



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS  
FAKULTETAS**

**Valentas Varnelis**

**NAUJŲ AZETIDINIL-1H-PIRAZOLO-KARBOKSIRŪGŠČIŲ  
DARINIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**  
dr. Joana Solovjova

**KAUNAS, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS  
FAKULTETAS**

**NAUJŲ AZETIDINIL-1*H*-PIRAZOLO-KARBOKSIRŪGŠČIŲ  
DARINIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas  
Medicininė chemija (kodas 628F10001)

**Vadovas**

dr. Joana Solovjova

**Recenzentas**

dr. Neringa Kleizienė

**Projektą atliko**

Valentas Varnelis

**KAUNAS, 2018**



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Valentas Varnelis

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

**Naujų azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgščių darinių  
sintezė ir biologinių savybių tyrimas**

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2018 m. birželio mėn. \_\_ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, Valento Varnelio, baigiamasis projektas tema „Naujų azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgščių darinių sintezė ir biologinių savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų 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

Įvadas .....	8
<b>1. Literatūros apžvalga .....</b>	<b>11</b>
1.1. Pirazolo žiedo formavimas .....	11
1.1.1. Pirazolo gavimas naudojant 1,3-dikarbonil-junginius ir hidrazinus.....	11
1.1.2. Pirazolo gavimas iš $\beta$ -diketonų ir hidrazinų .....	11
1.1.3. Pirazolo gavimas iš trinarių hetero ir karbociklų .....	12
1.1.4. Pirazolo gavimas iš furano darinių .....	13
1.1.5. Pirazolo gavimas iš 3-acildihidrofuran-2(3H)-onų.....	14
1.2. Biologiškai aktyvių pirazolo darinių gavimas .....	16
1.2.1. Mitogeno aktyvuojamų baltymų kinazių slopiklių gavimas.....	16
1.2.2. Pirazolo fragmentą turinčių piperazino darinių gavimas.....	16
1.2.3. Karboanhidrazių IX slopiklių gavimas.....	17
1.2.4. Antibakteriniai pirazolo dariniai.....	19
1.2.5. Naujų fosfodiesterazės 2 slopiklių sintezė .....	21
1.2.6. Priešvėžiniai pirazolo dariniai .....	22
1.2.7. Organiniai feroceno dariniai su pirazolo žiedu.....	23
<b>2. Medžiagos ir tyrimų metodai.....</b>	<b>24</b>
2.1. Tyrimų metodai ir naudota aparatūra .....	24
2.2. Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas .....	24
2.2.1. <i>Tret</i> -butil-3-[( <i>E</i> )-(2-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-il)-1-hidroksivinil]azetid-1-karboksilat .....	24
2.2.2. <i>Tret</i> -butil-3-acetilazetid-1-karboksilat .....	25
2.2.3. <i>Tret</i> -butil-3[( <i>2E</i> )-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilat .....	25
2.2.4. Etil-5-[1-( <i>tret</i> -butoksikarbonil)azetid-3-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilat .....	26
2.2.5. Bendras <i>N</i> -Boc-azetid-1 <i>H</i> -pirazolo darinių sintezės aprašymas.....	26
2.2.6. Bendras etil-5-[1-( <i>tret</i> -butoksikarbonil)azetid-3-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilato alkilavimo reakcijų aprašymas .....	36
2.2.7. Bendras šarminės hidrolizės reakcijų aprašymas .....	37
2.2.8. Bendras <i>N</i> -Boc apsauginės grupės numušimo reakcijų aprašymas.....	40
<b>3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....</b>	<b>46</b>
3.1. <i>Tret</i> -butil-3[( <i>2E</i> )-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilato sintezė .....	46

3.2.	<i>N</i> -Boc-azetidini-1 <i>H</i> -pirazolo darinių sintezė .....	48
3.2.1.	Reakcija su hidrazino hidratu .....	48
3.2.2.	Reakcijos su monopakeistais hidraziniais .....	49
3.2.3.	Etil-5-[1-( <i>tert</i> -butoksikarbonil)azetidini-3-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilato alkilinio reakcijos .....	53
3.3.	<i>N</i> -Boc-azetidini-1 <i>H</i> -pirazolo-karoksirūgščių sintezė.....	55
3.4.	Apsauginės <i>N</i> -Boc- grupės pašalinimas .....	57
3.4.1.	3-[5-(etoksikarbonil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]azetidini-1-io chlorido darinių sintezė.....	57
3.4.2.	(Karboksi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)azetidini-1-io chlorido darinių sintezė .....	58
3.5.	Azetidini-1 <i>H</i> -pirazolo darinių biologinių savybių tyrimų įvertinimas.....	58
	Išvados .....	60
	Literatūros sąrašas .....	61

Varnelis, Valentas. Naujų azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgščių darinių sintezė ir biologinių savybių tyrimas. *Magistro* studijų baigiamasis projektas / vadovė dr. Joana Solovjova; Kauno Technologijos Universitetas, Cheminės Technologijos fakultetas, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Farmacijos fakultetas

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: pirazolas, *Tret*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilatas, *N*-Boc-azetidini-1*H*-pirazolas, *N*-Boc-azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgštys, etil-5-(azetidini-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas, azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgštys.

Kaunas, 2018. 64 p.

### Santrauka

Šio darbo metu susintetinti naujos azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgštys. Siekiant pilnai ištirti šių rūgščių biologinį aktyvumą buvo tirta keturios junginių stadijos, turinys esterine ir *N*-Boc grupes, turintys tik esterinę grupę, turintys tik *N*-Boc apsauginę grupę ir junginiai be šių grupių. Šios rūgštys buvo pradėtos sintetinti iš asimetrinio  $\beta$ -diketono darinio jam reaguojant su monopakeistais hidraziniais gaunant įvairius 1-pakeistus pirazolo darinius: etil-3-(*N*-Boc-azetidini-3-yl)-1*H*-pirazol-5-karoksilatus ar etil-5-(*N*-Boc-azetidini-3-yl)-1*H*-pirazol-3-karoksilatus. Šiems gautiems junginiam buvo atlikta šarminė hidrolizė ir/ ar *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo reakcijos sudarant (karboksi-1*H*-pirazol-3-il)azetidini-1-io chloridus.

Naujai susintetintų junginių struktūros įrodytos  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR, IR spektroskopijos ir MS, HRMS spektrometrijos metodais.

Varnelis, Valentas. Synthesis of novel azetidiny-1*H*-pyrazole-carboxylic acids and assessment of their biological activity. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Joana Solovjova; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology, Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Physical Sciences, Chemistry.

Keywords: pyrazole, tert-butyl-3[(2*E*)-4-ethoxy-3-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl]azetidine-1-carboxylate, 3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetid-3-yl]-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acids, 3-[5-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]azetid-1-ium chlorides, 3-[5-carboxy-1*H*-pyrazol-3-yl]azetid-1-ium chlorides.

Kaunas, 2018. 64 pages.

### Summary

This work consists of azetidiny-1*H*-pyrazole-carboxylic acid synthesis and its biological activity assessment. To fully examine the activity of these new acids four types of compounds were investigated. Ethyl-3-(azetid-3-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylates, 3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetid-3-yl]-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acids, 3-[5-(ethoxycarbonyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]azetid-1-ium chlorides and 3-[5-carboxy-1*H*-pyrazol-3-yl]azetid-1-ium chlorides. Ethyl-3-(azetid-3-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate compounds were obtained during condensation reaction with asymmetric  $\beta$ -diketones and monosubstituted hydrazine compounds. These azetidiny-1*H*-pyrazole-ethylcarboxylates underwent hydrolysis and/ or *N*-Boc protecting group removal reactions to obtain previously mentioned pyrazole compounds.

Structure of newly synthesized compounds were confirmed by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR spectroscopy and MS, HRMS spectrometry methods.

## Įvadas

Pirazolo žiedo struktūra yra daugelio biologiškai ar farmakologiškai aktyvių molekulių dalis. Šios aktyvios molekulės gali būti naudojamos kaip karboanhidrazės IX slopikliai siekiant kovoti su vėžiu[1]. Tai tėra tik vienas iš galimų vėžio plitimą stabdančių mechanizmų, pirazolo fragmentą turinčios molekulės gali pasižymėti ir kitomis priešvėžinėmis savybėmis[17]. Pirazolo dariniai taip pat pasižymi uždegimo[3,4,18] ar nerimo sukeltų sutrikimų slopinimu, naudojami kaip antipsichoziniai agentai[5]. Taip pat pasižymi antigrybeliniu, antibakteriniu[2,16], aktyvumu. Naujų pirazolo darinių antibakterinis aktyvumas yra labai panašus kaip flukanozolo prieš *Candida parapsilosis* bakterijas ir kaip ampicilino prieš *E. coli* ir *P. aeruginosa* bakterijas[2]. Literatūroje pateikiama naujos kartos analgetikai, kurie savo struktūroje turi pirazolo fragmentą[21]. Dėl plataus šios molekulės struktūros pritaikomumo, rinkoje yra vaistų turinčių pirazolo fragmentą: topeksalinas, isolanas, lonazolakas, fezolaminas, celekoksib, epirizolas[3].

Taigi, pirazolo fragmentą turinčių junginių sintezės metodų paieška yra aktuali dėl šių junginių plataus panaudojimo galimybių.

**Darbo tikslas** – susintetinti azetidini-1*H*-pirazolo-karboksirūgščių darinius ir atlikti jų biologinių savybių tyrimus.

### **Darbo uždaviniai:**

1. Atlikti *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilato sintezę.
2. Atlikti *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilato reakcijas su monopakeistais hidraziniais.
3. Atlikti gautų *N*-Boc-azetidini-1*H*-pirazolo darinių šarminės hidrolizės ir *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo reakcijas.
4. Atlikti biologinių tyrimų rezultatų analizę.



## Santrumpos

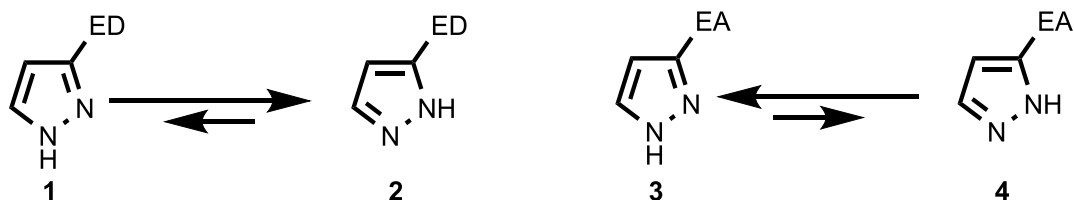
Ac	Acil-
Ar	aril-
ArH	aromatinis vandenilis
B <sup>-</sup>	Bazė
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
Bn	benzil-
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil apsauginė grupė
CDCl <sub>3</sub>	deuteriuotas chloroformas
CNS	centrinė nervų sistema
d	dubletas
DCM	dichlormetanas
dd	dubleto dubletas
DIAD	diizopropilazodicarboksilatas
DMAP	4-dimetilaminopiridinas
DMF	dimetilformamidas
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuteriuotas dimetilsulfonoksidai
EA	elektronų akceptorinė grupė
ED	elektronų donorinė grupė
EDAC×HCl	1-etil-3-(dimetilamio)propilkarbodiimidai
ekv	ekvivalentas
Et	etil-
Et <sub>2</sub> O	dietileteris
EtOAc	etilacetatas
h	valanda
Hex	<i>n</i> -heksanas
HOBt	hidroksibenzotriazolas
m	multipletas
Me	metil-
min	minutė
mln. d.	milijoninė dalis
mmol	milimolis
MB	mikrobangos
NMM	nikotinamido mononukleotidas

PDE2	fosfodiesterazė 2
Ph	fenil-
pl.s	platus singletas
PPh3	trifenilfosfino derva
PSI	svaras kvadratiniam coliui
q	kvadrupletas
s	singletas
t	tripletas
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil-
TFAA	trifluoracto rūgšties anhidridas
THF	tetrahidrofuranas
THP	tetrahidropiranas
$t_k$	kambario temperatūra
$t_{lyd}$	lydymosi temperatūra
TMS	tetrametilsilanas
W	vatas
$\delta$	cheminis poslinkis

## 1. Literatūros apžvalga

### 1.1. Pirazolo žiedo formavimas

Pirazolas – tai penkianarė aromatinė žiedo struktūra, savo sudėtyje turinti du heteroatomus. Šio žiedo aromatinės savybės labai priklauso nuo prie žiedo esančių pakaitų. Pakaitai taip pat gali nulemti vieną ar kitą tautomerą. Elektronų donorinės grupės skatina 5-padėties tautomero susidarymą, o elektronų akceptorinės grupės – 3-padėties tautomerą[6].

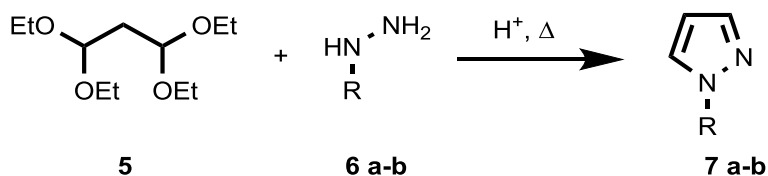


1.1.1. Schema. Elektronų donorinių ir akceptorinių grupių įtaka pirazolo žiedo tautomerams.

#### 1.1.1. Pirazolo gavimas naudojant 1,3-dikarbonil-junginius ir hidrazinus

Pirazolų sintezė iš 1,3-dikarbonil- junginių ir hidrazinų yra viena iš plačiausiai naudojamų sintezės būdų. Naudojant simetrinius 1,3-dikarbonildarinius gaunamas tik vienas izomeras. Hidrazinus veikiant asimetriniais 1,3-dikarbonildariniais gaunami du pirazolo izomerai, kuriuos ne visada galima atskirti. Šių izomerų susidarymą nulemia junginių struktūra, reakcijos sąlygos. Dėl didelio 1,3-dikarbonildarinių reakingumo reakcijose naudojami tinkamai apsaugoti pirmtakai, tokie kaip O,O-acetaliai.

Pirazolo darinių sintezei gali būti naudojami įvairūs alkil-, aril- ar acilpakeisti hidrazinai. Šios ciklizacijos reakcijos paprastai vykdomos poliniuose tirpikliuose, įvairiuose alkoholiuose ar vandens ir alkoholių mišiniuose. Katalizatoriumi reakcijose gali būti naudojama -maži kiekiai mineralinės ar acto rūgšties. (žr. 1.1.1.1. schema)[7].



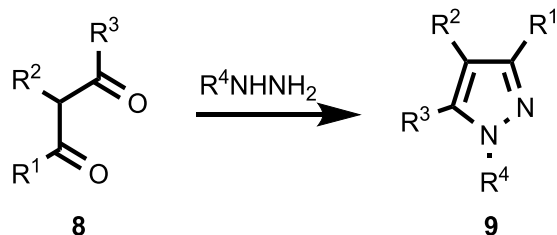
a) R = H; b) R = Ph.

1.1.1.1. Schema. Pirazolo gavimas iš 1,1,3,3-tetraetoksipropano.

#### 1.1.2. Pirazolo gavimas iš β-diketonų ir hidrazinų

Pirazolo sintezė naudojant β-diketonus ir hidrazinus yra labai paplitusi dėl didelio kiekio skirtingų hidrazinų (alkil-, aril-, heteroaril-, acil-), su kuriais gali reaguoti šie ketonai. Šios reakcijos yra vykdomos etanolyje, vandenyje, etanolio ir vandens mišiniuose ar acto rūgštyje nuo 0 °C iki 100

°C temperatūrose. Siekiant gauti didesnę išeią reakcijose, kuriose naudojamos Atliekant hidrazinų druskomis, rekomenduojama naudoti bazę. Ciklizacijos reakcijose naudojant alkil- ar aril- pakeistus ketonus gali susidaryti du pirazolo regioisomerai (žr. 1.1.2.1. schema)[7].

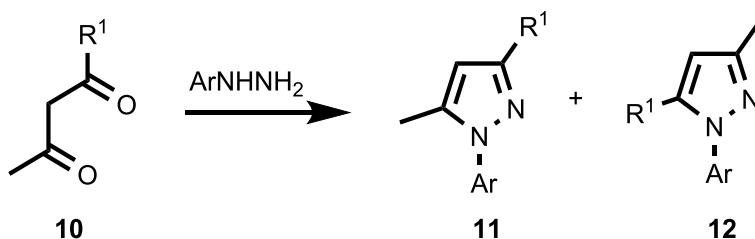


1.1.2.1. Schema. Pirazolo sintezė naudojant  $\beta$ -diketonus.

1.1.2.1. Lentelė. Pirazolo gauto iš  $\beta$ -diketonų pakaitų lentelė.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Me	H	<i>t</i> -Bu	H
Me	<i>t</i> -Bu	Me	H
Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -2	Ph
Bn	H	Ph	H

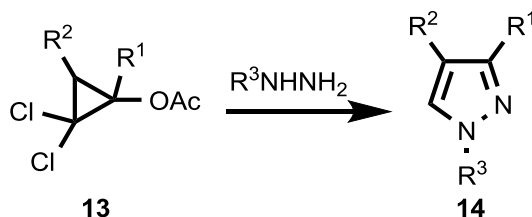
Funkcinės grupės, esančios prie  $\beta$ -diketono, nevaržo reakcijos eigos. Naudojant nesimetrinius ketonus ar monopakeistus hidrazinus gaunami skirtingi pirazolo izomerai **11**, **12** (žr. 1.1.2.2. schema). Jei naudojami arilhidrazinai, izomero **12** kiekis priklauso nuo pakaito R<sup>1</sup>: COOEt>H>alkil->aril[7].



1.1.2.2. Schema. Asimetrinio  $\beta$ -diketono reakcija su arilhidrazinu.

### 1.1.3. Pirazolo gavimas iš trinarių hetero ir karbociklų

Siekiant gauti junginius, savo struktūroje turinčius pirazolo žiedą, galima modifikuoti trinarij karbociklą **13**. Naudojant arilhidrazinus reakcija yra atliekama sausomis sąlygomis etanolyje (žr. 1.1.3.1. schema)[7].

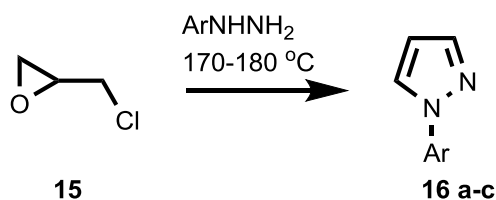


### 1.1.3.1. Schema. Pirazolo sintezė iš trinario anglies ciklo.

1.1.3.1. Lentelė. Pirazolo darinių pakaitų lentelė.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Me	H	H
Me	H	Ph
Me	Me	H
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H

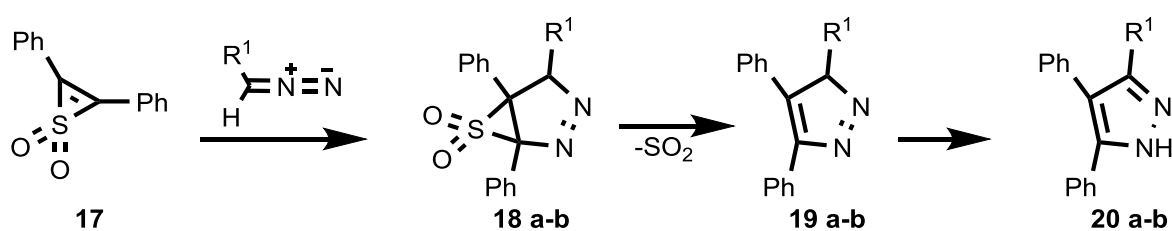
Pirazolo darinius galima gauti atliekant modifikacijas su epichlorhidrinu **15**, kuris reaguoja su arilhidraziniais. Šioje reakcijoje arilhidrazinas veikia kaip dehidrinantis agentas (žr. 1.1.3.2. schema)[7].



a) Ar = Ph; b) 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Cl; c) 4-AcOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### 1.1.3.2. Schema. Pirazolo sintezė iš epichlorhidrino.

Pakeisti pirazolo dariniai gali būti sintetinami iš tiirino-1,1-doksido **17**. Šios reakcijos su diazoalkenais metu vyksta 1,3-ciklo prijungimas gaunant biciklinį tarpinį produktą **18**. Pastarasis vėliau modifikuojamas pašalinant SO<sub>2</sub> molekulę ir susidarant 3*H*-pirazolui **19**, kuris persigrupuoja į 1*H*-pirazolą **20** (žr. 1.1.3.2. schema)[7].



a) R<sup>1</sup> = Me; b) R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OMe.

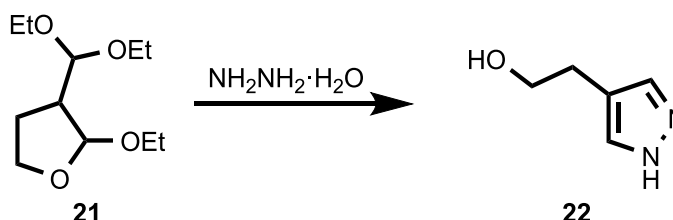
### 1.1.3.2. Schema. Pirazolo gavimas iš tiirino analogo.

## 1.1.4. Pirazolo gavimas iš furano darinių

Tetrahydrofurano ar furanono žiedą turintys junginiai yra naudojami kaip pirmtakai pirazolo sintezėje. Furano darinius galima laikyti apsaugotais 1,3-dikarbonil-junginiais. Atliekant pirazolo

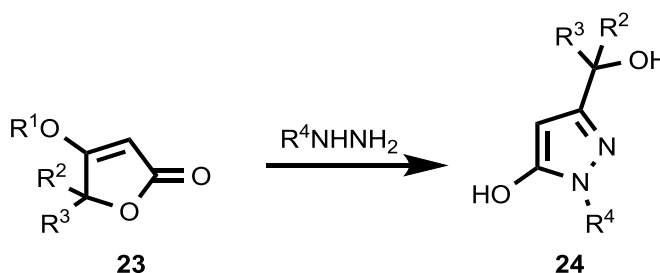
sintezės reakcijos pirmoje stadijoje susiformuoja 1,3-dikarboniljunginiai, kurie jungiami su hidrazino analogu kitamoje sintezės stadijoje.

Tetrahidrofurano darinys **21** gali būti laikomas cikliniu acetalio analogu, priskiramu 1,3-dikarboniljunginams. Jį veikiant hidrazinu suformuojamas pirazolo darinys **22** turintis pakaitą ketvirtoje pirazolo žiedo padėtyje (žr. 1.1.4.1. schema)[7].



1.1.4.1. Schema. Pirazolo sintezė iš tetrahydro furano analogo.

4-Hidroksifuran-2(5*H*)-onas **23**, kuris yra panašios struktūros kaip laktono žiedas, reaguoja su hidraziniais sudarydamas pirazol-5-olius **24** (žr. 1.1.4.2. schema)[7].



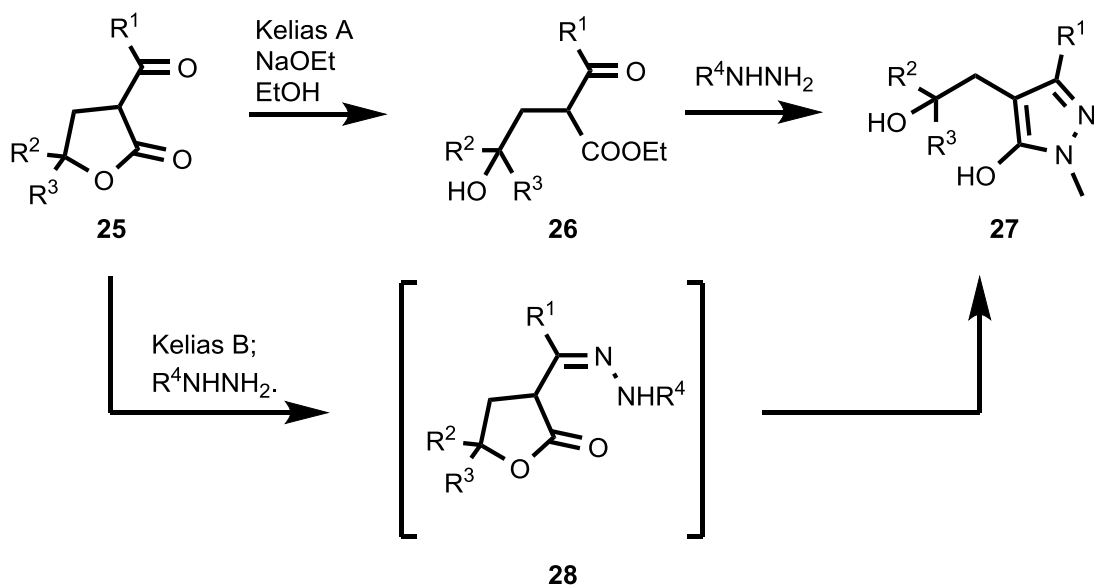
1.1.4.2. Schema. Pirazolo sintezė iš 4-hidroksifuran-2(5*H*)-ono analogų.

1.1.4.1. Lentelė. Pirazolo sintezė iš 4-hidroksifuran-2(5*H*)-ono analogų pakaitų lentelė.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Et	H	H	H
Me	H	H	H
Me	Me	Me	H
H	Me	Me	Bn

### 1.1.5. Pirazolo gavimas iš 3-acildihidrofuran-2(3*H*)-onų

3-Acildihidrofuran-2(3*H*)-onas **25** gali reaguoti su hidraziniais kaip β-okso rūgšties darinys reakcijoje dalyvaujant natrio etoksidui. Reakcijos mišinyje esant bazei, furano žiedas atsidaro suformuodamas β-okso esterį **26**. Pastarąjį veikiant hidraziniais susidaro junginys **27**. Pirazol-5-olis **27** taip pat gali būti gaunamas tiesiogiai reaguojant furano dariniui **25** su hidrazinu. Šiuo atveju susiformuoja tarpinis hidrazono darinys **28**, kuris persiciklizuoja į pirazolą **27** (žr. 1.1.5.1. schema)[7].

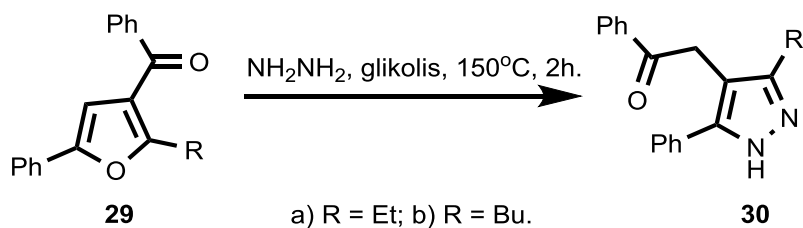


1.1.5.1. Schema. Pirazolo gavimas iš 3-acildihydrofuran-2(3H)-onų

1.1.5.1. Lentelė. Pirazolo gavimo iš 3-acildihydrofuran-2(3H)-onų pakaitų lentelė.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Sintezės kelias
Me	H	H	H	B
Me	H	H	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A
Me	H	H	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	A
Ph	H	H	Ph	B

Prie šio gavimo metodo galima priskirti ir furano darinių **29** hidrazinolizę, kurios metu susidaro pirazolo dariniai **30** (žr. 1.1.5.2. schema).



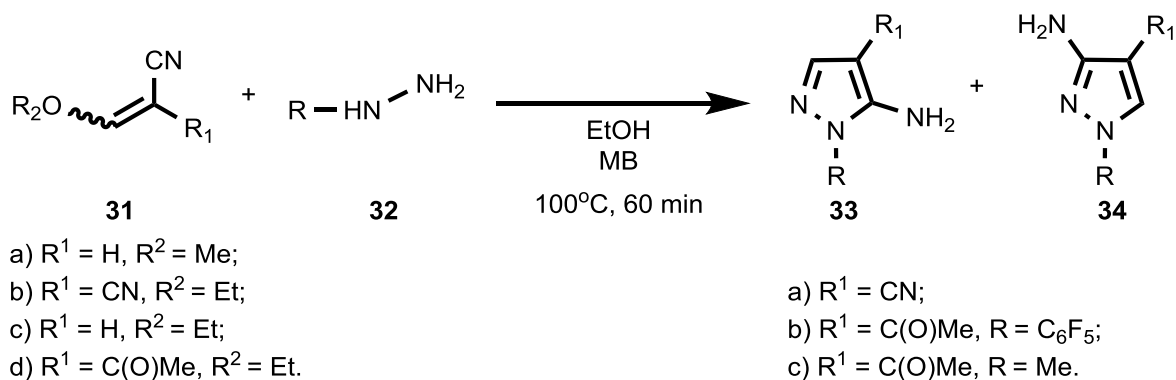
1.1.5.2. Schema. Pirazolo sintezė iš furano darinių.

## 1.2. Biologiškai aktyvių pirazolo darinių gavimas

### 1.2.1. Mitogeno aktyvuojamų baltymų kinazių slopiklių gavimas

Mitogeno aktyvuojamos baltymų kinazės priklauso serino, treonino, tirozino kinazių grupei, kurios yra aktyvuojamos ekstraląstelinio stimulo ir perduoda signalą iš ląstelės išorės į branduolį, taip pat valdo daugelį citoplazminių baltymų[8]. Dėl šių priežasčių šios kinazės yra atsakingos už ląstelės dalijimąsi, diferenciaciją, apoptozę, onkogeninius procesus ir uždegimus. Vieno iš šiai kinazių grupei priklausančio baltymo p38 funkcija yra gaminti uždegiminius citokininus, todėl slopinant šį baltymą galima kovoti su įvairiais uždegimo sukeltais sutrikimais[9,10].

Šie slopikliai buvo sintetiniai iš 3-metoksiakrilnitrilo darinių **31** ir hidrazinų **32**, gaunant junginį **33** su 3- padėtyje įvestu pakaitu. Kai kuriais atvejais susidarydavo struktūrinis izomeras **34**, kuris pakaitą turėdavo 5- padėtyje (žr. 1.2.1.1. schema). Sintezė buvo vykdoma mikrobangų reaktoriuje, nes keičiant reakcijos sąlygas galima gauti 3-padėtyje pakeistą produktą[4].



1.2.1.1. Schema. Pirazolo žiedo formavimas naudojant hidrazinus ir 3-metoksiakrilnitrilus.

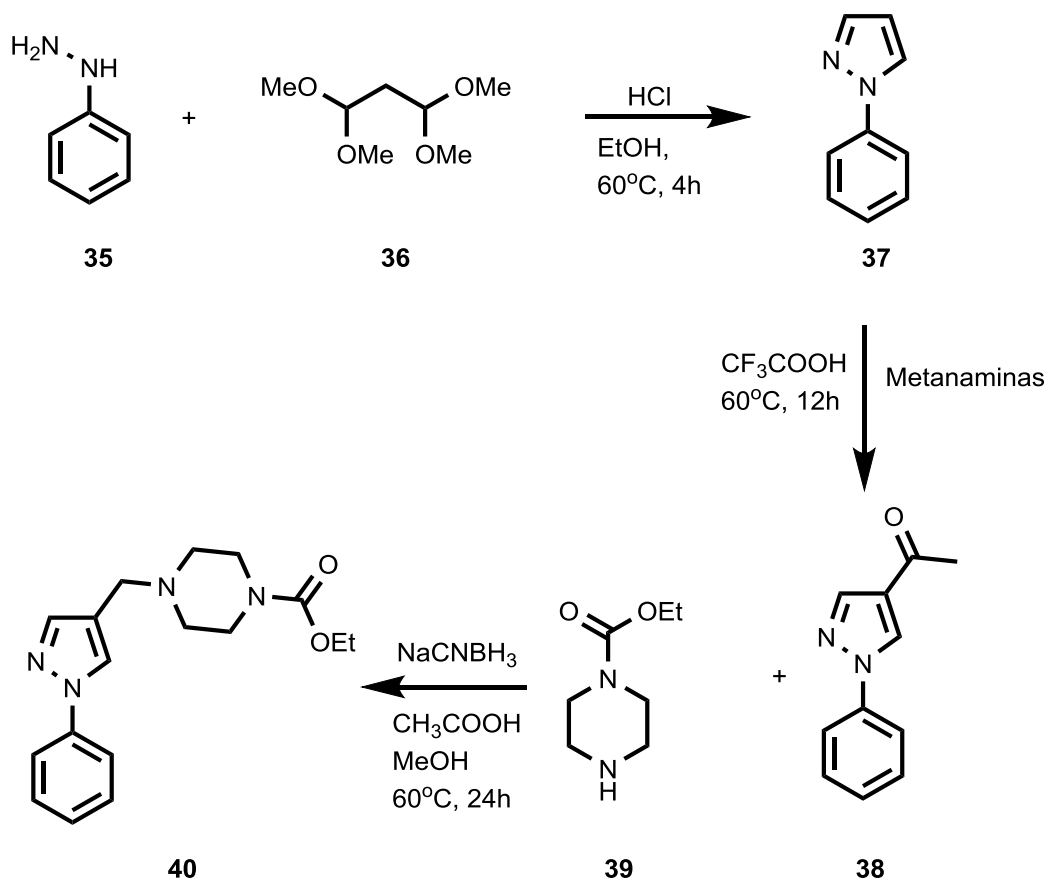
### 1.2.2. Pirazolo fragmentą turinčių piperazino darinių gavimas

Piperazino junginiai yra labai didelė klasė junginių. Dėl mažo dydžio ir lipofilinių savybių kai kurie iš jų geba prasiskverbti į smegenų barjerą, taip skatindami CNS veiklą. Dėl šių priežasčių piperazino junginiai naudojami įvairiems psichiniams bei nerimo sutrikimams gydyti.

Literatūroje pateikiama sintezė, kurios metu siekiama sujungti piperazino fragmentą su pirazolo fragmentu, pasižyminčių dideliu biologiniu aktyvumu. Darbo metu siekiama gauti naujas molekules, kurios pasižymėtų didesniu efektyvumu ir selektyvumu.

Piperazino darinys pradėtas sintetinti fenilhidraziną **35** veikiant tetrametoksipropanu **36**. Gautas tarpinis junginys **37** modifikuojamas, naudojant trifluoracto rūgštį ir metenaminą. Reakcijos metu susidaro junginys **38**, kurį veikiant etil piperazin-1-karboksilatu **39** gaunamas tikslinis produktas **40** (žr. 1.2.2.1. schema)[5].





1.2.2.1. Schema. 4-(1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-karboksi rūgšties etilesterio sintezė.

### 1.2.3. Karboanhidrazių IX slopiklių gavimas

Karboanhidrazės – tai cinko metalo fermentai, kurie katalizuoja anglies dioksido hidrataciją į hidrokarbonato joną ir laisvą protoną (žr. 1.2.3.1. schema.)[11].



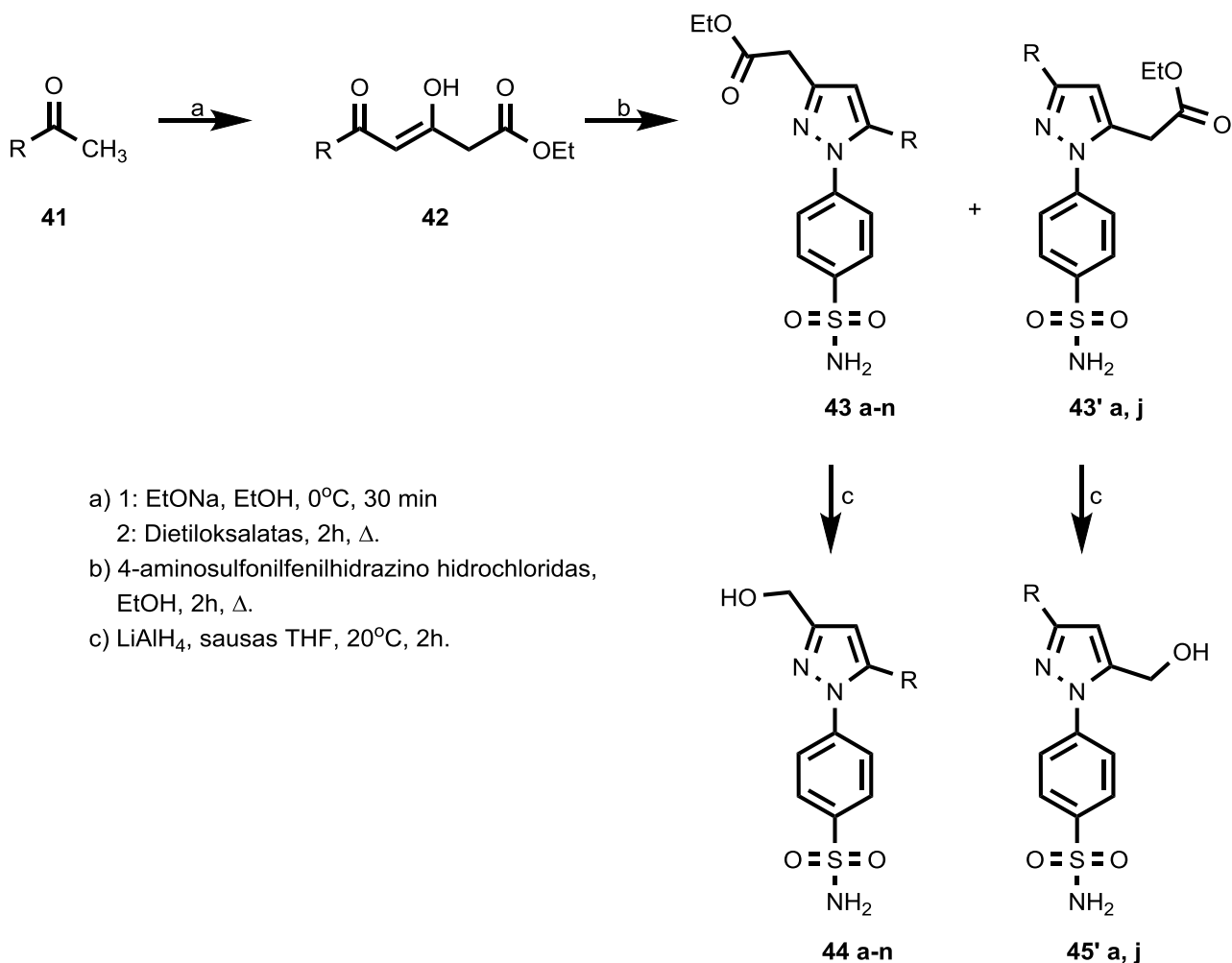
1.2.3.1. Schema. Anglies dioksido hidratacija.

Visos žmogaus karboanhidrazės skiriasi priklausomai nuo jų veikimo vietos. Karboanhidrazės I, II, III, VII ir XIII randamos ląstelės citozolyje. IV, IX, XII ir XIV yra susijusios su ląstelės membrana. Karbohidratazės V<sub>A</sub> ir V<sub>B</sub> yra randamos mitochondrijose, o VI išskiriamos su seilėmis ir pienu[12]. Šie fermentai reguliuoja ląstelės pH ir yra svarbūs biosintetinėms reakcijoms, kurios kaip substratus naudoja CO<sub>2</sub> ir HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, pvz., lipogenezė, gliukogenezė.

Per didelis karboanhidrazės IX iškyrimas ląstelėse yra siejamas su auglio vystymusi, agresyvumu ir ląsteline hipoksija, kuri yra viena iš ląstelių žymenų atskiriant supiktybėjusias ląsteles nuo sveikų. Slopinant šią karboanhidrazę galima stabdyti vėžio plitimą[13,14].

Karboanhidrazių slopiklius galima gauti iš arilketonų **41** daugiapakopės sintezės metu. Pirmiausiai arilketonus **41** veikiant natrio etoksidu absoliučiam etanolyje 0 °C temperatūroje, o vėliau į reakcijos mišinį įdėjus dietiloksalato, tirpiklio virimo temperatūroje susidaro β-diketonas **42**.

$\beta$ -diketoną **42** veikiant 4-aminosulfonilfenilhidrazino hidrochloridu vyksta ciklizacija ir susidaro pakeisti pirazolo dariniai **43**. Vykstant esterinės grupės, esančios pirazolo žiede, redukciją  $\text{LiAlH}_4$  gaunami alkoholiai **44**, **45** (žr. 1.2.3.2. schema)[1].



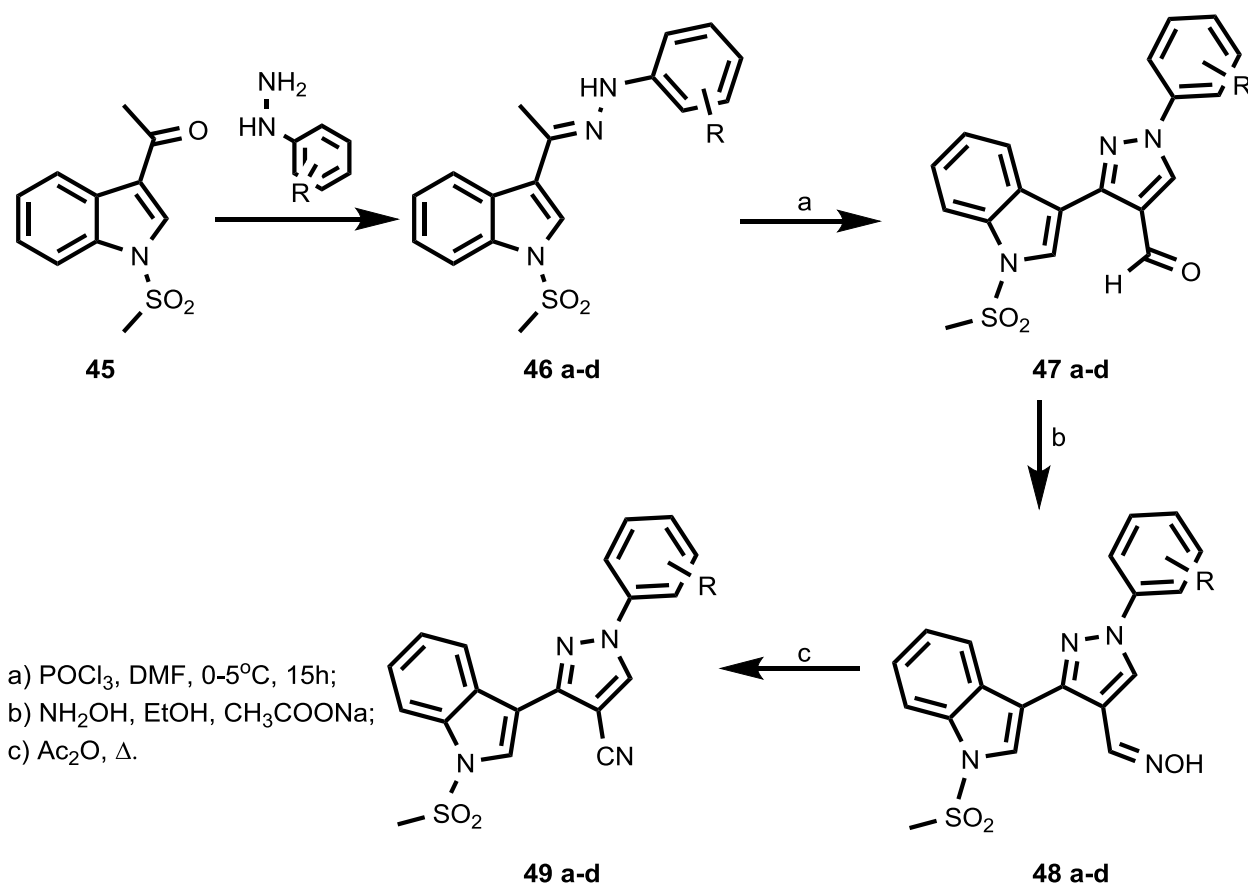
1.2.3.2. Schema. Karboanhidrazių slopiklių sintezė.

1.2.3.1. Lentelė. Karboanhidrazės slopiklių pakaitų lentelė.

Junginys	R	Junginys	R
43-45 a	$\text{C}_6\text{H}_5$	43-44 h	2- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$
43-44 b	3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	43-44 i	1-naftil
43-44 c	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	43-45 j	2-naftil
43-44 d	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	43-44 k	2-naftil-6- $\text{OCH}_3$
43-44 e	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$	43-44 l	2-naftil-5-Br-6- $\text{OCH}_3$
43-44 f	4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	43-44 m	1,1'-bifenil
43-44 g	3- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	43-44 n	2-fenantrenas

Karboanhidrazių veikla taip pat gali būti slopinama ir junginiais, savo struktūroje turinčiais ne tik pirazolo žiedą, bet ir indolo fragmentą. Šie nauji junginiai pasižymi stipriomis priešvėžinėmis

savybėmis. Indolo ir pirazolo fragmentą turinčių karboanhidrazių slopiklių sintezė buvo pradėta junginį **45** veikiant arilhidraziniais. Reakcijos metu gaunamas hidrazono darinys **46**. Skirtingai nei prieš tai minėtuose junginiuose, pirazolo ciklas suformuojamas pasitelkiant Vilsmeierio-Hacko reakciją, kurios metu taip pat įvedama ir aldehido funkcinė grupė bei gaunamas indolo darinys **47**. Pirazolo fragmentą turintį indolo darinį **47** veikiant hidroksilaminohidrochloridu suformuojami oksimo junginiai **48**. Susidariusius oksimus verdant acto rūgšties anhidride gaunami pirazolo-4-karbonitrilo junginiai **49** (žr. 1.2.3.3. schema)[15].



1.2.3.3. Schema. Karboanhidrazių slopiklių, turinčių indolo fragmentą, sintezė.

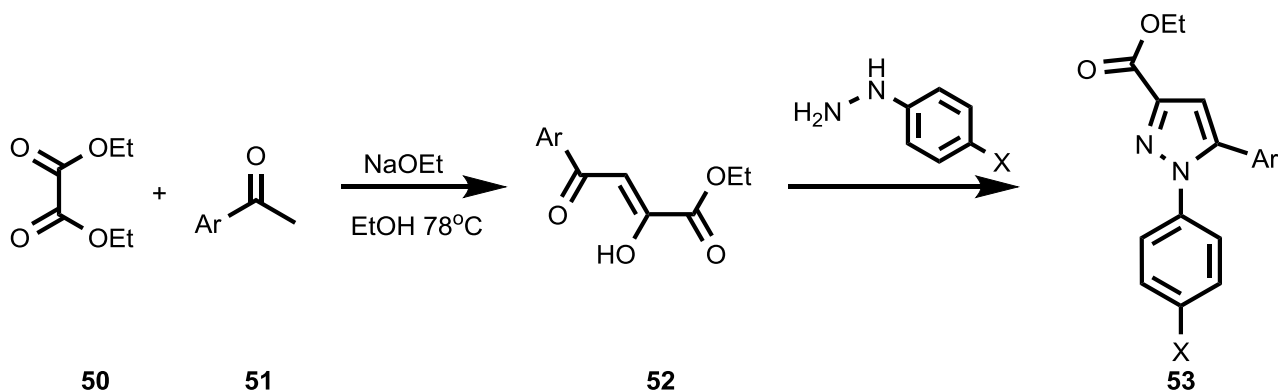
1.2.3.2. Lentelė. Karboanhidrazių slopiklių, turinčių indolo fragmentą, pakaitų lentelė.

Junginys	R	Junginys	R
46-49 a	H	46-49 c	2,4-( $\text{NO}_2$ ) <sub>2</sub>
46-49 b	2-Cl	46-49 d	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>

#### 1.2.4. Antibakteriniai pirazolo dariniai

Pirazolo junginiai pasižymi daugeliu naudingų biologinių savybių: antibakterinėmis[16], priešvėžinėmis[17], priešuždegiminėmis[18], apsaugo nuo radiacijos[19]. Labai svarbios yra antibakterinės pirazolo junginių savybės, nes mikroorganizmai įgauna imunitetą plačiai naudojamiems antibakteriniams preparatams, todėl yra svarbu ieškoti naujų aktyvių junginių.

Atlikus naujų pirazolo junginių biologinius tyrimus buvo nustatyta, kad junginys **54 h** panašaus aktyvumo kaip plačiai naudojamas flukanozolas prieš *Candida parapsilosis* bakterijas, o **55 m** pasižymėjo panašiu aktyvumu kaip ir ampicilinas prieš *E. coli* ir *P. aeruginosa* bakterijas. Šie junginiai buvo pradėti sintetinti naudojant acetofenono darinius **50**. Juos veikiant dietiloksalatu **51** natrio etoksido ir etanolio tirpale, gaunami  $\beta$ -diketonai **52**.  $\beta$ -diketonams **52** reaguojant su arilhidraziniais vyksta ciklizacija ir sudaro diarilpirazolai **53** (žr. 1.2.4.1. schema)[2].



1.2.4.1. Schema. Antibakterinių pirazolo darinių sintezė.

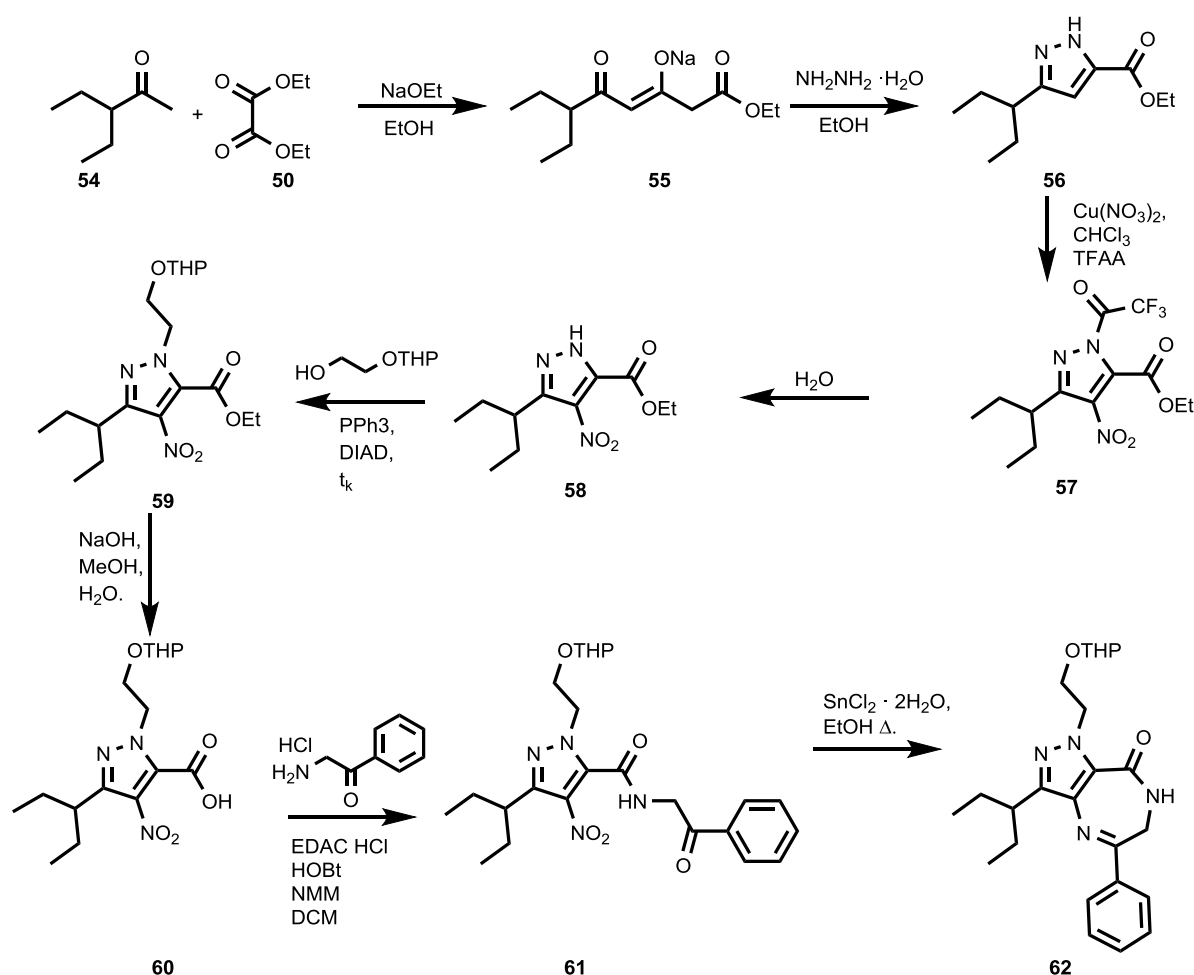
1.2.4.1. Lentelė. 51-53 junginių pakaitai.

Junginys	Ar	X
51-53 a	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	H
51-53 b	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Br
51-53 c	3,4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
51-53 d	3,4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br
51-53 e	2,5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
51-53 f	2,5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br
51-53 g	2,5-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	H
51-53 h	4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2-Br	H
51-53 i	4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> -2-Br	Br
51-53 j	1-naftil	H
51-53 k	2-tienil	H
51-53 l	2-tienil	Br
51-53 m	3-tienil-2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
51-53 n	3-tienil-2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br

### 1.2.5. Naujų fosfodiesterazės 2 slopiklių sintezė

Daugelis plačiai naudojamų analgetikų turi keletą trūkumų: turi būti naudojami didelėmis dozėmis ar gali pasižymėti ryškiais šalutiniais poveikiais. Siekiant išvengti šių problemų bandoma surasti naujus analgetikų veikimo mechanizmus. Vienas iš siūlomų mechanizmų yra selektyvus fosfodiesterazės 2 (PDE2) slopinimas[20].

PDE2 slopiklių sintezė pradėta 3-etilheptanono **54** kondensacijos reakcija su dietiloksalatu **50**. Reakcijos metu gaunama natrio druska **55**, kurią suneutralinus druskos rūgštis vandeniniu tirpalu toliau vykdoma reakcija su hidrazino hidratu. Gautą pirazolą **56** nitrinant vario(II) nitratu chloroformo ir trifluoroacto rūgštis anhidrido mišinyjesusidaro trifluoracetilnitropirazolas **57**, kurį hidrolizavus vandeniu gaunamas esteris **58**. Selektivaus junginio **55** alkilinimo metu susidaro regioizomeras **59**, kurį hidrolizuojant gaunama rūgštis **60**. Ši rūgščiai **60** reaguojant su aminoketono hidrochloridu sudaro amidas **61**, kurį redukuojant  $\text{SnCl}_2$  ir ciklizuojant *angl. one-pot* reakcijos metu gaunamas tikslinis produktas **62** (žr. 1.2.5.1 schema)[21].

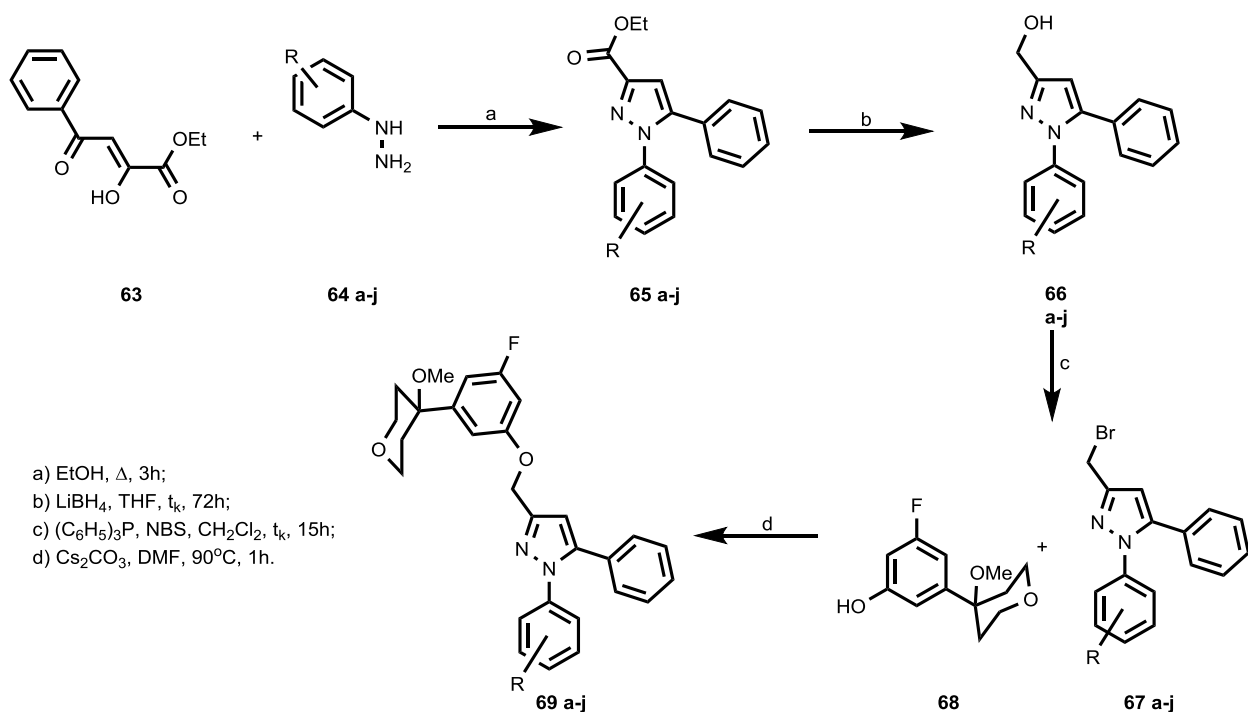


1.2.5.1. Schema. Naujų PDE2 slopiklių sintezė.

## 1.2.6. Priešvėžiniai pirazolo dariniai

Atlikti nauji tyrimai, siejantys polinesočiųjų riebiųjų rūgščių metabolizmą su kancerogeneze, lėmė naujų taikinių nustatymą kovojant prieš vėžį. Du iš šių naujų taikinių yra ciklooksigenazės ir lipooksigenazės[22]. Šių taikinių pritaikymas gali padėti kovoti su daugeliu vėžio rūšių: storosios žarnos, kasos, krūties, plaučių, odos ar kepenų, be to labai perspektyvus kovojant su prostatos vėžiu[23].

Siekiant gauti priešvėžinėmis sąvybėmis pasižyminčius pirazolo darinius sintezė buvo pradėta regioselektyvia ciklizacija reaguojant arilhidrazinui **64** ir  $\beta$ -diketonui **63**. Ciklizacijos metu sudaro esterinę grupę turintys pirazolo dariniai **65**. Vykdamt gautų esterių **65** redukciją gaunami pirminiai alkoholiai **66**, kuriuos veikiant NBS sudaro brometilgrupę turintys pirazolai **67**. junginius **67** veikiant fenoliais **68** sudaro tiksliniai pirazolo dariniai **69** (žr. 1.2.6.1. schema)[24].



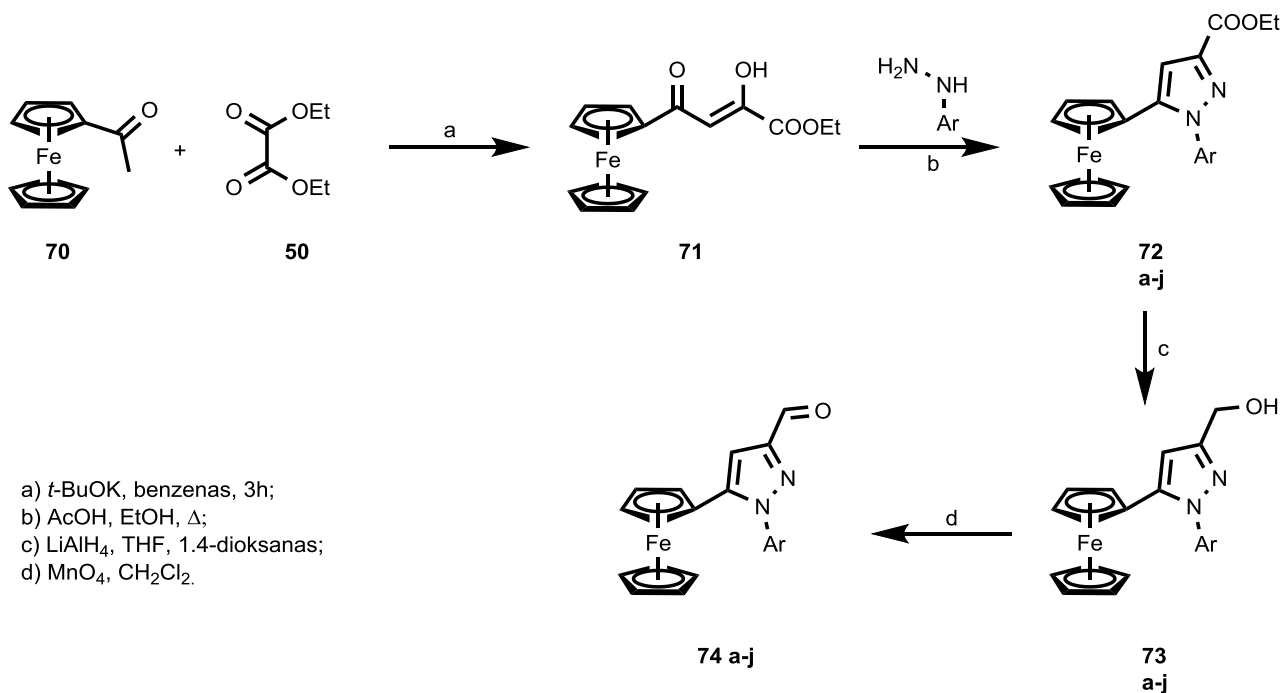
1.2.6.1. Schema. Ciklooksigenazės slopiklių sintezė.

1.2.6.1. Lentelė. 64-69 junginio pakaitai.

Junginys	R	Junginys	R
64-69 a	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	64-69 f	4-OCH <sub>3</sub>
64-69 b	H	64-69 g	4-OCF <sub>3</sub>
64-69 c	4-F	64-69 h	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
64-69 d	4-Cl	64-69 i	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
64-69 e	4-CH <sub>3</sub>	64-69 j	3,4-(Cl) <sub>2</sub>

### 1.2.7. Organiniai feroceno dariniai su pirazolo žiedu

Feroceno heterocikliniai junginiai pasižymi ne tik biologiniu aktyvumu. Yra nustatyta, kad feroceno junginiai pasižymi priešgrybelinėmis ir antibakterinėmis savybėmis[25]. Feroceno junginių sintezė pradėta Klaiseno kondensacijos reakcija susidarant  $\beta$ -diketonui **71**, kuris yra enolio formoje. Ketoną **70** veikiant arilhidraziniais etanolyje su katalitiniu acto rūgšties kiekiu gaunamas tik vienas pirazolo izomeras **72**. Atliekant esterinės grupės redukciją buvo gauti pirminiai alkoholiai **73**, kurie toliau buvo oksiduojami iki aldehidų **74** (žr. 1.2.7.1. schema)[26].



1.2.7.1. Schema. Pirazolo, turinčio feroceno fragmentą, sintezė.

1.2.7.1. Lentelė. Pirazolo, turinčio feroceno fragmentą, pakaitai.

Junginys	R	Junginys	R
71-74 a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	71-74 f	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> F
71-74 b	Naftil	71-74 g	2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl
71-74 c	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	71-74 h	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl
71-74 d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4- <i>t</i> -butil	71-74 i	2,3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> FCl
71-74 e	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> F	71-74 j	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>

## 2. Medžiagos ir tyrimų metodai

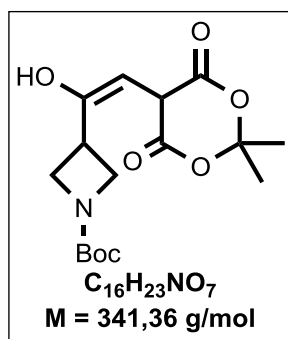
### 2.1. Tyrimų metodai ir naudota aparatūra

Gryni pradiniai junginiai buvo pirkti iš komercinių šaltinių (Sigma-Aldrich) ir naudoti negryninti. susintetinti junginiai buvo gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu, naudojant Silica Gel 60Å (230-400 mesh) (Macherey-Nagel). Reakcijų eiga buvo tikrinama plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant Silica Gel 0,2 mm 60F-254 plokšteles (Macherey-Nagel).  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III (700 MHz BMR  $^1\text{H}$ , 176 MHz BMR  $^{13}\text{C}$ ) spektrometrais, naudojant  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$  tirpiklius. Vidiniu standartu naudotas TMS 0 mln. d. Masės spektrai (MS) užrašyti Shimadzu LCMS-2020 ( $\text{ESI}^+$  jonizacija). Infraraudonieji spektrai (IR) užrašyti Bruker VERTEX-70v FTIR spektrometru. Aukštos rezoliucijos masių spektrai užrašyti Bruker micro TOF-QIII ( $\text{ESI}^+$ ) masių spektrometru. Lydymosi temperatūros ( $t_{\text{lyd}}$ ) nustatytos atviruose kapiliaruose Büchi Melting Point M-560 prietaisu ir yra nekoreguotos. Mikrobangų reakcijos atliktos CEM Discover Synthesis Unit su Voyager SF priedu (CEM Corp., Matthews, NC) mikrobangų reaktoriuje, kuris susideda iš nuolat energiją tiekiančios sistemos.

Junginių priešvėžinių savybių tyrimai buvo atlikti doc. dr. Vladimír Kryštof grupėje, Augimo reguliatorių laboratorijoje, Mokslų fakultete, Palackio universitete Olomouce, Čekijoje. Junginių antibakterinio aktyvumo tyrimus atliko dr. Lucie Navrátilová Augimo reguliatorių laboratorijoje, Mokslų fakultete ir Mikrobiologijos katedroje, Medicinos fakultete, Palackio universitete Olomouce, Čekijoje.

### 2.2. Junginių sintezės ir analizės rezultatų aprašymas

#### 2.2.1. *Tret*-butil-3-[(*E*)-(2-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-il)-1-hidroksivinil]azetidino-1-karboksilat (2)



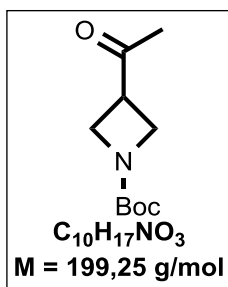
*N*-Boc-azetidino karboksirūgštis (49,69 mmol, 10 g) ištirpinama DCM (200 ml), tirpalas atšaldomas iki  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  ir per mišinį 5 min leidžiamas argonas. Į atšaldytą mišinį suberiamas DMAP (129,21 mmol, 15,74 g) ir meldrumo rūgštis (59,63 mmol, 8,58 g). Tirpalas maišomas 10 min  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūroje, po to mažomis porcijomis per 1 h suberiamas EDAC×HCl. Subėrus EDAC×HCl reakcija vykdoma kambario temperatūroje 18 h argono aplinkoje. Pasibaigus reakcijai nudistilijuojama apie pusė naudoto tirpiklio kiekio. Į gautą mišinį įpilama EtOAc (100 ml). Išsėdę kristalai nufiltruojami, filtratas ekstrahuojamas 1M  $\text{NaHSO}_4$  (3×100 ml) ir EtOAc (3×100 ml). Atskirti organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojami ir distilijuojami.



Išeiga: 16,07 g (gelsvas skystis, 95 %).

$R_f = 0,23$  (1:9 tūrio santykiu, metanolio ir dichlormetano mišinys).

### 2.2.2. *Tret*-butil-3-acetilazetidin-1-karboksilatas (3)

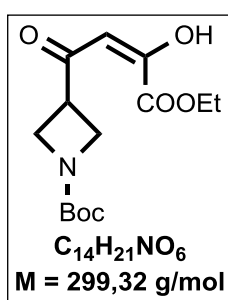


*Tret*-butil-3-[(*E*)-(2-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-il)-1-hidroksivinil]azetidin-1-karboksilatas (47,07 mmol, 16,07 g) ištirpinamas dioksane (48 ml), supilama acto rūgštis (8 ml) ir vanduo (4 ml). Per reakcijos mišinį 5 min, leidžiamas argonas. Reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje 35 min., 300 W spinduliuotėje, esant 300 PSI slėgiui ir 100 °C temperatūrai. Pasibaigus reakcijai mišinys nudistiliuojamas, gauta medžiaga ištirpinama EtOAc (30 ml) ir perplaunama H<sub>2</sub>O (2×20 ml) ir NaHCO<sub>3</sub> (2×20 ml). Atskirti organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojami ir distiliuojami. Junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūrio santykiu 1:2).

Išeiga: 8 g (gelsvas skystis, 85 %).

$R_f = 0,36$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

### 2.2.3. *Tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidin-1-karboksilatas (8)



NaOEt (60,23 mmol, 4,1 g) tipalas absoliučiam etanolyje (40 ml) atšaldomas iki -10 °C temperatūros. Per atšaldytą mišinį 5 min. leidžiamas argonas, o po to lašinamas *tert*-butil-3-acetilazetid-1-karboksilato (40,15 mmol, 8 g) ir dietiloksalato (60,23 mmol, 8,8 g) tirpalas sausame etanolyje (40 ml). Reakcija vykdoma argono aplinkoje 3 h -10 °C temperatūroje, o tada temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros ir reakcija maišoma 18 h. Pasibaigus reakcijai mišinys nudistiliuojamas, ištirpinamas EtOAc (60 ml), parūgštinamas NaHSO<sub>4</sub> iki pH 5 ir perplaunamas vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir distiliuojamas. Gautas junginys buvo naudojamas tolimesnėje sintezėje negrynintas.

Išeiga: 11,6 g (ruda derva, 96 %).

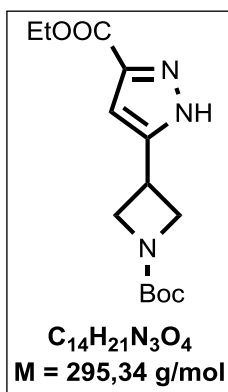
$R_f = 0,4$  (1:20 tūrio santykiu, metanolio ir dichlormetano mišinys).

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,44 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 3,48–3,51 (m, 1H, CH); 4,05–4,14 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>); 4,36 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,38 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,3 (CH<sub>3</sub>); 28,6 (3×CH<sub>3</sub>); 37,4 (CH); 51,5 (2×CH<sub>2</sub>); 63,4 (CH<sub>2</sub>); 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)); 100,6 (CH); 156,3; 158,1; 167,8; 200,4.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2978 (CH<sub>alif</sub>); 2939 2892; 1741, 1700 (C=O); 1639; 1391; 1366; 1300; 1254; 1184,63; 1131.

#### 2.2.4. Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (9)



*Tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g) ištirpinamas acto rūgšties (0,3 ml) ir etanolio mišinyje (30 ml), į tirpalą sulašinamas hidrazino hidratas (55 %) (10 mmol, 0,5 ml). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 15 h, argono aplinkoje. Pasibaigus reakcijai mišinys apdorojamas H<sub>2</sub>O ir NaHCO<sub>3</sub> 10/1 mišiniu ir ekstrahuojamas EtOAc. Organinis sluoksnius džiovinamas bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir distiliuojamas. Medžiaga gryninama kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūrio santykiu 1:1).

Išeiga: 0,9 g (balti kristalai, 46 %).  $t_{lyd.} = 135 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$R_f = 0,4$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,46 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 3,85–3,89 (m, 1H, CH); 4,02 (dd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 6,23$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,31 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,39 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,81 (s, 1H, CH); 11,53 (pl.s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 26,6 (CH); 28,4 (3×CH<sub>3</sub>); 55,4 (2×CH<sub>2</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 80,0 (C(CH<sub>3</sub>)); 106,2 (CH); 142,6 (C); 143,2(C); 156,0 (C=O); 162,4 (C=O).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3228 (NH); 2990 (CH<sub>alif.</sub>); 1722 (C=O); 1663 (C=O); 1411; 1364; 1229; 1143; 772.

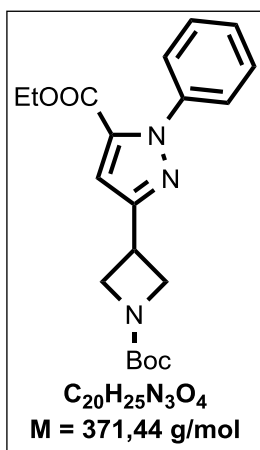
MS  $m/z$  (%): 591 ([2M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + Na<sup>+</sup>], C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>: apskaičiuota: 318,1430 g/mol; nustatyta 318,1425 g/mol.

#### 2.2.5. Bendras *N*-Boc-azetid-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymas.

*Tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (1 ekv.) ištirpinamas etanolyje (20 ml), į tirpalą suberiamas hidrazinas (1 ekv.). Reakcija vykdoma 78 °C temperatūroje 1 h. Gautas reakcijos mišinys filtruojamas, filtratas nudistiliuojamas. Junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūrio santykiu 1:6).

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 a)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetid-3-il-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), fenilhidrazino hidrochloridas (8,35 mmol, 1,2 g).

$R_f = 0,57$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

Išėja: 0,9 g (oranžiniai kristalai, 30 %).  $t_{lyd.} = 87\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,46 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ); 3,85–3,90 (m, 1H, CH); 4,09 (dd,  $J_1 = 8,4$ ,  $J_2 = 6,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,32 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,01 (s, 1H, CH); 7,40–

7,46 (m, 5H, ArH).

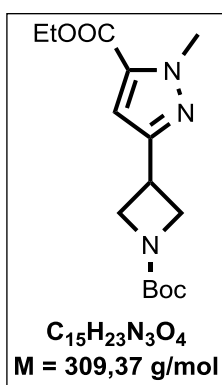
$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,0 ( $\text{CH}_3$ ); 27,3 (CH); 28,4 ( $3 \times \text{CH}_3$ ); 55,5 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 61,2 ( $\text{CH}_2$ ); 79,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 110,0 (CH); 126,0 ( $2 \times \text{CH}$ ); 128,6 ( $2 \times \text{CH}$ ); 128,7 (CH); 134,5; 140,2; 153,5; 156,3; 159,0.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2980 ( $\text{CH}_{\text{alif.}}$ ); 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1692 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1400; 1129; 1101; 761.

MS  $m/z$  (%): 316 ( $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ )  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : apskaičiuota 394,1743 g/mol; nustatyta 394,1737 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 b)



#### Metodas A:

Sintezė atlikta pagal bendrą azetid-3-il-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), metilhidrazinas (8,35 mmol, 0,43 ml).

Išėja: 0,67 g (balti kristalai, 26 %).  $t_{lyd.} = 64\text{ }^\circ\text{C}$ .

$R_f = 0,47$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

#### Metodas B:

Sintezė atlikta pagal bendrą etil-5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilimo reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (0,34 mmol, 0,1 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,45 mmol, 0,15 g) ir metiljodidas (0,37 mmol, 0,023 ml).

Išėja: 0,063 g (balti kristalai, 60 %).

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,45 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 3,77 (m, 1H, CH); 4,00 (dd,  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 6,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,24 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,8 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,2 ( $\text{CH}_3$ ); 27,2 (CH) ; 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 39,3; ( $\text{CH}_3$ ) 55,5 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 61,0 ( $\text{CH}_2$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 108,4 (CH); 133,1; 151,7; 156,3; 159,7.

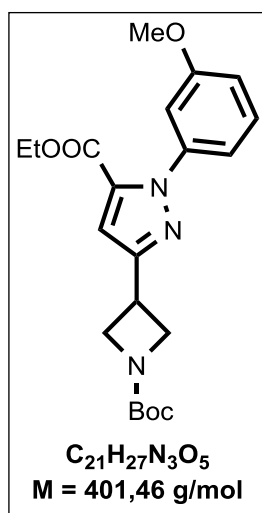
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1693 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1398; 1130; 1103; 769.

MS  $m/z$  (%): 254 ( $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ )  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : apskaičiuota 332,1586 g/mol; nustatyta 332,1581 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-(3-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas

(11 c)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetid-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), (3-metoksifenil)hidrazino hidrokloridas (8,35 mmol, 1,46 g).

Išėiga: 0,6 g (gelsva derva, 17 %).

$R_f = 0,6$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,31$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 3,83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,84–3,89 (m, 1H, CH); 4,08 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,24 (q,  $J = 7,21$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,32 (t,  $J = 8,68$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,95–6,98 (m, 3H, ArH); 6,99 (s, 1H, CH); 7,34 (m, 1H, ArH).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 27,2 (CH); 28,3 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 55,2 ( $2\times\text{CH}_2$ ) 55,4 ( $\text{CH}_3$ ); 61,1 ( $\text{CH}_2$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 109,8 (CH); 111,6; 114,6; 118,2; 129,2, 134,5; 141,0; 153,4; 156,3; 158,9; 159,6.

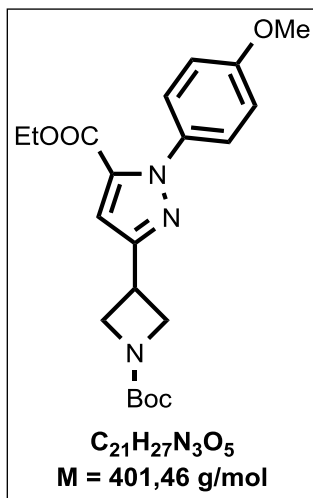
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 1729 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1698 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1390; 1365; 1234; 1129; 1101.

MS  $m/z$  (%): 346 ( $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ )  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ : apskaičiuota 402,2029 g/mol; nustatyta 402,2023 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-5-karboksilat

(11 d)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidin-1-karboksilat (8,35 mmol, 2,5 g), (4-metoksifenil)hidrazino hidrochloridas (8,35 mmol, 1,46 g).

Išeiga: 0,325 g (ruda derva, 10 %).

$R_f = 0,7$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,4 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,43 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ); 3,72 (m, 1H, CH); 3,85 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,94 (dd,  $J_1 = 8, J_2 = 6,6$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,15 (t,  $J = 8,61$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,42 (q,  $J_1 = 14,4, J_2 = 7,3$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 6,95 (s, 1H, CH); 6,95–6,97 (m, 2H, ArH); 7,22–7,24 (m,

2H, ArH).

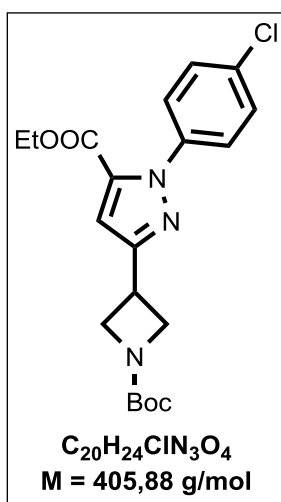
$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14,3 ( $CH_3$ ); 25,2 (CH); 28,2 ( $3 \times CH_3$ ); 54,8 ( $2 \times CH_2$ ); 55,5 ( $CH_3$ ); 61,0 ( $CH_2$ ); 79,8 (C( $CH_3$ )); 106,7 (CH); 114,3 ( $2 \times CH$ ); 126,8 ( $2 \times CH$ ); 131,5; 143,9; 145,7; 155,9; 159,9, 162,2.

IR ( $cm^{-1}$ ): 2976 ( $CH_{alif.}$ ); 1698 (C=O); 1515; 1389; 1366; 1224; 1124; 1024.

MS  $m/z$  (%): 402 ( $[M + H]^+$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[M + Na^+]$ ,  $C_{21}H_{28}N_3NaO_5$ : apskaičiuota 402,2029 g/mol; nustatyta 402,2023 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-(4-chlorofenil)-1*H*-pirazol-5-karboksilat(11 e)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidin-1-karboksilat (6,68 mmol, 2 g), (4-chlorofenil)hidrazino hidrochloridas (6,68 mmol, 0,95 g).

Išeiga: 0,6 g (rudi kristalai, 22 %),  $t_{lyd.} = 72$  °C.

$R_f = 0,51$  (1:4 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1H$  NMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,44 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ); 3,71–3,75 (m, 1H, CH); 3,95 (dd,  $J_1 = 8,2, J_2 = 6,4$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,19 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,43 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 6,98 (s, 1H, CH); 7,26–7,28 (m, 2H, ArH); 7,45–7,47 (m, 2H, ArH).

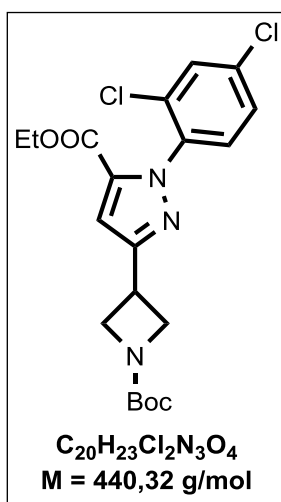
$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14,4 ( $CH_3$ ); 25,3 (CH); 28,3 ( $3 \times CH_3$ ); 55,1 ( $2 \times CH_2$ ); 61,3 ( $CH_2$ ); 80,1 (C( $CH_3$ )); 107,5 (CH); 126,7; 129,6; 135,2; 137,2; 144,7; 144,8; 156,0; 162,0.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2993 (CH<sub>alif.</sub>); 1735 (C=O); 1500; 1423; 1366; 1228; 1145; 1110.

MS *m/z* (%): 406/408 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>20</sub>H<sub>25</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 406,1534 g/mol; nustatyta 406,1528 g/mol.

**Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-(2,4-dichlorofenil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 f)**



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), (2,4-dichlorofenil)hidrazino hidrokloridas (8,35 mmol, 1,48 g).

Išėiga: 0,434 g (geltoni kristalai, 12 %). *t*<sub>lyd.</sub> = 134 °C.

*R*<sub>f</sub> = 0,5 (1:4 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 3,45–3,49 (m, 1H, CH); 3,89–4,22 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>); 4,43 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,01 (s, 1H, CH); 7,34–7,35 (m, 1H, ArH); 7,39–7,4 (m, 1H, ArH); 7,55–7,56 (m, 1H, ArH).

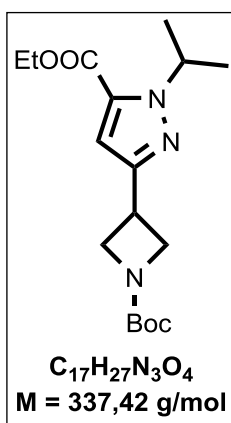
<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,0 (CH<sub>3</sub>); 27,3 (CH); 28,4 (3×CH<sub>3</sub>); 55,3 (2×CH<sub>2</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)); 109,3 (CH); 127,6; 129,6; 129,7; 132,9; 135,7; 135,9; 137,0; 154,4; 156,3; 158,5.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2976 (CH<sub>alif.</sub>); 1703 (C=O); 1681 (C=O); 1478; 1408; 1370; 1232; 1137.

MS *m/z* (%): 440/444 ([M<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>20</sub>H<sub>24</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 440,1444 g/mol; nustatyta 440,1138 g/mol.

**Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 g)**



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), izopropilhidrazinas (8,35 mmol, 0,619 g).

Išėiga: 0,7 g (bespalvė derva, 25 %).

*R*<sub>f</sub> = 0,45 (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 1,5 (d, *J* = 6,65 Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>); 3,8–3,84 (m, 1H, CH); 3,98 (dd, *J*<sub>1</sub> =

8,3,  $J_2 = 6,4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,24–4,3 (m, 1H, CH); 4,3 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,39 (q,  $J = 7,09$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,74 (s, 1H, CH).

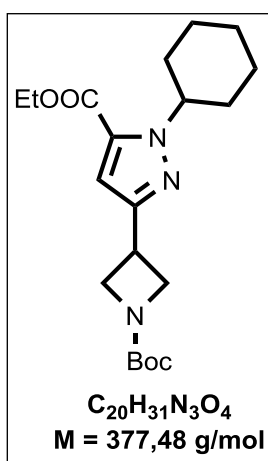
<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 22,5 (2×CH<sub>3</sub>); 24,5 (CH); 28,3 (3×CH<sub>3</sub>); 51,4 (CH); 54,7 (2×CH<sub>2</sub>); 60,8 (CH); 80,0 (C(CH<sub>3</sub>)); 106,2 (CH); 142,6; 143,2; 156; 162,36.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2977 (CH<sub>alif.</sub>); 1699 (C=O); 1390; 1366; 1208; 1131.

MS  $m/z$  (%): 338 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 338,2080 g/mol; nustatyta 338,2074 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-cikloheksil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 h)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidinil-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidin-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g), cikloheksilhidrazino hidrochloridas (6,68 mmol, 1 g).

Išiga: 0,543 g (gelsva derva 22 %).

$R_f = 0,5$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,25–1,36 (m, 2H), 1,38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,45 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 1,69–1,72 (m, 2H); 1,83–1,85 (m, 2H); 1,9–1,92 (m, 2H); 2–2,08 (m, 2H); 3,78–3,84 (m, 2H); 3,97 (dd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 6,5$  Hz; 2H, CH<sub>2</sub>), 4,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,39 (q,  $J = 7,42$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,74 (s, 1H, CH).

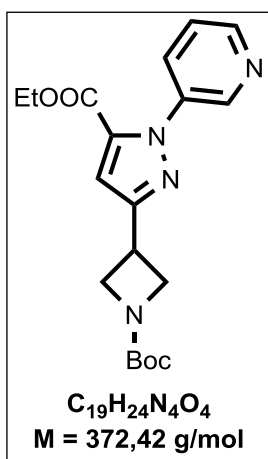
<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,4 (CH<sub>3</sub>); 24,6; 24,8; 25,6 (2×CH<sub>2</sub>); 28,3 (3×CH<sub>3</sub>); 32,8 (2×CH<sub>2</sub>); 54,7 (2×CH<sub>2</sub>); 59,3; 60,8; 80,0 (C(CH<sub>3</sub>)); 106,09 (CH); 142,6; 143,4; 156,0; 162,4.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2975 (CH<sub>alif.</sub>); 2933; 1700 (C=O); 1390; 1365; 1205; 1132; 775.

MS  $m/z$  (%): 378 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 378,2393 g/mol; nustatyta 378,2387 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-(pyridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 i)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidinil-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidin-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g), 3-hidrazinilpiridino dihidrochloridas (6,68 mmol, 1,2 g).

Išiga: 0,7 g (bespalvė derva, 28 %).

$R_f = 0,25$  (2:1 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,4–1,44 (m, 12H, 4×CH<sub>3</sub>); 3,72–3,79 (m, 1H, CH); 3,98 (dd,  $J_1 = 8,3$ ,  $J_2 = 6,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,23 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>); 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,03 (s, 1H, CH); 7,46–7,49 (m, 1H, ArH); 7,75–7,78 (m, 1H, ArH); 8,6–8,61 (m, 1H, ArH); 8,71–8,73 (m, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,4 (CH<sub>3</sub>); 25,3 (CH), 28,3 (3×CH<sub>3</sub>); 55,3 (2×CH<sub>2</sub>); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 80,2 (C(CH<sub>3</sub>)); 107,8 (CH); 124,0; 133,0; 135,5; 145,4; 146,0; 150,2; 155,9; 161,9; 171,1.

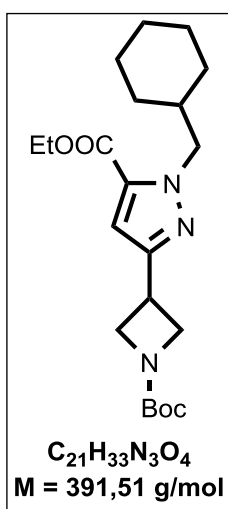
IR (cm<sup>-1</sup>): 2978 (CH<sub>alif.</sub>); 2934; 2888, 1697 (C=O); 1479; 1389; 1229; 1124.

MS *m/z* (%): 317 ([M – C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 373,1876 g/mol; nustatyta 373,1870 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidini-3-il]-1-(cikloheksilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas

(11 k)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g), (cikloheksilmetil)hidrazino hidrokloridas (6,68 mmol, 1,1 g).

Išėiga: 0,74 g (bespalvė derva, 28 %).

R<sub>f</sub> = 0,4 (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89–0,95 (m, 2H); 1,11–1,23 (m, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,46 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 1,5–1,53 (m, 2H); 1,65–1,72 (m, 3H) 1,87–1,94 (m, 1H) 3,76–3,8 (m, 1H, CH); 3,84 (d, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>) 3,95 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,6, *J*<sub>2</sub> = 6,44 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,32 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,4 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,8 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,4 (CH<sub>3</sub>); 24,8; 25,6 (2×CH<sub>2</sub>); 26,2; 28,4 (3×CH<sub>3</sub>); 30,6 (2×CH<sub>2</sub>); 55,3 (2×CH<sub>2</sub>); 56,2 (CH<sub>2</sub>); 60,9 (CH<sub>2</sub>); 80,0 (C(CH<sub>3</sub>)); 106,0 (CH); 142,9; 145; 156,0; 162,4.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2976 (CH<sub>alif.</sub>); 2927; 2853; 1700 (C=O); 1447; 1389; 1365; 1215; 1130.

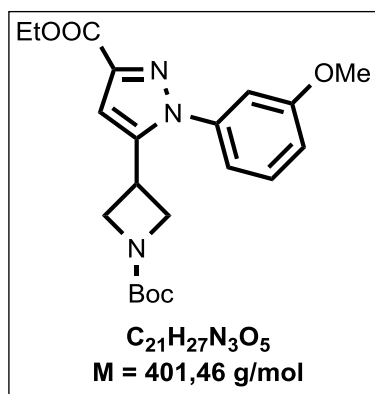
MS *m/z* (%): 392 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + Na<sup>+</sup>], C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>: apskaičiuota 414,2369 g/mol; nustatyta 414,2363 g/mol.



### Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-(3-metoksifenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat

(12 c)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetid-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilat (8,35 mmol, 2,5 g), (3-metoksifenil)hidrazino hidrochloridas (8,35 mmol, 1,46 g).

Išeiša: 0,18 g (gelsva derva, 7 %).

$R_f = 0,5$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,44 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ); 3,76–3,8 (m, 1H, CH); 3,84 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,96 (dd,  $J_1 = 8,4$ ,  $J_2 = 6,2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,19 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,43 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 6,85–6,87 (m, 1H, ArH); 6,89–6,89 (m, 1H, ArH); 6,97 (s, 1H, ArH); 6,98–6,99 (m, 1H, ArH); 7,36 (m, 1H, ArH).

$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14,3 ( $CH_3$ ); 25,3 (CH); 28,2 ( $3 \times CH_3$ ); 55,0 ( $2 \times CH_2$ ); 55,5 ( $CH_3$ ); 61,0 ( $CH_2$ ); 79,9 (C( $CH_3$ )); 107,1 (CH); 111,1; 115,0; 117,3; 129,9; 139,6; 144,2; 145,6; 155,9; 160,2; 162,2.

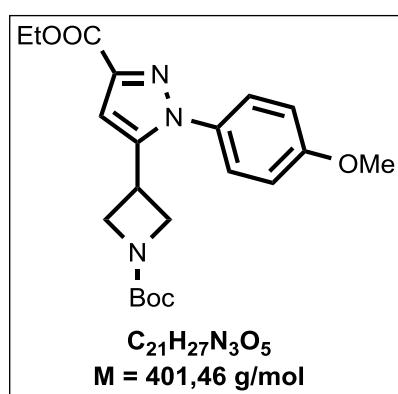
IR ( $cm^{-1}$ ): 2976 ( $CH_{alif}$ ); 1698 (C=O); 1607; 1593; 1390; 1212; 1123; 1026.

MS  $m/z$  (%): 402 ( $[M + H^+]$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[M + Na^+]$ ,  $C_{21}H_{27}N_3NaO_5$ : apskaičiuota 402,2029 g/mol; nustatyta 402,2023 g/mol.

### Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-(4-metoksifenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat (12

d)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetid-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilat (8,35 mmol, 2,5 g), (4-metoksifenil)hidrazino hidrochloridas (8,35 mmol, 1,46 g).

Išeiša: 0,76 g (ruda derva, 22 %).

$R_f = 0,5$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,45 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ); 3,84–3,88 (m, 4H, 3H iš  $CH_3$ , 1H iš CH); 4,08 (dd,  $J_1 = 8,5$ ,  $J_2 = 5,9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,24 (q,  $J = 14,4$ , 7,1 Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,31 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 6,94–6,96 (m, 2H, ArH); 6,98 (s, 1H, CH); 7,31–7,33 (m, 2H, ArH).

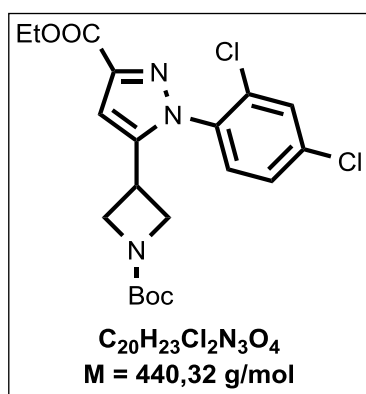
$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ); 27,3 (CH); 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 55,4 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 55,5 ( $\text{CH}_3$ ); 61,2 ( $\text{CH}_2$ ); 79,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 109,5 (CH); 113,7 ( $2\times\text{CH}$ ); 127,2 ( $2\times\text{CH}$ ); 133,2; 134,4; 153,2; 156,3; 159,0, 159,7.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2976 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 1727 (C=O); 1695 (C=O); 1515; 1395; 1365; 1248; 1228; 1130; 1101; 1028.

MS  $m/z$  (%): 346 ( $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS (ESI $^+$ )  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ : apskaičiuota 402,2029 g/mol; nustatyta 402,2023 g/mol.

**Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidini-3-il]-1-(2,4-dichlorofenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas**  
**(12 f)**



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilatas (8,35 mmol, 2,5 g), (2,4-dichlorofenil)hidrazino hidrokloridas (8,35 mmol, 1,48 g).

Išeiga: 1,574 g (ruda derva, 44 %).

$R_f = 0,625$  (1:4 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39–1,43 (m, 12H,  $4\times\text{CH}_3$ ); 3,44–3,51 (m, 1H, CH); 3,91–4,22 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 4,43 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,01 (s, 1H, CH); 7,33–7,41 (m, 2H, ArH); 7,55–7,56 (m, 1H, ArH).

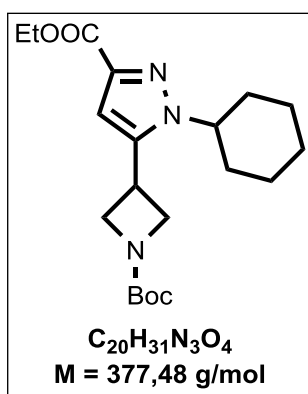
$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14 ( $\text{CH}_3$ ); 27,3 (CH); 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 55,3 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 61,4 ( $\text{CH}_2$ ); 79,6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 109,3 (CH); 127,6; 129,6; 129,7; 132,9; 135,7; 135,9; 137,0; 154,4; 156,3; 158,5.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2977; 1727 (C=O); 1698 (C=O); 1495; 1390; 1365; 1233; 1132.

MS  $m/z$  (%): 440/444 ( $[\text{M}^+]$ , 100).

HRMS (ESI $^+$ )  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : apskaičiuota 440,1444 g/mol; nustatyta 440,1138 g/mol.

### Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-cikloheksil-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (12 h)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g), cikloheksilhidrazino hidrochloridas (6,68 mmol, 1 g).

Išėiga: 0,204 g (bespalvė derva, 8 %).

$R_f = 0,68$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,07$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,34–1,35 (m, 3H); 1,37 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 1,61–1,63 (m, 2H); 1,77–1,83 (m, 4H); 1,87–1,89 (m, 2H); 3,91 (dd,  $J_1 = 8,6$ ,  $J_2 = 6,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,19 (t,  $J = 8,5$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,96–4,98 (m, 1H); 6,72 (s, 1H, CH).

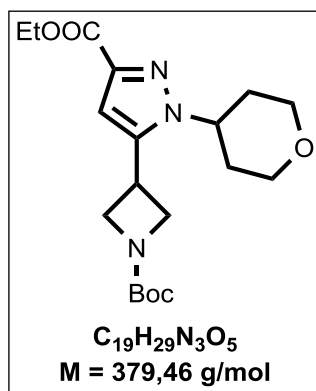
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,0 ( $\text{CH}_3$ ); 25,4 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 27,2; 28,1; 28,2 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 32,9 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 55,5 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 60,6 (CH); 79,1; 107,9 (CH); 132,2; 151,2; 156,1; 159,5; 172,2.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 2933; 1701 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1389; 1365; 1234; 1130; 1085; 767.

MS  $m/z$  (%): 322 ( $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS ( $\text{ESI}^+$ )  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ : apskaičiuota 378,2393 g/mol; nustatyta 378,2387 g/mol.

### Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidini-3-il]-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (12 j)



Sintezė atlikta pagal bendrą azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *tert*-butil-3[(*2E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilatas (6,68 mmol, 2 g), (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)hidrazino dihidrochloridas (6,68 mmol, 1,26 g).

Išėiga: 0,75 g (geltona derva, 30 %).

$R_f = 0,54$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 1,71–1,78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,38–2,43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,46–3,5 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,82–3,86 (m, 1H, CH); 3,98 (dd,  $J_1 = 8,1$ ,  $J_2 = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,03–4,09 (m, 1H, CH); 4,12 (dd,  $J = 11,5$ , 4,2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,34 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3$ ); 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,77 (s, 1H).

$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,4 ( $\text{CH}_3$ ); 24,6 (CH); 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 32,8 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 54,8 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 56,4; 61,0 (CH); 67,0 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 80,2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 106,5 (CH); 143,0; 144,0; 156,0; 162,3.

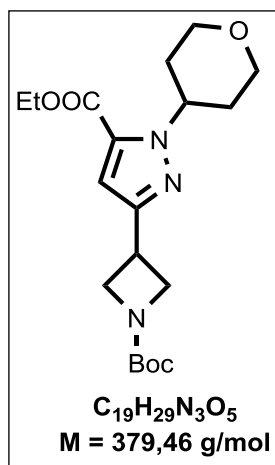
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2974 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 2934; 2851; 1707 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1641; 1520; 1366; 1248; 1162.

MS  $m/z$  (%): 379 ( $[\text{M}^+]$ , 100).

## 2.2.6. Bendras etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilinimo reakcijų aprašymas

Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (1 ekv.) ištirpinamas DMF (2 ml), į tirpalą suberiamas Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ar KOH (1,33 ekv.) ir sulašinamas alkilinimo agentas (1,1 ekv.). Reakcija vykdoma 30 min kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (5 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (3x10 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojami ir distiluojami. Gauta medžiaga gryninama kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūrio santykiu 1:6).

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (11 j)



Sintezė atlikta pagal bendrą etil-5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilinimo reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (1,7 mmol, 0,5 g), KOH (2,5 mmol, 0,14 g) ir 4-bromtetrahidropiranas (5 mmol, 0,57 ml).

Išgeiga: 1,1 g (geltona derva, 65 %).

R<sub>f</sub> = 0,24 (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,42 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>); 1,6–1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,45–2,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,32–3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,75–3,77 (m, 1H, CH); 4,00 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,5, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,07–4,1 (m, 1H, CH); 4,12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,9, *J*<sub>2</sub> = 4,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,4 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>); 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,78 (s, 1H).

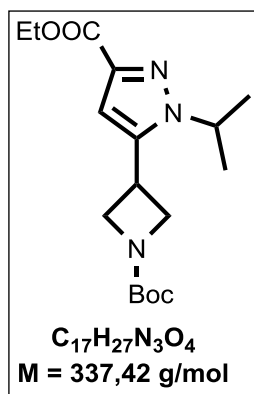
<sup>13</sup>C BMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,6 (CH<sub>3</sub>); 25,0 (CH); 28,6 (3×CH<sub>3</sub>); 34 (2×CH<sub>2</sub>); 55,2 (2×CH<sub>2</sub>); 57,2; 61,2 (CH); 67,0 (2×CH<sub>2</sub>); 80,1 (C(CH<sub>3</sub>)); 105,5 (CH); 145,0; 145,0; 156,5; 162,8.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2976 (CH<sub>alif.</sub>); 1699 (C=O); 1530; 1454; 1384; 1250; 1084.

MS *m/z* (%): 323 ([M – C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>], 100).

## Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-3-karboksilatas

(12 g)



Sintezė atlikta pagal bendrą etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-(1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (4,5 mmol, 1,33 g),  $CS_2CO_3$  (6 mmol, 1,95 g) ir 2-jodpropanas (5 mmol, 0,5 ml).

Išeiga: 1,1 g (bespalvė derva, 72 %).

$R_f = 0,6$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); 1,46–1,47 (m, 15H,  $5 \times CH_3$ ); 3,78–3,82 (m, 1H, CH); 4 (dd,  $J_1 = 8,3$ ,  $J_2 = 6,3$  Hz, 2H,  $CH_2$ );

4,29 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,33 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 5,39–5,49 (m, 1H, CH); 6,8 (s, 1H).

$^{13}C$  NMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14,3 ( $CH_3$ ); 22,6 ( $2 \times CH_3$ ); 27,4 (CH); 28,4 ( $3 \times CH_3$ ); 51,9 (CH); 55,6 ( $2 \times CH_2$ ); 60,9 ( $CH_2$ ); 79,5 ( $C(CH_3)$ ); 108,2 (CH), 132,4; 151,6; 156,4; 159,7.

IR ( $cm^{-1}$ ): 2980 ( $CH_{alif.}$ ); 1715 (C=O); 1453; 1255; 1108; 1100.

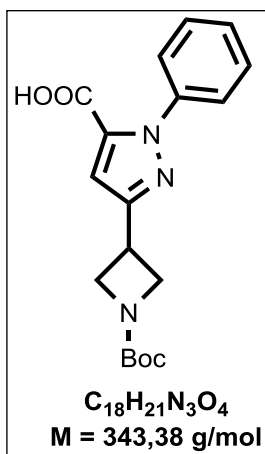
MS  $m/z$  (%): 338 ( $[M + H]^+$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[M + H]^+$ ,  $C_{17}H_{28}N_3O_4$ : apskaičiuota 338,2080 g/mol; nustatyta 338,2074 g/mol.

### 2.2.7. Bendras šarminės hidrolizės reakcijų aprašymas

Karboksilato darinys (1 ekv.) ištirpinamas metanolyje (4 ml). Tirpalas atšaldomas iki 0 °C temperatūros, į atšaldytą mišinį sulašinamas 2N NaOH (10 ekv, 0,24 ml) tirpalas. Baigus lašinti šaldymas nutraukiamas, ir reakcija vykdoma 15 h kambario temperatūroje. Pasibaigus reakcijai mišinys nudistilijuojamas, gautas produktas skiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas  $Et_2O$ . Gautas vandeninis sluoksnis parūgštinamas  $NaHSO_4$  ir ekstrahuojamas DCM, gautas organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu  $Na_2SO_4$ , filtruojamas ir distilijuojamas.

### 3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis (13 a)



Sintezė atlikta pagal bendrą šarminės hidrolizės reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (0,54 mmol, 0,2 g) ir 2N NaOH (5,4 mmol, 0,2 ml).

Išeiga: 0,131 g (balti kristalai, 71 %).  $t_{\text{lyd.}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,1$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H, 3 $\times$ CH<sub>3</sub>); 3,86–3,89 (m, 1H, CH); 4,0 (dd,  $J_1 = 8,3$ ,  $J_2 = 6,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,31 (t,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,08 (s, 1H, CH); 7,4–7,44 (m, 5H, ArH), 8,78 (pl.s, 1H, OH).

$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27,1 (CH); 28,4 (3 $\times$ CH<sub>3</sub>); 55,1 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>);

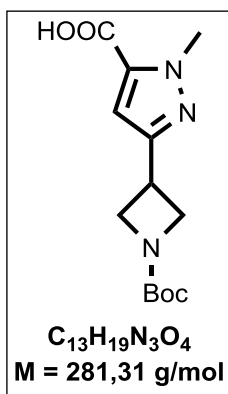
80,0 (C(CH<sub>3</sub>)); 111,2 (CH); 125,9 (2 $\times$ CH); 128,7 (2 $\times$ CH); 128,7, 133,9; 139,9; 153,6; 156,6; 161,8.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 (CH<sub>arom.</sub>); 2974 (CH<sub>alif.</sub>); 2888; 2579; 1721 (C=O); 1700 (C=O); 1426; 1140; 767.

MS  $m/z$  (%): 329 ([M – CH<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 344,1610 g/mol; nustatyta 344,1605 g/mol.

### 3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis (13 b)



Sintezė atlikta pagal bendrą šarminės hidrolizės reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (0,65 mmol, 0,2 g) ir 2N NaOH (1,6 mmol, 0,06 ml).

Išeiga: 0,12 g (balti kristalai, 66 %).  $t_{\text{lyd.}} = 77\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,26$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H, 3 $\times$ CH<sub>3</sub>); 3,79–3,83 (m, 1H, CH); 4,02–4,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,31 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,87 (s, 1H, CH), 10,79 (pl.s, 1H, OH).

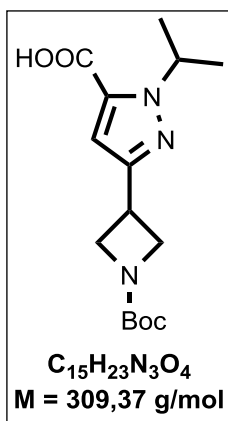
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26,9 (CH); 28,3 (3 $\times$ CH<sub>3</sub>); 39,2 (CH<sub>3</sub>); 55,3 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>); 80,1 (C(CH<sub>3</sub>)); 109,0 (CH); 133,9; 151,4; 156,6; 162,3.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2972 (CH<sub>alif.</sub>); 2596; 1693 (C=O); 1456; 1387; 1237; 1132; 771; 714.

MS  $m/z$  (%): 267 ([M – CH<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: apskaičiuota 282,1454 g/mol; nustatyta 282,1448 g/mol.

### Etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis (13 c)



Sintezė atlikta pagal bendrą šarminės hidrolizės reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-5-karboksilat (0,82 mmol, 0,28 g) ir 2N NaOH (8,24 mmol, 0,31 ml).

Išėja: 0,163 g (balti kristalai, 64 %).  $t_{lyd.} = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,18$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 1,5 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 3,8-3,85 (m, 1H, CH); 4,0 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,2-4,3 (m, 1H, CH); 8,5 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,81 (s, 1H, CH).

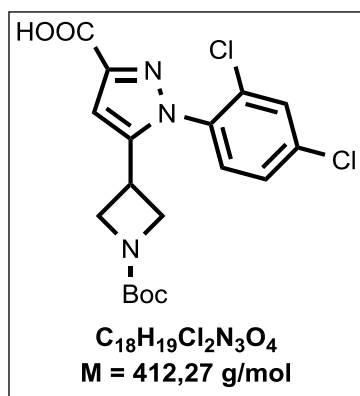
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,6 ( $2\times\text{CH}_3$ ); 24,6 (CH); 28,4 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 51,6 (CH); 54,5 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 80,2 (C( $\text{CH}_3$ )); 106,7 (CH); 141,8; 144,0; 156,2; 165,6.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2976 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 1697 (C=O); 1392; 1366; 1198; 1137.

MS  $m/z$  (%): 310 ( $[\text{M} + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M} + \text{H}^+]$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ : apskaičiuota 310,1767 g/mol; nustatyta 310,1761 g/mol.

### 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-(2,4-dichlorofenil)-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis (14 a)



Sintezė atlikta pagal bendrą šarminės hidrolizės reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidindin-3-il]-1-(2,4-dichlorofenil)-1*H*-pirazol-3-karboksilat (0,34 mmol, 0,15 g) ir 2N NaOH (3,4 mmol, 0,13 ml).

Išėja: 0,1 g (geltoni kristalai, 71 %).  $t_{lyd.} = 92\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,3$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ); 3,48-3,5 (m, 1H, CH); 3,92-4,23 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 6,87 (s, 1H, CH); 7,37-7,4 (m, 2H, ArH); 7,55 (s, 1H, ArH).

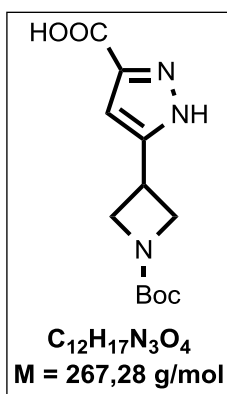
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,0 (CH); 28,3 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 55,3 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 80,3 (C( $\text{CH}_3$ )); 106,9 (CH); 128,3; 130,2; 130,5; 132,9; 134,7; 136,9; 144,9; 147,7; 156,2; 165,3.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2975 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ); 1698 (C=O); 1477; 1389; 1137; 730.

MS  $m/z$  (%): 412/414 ( $[\text{M}^+]$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_4$ : apskaičiuota 434,0650 g/mol; nustatyta 434,0645 g/mol.

### 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis (14 b)



Sintezė atlikta pagal bendrą šarminės hidrolizės reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (6,77 mmol, 0,2 g) ir 2N NaOH (6,77 mmol, 0,25 ml).

Išeiga: 0,156 g (balti kristalai, 86 %).  $t_{lyd.} = 102 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$R_f = 0,2$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ); 3,88–3,92 (m, 1H, CH); 4,06–4,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,35 (t,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,88 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26,3 (CH); 28,4 ( $3 \times \text{CH}_3$ ); 55,4 ( $2 \times \text{CH}_2$ ); 80,3 (C( $\text{CH}_3$ )); 107,0 (CH); 138,5; 150,1; 156,7; 162,9.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3196 (NH); 3112; 2974 ( $\text{CH}_{\text{alif.}}$ ); 2889; 1698 (C=O); 1679 (C=O); 1414; 1366; 1141.

MS  $m/z$  (%): 253 ( $[\text{M} - \text{CH}_3 + \text{H}^+]$ , 100).

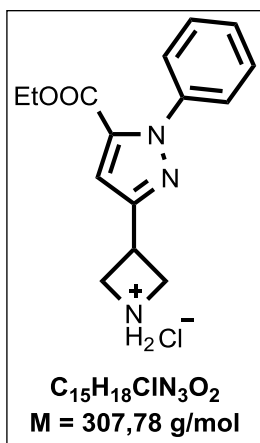
HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M} + \text{Na}^+]$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_4$ : apskaičiuota 290,1117 g/mol; nustatyta 290,1111 g/mol.

#### 2.2.8. Bendras *N*-Boc apsauginės grupės numušimo reakcijų aprašymas

Pradinė medžiaga (1 ekv.) ištirpinama sausame dioksane (1 ml), į tirpalą sulašinamas 4M HCl tirpalas dioksane (1 ml). Per reakcijos mišinį 3 min leidžiamas argonas. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 15 h interinėje argono aplinkoje. Pasibaigus reakcijai dioksanas nudistilijuojamas, gauti kristalai plaunami  $\text{Et}_2\text{O}$  ir EtOAc.



### 3-[5-(etoksikarbonil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]azetidin-1-io chloridas (15 a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (0,27 mmol, 0,1 g).

Išeiga: 0,06 g (smėlio spalvos kristalai, 60 %).  $t_{lyd.} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,3$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,67 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,07–4,2 (m, 7H); 7,27 (s, 1H, CH); 7,44–7,51 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 30,2 (CH); 51,2 (2×CH<sub>2</sub>); 61,5 (CH<sub>2</sub>); 111,2 (CH); 126,2 (2×CH); 129,0 (2×CH); 129,0; 134,6; 140,3;

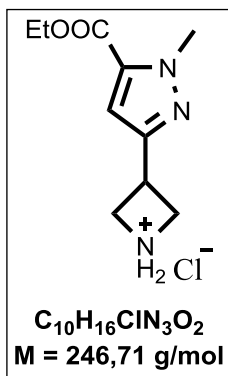
152,0; 158,9.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3108 (NH); 2976 (CH<sub>alif.</sub>); 2870; 2630; 1730 (C=O); 1499; 1461; 1224; 1105; 767.

MS  $m/z$  (%): 272/274 ([M - <sup>35</sup>Cl + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M - <sup>35</sup>Cl<sup>-</sup>], C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 272,1399 g/mol; nustatyta 272,1394 g/mol.

### 3-[5-(etoksikarbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]azetid-1-io chloridas (15 b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (0,39 mmol, 0,12 g).

Išeiga: 0,042 g (rudi kristalai, 53 %).  $t_{lyd.} = 172\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,5$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,1 (s, 3H); 4,31–4,4 (m, 7H); 6,84 (s, 1H, CH); 9,66 (pl.s, 1H); 9,84 (pl.s, 1H).

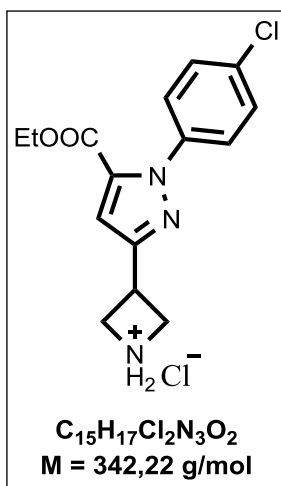
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14,2 (CH<sub>3</sub>); 30,2 (CH); 39,5 (CH<sub>3</sub>); 51,8 (2×CH<sub>2</sub>); 61,2 (CH<sub>2</sub>); 109,0 (CH); 133,8; 147,9; 159,5.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3411 (NH); 2958 (CH<sub>alif.</sub>); 1718 (C=O); 1476; 1451; 1255; 1100; 766.

MS  $m/z$  (%): 246/248 ([M<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M - <sup>35</sup>Cl<sup>-</sup>], C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 210,1243 g/mol; nustatyta 210,1237 g/mol.

### 3-[1-(4-chlorofenil)-5-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-3-il]azetidin-1-io chloridas (15 c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-p1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidind-3-il]-1-(4-chlorofenil)-1*H*-pirazol-5-karboksilat (0,25 mmol, 0,1 g).

Išeiiga: 0,05 g (balti kristalai, 60 %).  $t_{lyd.} = 167\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,1$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,1–4,17 (m, 3H); 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,25–4,29 (m, 2H); 7,3 (s, 1H, CH); 7,52–7,53 (m, 2H, ArH); 7,56–7,58 (m, 2H, ArH); 9,13 (pl.s, 1H); 9,44 (pl.s, 1H).

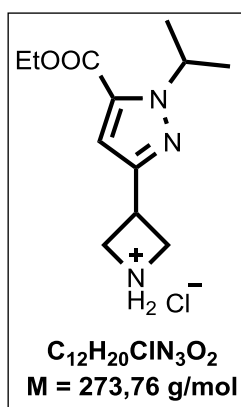
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 29,9 (CH); 51,1 (2×CH<sub>2</sub>); 61,6 (CH<sub>2</sub>); 111,6 (CH); 128,1 (2×CH); 129,07 (2×CH); 133,5; 134,7; 139,1; 152,1; 158,7.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3105 (NH); 2902 (CH<sub>alif.</sub>); 2794; 2628; 1733 (C=O); 1499; 1295; 1226; 1098; 833.

MS  $m/z$  (%): 306/308 ([M – H<sup>35</sup>Cl], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M – <sup>35</sup>Cl], C<sub>15</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 306,1009 g/mol; nustatyta 306,1004 g/mol.

### 3-[5-(etoksikarbonil)-1-izopropil-1H-pirazol-3-il]azetidind-1-io chloridas (15 d)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudotas etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidind-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-5-karboksilat (0,39 mmol, 0,12 g).

Išeiiga: 0,06 g (balti kristalai, 56 %).  $t_{lyd.} = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,1$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>); 4,04–4,08 (m, 2H); 4,25–4,34 (m, 6H); 7,01 (s, 1H, CH), 9,3 (pl.s, 1H); 9,63 (pl.s, 1H).

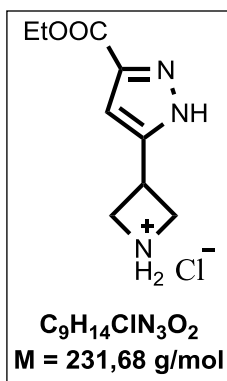
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,4 (CH<sub>3</sub>); 22,7 (2×CH<sub>3</sub>); 28,0 (CH); 51,7; 51,9; 61,0; 107,0 (CH); 141,5; 142,8; 162,5.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3160 (NH); 2905 (CH<sub>alif.</sub>); 1702 (C=O); 1221; 1130; 1022; 773.

MS  $m/z$  (%): 274/276 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M – <sup>35</sup>Cl], C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>NaO: apskaičiuota 238,1556 g/mol; nustatyta 238,1550 g/mol.

### 3-[3-(etoksikarbonil)-1H-pirazol-5-il]azetidinio chloridas (16)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudotas etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1H-pirazol-3-karboksilat (0,34 mmol, 0,1 g).

Išeiga: 0,05 g (gelsvi kristalai, 64 %).  $t_{lyd.} = 142\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,1$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,96–3,99 (m, 1H); 4,03–4,08 (m, 2H); 4,21–4,25 (m, 2H); 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,95 (s, 1H, CH); 8,27 (pl.s, 1H); 9,3 (pl.s, 1H); 9,62 (pl.s, 1H).

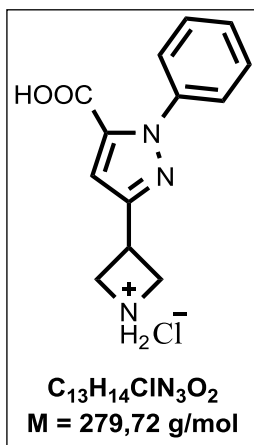
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  14,2 (CH<sub>3</sub>); 50,9 (2×CH<sub>2</sub>); 60,5; 66,4; 106,5; 107,4; 160,4; 176,7.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3105 (NH); 2981 (CH<sub>alif.</sub>); 2856; 2637; 2375; 1727 (C=O); 1257; 1234.

MS  $m/z$  (%): 232 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M + H<sup>+</sup>], C<sub>9</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 232,0853 g/mol; nustatyta 232,0847 g/mol.

### 3-(5-karboksi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)azetidinio chloridas (17 a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudota 3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidino-3-il]-1-fenil-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (0,29 mmol, 0,1 g).

Išeiga: 0,07 g (smėlio spalvos kristalai, 86 %).  $t_{lyd.} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,1$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,84–3,88 (m, 1H, CH); 4,07 (dd,  $J = 8,4, 6,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,3 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,08 (s, 1H, CH); 7,4–7,44 (m, 5H, ArH).

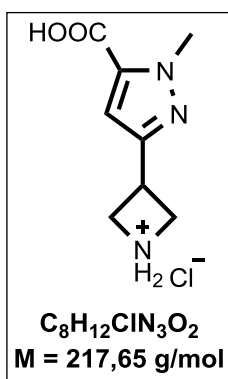
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  27,1 (CH); 55,1 (2×CH<sub>2</sub>); 111,2 (CH); 125,9 (2×CH); 128,6 (2×CH); 128,7; 139,9; 153,6; 156,6; 161,7 (C=O).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3380 (NH); 3136 (CH<sub>arom.</sub>); 2961 (CH<sub>alif.</sub>); 2729; 2571; 1718 (C=O); 1499; 1464; 1219; 767; 695.

MS  $m/z$  (%): 280 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M - <sup>35</sup>Cl<sup>-</sup>], C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 344,1086 g/mol; nustatyta 344,1081 g/mol.

### 3-(5-karboksi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)azetidin-1-io chloridas (17 b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudota 3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis (0,36 mmol, 0,1 g).

Išėiga: 0,065 g (balti kristalai, 84 %).  $t_{lyd.} = 147\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,2$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4–4,07 (m, 6H); 4,18–4,2 (m, 2H); 6,95 (s, 1H, CH), 8,2 (pl.s, 1H); 9,3 (pl.s, 1H); 9,6 (pl.s, 1H, OH).

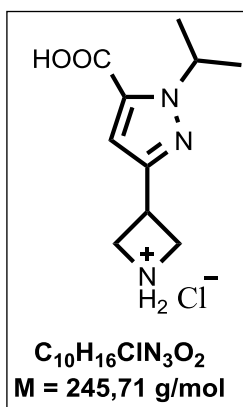
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29,9 (CH); 39,1 ( $\text{CH}_3$ ); 51,2 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 109,6 (CH); 134,6 (C); 149,3 (C); 160,9 (C=O).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3066; 2966 ( $\text{CH}_{\text{alif.}}$ ); 2883; 2822; 2615; 2466; 2044; 1726 (C=O); 1491; 1226.

MS  $m/z$  (%): 218/220 ( $[\text{M} + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M} - ^{35}\text{Cl}^-]$   $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ : apskaičiuota 182,0930 g/mol; nustatyta 182,0922 g/mol.

### 3-(5-karboksi-1-izopropil-1*H*-pirazol-3-il)azetid-1-io chloridas (17 c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudota 3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis (0,32 mmol, 0,1 g).

Išėiga: 0,06 g (balti kristalai, 76 %).  $t_{lyd.} = 188\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,15$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1,34 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 4,05 (d,  $J = 10, 7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,24–4,29 (m, 1H, CH); 4,32 (t,  $J = 9,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,39–4,45 (m, 1H, CH); 6,95 (s, 1H, CH), 9,25 (pl.s, 1H), 9,55 (pl.s, 1H), 12,66 (pl.s, 1H, OH).

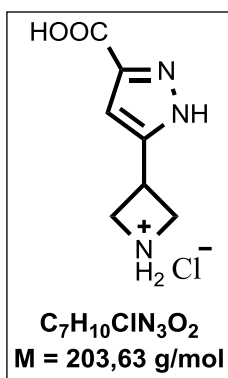
$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  23,0 ( $2\times\text{CH}_3$ ); 27,0 (CH); 50,8 ( $2\times\text{CH}_2$ ); 66,8 (CH); 107,1 (CH); 142,6 (C); 142,9 (C); 163,6 (C=O).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3137 (NH); 2978 ( $\text{CH}_{\text{alif.}}$ ); 2818; 2654; 2434; 1708 (C=O); 1217; 744.

MS  $m/z$  (%): 246/248 ( $[\text{M} + \text{H}^+]$ , 100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M} - ^{35}\text{Cl}^-]$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ : apskaičiuota 210,1243 g/mol; nustatyta 210,1237 g/mol.

### 3-(3-karboksi-1*H*-pirazol-5-il)azetidin-1-io chloridas (18)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės numušimo aprašymą. Reakcijai naudota 5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksirūgštis (0,32 mmol, 0,1 g).

Išeiga: 0,06 g (balti kristalai, 79 %).  $t_{lyd.} = 162\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0,2$  (1:2 tūrio santykiu, etilacetato ir heksano mišinys).

$^1\text{H NMR}$  (700 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  3,15–3,23 (m, 1H); 4–4,13 (m, 4H); 6,88 (s, 1H, CH); 8,2 (pl.s, 2H); 9,2 (pl.s, 1H); 9,5 (pl.s, 1H, OH).

$^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  29,4 (CH); 51,4 (2×CH<sub>2</sub>); 107,0 (CH); 161,7 (C); 161,7 (C); 174,3 (C=O).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3120 (NH); 3046; 2942 (CH<sub>alif.</sub>); 2837; 2573; 1728 (C=O); 1214.

MS  $m/z$  (%): 204/206 ([M + H<sup>+</sup>], 100).

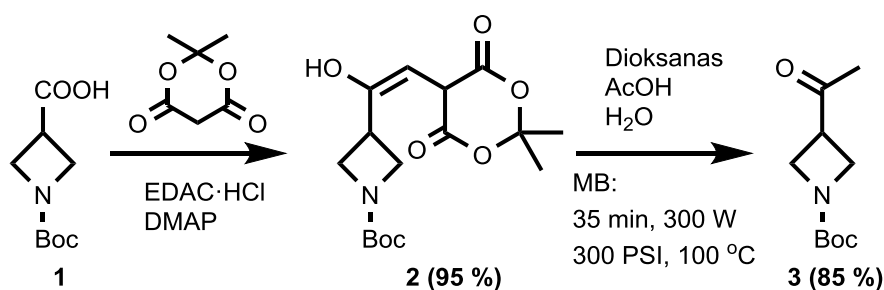
HRMS (ESI<sup>+</sup>) [M - <sup>35</sup>Cl<sup>-</sup>], C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: apskaičiuota 168,0773 g/mol; nustatyta 168,0767 g/mol.

### 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

#### 3.1. *Tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidino-1-karboksilato sintezė

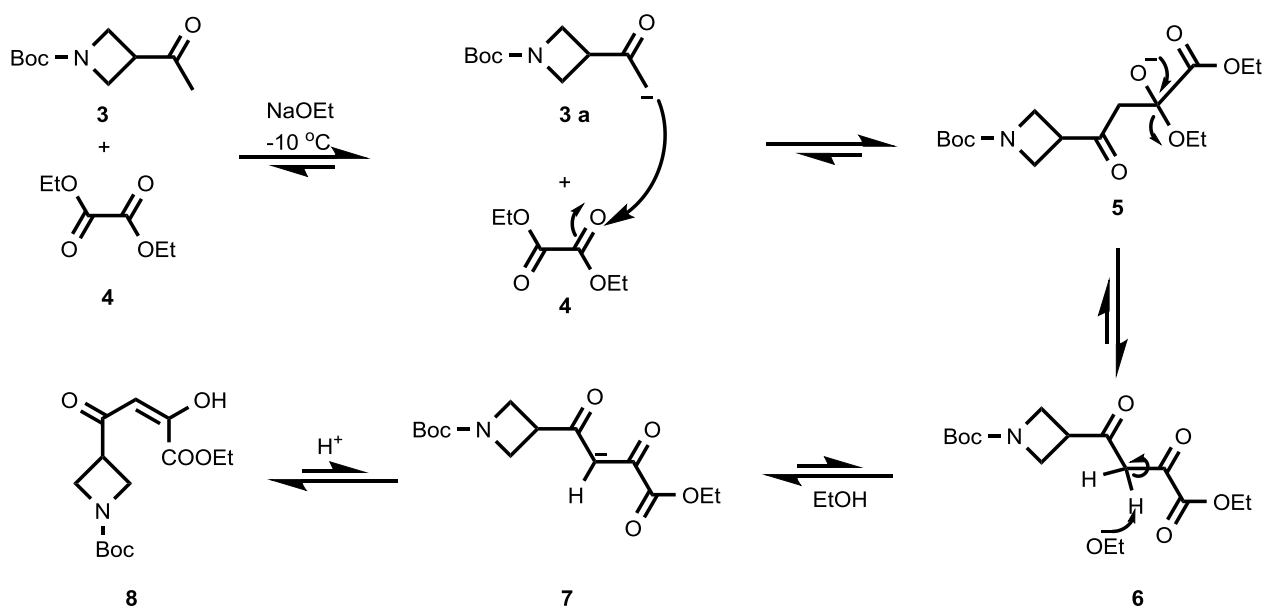
Literatūros šaltiniuose pateikiama, kad vienas iš pirazolo žiedo formavimo būdų yra  $\beta$ -diketonų reakcijos su įvairiai pakeistais aromatiniais ir alifatiniais hidraziniais [7].

Pradinis  $\beta$ -diketono darinys **8** (žr. 3.1.2. schema) gaunamas daugiapakopės sintezės metu. Pirmiausia *N*-Boc-azetidinkarboksirūgščiai **1** reaguojant su meldrumo rūgštimi  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūroje ir reakcijoje dalyvaujant DMAP ir EDAC·HCl, yra gaunamas *tret*-butil-3-[(*E*)-(2-(2,2-dimetil-4,6-diokso-1,3-dioksan-5-il)-1-hidroksivinil)]azetidino-1-karboksilatas (**2**). Gautą azetidino darinį **2** veikiant acto rūgštimi dioksano ir vandens mišinyje, mikrobangų reaktoriuje, 35 min  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūroje, 300 W spinduliuote, esant 300 PSI slėgiui, susidaro ketofunkcinę grupę turintis *N*-Boc-azetidino darinys **3** (žr. 3.1.1. schema).



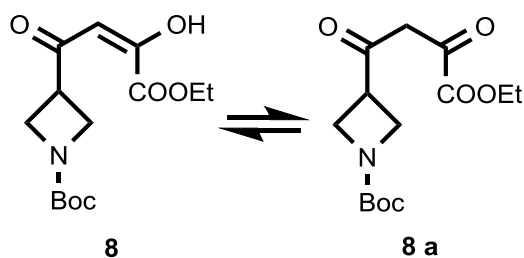
3.1.1. Schema. *Tret*-butil-3-acetilazetidino-1-karboksilato sintezė.

Junginys, kuriame yra funkcinė karbonylgrupė, esant bazinėms sąlygoms gali dalyvauti Klaiseno kondensacijos reakcijose, kurių metu gaunami  $\beta$ -diketonai arba  $\beta$ -ketoesteriai[29].



3.1.2. Schema. *Tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidino-1-karboksilato gavimo reakcijos mechanizmas

*Tert*-butil 3-acetilazetidino-1-karboksilato (**3**) ir dietiloksalato **4** tirpalą etanolyje veikiant NaOEt yra pašalinamas ketogrupės, esančios *N*-Boc-azetidino darinyje **3**, atžvilgiu  $\alpha$  padėtyje esantis protonas ir susidaro anijonas **3 a** (žr. 3.1.2. schema). Toliau, vykstant nukleofiliniam stabilizuoto anijono **3 a** prijungimui prie dietiloksalato **4** karboksigrupės, susidaro alkoksigrupę turintis junginys **5**. Įvykus intramolekuliniam persigrupavimui susidaro junginys **6**, o atskilęs etoksianijonas atplėšia  $\alpha$ -protoną, taip sudarydamas stabilų anijoną **7**. Anijoną **7** neutralizavus rūgštimi susidaro enolinės formos  $\beta$ -diketono tautomeras **8**. Susidaręs  $\beta$ -diketonas **8 a** gali iš keto junginio persigrupuoti į enolinę formą turintį junginį **8**.



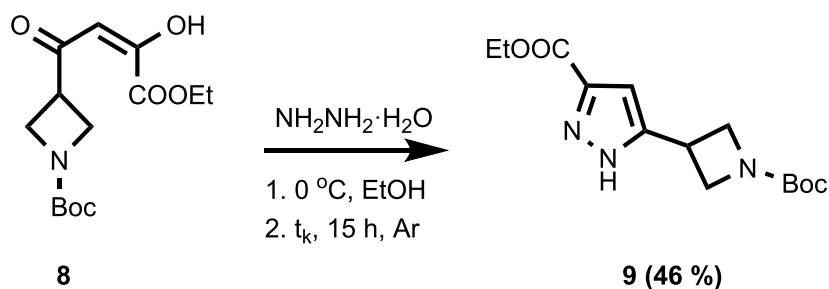
3.1.3. Schema. Tautomerinės *N*-Boc-azetidino-1-karboksilato formos.

Junginio **8** struktūra įrodyta atlikus  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR ir IR spektrinę analizę.  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi tripleto ir kvadrupletų signalai ties 1,38 mln. d. ir 4,36 mln. d., kurie priklauso esterinės  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ - grupės protonams. Apsauginės *N*-Boc- grupės protonams priklausantis singletas registruojamas ties 1,44 mln. d. Azetidino CH grupės protono signalas registruojamas kaip multiplėtas 3,48–3,51 mln. d. intervale, o dviejų  $\text{CH}_2$  grupių protonams priklausantis multiplėto signalas 4,05–4,14 mln. d. intervale. CH protonui priklausantis singletų signalas registruojamas ties 6,4 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre esterinės grupės  $\text{CH}_3$  signalas registruojamas ties 14,3 mln. d., o  $\text{CH}_2$  signalas ties 63,4 mln. d. Azetidino CH signalas matomas ties 37,4 mln. d., abiejų  $\text{CH}_2$  grupių signalai registruojami ties 51,5 mln. d., apsauginės *N*-Boc- grupės trijų  $\text{CH}_3$  signalai registruojami ties 28,6 mln. d., o ketvirtinio anglies atomo signalas – ties 80,3 mln. d. CH grupės signalas registruojamas ties 100,6 mln. d. Remiantis spektrinės analizės duomenimis yra manoma, kad enolio formos tautomeras **8** egzistuoja tirpale, nes  $^1\text{H}$  BMR spektre yra registruojamas CH grupės, esančios prie keto grupės, protono singletas ties 6,38 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre CH grupės signalas registruojamas ties 100,6 mln. d. Keto tautomero atveju  $^{13}\text{C}$  BMR spektre ties 85 mln. d. turėtų būti registruojamas  $\text{CH}_2$  grupės, esančios tarp dviejų keto grupių, anglies atomui priklausantis signalas. Tuo tarpu  $^1\text{H}$  BMR spektre  $\text{CH}_2$  grupės, esančios tarp dviejų keto grupių, protonams priklausantis singletas. Užrašius junginio IR spektrą, nesimato OH grupei būdingos absorbcijos juostos maksimumo, todėl galima manyti, kad ne tirpale šis junginys yra keto formoje **8 a**.

### 3.2. *N*-Boc-azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezė

#### 3.2.1. Reakcija su hidrazino hidratu

*Tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidini-1-karboksilato (**8**) reaguojant su hidrazino hidratu etanolio ir acto rūgšties mišinyje 15 h kambario temperatūroje, inertinėje aplinkoje gautas pirazolo žiedą turintis azetidino darinys **9** (žr. 3.2.1.1. schema).

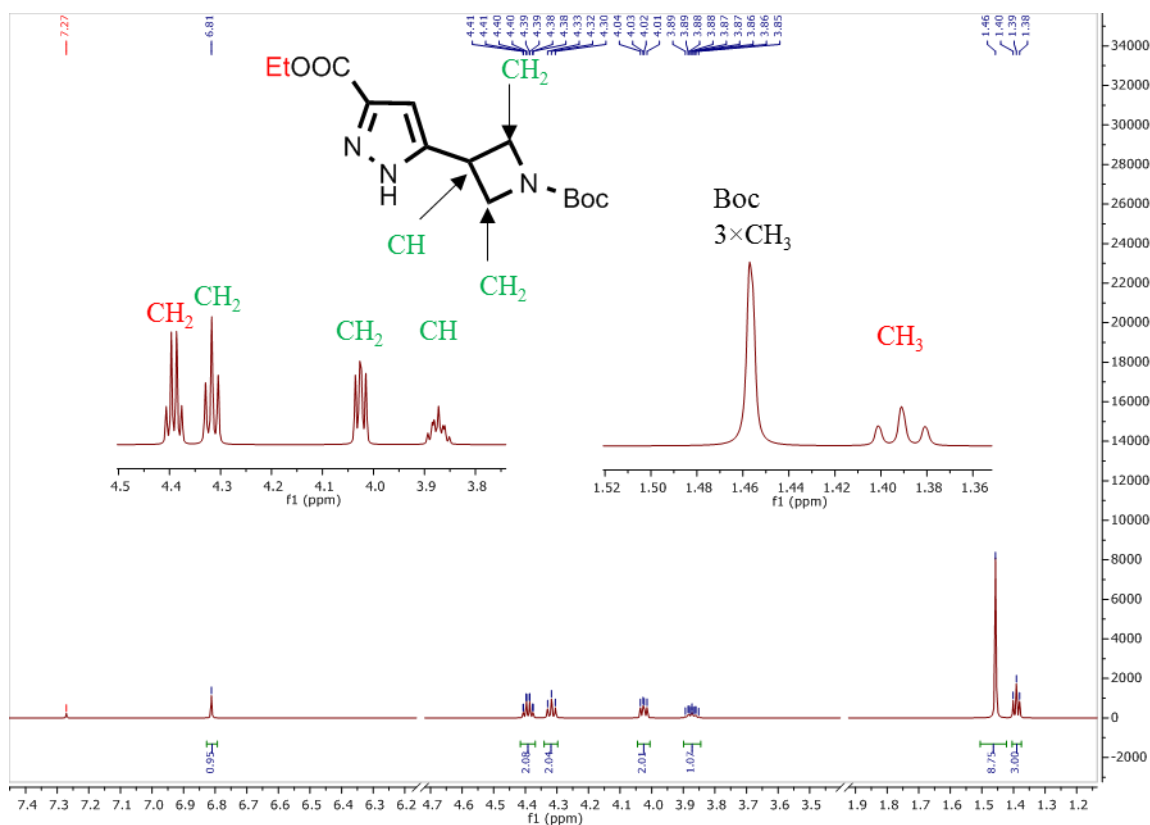


##### 3.2.1.1. Schema. Etil-5-[1-(*tret*-butoksikarbonil)azetidini-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato sintezė

Junginio struktūra **9** įrodyta <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR, IR spektrais. <sup>1</sup>H BMR spektre registruojamas esterinės CH<sub>3</sub> grupės protonų tripleto signalas ties 1,39 mln. d., o CH<sub>2</sub> grupės protonų kvadrupletas ties 4,39 mln. d. Apsauginės *N*-Boc- grupės CH<sub>3</sub> protonų singletas registruojamas ties 1,46 mln. d. Azetidino žiedui priklausantis CH grupės multipletas matomas 3,85–3,89 mln. d. intervale, CH<sub>2</sub> grupių protonų signalai registruojami kaip dubleto dubleto signalas ties 4,02 mln. d. ir tripleto signalas ties 4,31 mln. d. Pirazolo žiede esančios CH grupės protono signalas registruojamas kaip singletas ties 6,81 mln. d, o NH grupės protono signalas matomas kaip platus singletas ties 11,53 mln. d. <sup>13</sup>C spektre registruojamas esterinės grupės CH<sub>3</sub> signalas ties 14,3 mln. d., o CH<sub>2</sub> ties 61,4 mln. d., *N*-Boc- apsauginės grupės CH<sub>3</sub> grupių signalas registruojamas ties 28,4 mln. d., o ketvirtinės anglies signalas ties 80,0 mln. d. Azetidino žiedo CH grupės signalas registruojamas ties 26,6 mln. d., o CH<sub>2</sub> grupių signalas matomas ties 55,4 mln. d. Pirazolo žiedo CH grupės anglies signalas registruojamas ties 106,2 mln. d., o ketvirtinių anglies atomų signalai ties 142,6 mln. d. ir 143,2 mln. d. Karbonilgrupės anglies signalai registruojami ties 156,0 mln. d. ir 162,4 mln. d. (žr. 3.2.1.1. pav.).

IR spektre yra matoma NH grupei priklausanti absorbcijos juosta ties 3228 cm<sup>-1</sup>.

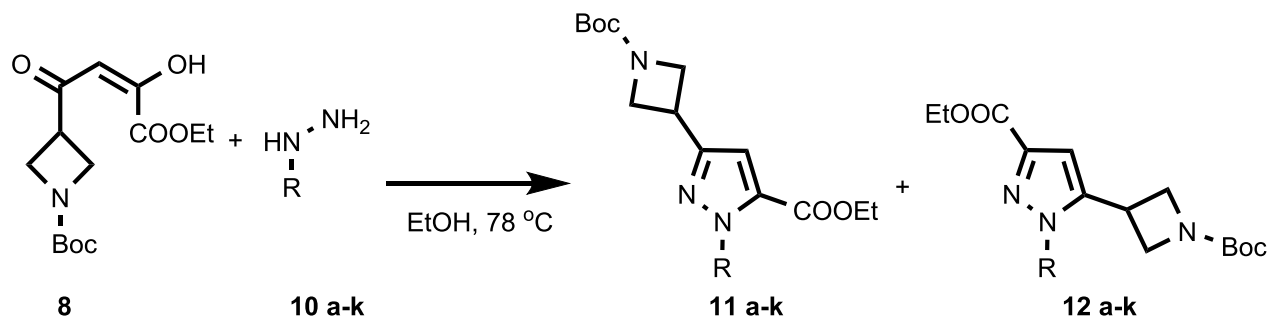




3.2.2.1. Paveikslas. Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato  $^1\text{H}$  BMR spektras.

### 3.2.2. Reakcijos su monopakeistais hidraziniais

Literatūroje yra pateikiama [7], kad reaguojant monopakeistiems hidrazinams su asimetriniais  $\beta$ -diketonais gali susidaryti skirtingi pirazolo darinių izomerai, besiskiriantys pakaitais pirazolo žiedo 3 ir 5 padėtyse. Azetidini-1*H*-pirazolo dariniai **11** ir **12** gauti *tert*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetid-1-karboksilatą (**8**) veikiant įvairiai pakeistais hidraziniais ar pakeistų hidrazinų hidrochloridais **10** etanolio virimo temperatūroje. (žr. 3.2.1.1. schema). Pakaitai ir reakcijos išeigos pateiktos 3.2.1.1. lentelėje.



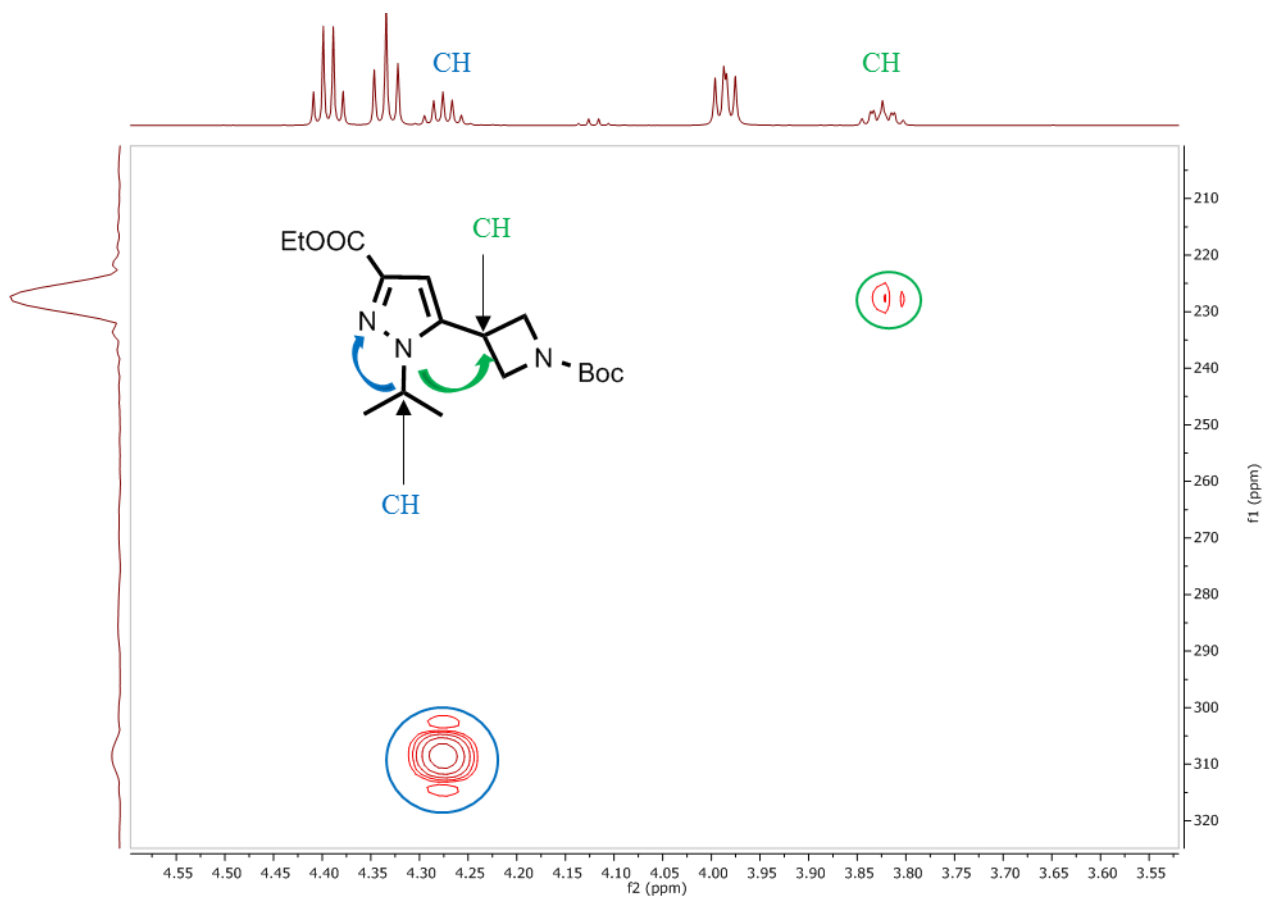
3.2.1.1. Schema. Azetidini-1*H*-pirazolo darinių sintezė.

3.2.1.1. Lentelė. Azetidini-1*H*-pirazolo darinių pakaitai ir išeigos.

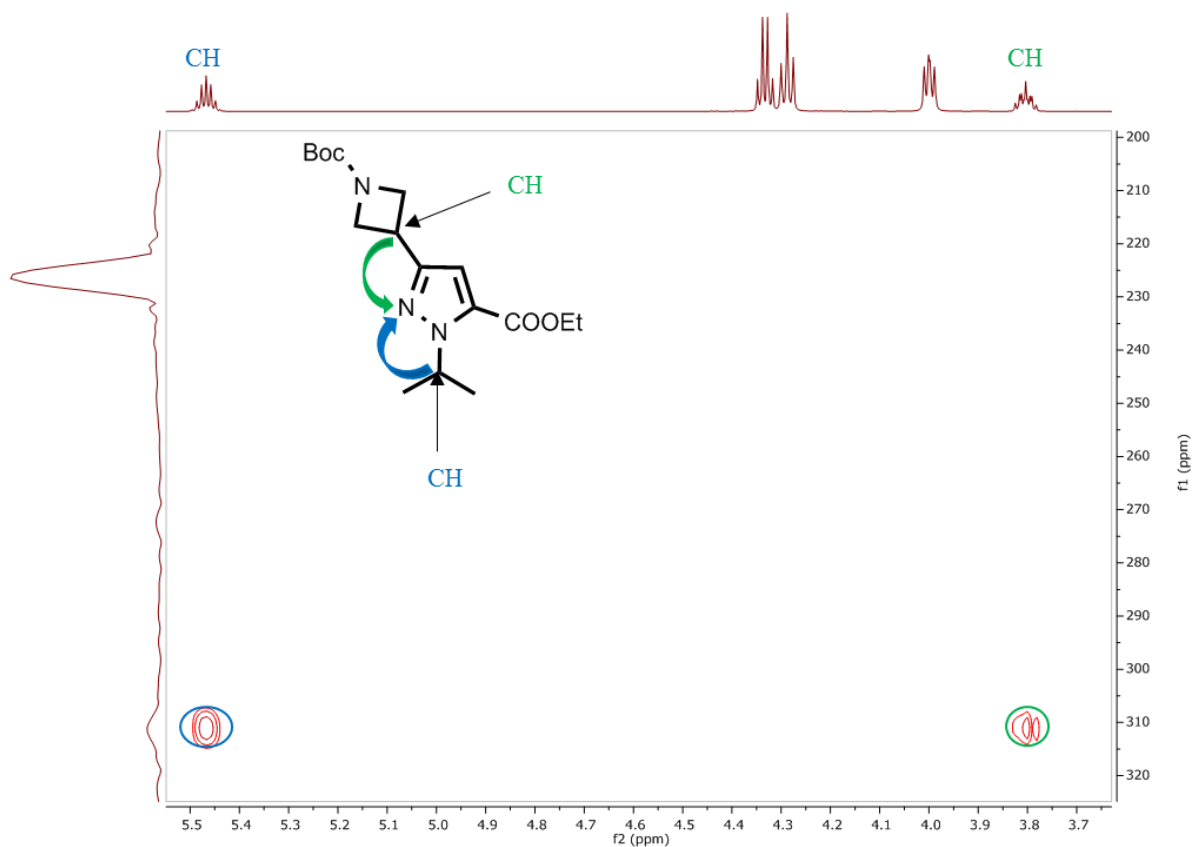
Junginys	R	Išeiga, %	
		11	12
10-12 a	Ph-	30	-
10-12 b	Me-	26	-
10-12 c	3-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	17	7
10-12 d	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	10	22
10-12 e	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	22	-
10-12 f	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	12	44
10-12 g	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	25	-
10-12 h	cikloheksil-	22	8
10-12 i	3-piridin	28	-
10-12 j	4-tetrahidropiran	-	30
10-12 k	cikloheksilmetil	28	-

Reakcijoje naudojant izopropil- bei metilhidrazinus ar fenil-, 4-chlorfenil-, 3-piridinil, cikloheksilmetilhidrazinų hidrochloridus buvo gauti 3-azetidilpirazolo dariniai **11 a, b, d, g, i, k**. Reakcijoje naudojant 4-terahidropiranhidrazino hidrochloridą buvo gautas 5-azetidilpirazolo darinys **12 j**. Vykdamas *tert*-butil-3-(4-etoksi-3,4-dioksobutanoil)azetidini-1-karboksilato (**8**) reakciją su 3-metoksifenil-, 4-metoksifenil-, 2,4-dichlorfenil-, cikloheksil- hidrazino hidrochloridais buvo gauti abu struktūriniai izomerai 3-azetidilpirazolo dariniai **11 c, d, f, h** ir 5-azetidilpirazolo dariniai **11 c, d, f, h**.

Susintetintų junginių struktūros įrodytos atlikus išsamią spektrinę analizę. Junginių **11** ir **12**. <sup>1</sup>H BMR spektruose registruojami anksčiau minėti signalai, priklausantys Boc-, azetidino ir -COOEt grupėms. Pirazolo žiedo CH protonui priklausantis signalas registruojamas ties 6,72–7,03 mln. d. intervale. Pakaitų išsidėstymas struktūrinuose izomeruose įrodytos atlikus dvimačių <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC spektrų analizę. Iš eksperimentinių duomenų yra žinoma, kad esant 3-azetidini-1*H*-pirazolo struktūrai sąveika tarp azetidino CH grupei priklausančio vandenilio atomo ir antroje pirazolo žiedo padėtyje esančio azoto atomo registruojama ties 310 mln. d. (žr. 3.2.1.1. pav.), o esant 5-azetidini-1*H*-pirazolo struktūrai sąveika stebima su pirmoje padėtyje esančiu azoto atomu ties 220 mln. d. (žr. 3.2.1.2. pav.).

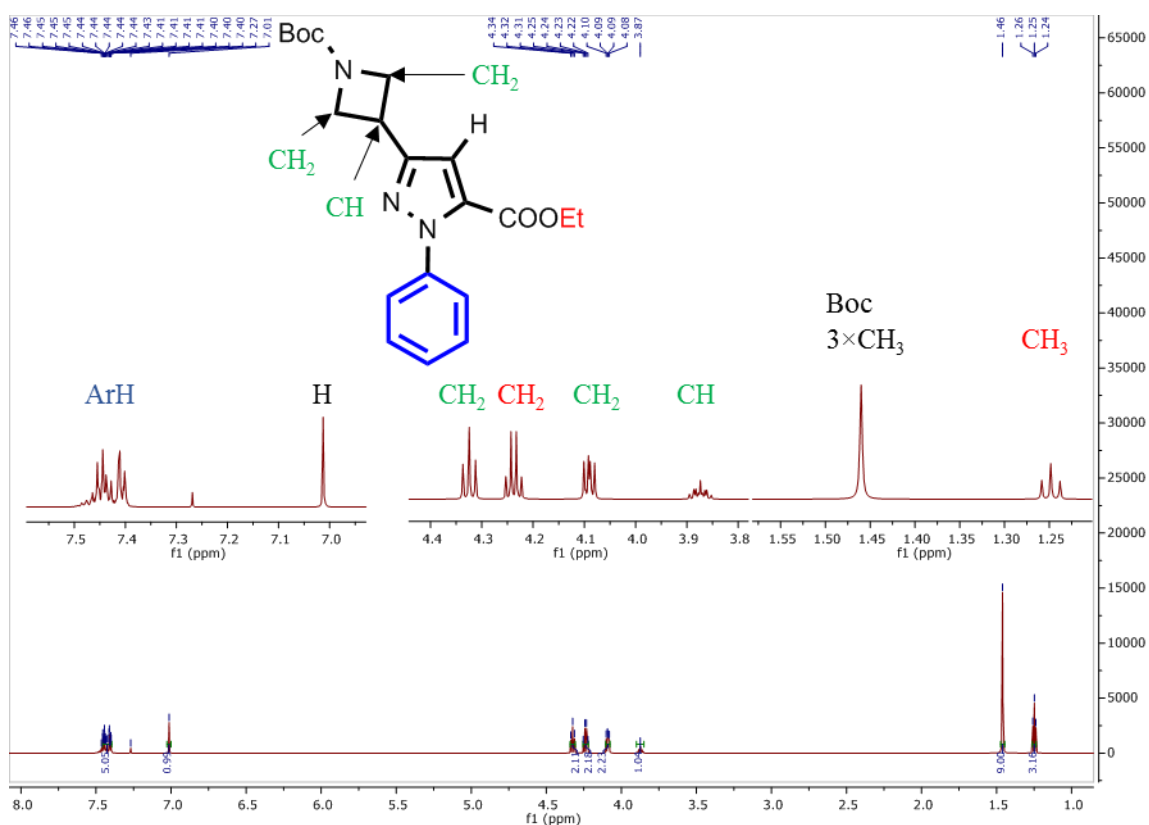


3.2.1.1. Paveikslas. **12 g** junginio  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektras.



3.2.1.2. Paveikslas. **11 g** junginio  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektras.

Junginio **11 a**  $^1\text{H}$  BMR spektre be bendrų signalų registruojamas fenil- žiedo protonams priklausantis multipletas 7,32–7,39 mln. d. intervale (žr. 3.2.1.3. paveiklas).



3.2.1.3. Paveiklas. **11 a** junginio  $^1\text{H}$  BMR spektras.

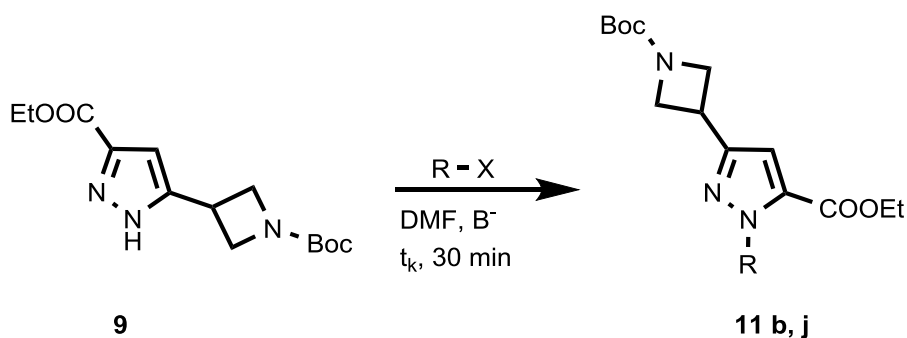
Junginio **11 a**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi fenilžiedo anglies atomams priklausantys signalai: ties 126,0 mln. d., 128,6 mln. d. ir 128,7 mln. d. tretiniams anglies atomams priklausantys signalai ir ties 140,2 mln. d. ketvirtiniam anglies atomui priklausantis signalas. Junginio **11 b**  $^1\text{H}$  BMR spektre registruojamas naujas singletas, kuris priklauso  $\text{CH}_3$  grupės protonams, ties 4,13 mln. d., o  $^{13}\text{C}$  BMR spektre šios  $\text{CH}_3$  grupės anglies atomui priklausantis signalas ties 39,3 mln. d. Junginio **11 c**  $^1\text{H}$  BMR ties 3,83 mln. d. matomas fenilžiedo 3 padėtyje esančios metoksigrupės protonams priklausantis singletas. Fenilžiedo protonams priklausantys multiplėtai registruojami ties 6,95–6,98 mln. d. ir 7,34 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre metoksigrupės signalas stebimas ties 55,4 mln. d., o fenil- žiedo signalai stebimi ties 111,6 mln. d., 114,6 mln. d., 118,2 mln. d., 129,2 mln. d., 141,0 mln. d., 159,6 mln. d. **12 c** junginio spektre registruojami identiški nauji signalai, kurių padėtis skiriasi keliomis dešimtosiomis mln. d. **11 d** ir **12 d** junginių spektruose metoksigrupės protonų singletas matomas ties 3,85 mln. d., o ties 6,94–6,97 mln. d. ir 7,22–7,24 mln. d. fiksuojami fenil- žiedo protonams priklausantys multiplėto signalai.  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose fenil- žiedo signalai stebimi ties 114,3 mln. d., 126,8 mln. d., 131,5 mln. d., 159,9 mln. d. **11 e**  $^1\text{H}$  BMR spektre registruojamas fenil- grupei priklausančių protonų multiplėto signalas intervale ties 7,26–7,28 mln. d. ir 7,45–7,47 mln. d., o  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose naujos smailės stebimos ties 126,7 mln. d., 129,6 mln. d., 135,2 mln. d., 137,2 mln. d. **11**

**f** ir **12 f**  $^1\text{H}$  BMR spektruose matomi nauji multiplietų signalai ties 7,34–7,35 mln. d., 7,39–7,4 mln. d., 7,55–7,56 mln. d. atitinkantys fenil- žiedo struktūrą.  $^{13}\text{C}$  spektre matomos šešios naujos smailės, priklausančios fenilžiedui, ties 127,6 mln. d., 129,6 mln. d., 132,9 mln. d., 135,9 mln. d., 135,9 mln. d., 135,7 mln. d. **11 g**  $^1\text{H}$  BMR spektre registruojamas dubleto signalas ties 1,5 mln. d., kuris priklauso dviems  $\text{CH}_3$  grupių protonams ir multiplieto signalas nuo 4,24–4,3 mln. d., priklausantis CH protonui.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas naujas signalas ties 22,51 mln. d., kuris priklauso dviems  $\text{CH}_3$  grupėms ir 60,77 mln. d. CH grupės signalas. **11 h**  $^1\text{H}$  BMR spektre registruojami nauji  $\text{CH}_2$  grupėms priklausančių protonų multiplietų signalai ties 1,25–1,36 mln. d., 1,69–1,72 mln. d., 1,83–1,85 mln. d., 1,9–1,92 mln. d., 2–2,08 mln. d. cikloheksil- ir azetidino- grupių CH protonų signalai registruojami kaip multiplietas intervale 3,78–3,84 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi keturi nauji signalai ties 24,6 mln. d., 25,6 mln. d., 32,8 mln. d.,  $\text{CH}_2$  grupės, ir 60,8, CH grupė, mln. d. **12 h** junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre registruojami nauji  $\text{CH}_2$  grupėms priklausančių multiplietų signalai ties 1,34–1,35 mln. d., 1,61–1,63 mln. d., 1,77–1,83 mln. d., 1,87–1,89 mln. d. CH grupės protonų signalas registruojamas intervale 4,96–4,98 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR nauji  $\text{CH}_2$  grupių signalai registruojami ties 25,4 mln. d., 27,2 mln. d. 32,9 mln. d. ir CH grupės signalas ties 60,6 mln. d. **11 i**  $^1\text{H}$  BMR spektre silpnusių laukų srityje matomi signalai ties 7,46–7,49 mln. d., 7,75–7,78 mln. d., 8,6–8,61 mln. d., 8,71–8,73 mln. d. atitinkantys piridino žiede esančius protonus.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre nauji signalai, priklausantys piridino žiedui, registruojami ties 124,0 mln. d., 133,0 mln. d., 135,5 mln. d., 145,4 mln. d., 146,0 mln. d. **12 j**  $^1\text{H}$  BMR spektre nauji  $\text{CH}_2$  grupių protonų multiplietų signalai matomi intervaluose ties 1,71–1,78 mln. d., 2,38–2,43 mln. d., 3,46–3,5 mln. d., 3,82–3,86 mln. d., ir dubleto dubleto signalas ties 4,12 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi trys nauji signalai ties 32,8 mln. d., dvi  $\text{CH}_2$  grupės, 67,0 mln. d., dvi  $\text{CH}_2$  grupės 61,0 mln. d., CH grupė. **11 k** junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre cikloheksil- fragmento protonų multiplietų signalai matomi intervaluose ties 0,89–0,95 mln. d., 1,11–1,23 mln. d. 1,5–1,53 mln. d. 1,65–1,72 mln. d., 1,87–1,94 mln. d., ir  $\text{CH}_2$  grupės protonų dubletas ties 3,84 mln. d.  $^{13}\text{C}$  BMR matomi keturi signalai priklausantys cikloheksil- fragmentui ties 24,8 mln. d., 25,6 mln. d., 26,2 mln. d., 30,6 mln. d., ir  $\text{CH}_2$  grupės signalas ties 56,2 mln. d.

### **3.2.3. Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilimo reakcijos**

Pirazolo alkilimo reakcijos yra atliekamos poliniuose tirpikliuose naudojant įvairias bazes, pvz., NaH, KOH, NaOH,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ [27]. Šios reakcijos vyksta prie mažiau steriškai suvaržyto anglies atomo, nepriklausomai nuo pakaitų elektroninės struktūros[7]. Elektronų akceptorinės grupės, prisijungusios prie trečios padėties pirazolo žiede, pakaitą nukreipia prie pirmo azoto atomo, o elektronų donorinės grupės, esančios trečioje padėtyje, nukreipia prie antro azoto atomo[7]. Atliekant pirazolo žiedo ciklizacijos reakcijas su hidraziniais gautų azetidino-1*H*-pirazolo darinių išeigos mažos,

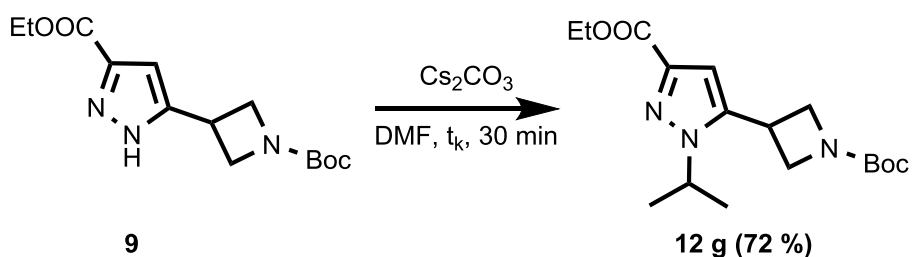
o kai kuriais atvejais gautas vienas izomeras. Siekiant susintetinti pakeistus pirazolo darinius didesne išeiga ar gauti kitą struktūrinį pirazolo darinio izomerą buvo nuspręsta atlikti etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato (**9**) alkilinimo reakcijas. Reakcijos buvo atliekamos dimetilformamide, kambario temperatūroje, naudojant cezio karbonatą kaip bazę. Reakcijos su 4-bromtetrahidropiranu metu tikslinis produktas nebuvo gautas, todėl cezio karbonatas pakeistas kalio šarmu[28] (žr. 3.2.3.1. ir 3.2.3.2. schemas). Reakcijos su metiljodidu metu gaunamas toks pat struktūrinis izomeras etil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (**11 b**) kaip ir reakcijos su metilhidrazinu metu. Reakcijose su 2-jodopropanu gaunamas 5-azetid-1*H*-pirazolas **12 g**, o reakcijos su 4-bromtetrahidropiranu metu gaunamas 3-azetid-1*H*-pirazolas **11 j**.



3.2.3.1. Schema. Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilato alkilinimo reakcijos.

3.2.3.1. Lentelė. Azetid-1*H*-pirazol-3-karboksilato pakaitai ir išeigos.

Junginys	R	X	Bazė	Išeiga, %
11 b	CH <sub>3</sub> -	I	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60
11 j	4-tetrahidropiran	Br	KOH	65



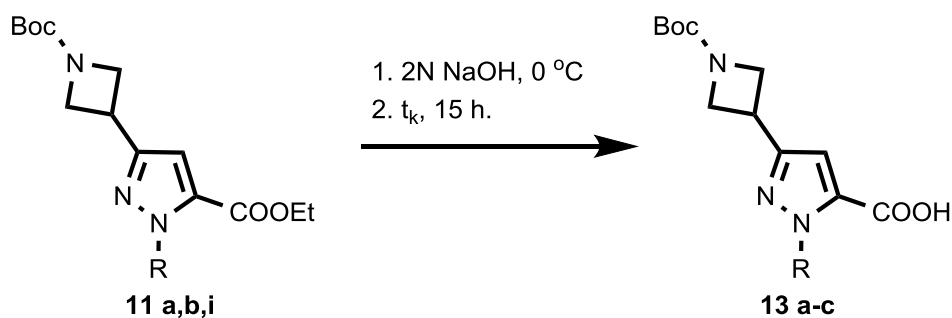
3.2.3.2. Schema. Etil-5-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetid-3-il]-1-izopropil-1*H*-pirazol-3-karboksilato sintezė.

Naujų junginių struktūros įrodytos atlikus išsamią BMR spektrinę analizę. **11 j** <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C yra panašūs į **12 j** junginio spektrus. **12 g** junginio <sup>1</sup>H BMR spektre registruojamas multiplėto signalas 1,46–1,47 mln. d. intervale, kuriame persidengia *N*-Boc- apsauginės grupės CH<sub>3</sub> protonams priklausantis singlėto signalas su isopropil- grupės CH<sub>3</sub> protonams priklausančiu dublėto signalu. CH

grupės protonų multiplieto signalas matomas 5,39–5,49 mln. d. intervale.  $^{13}\text{C}$  spektre abiejų isopropilgrupės  $\text{CH}_3$  anglies atomams priklausantys signalai yra registruojami ties 22,6 mln. d., o  $\text{CH}$  grupės signalas ties 51,9 mln. d.

### 3.3. *N*-Boc-azetidininil-1*H*-pirazolo-karoksirūgščių sintezė

Siekiant susintetinti azetidininil-1*H*-pirazolo karboksirūgštis pirmiausia buvo pasirinkta atlikti šarminę hidrolizę, nes atliekant hidrolizę rūgštinėmis sąlygomis gali vykti *N*-Boc- apsauginės grupės pašalinimas, o gautas laisvas aminas rūgštinėmis sąlygomis sudaryti druską, kurią būtų sunku išskirti iš reakcijos mišinio. Hidrolizė buvo atlikta naudojant 2,5 ekv. 2N NaOH tirpalą. Šarmą sulašinant 0 °C temperatūroje, reakciją vykdant metanolyje (žr. 3.3.1. ir 3.3.2. schemas).



3.3.1. Schema. 3-azetidininil-1*H*-pirazolo darinių hidrolizė.

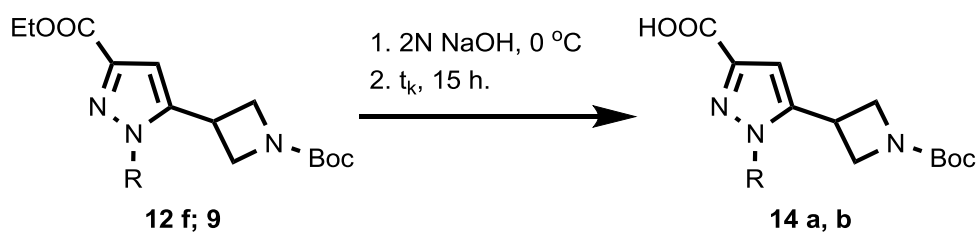
3.3.1. Lentelė. 3-azetidininil-1*H*-pirazolo darinių pakaitai ir išeigos.

Junginys	R	Išeiga, %
11 a/13 a	Ph-	71
11 b/13 b	Me-	66
11 i/13 c	( $\text{CH}_3$ ) $_2$ CH-	64

Reakcijos metu susidarė du produktai. Atskyrus šiuos produktus ir atlikus BMR spektrinę analizę nustatyta, kad šiomis sąlygomis pirmiausiai įvyksta etil- grupės persiesterinimas į metilgrupę, o tik vėliau esterinės grupės hidrolizė. Persiesterizavusio junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimas persiest naujas singletas ties 3,88 mln. d., kuris priklauso  $\text{CH}_3$  grupės protonams, o  $^{13}\text{C}$  BMR spektre ties 51,9 mln. d. registruojamas šios grupės anglies atomui priklausantis signalas (žr. 3.3.1. pav). Dėl šios priežasties junginių **9**, **11 a**, **b**, **i**, **12 f** hidrolizei buvo naudojamas didesnis šarmo kiekis (10 ekv). Reakcijos pakaitai ir išeigos pateiktos 3.3.1 ir 3.3.2. lentelėse. Gautų rūgščių struktūros įrodytos BMR spektrais. Visų naujų junginių **13 a-c**, **14 a**, **b**  $^1\text{H}$  BMR spektruose nėra etil- grupės protonams priklausančių signalų ( $\text{CH}_3$  grupės protonų tripletas apie 1,17 mln. d.,  $\text{CH}_2$  grupės protonų kvadruplėjo signalas apie 4,16 mln. d.). **13 a** junginio spektre matomas naujas plataus singlito

signalas ties 8.78 mln. d., kuris priklauso OH grupei, **13 b** OH signalas registruojamas ties 10,79 mln.

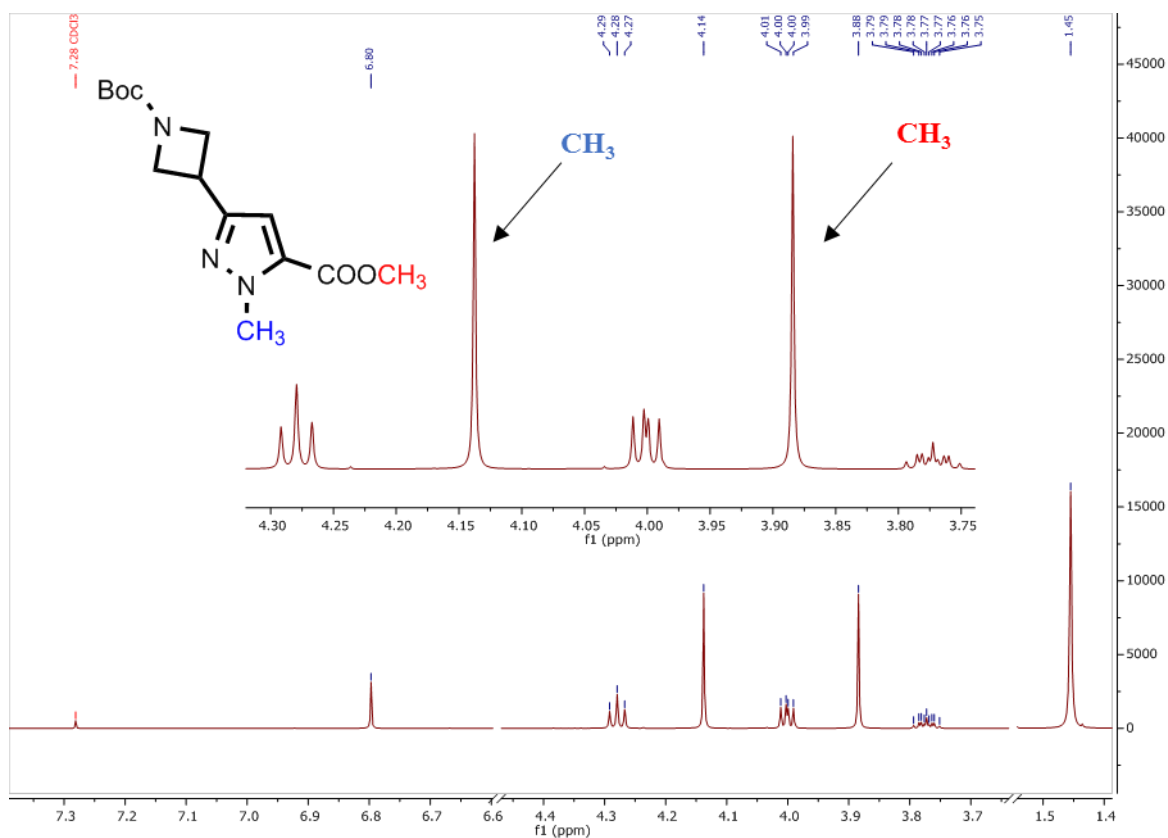
d.



3.3.2. Schema. 5-azetidinil-1H-pirazolo darinių hidrolizė.

3.3.2. Lentelė. 5-azetidinil-1H-pirazolo darinių pakaitai ir išeigos.

Junginys	R	Išeiga, %
12 f/ 14 a	2,4-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	71
9/ 14 b	H	86



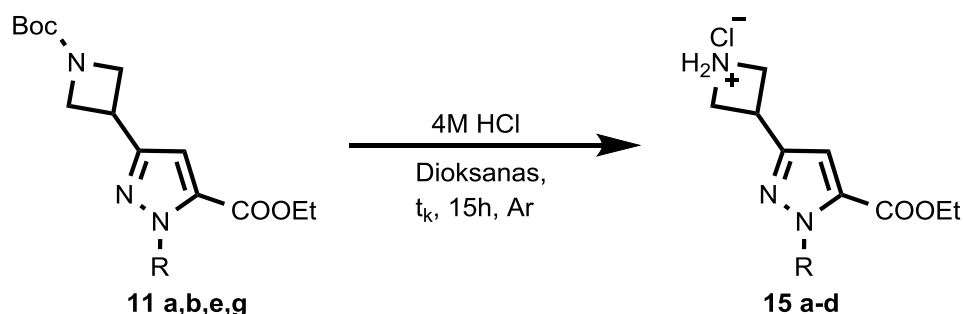
3.3.1. Paveikslas. Metil-3-[1-(*tert*-butoksikarbonil)azetidin-3-il]-1-metil-1H-pirazol-5-karboksilato <sup>1</sup>H BMR spektras.



### 3.4. Apsauginės *N*-Boc- grupės pašalinimas

#### 3.4.1. 3-[5-(etoksikarbonil)-1*H*-pirazol-3-il]azetid-1-io chlorido darinių sintezė

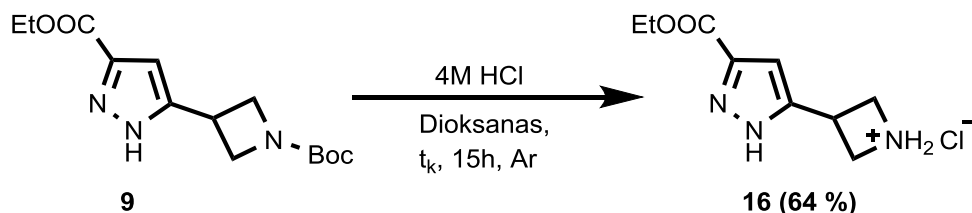
Norint pilnai iširti azetid-1*H*-pirazolo junginių biologines savybes buvo nuspręsta palyginti jų aktyvumą tarp 1*H*-pirazolo esterių ir 1*H*-pirazolo rūgščių. 1*H*-pirazolo esterių sintezė pradėta junginį **9** ar **10** veikiant 4M HCl tirpalu dioksane. Reakciją vykdant inertinėje aplinkoje. (žr. 3.4.1.1., 3.4.1.2. schemas). Reakcijos pakaitai ir išeigos pateiktos 3.4.1.1. lentelėje. Gautų junginių struktūros įrodytos <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C BMR spektrais. Šių junginių protoniniame spektre nebėra registruojamas apsauginės *N*-Boc- grupės singlento signalas, matomi nauji platūs singlento signalai priklausantys antrinio amino druskos **15 a-d** protonams 9,13–9,84 mln. d. intervale.



3.4.1.1. Schema. 3-[5-(etoksikarbonil)-1*H*-pirazol-3-il]azetid-1-io chlorido darinių sintezė

3.4.1.1. Lentelė. 3-[5-(etoksikarbonil)-1*H*-pirazol-3-il]azetid-1-io chlorido darinių pakaitų ir išeigų lentelė.

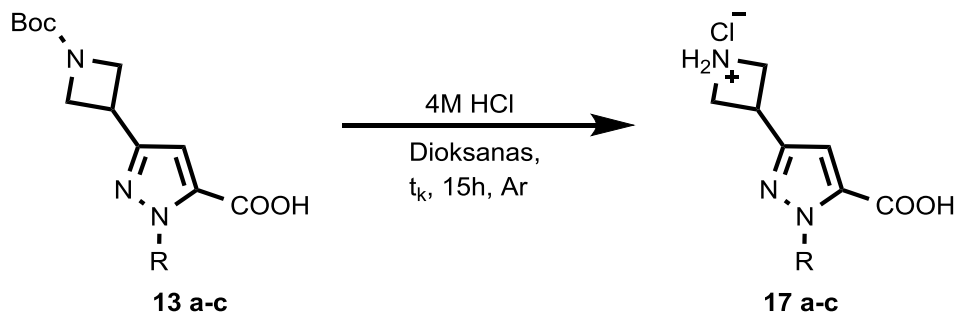
Junginys	R	Išeiga, %
11 a/15 a	Ph-	60
11 b/15 b	Me-	53
11 e/15 c	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	56
11 g/15 d	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	60



3.4.1.2. Schema. 3-[3-(etoksikarbonil)-1*H*-pirazol-5-il]azetid-1-io chlorido sintezė

### 3.4.2. (Karboksi-1*H*-pirazol-3-il)azetid-1-io chlorido darinių sintezė

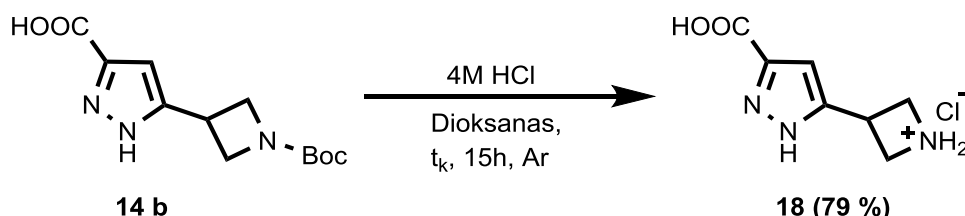
Tikslinių produktų sintezė atlikta analogiškai kaip ir (etoksikarbonil-1*H*-pirazol-3-il)azetid-1-io chloridų sintezė (žr. 3.4.2.1. ir 3.4.2.2. schemas). Reakcijos pakaitai ir išeigos pateiktos 3.4.2.1. lentelėje.



3.4.2.1. Schema. (karboksi-1*H*-pirazol-3-il)azetid-1-io chlorido darinių sintezė

3.4.2.1. Lentelė. (karboksi-1*H*-pirazol-3-il)azetid-1-io chlorido darinių pakaitai ir išeigos.

Junginys	R	Išeiga, %
13-17 a	Ph-	86
13-17 b	Me-	84
13-17 c	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	76



3.4.2.2. Schema. 3-(3-karboksi-1*H*-pirazol-5-il)azetid-1-io chloridas sintezė.

Junginių struktūros įrodytos IR, <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrais. **17 a** IR spektre nuo 3136 cm<sup>-1</sup> iki 2324 cm<sup>-1</sup> yra registruojama plati absorbcijos juosta, priklausanti karboksirūgšties OH grupei, kuri persidengia su CH alifatiniu svyravimų absorbcijos juosta. Taip pat matoma ir NH grupei būdinga absorbcijos juosta ties 3380 cm<sup>-1</sup>. **17 b, c** ir **18** junginių IR spektruose stebimos panašios absorbcijos juostos kaip ir **17 a** junginio. **17 a, b** junginių <sup>1</sup>H spektre registruojami antrinio amino druskos protonų singletai 9,2–9,6 mln. d, o OH grupės protonų singletas 9,5–12,66 mln. d. intervale.

### 3.5. Azetid-1-il-1*H*-pirazolo darinių biologinių savybių tyrimų įvertinimas

Junginių biologinį aktyvumą prieš bakterijas, mieles ir grybelius ištyrė dr. Lucie Navrátilová (Augimo reguliatorių laboratorija, Mokslų fakultetas ir Mikrobiologijos katedra, Medicinos fakultetas, Palackio universitetas Olomouce, Čekija). Deja, junginiai *Staphylococcus aureus*,

*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Actinomyces odontolyticus* ir *Clostridium perfringens* bakterijų, *Candida albicans* mielių ir *Aspergillus niger* grybelio kultūrų augimui įtakos neturėjo net aukščiausioje tirtoje koncentracijoje (200 µM).

Junginių poveikis vėžinėms ląstelėms šiuo metu atliekamas doc. dr. Vladimír Kryštof grupėje, Augimo reguliatorių laboratorijoje, Mokslų fakultete, Palackio universitete Olomouce, Čekijoje.

## Išvados

1. Nustatyta, kad *tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidino-1-karboksilatą galima gauti Klaiseno kondensacijos reakcijos metu bazinėmis sąlygomis reaguojant *tret*-butil 3-acetilazetidino-1-karboksilatui ir dietiloksalatui.
2. Įrodyta, kad *tret*-butil-3[(2*E*)-4-etoksi-3-hidroksi-4-oksobut-2-enoil]azetidino-1-karboksilatui reaguojant su fenil-, metil-, 4-chlorfenil-, izopropil-, 3-piridin- ir cikloheksilmetil hidraziniais ar jų hidrochloridais gaunamas tik 3-azetidininil-1*H*-pirazolo darinio izomeras, reakcijos su 4-tetrahidropiranhidrazino dihydrochloridu gaunamas 5-azetidininil-1*H*-pirazolo izomeras, o reakcijos su 3-metoksifenil-, 4-metoksifenil- ir 2,4-dichlorfenil hidraziniais ar jų hidrochloridais buvo gauti abu 3-, 5-azetidininil-1*H*-pirazolo izomeras.
3. Įrodyta, kad etil-5-[1-(*tret*-butoksikarbonil)azetidininil-3-il]-1*H*-pirazol-3-karboksilatą alkilinant su metiljodidu ir 4-bromtetrahidropiranu gaunami 3-azetidininil-1*H*-pirazolo dariniai, o reakcijos su 2-jodpropanu gaunamas 5-azetidininil-1*H*-pirazolo darinys.
4. Nustatyta, kad 3-[1-(*tret*-butoksikarbonil)azetidininil-3-il]-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštys gali būti gaunamos vykdant etil-3-[1-(*tret*-butoksikarbonil)azetidininil-3-il]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-karboksilato šarminę hidrolizę.
5. Nustatyta, kad 3-[5-(etoksikarbonil)-1*H*-pirazol-3-il]azetidininil-1-io chlorido dariniai gali būti gaunami *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo rūgštinėmis sąlygomis metu.
6. Azetidininil-1*H*-pirazolo junginiai *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Actinomyces odontolyticus* ir *Clostridium perfringens* bakterijoms, *Candida albicans* mieliams ir *Aspergillus niger* grybeliui augimui neturėjo įtakos.

## Literatūros sąrašas

1. TIPHAINE ROGEZ-FLORENT, SAMUEL MEIGNAN, CATHERINE FOULON and others. New selective carbonic anhydrase IX inhibitors: Synthesis and pharmacological evaluation of diarylpyrazole-benzenesulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 21, 1451–1464. [žiūrėta 2018-05-01] Prieiga per <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.029>
1. NICOLE POMMERY, THIERRY TAVERNE, AURE´LIE TELLIEZ and others. New COX-2/5-LOX Inhibitors: Apoptosis-Inducing Agents Potentially Useful in Prostate Cancer Chemotherapy. *J. Med. Chem* [interaktyvus]. 2004, 47, 6195-6206. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: 10.1021/jm0407761.
2. AWWAD A. RADWAN, MOSTAFA M. GHORAB, MANSOUR S. ALSAID, FARES K. ALANAZI. Novel ethyl 1,5-disubstituted-1H-pyrazole-3-carboxylates as a new class of antimicrobial agents. *Acta Pharm.* [interaktyvus]. 2014, 64, 335-344. [žiūrėta 2018-05-01] Prieiga per doi: 10.2478/acph-2014-0028.
3. NAIM MJ, ALAM O, NAWAZ F, ALAM MJ, ALAM P. Current status of pyrazole and its biological activities. *J Pharm Bioall Sci* [interaktyvus]. 2016, 8, 2-17. [žiūrėta 2018-05-01] Prieiga per DOI: 10.4103/0975-7406.171694.
4. MARK C. BAGLEY, MOHAMMED BAASHEN, VICTORIA L. PADDOCK, DAVID KIPLING, TERENCE DAVIS. Regiocontrolled synthesis of 3- and 5-aminopyrazoles, pyrazolo[3,4-d]pyrimidines, pyrazolo[3,4-b]pyridines and pyrazolo[3,4-b]quinolinones as MAPK inhibitors. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2013, 69, 8429-8438 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.055>.
5. ADRIANE FERREIRA DE BRITO, JOSÉ LUÍS RODRIGUES MARTINS, JAMES OLUWAGBAMIGBE FAJEMIROYE and others. Central pharmacological activity of a new piperazine derivative: 4-(1-Phenyl-1h-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester. *Life Sciences* [interaktyvus]. 2012, 90, 910–916 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: 10.1016/j.lfs.2012.04.037.
6. JOSÉ ELGUERO, ALAN R. KATRITZKY, OLGA V. DENISKO. Prototropic Tautomerism of Heterocycles: Heteroaromatic Tautomerism—General Overview and Methodology. *Advances in Heterocyclic Chemistry* [interkatyvus]. 2000, 76, 1-84 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(00\)76003-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(00)76003-X).
7. STANOVNIK, B.; SVETE, J. Science of Synthesis, 12: Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems. Product class 1: pyrazoles. 2002. ISBN: 9783131940919.

8. JOHN M. KYRIAKIS, JOSEPH AVRUCH. Mammalian Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Transduction Pathways Activated by Stress and Inflammation. *Physiological reviews* [interaktyvus]. 2001, 81/2, 807-869 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per [10.1152/physrev.2001.81.2.807](https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.807).
9. GARY L. SCHIEVEN. The Biology of p38 Kinase: A Central Role in Inflammation. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2005, 5, 921-928 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.2174/1568026054985902](https://doi.org/10.2174/1568026054985902).
10. CELIA DOMINGUEZ, NURIA TAMAYO, DAWEI ZHANG. p38 Inhibitors: beyond pyridinylimidazoles. *Expert Opin. Ther. Patents* [interaktyvus]. 2005, 15/7, 801-816. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per <https://doi.org/10.1517/13543776.15.7.801>
11. MURRAY R. BADGER, G. DEAN PRICE. The role of carbonic anhydrase in photosynthesis. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol* [interaktyvus]. 1994, 45, 369-392 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per <https://doi.org/10.1146/annurev.pp.45.060194.002101>
12. SYLVIE BRETON. The Cellular Physiology of Carbonic Anhydrases. *JOP. J. Pancreas* [interkatyvus]. 2001; 2, 159-164 [žiūrėta 2018-05-01].
13. YUANMEI LOU<sup>1</sup>, PAUL C. MCDONALD, ARUSHA OLOUMI and others. Targeting Tumor Hypoxia: Suppression of Breast Tumor Growth and Metastasis by Novel Carbonic Anhydrase IX Inhibitors. *Therapeutics, Targets, and Chemical Biology*. 2011, 71/9.
14. ROBERTO ROMEO, SALVATORE V. GIOFRÈ, CATERINA CARNOVALE and others. Synthesis and Biological Activity of Triazole-Appended N,O-Nucleosides. *Eur. J. Org. Chem* [interaktyvus]. 2014, 5442–5447 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1002/ejoc.201402106](https://doi.org/10.1002/ejoc.201402106).
15. HEBA M. ABO-SALEM, KHADIGA M. AHMED, SALWA EL-HALLOUTY and others. Synthesis, molecular docking and anti-proliferative activity of new series of 1-methylsulphonyl-3-indolyl heterocycles. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical* [interaktyvus]. 2016, 8/12 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: <http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2016v8i12.14841>.
16. ESSAM MOHAMED SHARSHIRA, AND NAGWA MOHAMED, MAHROUS HAMADA. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Pyrazole Derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2012, 17, 4962-4971 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:[10.3390/molecules17054962](https://doi.org/10.3390/molecules17054962)
17. EMAN M. FLEFEL, WALED A. TANTAWY, WAEL A. EL-SAYED and others. Synthesis and Anticancer Activity of New Substituted Pyrazoles and Their Derived

- 1,2,4-Triazoles and Sugar Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* [interaktyvus]. 2013, 50, 344 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: 10.1002/jhet.1122.
18. SAMIR M. EL-MOGHAZY, FLORA F. BARSOUM, HAMDY M. ABDEL-RAHMAN, ADEL A. MARZOUK. Synthesis and anti-inflammatory activity of some pyrazole derivatives. *Med Chem Res* [interaktyvus]. 2012, 21, 1722–1733 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: 10.1007/s00044-011-9691-4.
19. MOSTAFA M. GHORAB, FATMA A. RAGAB, SALEH I. ALQASOUMI. Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 45, 171–178 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per DOI:10.1016/j.ejmech.2009.09.039.
20. ROBERT J. CHAMBERS, KRISTIN ABRAMS, NORMAN Y. GARCEAU and others. A new chemical tool for exploring the physiological function of the PDE2 isozyme. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2006, 16, 307–310 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:10.1016/j.bmcl.2005.10.005.
21. MARK S. PLUMMER, JOSEPH CORNICELLI, HOWARD ROARK and others. Discovery of potent, selective, bioavailable phosphodiesterase 2 (PDE2) inhibitors active in an osteoarthritis pain model, Part I: Transformation of selective pyrazolodiazepinone phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors into selective PDE2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus], 2013, 23, 3438–3442 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.072>.
22. GIAMPIETRO GASPARINI, RAFFAELE LONGO, ROBERTA SARMIENTO, ALESSANDRO MORABITO. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol.* [interaktyvus]. 2003, 4, 605–615 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01220-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01220-8).
23. DAOTAI NIE, MINGXIN CHE, DAVID GRIGNON and others. Role of eicosanoids in prostate cancer progression. *Cancer and Metastasis Reviews* [interaktyvus]. 2001, 20, 195–206 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per <https://doi.org/10.1023/A:1015579209850>
24. NICOLE POMMERY, THIERRY TAVERNE, AURELIE TELLIEZ and others. New COX-2/5-LOX Inhibitors: Apoptosis-Inducing Agents Potentially Useful in Prostate Cancer Chemotherapy. *J. Med. Chem.* [interaktyvus]. 2004, 47, 6195–6206 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: 10.1021/jm0407761.
25. IVAN DAMLJANOVI, DRAGANA STEVANOVI ANKA PEJOVI and others. Antibacterial 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization. *Journal of Organometallic Chemistry*

- [interaktyvus] 2011, 696, 3703-3713 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:10.1016/j.jorganchem.2011.08.016.
26. ALEXEY N. RODIONOV, ALEXANDER A. SIMENEL, ALEXANDER A. KORLYUKOV and others. Synthesis and properties of 5-ferrocenyl-1H-pyrazole-3-carbaldehydes. *Journal of Organometallic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 696, 2108-2115 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:10.1016/j.jorganchem.2010.11.018.
27. JEFFREY M. RALPH, THOMAS H. FAITG, DOMINGOS J. SILVA and others. Two convenient regioselective syntheses of 1-N-alkyl-3-aryl-4-[pyrimidin-4-yl]-pyrazoles. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2009, 50, 1377-1380 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:10.1016/j.tetlet.2008.12.113.
28. PETER R. MULLENS. An improved synthesis of 1-methyl-1H-pyrazole-4-boronic acid pinacolester and its corresponding lithium hydroxy ate complex: application in Suzuki couplings. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2009, 50, 6783-6786 [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi:10.1016/j.tetlet.2009.09.105.
29. Francis A. Carey, *Organic Chemistry*, 6th Edition. 2006. ISBN 10: 0072828374.