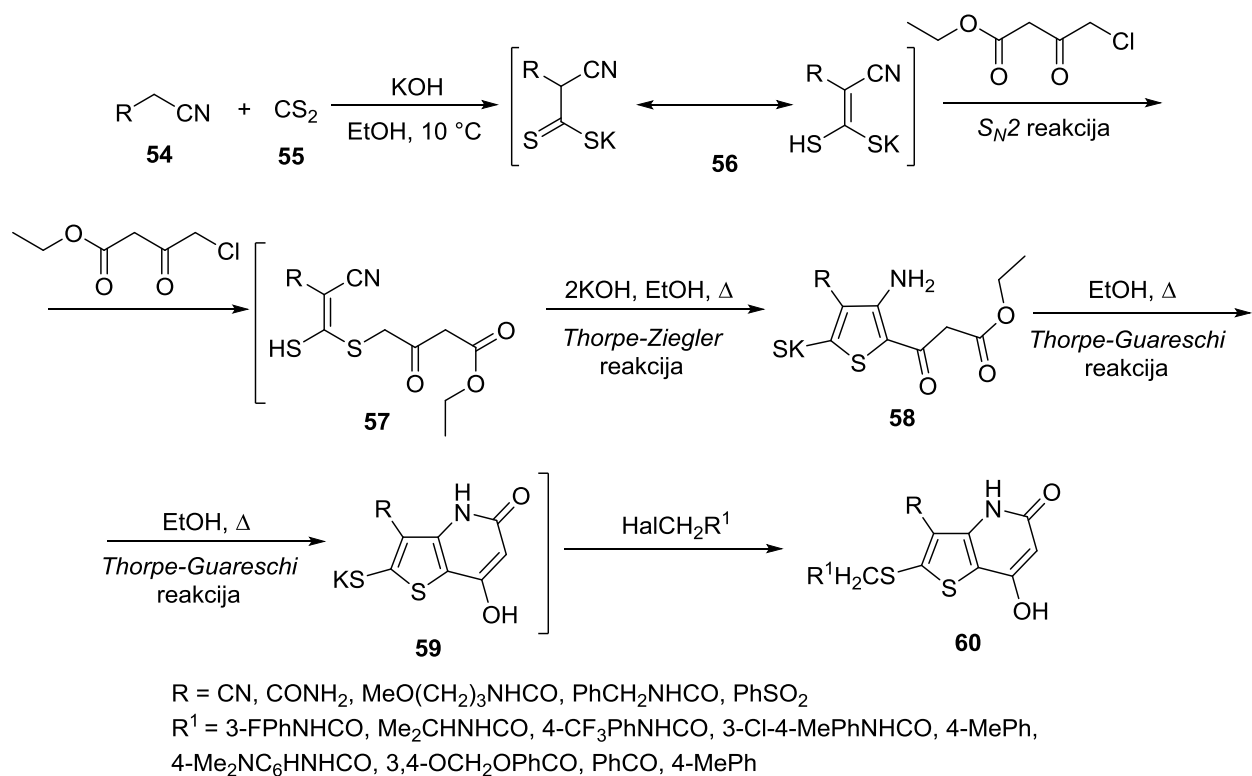
Siekiant gauti 1,6-dihidro-6-tioksopiridinus **50** buvo vykdomos dvi lygiagrečios reakcijos (žr. 1.12 schema) [47]. Pirmiausia  $\alpha,\beta$ -nesotiems ketonams **49** reaguojant su 2-cianotioacetamidu **48** ir veikiant katalitiniam trietilamino kiekiui buvo gauti junginiai **50** 42–80 % išeigomis. Antruoju būdu pastarieji junginiai susintetinti ketonų **52** ir 3-aryl-2-cianotioakrilamidų **51** kondensacijos metu reakciją katalizuojant piperidinui. Pastaruoju metodu gautų darinių **50** išeigos (41–60 %) buvo šiek tiek mažesnės nei gautų pirmuoju būdu. Vykiant 1,6-dihidro-6-tioksopiridinų **50** *Thorpe-Ziegler* ciklizaciją su bromacetofenonu natrio hidroksido pertekliuje buvo gauti tieno[2,3-*b*]piridiniai **53**.

Siekiant gauti 5-nepakeistą tieno[2,3-*b*]piridiną buvo vykdomos trys nuoseklios reakcijos: 2-cianotioacetamido **48** sąveika su chalkonu **49** veikiant piperidinui, *in situ* alkilimas su bromacetofenonu ir bazės katalizuojama ciklizacija.



1.12 schema. Tieno[2,3-*b*]piridiną **53** sintezė

Literatūroje aprašoma tieno[3,2-*b*]piridinų **60** sintezės metodika, kai vykdoma multikomponentinė reakcijų seka:  $S_N2 \rightarrow Thorpe-Ziegler \rightarrow Thorpe-Guareschi$  (žr. 1.13 schema) [48]. Sintezė pradedama reakcija tarp CH-rūgščių **54** ir anglies disulfido **55**, kurios metu susidaro 2-ciano-1-merkaptioetentolato mono-kalio druskos **56**. Pastarosioms dalyvaujant  $S_N2$  nukleofilinio pakeitimo reakcijoje su 4-chloracetoacto esteriu susidaro junginys **57**. Pridėjus dar du ekvivalentus kalio hidroksido vyksta *Thorpe-Ziegler* ir *Thorpe-Guareschi* reakcijos, kurių metu susiformuoja tieno[3,2-*b*]piridino kalio druska **59**. Galiausiai tieno[3,2-*b*]piridino kalio druskai **59** sąveikaujant su alkilhalogenidais buvo gauti tieno[3,2-*b*]piridiniai **60**.



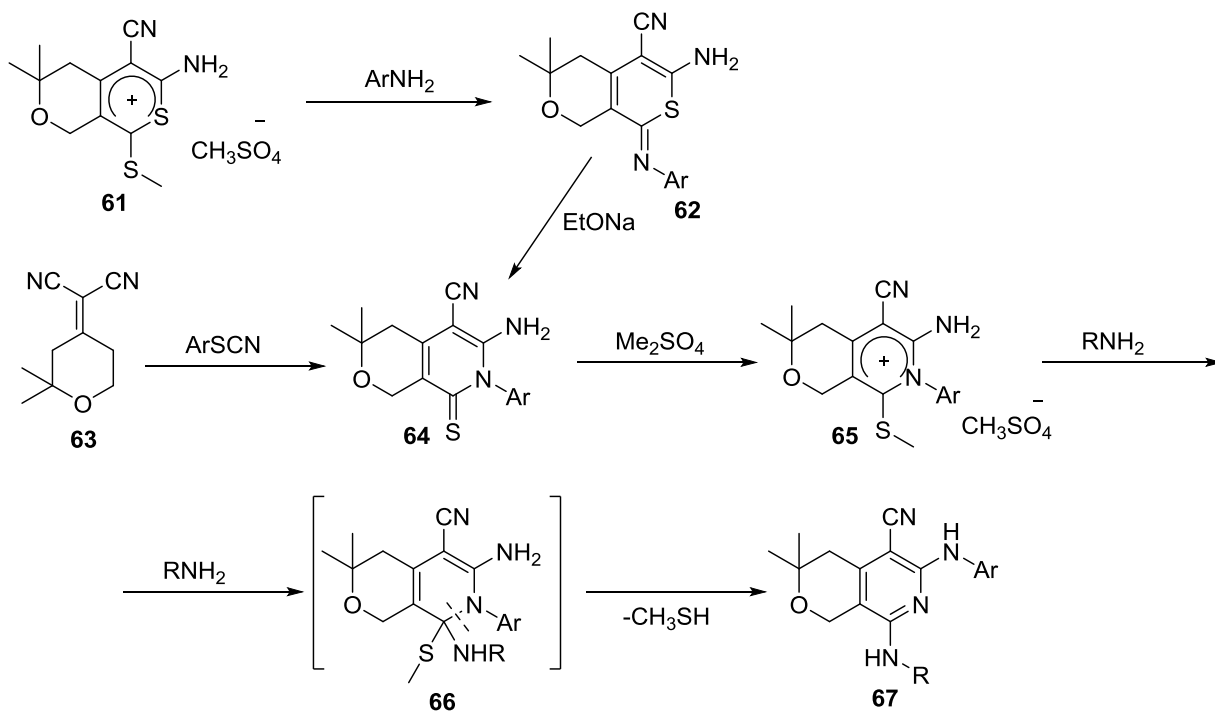
**1.13 schema.** Tieno[3,2-*b*]piridinų **60** sintezė

### 1.1.3 Pirano-piridinų sintezė

Pirano-piridiniai yra plačiai tyrinėjami, nes pasižymi plačiu biologinių savybių spektru – jie turi hipotenzinį [49], uždegimą mažinantį [50], antituberkuliozinį [51], priešvėžinį [18], [52], insekticidinį [29] poveikį bei veikia kaip kalio jonų kanalų antagonistai [53]. Naujausioje literatūroje aptariama nemažai pirano-piridinų sintezės metodų. Vienas iš tokių yra alkino-karbonilo metatezės reakcija, kurios metu vyksta intramolekulinė ciklizacija ir piridino žiedo formavimasis [54]. Dar naudojamos multikomponentinės ciklizacijos reakcijos, kuriose dalyvauja nitrilai, karboniliniai junginiai ir įvairūs karbazolo, naftolio ir kiti kondensuoti dariniai [55], [56] bei sintezė iš tiopirilio druskos [57].

Pirano[3,4-*c*]piridino junginiai **67**, turintys dvi amino grupes, sintetinami naudojant 6-aminopirano[3,4-*c*]piridintionus **64**, kurie gaunami dviem būdais (žr. 1.14 schema) [57]. Pirmuoju atveju vykdant reakciją tarp tiopirilio druskos **61** ir pakeistų anilinų susidaro imino dariniai **62**. Juos toliau veikiant natrio etoksidu vyksta *Dimroth* persitvarkymas ir susiformuoja 6-aminopirano[3,4-*c*]piridintionai **64**. Kitas pastarųjų junginių gavimo kelias yra dinitrilų **63** sąveika su pakeistais fenilizotiocianatais. Antruoju būdu atliekant sintezę reikalinga mažiau etapų ir gautų produktų **64** išeigos didesnės. Tionams **64** reaguojant su dimetilsulfatu susidaro piridinio druskos **65**. Joms sąveikaujant su pirminiais aminais vyksta C8-N-Ar jungties skilimas

ir Ar-N-C6-NH<sub>2</sub> ryšio apsisukimas priešinga kryptimi. Atskilus metantioliui susiformuoja diamino junginiai **67**.

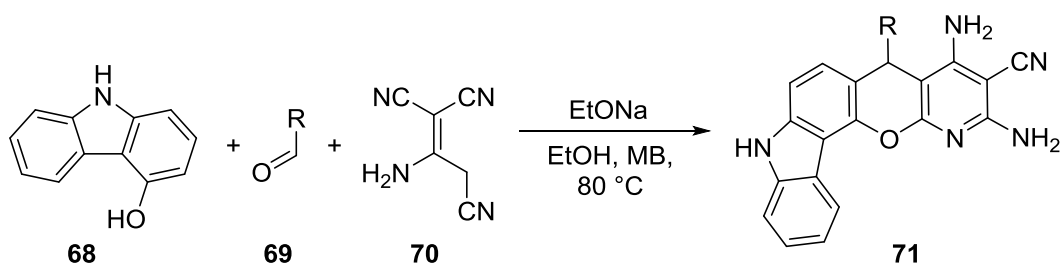


Ar = Ph, 4-MePh, 3-MePh, 2-MeOPh, MeOPh

R = Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-2-furil, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe

#### 1.14 schema. Pirano[3,4-*c*]piridinių **67** sintezė

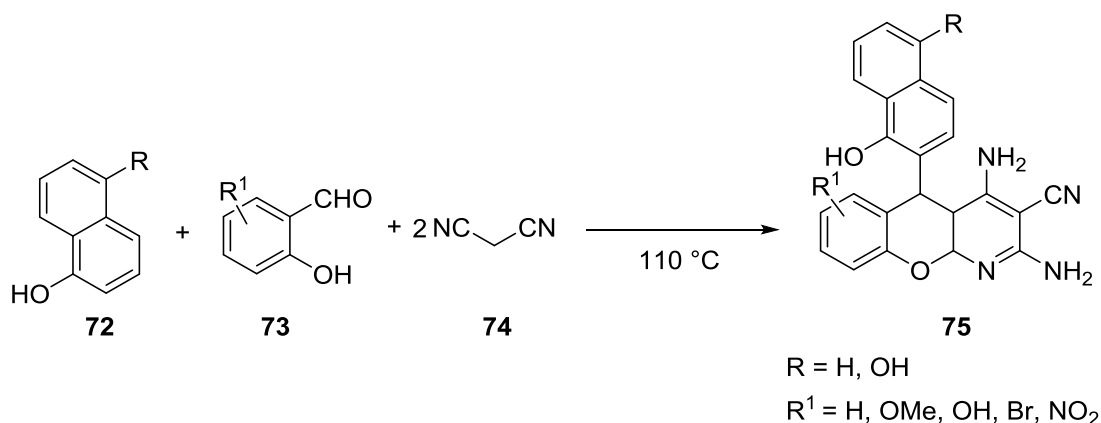
Nauji pirano[2,3-*c*]piridiniai **71**, kondensuoti su karbazolu, buvo susintetinti trikomponentinės ciklizacijos metu iš 4-hidroksikarbazolo **68**, aromatinių aldehydų **69** ir 2-aminoprop-1-en-1,1,3-trikarbonitrilo **70** naudojant mikrobangas, natrio etoksida ir bevandenį etanolį kaip tirpiklį (žr. 1.15 schema) [55]. Vykdamas reakciją su aldehydais, *para*- arba *orto*-padėtyje turinčiais bromo arba chloro atomus, gautų produktų išeigos siekė 76–82 %. Susintetintų junginių išeigos buvo panašios (75–85 %) ir reakciją vykdamas su aldehydais, turinčiais elektronų donorinius ir akceptorinius pakaitus, taip pat su naftaldehidu bei heteroaromatiniiais aldehydais.



R = Ph, 2-FPh, 3-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 2-BrPh, 2-MePh, 4-MePh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 4-OMePh, 2-OMePh, 4-EtPh, 2,4-Cl<sub>2</sub>Ph, 2-ClPh, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S

**1.15 schema.** Pirano[2,3-*c*]piridinių **71** sintezė

Junginių, turinčių kondensuotą benzopirano[2,3-*b*]piridino sistemą, gavimo pavyzdys yra vieno žingsnio trikomponentinė sintezė iš naftolių **72**, salicilaldehydų **73** ir malononitrilo **74** (žr. 1.16 schema) [56]. Reaguojant salicilaldehydams, turintiems elektronų donorines ir akceptorines grupes, gautų produktų išeigos buvo panašios ir siekė 80–92 %.



R = H, OH  
R<sup>1</sup> = H, OMe, OH, Br, NO<sub>2</sub>

**1.16 schema.** Benzopirano[2,3-*b*]piridinių **75** sintezė

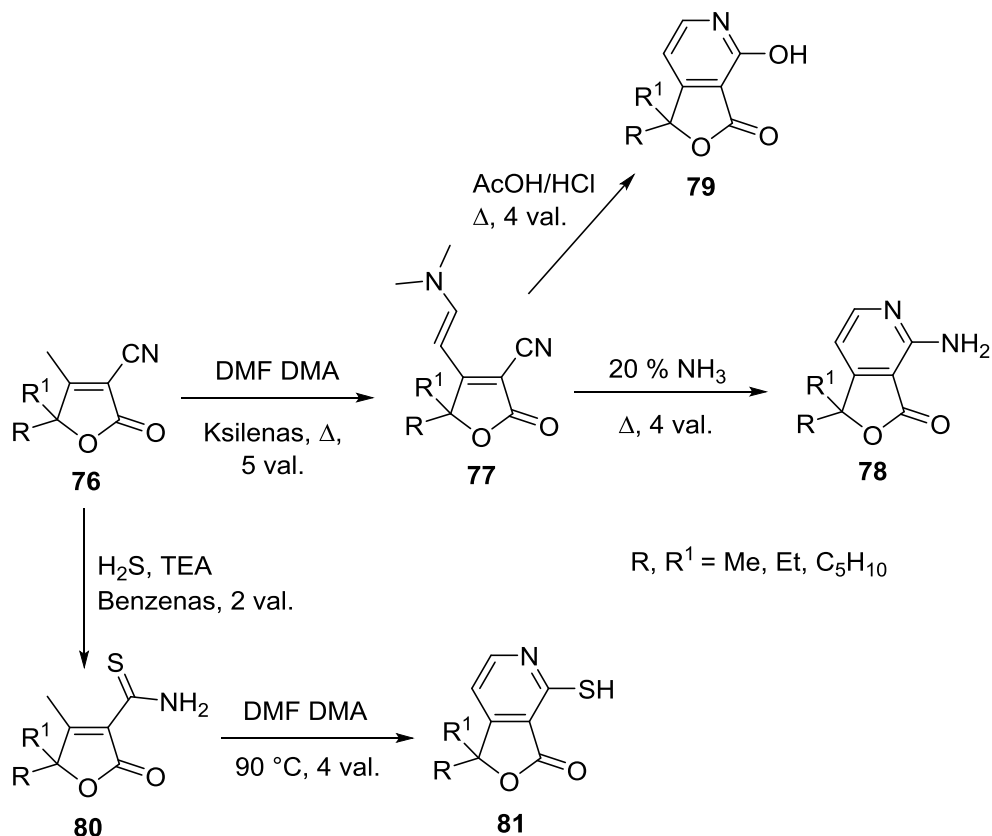
#### 1.1.4 Furo-piridinių sintezė

Furo-piridiniai yra dar viena junginių klasė, pasižyminti biologiniu aktyvumu. Ištirta, kad jie pasižymi diuretinu, antihipertenziniu, antihistamininiu [58], priešvėžiniu [59], antibakteriniu [60], [61] poveikiu. Vieni iš pagrindinių jų sintezės prekursorių yra karbonitrilai, acetilinti dariniai bei karboksilatai, turintys furano žiedą [62], [63]. Vykstant jų intramolekulinei ciklizacijai susiformuoja piridino žiedas. Furo-piridiniai gali būti gaunami ir vykstant izatinų, antrinių aminų bei alifatinių nitrilų kondensacijai [64].

Furo[3,4-*c*]piridinams **79**, ketvirtoje padėtyje turintiems hidroksigrupę, gauti buvo pasitelkta kondensacijos reakcija tarp lengvai prieinamų karbonitrilų **79**, turinčių furano žiedą, ir

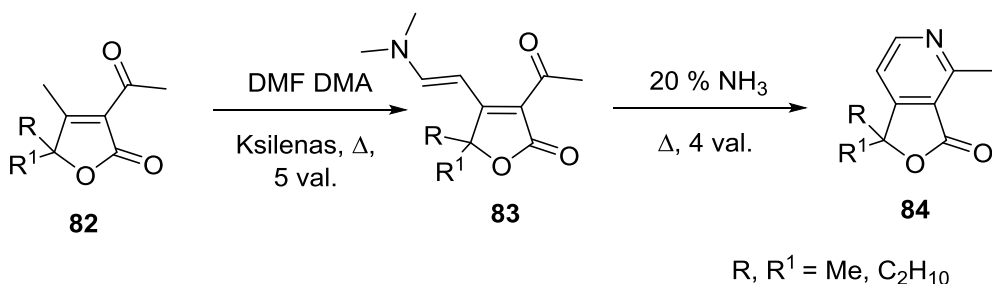
dimetilformamido dimetilacetaliu (DMF DMA) (žr. 1.17 schema) [63]. Reakcijos metu buvo gauti dimetilaminovinildariniai **77**, kuriems ciklizuojantis etano ir druskos rūgščių mišinyje (3:1) susidarė kondensuotos sistemos **79**. 4-Aminodariniai **78** buvo gauti junginį **77** veikiant 20 % amoniaku.

Karbonitrilus **76** veikiant vandenilio sulfidu ir trietilaminu buvo susintetinti 4-tiokarboksamidai **80**. Pastariesiems reaguojant su dimetilformamido dimetilacetaliu susiformavo dariniai **81**, ketvirtoje padėtyje turintys tiolio grupę.



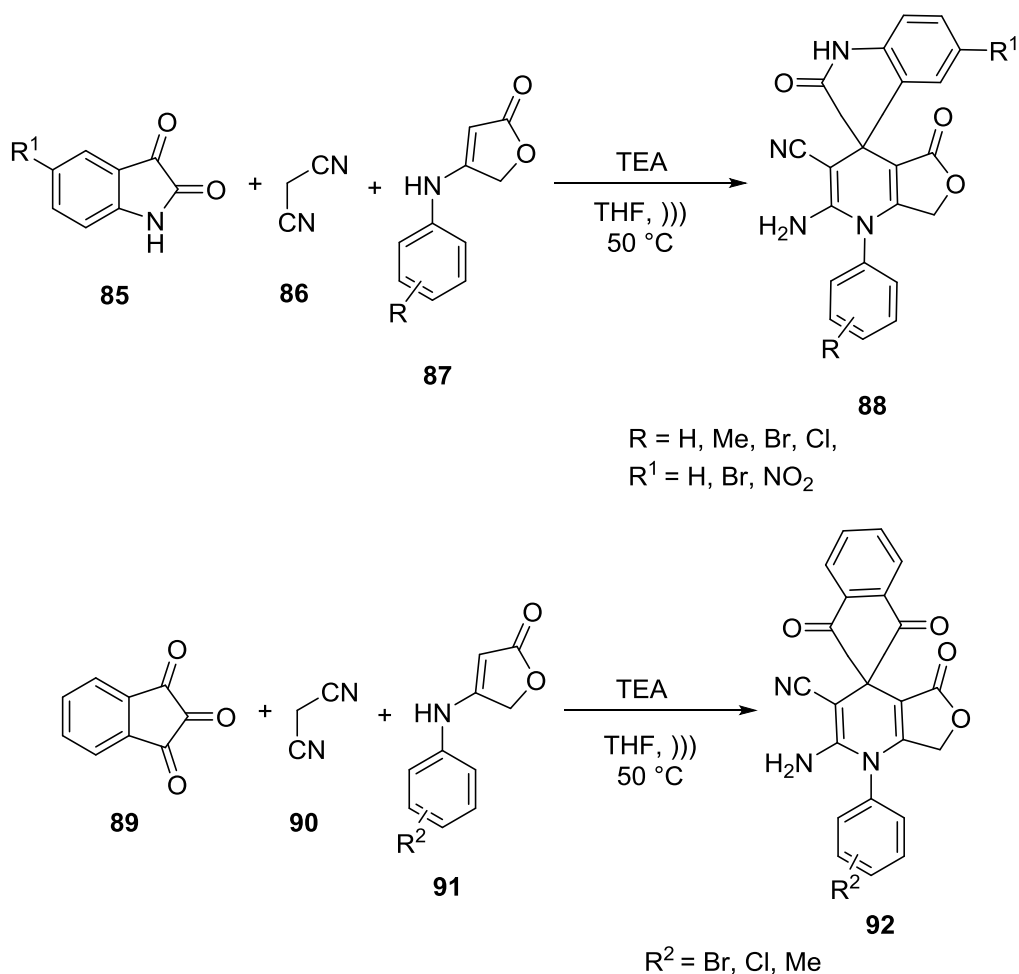
1.17 schema. Furo[3,4-*c*]piridinų **78**, **79** ir **81** sintezė

4-Metildariniai **84** buvo susintetinti iš 3-acetilfuran-2(5*H*)-onų **82**, susidarant tarpiniams dimetilaminoviniljunginiams **83**, kuriuos veikiant amoniaku vyko jų ciklizacija (žr. 1.18 schema).



1.18 schema. 4-Metilfuro[3,4-*c*]piridinų **84** sintezė

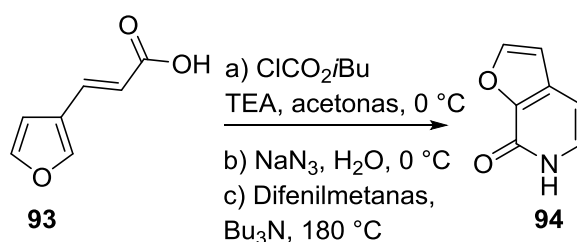
1*H*-Spiro[furo[3,4-*b*]piridino-4,3'-indolino]-3-karbonitrilų **88** gavimo multikomponentinės sintezės metu pavyzdys yra izatinų **85**, malonitrilo **86** ir anilinolaktonų **87** kondensacija (žr. 1.19 schema) [64]. Reakcijos vykdytos dalyvaujant katalitiniam kiekiui trietilamino tetrahidrofurane ir veikiant ultragarsu. Gautų produktų išeigos siekė 72–88 %. Dariniai **92** buvo susintetinti tomis pačiomis sąlygomis, vykdant reakciją tarp malonitrilo **90**, anilinolaktonų **91** ir ninhidrino **89**. Jų išeigos siekė 72–78 %.



1.19 schema. Furo[3,4-*b*]piridinų **88** ir **92** sintezė

Literatūroje pateikiama furo[2,3-*c*]piridono **94** sintezė pradiniu junginiu naudojant 3-(furan-3-il)prop-2-enoinę rūgštį **93** (žr. 1.20 schema) [65]. Iš pastarosios buvo gautas tarpinis acilchloridas, kuris toliau buvo paverstas acilazidu. Vykstant *Curtius* persigrupavimui susiformavo furo[2,3-*c*]piridonas **94**.





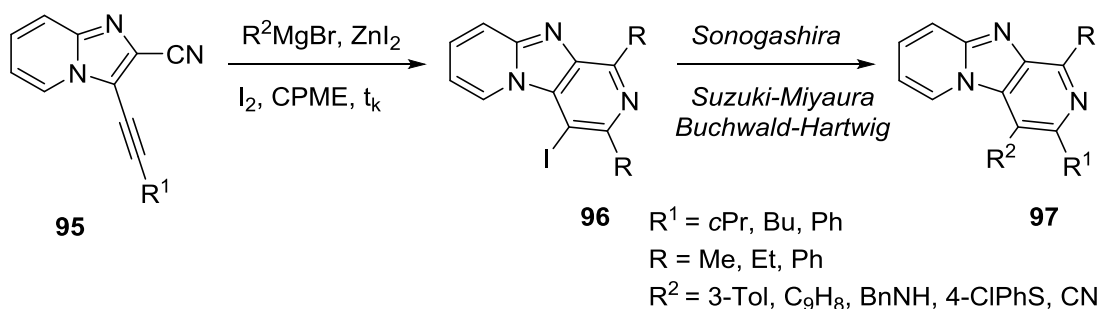
1.20 schema. Furo[2,3-*c*]piridono **94** sintezė

### 1.1.5 Imidazolo-piridinų sintezė

Žinoma, kad imidazolo-piridinai yra svarbūs mokslinėje srityje dėl jų antivirusinio [66], antigrybelinio [67], antiparazitinio [68], antihipertenzinio [69], antituberkuliozinio [70], antikvulsinio [71], priešvėžinio [72] poveikio. Šie junginiai pasižymi kinazės (JAK) inhibuojančiu aktyvumu, dėl kurio gali išgydyti autoimuninius sutrikimus, uždegimines ligas bei sumažinti transplantuotų organų atmetimus [73]. Zolpidemas ir alpidemas yra imidazolo-piridino sistemą turintys vaistai, skirti nemigos ir nervingumo gydymui [74, 75].

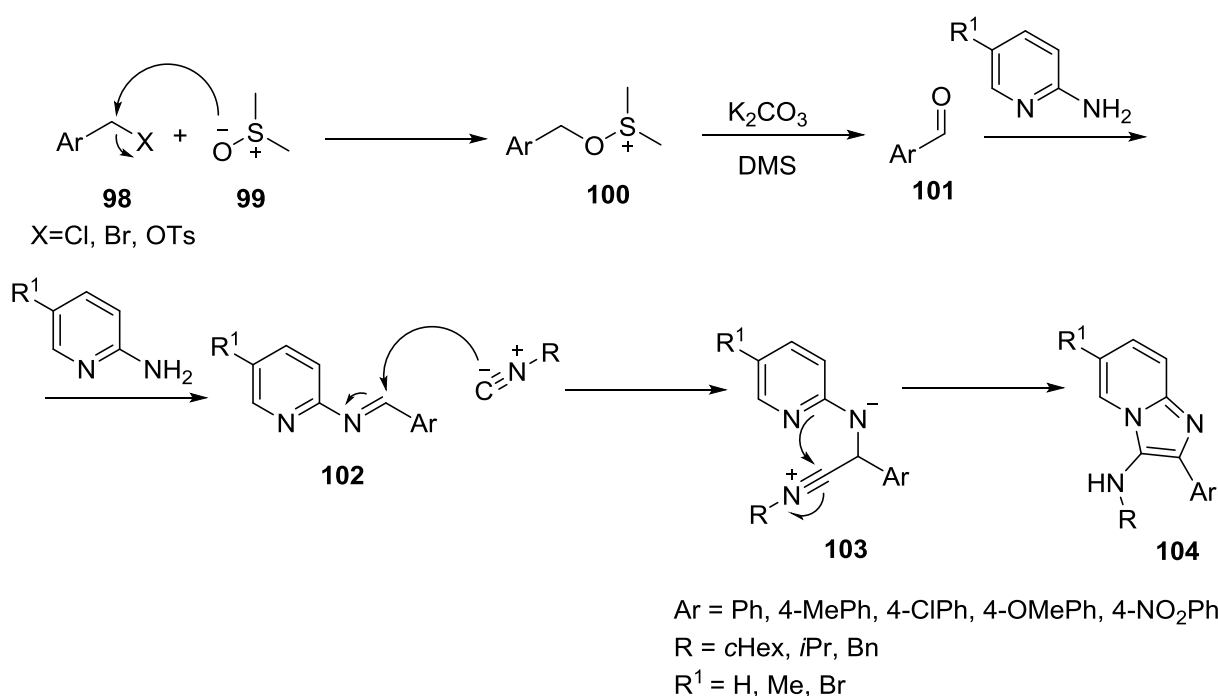
Vieni iš dažniausiai naudojamų imidazolo-piridinų sintezės metodų yra ciklokondensacijos reakcijos tarp 2-aminopiridino ir karbonilų junginių [76], 1,3-dikarbonilinių darinių [77], nitroolefinų arba alkinų [78]. Taip pat naudojama ir 6-*endo-dig* ciklizacija [79] bei kondensacijos reakcijos tarp įvairių nitrilų ir karbonilinių darinių [80].

1,3-Dipakeisti 4-jodimidazo[1,2-*a*:4,5-*c'*]dipiridinai **96** buvo gauti 6-*endo-dig* ciklizacijos metu iš 3-etinylimidazo[1,2-*a*]piridino-2-karbonitrilų **95** (žr. 1.21 schema) [79]. Reakcijoje dalyvaujant jodui, cinko jodidui ir Grinjaro reagentams metoksiciklopentane susiformavo piridino žiedas ir į ketvirtą molekulės poziciją buvo įvestas jodas. Tai buvo panaudota tolimesniam junginių funkcionalizavimui vykdant *Suzuki-Miyaura*, *Sonogashira* ir kitas metalų katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas. Mažiausia produkto išeiga buvo gauta, kai 3-etinylimidazo[1,2-*a*]piridino-2-karbonitrilo molekulėje buvo fenilgrupė. Esant alkiliniams pakaitams gautos didesnės išeigos (39–71 %).



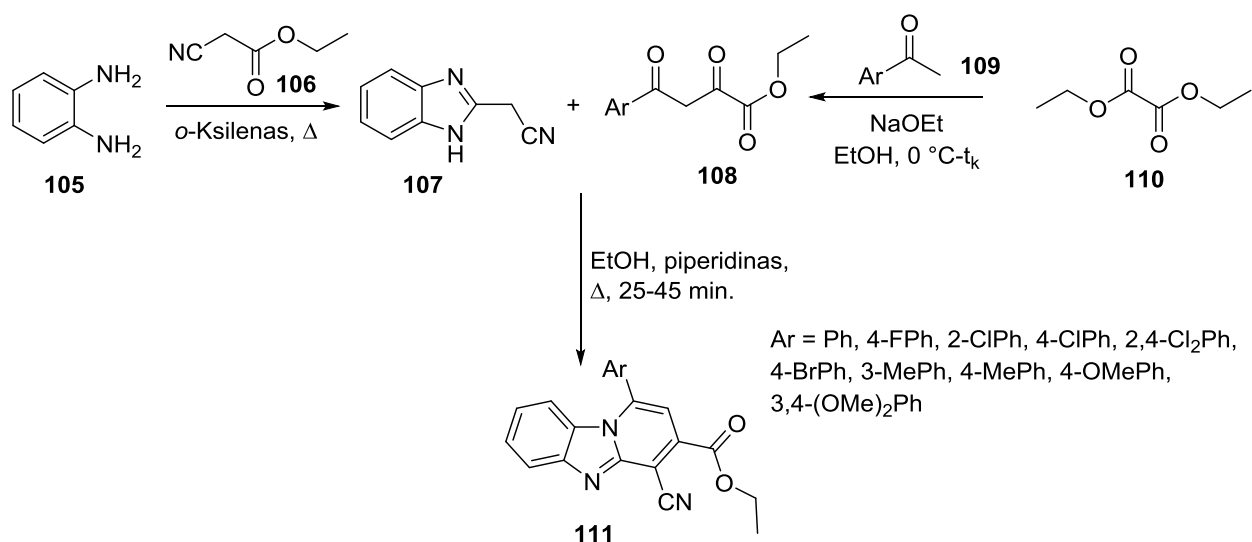
1.21 schema. Imidazo[1,2-*a*:4,5-*c'*]dipiridinų **96** ir **97** sintezė

Susintetinti imidazo[1,2-*a*]piridinus galima pradiniais junginiais naudojant benzilhalogenidus arba benziltozilatų ir vykdant *in situ* oksidacijos-ciklokondensacijos reakcijas (žr. 1.22 schema) [76]. Pirmiausia junginiams, turintiems benzilgrupę **98**, reaguojant su dimetilsulfoksidu **99** susiformuoja alkoksisulfonio jonai **100**. Pastaruosius veikiant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> baze vyksta dimetilsulfido eliminacija ir aldehydų **101** susidarymas. Pastariesiems kondensuojantis su 5-pakeistais 2-aminopiridinais gaunami tarpiniai imino dariniai **102**, kuriems prisijungus izocianidą susiformuoja izonitrilio junginiai **103**. Jų ciklizacijos metu susidarė tiksliniai produktai **104**. Gautų junginių išeigos siekė 88–96 %.



1.22 schema. Imidazo[1,2-*a*]piridinų **104** sintezė

Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]piridinams **111** susintetinti buvo panaudota dikomponentinė 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilo **107** ir etil-2,4-diokso-4-arylbutanoatų **108** kondensacijos reakcija (žr. 1.23 schema) [80]. Junginys **107** buvo gautas reaguojant *o*-fenilendiaminui **105** su etilcianoacetatu **106** *o*-ksilene, o junginys **108** – acetofenonams **109** su dietiloksalatu **110** etanolyje. Galiausiai vykdant gautų junginių kondensaciją etanolyje ir veikiant piperidinui per 25–45 minutes susidaro tiksliniai benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]piridiniai **111**.



**1.23 schema.** Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]piridinių **109** sintezė

Išanalizavus naujausius literatūros duomenis galima teigti, kad naujų heterociklų, kondensuotų su piridinu, sintezė yra ypač aktuali ir intensyviai tyrinėjama. Didelį susidomėjimą kelia platus jų biologinis aktyvumas ir galimas panaudojimas medicinoje, todėl šiame darbe bus siekiama gauti naujas kondensuotas pirazolo-piridino sistemas iš lengvai komerciškai prieinamo 1-fenil-3-pirazolidinono. Tikimasi, kad naujai susintetinti junginiai bus biologiškai aktyvūs, todėl bus tiriamos jų priešvėžinės savybės.

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

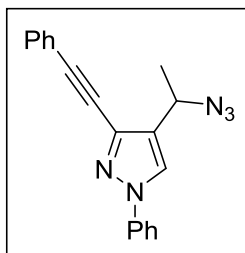
### 2.1 Tyrimams naudota aparatūra ir metodai

Medžiagų lydymosi taškai buvo nustatyti su *BUCHI M-565* aparatu ir nekoreguoti. IR spektrai užrašyti *BRUKER Tensor 27* spektrometru, mėginiai supresuoti į tabletes su KBr, banginė skalė v sugraduota  $\text{cm}^{-1}$ . BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (700 MHz – <sup>1</sup>H BMR, 176 MHz – <sup>13</sup>C BMR) ir *Bruker Avance III* spektrometru (500 MHz – <sup>1</sup>H BMR, 125 MHz – <sup>13</sup>C BMR) 25 °C temperatūroje. Cheminiai poslinkiai nustatyti standartu laikant CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H BMR  $\delta = 7,26$ ; <sup>13</sup>C BMR  $\delta = 77,0$ ). <sup>15</sup>N BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (71 MHz) standartu naudojant nitrometaną. Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant *Merck* firmos plokšteles padengtas silikageliu 60 F<sub>254</sub>. Medžiagas gryninant greitosios chromatografijos būdu, sorbentu naudotas silikagelis 60 Å *Merck*, 9385, 230–400. Masių spektrai gauti naudojant *Shimadzu LCMS 2020 SQ LC* masių

spektrometrą (EI, 70 eV). HRMS tyrimai atlikti *Bruker maXis* spektrometru. Elementinė analizė (C, H, N) atlikta su *Exeter Analytical CE-440 Elemental* analizatoriumi mikroanalizės laboratorijoje. Gautų rezultatų nuokrypis tinkamas ( $\pm 0,4$  %) lyginant su apskaičiuotais rezultatais.

## 2.2 Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas

### 4-(1-Azidoetil)-1-fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas **9a**



205 mg (0,71 mmol) alkoholio **8a** ištirpinama 2 ml DCM, sulašinama 0,14 ml (1,07 mmol) TMSA ir 0,02 ml (0,14 mmol)  $\text{BF}_3$  tirpalo eterijoje. Reakcija vykdoma argono atmosferoje kambario temperatūroje 10 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc ( $3 \times 25$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks ir EtOAc mišinį (4:1 v/v).

Išeiga: 160 mg (72 %), skysta medžiaga.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 1,70 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,87 (kv,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_3$ ); 7,34–7,36 (m, 1H, N-Ph 4-H); 7,39–7,40 (m, 3H, C-Ph 3,4,5-H); 7,48–7,51 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,62–7,63 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 7,74–7,75 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 7,94 (s, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 20,7; 52,7; 80,2; 94,0; 119,3 ( $2 \times \text{C}$ ); 122,4; 124,9; 126,7; 127,18; 128,4 ( $2 \times \text{C}$ ); 128,9; 129,5 ( $2 \times \text{C}$ ); 131,8 ( $2 \times \text{C}$ ); 135,1; 139,5.

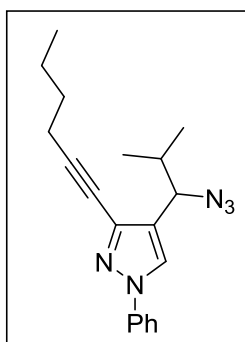
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.:  $-294,3$  ( $\text{N}_3$ );  $-163,3$  (N-1);  $-133,9$  ( $\text{N}_3$ );  $-73,6$  (N-2).

IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3146 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3055 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2985, 2936 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2102 ( $\text{N}_3$ ), 1597, 1549, 1502, 1216 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 820, 756, 688 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 314 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 314,1400; nustatyta 314,1395.

### 4-(1-Azido-2-metilpropil)-1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolas **9b**



296 mg (0,69 mmol) alkoholio **8b** ištirpinama 3 ml DCM, sulašinama 0,14 ml (1,04 mmol) TMSA ir 0,02 ml (0,14 mmol)  $\text{BF}_3$  tirpalo eterijoje. Reakcija vykdoma argono atmosferoje kambario temperatūroje 10 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc ( $3 \times 25$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis

nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks ir EtOAc mišinį (4:1 v/v).

Išga: 128 mg (58 %), skysta medžiaga.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 0,88–0,90 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0,95 (d,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,44 (seks,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,56 (p,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,05 (sept,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 4,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CHN}_3$ ); 7,21–7,23 (m, 1H, Ph 4-H); 7,36–7,38 (m, 2H, Ph 3,5-H); 7,62–7,64 (m, 2H, Ph 2,6-H); 7,77 (s, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 13,6; 18,8; 19,19; 19,3; 22,0; 30,4; 33,5; 64,0; 71,7; 95,4; 119,2 ( $2\times\text{C}$ ); 123,8; 124,9; 126,9; 129,5 ( $2\times\text{C}$ ); 136,4; 139,6.

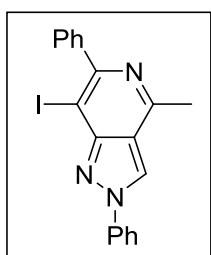
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: –291,2 ( $\text{N}_3$ ); –164,6 (N-1); –133,3 ( $\text{N}_3$ ); –75,4 (N-2).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3130, 3052 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2961, 2933, 2873 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2096 ( $\text{N}_3$ ), 1600, 1550, 1505, 1220 (C=C, C–N), 756, 727, 689 (CH=CH monopakeisto benzeno).

MS  $m/z$  (%): 322 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 322,2026; nustatyta 322,2026 .

### 2,6-Difenil-7-jod-4-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas 10a



255 mg (0,79 mmol) azido **9a** ištirpinama 8,1 ml DCM. Į reakcijos mišinį sudedama 69 mg (0,82 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  ir 1034 mg (4,07 mmol)  $\text{I}_2$ . Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 12 val. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas sočiu vandeniniu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc ( $3\times 25$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su

bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (2:1 v/v).

Išga: 238 mg (72 %),  $t_{\text{lyd}} = 186\text{--}189$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 2,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,43–7,45 (m, 1H, C-Ph 4-H); 7,48–7,51 (m, 3H, C-Ph 3,5-H; N-Ph 4-H); 7,57–7,59 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,70–7,71 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 7,97–7,98 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,74 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 22,4; 78,9; 118,9; 121,5 ( $2\times\text{C}$ ); 123,0; 128,0 ( $2\times\text{C}$ ); 128,2; 129,0; 129,8 ( $2\times\text{C}$ ); 129,9 ( $2\times\text{C}$ ); 139,9; 142,5; 153,4; 155,2; 155,47.

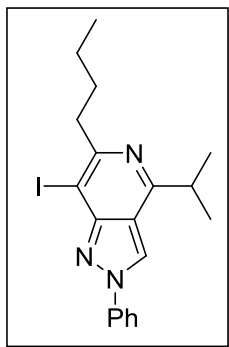
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: –147,5 (N-2); –88,5 (N-1); –80,5 (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3131, 3107 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2956 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1586, 1504, 1370, 1205 (C=C, C=N, C–N), 798, 768, 750, 696 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 412 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{IN}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 412,0305; nustatyta 412,0304.

### 6-Butil-2-fenil-4-izopropil-7-jod-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas **10b**



244 mg (0,76 mmol) azido **9b** ištirpinama 3 ml nitrometano. Į reakcijos mišinį sudedama 64 mg (0,76 mmol) NaHCO<sub>3</sub> ir 965 mg (3,8 mmol) I<sub>2</sub>. Reakcija vykdoma 100 °C temperatūroje 6 val. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas sočiu vandeniniu Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> tirpalu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (30:1 → 20:1 v/v).

Išėja: 162 mg (51 %),  $t_{lyd} = 85-88$  °C.

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 1,01 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,50 (seks,  $J = 7,0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,79 (p,  $J = 7,0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,15 (t,  $J = 10,5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,41 (sept,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7,45–7,47 (m, 1H, Ph 4-H); 7,55–7,57 (m, 2H, Ph 3,5-H); 7,94–7,95 (m, 2H, Ph 2,6-H); 8,68 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 14,1; 21,9 (2×C); 22,6; 31,5; 35,2; 40,1; 79,3; 116,6; 121,5 (2×C); 122,2; 128,7; 129,7 (2×C); 140,0; 153,9; 156,8; 163,4.

<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: -149,8 (N-2); -93,1 (N-1); -82,8 (N-5).

IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3091, 3057 (CH<sub>arom</sub>), 2963, 2926, 2862 (CH<sub>alif</sub>), 1588, 1532, 1506, 1464, 1374, 1207 (C=C, C=N, C-N), 780, 752, 679 (CH=CH monopakeisto benzeno).

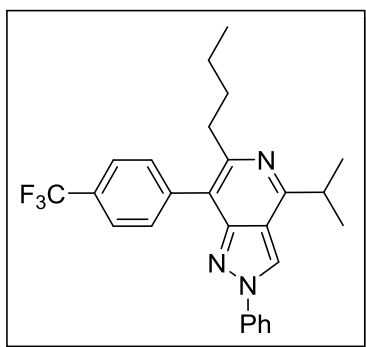
MS m/z (%): 420 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 420,0931; nustatyta 420,0929.

### *Pirazolo[4,3-*c*]piridinių **17b** ir **17c** bendras sintezės aprašymas*

82 mg (0,2 mmol) junginio **10b**, 0,3 mmol boro rūgšties, 6 mg (0,0049 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ir 32 mg (0,29 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sudedama į reakcijos kolbą ir leidžiamas argonas. Po kelių minučių į mišinį sulašinama 0,8 ml DME ir 0,3 ml vandens. Reakcija vykdoma 100 °C temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (30:1 → 20:1 v/v).

### 6-Butil-2-fenil-7-(4-(trifluormetil)fenil)-4-izopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas **17b**



Išėiga: 129 mg (87 %),  $t_{lyd} = 103-106\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 0,88 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,32 (seks,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,53 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,73–1,79 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,80 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 3,49 (sept,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,41–7,43 (m, 1H, N-Ph 4-H); 7,50–7,52 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,68–7,69 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 7,76–7,77

(m, 2H, C-Ph 3,5-H); 7,85–7,86 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,59 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 14,1; 21,9 ( $2\times\text{C}$ ); 22,6; 32,4; 34,4; 36,0; 117,1; 119,2; 121,2; 121,4 ( $2\times\text{C}$ ); 124,8; 125,1 ( $^3J = 3,52$  Hz, C-Ph C-3,5); 128,43; 129,3 ( $^1J = 32,56$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 129,6 ( $2\times\text{C}$ ); 130,9 ( $2\times\text{C}$ ); 140,2; 140,5; 151,6; 152,0; 163,4.

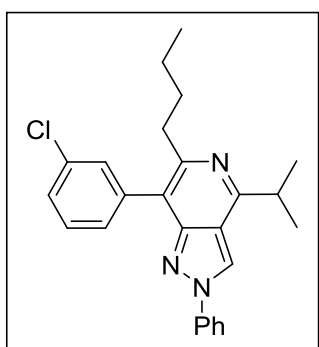
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.:  $-148,3$  (N-2);  $-99,5$  (N-1);  $-84,7$  (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3142, 3046 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2961, 2929, 2872, 2859 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1617, 1596, 1589, 1506, 1325, 1128 (C=C, C=N, C-N, C-F), 835, 764, 755, 692 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 438 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 438,2152; nustatyta 438,2152.

### 6-Butil-7-(3-chlorfenil)-2-fenil-4-izopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas **17c**



Išėiga: 129 mg (94 %), skysta medžiaga.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 0,88 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,32 (seks,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,53 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,74 (p,  $J = 10,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,79 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 3,48–3,52 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,39–7,44 (m, 4H); 7,50–7,52 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,56 (m, 1H); 7,86–7,87 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,59 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 14,0; 21,9 ( $2\times\text{C}$ ); 22,6; 32,4; 34,3; 36,0; 117,0; 121,2; 121,4 ( $2\times\text{C}$ ); 127,4; 128,4; 128,8 ( $2\times\text{C}$ ); 129,4 ( $2\times\text{C}$ ); 129,6 ( $2\times\text{C}$ ); 130,5; 133,9; 138,4; 140,2; 152,1; 163,2.

$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.:  $-148,2$  (N-2);  $-99,2$  (N-1);  $-85,4$  (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3120, 3062 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2960, 2927, 2870, 2859 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1597, 1588, 1551, 1501, 1465, 1376 (C=C, C=N, C-N), 785, 757, 716, 686 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų).

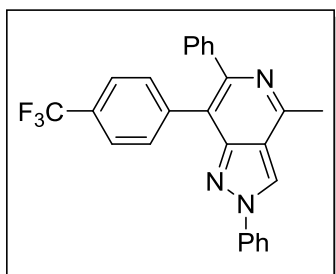
MS  $m/z$  (%): 404 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 405 ( $[\text{M}+2]^+$ , 33).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 404,1888; nustatyta 404,1889.

## Pirazolo[4,3-*c*]piridinių **17d-h** bendras sintezės aprašymas

141 mg (0,34 mmol) junginio **10a**, 0,51 mmol boro rūgšties, 10 mg (0,0085 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ir 55 mg (0,51 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sudedama į reakcijos kolbą ir leidžiamas argonas. Po kelių minučių į mišinį sulašinama 1,4 ml DME ir 0,53 ml vandens. Reakcija vykdoma 100 °C temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (3:1 v/v).

### 2,6-Difenil-7-(4-(trifluormetil)fenil)-4-metil-2H-pirazolo[4,3-*c*]piridinas **17d**



Išėiga: 136 mg (93 %),  $t_{lyd} = 185-188$  °C.

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,24 (m, 3H); 7,33–7,36 (m, 3H); 7,43–7,45 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,47–7,48 (m, 2H); 7,51–7,52 (m, 2H); 7,81–7,82 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,58 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 23,2; 119,4; 120,1; 121,7 (2×C); 121,9; 124,9 (<sup>3</sup>J = 3,52 Hz; C-Ph 3,5-C); 125,2; 127,5; 128,1 (2×C); 128,7 (<sup>1</sup>J = 32,56 Hz, CF<sub>3</sub>); 128,9; 129,7 (2×C); 130,7 (2×C); 131,6 (2×C); 140,0; 140,1; 140,4; 149,9; 151,2; 155,3.

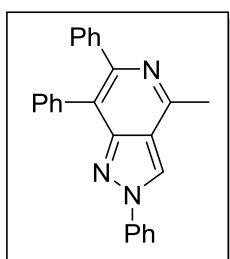
<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: -146,2 (N-2); -96,7 (N-1); -82,0 (N-5).

IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3157, 3050 (CH<sub>arom</sub>), 2922, 2852 (CH<sub>alif</sub>), 1589, 1509, 1326, 1115 (C=C, C=N, C-N, C-F), 756, 701, 661 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų).

MS m/z (%): 430 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 430,1526; nustatyta 430,1527.

### 2,6,7-Trifenil-4-metil-2H-pirazolo[4,3-*c*]piridinas **17e**



Išėiga: 116 mg (94 %),  $t_{lyd} = 202-205$  °C.

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 2,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,22–7,26 (m, 3H); 7,28–7,30 (m, 1H); 7,32–7,35 (m, 2H); 7,44–7,49 (m, 5H); 7,52–7,55 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,92–7,93 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,63 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 22,8; 120,0; 121,2; 121,4 (2×C); 122,0; 127,1; 127,3; 127,7; 127,9 (2×C); 128,0 (2×C); 128,6; 129,6 (2×C); 130,6 (2×C); 131,2 (2×C); 135,7; 140,1; 148,9; 151,5; 154,5.

<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: -145,9 (N-2); -95,0 (N-1); -88,2 (N-5).

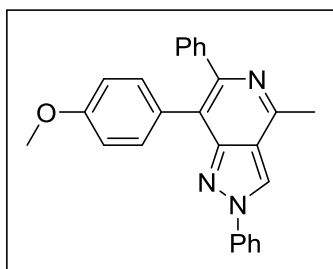


IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3137, 3061 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2916 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1588, 1545, 1505, 1476, 1371 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 762, 700, 661 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 362 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 362,1652 ; nustatyta 362,1650 .

### 2,6-Difenil-4-metil-7-(4-metoksifenil)-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas 17f



Išeiga: 118 mg (89 %),  $t_{\text{lyd}} = 157-161$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 2,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,88–6,89 (m, 2H); 7,23–7,25 (m, 1H); 7,27–7,30 (m, 2H); 7,42–7,45 (m, 3H); 7,49–7,50 (m, 2H); 7,52–7,54 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,92–7,93 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,61 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 23,2; 55,2; 113,5 ( $2\times\text{C}$ ); 120,1; 120,4; 121,3 ( $2\times\text{C}$ ); 121,6; 127,0; 127,9 ( $2\times\text{C}$ ); 128,2; 128,5; 129,6 ( $2\times\text{C}$ ); 130,6 ( $2\times\text{C}$ ); 132,4 ( $2\times\text{C}$ ); 140,2; 141,2; 149,1; 151,7; 154,0; 158,7.

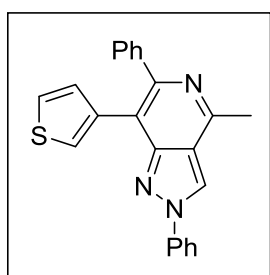
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: -146,8 (N-2); -95,6 (N-1); -81,5 (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 3012 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2951, 2834, 2903, 2831 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1607, 1598, 1588, 1507, 1247 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 1075, 1038 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 755, 728, 701, 685 ( $\text{CH}=\text{CH}$  mono- ir dipakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 392 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 392,1757 ; nustatyta 392,1759.

### 2,6-Difenil-4-metil-7-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas 17g



Išeiga: 123 mg (98 %),  $t_{\text{lyd}} = 191-194$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 2,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,05–7,06 (m, 1H); 7,21–7,22 (m, 1H); 7,30–7,32 (m, 1H); 7,34–7,36 (m, 2H); 7,45–7,47 (m, 1H, N-Ph 4-H); 7,52–7,53 (m, 2H); 7,55–7,57 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,66–7,67 (m, 1H); 7,96–7,97 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,62 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 23,1; 115,7; 120,1; 121,2 ( $2\times\text{C}$ ); 121,7; 123,9; 126,1; 127,4; 128,1 ( $2\times\text{C}$ ); 128,5; 129,7 ( $2\times\text{C}$ ); 130,0; 130,2 ( $2\times\text{C}$ ); 135,5; 140,1; 141,5; 149,5; 151,2; 154,0.

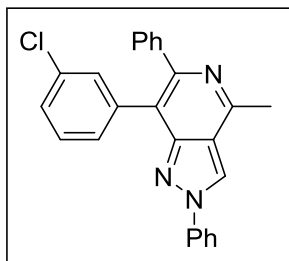
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: -146,9 (N-2); -95,8 (N-1); -82,0 (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3141, 3109, 3058, 3044 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2948, 2928, 2908, 2840 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1597, 1588, 1549, 1506, 1227, 1205 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 783, 752, 701, 665 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 368 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 368,1216; nustatyta 368,1218.

### 7-(3-Chlorfenil)-2,6-difenil-4-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridinas 17h



Išėiga: 130 mg (97 %), t<sub>lyd</sub> = 199–204 °C.

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 2,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,22–7,24 (m, 1H); 7,25–7,31 (m, 5H); 7,44–7,47 (m, 3H); 7,54–7,57 (m, 3H); 7,93–7,94 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,64 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 23,2; 119,4; 120,1; 121,3 (2×C); 121,8; 127,2; 127,4; 128,0 (2×C); 128,6; 129,2; 129,5; 129,7 (2×C); 130,6 (2×C); 131,2; 133,7; 138,0; 140,1; 140,5; 149,7; 151,2; 155,0.

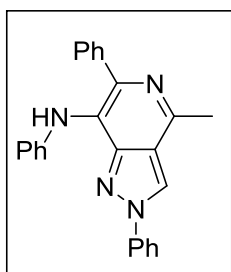
<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: -146,4 (N-2); -99,5 (N-1); -82,1 (N-5).

IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3137, 3062, 3027 (CH<sub>arom</sub>), 2928, 2908, 2841 (CH<sub>alif</sub>), 1587, 1547, 1402, 1353 (C=C, C=N, C-N), 787, 755, 697, 686 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų).

MS m/z (%): 396 ([M+1]<sup>+</sup>, 100), 397 ([M+2]<sup>+</sup>, 32).

HRMS (ESI) C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 396,1262; nustatyta 396,1263.

### N-2,6-Trifenil-4-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-aminas 18a



101 mg (0,25 mmol) junginio **10a** ištirpinama 5 ml absoliutaus dioksano. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,03 ml (0,27 mmol) anilino, sudedama 36 mg (0,38 mmol) NaOtBu, 0,3 mol % SPhos ir 0,1 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>. Reakcija vykdoma argono atmosferoje tirpiklio virimo temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (3:1 v/v).

Išėiga: 61 mg (65 %), t<sub>lyd</sub> = 165–169 °C.

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 2,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5,94 (s, 1H, NH); 6,80–6,83 (m, 3H); 7,12–7,15 (m, 2H); 7,26–7,28 (m, 1H); 7,34–7,37 (m, 2H); 7,40–7,42 (m, 1H); 7,49–7,52 (m, 2H); 7,72–7,73 (m, 2H); 7,86–7,87 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,55 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 22,7; 116,8 (2×C); 120,0; 121,0 (3×C); 121,8; 122,3; 127,6; 128,5 (5×C); 128,9 (2×C); 129,6 (2×C); 138,9; 139,9; 141,4; 144,3; 147,9; 150,3.

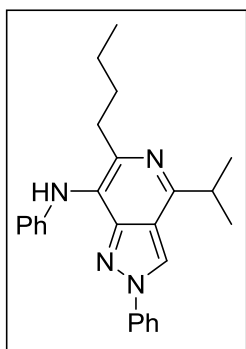
<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: -285,3 (NH); -160,2 (N-1); -148,3 (N-2); -82,2 (N-5).

IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3387 (N–H), 3031, 3051 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2985, 2914, 2850 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1598, 1511, 1499, 1310 (C=C, C=N, C–N), 760, 747, 696 (CH=CH mono- ir dipakeistų benzenų).

MS m/z (%): 377 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 377,1761; nustatyta 377,1763.

### 6-Butil-N,2-difenil-4-izopropil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-aminas **18b**



81 mg (0,19 mmol) junginio **10b** ištirpinama 3 ml absoliutaus dioksano. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,02 ml (0,21 mmol) anilino, sudedama 27 mg (0,29 mmol)  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ , 0,3 mol % SPhos ir 0,1 mol %  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Reakcija vykdoma argono atmosferoje tirpiklio virimo temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc ( $3 \times 25$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (20:1  $\rightarrow$  10:1 v/v).

Išėja: 71 mg (97 %),  $t_{\text{lyd}} = 109\text{--}112$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 0,91 (t,  $J = 10,5$  Hz; 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,36 (seks,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,52 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,79 (p,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,82 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ); 3,46 (sept,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,87 (s, 1H, NH); 6,81–6,82 (m, 2H, NH-Ph 2,6-H); 6,83–6,85 (m, 1H); 7,22–7,24 (m, 2H, NH-Ph 3,5-H); 7,41–7,43 (m, 1H); 7,51–7,53 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,87–7,88 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,55 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 14,1; 22,0 ( $2 \times \text{C}$ ); 22,6; 31,1; 33,1; 35,9; 115,3 ( $2 \times \text{C}$ ); 118,4; 119,1; 120,8; 121,3 ( $2 \times \text{C}$ ); 121,4; 128,4; 128,9 ( $2 \times \text{C}$ ); 129,6 ( $2 \times \text{C}$ ); 140,2; 146,1; 148,2; 149,7; 159,8.

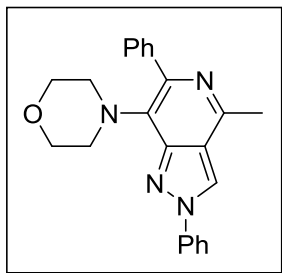
$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.:  $-279,1$  (NH);  $-150,0$  (N-2);  $-103,3$  (N-1);  $-82,7$  (N-5).

IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3319 (N–H), 3053 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2959, 2927, 2858 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1599, 1517, 1497, 1311 (C=C, C=N, C–N), 756, 747, 690 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 385 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 385,2387; nustatyta 385,2386.

#### 4-(2,6-Difenil-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-7-il)morfolinas **18c**



108 mg (0,26 mmol) junginio **10a** ištirpinama 5,2 ml absoliutaus dioksano. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,03 ml (0,29 mmol) morfolino, sudedama 38 mg (0,39 mmol) NaOtBu, 0,3 mol % SPhos ir 0,1 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>. Reakcija vykdoma argono atmosferoje tirpiklio virimo temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (3:1 v/v).

Išga: 41 mg (43 %),  $t_{lyd} = 146\text{--}149\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 2,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 3,75 (t,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 7,34–7,36 (m, 1H, C-Ph 4-H); 7,45–7,49 (m, 3H, N-Ph 4-H, C-Ph 3,5-H); 7,58–7,60 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,82–7,83 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 7,99–8,00 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,62 (s, 1H, 3-H).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: 22,5; 51,6 (2×C); 67,5 (2×C); 121,0 (2×C); 121,6; 121,8; 127,4; 128,0 (2×C); 128,6; 129,7 (2×C); 129,8 (2×C); 138,0; 132,0; 140,0; 143,4; 149,2; 150,2.

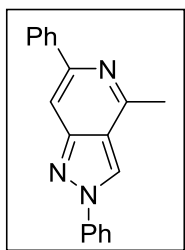
<sup>15</sup>N BMR (71 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ m.d.: –254,4 (N≡); –148,1 (N-2); –97,0 (N-1); –90,7 (N-5).

IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3678 (N≡), 3144, 3054 (CH<sub>arom</sub>), 2954, 2909, 2856, 2803 (CH<sub>alif</sub>), 1598, 1514, 1485, 1401, 1331 (C=C, C=N, C–N), 1262, 1189, 1108, 1050 (C–O), 801, 757, 691 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS m/z (%): 371 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 371,1866; nustatyta 371,1867.

#### 2,6-Difenil-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas **18d**



100 mg (0,24 mmol) junginio **10a** ištirpinama 5 ml absoliutaus dioksano. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,03 ml (0,26 mmol) piperidino, sudedama 35 mg (0,36 mmol) NaOtBu, 0,3 mol % SPhos ir 0,1 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>. Reakcija vykdoma argono atmosferoje tirpiklio virimo temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (3:1 v/v).

Išga: 45 mg (66 %),  $t_{lyd} = 161\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 2,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,39 (m, 1H, C-Ph 4-H); 7,45 (m, 1H, N-Ph 4-H); 7,49 (m, 2H, C-Ph 3,5-H); 7,56 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,85 (s, 1H, 7-H); 7,92 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,08 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 8,53 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 23,3; 104,9; 119,8; 121,1 (2 $\times$ C); 121,6; 127,1 (2 $\times$ C); 128,6; 128,2; 128,6 (2 $\times$ C); 129,7 (2 $\times$ C); 140,0; 140,1; 151,2; 152,0; 155,8.

$^{15}\text{N}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: -148,2 (N-2); -88,9 (N-5); -75,8 (N-1).

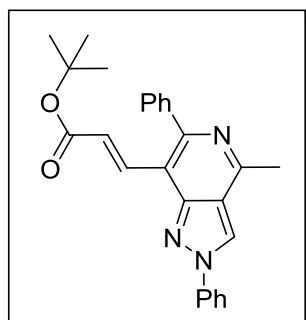
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3048 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 1611, 1594 (C=C, C-N), 772, 745, 696 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 286 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

Paskaičiuota:  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3 \times 0,6\text{H}_2\text{O}$ : C, 77,06; H, 5,51; N, 14,19.

Rasta: C, 76,77; H, 5,39; N, 14,39.

### *Tert*-butil-(*E*)-3-(2,6-difenil-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-7-il)akrilatas **21**



92 mg (0,22 mmol) junginio **10a** ištirpinama 1 ml DMF. Į tirpalą sulašinama 0,05 ml (0,33 mmol) trietilamino, 0,07 ml (0,44 mmol) *tert*-butilakrilato ir įdedama 16 mg (0,022 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . Į reakcijos mišinį nuolat leidžiamas argonas. Reakcija vykdoma 120 °C temperatūroje 10 min. Pasibaigus reakcijai mišinys atskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas EtOAc (3 $\times$ 25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant DCM ir acetono mišinį (30:1 v/v).

Išga: 51 mg (56 %),  $t_{\text{lyd}} = 176\text{--}180$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 1,53 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,43–7,45 (m, 1H); 7,49–7,52 (m, 3H, N-Ph 4-H, C-Ph 3,5-H); 7,58–7,61 (m, 2H, N-Ph 3,5-H); 7,62–7,63 (m, 2H, C-Ph 2,6-H); 7,65 (d,  $J = 14$  Hz, 1H,  $\text{COOCH}=\text{}$ ); 7,87 (d,  $J = 14$  Hz, 1H,  $\text{COOCHCH}=\text{}$ ); 8,00–8,01 (m, 2H, N-Ph 2,6-H); 8,64 (s, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 23,3; 28,3 (3 $\times$ C); 80,1; 114,4; 120,4; 121,2 (2 $\times$ C); 122,0; 125,2; 128,2 (2 $\times$ C); 128,3; 128,8; 129,8 (2 $\times$ C); 130,5 (2 $\times$ C); 138,6; 139,9; 149,8; 155,1; 156,6; 167,2.

$^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: -146,6 (N-2); -95,4 (N-1); -83,0 (N-5).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3126, 3047 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2975, 2929 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1682, 1585, 1544, 1479, 1272 (C=C, C=N, C-N), 1166 (C-O), 754, 699 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS  $m/z$  (%): 412 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

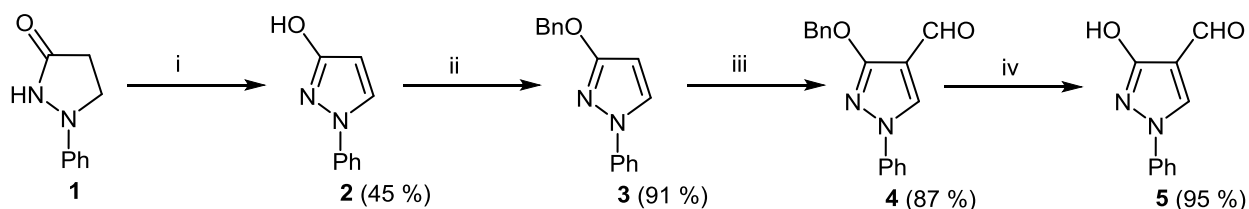
HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) apskaičiuota 412,2020; nustatyta 412,2021.

### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1 1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido sintezė

Kondensuotų pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemų sintezės pirmtaku pasirinktas 1-fenil-3-pirazolidinonas **1**, iš kurio pirmiausia buvo numatyta susintetinti 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidą **5**. Toliau buvo siekiama iš pastarojo gauti 1-fenil-4-formil-1*H*-pirazol-3-iltrifluormetansulfonata **6** ir panaudoti jį *Sonogashira* reakcijoje, susidarant trigubą ryšį turintiems dariniams **7a,b**. Galiausiai buvo numatyta įvykdyti alkoholių **8a,b** ir azido-alkinų **9a,b** sintezę bei gauti kondensuotus junginius **10a,b**.

Sintezė pradėta 1-fenil-3-pirazolidinono **1** oksidacija, kurios metu buvo gautas 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas **2** (žr. 3.1 schema). Pagal literatūroje pateiktą metodiką [81] 1-fenil-3-pirazolidinonas **1** buvo ištirpintas etanolyje ir į gautą tirpalą iš lėto lašinamas geležies trichlorido rūgštinis tirpalas. Reakcija buvo vykdoma tol, kol nusistovėjo pusiausvyra ir oksidacijos produkto **2** išeiga siekė 45 %. Junginio **2** FT-IR spektre ties 3147 cm<sup>-1</sup> yra būdinga hidroksigrupės absorbcijos juosta, o <sup>1</sup>H BMR spektre ties 10,21 m.d. stebimas šios grupės protono singletas.



*Reakcijų sąlygos:* i: FeCl<sub>3</sub>, HCl, EtOH, Δ, 2 val.; ii: NaH, BnCl, DMF, Ar, 60 °C, 10 min.; iii: POCl<sub>3</sub>, DMF, 70 °C, 20 min.; iv: TFA, toluenas, t<sub>k</sub>, 12 val.

#### 3.1 schema. 1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido **5** sintezė

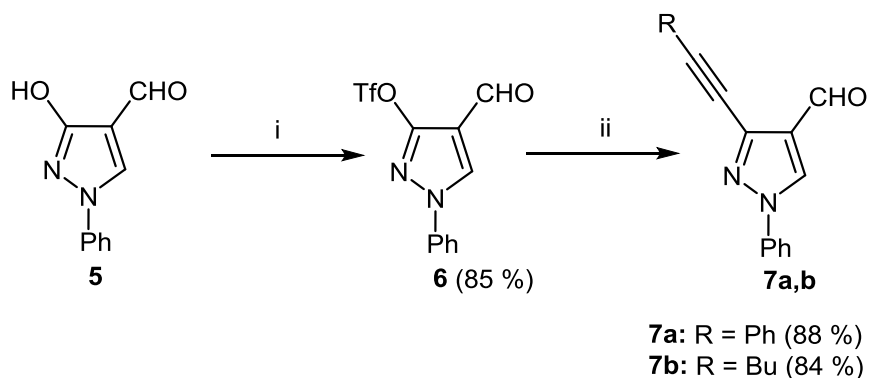
Kitame sintezės etape siekiant apsaugoti hidroksigrupę nuo nepageidaujamo pakeitimo halogenu formilinimo metu, ji buvo pakeista benziloksi grupe. Sintezė atlikta naudojantis literatūroje pateikta metodika [82]. 1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas **2** buvo ištirpintas absoliučiam dimetilformamide ir į gautą tirpalą leidžiant argono dujas nedideliais kiekiais buvo dedamas natrio hidridas, kuris atplėšė hidroksigrupės protoną. Tada į reakcijos mišinį sulašinus benzilchloridą po 10 minučių kaitinimo 60 °C temperatūroje susidarė produktas **3**. Jo <sup>1</sup>H BMR spektre matomas benzilgrupei priklausančios CH<sub>2</sub> grupės dviejų protonų signalas ties 5,34 m.d. ir 4-oje bei 5-oje pirazolo žiedo padėtyje esančių protonų dubletai atitinkamai ties 5,94 m.d. (*J* =

2,7 Hz) ir 7,75 m.d. ( $J = 2,7$  Hz). Junginio aromatinės dalies signalai yra nuo 7,22 m.d. iki 7,63 m.d.

Toliau siekiant į ketvirtą pirazolo žiedo padėtį įjungti formilgrupę, buvo vykdoma *Vilsmeier-Haack* reakcija pagal literatūroje pateiktą sintezės aprašymą [82]. Fosforo oksichloridui reaguojant su dimetilformamidu 0 °C temperatūroje susidarė aktyvus *Vilsmeier-Haack* kompleksas, kurį veikiant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolu **3** susiformavo formilgrupę turintis junginys **4**. Šio darinio <sup>1</sup>H BMR spektre ties 9,89 m.d. matomas būdingas formilgrupės protono singletas. 1-Fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas **5** buvo gautas junginį **4** veikiant trifluoroacto rūgštimi toluene remiantis literatūroje pateikta metodika [82]. Benzilgrupės atskilimą įrodo junginio **5** <sup>1</sup>H BMR spektre esančios hidroksigrupės protono singletas ties 11,51 m.d.

### 3.2 1-Fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido ir 1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido sintezė

Šiame sintezės etape buvo siekiama į 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido **5** struktūrą įjungti trigubą ryšį, kuris vėliau ciklizacijos reakcijos metu suformuotą kondensuotą pirazolo-piridino sistemą (žr. 3.2 schema). Tam tikslui pagal literatūroje pateiktas sąlygas junginį **5** veikiant trifluormetansulfonanhidridu ir trietilaminu buvo atliktas hidroksigrupės pakeitimas trifluormetansulfoksigrube ir gautas junginys **6** [82]. Pastarojo triflato grupę Pd-katalizuojamų kryžminio jungimo reakcijų metu elgiasi kaip pseudohalogenidas, todėl junginys **6** buvo panaudotas *Sonogashira* reakcijoje, kurios metodika yra pateikta literatūroje [83]. Reakcijos metu naudojant trigubą ryšį turinčius junginius fenilaceteną arba 1-heksiną, trietilamino bazę, CuI kokatalizatorių ir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> katalizatorių buvo gauti du skirtingi karbaldehidai **7a** ir **7b**.



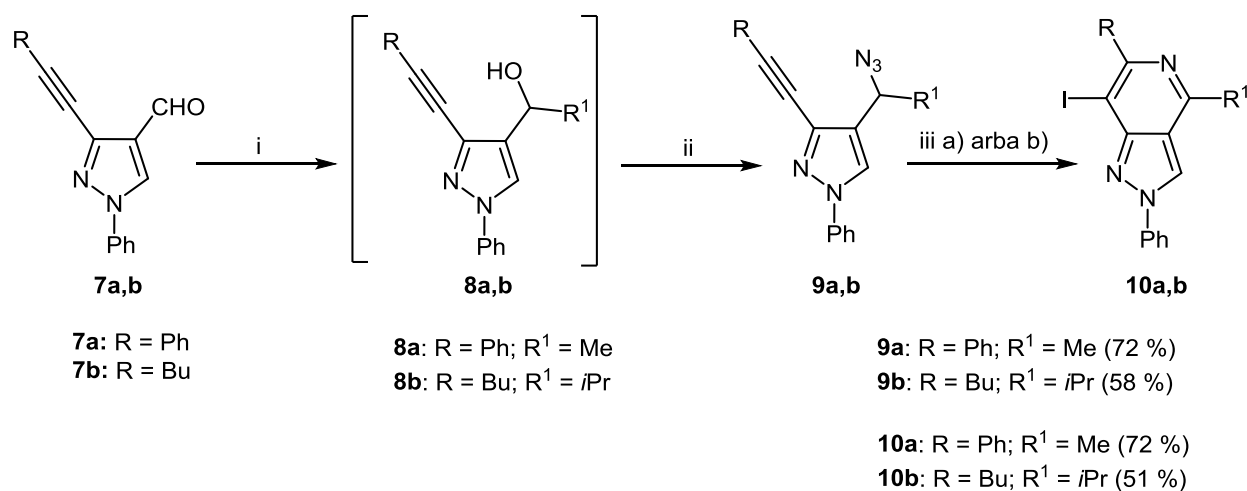
*Reakcijų sąlygos:* i: Tf<sub>2</sub>O, TEA, DCM, t<sub>k</sub>, 10 min.; ii: Fenilacetenas arba 1-heksinas, TEA, CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, Ar, 65 °C, 15 min.

**3.2 schema.** Karbaldehidų **7a** ir **7b** sintezė

### 3.3 Pirazolo[4,3-*c*]piridinių sintezė

2,6-Difenil-7-jod-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino **10a** ir 6-butil-2-fenil-4-izopropil-7-jod-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino **10b** sintezė iš karbaldehydų **7a** ir **7b** buvo vykdoma per tris etapus (žr. 3.3 schema). Pirmiausia buvo gauti alkoholiai **8a** ir **8b**, kurių hidroksigrupę pakeitus azido grupe buvo susintetinti azido-alkinai **9a** ir **9b**. Pastariesiems dalyvaujant elektrofilinės ciklizacijos reakcijoje susidarė kondensuotos dviejų heterociklų sistemos **10a** ir **10b**.

Junginių **8a** ir **8b** sintezei buvo panaudota Grinjaro reakcija, kurios metodika aprašyta literatūroje [84]. Karbaldehydus **7a** ir **7b** ištirpinus absoliučiaje tetrahidrofurane ir veikiant metilmagnio bromidu bei izopropilmagnio chloridu kambario temperatūroje susiformavo alkoholiai **8a** ir **8b** (žr. 3.3 schema). Grinjaro reagentai yra jautrūs drėgmei ir orui, todėl reakcijos buvo atliekamos argono atmosferoje ir sausame tirpiklyje.



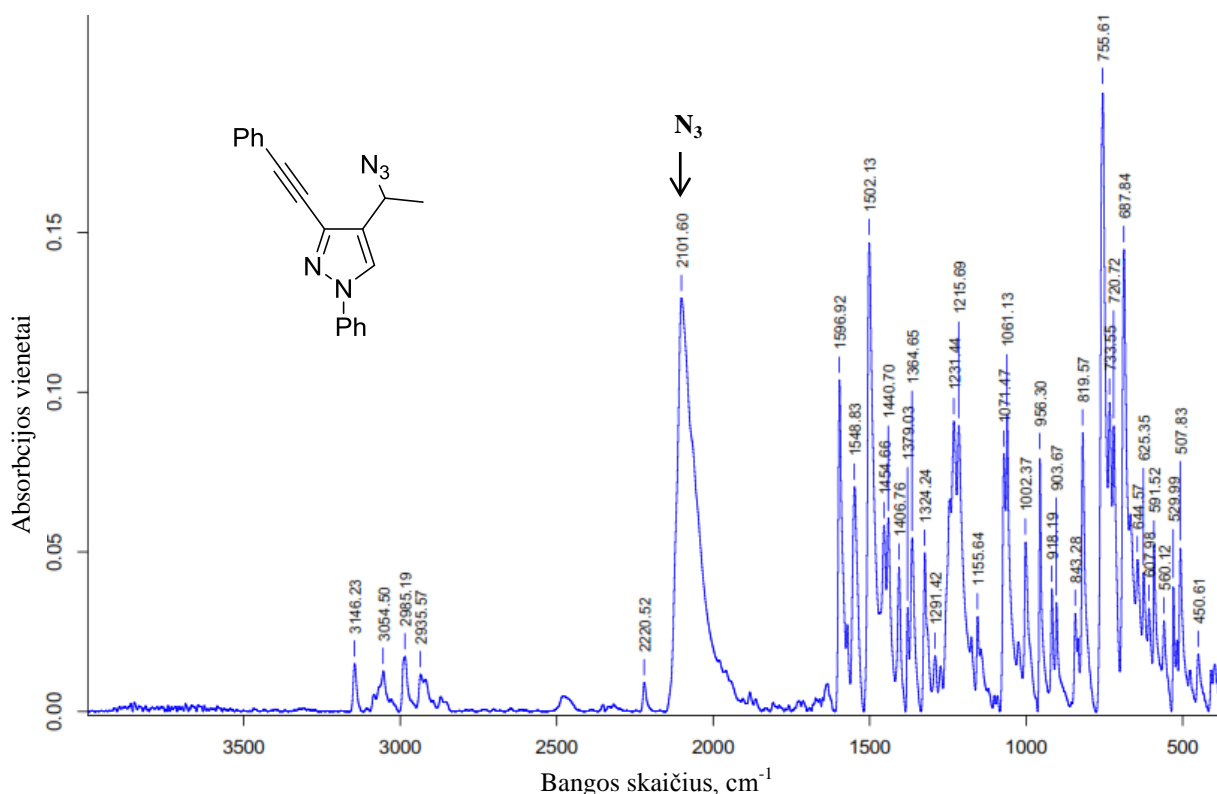
*Reakcijų sąlygos:* i: R<sup>1</sup>MgX, THF (abs.), Ar, t<sub>k</sub>, 10 min.; ii: TMSA, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, DCM, Ar, t<sub>k</sub>, 10 min.; iii: a) NaHCO<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, DCM (0,1 M), t<sub>k</sub>, 12 val. (**10a**); b) NaHCO<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 100 °C, 6 val. (**10b**).

#### 3.3 schema. Pirazolo[4,3-*c*]piridinių **10a** ir **10b** sintezė

Ankstesni tyrimai [85] parodė, jog tokio tipo alkoholiai yra nestabilūs, todėl iš karto po jų ekstrakcijos, nevykdant gryninimo kolonėlinės chromatografijos būdu, buvo atliktas azido-alkinų gavimas. Literatūroje aptariama nemažai azidų sintezės iš alkoholių metodų. Keletas tokių yra Mitsunobu tipo pakeitimas [86], halogeninimas-azidinimas [87], reakcijos, kuriose naudojami tarpiniai fosfinito dariniai [88], 2-azido-1,3-dimetilimidazolino heksafluorfosfatas [89], *N*-(*p*-toluensulfonil)imidazolas [90], *N*-metil-2-pirolidonio hidrosulfatas [91], jodas, trifenilfosfinas, imidazolas ir natrio azidas [92] bei TMSA [93].

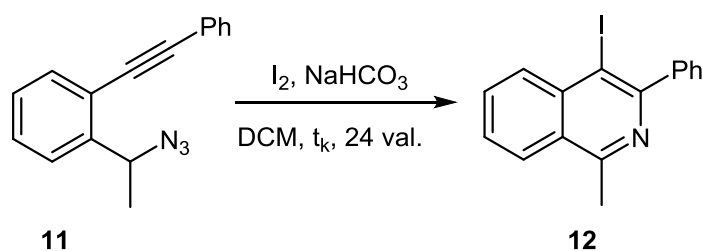


Šiame darbe buvo naudojama reakcija su trimetilsililazidu, nes su tokio tipo alkoholiais kaip **8a** ir **8b** ji vyksta greitai ir selektyviai [85]. Junginius **8a** ir **8b** ištirpinus dichlormetane į reakcijos mišinį buvo sulašintas trimetilsililazidas bei katalitinis kiekis boro trifluorido tirpalo eteryje. Reakcijos produktai **9a** ir **9b** susidarė po maždaug 10 minučių. Sintezė vykdyta inertinėje argono aplinkoje tam, kad boro trifluorido neveiktų drėgmė ir oras. Junginių **9a** ir **9b** susidarymą geriausiai charakterizuoja FT-IR spektre stebimos azido grupės absorbcijos juostos. Junginio **9a** FT-IR spektre absorbcijos juosta yra ties  $2102\text{ cm}^{-1}$  (žr. 3.1 pav.).



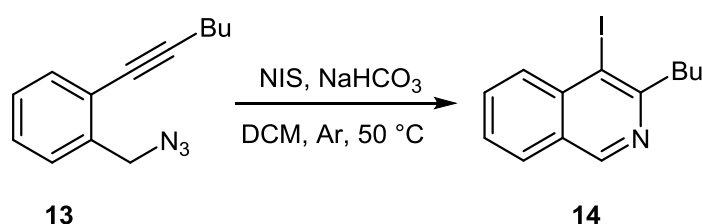
3.1 pav. Junginio **9a** FT-IR spektras

Susintetinus azido-alkinus **9a** ir **9b** galiausiai buvo įvykdyta elektrofilinės ciklizacijos reakcija ir gautos dvi kondensuotos heterociklinės sistemos, septintoje padėtyje turinčios jodo atomą. Sintezė buvo atliekama pasirinkus literatūroje pateiktą metodiką, pagal kurią iš 2-alkinilbenzilazidų buvo gauti 1,3,4-tripakeisti izochinolinai [94]. Vienas iš sintezėje naudotų pradinių junginių buvo 1-(1-azidoetil)-2-(feniletinil)benzenas **11**, turintis tuos pačius fenil- ir metilpakaitus kaip junginys **9a** (žr. 3.4 schema). Remiantis šių darinių panašumu, azido **9a** ciklizacijai buvo pritaikytos tokios pačios sąlygos: jis ištirpintas dichlormetane ir į tirpalą pridėta 1 ekvivalentas natrio hidrokarbonato bei 5 ekvivalentai jodo. Reakcija vykdyta kambario temperatūroje 12 valandų – dvigubai trumpiau nei sintetinant 3-fenil-4-jod-1-metilizochinoliną **12**. Gauto produkto **10a** išeiga (72 %) buvo geresnė nei junginio **12** (69 %).



**3.4 schema.** Literatūroje aprašyta 3-fenil-4-jod-1-metilzochinolino **12** sintezė

Siekiant susintetinti heterociklinę pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemą **10b**, ketvirtoje ir šeštoje padėtyje turinčią izopropil- ir butilpakaitus, buvo išbandyta analogiška literatūroje [94] aprašyta metodika kaip ir sintetinant junginį **10a**. Reakcija vyko 72 valandas, o produkto išeiga siekė tik 35 % (žr. 3.1 lentelė). Siekiant atrasti geresnes reakcijos sąlygas ir pagerinti produkto išeigą, buvo vykdomas sąlygų optimizavimas keičiant tirpiklį, jodo šaltinį ir temperatūrą (žr. 3.1 lentelė). Prieš tai aptartame straipsnyje [94] yra aprašytas ir 3-butil-4-jodizochinolino **14**, turinčio tą patį butilpakaitą kaip ir junginys **10b**, gavimas vietoje jodo naudojant *N*-jodsukcinimidą (žr. 3.5 schema). Reakcija vykdyta 50 °C temperatūroje argono atmosferoje, o gauto produkto **14** išeiga siekė 66 %. Naudojant šias sąlygas junginys **10b** nesusidarė.



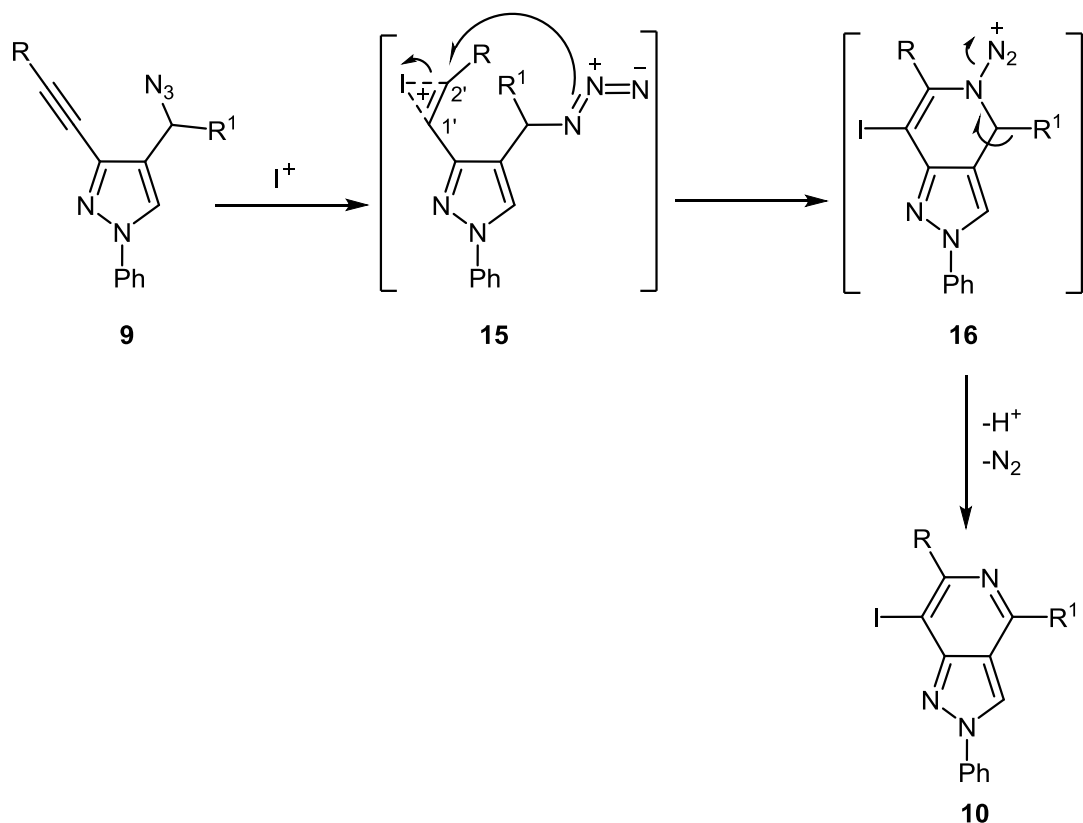
**3.5 schema.** Literatūroje aprašyta 3-butil-4-jodizochinolino **14** sintezė

Toliau optimizuojant reakcijos sąlygas buvo atsižvelgta į metodiką, pasiūlytą būtent penkianariams heterociklams [95]. Šiuo atveju reakcija vykdyta analogiškai kaip ir pirmuoju, tik vietoje dichlormetano naudotas nitrometanas ir kaitinta 100 °C temperatūroje (žr. 3.1 lentelė). Šiomis sąlygomis sintezė vyko geriausiai, nes žymiai sutrumpėjo reakcijos laikas ir produkto **10b** išeiga padidėjo iki 51 %.

3.1 lentelė. Ciklizacijos reakcijos sąlygų optimizavimas junginiui **10b**

| Eil. Nr. | Jodo šaltinis  | Bazė               | Tirpiklis                       | Temperatūra, °C | Laikas, val. | Išeiiga, % |
|----------|----------------|--------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|------------|
| 1        | I <sub>2</sub> | NaHCO <sub>3</sub> | DCM                             | t <sub>k</sub>  | 72           | 35         |
| 2        | NIS            | NaHCO <sub>3</sub> | DCM                             | 50              | -            | -          |
| 3        | I <sub>2</sub> | NaHCO <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> | 100             | 6            | 51         |

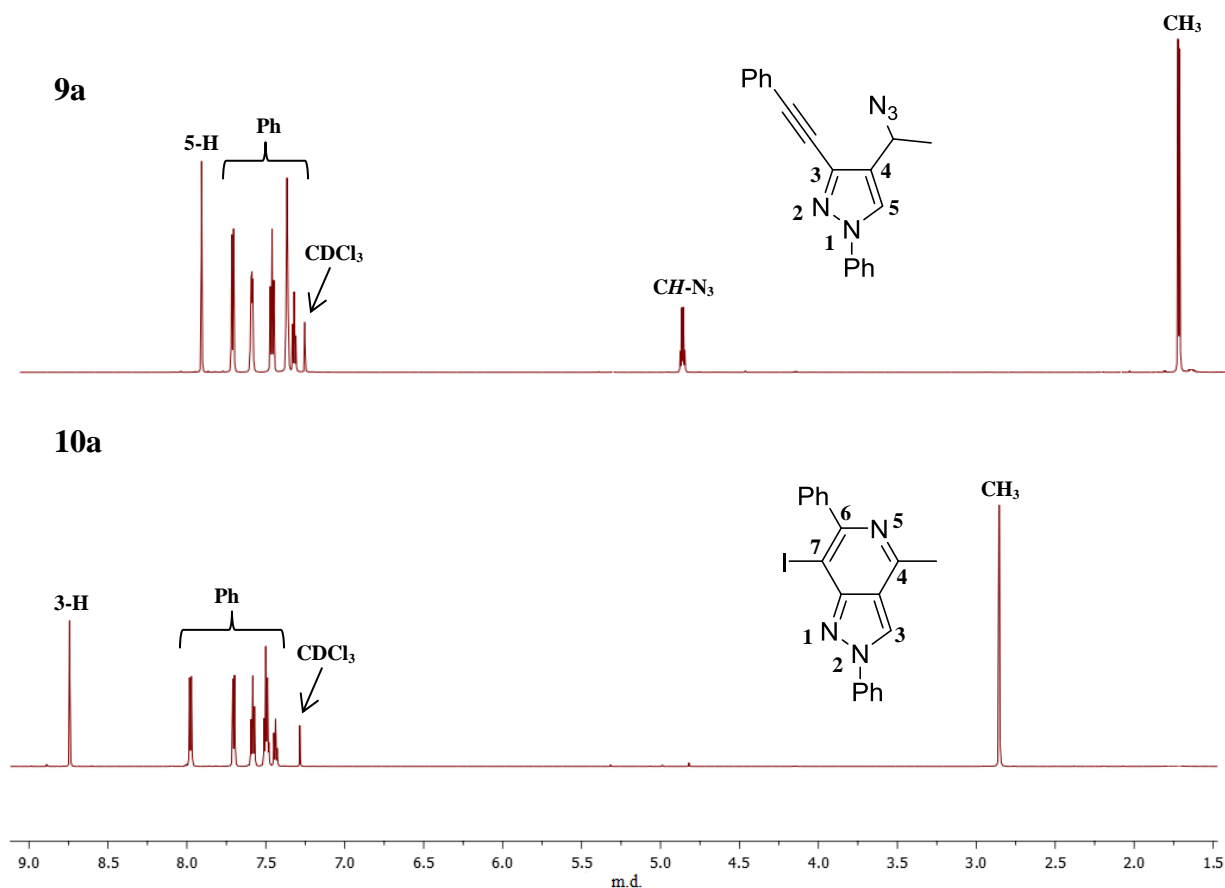
Remiantis straipsnio duomenimis [94], azido-alkinų **9a** ir **9b** ciklizacijos mechanizmą galima paaiškinti tuo, kad pirmiausia elektrofilinis jodonio jonas koordinuojasi prie trigubos jungties susidarant junginiui **15** (žr. 3.6 schema). Toliau vyksta nukleofilinis žiedo uždarymas dalyvaujant azido grupei ir 2' anglies atomui, gaunamas darinys **16**. Galiausiai po protono ir azoto molekulės eliminacijos susiformuoja produktas **10**.



3.6 schema. Elektrofilinės ciklizacijos mechanizmas

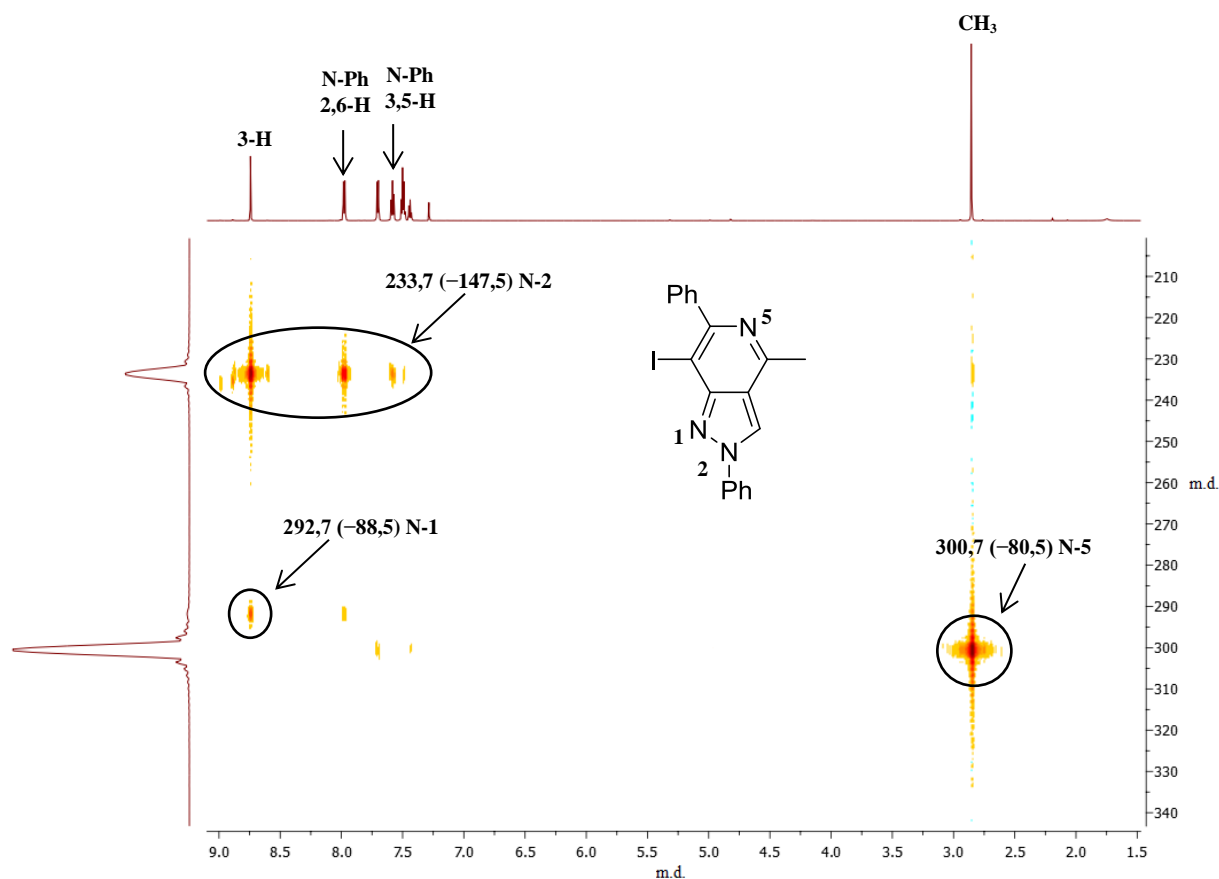
Susidariusių ciklizacijos produktų **10a** ir **10b** struktūras patvirtina BMR spektroskopijos, masių spektrometrijos ir kiti tyrimai. Jodo prisijungimą įrodo žymiai padidėjęs junginių **10a** ir **10b** masės, kurias rodo masių spektre esantys signalai 412 [M+H]<sup>+</sup> ir 420 [M+H]<sup>+</sup>. Junginių **10a** ir **10b** FT-IR spektruose nelieka azido grupės absorbcijos juostų, kurios yra azido-alkinų **9a** ir **9b**.

**9b** spektruose (žr. 3.1 pav.). Susidariusio ciklinio produkto **10a** struktūrą gerai iliustruoja jo  $^1\text{H}$  BMR spektro palyginimas su azido **9a**  $^1\text{H}$  BMR spektru (žr. 3.2 pav.). Pastarajame stebimas CH grupės, esančios prie azido pakaito, protono kvadrupletas ties 4,87 m.d. Ciklinio produkto **10a** spektre šio signalo nėra.



3.2 pav. Junginių **9a** ir **10a**  $^1\text{H}$  BMR spektrai

Junginio **10a** susidarymą taip pat patvirtina ir jo  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektras (žr. 3.3 pav.). Jame matomi trijų struktūroje esančių azoto atomų signalai ir jų sąveikos su atitinkamais protonais. Susiformavus piridino žiedui jame esantis azoto atomas (N-5) sąveikauja su metilgrupės protonais. Šio azoto signalas yra ties -80,5 m.d. Stipri sąveika pasireiškia tarp antro pirazolo žiede esančio azoto atomo (N-2), kurio signalas yra ties -147,5 m.d., ir trečio protono. Fenilpakaito, prisijungusio prie pirazolo žiedo, protonai yra labiau nutolę nuo N-2 ir tai iliustruoja spektre matomos silpnesnės sąveikos. Dar silpniau su minėtais aromatinės dalies protonais ir pirazolo žiede esančiu protonu sąveikauja pirmas azoto atomas, kurio signalas stebimas ties -88,5 m.d.

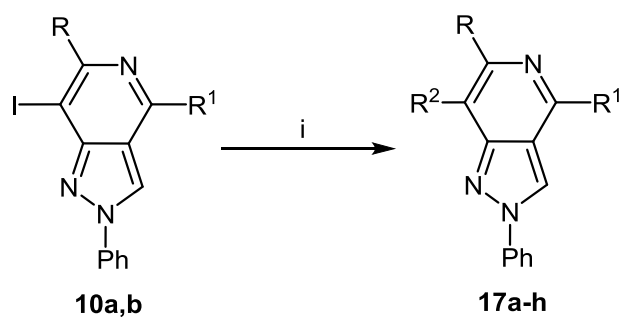


3.3 pav. Junginio **10a**  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektras

### 3.4 7-Jodpirazolo[4,3-*c*]piridinų *Suzuki-Miyaura* kryžminio jungimo reakcijos

Atlikus tikslinių ciklinių kondensuotų sistemų **10a** ir **10b** sintezę ir įvedus į struktūrą jodo atomą, toliau buvo siekiama padidinti junginių įvairovę panaudojant Pd-katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas. Pirmiausia buvo atliktos *Suzuki-Miyaura* reakcijos, kurių metu alifatiniai ir aromatiniai halogenidai dalyvaujant paladžio katalizatoriui ir bazei reaguoja su organinėmis boro rūgštimis. Reakcijos sąlygos buvo parinktos pagal literatūroje aprašytą metodiką [96]. Junginiams **10a** ir **10b** reaguojant su aromatinėmis boro rūgštimis, dalyvaujant  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bazei ir  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizatoriui, o tirpikliais naudojant dimetoksietaną ir vandenį argono atmosferoje maždaug per 15 minučių susidarė septintoje padėtyje aromatinę pakaitą turintys pirazolo[4,3-*c*]piridiniai **17a-h** (žr. 3.7 schema). Reakcija su alifatine boro rūgštimi neįvyko. Pastebėta, jog junginių **17d** ir **17h**, ketvirtoje ir šeštoje padėtyje turinčių metil- ir fenilgrupes, išeigos buvo didesnės nei jų analogų **17b** ir **17c**, tose pačiose padėtyse turinčių alifatines izopropil- bei butilgrupes (žr. 3.2 lentelė).

3-Chlorfenilgrupės prisijungimą junginiuose **17c** ir **17h** įrodo jų masių spektrai, kuriuose yra pagrindinio molekulinio jono ir jo izotopo signalai: junginio **17c** spektre – 403  $[\text{M}]^+$  ir 405  $[\text{M}+2]^+$ , o junginio **17h** spektre – 395  $[\text{M}]^+$  ir 397  $[\text{M}+2]^+$ .



**10a:** R = Ph; R<sup>1</sup> = Me

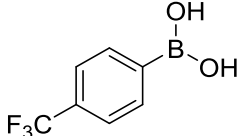
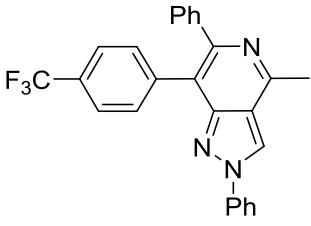
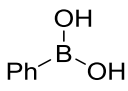
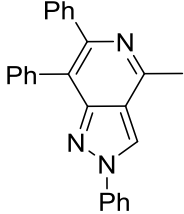
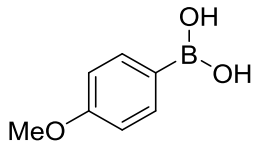
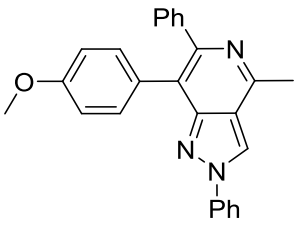
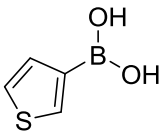
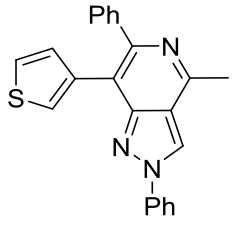
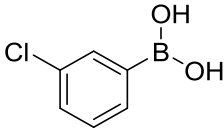
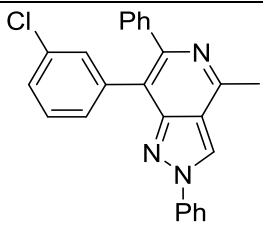
**10b:** R = Bu; R<sup>1</sup> = *i*Pr

*Reakcijų sąlygos:* i: R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DME, H<sub>2</sub>O, Ar, Δ, 15 min.

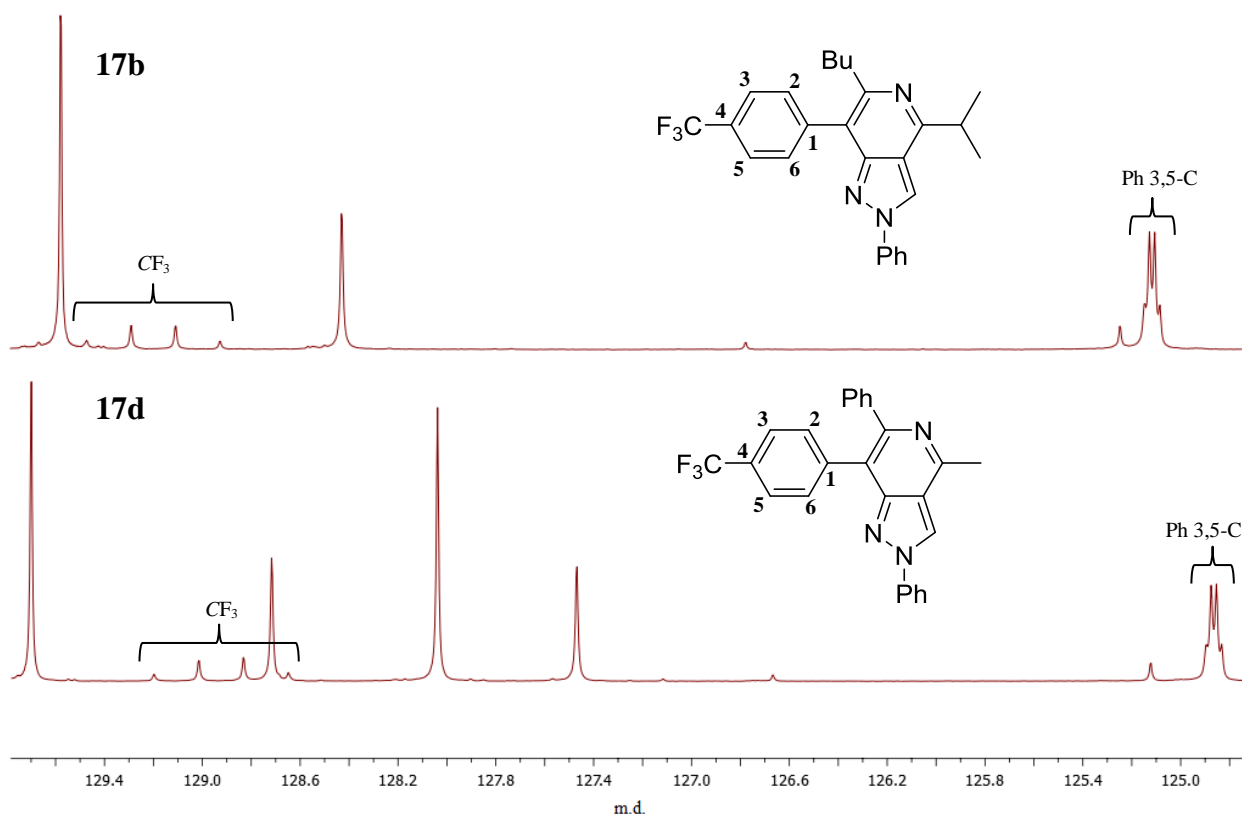
**3.7 schema.** Junginių **17a-h** sintezė

**3.2 lentelė.** Junginių **17a-h** struktūros ir išeigos

| Eil. Nr. | Boro rūgštis | Produktas | Išeiga, % |
|----------|--------------|-----------|-----------|
| 1        |              |           | 0         |
| 2        |              |           | 87        |
| 3        |              |           | 94        |

| Eil. Nr. | Boro rūgštis  | Produktas  | Išėiga, % |
|----------|---|--|-----------|
| 4        |    | <br><b>17d</b>   | 93        |
| 5        |    | <br><b>17e</b>   | 94        |
| 6        |   | <br><b>17f</b>  | 89        |
| 7        |  | <br><b>17g</b> | 98        |
| 8        |  | <br><b>17h</b> | 97        |

Junginių **17b** ir **17d**  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose (žr. 3.4 pav.) matoma fluoro atomo įtaka šalia jo esantiems anglies atomams. Spektruose stebimi trifluormetilgrupės anglių kvadrupletai ties 129,3 m.d. ( $^1J = 32,56$  Hz) ir 128,7 m.d. ( $^1J = 32,56$  Hz) ir per tris ryšius nuo fluoro nutolusių fenilžiedo trečio ir penkto anglies atomų signalai ties 125,1 m.d. ( $^3J = 3,52$  Hz) ir 124,9 m.d. ( $^3J = 3,52$  Hz).



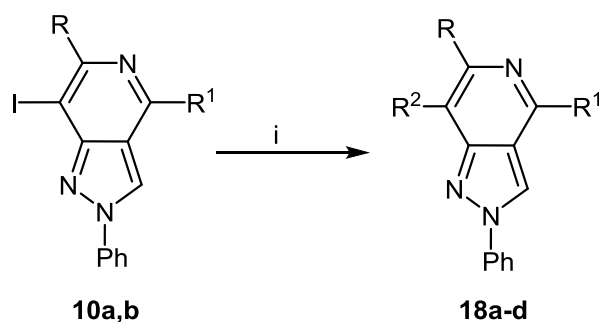
3.4 pav. Junginių **17b** ir **17d**  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų fragmentai

### 3.5 7-Jodpirazolo[4,3-*c*]piridinų *Buchwald-Hartwig* kryžminio jungimo reakcijos

*Buchwald-Hartwig* reakcijų metu dalyvaujant alifatiniams bei aromatiniais aminams, paladžio katalizatoriui ir bazei į molekulę įjungiama amino grupė. Literatūroje randama duomenų apie *Buchwald-Hartwig* reakcijas, kurios dažniausiai vykdomos su anilinu [97], [98], todėl reakcija su juo buvo išbandyta ir šiuo atveju. Anilinui reaguojant su 7-jodpirazolo[4,3-*c*]piridinais **10a** ir **10b** ir dalyvaujant natrio *tert*-butoksido bazei bei paladžio katalizatoriui susiformavo junginiai **18a** ir **18b**, turintys antrines amino grupes (žr. 3.8 schema ir 3.3 lentelė). Gautų darinių FT-IR spektruose stebimos amino grupių absorbcijos juostos ties  $3387\text{ cm}^{-1}$  ir  $3319\text{ cm}^{-1}$ , o  $^1\text{H}$  BMR spektruose matomi amino grupių protonų singletai ties 5,94 m.d. ir 5,87 m.d.  $^{15}\text{N}$  BMR spektre atsiranda amino grupės azoto atomų signalai ties  $-285,3\text{ m.d.}$  ir  $-279,1\text{ m.d.}$

Toliau naudojant 7-jod-4-metil-2,6-difenil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridiną **10a** reakcija tomis pačiomis sąlygomis buvo įvykdyta su morfolinu (žr. 3.8 schema). Gauto produkto **18c** išeiga buvo mažesnė nei reakcijoje su anilinu.  $^1\text{H}$  BMR spektre yra stebimi morfolino žiedo protonų tripletai ties 3,36 m.d. ir 3,75 m.d., o  $^{15}\text{N}$  BMR spektre amino grupės azoto atomo signalas matomas ties  $-254,4\text{ m.d.}$  FT-IR spektre stebima tretinės amino grupės absorbcijos juosta ties  $3678\text{ cm}^{-1}$ .





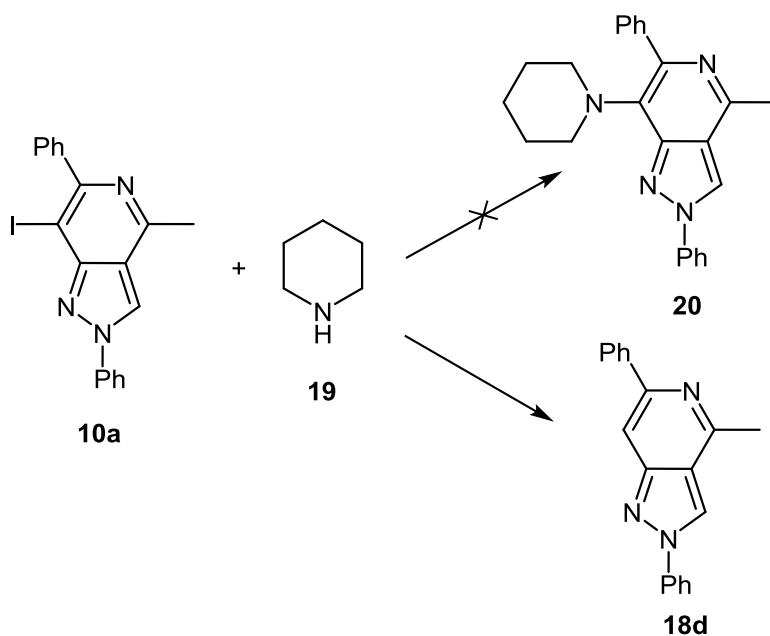
**10a:** R = Ph; R<sup>1</sup> = Me

**10b:** R = Bu; R<sup>1</sup> = *i*Pr

*Reakcijų sąlygos:* i: Anilinas, morfolinas arba piperidinas, NaOtBu, SPhos, Pd(OAc)<sub>2</sub>, dioksanas (abs.), Δ, Ar, 15 min.

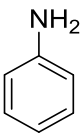
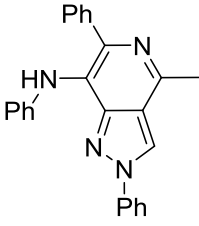
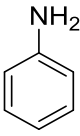
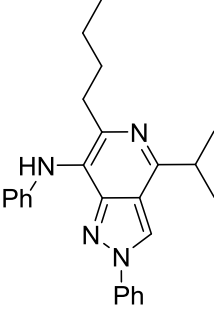
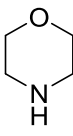
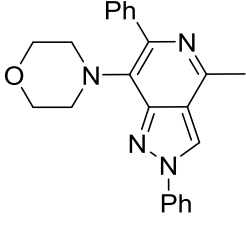
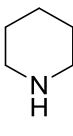
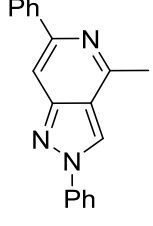
### 3.8 schema. Junginių **18a-d** sintezė

Reakcija buvo išbandyta ir su piperidinu, tačiau neįvyko (žr. 3.9 schema). Vietoje norimo produkto **20** susiformavo septintoje padėtyje protoną turintis pirazolo[4,3-*c*]piridinas **18d** (žr. 3.3 lentelė). Manoma, jog junginys **20** nesusidarė dėl per didelio kiekio bazės, kuri atskėlė jodą iš junginio **10a**, jam nespėjus sureaguoti su piperidinu. Junginio **18d** <sup>1</sup>H BMR spektre nėra piperidino protonų signalų, o ties 7,85 m.d. stebimas septintoje padėtyje esančio laisvo protono singletas.



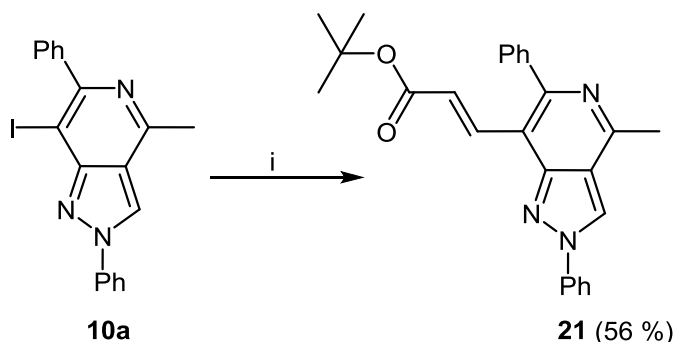
### 3.9 schema. Junginio **18d** sintezė

3.3 lentelė. Junginių **18a-d** struktūros ir išeigos

| Eil. Nr. | Aminas  | Produktas   | Išeiga, % |
|----------|---|---|-----------|
| 1        |    | <br><b>18a</b>  | 65        |
| 2        |    | <br><b>18b</b>  | 97        |
| 3        |  | <br><b>18c</b> | 43        |
| 4        |  | <br><b>18d</b> | 46        |

### 3.6 2,6-Difenil-7-jod-4-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridino Heck kryžminio jungimo reakcija

*Heck* kryžminio jungimo reakcijos metu arilhalogenidams reaguojant su aromatiniais arba alifatiniais alkenais į struktūrą įvedama alkenilgrupė. Sintezė buvo atliekama naudojant literatūroje aprašytas sąlygas: trietilamino bazę, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> katalizatorių ir DMF kaip tirpiklį [99]. Pirazolo[4,3-*c*]piridinui **10a** reaguojant su *tert*-butilakrilatu buvo gautas reakcijos produktas **21**, septintoje padėtyje turintis akrilpakaitą (žr. 3.10 schema).



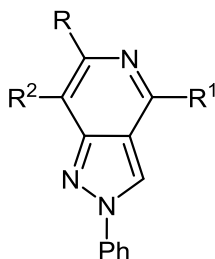
Reakcijos sąlygos: i: *tert*-Butilakrilatas, TEA, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, Ar, 112 °C, 15 min.

### 3.10 schema. Junginio 21 sintezė

Gauto junginio **21** susidarymą geriausiai parodo BMR spektroskopijos ir MS tyrimai. Junginio <sup>1</sup>H BMR spektro stipresnių laukų srityje matomi akrilgrupės protonų signalai: *tert*-butilgrupės singletas ties 1,53 m.d. ir protonų prie dvigubo ryšio multiplėtai ties 7,66–7,68 m.d. ir 7,88–7,90 m.d. Junginio masių spektre stebimas 412 [M+H]<sup>+</sup> signalas.

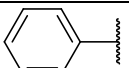
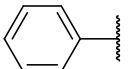
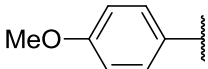
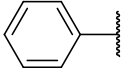
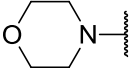
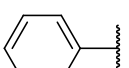
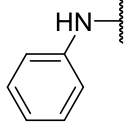
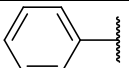
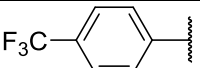
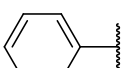
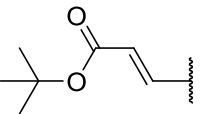
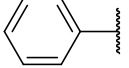
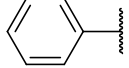
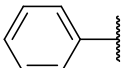
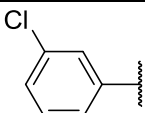
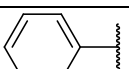
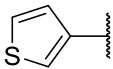

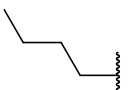
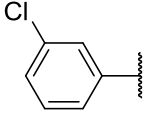

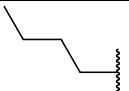

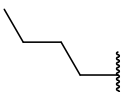
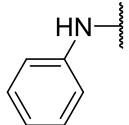

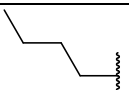
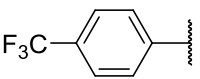
### 3.7 Pirazolo[4,3-*c*]piridinių biologinio aktyvumo tyrimai

Susintetinus įvairius pirazolo[4,3-*c*]piridinus **10a-b**, **17b-h**, **18a-c** ir **21** (žr. 3.5 pav.) buvo atlikta „SAR“ analizė – junginių struktūros ir jų aktyvumo dėsningumų nustatymas. Kadangi pirazolo dariniai dažnai pasižymi priešvėžinėmis savybėmis [100], [101], buvo iširtas naujai susintetintų junginių priešvėžinis aktyvumas prieš dviejų tipų vėžines ląsteles: krūties adenokarcinomos MCF-7 ir lėtinės mielogeninės leukemijos K-562. Tyrimus, naudojant standartinį „Calcein AM“ metodą [102], atliko mokslinė doc. dr. Vladimír Kryštof grupė (augimo reguliatorių tyrimų laboratorija, Palacký universitetas, Olomoucas, Čekija). Tyrimo metu buvo nustatytos junginių IC<sub>50</sub> koncentracijos, parodančios jų veiksmingumą prieš 50 % tiriamų ląstelių (žr. 3.4 lentelė).



3.5 pav. Junginių **10a-b**, **17b-h**, **18a-c** ir **21** bendra struktūra

3.4 lentelė. Priešvėžinio aktyvumo tyrimo duomenys

| Junginys | R <sup>1</sup>  | R   | R <sup>2</sup>   | K-562, μM | MCF-7, μM |
|----------|---|---|--|-----------|-----------|
| 10a      | Me  |    | I  | 16        | 32        |
| 17f      | Me  |    |    | 17        | 18        |
| 18c      | Me  |    |     | 23        | 29        |
| 18a      | Me  |    |     | 25        | 31        |
| 17d      | Me  |    |    | 27        | 20        |
| 21       | Me  |    |    | 47        | 24        |
| 17e      | Me  |   |    | >50       | >50       |
| 17h      | Me  |  |   | >100      | >100      |
| 17g      | Me  |  |   | >100      | >100      |
| 17c      |  |  |   | 39        | 74        |
| 10b      |  |  | I  | 41        | >50       |
| 18b      |  |  |   | 52        | 42        |
| 17b      |  |  |  | >25       | >25       |

Junginių **10a**, **17d**, **17f**, **18a** ir **18c**, ketvirtoje ir šeštoje padėtyse turinčių metil- ir fenilgrupes ir skirtingus pakaitus septintoje padėtyje, aktyvumas prieš abiejų tipų vėžines ląsteles yra panašus (žr. 3.4 lentelė). Didžiausiu aktyvumu prieš K-562 ląsteles pasižymi junginys **10a**, septintoje padėtyje turintis jodą, o prieš MCF-7 ląsteles – junginys **17f**, toje pačioje padėtyje

turintis 4-metoksifenilgrupę. Panašiu aktyvumu pasižymi ir dariniai **18a**, **18c** bei **17d**, turintys amino ir 4-trifluometilfenilpakaitus. Jų veiksmingos koncentracijos siekia 20–31  $\mu\text{M}$ . Pastebėta, kad darinys **21** aktyviau veikia adenokarcinomos ląsteles nei leukemijos – jo veiksmingos dozės skiriasi beveik dvigubai. Kitų junginių, struktūroje turinčių fenil-, 3-chlorfenil- bei 3-tienilgrupes, aktyvios koncentracijos viršija junginių tirpumo ribas tyrimams naudotame tirpale, todėl nebuvo nustatytos.

Ištirta, kad junginių, ketvirtoje ir šeštoje padėtyse turinčių alifatines izopropil- bei butilgrupes aktyvumai prieš abiejų tipų ląsteles yra mažesni už daugumos junginių, tose pačiose padėtyse atitinkamai turinčių metil- ir fenilgrupes (žr. 3.4 lentelė). Išimtis – junginys **21**, kurio aktyvumas prieš K-562 ląsteles yra panašus į alifatinius pakaitus turinčių darinių. Aktyviausias junginys šiuo atveju turi 3-chlorfenilpakaitą. Jo veiksminga koncentracija yra 39  $\mu\text{M}$  – daugiau nei dvigubai didesnė už junginių **10a** ir **17f**. Pastebėtina, kad alifatiniai pakaitai sumažino junginių **10b**, **17b**, **17c** ir **18b** tirpumą vandenyje, nes junginys **10b** biologiniams tyrimams naudotame vandeniniame tirpale jau netirpo pasiekus 50  $\mu\text{M}$  koncentraciją, o junginys **17b** – 25  $\mu\text{M}$ .

Atlikti priešvėžinio aktyvumo tyrimai parodė galimą pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemų pritaikymą naujų priešvėžinių vaistų kūrime. Ateityje, siekiant susintetinti didesnę šių junginių biblioteką, patartina į struktūrą įjungti tuos pakaitus, kuriuos turinčių junginių aktyvumai yra didžiausi: metil-, fenil-, jodo, 4-metoksifenil-, 4-trifluometilfenil- ir amino. Junginiai, turintys alifatinius pakaitus, pasižymėjo mažu aktyvumu ir blogu tirpumu tyrimams naudotame tirpale, todėl jų reikėtų vengti. Tikėtina, kad naudojant optimaliausius pakaitus iš pirmosios „SAR“ ir į struktūrą įjungiant hidrofilines grupes pavyks gauti didesniu aktyvumu ir tirpumu vandeniniuose tirpaluose pasižyminčius junginius.

## IŠVADOS

1. 4-(1-Azidoetil)-1-fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolas ir 4-(1-azido-2-metilpropil)-1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolas gali būti sintetinami iš 1-fenil-3-(feniletinil)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido ir 1-fenil-3-(heks-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido per tarpinius alkoholius;
2. azido-alkinai gali dalyvauti elektrofilinės ciklizacijos reakcijose ir suformuoti kondensuotą pirazolo[4,3-*c*]piridino sistemą;
3. 7-jodpirazolo[4,3-*c*]piridinai gali dalyvauti įvairiose Pd-katalizuojamose kryžminio jungimo reakcijose susidarant 7-pakeistiems pirazolo[4,3-*c*]piridinams;
4. ištirta, kad didžiausiu priešvėžiniu aktyvumu prieš lėtinės mielogeninės leukemijos ir krūtų adenokarcinomos ląsteles pasižymi pirazolo[4,3-*c*]piridinai, ketvirtoje ir šeštoje padėtyje turintys metil- ir fenilgrupes, o septintoje – jodo, 4-metoksifenil-, 4-trifluormetilfenil- ir amino pakaitus.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. CHOUGALA, B. M. et al. Synthesis, characterization and molecular docking studies of substituted 4-coumarinylpyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives as potent antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 125, 101–116. ISSN 0223-5234.
2. AFAF, K. et al. Design and Synthesis of novel pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and related fused ring systems and evaluation of antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities. *Life Sci. J.* 2013, 2, 904–914. ISSN 2372-613X.
3. AHSAN, M. J. et al. Anticonvulsant activity and neuroprotection assay of 3-substituted-*N*-aryl-6,7-dimethoxy-3*a*,4-dihydro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pyrazole-2-carboxamide analogues. *Arabian J. Chem.* 2013, [žiūrėta 2017-02-23]. Prieiga per doi: <http://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.10.023>.
4. ISMAIL, N. S. M. et al. Medicinal attributes of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine based scaffold derivatives targeting kinases as anticancer agents. *Future J. Pharm. Sci.* 2016, 2, 60–70. ISSN 2314-7245.
5. SAYED, A. E. H. The biological activity of new thieno[2,3-*c*]pyrazole compounds as anti-oxidants against toxicity of 4-nonylphenol in *Clarias gariepinus*. *Toxicology Reports.* 2015, 2, 1445–1453. ISSN 2214-7500.
6. SUREJA, D. K., VADALIA, K. R. Microwave assisted, solvent-free synthesis and *in-vitro* antimicrobial screening of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one derivatives. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences.* 2017, 6, 33–38. ISSN 2314-8535.
7. BHADORIYA, K. S. et al. 2,4-Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole: Discovery of new lead as through pharmacophore modelling, atom-based 3D-QSAR, virtual screening and docking strategies for improved anti-HIV-1 chemotherapy. *J. Taibah University Sci.* 2015, 9, 521–530. ISSN 1658-3655.
8. ACOSTA, P. et al. Solvent-free microwave-assisted synthesis of novel pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines with potential antifungal activity. *Arabian J. Chem.* 2016, 9, 481–492. ISSN 1878-5352.
9. AHSAN, M. J. et al. Synthesis and antimycobacterial evaluation of 3*a*,4-dihydro-3*H*-indeno [1,2-*c*]pyrazole-2-carboxamide analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 5694–5697. ISSN 0223-5234.
10. ABDU, W. M. et al. Developing efficient protocols for synthesis, antiosteoarthritic, antiinflammatory assessments and docking studies of nitrogen-containing bisphosphonate derivatives. *Arabian J. Chem.* 2016, [žiūrėta 2017-02-20]. Prieiga per doi: <http://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.02.019>.

11. KASHTOH, H. et al. Dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole: Novel in vitro inhibitors of yeast  $\alpha$ -glucosidase. *Bioorg. Chem.* 2016, 65, 61–72. ISSN 0045-2068.
12. DIAS, L. R. S. et al. Synthesis, in vitro evaluation and SAR studies of a potential antichagasic 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine series. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 211–219. ISSN 0968-0896.
13. DABAEVA, V. V. Synthesis and coronary vasodilating activity of 1-aminopyrazolo[3,4-*b*]pyridines with fused tetrahydropyran (-thiopyran) and piperidine rings. *Pharm. Chem. J.* 2008, 42, 11–12. ISSN 1573-9031.
14. ŘEZNÍČKOVÁ, E. et al. ALK5 kinase inhibitory activity and synthesis of 2,3,4-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[1,2-*b*]pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 127, 632–642. ISSN 0223-5234.
15. KENDALL, J. D. et al. Novel pyrazolo[1,5-*a*]pyridines with improved aqueous solubility as p110 $\alpha$ -selective PI3 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, 27, 187–190. ISSN 0960-894X.
16. POURBASHEER, E. et al. Quantitative structure activity relationship study of p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitors. *Arabian J. Chem.* 2017, 10, 33–40. ISSN 1878-5352.
17. PRAN KISHORE, D. et al. QSAR of adenosine receptor antagonists: Exploring physicochemical requirements for binding of pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives with human adenosine A3 receptor subtype. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 818–823. ISSN 0960-894X.
18. SALAMA, S. K. et al. Molecular docking simulation and anticancer assessment on human breast carcinoma cell line using novel bis(1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile) and bis(1,4-dihydropyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile) derivatives. *Bioorg. Chem.* 2017, 71, 19–29. ISSN 0045-2068.
19. KHOOBI, M. et al. New tetracyclic tacrine analogs containing pyrano[2,3-*c*]pyrazole: Efficient synthesis, biological assessment and docking simulation study. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 89, 296–303. ISSN 0223-5234.
20. TRIPODI, A. et al. How the direct oral anticoagulant apixaban affects thrombin generation parameters. *Thromb. Res.* 2015, 135, 1186–1190. ISSN 0049-3848.
21. BHARATHI, C. et al. Impurity profile study of zaleplon. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007, 44, 101–109. ISSN 0731-7085.
22. XU, L. et al. Preparation and characterization of a novel polymorph of indiplon, Form  $\alpha$ . *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 963–968. ISSN 0960-894X.



23. HUANG, Y. et al. Clinical Study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism. *Hellenic J. Card.* 2017, [žiūrėta 2017-02-25]. ISSN 1109-9666. Prieiga per doi: <http://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.01.004>.
24. FRIEDRICH GRIMMINGER, M.D. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England J. Med.* 2013, 369, 319–329. ISSN 1533-4406.
25. SIMIELE, M. et al. Development and validation of an ultra performance liquid chromatography tandem mass method for sildenafil and *N*-desmethyl sildenafil plasma determination and quantification. *J. Chrom. B.* 2015, 1001, 35–40. ISSN 1570-0232.
26. RIZK, H. F. et al. Synthesis, dyeing performance on polyester fiber and antimicrobial studies of some novel pyrazolotriazine and pyrazolyl pyrazolone azo dyes. *Arabian J. Chem.* 2014, [žiūrėta 2017-02-27]. ISSN 1878-5352.
27. YOUSSEF, Y. A. Synthesis and application of disazo reactive dyes derived from sulfatoethylsulfone pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *J. Saudi Chem. Soc.* 2014, 18, 220–226. ISSN 1319-6103.
28. LI, Y. X. et al. Synthesis and herbicidal activity of 2-alkyl(aryl)-3-methylsulfonyl(sulfinyl)pyrano-[4,3-*c*]pyrazol-4(2-*H*)-ones. *Heteroatom. Chem.* 2005, 16, 255–258. ISSN 1098-1071.
29. SUNITA, A. et al. Synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyridine, pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives by microwave irradiation and study of their insecticidal activity. *J. Chem. Pharm. Res.* 2015, 7, 476–482. ISSN 0975-7384.
30. WAN, W. et al. Synthesis, electrochemical, photophysical, and electroluminescent properties of organic dyes containing pyrazolo[3,4-*b*]quinoline chromophore. *Dyes and Pigments.* 2015, 121, 138–146. ISSN 0143-7208.
31. LING, X. et al. A novel near-infrared fluorescence imaging probe that preferentially binds to cannabinoid receptors CB2R over CB1R. *Biomaterials.* 2015, 57, 169–178. ISSN 0142-9612.
32. MILLER, E. et al. Effect of the proton-rich environment on pyrazolequinoline chemosensor by UV spectroscopy and quantum-chemical calculations. *JOL.* 2014, 155, 390–397. ISSN 0022-2313.
33. ABDEL-LATIF, E. et al. Synthesis and antitumor activity of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives. *EJBAS.* 2016, 3, 118–124. ISSN 2314-808X.
34. SALEH, T. S. et al. Ultrasound assisted one-pot, three-components synthesis of pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: A new access via phenylsulfone synthon. *Ultrason. Sonochem.* 2012, 19, 49–55. ISSN 1350-4177.

35. WU et al. Au(I)-catalyzed and iodine-mediated cyclization of enynylpyrazoles to provide pyrazolo[1,5-*a*]pyridines. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 6640–6648. ISSN 1477-0539.
36. WANG, B. et al. Synthesis of 5-cyanopyrazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives via tandem reaction and their optical properties. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 425–429. ISSN 0040-4039.
37. VILKAUSKAITĖ, G. et al. Sonogashira-type reactions with 5-chloro-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4- carbaldehydes: a straightforward approach to pyrazolo[4,3-*c*]pyridines. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 2011, 5123–5133. ISSN 1099-0690.
38. VILKAUSKAITĖ, G. et al. Dipyrzolo[1,5-*a*:4',3'-*c*]pyridines – a new heterocyclic system accessed via multicomponent reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012, 8, 2223–2229. ISSN 1860-5397.
39. HASSAN, A. Y. et al. Utility of thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives in the synthesis of some condensed heterocyclic compounds with expected biological activity. *Universal Org. Chem.* 2013, [žiūrėta 2017-03-01]. ISSN 2053-7670. Prieiga per doi: 10.7243/2053-7670-1-2.
40. ABDEL-HAFEZ et al. Antiarrhythmic activities of some newly synthesized tricyclic and tetracyclic thienopyridine derivatives. *Sci. Pharm.* 2009, 77, 539–553. ISSN 2218-0532.
41. DARANDALE, S. N. et al. A novel amalgamation of 1,2,3-triazoles, piperidines and thieno pyridine rings and evaluation of their antifungal activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 65, 527–532. ISSN 0223-5234.
42. SANGSHETTI, J. N. et al. Microwave assisted nano (ZnO–TiO<sub>2</sub>) catalyzed synthesis of some new 4,5,6,7-tetrahydro-6-((5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)thieno[2,3-*c*]pyridine as antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 2250–2253. ISSN 0960-894X.
43. CARDOSO, C. R. et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazolo[3,4-*b*]thieno[2,3-*d*]pyridine acid derivatives: a new class of anti-inflammatory and anti-platelet agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 9–12. ISSN 0960-894X.
44. LEUNG et al. Synthesis and cytotoxicity of thieno[2,3-*b*]quinoline-2-carboxamide and cycloalkyl[*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxamide derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 1142–1154. ISSN 0968-0896.
45. EURTIVONG, C. et al. 3-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridines as microtubule-destabilising agents: Molecular modelling and biological evaluation in the sea urchin embryo and human cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25, 658–664. ISSN 0968-0896.
46. WANG, N. et al. Discovery and structure–activity relationships study of novel thieno[2,3-*b*]pyridine analogues as hepatitis C virus inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 1581–1588. ISSN 0960-894X.
47. KRAUZE, A. et al. Thieno[2,3-*b*]pyridines – a new class of multidrug resistance (MDR) modulators. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 5860–5870. ISSN 0968-0896.

48. ZUBAREV, A. A. et al. New regio-selective method of combinatorial synthesis of substituted thiophenes, thieno[3,2-*b*]pyridines and other heterocycles via combination of 'domino'-type reactions. *Tetrahedron*. 2013, 69, 9648–9655. ISSN 0040-4020.
49. MANSOOR, A. et al. Hypotensive effect of *Gentiana olivieri* and its alkaloid gentianine in rats. *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1998, 4, 229–230. ISSN 2042-7158.
50. KWAK, W. et al. Effects of gentianine on the production of pro-inflammatory cytokines in male sprague-dawley rats treated with lipopolysaccharide (LPS). *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28, 750–753. ISSN 1347-5215.
51. KUMAR, R. R. et al. An atom efficient, solvent-free, green synthesis and antimycobacterial evaluation of 2-amino-6-methyl-4-aryl-8-[(*E*)-arylmethylidene]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-3-carbonitriles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 6459–6462. ISSN 0960-894X.
52. WANG, D. et al. Efficient and mild one-pot synthesis of (*E*)-8'-arylidene-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[oxindole-3,4'-pyrano[3,2-*c*]pyridin] derivatives with potential antitumor activity. *Arabian J. Chem.* 2014, [žiūrēta 2017-03-04]. ISSN 1878-5352. Prieiga per doi: <http://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.12.003>.
53. FINLAY, H. J. et al. Pyrano[2,3-*b*]pyridines as potassium channel antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2714–2718. ISSN 0960-894X.
54. BISWAS, P. et al. Microwave-induced domino-Knoevenagel-hetero Diels–Alder reaction – an easy route to di[1]benzopyrano[2,3-*b*:4',3'-*d*]pyridine. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 6882–6886. ISSN 0040-4039.
55. ZHANG, W. et al. Three-component domino cyclization of novel carbazole and indole fused pyrano[2,3-*c*]pyridine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1985–1989. ISSN 0040-4039.
56. OLYAEI, A. et al. A one-pot, pseudo four-component synthesis of novel benzopyrano[2,3-*b*]pyridines under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1963–1966. ISSN 0040-4039.
57. PARONIKYAN, E. G. et al. A novel and efficient synthesis of diamino derivatives of pyrano[3,4-*c*]pyridines. *Tetrahedron*. 2015, 71, 2686–2691. ISSN 0040-4020.
58. SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES. Diuretic, antihypertensive and antihistaminic 7-carboxymethoxy-furo-(3,4-*c*)-pyridine derivatives. Išradējas: André ESANU. Int. CI: A61K 31/435. US patent, 4569938. 1986 02 11. United States Patent and Trademark Office [žiūrēta 2017-05-13]. Prieiga per: USPTO Patent Full-text and Image Database.

59. NARESH KUMAR, R. et al. Synthesis of novel trifluoromethyl substituted furo[2,3-*b*]pyridine and pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidine derivatives as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 108, 68–78. ISSN 0223-5234.
60. SREE LAKSHMANA RAO, N. et al. Synthesis of chalcone derivatives of furo[3,2-*c*]pyridine as potential antibacterial agents. *Chem. J.* 2013, 3, 23–29. ISSN 2049-954X.
61. PRASAD et al. Synthesis of novel amide derivatives of furo[3,2-*c*]pyridin-4-amine as potential antibacterial agents. *Der Chemica Sinica.* 2013, 4, 17–23. ISSN 0976-8505.
62. PHAM, T. H. et al. A new series of N5 derivatives of the 1,1,5-trimethyl furo[3,4-*c*]pyridine-3,4-dione (cerpegin) selectively inhibits the post-acid activity of mammalian 20S proteasomes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 3822–3827. ISSN 0960-894X.
63. HOVHANNISYAN, A. et al. New C4- and C1-derivatives of furo[3,4-*c*]pyridine-3-ones and related compounds: Evidence for site-specific inhibition of the constitutive proteasome and its immunisoform. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 1571–1580. ISSN 0960-894X.
64. GHAHREMANZADEH et al. A facile one-pot ultrasound assisted for an efficient synthesis of 1*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-4,3-indoline]-3-carbonitriles. *Ultrason. Sonochem.* 2014, 21, 1451–1460. ISSN 1350-4177.
65. HORNBERGER, K. R. et al. Discovery and optimization of 7-aminofuro[2,3-*c*]pyridine inhibitors of TAK1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 4517–4522. ISSN 0960-894X.
66. CHEZAL et al. Synthesis and antiviral activity of an imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*c*]pyridine series against the bovine viral diarrhea virus. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2044–2047. ISSN 0223-5234.
67. ÖZDEMİR, A. et al. Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2080–2084. ISSN 0223-5234.
68. TATIPAKA et al. Substituted 2-phenyl-imidazopyridines: a new class of drug leads for human african trypanosomiasis. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 828–835. ISSN 1520-4804.
69. CAPPELLI et al. Further studies on imidazo[4,5-*b*]pyridine AT1 angiotensin II receptor antagonists. Effects of the transformation of the 4-phenylquinoline backbone into 4-phenylisoquinolinone or 1-phenylindene scaffolds. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6451–6464. ISSN 1520-4804.
70. MORASKI et al. Advancement of imidazo[1,2-*a*]pyridines with improved pharmacokinetics and nM activity vs. mycobacterium tuberculosis. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 675–679. ISSN 1948-5875.

71. ULLOORA, S. et al. New imidazo[1,2-*a*]pyridines carrying active pharmacophores: synthesis and anticonvulsant studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 1502–1506. ISSN 0960-894X.
72. KIRWEN et al. 2,3-Diaryl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potential anticancer and anti-inflammatory agents. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2017, 7, 73–79. ISSN 2211-3835.
73. CLARK, M. P. et al. Development of new pyrrolopyrimidine-based inhibitors of Janus kinase 3 (JAK3). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 1250–1253. ISSN 0960-894X.
74. THORNTON et al. Pediatric zolpidem ingestion demonstrating zero-order kinetics treated with flumazenil. *Pediatr. Emerg. Care.* 2013, 29, 1204–1206. ISSN 0749-5161.
75. LANGER, S. Z. et al. Zolpidem and alpidem: two imidazopyridines with selectivity for omega 1- and omega 3-receptor subtypes. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1990, 46, 61–72. ISSN 0065-2229.
76. ADIB, M. et al. One-pot synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from benzyl halides or benzyl tosylates, 2-aminopyridines and isocyanides. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 3191–3194. ISSN 0040-4039.
77. WANG et al. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines by the bis(acetyloxy)(phenyl)- $\lambda$ 3-iodane-mediated oxidative coupling of 2-aminopyridines with  $\beta$ -keto esters and 1,3-diones. *Synthesis.* 2011, 15, 2445–2453. ISSN 0039-7881.
78. YAN et al. Cu(I)-catalyzed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from aminopyridines and nitroolefins using air as the oxidant. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 2024–2028. ISSN 1520-6904.
79. ENGUEHARD-GUEIFFIER et al. Domino 6-endo-dig cyclization/halogenation reactions: three-component synthesis of 1,3-disubstituted 4-haloimidazo[1,2-*a*:4,5-*c'*]dipyridines. *Synthesis.* 2015, 47, 3983–3989. ISSN 0039-7881.
80. GOLI-GARMROODI, F. et al. Simple and efficient syntheses of novel benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 743–746. ISSN 0040-4039.
81. BASF AKTIENGESELLSCHAFT. Process for producing *N*-substituted 3-hydroxypyrazoles. Išradėjai: Hartmann KONIG, Norbert GOTZ, Ulrich KLEIN, Karsten ELLER. Int. CI: C07D 231/10. US patent, 5922886. 1999 07 13. United States Patent and Trademark Office [žiūrėta 2017-05-13]. Prieiga per: USPTO Patent Full-text and Image Database.
82. ARBAČIAUSKIENĖ, E. et al. Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanones by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *ARKIVOC.* 2011, 2011, 1–21. ISSN 1551-7012.
83. MILIŠIŪNAITĖ, V. et al. Synthesis of pyrazolo[4',3':3,4]pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and related new ring systems by tandem cyclisation of *vic*-alkynylpyrazole-4-carbaldehydes with

- (het)aryl-1,2-diamines and investigation of their optical properties. *Tetrahedron*. 2015, 71, 3385–3395. ISSN 0040-4020.
84. RIVA, E. et al. Reaction of Grignard reagents with carbonyl compounds under continuous flow conditions. *Tetrahedron*. 2010, 66, 3242–3247. ISSN 0040-4020.
85. ARBAČIAUSKIENĖ, E. et al. Metal-free intramolecular alkyne-azide cycloaddition to construct the pyrazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepine ring system. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2015, 5663–5670. ISSN 1099-0690.
86. BESSET, C. et al. Direct azidation of unprotected carbohydrates under Mitsunobu conditions using hydrazoic acid. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 7043–7047. ISSN 0040-4039.
87. PETERSON et al. A tractable and efficient one-pot synthesis of 5'-azido-5'-deoxyribonucleosides. *Molecules*. 2014, 19, 2434–2444. ISSN 1420-3049.
88. KURODA, K. et al. Conversion of tertiary alcohols to *tert*-alkyl azides by way of quinone-mediated oxidation-reduction condensation using alkyl diphenylphosphinites. *Tetrahedron*. 2007, 63, 6358–6364. ISSN 0040-4020.
89. KITAMURA et al. Direct synthesis of organic azides from alcohols using 2-azido-1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate. *Synlett*. 2012, 23, 1335–1338. ISSN 1437-2096.
90. SOLTANI RAD, M. N. et al. A simple one-pot procedure for the direct conversion of alcohols into azides using TsIm. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3445–3449. ISSN 0040-4039.
91. HAJIPOUR, A. R. et al. A mild and efficient method for preparation of azides from alcohols using acidic ionic liquid [H-NMP]HSO<sub>4</sub>. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 708–711. ISSN 0040-4039.
92. ROKHUM et al. A practical one-pot synthesis of azides directly from alcohols. *J. Chem. Sci.* 2012, 124, 687–691. ISSN 0973-7103.
93. CHANDRASEKHAR et al. Intramolecular copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azido-alkynes: synthesis of triazolo-benzoxazepine derivatives and their biological evaluation. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 806–808. ISSN 0040-4039.
94. FISCHER et al. Synthesis of 1,3,4-trisubstituted isoquinolines by iodine-mediated electrophilic cyclization of 2-alkynyl benzyl azides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4764–4766. ISSN 1521-3773.
95. FISCHER et al. Iodine-mediated electrophilic cyclization of 2-alkynyl-1-methylene azide aromatics leading to highly substituted isoquinolines and its application to the synthesis of norchelerythrine. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 15720–15725. ISSN 1520-5126.
96. WANG, J. et al. Unusual ligand-dependent chemoselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of 3-bromo-4-triflyl-thiophenes. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 6346–6348. ISSN 0040-4039.

97. NIRMALA, M. et al. Organonickel complexes encumbering bis-imidazolylidene carbene ligands: Synthesis, X-ray structure and catalytic insights on Buchwald-Hartwig amination reactions. *J. Organomet. Chem.* 2017, 831, 1–10. ISSN 0022-328X.
98. PRADHAN, S. et al. A coordination driven supramolecular Pd<sub>2</sub>L<sub>4</sub> self-assembly as heterogeneous catalyst for Buchwald-Hartwig amination reaction. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1532–1536. ISSN 0040-4039.
99. ARBAČIAUSKIENĖ, E. et al. Pd-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated 1-phenylpyrazol-3-ols and related triflates. *Tetrahedron.* 2009, 65, 7817–7824. ISSN 0040-4020.
100. NITULESCU, G. et al. New potential antitumor pyrazole derivatives: synthesis and cytotoxic evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 21805–21818. ISSN 1422-0067.
101. NAIM, M. et al. Current status of pyrazole and its biological activities. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2016, 8, 2–17.
102. NERI, S. et al. Calcein-acetyloxymethyl cytotoxicity assay: standartization of a method allowing additional analyses on recovered effector cells and supernatants. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001, 8, 1131–1135. ISSN 1071-412X.

## MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

*Straipsniai leidiniuose, referuojamuose Thomson Reuters Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „ISI Web of Science“*

1. ARBAČIAUSKIENĖ, E., LAUKAITYTĖ, V., HOLZER, W. ir ŠAČKUS, A. Metal-Free Intramolecular Alkyne-Azide Cycloaddition To Construct the Pyrazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepine Ring System. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2015, 5663–5670. ISSN 1434-193X.

*Straipsniai Lietuvos studentų konferencijose*

1. LAUKAITYTĖ, V., ARBAČIAUSKIENĖ, E., ŠAČKUS, A. Pirazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oksazepino sistemą turinčių junginių sintezė. *Studentų moksliniai tyrimai 2014: konferencijos pranešimų santraukos. D. 2 Vilnius.* 2014, 157–158. ISBN 978-609-417-086-7.

*Straipsniai kituose užsienio leidiniuose*

1. ŽUKAUSKAITĖ, A., DARGYTĖ, M., LAUKAITYTĖ, V., BUINAUSKAITĖ, V., ARBAČIAUSKIENĖ, E., ŠAČKUS, A., DOLEŽAL, K., STRNAD, M. Synthesis of indole-3-acetic acid derivatives. Elaboration at  $\alpha$ - and 5-positions. *Bulletin Česke společnosti experimentalni biologie rostlin.* 2014, 81. ISSN 1213-6670.
2. LAUKAITYTĖ, V., ARBAČIAUSKIENĖ, E., HOLZER, W., ŠAČKUS, A. Synthesis of novel pyrazole scaffold-based heterocyclic systems. *International Conference of Lithuanian Society of Chemistry. Book of abstracts.* 2016, 170. ISBN 978-609-95511-3-5.
3. LAUKAITYTĖ, V., ARBAČIAUSKIENĖ, E., RAMANAUSKAITĖ, R., HOLZER, W., ŠAČKUS, A. 1-Phenyl-3-(2-propynyloxy)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde – a versatile synthon for new heterocyclic systems. *BOS 2016: 9th biannual international conference on organic synthesis „Balticum Organicum Syntheticum 2016“.* Program and abstract book. 2016, 41.