



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų tetrahidropirazolo[3,4-c]azepinkarboksilato darinių sintezė

Baigiamasis magistro projektas

Viktorija Dargytė

Projekto autorė

doc. dr. Joana Solovjova

Vadovė

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų tetrahidropirazolo[3,4-c]azepinkarboksilato darinių sintezė

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (6211CX014)

Viktorija Dargytė

Projekto autorė

doc. dr. Joana Solovjova

Vadovė

m.d. dr. Neringa Kleizienė

Recenzentė

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Viktorija Dargytė

Naujų tetrahidropirazolo[3,4-*c*]azepinkarboksilato darinių sintezė

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Viktorijos Dargytės, baigiamasis projektas tema „Naujų tetrahidropirazolo[3,4-*c*]azepinkarboksilato darinių sintezė“ 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.

Viktorija Dargytė

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Dargytė, Viktorija. Naujų tetrahidropirazolo[3,4-*c*]azepinkarboksilato darinių sintezė. Magistro baigiamasis projektas / vadovė doc. dr. Joana Solovjova; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: pirazolas, azepinas, pirazoloazepino dariniai.

Kaunas, 2020. 63 p.

Santrauka

Pirazolo fragmentą turintys dariniai pasižymi plačiu biologiniu spektru ir gali būti naudojami medicininėje chemijoje. Šie junginiai pasižymi antimikrobinėmis, priešgrybelinėmis ir priešvėžinėmis savybėmis, taip pat gali būti naudojami kaip analgetikai ir priešuždegiminiai preparatai.

Šio darbo metu atlikta naujų *N*-pakeistų pirazolo[3,4-*c*]azepino darinių sintezė. Tikslinių junginių sintezė pradėta nuo keto esterio grupę turinčio azepano sintezės. Toliau buvo atliekamos pastarojo junginio reakcijos su įvairiai pakeistais hidraziniais. Taip pat buvo atliktos gauto pirazolokarboksilato alkilavimo reakcijos. Atlikus pirazolo darinių hidrolizę buvo gauta karboksirūgštis, kuri naudojama reakcijomis su aromatiniais aminais. Siekiant atlikti tikslinių produktų biologinio aktyvumo tyrimus buvo vykdomos Boc apsauginės grupės pašalinimo reakcijos.

Dargytė, Viktorija. Synthesis of Novel Tetrahydropyrazolo[3,4-c]azepine Carboxylate Derivatives / Master's Final Degree Project / supervisor doc. dr. Joana Solovjova; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

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

Keywords: pyrazoles, azepine, pyrazoloazepine derivatives

Kaunas, 2020. 63 pages.

Summary

Pyrazole moiety containing molecules are one of the most important due to their pharmacological and biological activity. They are characterized by anti-viral, anti-microbial, anti-fungal, anti-cancer and other properties.

The aim of the present work is the synthesis of novel *N*-substituted pyrazolo[4,3-*c*]azepines. The target compounds were prepared starting from 4-oxoazepane-1-carboxylate via keto ester reaction with substituted hydrazines or hydrazine hydrate and subsequent alkylation of pyrazolecarboxylate with various alkylhalides. Hydrolysis of the resulting carboxylates and subsequent reactions with substituted amines were also performed. Cleavage of Boc protecting group was performed and the resulting compounds were sent for biological investigations.

Turinys

Santrumpų ir terminų sąrašas	7
Įvadas	10
1. Literatūros apžvalga	11
1.1. Oksogrupę turinčių junginių sintezė	11
1.2. Pirazolo žiedo formavimas	11
1.2.1. Pirazolo gavimas iš 1,3-diketonų	12
1.2.2. Pirazolo gavimas iš acetileninių ketonų	13
1.2.3. Pirazolo gavimas iš vinilketonų	14
1.2.4. Pirazolo gavimas iš trinarių ciklinių junginių.....	15
1.2.5. Pirazolo gavimas iš furano ir jo darinių	15
1.2.6. Pirazolo gavimas modifikuojant septynnarį žiedą	16
1.2.7. Pirazolo gavimas daugiastadijiniais metodais	17
1.3. Peptidinio ryšio sudarymas.....	18
1.4. Apibendrinimas.....	21
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	22
2.1. Analizės atlikimo metodika	22
2.2. Junginių sintezė ir analizės rezultatai.....	22
2.2.1. <i>N</i> -Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (3).....	22
2.2.2. Bendras <i>N</i> -Boc-tetrahidropirazolo[4,3- <i>c</i>]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymas 23	
2.2.3. Bendras 5-(<i>tert</i> -butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3- <i>c</i>]azepino-3,5(4 <i>H</i>)-dikarboksilato alkilavimo reakcijos aprašymas	27
2.2.4. Bendras peptidinio ryšio formavimo reakcijų aprašymas	33
2.2.5. Bendras apsauginės grupės pašalinimo reakcijų aprašymas.....	36
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	43
3.1. Sinezė	43
3.2. <i>N</i> -Boc-tetrahidropirazolo[4,3- <i>c</i>]azepino-dikarboksilato darinių sintezė.....	43
3.2.1. Reakcija su hidrazino hidratu.....	43
3.2.2. Reakcija su įvairiai pakeistais hidraziniais	44
3.3. 5-(<i>tert</i> -butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3- <i>c</i>]azepino-3,5(4 <i>H</i>)-dikarboksilato alkilavimo reakcijos	48
3.4. Peptidinio ryšio formavimo reakcijos	50
3.5. Apsauginės <i>tert</i> -butoksikarbonil grupės pašalinimas.....	54
3.5.1. <i>N</i> -Boc pašalinimas naudojant vandenilio chlorido tirpalą 4,0 M dioksane.....	54
3.5.2. <i>N</i> -Boc pašalinimas naudojant TFA	55
3.6. Junginių biologinis aktyvumas	56
Išvados	58
Literatūros sąrašas	59

Santrumpų ir terminų sąrašas

^{13}C BMR – anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas;

^1H BMR – protonų branduolių magnetinis rezonansas;

ACN – acetonitrilas;

AcOH – acto rūgštis;

Akt – aktyvatorius;

BMR – branduolių magnetinis rezonansas;

Bn – benzil-;

CDCl_3 – deuteriuotas chloroformas;

Cl-HOBt – 6-chlor-1-hidroksibenzotriazolo dihidratas;

cm^{-1} – atvirkštiniai centimetrai;

DCC – *N,N'*-dicikloheksilkarboimidas;

DCM – dichlormetanas;

DIC – *N,N'*-diizopropilkarboimidas;

DiPEA – *N,N*-diizopropiletilaminas;

DMAc – dimetilacetamidas;

DMF – *N,N*-dimetilformamidas;

DMSO-*d6* – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;

dt – dubleto tripletas;

EDC·HCl – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidas;

ekv. – ekvivalentas;

ESI – elektropurkštuvinė jonizacija;

Et – etil-;

Et_2O – dietileteris;

Et_3N – trietilaminas;

EtOH – etanolis;

g – gramas;

HOBt – hidroksibenzotriazolas;

HRMS – aukštos rezoliucijos masių spektroskopija;

Hz – hercas;

IR – infraraudonoji spektroskopija;
KO_tBu – kalio *tert*-butoksidas;
kPa – kilopaskalis;
LiHMDS – ličio bis(trimetilsilil)amidas;
m – multipletas;
Me – metil-
MeOH – metanolis;
mg – miligramas;
MHz – megahercas;
min – minutė;
ml – mililitras;
M – molis;
N – normalinis;
pav. – paveikslas;
pl – platus;
mln. d. – milijoninė dalis;
mmol – milimolis;
MS – masių spektroskopija;
*n*BuLi – *n*-butililis;
NMP – *N*-metil-2-pirolidonas;
NREM – nespirtus akių judesių miegas (angl. *non-rapid eye movement sleep*);
Ph – fenil-;
PyBOP – benzotriazol-1-il-oksitripirolidonofosfonio heksafluorofosfatas;
PyBrOP – bromotripirolidonofosfonio heksafluorofosfatas;
q – kvadrupletas;
REM – greitas akių judesių miegas (angl. *rapid eye movement sleep*);
R_f – sulaikymo koeficientas;
s – singletas;
t – tripletas;
J – protonų tarpsukininės sąveikos konstanta;
t-Bu – *tert*-butil-;

t -BuOLi – ličio *tert*-butoksidas;

TFA – trifluoracto rūgšties anhidridas;

TFFH – tetrametilfluoramidinio heksafluorfosfatas;

THF – tetrahidrofuranas;

$t_{\text{kam.}}$ – kambario temperatūra;

t_{lyd} – lydymosi temperatūra;

val – valanda;

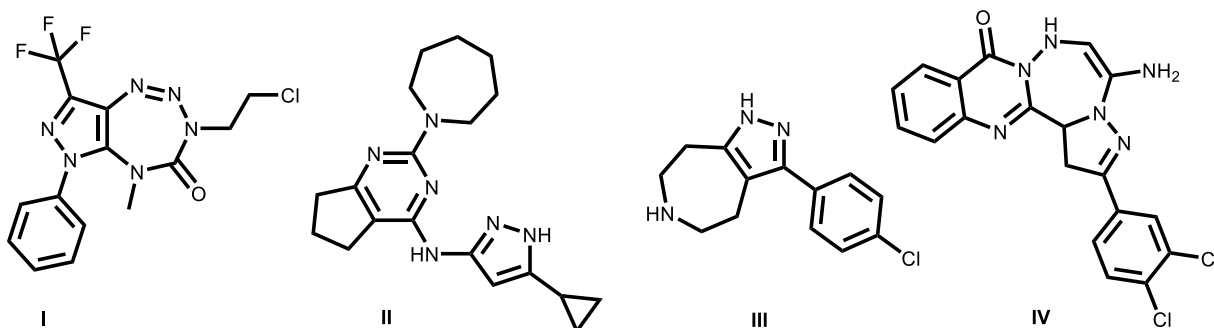
δ – cheminis poslinkis;

ν – bangos skaičius.

Įvadas

Pirazolo žiedo buvimas junginiuose lemia įvairiapusišką jo pritaikymą įvairiose srityse, tokiose kaip žemės ūkyje, optoelektronikoje, farmacijoje ir medžiagų moksle. Pirazolo darinių sintezė yra reikšminga dėl junginių plataus biologinio aktyvumo [1, 2]. Ši heterociklinį junginį galima aptikti daugelyje gerai žinomų vaistų, turinčių skirtingą terapinį poveikį organizme [3, 4], sudėtyje. Pirazolo dariniai pasižymi antimikrobinėmis [1], antibakterinėmis [5], priešvėžiniais [6, 7], priešūždegiminėmis [8] ir kitomis savybėmis.

Literatūroje yra pateikiami nemažiau svarbūs pirazoloazepino dariniai, kurie pasižymi biologiniu aktyvumu. Pavyzdžiui, heterociklinis junginys **I** slopina vežinių ląstelių proliferaciją [9]. Tirozino kinazės inhibitorius **II**, gali būti potencialus vaistas vėžio gydymui [10]. Junginys **III** veikia kaip 5HTR baltymo β -arestino ligandas, sužadina receptorių ir sukelia REM miegą bei padidina NREM miego trukmę [11]. Heterociklinis junginys **IV** pasižymi priešnavikiniu ir citotoksiniu poveikiu žmogaus krūties vėžio ląstelėms [12].



Taigi, pirazolo fragmentą turinčių junginių sintezės metodų paieška yra svarbi dėl junginių plataus biologinio aktyvumo.

Darbo tikslas – susintetinti naujus, pirazolo fragmentą turinčius, azepinokarboksirūgšties darinius.

Darbo tikslui pasiekti buvo suformuoti šie **uždaviniai**:

1. susintetinti pradinį junginį *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatą;
2. vykdyti pradinio junginio reakcijas su hidraziniais;
3. atlikti pirazoloazepino alkilinimą su įvairiais alkilhalogenidais;
4. atlikti *N*-Boc-pirazoloazepino-dikarbosikalato darinių *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo reakcijas;
5. vykdyti 5-(*tert*-butil)-3-etil-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato hidrolizę;
6. atlikti 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgšties reakcijas su aromatiniais aminais;
7. BMR, IR, MS ir HRMS metodais ištirti susintetintų naujų junginių struktūrą.

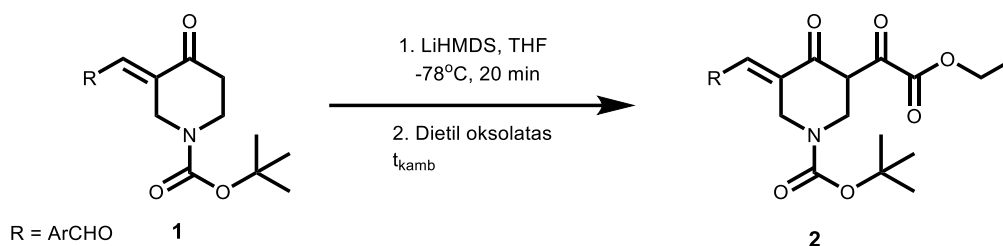
1. Literatūros apžvalga

Pirazolas sudaro svarbią heterociklinių junginių klasę. Pirazolas ir jo dariniai yra paplitę įvairiuose sintetiniuose produktuose ir turi platų biologinio aktyvumo spektrą [1, 2]. Šių junginių sintezė sulaukia vis didesnio dėmesio dėl pirazolo reikšmės medicininėje chemijoje. Pirazolo dariniai vartojami farmacijoje, kaip analgetikai ir priešuždegiminiai preparatai [13]. Taip pat ciklinis antrinis aminas – azepano žiedas yra kelių vaistų ir pesticidų pirmtakas. Jo pagrindu sudaryti junginiai pasižymi įvairiomis farmakologinėmis savybėmis, o jo dariniai pasižymi didele struktūrine įvairove ir yra naudingi naujiems terapiniams agentams atrasti. Naujų, mažiau toksiškų, pigių ir labai aktyvių azepano fragmentą turinčių analogų kūrimas yra svarbi medicinos chemijos tyrimų sritis [14]. Kadangi tiek pirazolo tiek azepano dariniai yra farmakologiškai reikšmingi, todėl tokių junginių sintezė yra labai aktuali ir potenciali.

1.1. Oksogrupę turinčių junginių sintezė

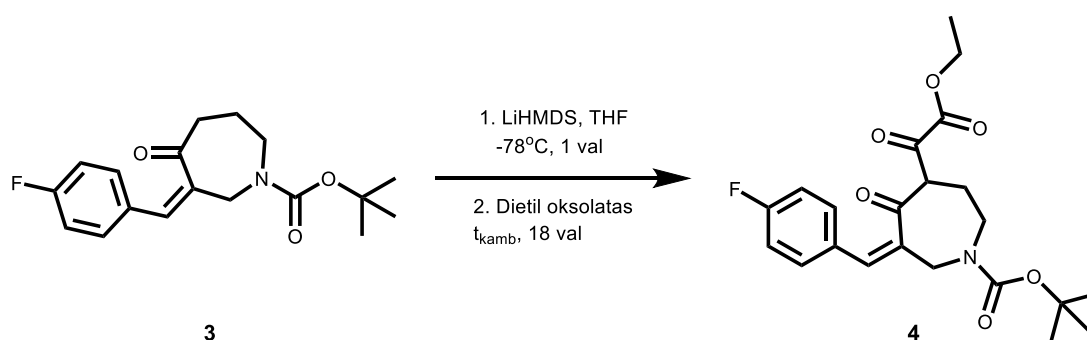
Literatūroje pateikti duomenys, kad pirazolo žiedo formavimui yra naudojami dvi oksogrupes turintys junginiai.

Mokslinėje literatūroje aprašytas junginio **2** gavimas (žr. 1.1 schema). -78°C temperatūroje į ličio bis(trimetilsilil)amidą sulašintas junginio **1** tirpalas tetrahidrofurane, po 20 minučių sulašintas dietiloksalatas ir temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros [15].



1.1 schema. Oksogrupę turinčių junginių **2** sintezė

Kita mokslininkų grupė analogiškas sąlygas panaudojo *N*-Boc-(*Z*)-5-(2-etoksi-2-oksacetil)-3-(4-fluorbenzilidino)4-oksoazepano-1-karboksilato (**4**) gavimui [16] (žr. 1.2 schema).



1.2 schema. *N*-Boc-(*Z*)-5-(2-etoksi-2-oksacetil)-3-(4-fluorbenzilidino)4-oksoazepano-1-karboksilato (**4**) sintezė

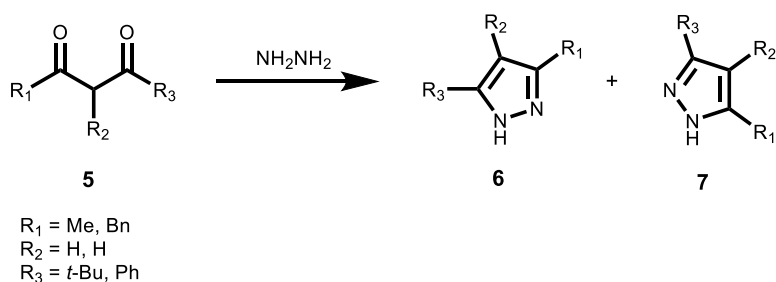
1.2. Pirazolo žiedo formavimas

Pirazolo darinių sintezė yra plačiai aptarinėjama mokslinėje literatūroje. Vienas iš seniausių ir plačiausiai naudojamų pirazolų gavimo būdų yra 1,3-dikarbonilinių junginių reakcijos su įvairiai

pakeistais hidraziniais. Pirazolo žiedo formavimo reakcijose taip pat gali būti naudojami acetilen- ir vinilketonai, trinariai cikliniai junginiai, furanas ir jo dariniai, septynnarį žiedą turintys junginiai. Pirazolo žiedo fragmentą galima sintetinti skirtingais būdais, kurie yra nuolatos mokslininkų modifikuojami.

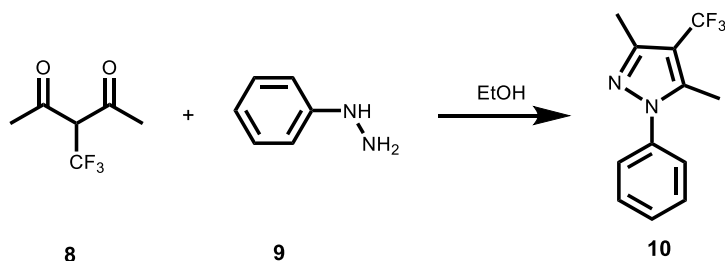
1.2.1. Pirazolo gavimas iš 1,3-diketonų

Pirmą kartą pirazolo sintezę atliko vokiečių mokslininkas Ludwig'as Knorr'as 1883 metais. Šios reakcijos metu β -diketonui **5** reaguojant su hidrazino junginiais gaunami du izomerai **6** ir **7** [17] (žr. 1.3 schema). Šių izomerų susidarymas priklauso nuo to, kurį karbonilgrupės anglies atomą veikia hidrazinas.



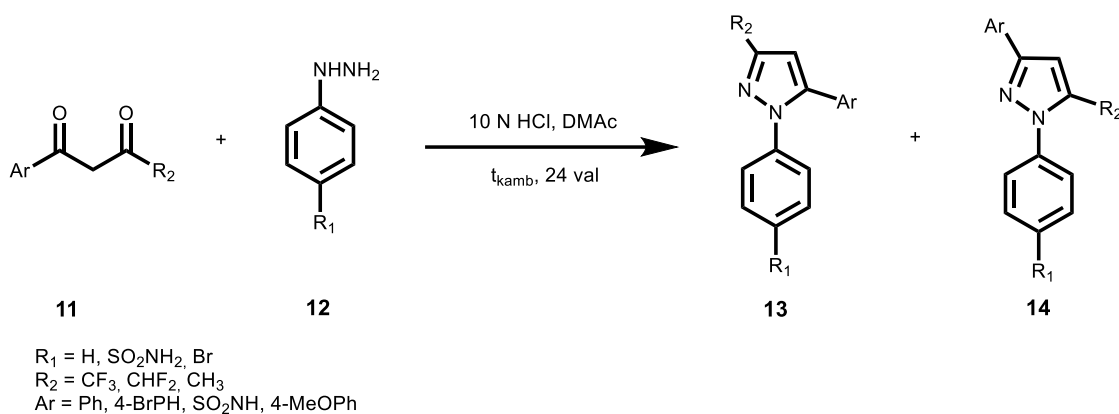
1.3 schema. Pirazolo sintezė naudojant 1,3-diketonus **5**

Yuhki Ohtsuka ir kiti bendraautoriai [18] atliko fenilhidrazino kondensacijos su 2-(trifluormetil)-1,3-diketonu (**8**) etanolyje reakciją (žr. 1.4 schema). Ši reakcija vykdyta 80 °C temperatūroje 5 valandas ir išskirtas tikslinis junginys **10**, turintis pirazolo žiedą.



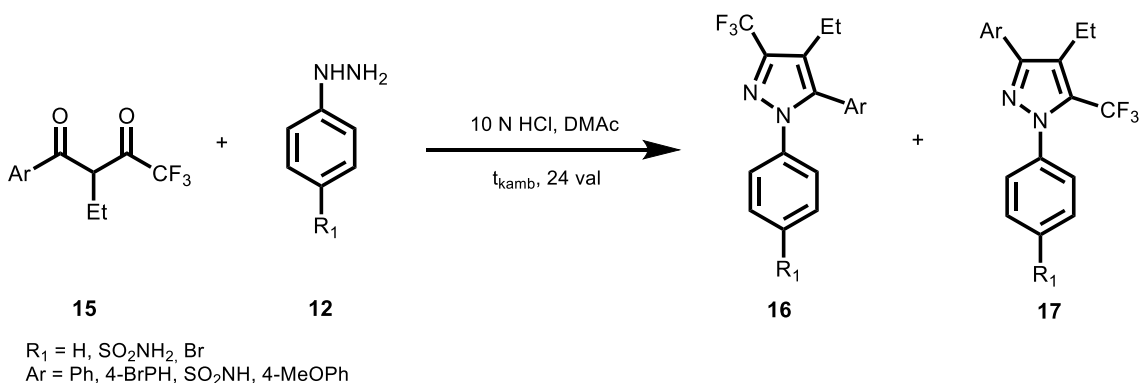
1.4 schema. 3,5-dimetil-1-fenil-4-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo (**10**) sintezė

Francis Gosselin'is ir jo bendradarbiai [19] pasiūlė naujas reakcijų sąlygas regioselektyvios (angl. *regioselective*) sintezės iš 1,3-dikarbonilinių junginių vykdymui (žr. 1.5 schema ir 1.6 schema). Autoriai nustatė, kad vykdant arilhidrazino hidroklorido arba aromatinių hidrazinų ciklo kondensaciją su 1,3-diketonais poliniuose aprotoniuose tirpikliuose gaunami geresni rezultatai nei reakciją vykdant poliniuose protoniniuose tirpikliuose kaip etanolis, kuris įprastai yra naudojamas tokio tipo reakcijose. Atlikus reakcijų sąlygų optimizavimą, tirpikliu – naudojant įvairius amidus (DMF, NMP, DMAc), mokslininkai nustatė, kad į reakcijos mišinį pridėjus 10 N HCl tirpalo yra pagreitinama dehidratacija ir gaunama didesnė reakcijos išeiga. Diketonų ciklinė kondensacija su hidrazinu vykdyta kambario temperatūroje, naudojant DMAc rūgščioje terpėje, tokiomis sąlygomis gera išeiga ir regioselektyviai gauti atitinkami pirazolai (žr. 1.5 schema ir 1.6 schema). Arilhidrazinui reaguojant su 4,4,4-trifluor-1-arilbutan-1,3-diketonu **11** gaunami du izomerai **13**, **14**, kurių išeigos yra 74–77 %, o regioselektyvumas 98 : 2 (**13:14**) izomero **13** naudai (žr. 1.5 schema).



1.5 schema. Pirazolų sintezė iš 1,3-diketonų **11** ir arilhidrazinų **12**

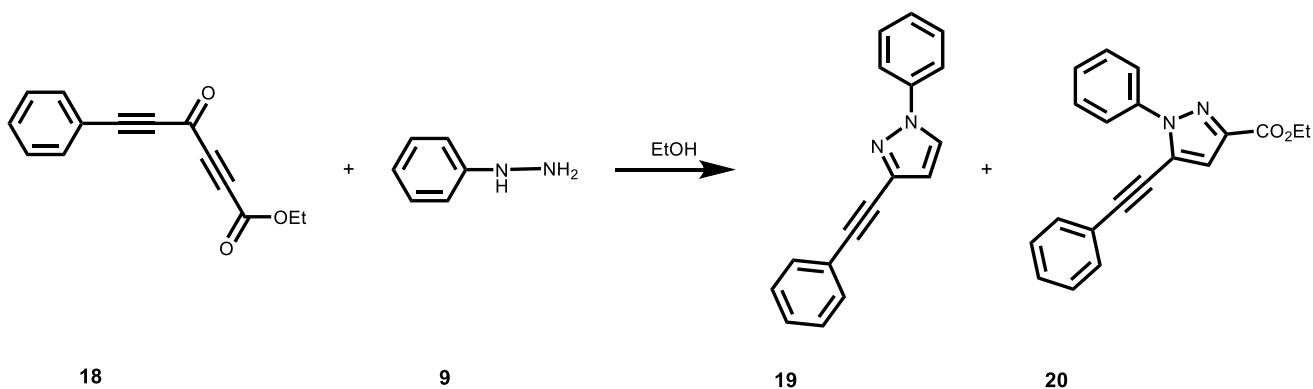
Regioselektyvumo kontrolės praradimas stebimas, kai CF_3 grupė pakeičiama į CH_3 arba CHF_2 . Atliekant arilhidrazinų kondensacijos reakciją su 1,3-diketonais **15**, gaunami tripakeisti pirazoliai **16, 17**, kurių išeiga 79–89 %, o regioselektyvumas didesnis 99,8 : 0,2 (**16:17**) izomero **16** naudai (žr. 1.6 schema).



1.6 schema. Pirazolų sintezė iš 1,3-diketonų turinčių CF_3 grupę **16** ir arilhidrazinų **17**

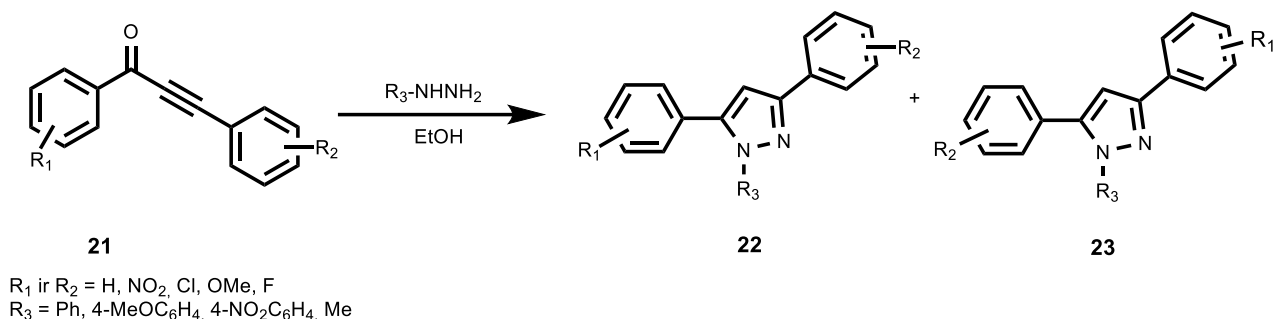
1.2.2. Pirazolo gavimas iš acetileninių ketonų

Kita mokslininkų grupė vykdė dvi ketogrupes turinčio acetileno darinio **18** reakciją su fenilhidrazinu (**9**) etanolyje [20] (žr. 1.7 schema). Šios reakcijos metu susidarė izomerų mišinys santykiu 3:2 atitinkamai **19:20**.



1.7 schema. Pirazolų sintezė iš acetileninių ketonų **18**

Bishop‘as su moksline grupe [21] atliko 3,5-diarilpirazolų sintezę ir domėjosi kas lemia šių reakcijų regioselektyvumą (žr. 1.8 schema). Mokslininkai vykdė ciklokondensacijos reakcijas reaguojant acetileniniams ketonams **21** su metil- arba arilhidraziniais, tirpikliu naudojant – etanolį. Šios reakcijos metu buvo gauti du sunkiai atskiriami regioizomeriniai (angl. *regioisomeric*) pirazolai **22** ir **23**.

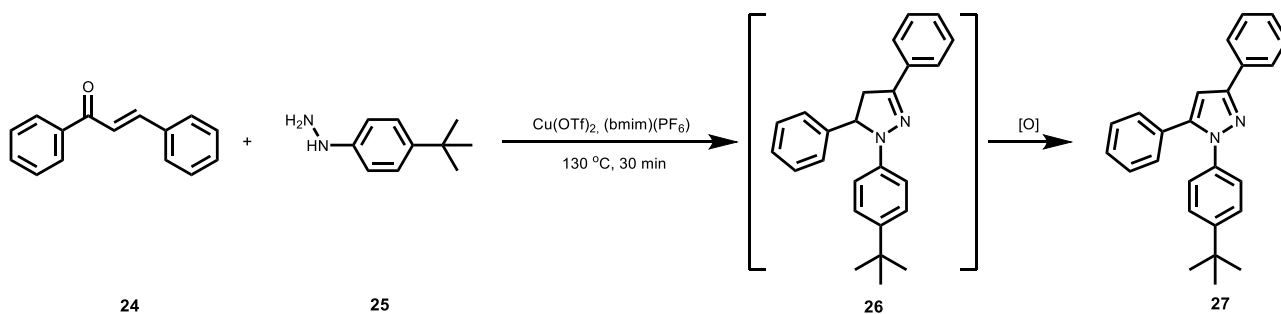


1.8 schema. 3,5-diarilpirazolų **22**, **23** sintezė iš acetileninių ketonų **21** ir hidrazinų darinių

Tyrimo metu pastebėta, kad reakcijos metu naudojant metilhidraziną izomerai **22** ir **23** gaunami santykiu nuo 93:3 iki 97:3 priklausomai nuo pakaitų esančių ketone **21**. Tuo tarpu reakcijoje naudojant arilhidraziną daugiau susidaro izomero **23** (santykis **23/22** = 87:13 iki 99:1). Pastebėtas regioselektyvumo skirtumas aiškinamas remiantis azoto atomų esančių hidrazino molekulėje nukleofiliškumu. Metilhidrazino molekulėje nukleofiškesnis yra azoto atomas, prie kurio prijungta metilgrupė. Būtent šis azoto atomas ir reaguos su ketogrupe pagal Michaelo nukleofilinio prijungimo mechanizmą ir vykstančios ciklizacijos metu susidarys izomeras **22**. Arilhidrazinų atveju stipresnėmis nukleofilinėmis savybėmis pasižymi pirminė amino grupė, todėl ciklizacijos metu gaunama daugiau izomero **23**.

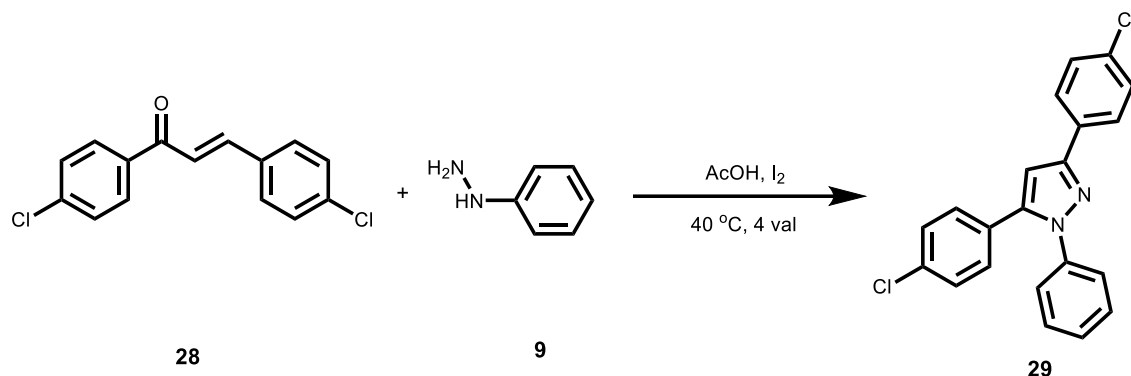
1.2.3. Pirazolo gavimas iš vinilketonų

V. Kameshwara‘as Rao, Rakesh‘as Tiwari‘is, Bhupender‘is S. Chhikara‘as ir kiti [22] aprašė α,β -etilenketono **24** kondensaciją su (4-*tert*-butilfenil)hidrazinu (**25**) (žr. 1.9 schema). Reakcijos metu kaip katalizatorius buvo naudotas vario triflatas, o tirpikliu pasirinktas 1-butil-3-metilimidazolio heksafluorofosfatas. Reakcija atliekama 130 °C temperatūroje. Susidaręs tarpinis pirazolinas **26** oksiduojamas iki tikslinio 1,2,3-tripakeisto pirazolo **27**. Autoriai ištyrė, kad reakcijoje naudojamas katalizatorius vario triflatas, nepraranda savo katalitinio aktyvumo ir gali būti naudojamas keletą kartų.



1.9 schema. 1-(4-(*tert*-butil)fenil)-3,5-difenil-1*H*-pirazolo (**27**) sintezė

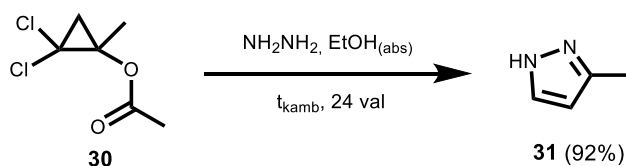
Shashikanth'as Ponnala su grupe [23] aprašė 1,3,5-tripakeistų pirazolų **29** sintezę naudojant α,β -etilenketoną **28** (žr. 1.10 schema). Fenilhidrazinui (**9**) reaguojant su ketonu **28** acto rūgštyje ir pridėdant jodą, 40 °C temperatūroje, susidaro pakeistas pirazolas **29**.



1.10 schema. 3,5-bis(4-chlorfenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo (**29**) sintezė

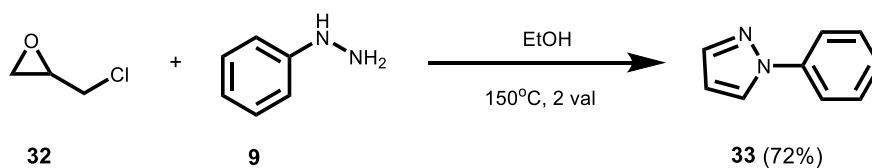
1.2.4. Pirazolo gavimas iš trinarių ciklinių junginių

Literatūroje [24] yra pateikiami būdai kaip gauti pirazolo žiedą, modifikuojant trinariį ciklinį junginį **30**. Hidrazinui reaguojant su 2,2-dichlor-1-metilciklopropilacetatu (**30**) absoliučiaje etanolyje, kambario temperatūroje po 24 valandų, gaunamas tikslinis produktas 3-metil-1*H*-pirazolas (**31**) (žr. 1.11 schema).



1.11 schema. 3-metil-1*H*-pirazolo (**31**) sintezė

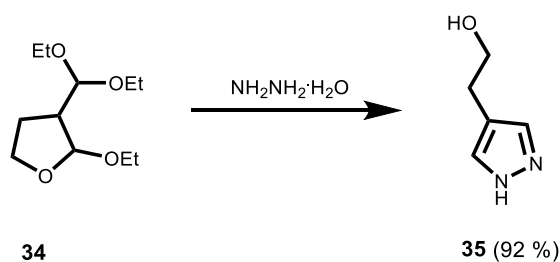
I. L. Finar'is ir K. E. Godfre'is [25] vykdė 1-fenil-1*H*-pirazolo (**33**) sintezę, naudodami 2-(chlormetil)oksirano (**32**) tirpalą etanolyje ir fenilhidraziną **9** (žr. 1.12 schema). Reakcija buvo atliekama 150 °C temperatūroje 2 valandas.



1.12 schema. 1-fenil-1*H*-pirazolo (**33**) sintezė

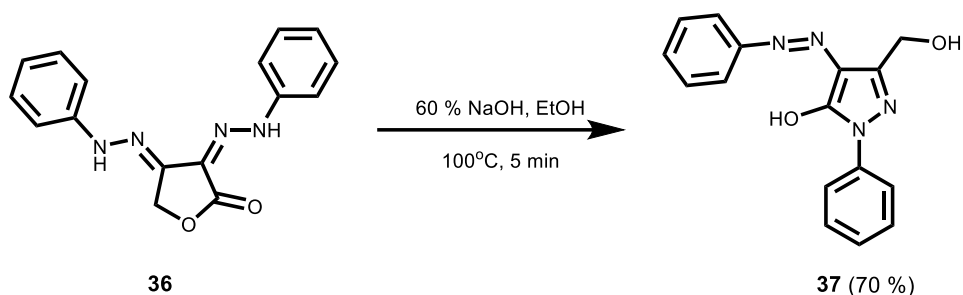
1.2.5. Pirazolo gavimas iš furano ir jo darinių

Pirazolo sintezei gali būti naudojami tetrahidrofurano žiedą turintys junginiai [26]. 3-(dietiloksimetil)-2-etoksitetrahidrofuraniui (**34**) reaguojant su hidrazinu susidaro junginys **35** (žr. 1.13 schema).



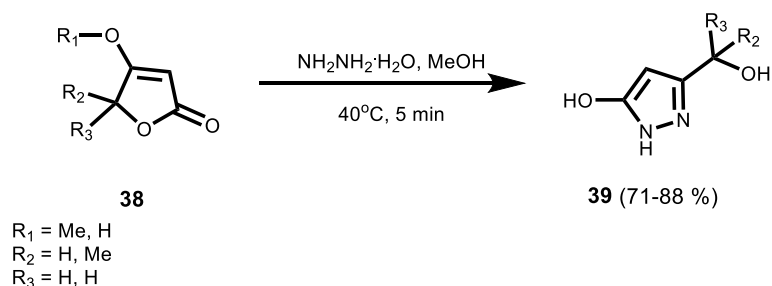
1.13 schema. Pirazolo sintezė iš tetrahidrofuranono darinio **34**

Kita mokslininkų grupė [27] tyrinėjo pirazolo žiedo susidarymą iš dipakeistų furanono junginių (žr. 1.14 schema). (3*Z*,4*Z*)-3,4-bis(2-fenilhidrazin)dihidrofuran-2(3*H*)-oną (**36**) veikiant 40 % NaOH tirpalu etanolyje 100 °C temperatūroje susidaro pakeistas pirazolas **37**.



1.14 schema. 3-(hidroksimetil)-1-fenil-4-(fenildiazenil)-1*H*-pirazol-5-olio (**37**) sintezė

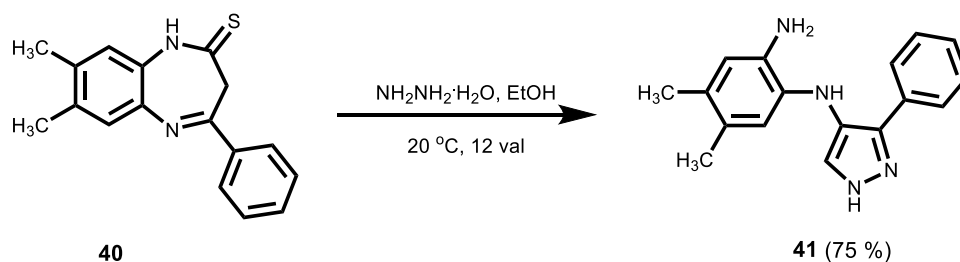
Dar viena mokslininkų grupė [28] furanonus panaudojo pirazol-5-olio junginių sintezėje (žr. 1.15 schema). Furanono junginių **38** tirpalą metanolyje veikiant hidrazino hidratu metanolio virimo temperatūroje, susidaro pirazol-5-olio junginiai **39**.



1.15 schema. Pirazolo sintezė iš furanono junginių **38**

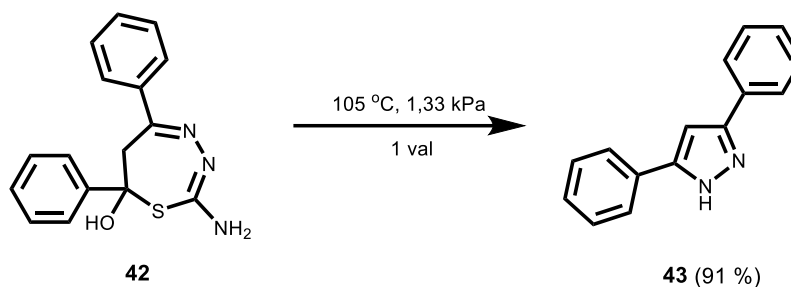
1.2.6. Pirazolo gavimas modifikuojant septynnarį žiedą

Literatūroje [17] aprašytas 4,5-dimetil-*N*-(3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)benzeno-1,2-diamino (**41**) gavimas 7,8-dimetil-4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,2]diazepino-2-tionui (**40**) reaguojant su hidrazinu etanolyje 20 °C temperatūroje (žr. 1.16 schema).



1.16 schema. 4,5-dimetil-*N*-(3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)benzeno-1,2-diamino (**41**) sintezė

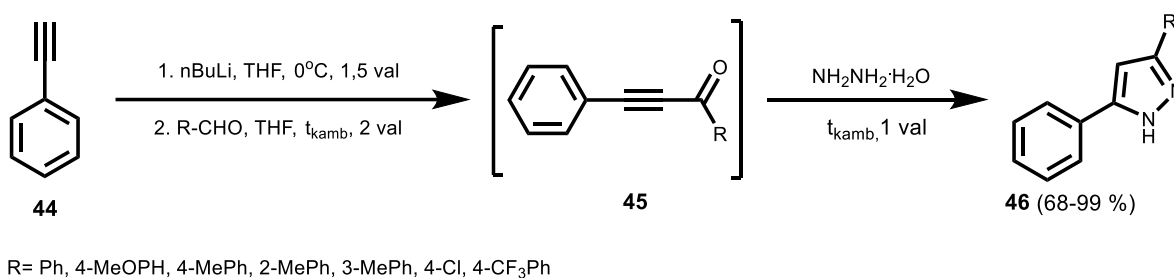
Kita mokslininkų grupė [27] vykdė 3,5-difenil-1*H*-pirazolo sintezę. 2-amino-5,7-difenil-6,7-dihidro-1,3,4-tiadiazepin-7-olį (**42**) kaitinant 105 °C temperatūroje, sublimacijos aparate, esant 1,33 kPa slėgii, po 1 valandos gautas tikslinis produktas 3,5-difenil-1*H*-pirazolas (**43**) (žr. 1.17 schema).



1.17 schema. 3,5-difenil-1*H*-pirazolo (**43**) sintezė

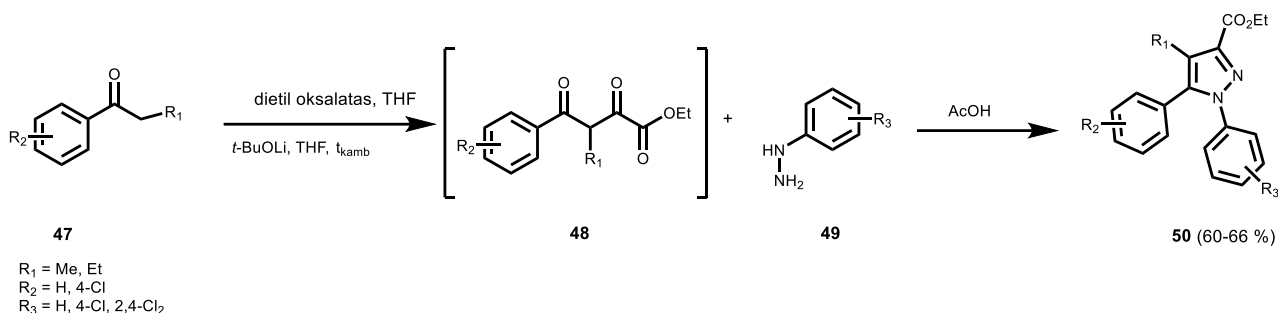
1.2.7. Pirazolo gavimas daugiastadijiniais metodais

Ryo Harigae, Katsuhiko Moriyama'as ir Hideo Togo atliko 3,5-pakeistų pirazolų **46** sintezę [29] (žr. 1.18 schema). Šių reakcijų metu išeigos siekia nuo 68–99 %. Į fenilacetileno (**44**) tirpalą sulašinamas *n*-butilitis ir tetrahydrofurane ištirpinti aromatiniai aldehidai. Po 2 valandų į gautą tirpalą sulašinamas hidrazino monohidratas. Ši reakcija yra paprasta ir atliekama iš lengvai prieinamų junginių. Galima nesunkiai gauti 1,3-dipakeistus pirazolo junginius **46**.



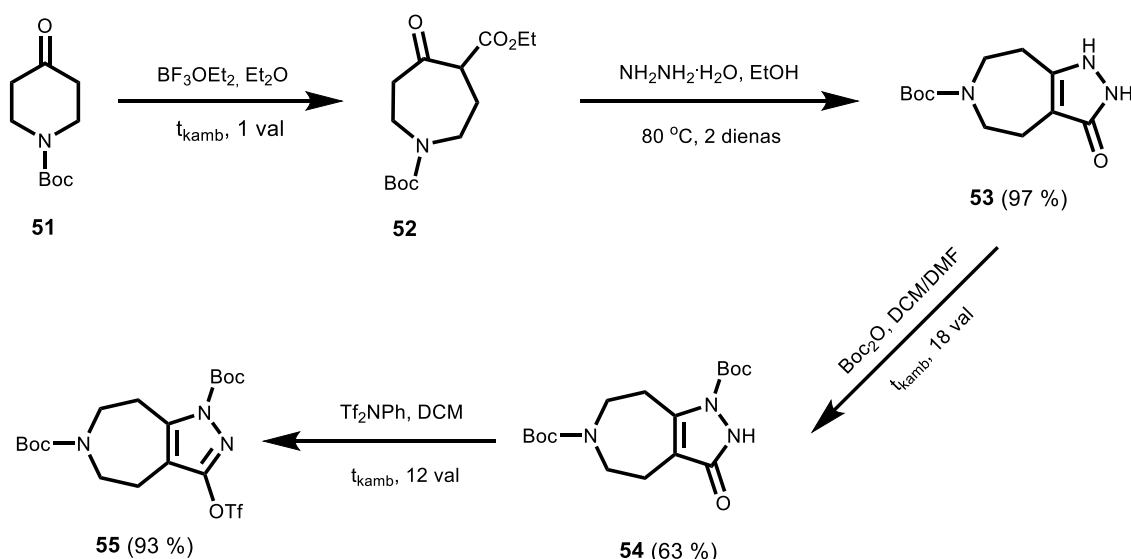
1.18 schema. Pirazolo sintezė iš α,β -nesočiųjų karbonilų ir hidrazinų

Jian'as – An Jiang'as su grupe [30] susintetino 1,3,4,5-pakeistus pirazolo junginius **50** vykdant ciklo kondensacijos reakcijas (žr. 1.19 schema). Į ličio *tert*-butoksidą sulašintas dietiloksalato tirpalas tetrahydrofurane 0 °C temperatūroje. Po 10 minučių sulašintas tetrahydrofurane ištirpintas alkilfenolis **47**. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 4 valandas ir susidaro tarpinis junginys **48**. Iš reakcijos mišinio pašalinus tirpiklį gautas junginys veikiamas arilhidraziniais **49** ledinėje acto rūgštyje virimo temperatūroje ir gaunami tiksliniai junginiai **50**.



1.19 schema. Pirazolo sintezė iš alkilfenolio darinių 47

Youngjae Kim'as, Hyunguk'as Kim'as su bendraautoriais sintetino di-*tert*-butil-3-(((trifluormetil)sulfon)oksi)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*d*]azepano-1,6-dikarboksilatą (55) [11] (žr. 1.20 schema). *N*-Boc-4-piperidonui (51) reaguojant su etildiazoacetato tirpalu dietileteryje ir boro trifluorido dietilesteriu vyksta septynnario žiedo susidarymas ir gaunamas oksazepanas 52, kurį veikiant hidrazinu sudaro dihidropirazonas 53. Siekiant apsaugoti antrinę amino grupę, buvo atlikta apsauginės grupės pridėjimo reakcija. 53 junginį veikiant di-*tert*-butil-dikarbonatu kambario temperatūroje 18 valandų, gaunamas junginys 54, kuriam reaguojant su *N*-fenil-bis(trifluorometilsulfonimidu) po 12 valandų išskiriamas tikslinis produktas 55.

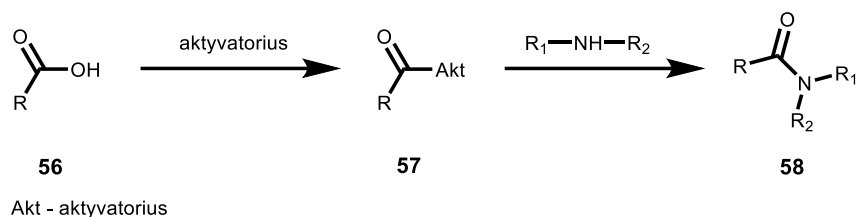


1.20 schema. Tetrahidropirazoloazepano 55 sintezė

1.3. Peptidinio ryšio sudarymas

Peptidinis ryšys yra amido tipo kovalentinis cheminis ryšys, kai vienos aminorūgšties karboksigrupė susieta su kitos aminorūgšties aminogrupe [31]. Tarp amino- ir karboksigrupių vykstant kondensacijos reakcijai susiformuoja CO-NH jungtis. Dvi sujungtos aminorūgštys vadinamos dipeptidais. Peptidinis ryšys yra stiprus, jo susiformavimui reikalinga energija. Sumaišius dviejų aminorūgščių vandeninius tirpalus, vieną su neprotonuota aminogrupe (nukleofilas) ir kitą su protonuota karboksigrupe, kambario temperatūroje susidarys druska. Chemiškai karboksigrupę reikia paversti lengvai pakeičiama grupe. Energetiniu požiūriu, norint kompensuoti energiją, karboksifunkcinė grupė turi būti aktyvuota. Kadangi amidinis ryšys tarp amino ir karboksirūgšties susidaro švelniais sąlygomis lėtai, todėl paprastai reikia jungiamųjų reagentų (angl. *coupling reagents*) arba aktyvatorių, kurie veikia kaip atskiri reagentai [32, 33].

Pirmasis šios kondensacijos reakcijos žingsnis karboksirūgštis **56** aktyvinimas, o kitame žingsnyje aktyvinta karboksigrupė **57** prisijungia amino grupę, taip suformuodama peptidinį ryšį **58** [32] (žr. 1.21 schema).

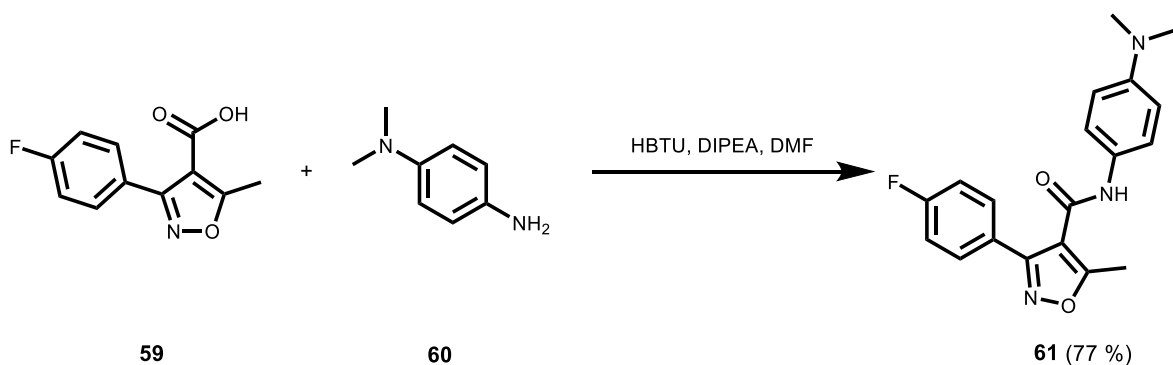


1.21 schema. Principinė peptidinio ryšio formavimo schema

Rūgštis aktyvatoriais gali būti naudojami daugybė reagentų. Pirmieji sintetiniai jungiamieji reagentai amido jungčiai formuoti buvo naudojami karbodiimidai, tokie kaip dicikloheksilkarbodiimidas (DCC) ir diizopropilkarbodiimidas (DIC) [32, 33]. Pastaraisiais metais išpopuliarėjo dvi jungiamųjų reagentų klasės: fosfonio ir amonio druskos, tokios kaip BOP, PyBOP, PyBrOP, TBTU, HBTU, HATU, COMU ir TFFH [32, 34]. Šie junginiai reaguoja greitai ir leidžia išvengti nepageidaujamų šalutinių reakcijų. Priešingai nei aktyvinant karbodiimida, peptidinio ryšio susidarymui naudojant pastaruosius junginius, reikalinga bazė. Kiekvienas jungiamasis reagentas turi savo pranašumų ir trūkumų. Pavyzdžiui DCC yra mažai tirpus ir jį pašalinti iš reakcijos mišinio gali būti sunku, tačiau EDC yra tirpus vandenyje, todėl jį nebūtu sunku pašalinti ekstrahuojant parūgštintą reakcijos mišinį [35].

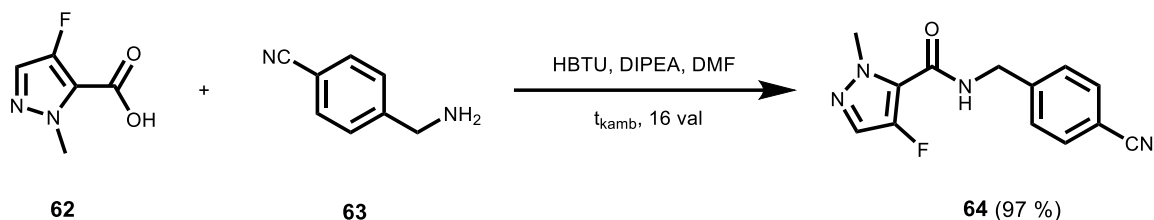
Siekiant išvengti šalutinių reakcijų, tokių kaip aktyvuotos aminorūgštis savaiminis susijungimas, sintezės metu būtina naudoti šoninių funkcinių grupių apsaugines grupes. Literatūroje paminėta, kad nenaudojant apsauginės grupės norimas peptidas gali nesusidaryti arba gauto peptido išeiga būtų maža [36]. Peptidų sintezėje dažnai naudojama *tert*-butoksikarbonilgrupė, kuri naudojama kaip aminų apsauginė grupė. Ši grupė atspari nukleofiliniams ir baziniams reagentams [37]. Taip pat, gali būti naudojamos šios aminų apsauginės grupės: fluorenilmetoksikarbonil-, benzilokarbonil- ir kt. [36].

Peptidinio ryšio formavimo būdai plačiai nagrinėjami literatūroje. Vienas iš būdų 3-(4-fluorfenil)-5-metil-1,2-oksozolo-4-karboksilato rūgštis (**59**) reakcija su *N,N*-dimetilbenzeno-1,4-diaminu (**60**). Reakcijos metu rūgštis aktyvatoriumi naudojamas HBTU ir bazė – DIPEA. Reakcija atliekama DMF [38] (žr. 1.22 schema).



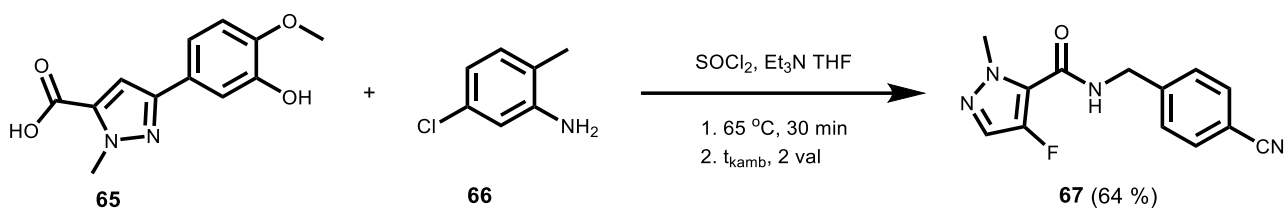
1.22 schema. *N*-[4-(dimetilamino)fenil]-3-(4-fluorfenil)-5-metil-1,2-oksazolo-4-karboksiamido (**61**) sintezė

Analogišku būdu gautas junginys *N*-(4-cianobenzil)-4-fluor-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksamidas (**64**) [39] (žr. 1.23 schema). 4-fluor-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksirūgštis (**62**) tirpalą dimetilformamide paveikus HATU ir DIPEA, po 5 minučių į mišinį sudedamas 4-(aminometil)benzonitrilas (**63**). Reakcija atlikta kambario temperatūroje 16 valandų.



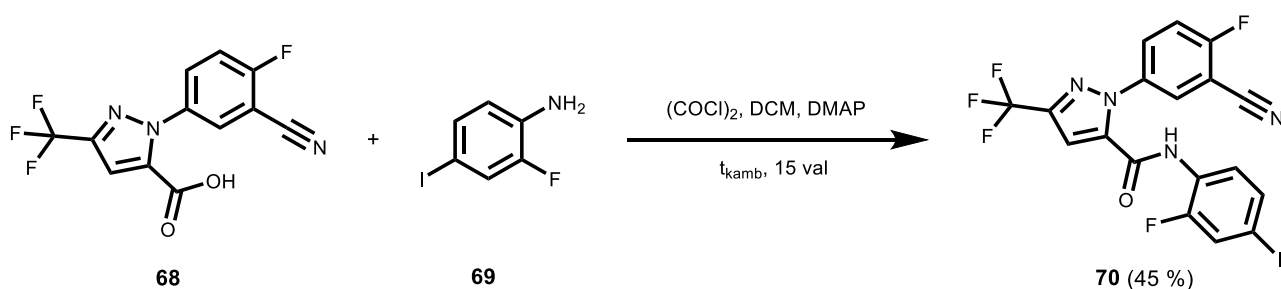
1.23 schema. *N*-(4-cianobenzil)-4-fluor-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksiamido (**76**) sintezė

Sudeshna'as Roy'us, Justina Šileikytė ir bendradarbiai [40] sintetino *N*-(4-cianobenzil)-4-fluor-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksamidą (**67**) (žr. 1.24 schema). Į 3-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksirūgštis (**65**) tirpalą sausame tetrahidrofurane įpiltas tionilchloridas. Mišinys maišomas virimo temperatūroje 30 minučių. Po to gautas mišinys buvo atvėsintas iki 35 °C temperatūros ir į reakcijos mišinį sulašintas 5-chlor-2-metilalaninas (**66**) ir trietilamino tirpalas sausame tetrahidrofurane. Reakcija tęsiama kambario temperatūroje 2 valandas.



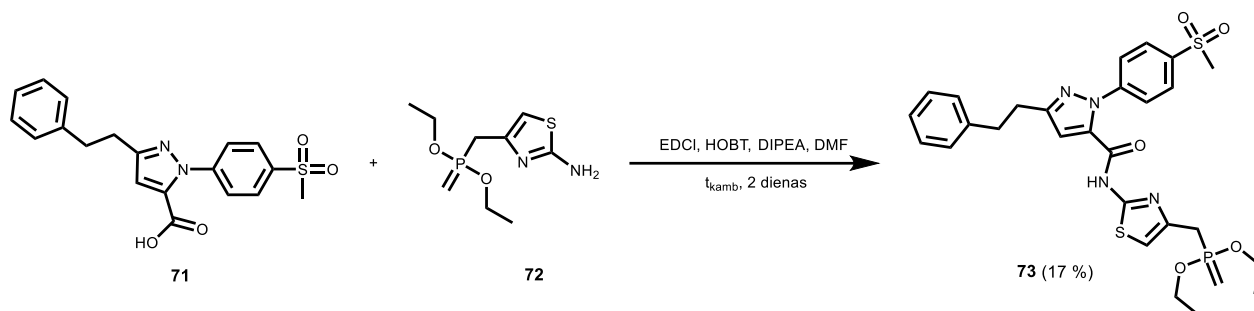
1.24 schema. *N*-(4-cianobenzil)-4-fluor-1-metil-1*H*-pirazolo-5-karboksiamido (**67**) sintezė

Kita mokslininkų grupė [41] vykdė 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-*N*-(2-fluor-4-jodfenil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-5-karboksamido (**70**) sintezę (žr. 1.25 schema). Į 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-5-karboksirūgštis (**68**) tirpalą dichlormetane įpiltas oksail chloridas. Po 3 valandų į reakcijos mišinį įpiltas 2-fluor-4-jodanilinas (**69**) ir DMAP. Reakcija toliau vykdyta 12 valandų.



1.25 schema. 1-(3-ciano-4-fluorfenil)-*N*-(2-fluor-4-jodfenil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-5-karboksiamido (**70**) sintezė

Dar viena mokslininkų grupė [42] atliko peptidinio ryšio formavimo reakciją, kai karboksigrūpei **83** suaktyvinti naudotas EDCI, HOBt, o baze naudojama – DIPEA (žr. 1.26 schema).



1.26 schema. *N*-(4-((dietoksi(metileno)- λ^5 -fosfanil)metil)tiazol-2-il)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-fenil-1*H*-pirazolo-5-karboksiamido (**73**) sintezė

1.4. Apibendrinimas

Apibendrinant literatūros apžvalgą galima teigti, kad pirazolo žiedo formavimui gali būti naudojami dvi oksogrupės turintys junginiai. Norint gauti oksogrupės turintį junginį galima panaudoti LiHMDS ir dietiloksolatą. Siekiant gauti naujus pirazoloazepino junginius, buvo ieškota sąlygų, kaip suformuoti pirazolo žiedą. Šiose reakcijose galima naudoti įvairiai pakeistus hidrazinus, organinius tirpiklius, kai kuriose reakcijose taip pat naudojama bazė. Norint gauti įvairesnių pirazolo fragmentą turinčių junginių buvo domimasi peptidinio ryšio formavimu. Išanalizavus literatūros duomenis peptidinį ryšį galima suformuoti iš junginių turinčių karboksigrupę ir aminogrupę turinčių junginių. Peptidinio ryšio formavimo metu pirmiausia aktyvinama karboksirūgštis ir tada jungiamas aminogrupę turintis junginys. Aktyvinimo reakcijos metu galima naudoti įvairius jungiamuosius reagentus pvz.: DCC, DIC, BOP, PyBOP, PyBrOP, TBTU, HBTU, HATU, COMU ir TFFH.

Remiantis mokslinė literatūra šio darbo metu siekiama susintetinti naujus savo struktūroje pirazolo fragmentą turinčius azepano darinius

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Analizės atlikimo metodika

Visos pradinės organinės medžiagos ir tirpikliai buvo įsigytos iš komercinių tiekėjų ir papildomai negryninti. Reakcijos eiga ir pabaiga buvo tikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant „MACHEREY–NAGEL“ firmos aliuminio plokšteles, kurios padengtos silikageliu 60 F254. Plokštelės analizuojamos po 254 nm UV lempa.

Susintetinti junginiai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu. Stiklinės cilindrinės kolonėlės užpildomos sorbentu, naudojant „MACHEREY–NAGEL“ firmos sorbentą Silica Gel 60 Å (230–400 mesh). Medžiagos plaunamos parinkus tinkamą eliuentą, frakcijos renkamos į stiklinius mėgintuvėlius ir tikrintos plonasluoksnės chromatografijos būdu ir sukonzentruotos.

Junginių struktūra patvirtinta BMR spektroskopiniais ir masių spektrometriniais duomenimis. BMR spektrai užrašyti prietaisu Bruker Avance III (400 MHz – ^1H BMR, 101 MHz – ^{13}C BMR). Ampulės analizei paruošiamos 10–30 mg medžiagos ištirpinant tirpiklyje. Cheminis poslinkis išreikštas milijoninėmis dalimis (mln.d.), standartu laikant tirpiklio signalą δ : CDCl_3 – 7,26 mln.d. (^1H BMR) ir 77,16 mln.d. (^{13}C BMR), DMSO – 2,50 mln.d. (^1H BMR) ir 39,52 mln.d. (^{13}C BMR). Masės spektrai (MS) užrašyti Shimadzu LCMS – 2020 aparatu (ESI⁺ jonizacija). Mėginiai paruošti nedidelius tiriamų medžiagų kiekius ištirpinant MeOH.

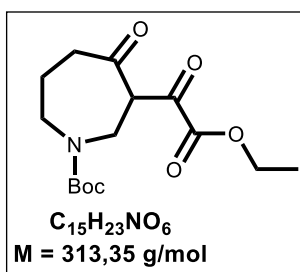
Infraredonieji spektrai (IR) užrašyti naudojant Bruker TENSOR 27 prietaisą, banginė ν skalė sugraduota cm^{-1} . Analizei imta 1–2 mg tiriamosios medžiagos ir 100 mg KBr mišinys grustuveje susmulkinamas ir supresuojamas. Bazinei linijai nustatyti ruošiama tabletė iš 100 mg KBr.

Kristalinių medžiagų lydymosi temperatūra (t_{lyd}) nustatyta stikliniuose atviruose kapiliaruose naudojant Büchi Melting Point M-560 ir Büchi Melting Point M-565 prietaisus, prieš tai nustačius preliminarius lydymosi taškus ant kaitlentės. Lydimosi taškai yra nekoreguoti.

Aukštos skiriamosios gebos masių spektrai (HRMS) užrašyti naudojant Bruker micro TOF-QIII (ESI⁺) masių spektrometrą.

2.2. Junginių sintezė ir analizės rezultatai

2.2.1. *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetyl)-4-oksoazepano-1-karboksilat (3)



Į LiHMDS (30 ml) tirpalą THF (30 ml) -78°C temperatūroje sulašinamas *N*-Boc-4-oksoazepano-1-karboksilato (5,00 g, 23,44 mmol) tirpalas THF (50 ml) ir maišoma 30 minučių. Tada į reakcijos mišinį sulašinamas dietiloksalatas (4,14 ml) ir temperatūra pakeliama iki 15°C per 30 minučių. Toliau reakcija vykdoma 15°C temperatūroje 2 valandas argono aplinkoje. Į gautą mišinį įpilama sotaus amonio chlorido tirpalo (70 ml), etilacetato (100 ml) ir parūgštinama 1M KHSO_4 tirpalu. Ekstrahuojama etilacetatu (3×100 ml) ir praplauname sočiu NaCl tirpalu (3×50 ml). Atskirti organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Gautas junginys kitame sintezės etape naudotas negrynintas.

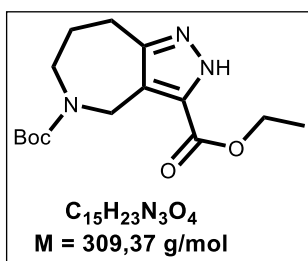
Išiga: 4,91 g (geltona derva, 98 %).

$R_f = 0,35$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:4).

2.2.2. Bendras *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymas

N-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (1 ekv.) ištirpinamas AcOH (50 ml), į tirpalą sulašinamas hidrazinas (1,3 ekv.) Reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje 1 valandą. AcOH nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Gautas mišinys ištirpinamas etilacetate (100 ml) ir neutralinamas 1M Na₂CO₃ (80 ml) tirpalu ir plaunamas sočiu NaCl tirpalu (3×50 ml). Atskirti organiniai sluoksniai sujungiami, džiovinami bevandeniu Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: etilacetato–heksano mišinys, tūrio santykiu 1:3).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (4)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (7,97 g, 25,43 mmol) ir NH₂NH₂·H₂O (1,04 ml).

Išėiga: 6,29 g (geltona derva, 80 %).

$R_f = 0,47$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (s, 9H, 3×CH₃); 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃); 1,79–1,93 (m, 2H, CH₂); 2,80–3,09 (m, 2H, CH₂); 3,48–3,72 (m, 2H, CH₂); 4,33 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂); 4,64 (s, 2H, $J = 25,5$ Hz, CH₂); 11,54 (pl.s, 1H, NH).

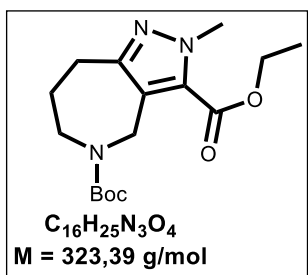
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 (CH₂); 25,6 (CH₂); 26,3 (CH₂); 28,4 (3×CH₃); 42,8 (CH₂); 49,8 (CH₂); 61,1 (CH₂); 79,9 (C); 121,0 (C); 134,7 (C); 148,7 (C); 155,3 (C=OO); 157,9 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3215 (N-H), 2895, 1734 (C=O), 1663 (C=O), 1412, 1395, 1167 (C-O), 983, 737.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 310 ([M + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₁₅H₂₃N₃O₄: 309,3660. Nustatyta: C₁₅H₂₃N₃NaO₄: 332,1582 ([M+Na]⁺, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-metil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (1,60 g, 5,12 mmol), metilhidrazinas (0,35 ml).

Išėiga: 0,80 g (gelsvi kristalai, 51 %), $t_{lyd} = 93^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,74$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,97–1,52 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,66–1,96 (m, 2H, CH_2); 2,56–3,06 (m, 2H, CH_2); 3,47–3,73 (m, 2H, CH_2); 4,05 (s, 3H, CH_3); 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,62 (d, $J = 33,5$ Hz, 2H, CH_2).

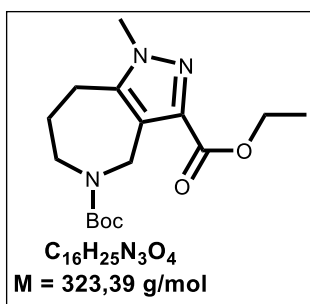
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,4 (CH_3); 26,3 (CH_2); 27,3 (CH_2); 28,5 ($3\times\text{CH}_3$); 39,7 (CH_3); 43,4 (CH_2); 49,8 (CH_2); 61,2 (CH_2); 79,7 (C); 123,8 (C); 130,1 (C); 151,1 (C); 155,3 (C=OO); 160,4 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3097, 2154, 1767 (C=O), 1658 (C=O), 1415, 1415, 1151 (C-O), 1029.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 324 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 323,1845. Nustatyta: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$: 324,1936 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-metil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (1,60 g, 5,12 mmol), metilhidrazinas (0,35 ml).

Išėiga: 0,29 g (balti kristalai, 18 %), $t_{\text{lyd}} = 97$ °C.

$R_f = 0,23$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16–1,50 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,80–2,05 (m, 2H, CH_2); 2,66–2,95 (m, 2H, CH_2); 3,49–3,70 (m, 2H, CH_2); 3,82 (s, 3H, CH_3); 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,70 (d, $J = 33,5$ Hz, 2H, CH_2).

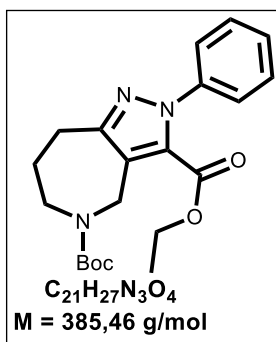
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (CH_3); 24,4 (CH_2); 25,5 (CH_2); 28,4 ($3\times\text{CH}_3$); 37,3 (CH_3); 42,1 (CH_2); 48,6 (CH_2); 60,8 (CH_2); 79,8 (C); 122,7 (C); 138,2 (C); 142,7 (C); 155,5 (C=OO); 162,7 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 2982, 1760 (C=O), 1686 (C=O), 1415, 1364, 1240, 1157 (C-O), 1040.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 324 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 268 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$, 80).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 323,1845. Nustatyta: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$: 324,1962 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-fenil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (2,60 g, 8,29 mmol), fenilhidrazinas (1,06 ml).

Išėiga: 1,50 g (geltoni kristalai, 48 %), $t_{lyd} = 104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0,82$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,19–1,31 (m, 3H, CH_3); 1,29–1,54 (m, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 1,83–1,97 (m, 2H, CH_2); 2,56–3,03 (m, 2H, CH_2); 3,45–3,80 (m, 2H, CH_2); 4,02–4,47 (m, 2H, CH_2); 4,80 (d, $J = 25,1\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 7,28–7,55 (m, 5H, $5\times\text{CH}$).

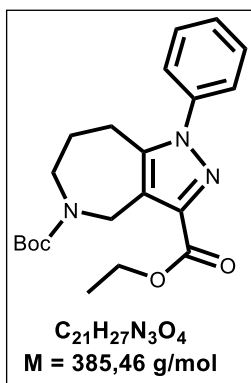
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 25,2 (CH_2); 25,9 (CH_2); 28,6 ($3\times\text{CH}_3$); 32,4 (CH_2); 48,6 (CH_2); 60,5 (CH_2); 79,9 (CH); 125,9 (C); 126,3 (CH); 128,9 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (C); 138,9 (C); 143,3 (C); 151,0 (C); 155,7 (C=OO); 162,9 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 2958, 1747 (C=O), 1665 (C=O), 1319, 1046 (C-O), 1001.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$: 385,4640. Nustatyta: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$: 386,2080 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (2,60 g, 8,29 mmol), fenilhidrazinas (1,06 ml).

Išėiga: 1,15 g (geltoni kristalai, 36 %), $t_{lyd} = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0,64$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,10–1,62 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,78–2,06 (m, 2H, CH_2); 2,56–2,87 (m, 2H, CH_2); 3,47–3,80 (m, 2H, CH_2); 4,40 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 4,80 (d, $J = 28,4\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 7,31–7,50 (m, 5H, $5\times\text{CH}$).

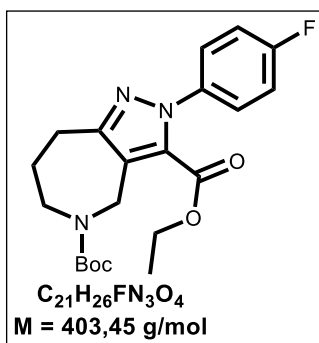
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (CH_3); 25,2 (CH_2); 25,9 (CH_2); 28,5 ($3\times\text{CH}_3$); 42,4 (CH_2); 48,6 (CH_2); 60,9 (CH_2); 79,9 (CH); 123,3 (C); 125,9 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,2 (C); 140,0 (C); 143,3 (C); 151,0 (C); 155,6 (C=OO); 162,9 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3449, 2985, 1736 (C=O), 1693 (C=O), 1368, 1149, 1046 (C-O), 1007.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 330 ($[\text{M} - (\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$, 95).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{21}H_{27}N_3O_4$: 385,4640. Nustatyta: $C_{21}H_{28}N_3O_4$: 386,2080 ($[M+H]^+$, 100).

5-(tert-butyl)-3-etil-2-(4-fluorfenil)-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepino-3,5(4H)-dikarboksilatas (6c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (2,00 g, 6,38 mmol) ir 4-fluorfenilhidrazinas (1,35 g, 8,29 mmol).

Išėiga: 1,87 g (oranžiniai kristalai, 73 %), $t_{lyd} = 134$ °C.

$R_f = 0,64$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,72–1,58 (m, 12H, 4 \times CH₃); 1,68–2,07 (m, 2H, CH₂); 2,54–2,95 (m, 2H, CH₂); 3,37–3,79 (m, 2H, CH₂); 4,05–4,47 (m, 2H, CH₂); 4,78 (d, $J = 25,7$, 2H, CH₂); 7,02–7,21 (m, 2H, 2 \times CH); 7,29–7,51 (m, 2H, 2 \times CH).

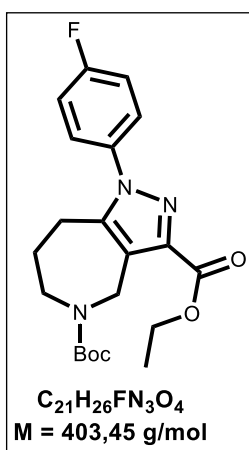
^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,5 (CH₃); 25,1 (CH₂); 25,8 (CH₂); 28,4 (3 \times CH₃); 42,3 (CH₂); 48,5 (CH₂); 61,1 (CH₂); 79,9 (C); 116,1 (CH); 116,4 (CH); 123,3 (C); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 135,0 (C); 140,1 (C); 143,5 (C); 149,7 (C); 155,6 (C=OO); 161,3 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2338, 1774 (C=O), 1688 (C=O), 1515, 1155, 1098 (C-O), 848.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[M + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{21}H_{26}FN_3O_4$: 403,4544. Nustatyta: $C_{21}H_{27}FN_3O_4$: 404,1981 ($[M+H]^+$, 100).

5-(tert-butyl)-3-etil-1-(4-fluorfenil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-c]azepino-3,5(1H)-dikarboksilatas (7c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezės aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatas (2,00 g, 6,38 mmol) ir 4-fluorfenilhidrazinas (1,35 g, 8,29 mmol).

Išėiga: 0,43 g (oranžiniai kristalai, 17 %), $t_{lyd} = 137$ °C.

$R_f = 0,46$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,68–1,64 (m, 12H, 4 \times CH₃); 1,91 (p, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂); 2,49–2,99 (m, 2H, CH₂); 3,46–3,80 (m, 2H, CH₂); 4,41 (q, $J = 4,41$ Hz, 2H, CH₂); 4,55–4,95 (m, 2H, CH₂); 7,08–7,20 (m, 2H, 2 \times CH); 7,29–7,50 (m, 2H, 2 \times CH).

^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,6 (CH₃); 25,2 (CH₂); 25,9 (CH₂); 28,5 (3 \times CH₃); 42,3 (CH₂); 48,6 (CH₂); 61,1 (CH₂); 79,9 (C); 116,2 (CH); 116,4 (CH); 123,3 (C); 127,9 (CH); 127,9 (CH); 135,1 (C); 140,2 (C); 143,5 (C); 149,8 (C); 155,7 (C=OO); 161,4 (C=OO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3035, 2977, 1722 (C=O), 1689 (C=O), 1514, 1257, 1157 (C-O), 848.

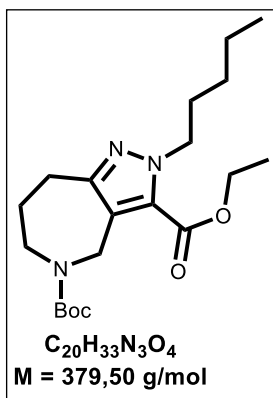
MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$: 403,4544. Nustatyta: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_4$: 404,1996 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

2.2.3. Bendras 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymas

Į 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato (**4**) (1 ekv.) tirpalą DMF (30 ml), suberiamas KO*t*Bu (1,5 ekv.) ir įpilamas alkilinio agentas (3 ekv.). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1 valandą. Į gautą mišinį įpilama distiliuoto vandens (20 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (3×50 ml). Atskirti organiniai sluoksniai sujungiami, praplaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nudistiliuojamas sumažintame slėgyje. Junginys gryninamas kolonelinės chromatografijos būdu (eliuentas: etilacetato–heksano mišinys, tūrio santykiu 1:4).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (**6d**)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (3,00 g, 9,69 mmol), KO*t*Bu (1,63 g, 14,55 mmol) ir 1-jodpentanas (3,80 ml).

Išėiga 1,69 g (geltona derva, 54 %).

$R_f = 0,86$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, CH_3); 1,27–1,36 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1,36–1,49 (m, 7H, CH_3 , $2 \times \text{CH}_2$); 1,69–1,91 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 2,74–3,04 (m, 2H, CH_2); 3,59 (dt, $J_1 = 40,7$, $J_2 = 5,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,30–4,43 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 4,61 (d, $J = 42,1$ Hz, 2H, CH_2).

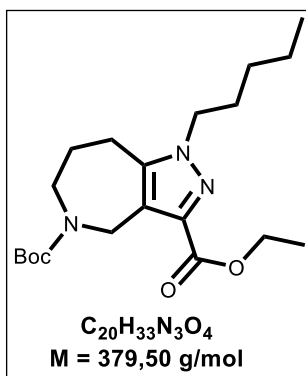
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (CH_3); 14,4 (CH_3); 22,5 (CH_2); 26,2 (CH_2); 27,4 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,7 (CH_2); 28,9 ($3 \times \text{CH}_3$); 43,5 (CH_2); 49,9 (CH_2); 52,0 (CH_2); 61,1 (CH_2); 79,6 (C); 123,8 (C); 124,1 (C); 151,0 (C); 155,4 (C=O); 160,3 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 1745 (C=O), 1697 (C-O), 1457, 1414, 1248, 1162 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 380 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: 379,5010. Nustatyta: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$: 380,2538 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-pentil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7d)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (3,00 g, 9,69 mmol), KO*t*Bu (1,63 g, 14,55 mmol) ir 1-jodpentanas (3,80 ml).

Išėiga: 0,88 g (geltona derva, 24 %).

R_f = 0,47 (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃); 1,20–1,30 (m, 3H, CH₃); 1,33 (s, 9H, 3×CH₃); 1,34–1,40 (m, 2H, CH₂); 1,41–1,48 (m, 2H, CH₂); 1,70–1,79 (m, 2H, CH₂); 1,91–1,97 (m, 2H, CH₂); 2,71–2,79 (m, 2H, CH₂); 3,49–3,72 (m, 2H, CH₂); 4,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂); 4,33–4,41 (m, 2H, CH₂); 4,61–4,77 (m, 2H, CH₂).

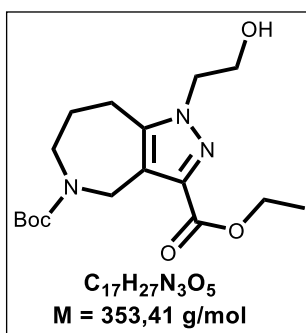
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14,0 (CH₃); 14,6 (CH₃); 22,4 (CH₂); 24,3 (CH₂); 25,7 (CH₂); 28,4 (CH₂); 28,6 (CH₂); 28,8 (3×CH₃); 42,3 (CH₂); 48,6 (CH₂); 50,3 (CH₂); 60,8 (CH₂); 79,7 (C); 122,6 (C); 138,3 (C); 142,1 (C); 155,6 (C=OO); 162,9 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 2976, 1730 (C=O), 1693 (C=O), 1415, 1248, 1163 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): 324 ([M-(CH₃)₃ + H]⁺, 100), 380 ([M + H]⁺, 95).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): apskaičiuota C₂₀H₃₃N₃O₄: 379,5010. Nustatyta: C₂₀H₃₄N₃O₄: 380,2534 ([M+H]⁺, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-(2-hidroksietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (6f)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (1,50 g, 4,85 mmol), suberiamas KO*t*Bu (0,82 g, 7,27 mmol) ir 2-jodetanolis (1,13 ml).

Išėiga: 0,82 g (geltona derva, 54 %).

R_f = 0,22 (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,08–1,64 (m, 12H, 4×CH₃); 1,71–2,03 (m, 4H, 2×CH₂); 2,71–3,17 (m, 2H, CH₂); 3,41–3,95 (m, 2H, CH₂); 4,30–4,55 (m, 2H, CH₂); 4,57–4,81 (m, 4H, 2×CH₂); 11,27 (pl.s, 1H, OH).

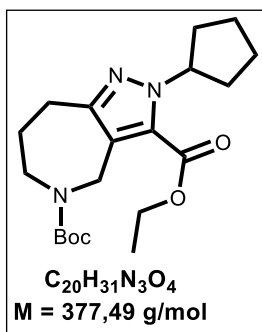
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14,4 (CH₃); 26,1 (CH₂); 26,6 (CH₂); 28,5 (CH₂); 28,6 (3×CH₃); 42,7 (CH₂); 49,9 (CH₂); 50,3 (CH₂); 61,2 (CH₂); 79,8 (C); 121,9 (C); 138,3 (C); 142,0 (C); 155,3 (C=OO); 162,5 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3173 (OH), 2979, 1719 (C=O), 1662 (C=O), 1421, 1254, 1164 (C-O), 777.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 254 ($[M-COOC(CH_3)_3 + H]^+$, 100), 354 ($[M + H]^+$, 50).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{17}H_{27}N_3O_5$: 353,4190. Nustatyta: $C_{17}H_{27}N_3O_5$: 380,1951 ($[M+H]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-ciklopentil)-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6g)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilimo reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (2,00 g, 6,47 mmol), $KOtBu$ (1,09 g, 9,69 mmol) ir bromciklopentanas (2,08 ml).

Išėiga 1,24 g (bespalvė derva, 51 %).

$R_f = 0,80$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,20–1,51 (m, 12H, 4 \times CH₃); 1,58–1,71 (m, 2H, CH₂); 1,81–1,92 (m, 4H, 2 \times CH₂); 1,96–2,09 (m, 4H, 2 \times CH₂); 2,67–3,05 (m, 2H, CH₂); 3,41–3,71 (m, 2H, CH₂); 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂); 4,50–4,73 (m, 2H, CH₂); 5,33–5,52 (m, 1H, CH).

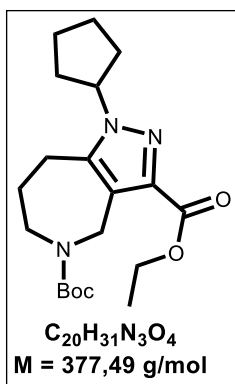
^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,4 (CH₃); 24,5 (2 \times CH₂); 26,2 (CH₂); 27,5 (CH₂); 28,5 (3 \times CH₃); 28,7 (CH₂); 32,8 (CH₂); 43,6 (CH₂); 49,8 (CH); 60,9 (CH); 61,0 (CH₂); 79,6 (C); 123,5 (C); 129,2 (C); 150,8 (C); 155,4 (C=O); 160,6 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2983, 1802, 1759 (C=O), 1693 (C=O), 1412, 1366, 1242, 1159 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 378 ($[M + H]^+$, 100), 322 ($[M-C(CH_3)_3 + H]^+$, 50).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{20}H_{31}N_3O_4$: 377,4850. Nustatyta: $C_{20}H_{32}N_3O_4$: 378,2379 ($[M+H]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-ciklopentil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7g)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilimo reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (2,00 g, 6,47 mmol), $KOtBu$ (1,09 g, 9,69 mmol) ir bromciklopentanas (2,08 ml).

Išėiga 0,50 g (geltona derva, 21 %).

$R_f = 0,42$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,18–1,51 (m, 12H, 3 \times CH₃); 1,55–1,81 (m, 4H, 2 \times CH₂); 1,84–2,24 (m, 6H, 3 \times CH₂); 2,74–2,88 (m, 2H, CH₂); 3,47–3,73 (m, 2H, CH₂); 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂); 4,50–4,60 (m, 2H, CH₂); 4,61–4,78 (m, 1H, CH).

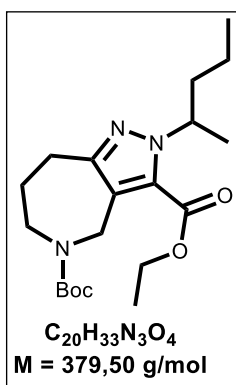
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (CH_3); 24,3 ($2\times\text{CH}_2$); 25,6 (CH_2); 27,4 (CH_2); 28,4 ($3\times\text{CH}_3$); 28,5 (CH_2); 32,4 (CH_2); 42,1 (CH_2); 48,2 (CH); 60,3 (CH); 60,7 (CH_2); 79,7 (C); 122,5 (C); 138,1 (C); 142,0 (C); 155,7 (C=O); 163,1 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2976, 1731 (C=O), 1692 (C=O), 1414, 1248, 1163 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 378 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 322 ($[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$, 95).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: 377,4850. Nustatyta: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$: 378,2387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-(pentan-2-il)-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6h)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (1,50 g, 4,85 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (0,82 g, 7,27 mmol) ir 2-brompentanas (1,14 ml).

Išga 0,94 g (bespalvė derva, 51 %).

$R_f = 0,92$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:3).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 0,97–1,25 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 1,28–1,50 (m, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 1,56–1,70 (m, 2H, CH_2); 1,75–1,99 (m, 2H, CH_2); 2,71–3,02 (m, 2H, CH_2); 3,42–3,74 (m, 2H, CH_2); 4,33 (q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2); 4,43–4,75 (m, 3H, CH_2 , CH); 5,09–5,35 (m, 2H, CH_2).

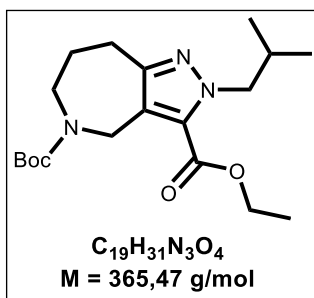
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 (CH_3); 14,1 (CH_3); 19,6 (CH_3); 21,3 (CH_2); 28,4 (CH_2); 28,6 ($3\times\text{CH}_3$); 39,1 (CH_2); 43,5 (CH_2); 49,9 (CH_2); 55,4 (CH); 60,9 (CH_2); 61,0 (CH_2); 79,5 (C); 122,9 (C); 129,3 (C); 151,2 (C); 155,4 (C=O); 160,6 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2976, 1741 (C=O), 1696 (C=O), 1412, 1249, 1162 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 380 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$: 379,5010. Nustatyta: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$: 380,2534 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-izobutil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6i)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (2,50 g, 18,38 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (3,09 g, 27,58 mmol) ir 1-brom-2-metilpropanas (5,91 ml).

Išėiga 1,01 g (geltona derva, 34 %).

$R_f = 0,67$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:4).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,78–0,90 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 1,18–1,60 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,76–1,93 (m, 2H, CH_2); 2,04–2,22 (m, 1H, CH); 2,67–3,04 (m, 2H, CH_2); 3,59 (dt, $J_1 = 44,9$, $J_2 = 6,0$ Hz, 2H, CH_2); 4,19–4,37 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 4,61 (d, $J = 43,9$ Hz, 2H, CH_2).

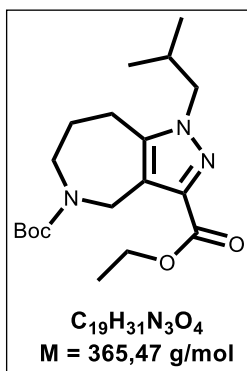
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,4 (CH_3); 19,9 ($2\times\text{CH}_3$); 26,2 (CH_2); 27,4 (CH_2); 28,4 ($3\times\text{CH}_3$); 30,2 (CH); 43,4 (CH_2); 49,9 (CH_2); 58,5 (CH_2); 61,0 (CH_2); 79,6 (C); 123,8 (C); 129,2 (C); 151,0 (C); 155,3 (C=O); 160,4 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 1696 (C=O), 1413, 1365, 1162 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 366 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: 365,4740. Nustatyta: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$: 366,2381 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-izobutil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7i)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilimo reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (2,50 g, 18,38 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (3,09 g, 27,58 mmol) ir 1-brom-2-metilpropanas (5,91 ml).

Išėiga 0,68 g (bespalvė derva, 23 %).

$R_f = 0,33$ (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:4).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,77–0,93 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 1,20–1,48 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,86–1,98 (m, 2H, CH_2); 2,09–2,24 (m, 1H, CH); 2,67–2,81 (m, 2H, CH_2); 3,48–3,73 (m, 2H, CH_2); 3,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2); 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 4,70 (d, $J = 31,8$ Hz, 2H, CH_2).

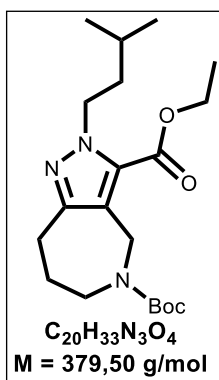
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,6 (CH_3); 19,9 ($2\times\text{CH}_3$); 24,5 (CH_2); 25,7 (CH_2); 28,4 ($3\times\text{CH}_3$); 29,9 (CH); 42,3 (CH_2); 48,7 (CH_2); 57,1 (CH_2); 60,8 (CH_2); 79,7 (C); 122,4 (C); 138,4 (C); 142,6 (C); 155,6 (C=O); 162,9 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 2975, 1731 (C=O), 1692 (C=O), 1414, 1248, 1162, 1119 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 366 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 310 ($[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}]^+$, 95).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: 365,4740. Nustatyta: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$: 366,2391 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-2-izopentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (6j)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (4,00 g, 26,48 mmol), KO*t*Bu (4,48 g, 39,72 mmol) ir 1-brom-3-metilbutanas (8,51 ml).

Išėiga 1,60 g (bespalvė derva, 32 %).

R_f = 0,81 (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:4).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,84–0,99 (m, 6H, 2×CH₃); 1,21–1,49 (m, 12H, 4×CH₃); 1,54–1,72 (m, 3H, CH, CH₂); 1,71–1,93 (m, 2H, CH₂); 2,73–3,06 (m, 2H, CH₂); 3,58 (m, 2H, CH₂); 4,38 (dq, *J*₁ = 27,6, *J*₂ = 7,3 Hz, 4H, 2×CH₂); 4,61 (d, *J* = 41,1 Hz, 2H, CH₂).

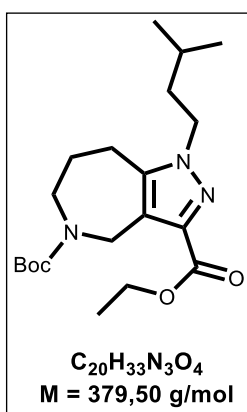
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14,4 (CH₃); 22,6 (CH₂); 26,2 (2×CH₃); 27,3 (CH₂); 28,5 (3×CH₃); 28,6 (CH); 39,8 (CH₂); 43,5 (CH₂); 49,9 (CH₂); 50,6 (CH₂); 61,1 (CH₂); 79,6 (C); 123,8 (C); 128,6 (C); 151,0 (C); 155,4 (C=O); 160,3 (C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 2974, 1696 (C=O), 1413, 1280, 1162, 1070 (C-O).

MS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): 380 ([M + H]⁺, 100), 324 ([M-(CH₃)₃ + H]⁺, 80).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): apskaičiuota C₂₀H₃₃N₃O₄: 379,5010. Nustatyta: C₁₉H₃₂N₃O₄: 366,2405 ([M-CH₂]⁺, 100).

5-(*tert*-butil)-3-etil-1-izopentil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (7j)



Sintezė atlikta pagal bendrą 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinio reakcijos aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (4,00 g, 26,48 mmol), KO*t*Bu (4,48 g, 39,72 mmol) ir 1-brom-3-metilbutanas (8,51 ml).

Išėiga 1,03 g (geltona derva, 21 %).

R_f = 0,39 (etilacetato ir heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:4).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,84–0,97 (m, 6H, 2×CH₃); 1,17–1,51 (m, 12H, 4×CH₃); 1,51–1,72 (m, 3H, CH, CH₂); 1,95 (dd, *J*₁ = 7,8, *J*₂ = 4,0 Hz, 2H, CH₂); 2,60–2,93 (m, 2H, CH₂); 3,37–3,79 (m, 2H, CH₂); 4,03–4,17 (m, 2H, CH₂); 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 4,70 (d, *J* = 32,5 Hz, 2H, CH₂).

¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14,6 (CH₃); 22,5 (CH₂); 26,1 (2×CH₃); 28,4 (3×CH₃); 28,6 (CH); 39,4 (CH₂); 42,3 (CH₂); 48,6 (CH₂); 48,9 (CH₂); 60,8 (CH₂); 79,8 (C); 122,7 (C); 138,3 (C); 141,9 (C); 155,7 (C=O); 162,9 (C=O).

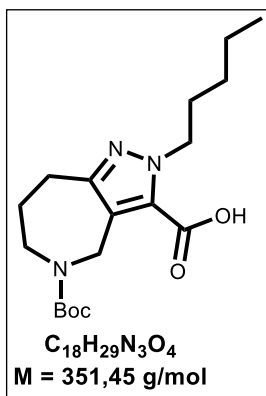
IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 1694 (C=O), 1415, 1366, 1249, 1164 (C-O), 1050.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 380 ($[M + H]^+$, 100), 324 ($[M-(CH_3)_3 + H]^+$, 80).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{20}H_{33}N_3O_4$: 379,5010. Nustatyta: $C_{20}H_{34}N_3O_4$: 380,2515 ($[M+H]^+$, 100).

2.2.4. Bendras peptidinio ryšio formavimo reakcijų aprašymas

2.2.4.1. 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (8)



5-(*tert*-butil)-3-etil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (**6d**) (1 g, 2,64 mmol) ištirpinamas metanolyje (20 ml), į atšaldytą mišinį sulašinamas 2N NaOH (10 ekv, 0,98 ml) tirpalas. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 18 valandų. Gautas mišinys nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Į gautą mišinį įpilama distiliuoto vandens (20 ml) ir ekstrahuojama etilacetatu (3×50 ml). Atskirti vandeniniai sluoksniai sujungiami ir parūgštinami 1M $KHSO_4$ tirpalu ir ekstrahuojama dichlormetanu (3×50 ml). Atskirti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nudistilijuojamas sumažintame slėgyje.

Išieiga 0,90 g (bespalvė derva 98 %).

$R_f = 0,46$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:2).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,86 (q, $J_1 = 7,4$, $J_2 = 5,4$ Hz, 3H, CH_3); 1,10–1,53 (m, 13H, $2 \times CH_2$, $3 \times CH_3$); 1,69–1,96 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 2,73–3,16 (m, 2H, CH_2); 3,44–3,79 (m, 2H, CH_2); 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz 2H, CH_2); 4,27–4,72 (m, 2H, CH_2); 10,53 (pl.s, 1H, OH).

^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,1 (CH_3); 14,1 (CH_2); 14,3 (CH_2); 21,2 (CH_2); 22,4 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,6 (CH_2); 28,7 ($3 \times CH_3$); 43,5 (CH_2); 60,6 (CH_2); 81,4 (C); 123,7 (C); 124,1 (C); 151,1 (C); 156,7 (C=O); 161,7 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3111 (OH), 2940, 1732 (C=O), 1694 (C=O), 1416, 1247, 1160 (C-O), 946.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 352 ($[M + H]^+$, 100).

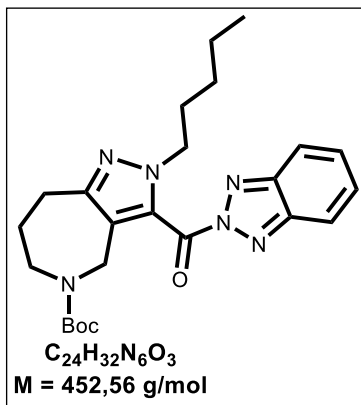
HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{18}H_{29}N_3O_4$: 351,4470. Nustatyta: $C_{18}H_{29}N_3NaO_4$: 374,2050 ($[M+Na]^+$, 100).

2.2.4.2. *N*-Boc-2-pentil-pirozoloazepino-karboksiamidai

Į 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgšties (1 ekv.) tirpalą dichlormetane (0,50 ml), 0 °C temperatūroje suberiamas EDC·HCl (1,1 ekv.). Po 10 minučių suberiamas Cl-HOBt (1 ekv.), reakcija vykdoma 10 minučių, tada suberiamas aminos (1,1 ekv.), po 10 minučių sulašinama DiPEA (1 ekv.). Toliau reakcija vykdoma kambario temperatūroje 18 valandų. Į gautą mišinį įpilama etilacetato (30 ml) ir plaunama $KHSO_4$ tirpalu (3×20 ml), vandeni (1×20 ml), 1 M $NaHCO_3$ tirpalu (2×20 ml), sočiu NaCl (1×20 ml) tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, tirpiklis nudistilijuojamas sumažintame

slėgyje. Gauta medžiaga gryninama kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuntas: dichlormetano–metanolio mišinys, tūrio santykiu 100:2).

***N*-Boc-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-karbonil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (12a)**



Sintezė atlikta pagal bendrą peptidinio ryšio formavimo reakciją aprašymą. Reakcijai naudota 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (0,10 g, 2,85 mmol), EDC·HCl (0,06 g, 3,13 mmol), Cl-HOBt (0,05 g, 2,85 mmol), benzotriazolas (0,04 g, 3,13 mmol) ir DiPEA (0,05 ml).

Išeiga 0,84 g (balta derva, 66 %).

R_f = 0,25 (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:2).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,69–0,91 (m, 3H, CH₃); 1,11 (s, 9H, 3×CH₃); 1,18–1,37 (m, 2H, CH₂); 1,45 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H, CH₂); 1,73–1,95 (m, 2H, CH₂); 2,85–3,07 (m, 2H, CH₂); 3,38–3,71 (m, 2H, CH₂); 4,03–4,11 (m, 2H, CH₂); 4,16–4,39 (m, 4H, 2×CH₂); 7,50–7,79 (m, 2H, 2×CH); 8,09–8,39 (m, 2H, 2×CH).

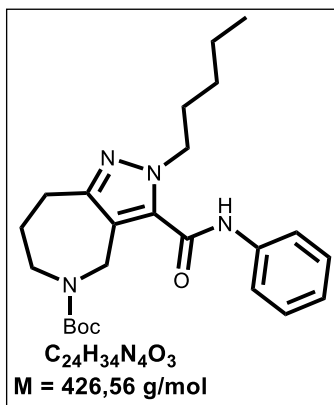
¹³C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 13,9 (CH₃); 22,3 (CH₂); 22,3 (CH₂); 26,2 (CH₂); 28,2 (3×CH₃); 28,8 (CH₂); 30,6 (CH₂); 43,9 (CH₂); 50,6 (CH₂); 51,4 (CH₂); 79,7 (C); 114,4 (2×CH); 120,7 (2×CH); 124,4 (C); 126,91 (C); 130,8 (2×C); 151,2 (C); 154,6 (C=O); 159,2 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 2938, 1752 (C=O), 1693 (C=O), 1408, 1366, 1246, 933, 874.

MS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): 453 ([M + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) *m/z* (%): apskaičiuota C₂₄H₃₂N₆O₃: 452,5590. Nustatyta: C₂₄H₃₃N₆O₃: 453,2589 ([M+H]⁺, 100).

***N*-Boc-2-pentil-3-(fenilkarbamoil)-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (12b)**



Sintezė atlikta pagal bendrą peptidinio ryšio formavimo reakciją aprašymą. Reakcijai naudota 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (0,15 g, 4,27 mmol), EDC·HCl (0,09 g, 4,698 mmol), Cl-HOBt (0,05 g, 4,27 mmol), anilinas (0,04 ml) ir DiPEA (0,07 ml).

Išeiga 0,77 g (balti kristalai, 42 %), t_{lyd} = 119 °C.

R_f = 0,68 (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:2).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,69–0,99 (m, 3H, CH₃); 1,14–1,35 (m, 4H, 2×CH₂); 1,45 (s, 9H, 3×CH₃); 1,66–1,94 (m, 4H, 2×CH₂); 2,92 (dt, *J*₁ = 8,5, *J*₂ = 2,3 Hz, 2H, CH₂); 3,60–3,77 (m, 2H, CH₂); 4,12–4,39 (m, 4H, 2×CH₂); 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, CH); 7,32–7,43 (m, 2H, CH₂); 7,82–7,91 (m, 2H, CH₂); 10,98 (s, 1H, NH).

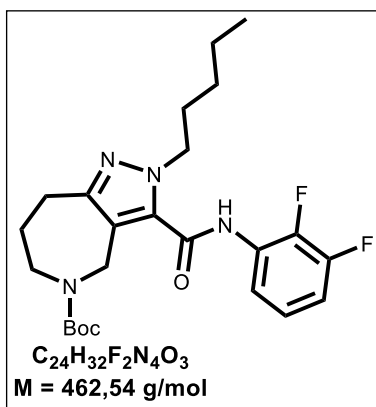
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (CH_3); 22,4 (CH_2); 28,3 (CH_2); 28,3 (CH_2); 28,5 ($3\times\text{CH}_3$); 28,8 (CH_2); 30,6 (CH_2); 43,7 (CH_2); 50,8 (CH_2); 52,5 (CH_2); 80,9 (C); 117,1 ($2\times\text{CH}$); 119,9 ($2\times\text{CH}$); 124,2 (C); 128,9 (C); 134,8 (C); 139,1 (C); 151,7 (C); 156,7 (C=O); 158,8 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3468, 2953, 1671 (C=O), 1655 (C=O), 1546, 1419, 752.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 427 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$: 426,5610. Nustatyta: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$: 427,2716 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

***N*-Boc-3-((2,3-difluorfenil)karbamoil)-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (12c)**



Sintezė atlikta pagal bendrą peptidinio ryšio formavimo reakcijų aprašymą. Reakcijai naudota 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (0,15 g, 4,27 mmol), EDC·HCl (0,09 g, 4,69 mmol), Cl-HOBt (0,05 g, 4,27 mmol), supilamas 2,3-difluoranilinas (0,05 ml) ir DiPEA (0,07 ml).

Išėiga 0,73 g (balti kristalai, 37 %), $t_{\text{lyd}} = 98 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,61$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:2).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1,11–1,35 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 1,41 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 1,67–1,92 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 2,84 (m, 2H, CH_2); 3,58–3,75 (m, 2H, CH_2); 4,19–4,43 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 6,93–7,02 (m, 1H, CH); 7,03–7,12 (m, 1H, CH); 7,67–7,82 (m, 1H, CH); 11,03 (s, 1H, NH).

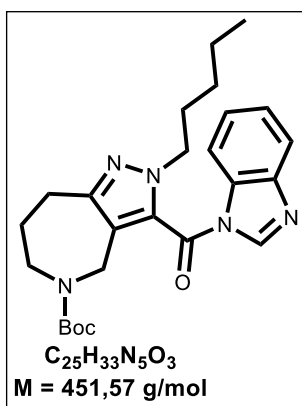
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (CH_3); 22,4 (CH_2); 28,2 (CH_2); 28,2 (CH_2); 28,4 ($3\times\text{CH}_3$); 28,79 (CH_2); 30,6 (CH_2); 43,7 (CH_2); 50,9 (CH_2); 52,5 (CH_2); 81,0 (C); 113,2 (CH); 113,4 (CH); 117,9 (C); 119,9 (CH); 123,6 (C); 127,8 (C); 127,8 (C); 133,9 (C); 151,8 (C); 156,7 (C=O); 159,4 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3242, 2582, 1678 (C=O), 1660 (C=O), 1482, 1416, 942.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 463 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 462,5418. Nustatyta: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 463,2510 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

***N*-Boc-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-karbonil)-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (12d)**



Sintezė atlikta pagal bendrą peptidinio ryšio formavimo reakcijų aprašymą. Reakcijai naudota 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (0,15 g, 4,27 mmol), EDC·HCl (0,09 g, 4,69 mmol), Cl-HOBt (0,05 g, 4,27 mmol), benzoimidazolas (0,06 g, 4,69 mmol) ir DiPEA (0,07 ml).

Išėiga 0,16 g (bespalvė derva, 83 %).

$R_f = 0,60$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:2).

^1H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH₃); 0,99–1,56 (m, 15H, 3×CH₂, 3×CH₃); 1,62–2,05 (m, 4H, 2×CH₂); 2,70–3,42 (m, 2H, CH₂); 3,48–4,43 (m, 4H, 2×CH₂); 7,31–7,53 (m, 2H, 2×CH); 7,77–7,90 (m, 1H, CH); 7,98–8,20 (m, 2H, 2×CH).

^{13}C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 13,9 (CH₃); 22,2 (CH₂); 26,4 (CH₂); 28,2 (CH₂); 28,8 (3×CH₃); 28,9 (CH₂); 30,6 (CH₂); 43,7 (CH₂); 50,8 (CH₂); 53,6 (CH₂); 80,1 (C); 113,2 (CH); 113,4 (CH); 115,3 (C); 121,1 (2×CH); 121,9 (C); 125,9 (C); 126,2 (C); 131,4 (CH); 152,3 (C); 154,4 (C=O); 158,4 (C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 2939, 1756 (C=O), 1692 (C=O), 1510, 1409, 1356, 1152, 896, 751.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 452 ([M + H]⁺, 100).

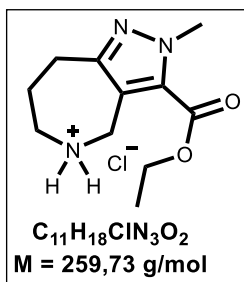
HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₂₅H₃₃N₅O₃: 451,5710. Nustatyta: C₂₅H₃₄N₅O₃: 452,2650 ([M+H]⁺, 100).

2.2.5. Bendras apsauginės grupės pašalinimo reakcijų aprašymas

2.2.5.1. Naudojant 4,0 M vandenilio chlorido tirpalą dioksane

Pradinė medžiaga (1 ekv.) ištirpinama sausame dioksane (1,50 ml), į tirpalą sulašinamas 4M HCl tirpalas dioksane (1,50 ml). Reakcija atliekama kambario temperatūroje 18 valandų. Į gautą mišinį įpilama dietilo eterio, susidarę kristalai nufiltruojami sumažintame slėgyje.

3-(etoksikarbonil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (14a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-1-metil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (0,15 g, 0,01 mmol).

Išėiga: 0,119 g (geltoni kristalai, 94 %), $t_{\text{lyd}} = 117$ °C.

$R_f = 0,41$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,35 (dt, $J_1 = 17,4$, $J_2 = 7,0$ Hz, 3H, CH₃); 1,78–2,12 (m, 2H, CH₂); 2,72–2,95 (m, 2H, CH₂); 3,01–3,48 (m, 2H, CH₂); 3,72–4,18 (m, 3H, CH₃); 4,21–4,60 (m, 4H, 2×CH₂); 9,52 (pl.s, 2H, 2×H).

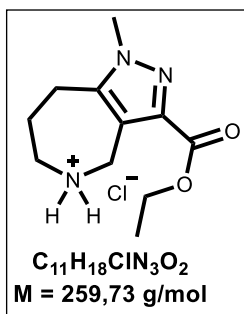
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13,9 (CH₃); 23,8 (CH₂); 26,4 (CH₂); 37,3 (CH₃); 40,9 (CH₂); 49,2 (CH₂); 61,4 (CH₂); 116,6 (C); 130,4 (C); 151,2 (C); 159,2 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3466 (N-H), 2711, 1702 (C=O), 1274, 1190 (C-O), 981.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 224 ([M-Cl + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₁₁H₁₈ClN₃O₂: 259,7340. Nustatyta: C₁₁H₁₈N₃O₂: 224,1394 ([M-Cl]⁺, 100).

3-(etoksikarbonil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (15a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-1-metil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilatas (0,15 g, 0,01 mmol).

Išeiga: 0,99 g (geltoni kristalai, 79 %), $t_{\text{lyd}} = 119$ °C.

$R_f = 0,65$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃); 1,86–2,09 (m, 2H, CH₂); 2,84–3,01 (m, 2H, CH₂); 3,07–3,44 (m, 2H, CH₂); 3,54–3,88 (m, 3H, CH₃); 4,17–4,32 (m, 2H, CH₂); 4,33–4,52 (m, 2H, CH₂); 9,47 (pl.s, 1H, H); 9,75 (pl.s, 1H, H).

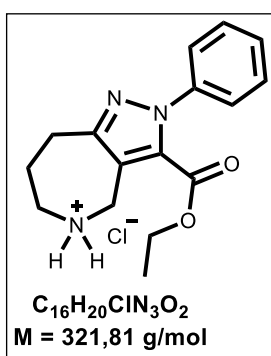
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14,2 (CH₃); 22,9 (CH₂); 23,5 (CH₂); 37,3 (CH₃); 40,9 (CH₂); 48,3 (CH₂); 60,3 (CH₂); 114,9 (C); 137,7 (C); 144,4 (C); 162,2 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3078 (N-H), 2833, 1654 (C=O), 1510, 1373, 1201 (C-O), 942.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 224 ([M-Cl + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₁₁H₁₈ClN₃O₂: 259,7340. Nustatyta: C₁₁H₁₈N₃O₂: 224,1393 ([M-Cl]⁺, 100).

3-(etoksikarbonil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (14b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2-fenil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas (0,15 g, 0,01 mmol).

Išeiga: 0,80 g (balti kristalai, 64 %), $t_{\text{lyd}} = 107$ °C.

$R_f = 0,31$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,14–1,45 (m, 3H, CH₃); 1,91–2,40 (m, 2H, CH₂); 2,99–3,05 (m, 2H, CH₂); 3,25–3,91 (m, 2H, CH₂); 4,33–4,45 (m, 2H, CH₂); 4,68–4,75 (m, 2H, CH₂); 7,39–7,51 (m, 5H, 5×CH); 9,93 (pl.s, 2H, 2×H).

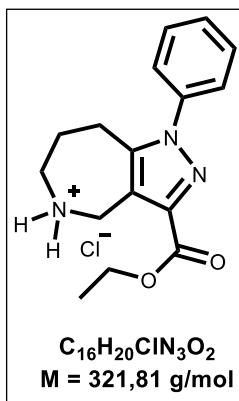
^{13}C BMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 14,3 (CH₃); 23,7 (CH₂); 25,2 (CH₂); 49,3 (CH₂); 60,5 (CH₂); 61,5 (CH₂); 79,5 (CH); 115,3 (C); 126,1 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (C); 138,3 (C); 140,7 (C); 143,9 (C); 162,5 (C=OO).

IR (KBr, cm⁻¹): 3387 (N-H), 2836, 1691 (C=O), 1500, 1151 (C-O), 1012.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[M-Cl + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$: 321,8050. Nustatyta: $C_{16}H_{20}N_3O_2$: 286,1550 ($[M-Cl]^+$, 100).

3-(etoksikarbonil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (15b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-1-fenil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilat (0,15 g, 0,01 mmol).

Išeiga: 0,95 g (balti kristalai, 76 %), $t_{lyd} = 113$ °C.

$R_f = 0,57$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,14–1,45 (m, 3H, CH_3); 1,91–2,40 (m, 2H, CH_2); 2,99–3,05 (m, 2H, CH_2); 3,25–3,91 (m, 2H, CH_2); 4,33–4,45 (m, 2H, CH_2); 4,68–4,75 (m, 2H, CH_2); 7,39–7,51 (m, 5H, 5 \times CH); 9,93 (pl.s, 2H, 2 \times H).

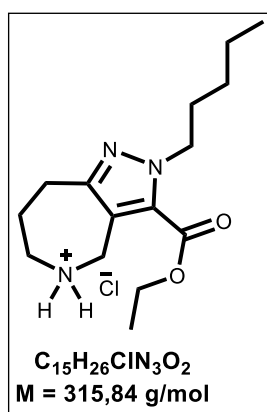
^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,3 (CH_3); 23,7 (CH_2); 25,2 (CH_2); 49,3 (CH_2); 60,5 (CH_2); 61,5 (CH_2); 79,5 (CH); 115,3 (C); 126,1 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (C); 138,3 (C); 140,7 (C); 143,9 (C); 162,5 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3231 (N-H), 2155, 1682 (C=O), 1497, 1369, 746.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 386 ($[M-Cl + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{16}H_{20}ClN_3O_2$: 321,8050. Nustatyta: $C_{16}H_{20}N_3O_2$: 286,1244 ($[M-Cl]^+$, 100).

3-(etoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (14c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilat (0,15 g, 0,01 mmol).

Išeiga: 0,75 g (gelsvi kristalai, 60 %), $t_{lyd} = 167$ °C.

$R_f = 0,38$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,68–0,91 (m, 3H, CH_3); 0,94–1,50 (m, 7H, CH_3 , 2 \times CH_2); 1,49–1,81 (m, 4H, 2 \times CH_2); 2,13 (s, 2H, CH_2); 2,77–3,06 (m, 2H, CH_2); 3,10–3,84 (m, 4H, 2 \times CH_2); 3,94–4,93 (m, 4H, 2 \times CH_2); 9,33–10,55 (m, 2H, 2 \times NH).

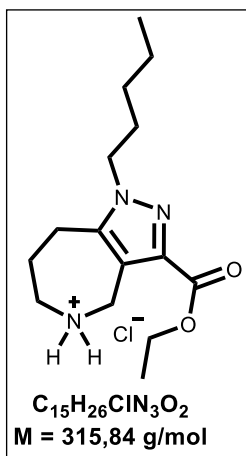
^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,0 (CH_3); 14,3 (CH_3); 22,3 (CH_2); 24,2 (CH_2); 27,1 (CH_2); 28,8 (CH_2); 30,5 (CH_2); 42,3 (CH_2); 50,3 (CH_2); 52,7 (CH_2); 61,7 (CH_2); 115,5 (C); 130,5 (C); 150,8 (C); 159,3 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3670 (N-H), 2923, 1717 (C=O), 1580, 1384, 1079 (C-O), 665.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 280 ($[M-Cl + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{15}H_{26}ClN_3O_2$: 315,8420. Nustatyta: $C_{15}H_{26}N_3O_2$ 281,2051 ($[M-Cl]^+$, 100).

3-(etoksikarbonil)-1-pentil-1,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (15c)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-1-pentil-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilat (0,15 g, 0,01 mmol).

Išėiga: 0,69 g (geltona derva, 56 %).

$R_f = 0,30$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,87 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3); 1,13–1,46 (m, 7H, CH_3 , $2 \times CH_2$); 1,61–1,84 (m, 2H, CH_2); 2,24 (s, 2H, CH_2); 2,71–3,81 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 3,99–4,17 (m, 2H, CH_2); 4,27–4,43 (m, 2H, CH_2); 4,45–4,80 (m, 2H, CH_2); 9,76 (pl.s, 1H, H); 10,06 (pl.s, 1H, H).

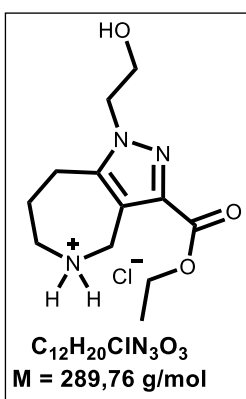
^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,0 (CH_3); 14,6 (CH_3); 22,3 (CH_2); 23,4 (CH_2); 24,2 (CH_2); 28,7 (CH_2); 30,2 (CH_2); 41,3 (CH_2); 49,1 (CH_2); 50,6 (CH_2); 61,2 (CH_2); 114,4 (C); 139,1 (C); 142,7 (C); 162,5 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3443 (N-H), 2934, 1704 (C=O), 1450, 1386, 1246, 1202 (C-O), 1025.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 280 ($[M-Cl + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{15}H_{26}ClN_3O_2$: 315,8420. Nustatyta: $C_{15}H_{26}N_3O_2$ 280,2019 ($[M-HCl]^+$, 100).

3-(etoksikarbonil)-1-(2-hidroksietil)-1,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepino hidrochloridas (15d)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas 5-(*tert*-butil)-3-etil-1-(2-hidroksietil)-4,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(1*H*)-dikarboksilat (0,15 g, 0,01 mmol).

Išėiga: 0,68 g (balti kristalai, 55 %), $t_{lyd} = 127$ °C.

$R_f = 0,39$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3); 1,17–1,47 (m, 2H, CH_2); 1,62–1,89 (m, 2H, CH_2); 1,99–2,34 (m, 2H, CH_2); 2,96 (pl.s, 1H, OH); 3,07–3,85 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 4,12–4,70 (m, 4H, $2 \times CH_2$); 9,75 (pl.s, 1H, H); 10,08 (pl.s, 1H, H).

^{13}C BMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 14,1 (CH_3); 14,4 (CH_2); 22,4 (CH_2); 22,4 (CH_2); 24,3 (CH_2); 27,1 (CH_2); 28,9 (CH_2); 30,6 (CH_2); 115,5 (C); 130,5 (C); 150,8 (C); 159,3 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3458 (N-H), 2722, 1718 (C=O), 1462, 1283, 1226, 1066.

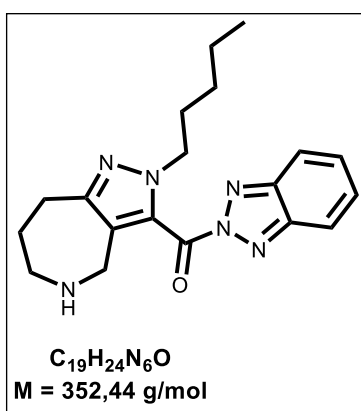
MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 290 ($[M + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{12}H_{20}ClN_3O_3$: 289,7600. Nustatyta: $C_{15}H_{26}N_3O_2$ 254,1499 ($[M-Cl]^+$, 100).

2.2.5.2. Naudojant TFA

Pradinė medžiaga (1 ekv.) ištirpinama sausame dioksane (1,50 ml), į tirpalą sulašinamas TFA (1,50 ml). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1 valandą. Gautas mišinys nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Gautas junginys ištirpinamas metanolyje ir lašinamas 1M Na_2CO_3 tirpalas kol terpė tampa neautrali ($pH \approx 7$). Gautas mišinys nudistilijuojamas sumažintame slėgyje. Junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas: dichlormetano–metanolio mišinys, tūrio santykiu 100:5).

(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)(2-pentil-2,4,6,7,8-heksahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-il)metanonas (16a)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-karbonil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (0,15 g, 4,26 mmol).

Išeiga 0,06 g (gelsvi kristalai, 72 %), $t_{lyd} = 87 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,44$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,84 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1,07–1,42 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 1,53–2,15 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 2,65–4,22 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$); 4,26–4,75 (m, 2H, CH_2); 7,37–7,49 (m, 2H, CH_2); 7,84–7,97 (m, 2H, CH_2); 9,19 (pl.s, 1H, NH).

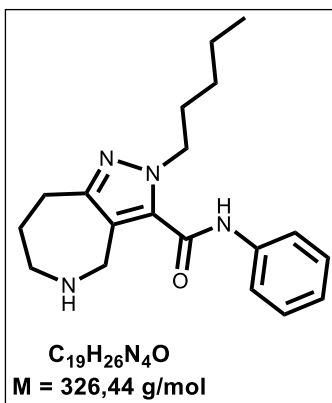
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13,9 (CH_3); 21,7 (CH_2); 24,2 (CH_2); 26,8 (CH_2); 28,2 (CH_2); 30,1 (CH_2); 41,7 (CH_2); 49,4 (CH_2); 59,8 (CH_2); 114,4 ($2 \times \text{CH}$); 120,7 ($2 \times \text{CH}$); 124,4 (C); 126,9 (C); 130,8 ($2 \times \text{C}$); 151,1 (C); 154,6 (C=O).

IR (KBr, cm^{-1}): 3098 (N-H), 2338, 1870, 1664 (C=O), 1511, 1406, 1206, 1147, 955.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 353 ($[M + H]^+$, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{19}H_{24}N_6O$: 352,4420. Nustatyta: $C_{25}H_{35}N_5O_3$: 353,2012 ($[M+H]^+$, 100).

2-pentil-*N*-fenil-2,4,5,6,7,8-heksahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksiamidas (16b)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-2-pentil-3-(fenilkarbamoil)-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (0,15 g, 4,59 mmol).

Išeiga 0,09 g (balti kristalai, 98 %), $t_{lyd} = 131 \text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0,37$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃); 1,10–1,31 (m, 4H, 2 \times CH₂); 1,71 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂); 1,81–1,95 (m, 2H, CH₂); 2,74–2,97 (m, 2H, CH₂); 3,36–3,71 (m, 2H, CH₂); 4,18 (q, $J = 6,9$ Hz, 4H, 2 \times CH₂); 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, CH); 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH₂); 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH₂); 8,90 (pl.s, 1H, NH); 10,63 (s, 1H, NH).

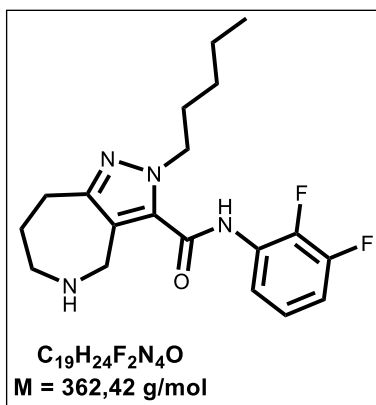
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ : 13,8 (CH₃); 21,6 (CH₂); 24,3 (CH₂); 26,0 (CH₂); 29,7 (CH₂); 41,7 (CH₂); 49,8 (CH₂); 49,9 (CH₂); 52,6 (CH₂); 111,6 (CH); 115,8 (CH); 118,7 (C); 120,1 (CH); 124,6 (C); 128,9 (C); 136,8 (C); 138,3 (C); 151,0 (C); 158,2 (C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3247 (N-H), 2583, 1767, 1666 (C=O), 1557, 1404, 1203, 1140.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 327 ([M + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₁₉H₂₆N₄O: 326,4440. Nustatyta: C₁₉H₂₇N₄O: 327,2179 ([M+H]⁺, 100).

***N*-(2,3-difluorfenil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksiamidas (16c)**



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-((2,3-difluorfenil)karbamoil)-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatą (0,15 g, 4,14 mmol).

Išėja 0,09 g (balti kristalai, 77 %), $t_{\text{lyd}} = 155$ °C.

$R_f = 0,38$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 0,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃); 1,09–1,34 (m, 4H, 2 \times CH₂); 1,72 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂); 1,88 (q, $J_1 = 5,3$, $J_2 = 4,5$ Hz, 2H, CH₂); 2,77–2,94 (m, 2H, CH₂); 3,16–3,56 (m, 2H, CH₂); 4,05–4,41 (m, 4H, 2 \times CH₂); 7,22–7,40 (m, 2H, 2 \times CH); 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, CH); 8,96 (pl.s, 1H, NH); 11,03 (s, 1H, NH).

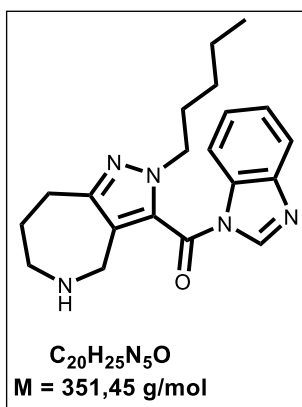
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ : 13,8 (CH₃); 21,6 (CH₂); 24,3 (CH₂); 26,7 (CH₂); 28,0 (CH₂); 29,7 (CH₂); 41,6 (CH₂); 49,9 (CH₂); 49,9 (CH₂); 112,4 (CH); 114,6 (CH); 115,8 (C); 118,8 (CH); 121,6 (C); 124,4 (C); 126,7 (C); 135,7 (C); 151,1 (C); 158,5 (C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3199 (N-H), 2337, 1662 (C=O), 1560, 1202, 799.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 363 ([M + H]⁺, 100).

HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota C₁₉H₂₄F₂N₄O: 362,4248. Nustatyta: C₁₉H₂₅F₂N₄O: 363,1991 ([M+H]⁺, 100).

(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)(2-pentil-2,4,5,6,7,8-heksahidropirozolo[4,3-*c*]azepin-3-il)-metanonas (16d)



Sintezė atlikta pagal bendrą *N*-Boc apsauginės grupės pašalinimo aprašymą. Reakcijai naudotas *N*-Boc-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-karbonil)-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (0,15 g, 4,27 mmol).

Išeiga 0,89 g (bespalvė derva, 76 %).

$R_f = 0,38$ (dichlormetano ir metanolio mišinys, tūriniu santykiu 100:5).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 0,66–0,87 (m, 3H, CH₃); 1,02–1,36 (m, 6H, 3×CH₂); 1,55–1,93 (m, 4H, 2×CH₂); 2,70–3,20 (m, 2H, CH₂); 3,58–3,94 (m, 4H, CH₂); 4,22–4,48 (m, 2H, CH₂); 7,21–7,44 (m, 2H, 2×CH); 7,55–7,79 (m, 1H, CH); 7,98–8,73 (m, 2H, 2×CH); 9,23 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ : 14,1 (CH₃); 22,1 (CH₂); 27,5 (CH₂); 27,6 (CH₂); 27,9 (CH₂); 39,6 (CH₂); 47,7 (CH₂); 50,0 (CH₂); 50,6 (CH₂); 113,9 (CH); 114,4 (CH); 120,6 (C); 121,1 (2×CH); 121,9 (C); 125,4 (C); 132,9 (C); 135,8 (CH); 140,4 (C); 158,3 (C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3436 (N-H), 3099, 1680 (C=O), 1453, 1207, 801, 723.

MS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): 352 ([M + H]⁺, 100).

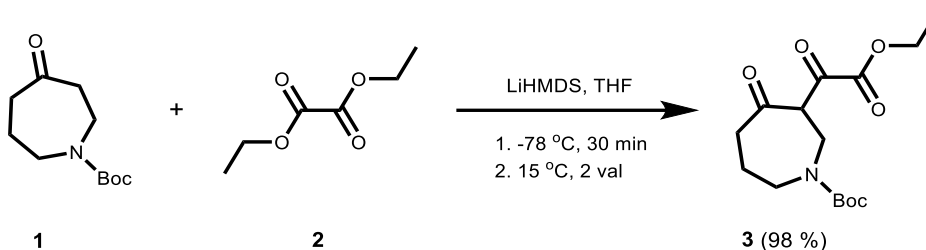
HRMS (ESI, teigiama jonizacija) m/z (%): apskaičiuota $C_{20}H_{25}N_5O$: 351,4540. Nustatyta: $C_{20}H_{25}N_5O$: 352,4538 ([M+H]⁺, 100).

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Sintezė

Siekiant gauti naujus pirazoloazepino darinius pradininiu junginiu buvo pasirinktas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilat (3).

Pagal literatūroje pateiktus duomenis, vienas iš pirazolo žiedo formavimo būdų yra β -diketonų reakcijos su įvairiai pakeistais alifatiniais ar aromatiniais hidraziniais [15, 27]. Pirmiausia buvo nuspręsta atlikti β -diketono sintezę. Azepano žiedo fragmentas pasirinktas dėl jo taikymo medicininėje chemijoje. Pradiniam junginiui gauti buvo pasirinktas komerciškai prieinamas *N*-Boc-4-oksoazepano-1-karboksilat (1). Į LiHMDS tirpalą tetrahidrofurane sulašinamas *N*-Boc-4-oksoazepano-1-karboksilato (1) tirpalas THF, o į gautą mišinį supylus dietiloksalatą (2) po dviejų valandų buvo gautas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilat (3) (žr. 3.1 schema).



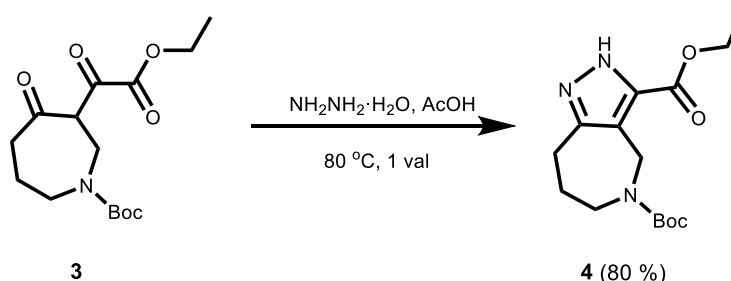
3.1 schema. *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilato (3) sintezė

N-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilat (3) yra nestabilus norint jį išgryninti jis skyla chromatografinėje kolonėlėje. Išskyrus junginį iš reakcijos mišinio ekstrakcijos būdu tolimesnėje sintezėje šis junginys naudotas papildomai negrynintas.

3.2. *N*-Boc-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-dikarboksilato darinių sintezė

3.2.1. Reakcija su hidrazino hidratu

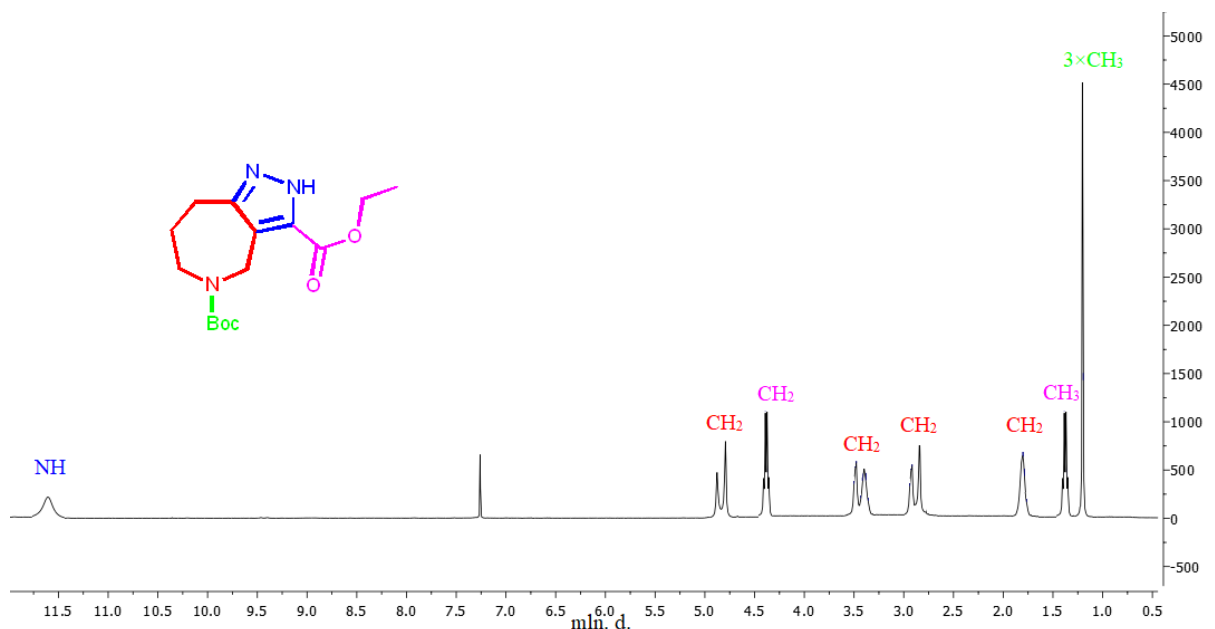
Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad 1,3-diketonui reaguojant su hidrazino hidratu, susidaro pirazolo žiedą turintis junginys [17]. *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepano-1-karboksilatui (3) reaguojant su hidrazino hidratu, ledinėje acto rūgštyje 80 °C temperatūroje yra suformuojamas pirazolo žiedas ir gaunamas pirazoloazepino darinys 4 (žr. 3.2 schema).



3.2 schema. 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato (4) sintezė

5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato (4) struktūra patvirtinta ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos metodais, MS ir HRMS spektrometriniais metodais. ^1H BMR spektre (žr. 1 pav.) ties 1,33 mln. d. matomas singletas, kuris priklauso Boc

grupės protonams. Esterinės grupės CH₃ tripleto signalas stebimas ties 1,41 mln. d., o CH₂ kvadrupleto signalas matomas ties 4,33 mln. d.. Taip pat spektre stebimi trys multiplėtai esantys ties 1,79–1,93 mln. d., 2,80–3,09 mln. d. ir 3,48–3,72 mln. d., bei dubletas ties 4,64 mln. d., kurie priklauso azepino žiede esančių CH₂ grupių protonams. Spektre registruojamas platus singletas ties 11,54 mln.d., priklausantis NH grupės protonui.

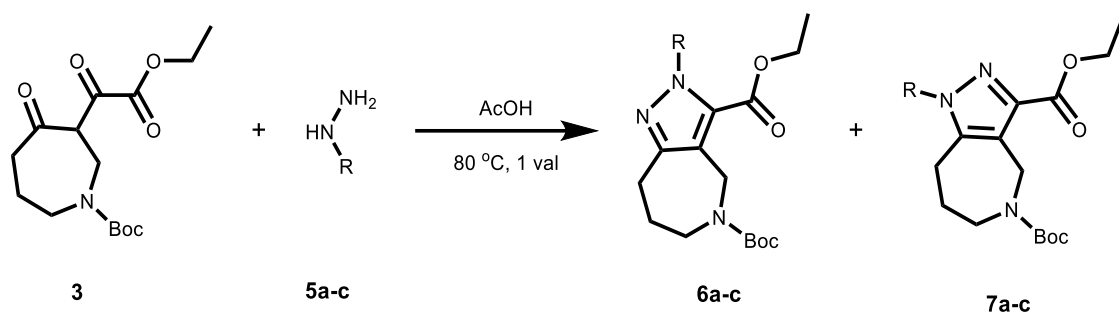


1 pav. Junginio **4** ¹H BMR spektras

¹³C spektre registruojamas esterinei grupei priklausančios CH₃ grupės anglies atomo signalas ties 14,0 mln. d., o CH₂ grupės anglies atomo signalas ties 61,1 mln. d., *N*-Boc apsauginės grupės trijų CH₃ grupių signalas registruojamas ties 28,4 mln.d., o ketvirtinės anglies atomo signalas ties 79,9 mln. d. Azepino žiede esančių CH₂ grupių signalai registruojami ties 25,6 mln. d., 26,3 mln.d., 42,8 mln. d., ir 49,8 mln. d., o azepino žiedo 6-oje ir 7-oje padėtyse esančioms anglims registruojami signalai ties 134,7 mln. d. ir 148,7 mln. d. Pirazolo žiedo anglies signalas registruojamas ties 12,0 mln. d. Karbonilgrupių anglies atomų signalai registruojami ties 155,3 mln. d. ir 157,9 mln. d. Junginio **4** IR spektre yra C=O grupių didelio intensyvumo absorbcijos smailės ties 1734 cm⁻¹ ir 1663 cm⁻¹, taip pat „pirštų antspaudų“ srityje matoma didelio intensyvumo smailė būdinga C-O ryšiui ties 1167 cm⁻¹.

3.2.2. Reakcija su įvairiai pakeistais hidraziniais

Remiantis literatūroje pateiktomis duomenimis β-diketonui reaguojant su įvairiai pakeistais hidraziniais gali susidaryti skirtingi pirazolo darinių izomerai, kurie skiriasi pakaitais pirazolo žiedo 1 ir 2 padėtyse [17, 19, 20]. Pirazoloazepino dariniai **6** ir **7** gauti *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetil)-4-oksoazepatino-1-karboksilatą (**3**) veikiant įvairiai pakeistais hidraziniais ledinėje acto rūgštyje 80 °C temperatūroje (žr. 3.3 schema). Junginių pakaitai ir išėigos pateiktos 1 lentelėje.



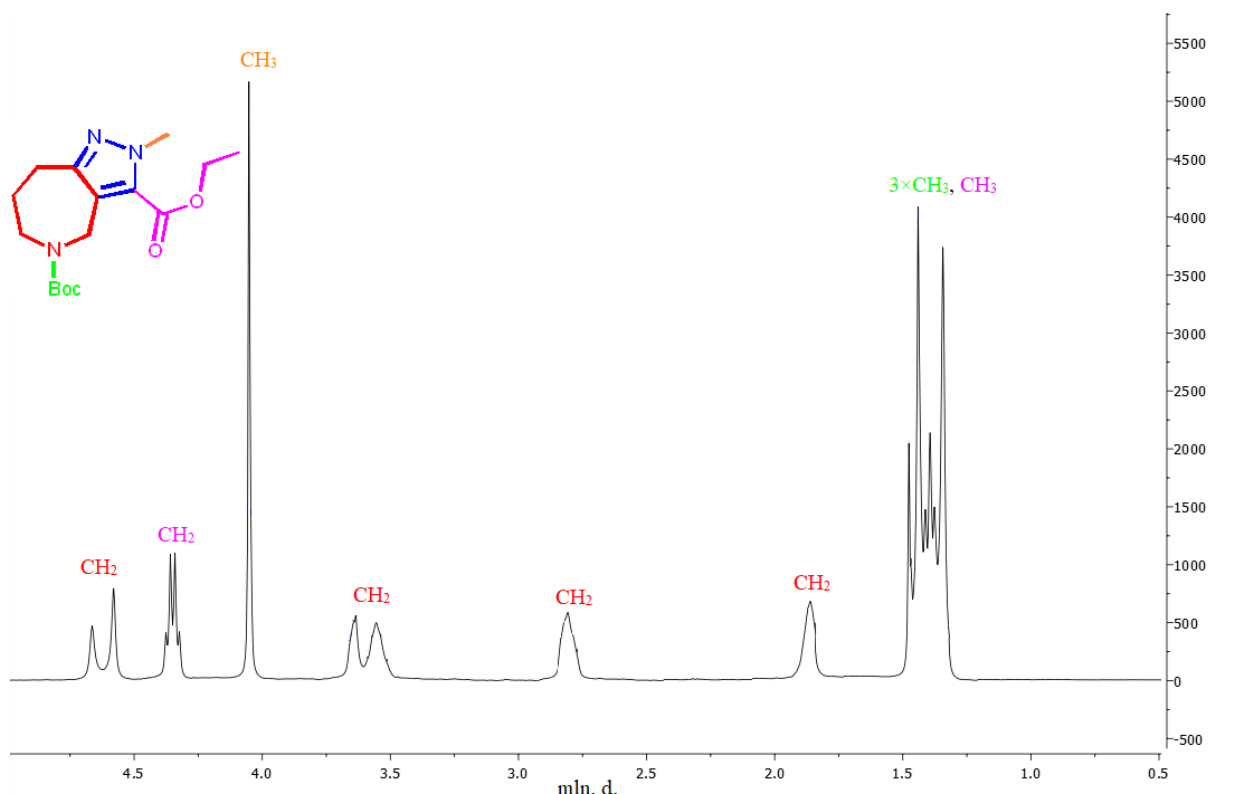
3.3 schema. Pirazoloazepino darinių sintezė

1 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išeigos

R	Išeiga, %	
	Junginys 6	Junginys 7
a CH ₃ -	51 %	18 %
b Ph-	48 %	36 %
c 4-FPh-	73 %	17 %

Vykdamas *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetyl)-4-oksoazepino-1-karboksilato (**3**) ciklizacijos reakcijas su metilhidrazinu, fenilhidrazinu ir 4-fluorfenilhidrazinu buvo gauti abu struktūriniai izomerai 2-pirazoloazepino dariniai **6a-c** ir 1-pirazoloazepino dariniai **7a-c**.

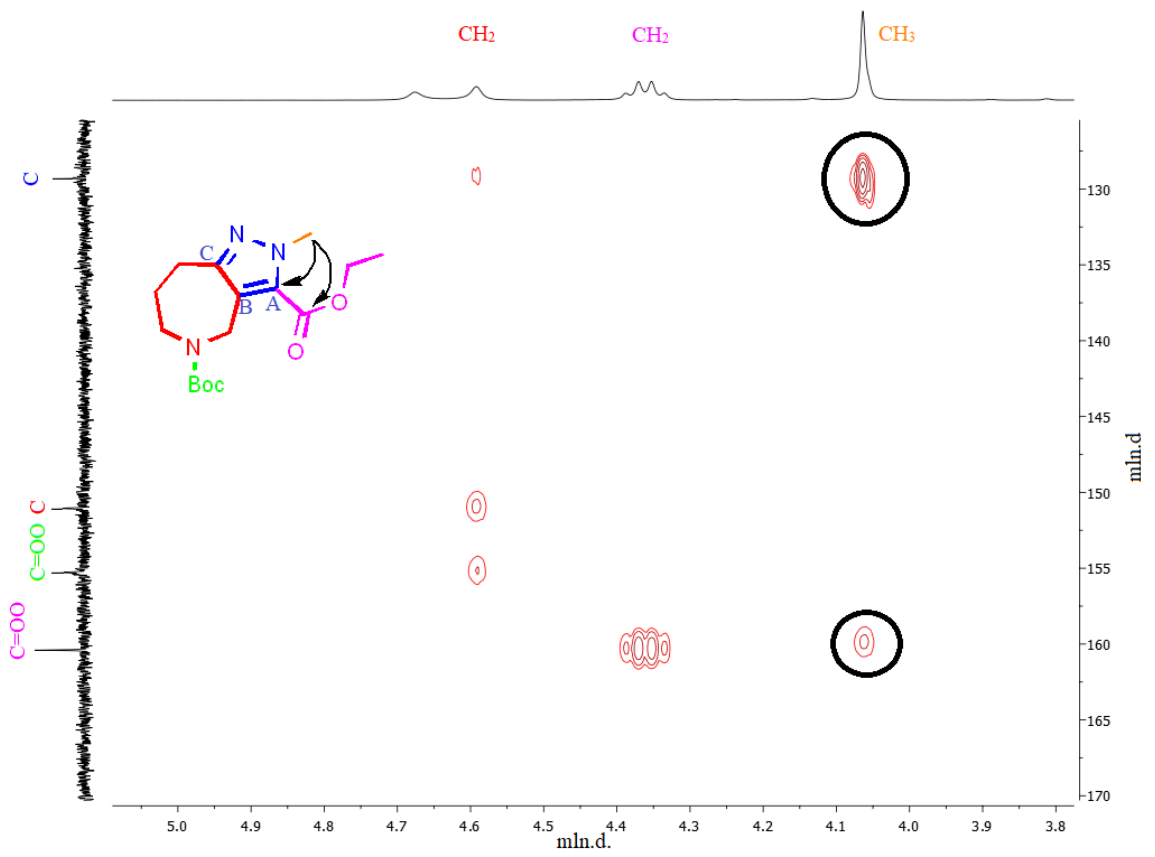
Gautų junginių struktūros patvirtintos išsamiais spektroskopijos metodais ir spektrometriniais metodais. Junginių **6** ir **7** ¹H BMR matomi signalai, kurie priklauso apsauginei Boc grupei, azepinui, pirazolui bei esterinei grupei (-COOEt). Junginio **6a** ¹H spektre (žr. 2 pav.) be bendrų signalų matomas naujas CH₃ grupei priklausantis singletas ties 4,05 mln. d.



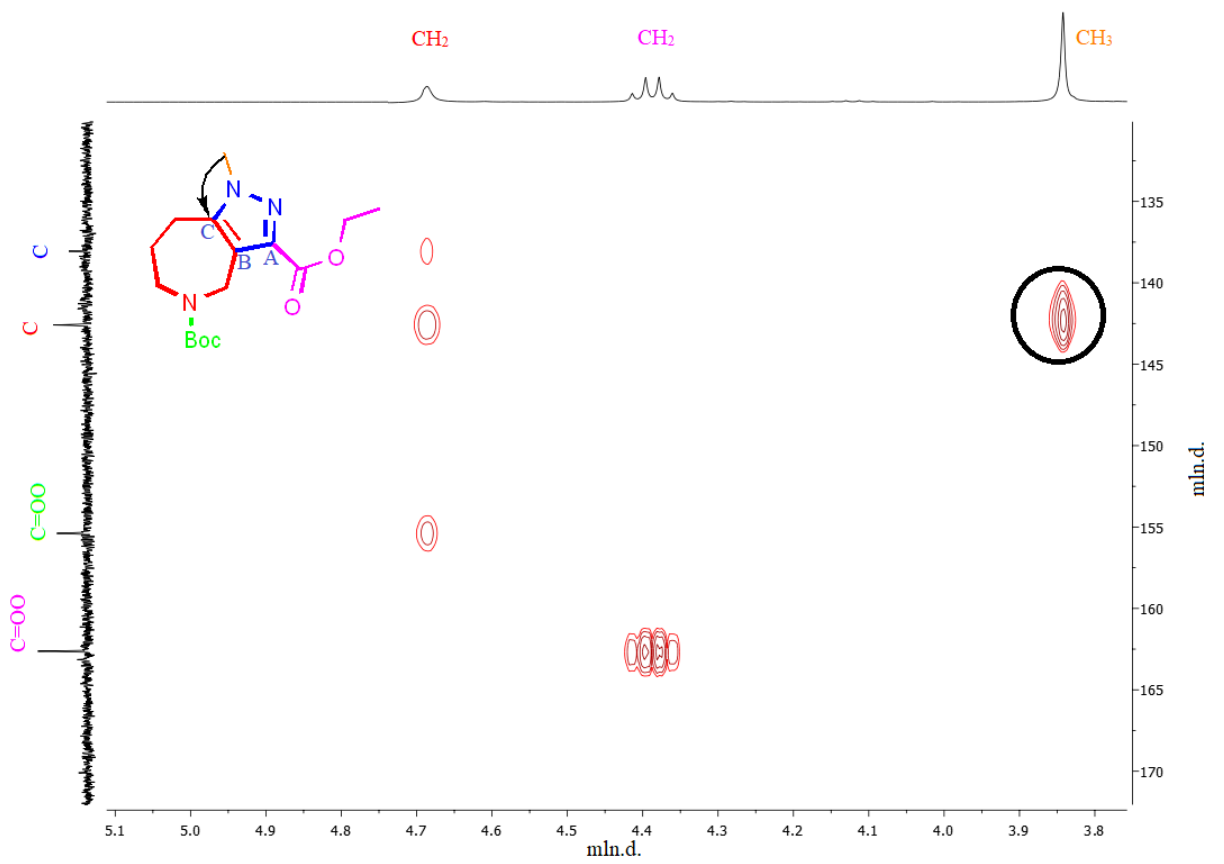
2 pav. Junginio **6a** ^1H BMR spektras

Junginio **6a** ^{13}C BMR registruojamas naujas anglies atomo signalas priklausantis CH_3 grupei ties 39,7 mln.d. Junginio **6b** ^1H spektre registruojamas fenilžiedo protonams priklausantis multipletas 7,2–7,55 mln. d. intervale. ^{13}C BMR spektre aromatinės dalies tretinių anglies atomų signalai ties 126,3 mln. d., 128,9 mln. d., 128,9 mln. d., o ketvirtiniam anglies atomui priklausantis signalas ties 138,9 mln. d. Junginio **6c** ^1H BMR spektre taip pat matomi nauji singnalai: multiplėtai 7,02–7,21 mln.d. intervale ir 7,29–7,51 mln.d. intervale, priklausantys fenilgrupės protonams. ^{13}C BMR spektre matomos naujos smailės, priklausančios fenilžiede esantiems anglies atomams, ties 116,1 mln.d., 116,4 mln.d., 127,8 mln.d., 127,9 mln.d., 135,0 mln.d. ir 149,7 mln.d. Junginių **7a-c** ^1H ir ^{13}C BMR spektruose registruojami identiški nauji signalai, kurių padėtis skiriasi keliomis dešimtosiomis mln. d.

Atlikus junginių **6** ir **7** dvidimensinių ^1H - ^{13}C HMBC spektrų analizę buvo nustatyta pakaito padėtis pirazolo žiede. HMBC spektrai parodo H-C tolimąją sąveiką per 2 arba 3 jungtis, retais atvejais galima pamatyti sąveiką ir per 4 jungtis. Junginio **6a** spektre (žr. 3 pav.) matomos dvi sąveikos: metilgrupės protonų su pirazolo žiede esančia ketvirtine anglimi **A** ir su karbonilinės grupės anglimi. Tuo tarpu **7b** junginio HMBC spektre (žr. 4 pav.) matoma viena metilgrupės protonų sąveika su kondensuota pirazoloazepino žiede esančia ketvirtine anglimi **C**. Turint dvidimensinius BMR spektroskopijos duomenis, galima nesunkiai išsiaiškinta prie kurio azoto jungiasi pakaitai.



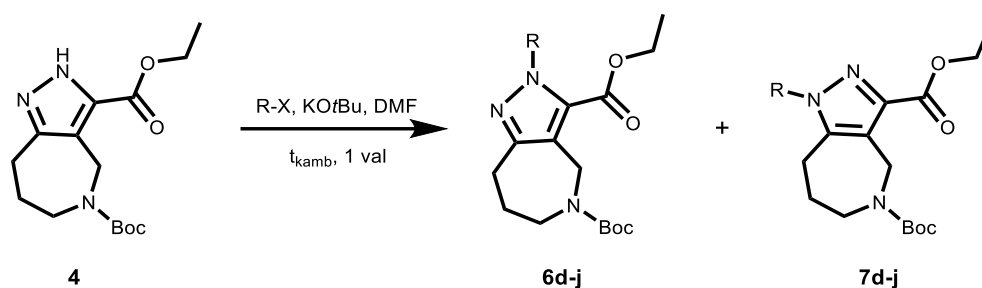
3 pav. 6a junginio ¹H-¹³C HMBC spektras



4 pav. 7a junginio ¹H-¹³C HMBC spektras

3.3. 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinimo reakcijos

Atlikus **4** junginio sintezę, buvo gauta aktyvi NH- grupė, esanti pirazolo žiede, todėl nuspręsta atlikti *N*-alkilinimą ir susintetinti įvairius pirazoloazepino darinius. Organinėje sintezėje *N*-alkilinimo reakcijos metu galima suformuoti N-C jungtį. Literatūroje nurodyta, kad *N*-alkilpirazolus galima gauti alkilinimo reakcijose naudojant alkilhalogenidus [43, 44]. Šios reakcijos atliekamos poliniuose tirpikliuose ir dalyvaujant bazei. 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato (**4**) tirpalą dimetilformamide paveikus kalio *tert*-butoksidu, o į gautą mišinį supylus alkilinimo agentą po vienos valandos buvo gauti tiksliniai produktai: **6d-j** ir **7d, g, i, j** (žr. 3.4 schema). Junginių pakaitai ir išeigos pateiktos 2 lentelėje.



3.4 schema. 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinimo reakcijos

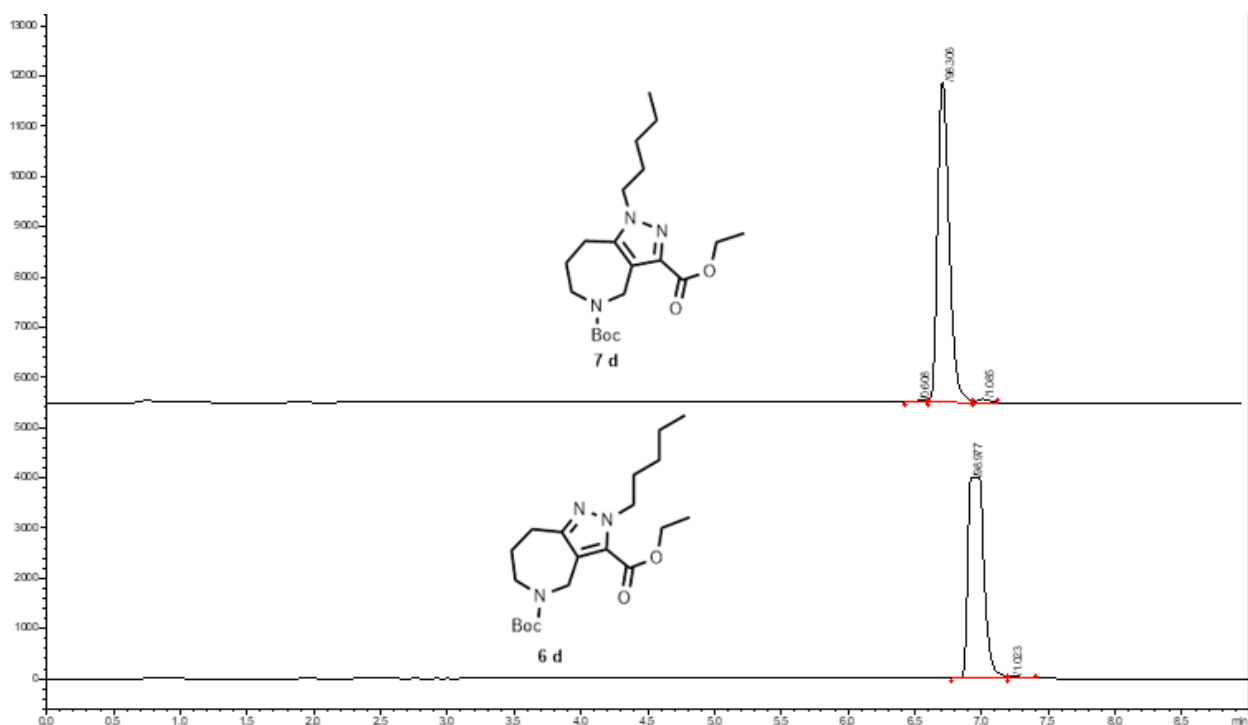
2 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išeigos

R	Išeiga, %	
	Junginys 6	Junginys 7
d CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	54 %	24 %
f -CH ₂ CH ₂ OH	54 %	-
g ciklopentan-	51 %	21 %
h CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	51 %	-
i (CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	34 %	23 %
j (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ -	32 %	21 %

Vykdam 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato (**4**) reakciją su 1-jodpentanu, bromciklopentanu, 1-brom-2-metilpropanu ir 1-brom-3-metilbutanu buvo gauti abu struktūriniai izomerai 2-pirazoloazepino dariniai **6d, g, i, j** ir 1-pirazoloazepino dariniai **7d, g, i, j**. Alkilinančiu agentu naudojant 2-jodetanolį ir 2-brompentaną buvo gauti 2-pirazoloazepino dariniai **6f, h**.

Iš reakcijos mišinio kolonėlinės chromatografijos būdu buvo išgrynintos ir surinktos dvi frakcijos. Atlikus masių spektrometriją matome (žr. 5 pav.), kad abiejų frakcijų masės sutampa, tačiau skiriasi

absorbinių smailių išėjimo laikai pavyzdžiui junginys **6d** aptinkamas ties 6,7 min., o kitas junginys **7d** ties 6,9 min., dėl to galima teigti, kad reakcijos mišinyje susidaro du skirtingi junginiai. Tęsiant junginių indentifikavimo analizę buvo atliekama išsami spektroskopijos analizė, kuri leido patvirtinti jog sintezės metu susidaro du junginiai.



5 pav. Junginio **6d** ir **7d** UV chromatograma

Tikslinių produktų struktūros įrodytos išsamiais spektroskopiniais tyrimais. Pavyzdžiui junginio **6d** ^1H BMR spektrą lyginant su pradinio junginio **4** spektru matomi signalų pokyčiai. Pentilgrupei priklausantys signalai registruojami stipresniųjų laukų srityje matomas tripletas ties 0,87 mln. d., kuris priklauso CH_3 protonams. CH_2 grupių protonų multipletas matomas ties 1,36–1,49 mln. d. intervale, kuris persidengia su esterinės grupės CH_3 protonais, taip pat matomas multipletas ties 4,30–4,43 mln. d., kuris persidengia su esterinės grupės CH_2 protonais. Silpnesniųjų laukų srityje nebematyti NH grupei priklausančio signalo. ^{13}C BMR spektre registruojamas naujas CH_3 grupės signalas ties 14,4 mln. d., ir CH_2 grupėms priklausantys signalai ties: 22,5 mln.d., 26,2 mln. d., 27,4 mln. d., ir 52,0 mln.d. Junginio **6g** ^1H BMR spektre ciklopentilfragmento protonams priklausantys multipletai matomi intervaluose ties: 1,81–1,92 mln. d., 1,96–2,09 mln. d. ir CH grupės protonui priklausantis multipletas ties 5,33–5,52 mln. d. ^{13}C BMR matomi trijų CH_2 grupių, priklausančių ciklopentilfragmentui, signalai ties: 24,5 mln. d., 28,7 mln. d., 32,8 mln.d, ir CH grupės signalas 60,9 mln.d. **6i** ^1H BMR spektre registruojami nauji CH_3 grupių protonams priklausanti multipletas 0,78–0,90 mln. d. intervale, CH protonams priklausantis multipletas registruojamas 1,76–1,93 mln. d. intervale. Spektre taip pat registruojamas dubletas ties 4,61 mln. d., kuris priklauso CH_2 grupės protonams. ^{13}C BMR spektre stebimas signalas ties 19,9 mln.d. kuris priklauso dviems CH_3 grupėms esančioms izobutilfragmente. Ties 30,2 mln. d. registruojamas CH grupės signalas, o ties 58,5 mln. d. CH_2 grupei, prijungtai prie pirazolo žiedo azoto atomo, priklausantis signalas. Junginio **6j** ^1H BMR spektre registruojamas CH_3 grupių protonams priklausantis multipletas 0,84–0,99 mln. d. intervale taip pat matomas naujas multipletas signalas 1,54–1,72 mln. d. intervale priklausantis CH ir CH_2 grupių protonams, o CH_2 grupės protonų

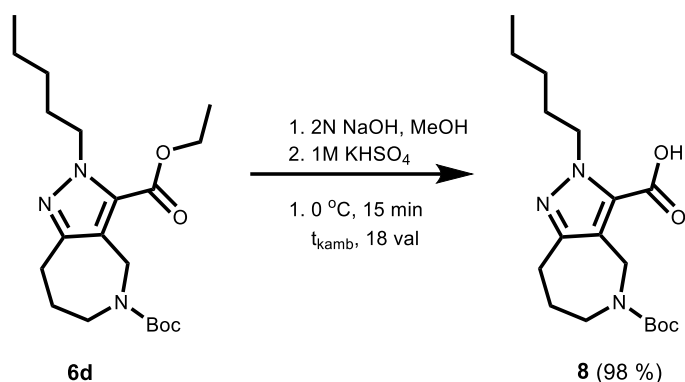
signalas registruojamas ties 4,38 mln. d., kuris persidengia su azepino žiede esančios CH₂ grupės protonais. ¹³C BMR spektre stebimas signalas ties 26,2 mln.d., kuris priklauso dviejų CH₃ grupių anglies atomams ir signalas ties 28,6 mln. d. priklausantis CH grupės anglies atomams. Taip pat stebimi dviejų CH₂ grupių anglies atomams priklausantys signalai ties 39,8 mln. d. ir 50,6 mln. d. Junginių **7d, g, i, j** ¹H ir ¹³C BMR spektruose registruojami identiški nauji signalai, kurių padėtis skiriasi keliomis dešimtosiomis mln. d. Junginio **6f** ¹H BMR spektre matomas naujas multipletas 4,57–4,81 mln. d. intervale, kuris priklauso CH₂ grupių protonams. Taip pat matomas platus singleto signalas ties 11,27 mln. d. priklausantis OH protonui. ¹³C BMR spektre registruojami nauji signalai ties 50,3 mln. d. ir 49,9 mln. d. priklausantys CH₂ grupių anglies atomams. Junginio **6h** ¹H BMR spektre stipresniųjų laukų srityje matomas multiplėto signalas 0,97–1,25 mln.d. intervale, kuris priklauso dviejų CH₃ grupių protonams. Naujų CH₂ grupių protonų multiplėtai stebimi intervaluose ties: 1,56–1,70 mln. d. ir 1,75–1,99 mln.d. taip pat matomas CH grupės protonų signalas ir registruojamas intervale 4,43–4,75 mln.d., kuris persidengias su azepino žiede esančia CH₂ grupės protonais. ¹³C BMR dviejų CH₃ grupių anglies atomų signalai registruojami ties 14,1 mln. d. ir 19,6 mln.d., CH₂ grupės signalai ties 28,4 mln.d. ir 39,1 mln.d., o CH grupės signalas ties 55,4 mln.d.

3.4. Peptidinio ryšio formavimo reakcijos

Norint gauti naujus pirazoloazepino darinius buvo nuspręsta atlikti reakcijas su aromatiniais aminais. Karboksirūgščių reakcijų su aminais metu susidaro kovalentinis amido ryšys, kuris yra vienas iš svarbiausių ryšių biochemijoje. Molekulių, kurios susintetintos medicininės chemijos tikslams, tyrimas parodė, kad daugiau nei pusė pretenduojančių į vaistą molekulių turėjo bent vieną amido ryšį [45]. Atsižvelgiant į atliktą mokslininkų tyrimą, buvo nuspręsta šiame darbe atlikti peptidinio ryšio formavimo reakcijas.

Pirmiausia, buvo atlikta 5-(*tert*-butil)-3-etil-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilato esterinės grupės hidrolizė. Organinėje chemijoje esterių hidrolizė gali būti atliekama bazinėmis ir rūgštinėmis sąlygomis [46]. Sąlygų pasirinkimas priklauso nuo junginyje esančių funkcinų grupių. Darbo metu sintetinti junginiai turi Boc apsauginę funkcinę grupę, kuri gali būti pašalinama esant rūgštinėms sąlygoms. Dėl šios priežasties susintetintų junginių hidrolizė buvo atliekama bazinėmis sąlygomis. Bazinėmis sąlygomis hidrolizę galima atlikti naudojant 2N natrio hidroksido tirpalą tetrahidrofurano ir metanolio mišinyje [47], natrio hidroksidą vandenyje [48], 2N natrio hidroksidą metanolyje [49] arba ličio hidroksido tirpalą tetrahidrofurano ir vandens mišinyje [50].

Pirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatą **6d** veikiant 2N vandeniniu natrio šarmo tirpalu metanolyje kambario temperatūroje po aštuoniolikos valandų gaunama 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (**8**) (žr. 3.5 schema).



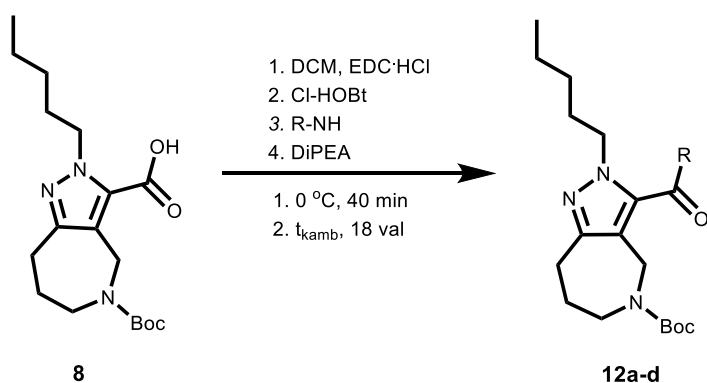
3.5 schema. 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (**8**) sintezė

Tikslinio produkto struktūra įrodyta išsamiais spektroskopiniais ir spektrometriniais tyrimais. Junginio **8** ^1H BMR spektre nėra etilgrupei priklausančių signalų ir matomas naujas platus singleto signalas ties 10,53 mln. d., kuris priklauso karboksirūgšties OH grupei. Junginio **8** ^{13}C BMR spektre nėra etilgrupei priklausančių signalų, tačiau registruojamas -COOH grupei priklausantis signalas ties 161,7 mln.d., tai įrodo jog įvyko junginio **6d** hidrolizė. Junginio **8** IR spektras patvirtina jog junginyje atsirado karboksirūgšties funkcinė grupė. Stebima aiškios smailės neturinti plati OH ryšiui būdinga sugerties juosta $3111\text{--}3663 \text{ cm}^{-1}$ intervale.

Toliau 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (**8**) naudojama reakcijoms su aromatiniais aminais.

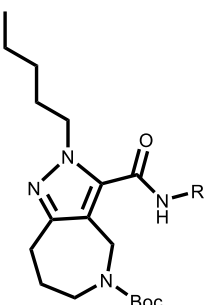
Pagal literatūroje pateiktus duomenis pagrindinis peptidų sintezės etapas yra peptidinės jungties formavimas [51]. Siekiant suformuoti peptidinę jungtį reikia aktyvuoti karboksirūgšties fragmentą. Tam yra naudojami aktyvatoriai arba jungiamieji reagentai [32, 33]. Darbo metu kaip rūgšties aktyvatoriumi buvo pasirinktas reagentas EDC·HCl, nes jis tirpsta vandenyje ir jo perteklių yra nesunku pašalinti iš reakcijos mišinio atliekant ekstrakciją.

5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštis (**8**) tirpalas dichlormetane veikiamas EDC·HCl $0 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje ir reakcijoje dalyvaujant Cl-HOBt, aromatiniais aminais ir bazei – DiPEA. Toliau reakcija vykdoma kambario temperatūroje 18 valandų ir buvo gauti peptidinę jungtį turintis junginiai **12a-d** (žr. 3.6 schema). Junginių pakaitai ir išeigos pateiktos 3 lentelėje.

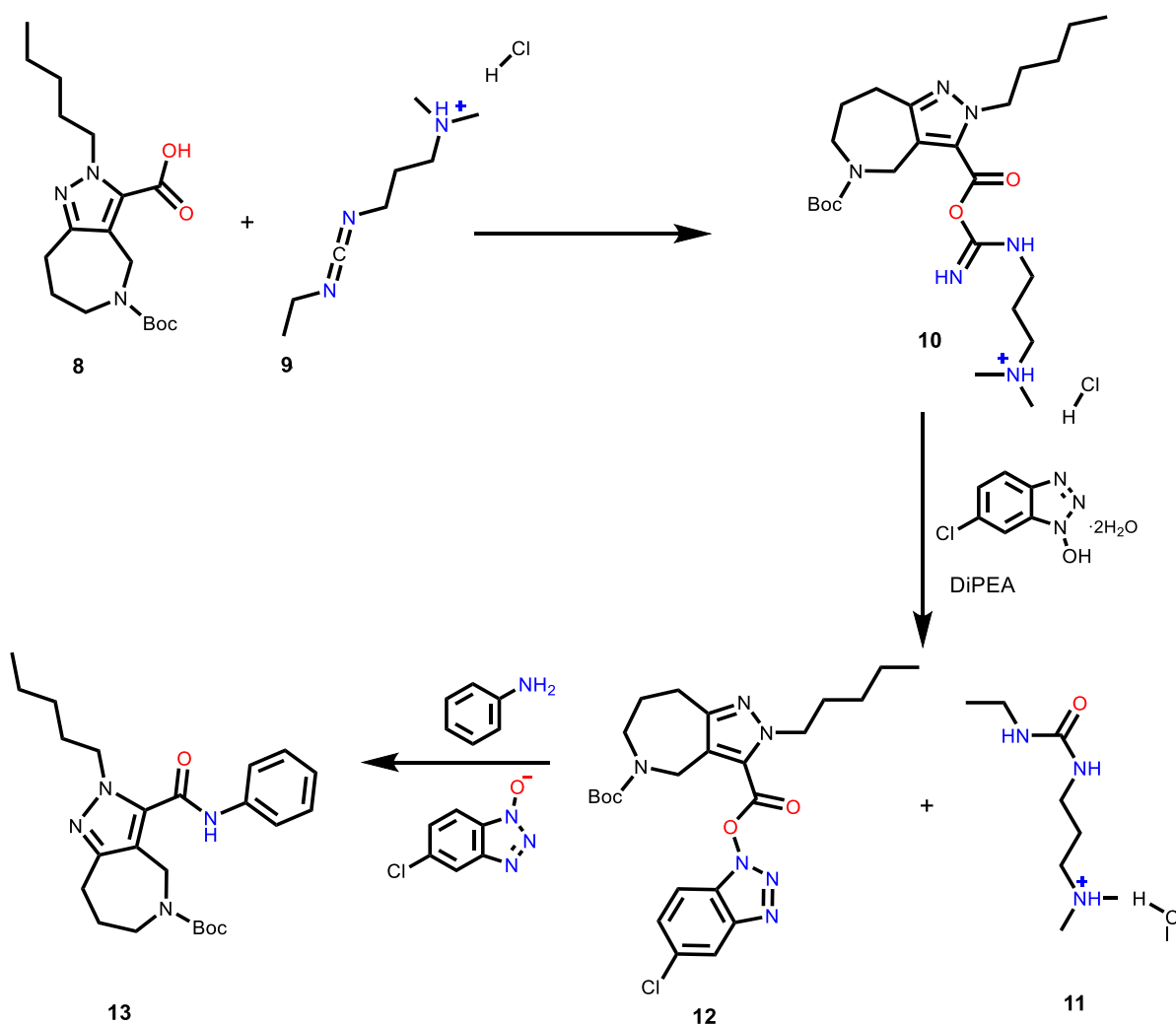


3.6 schema. Peptidinio ryšio sintezė

3 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išeigos

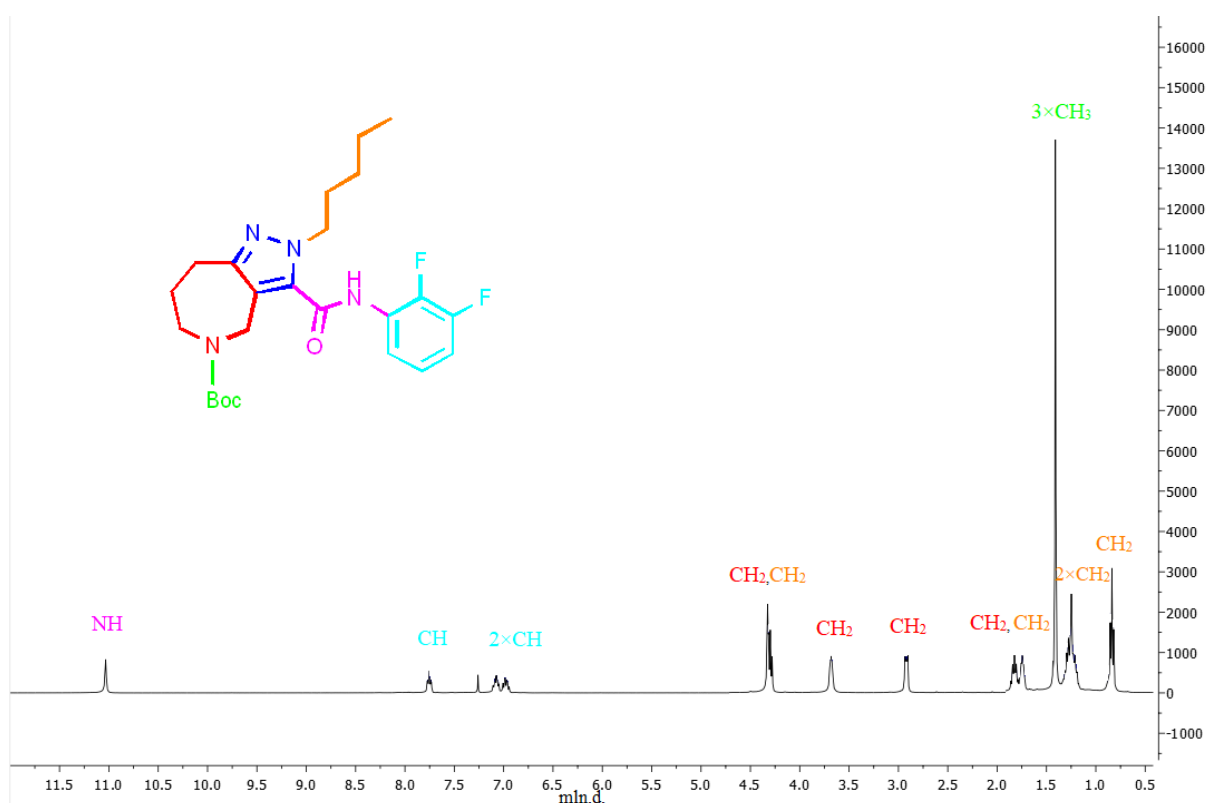
Junginys 12	a benzotriazol-	b -NH-Ph	c -NH-(2,3difluorfenil)	d benzoimidazol-
	66 %	42 %	37 %	83 %

Peptidinio ryšio susidarymas naudojant karbodiimidą yra nesudėtingas (žr. 3.7 schema). EDC·HCl naudojamas karboksirūgščiai aktyvinti, nes peptidinis ryšys švelniomis sąlygomis susidaro lėtai. Pirmiausia rūgšties **8** karbonylgrupė veikiama EDC·HCl (**9**), gaunamas tarpinis junginys **10**, turintis aktyvuotą grupę. Karboksirūgščių aktyvinimas karbodiimidu dažnai sukelia chiralinį anglies atomą turinčių aminorūgščių racemizaciją. Tokiais atvejais, norint sumažinti racemizacijos tikimybę arba gauti stabilesnį aktyvų kompleksą, reakcijoje naudojamas Cl-HOBt. Aktyvinta karboksigrupė **10** prisijungia Cl-HOBt (**10**), šios reakcijos metu susidaro aktyvuotas esteris **12** ir šalutinis karbamido produktas. Junginys **12** prisijungia aniliną, taip suformuodamas peptidinį ryšį.



3.7 schema. Peptidinio ryšio mechanizmas naudojant EDC·HCl

Gautų junginių struktūros patvirtintos ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos metodais, MS ir HRMS spektrometriniais metodais. Junginio *N*-Boc-3-(2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-karbonil-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilato (**12a**) ^1H BMR spektre matomi nauji signalai: du multipletai esantys 7,50–7,79 mln.d. intervale ir 8,09–8,39 mln.d. intervale, kurie priklauso benzeno žiede esančių CH grupių protonams. ^{13}C BMR spektre registruojami tretinių anglies atomų signalai ties 114,4 mln.d. ir 120,7 mln.d., o ketvirtinių anglies atomų signalai ties 130,8 mln.d. *N*-Boc-2-pentil-3-(fenilkarbamoil)-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (**12b**) ^1H BMR spektre matomi benzeno žiede esančių CH grupių protonams priklausantis signalai ties 7,12 mln.d., ir du multipletai, esantys ties 7,32–7,43 mln. d. intervale ir 7,82–7,91 mln. d. intervale. Taip pat matomas singletas ties 10,98 mln.d., kuris priklauso NH grupės protonui. ^{13}C BMR registruojamas nauji aromatinės dalies tretinių anglies atomų signalai ties 117,1 mln.d. ir 119,9 mln.d., o ketvirtinės anglies atomo signalas ties 139,1 mln.d. Junginio **12c** ^1H BMR spektre (žr. 6 pav.) matomi trys nauji multipletų signalai: 6,93–7,02 mln.d. intervale, 7,03–7,12 mln.d. intervale ir 7,67–7,82 mln.d. intervale, kurie priklauso benzeno žiede esančių CH grupių protonams. Taip pat matomas naujas singletų signalas ties 11,0 mln.d., kuris priklauso amino grupės protonui.



6 pav. Junginio **9 c** ^1H BMR spektras

Junginio **12c** ^{13}C BMR spektre registruojami tretinių anglies atomų signalai ties 119,9 mln.d, 113,2 mln.d. ir 113,4 mln.d., o ketvirtinių anglies atomų signalai ties 123,6 mln.d., 127,8 mln.d. ir 133,9 mln.d. Junginio *N*-Boc-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-karbonil)-2-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirozolo[4,3-*c*]azepino-5(4*H*)-karboksilatas (**12d**) silpnėsniųjų laukų srityje matomi nauji signalai: trys multipletai ties 7,31–7,53 mln.d. intervale, 7,77–7,90 mln.d. intervale ir 7,98–8,20 mln.d. intervale, kurie priklauso benzimidazolo protonams. ^{13}C BMR spektre registruojami tretinių anglies atomų signalai ties 113,2 mln.d., 113,4 mln.d., 121,1 mln.d. ir 131,4 mln.d., o ketvirtinių anglies atomų signalai ties 121,9 mln.d. ir 126,2 mln.d.

3.5. Apsauginės *tert*-butoksikarbonil grupės pašalinimas

3.5.1. *N*-Boc pašalinimas naudojant vandenilio chlorido tirpalą 4,0 M dioksane

Organinėje sintezėje Boc grupė yra naudojama kaip aminių apsauginė grupė [52]. Apsauginė grupė naudojama tuomet, kai organiniai junginiai turi kelias skirtingas funkcines grupes ir yra susiduriama su problema, kad reagentai gali reaguoti ne tik su reikiama funkcinė grupe [37]. *Tert*-butoksikarbonilgrupė yra atspari nukleofiliniams ir baziniams reagentams. Šią grupę galima pašalinti rūgštinėmis sąlygomis, pavyzdžiui trifluoroacto rūgštimi [53], vandenilio chlorido tirpalu metanolyje [54] ar vandenilio chlorido tirpalu 4,0 M dioksane [55]. Pirazoloazepino junginius veikiant 4,0 M vandenilio chlorido tirpalu dioksane buvo gauti antrinę amino grupę turintys junginiai **14a-c** (žr. 3.8 schema). Junginių pakaitai ir išeigos pateiktos 4 lentelėje.



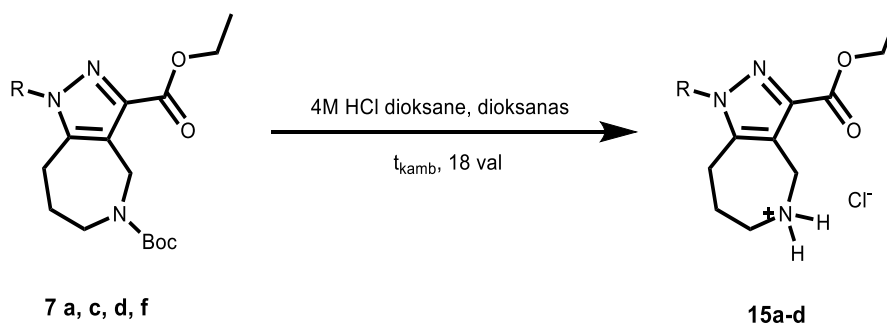
3.8 schema. 3-(etoksikarbonil)-2,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-*c*]azepin-5-iumo chlorido darinių sintezė

4 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išeigos

Junginys 14	a CH ₃ -	b Ph-	c CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
	94 %	64 %	60 %

Gautų junginių struktūros patvirtintos ¹H BMR, ¹³C BMR ir IR spektroskopijos metodais MS ir HRMS spektrometriniais metodais. Junginių **14a-c** spektre stipresniųjų laukų srityje nebematyti Boc grupei priklausančio signalo, ties 0,97–1,52 mln.d. intervale. Spektre registruojami du nauji platūs singleto signalai esantys ties 9,47 mln.d. ir 9,75 mln.d. priklausantys antrinio amino druskos protonams. ¹³C spektre taip pat nebematyti Boc grupei priklausančių anglies atomų signalai.

Analogiškomis sąlygomis buvo atliekamos ir junginių **7a, c, d, f** apsauginės Boc grupės pašalinimo reakcijos. Junginių pakaitai ir išeigos pateiktos 5 lentelėje.



3.9 schema. 3-(etoksikarbonil)-1,4,5,6,7,8-heksahidropirazolo[4,3-c]azepin-5-iumo chlorido darinių sintezė

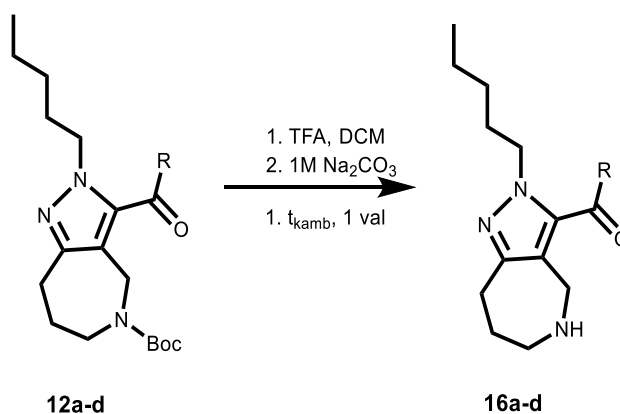
5 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išeigos

Junginys 15	a CH ₃ -	b Ph-	c CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	d -CH ₂ CH ₂ OH
	79 %	76 %	56 %	55 %

Gautų junginių struktūros įrodytos ¹H, ¹³C BMR spektrais. ¹H BMR spektre nebėra registruojamas apsauginės grupės *N*-Boc- signalas, matomi nauji platūs singletai esantys ties 9,47–10,08 mln.d. intervale, priklausantys >NH₂⁺ grupės esantiems protonams.

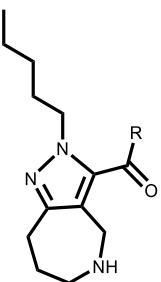
3.5.2. *N*-Boc pašalinimas naudojant TFA

Tęsiant *tert*-butoksikarbonilgrupės pašalinimo reakcijas ir siekiant sutrumpinti reakcijos laiką nuspręsta 4,0 M vandenilio chlorido tirpalą dioksane pakeisti TFA. Junginių **12a-d** tirpalas dichlormetane veikiamas trifluoroacto rūgštimi, gaunami tiksliniai produktai **16a-d** (žr. 3.10 schema). Junginių pakaitai ir išeigos pateiktos 6 lentelėje. Tikslinių produktų spektruose stipresniųjų laukų srityje nebematyti Boc grupei priklausančio signalo. Taip pat visų junginių spektruose registruojamas naujas platus singleto signalas 8,90–9,23 mln.d. intervale priklausantis NH grupės protonams. ¹³C spektruose taip pat nebematyti Boc grupei priklausančių anglies atomų signalų.



3.10 schema. Apsauginės grupės pašalinimas naudojant TFA

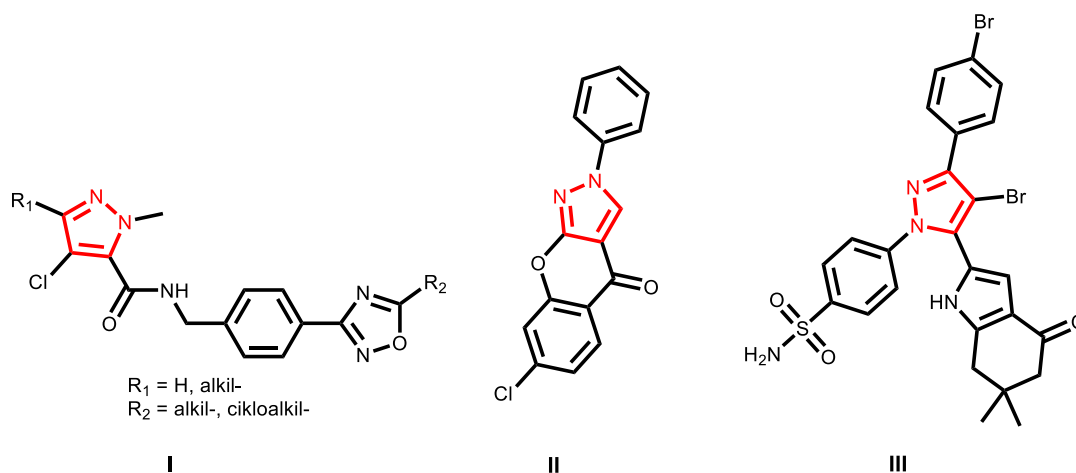
6 lentelė. Pirazoloazepino darinių pakaitai ir išseigos

Junginys 16	a benzotriazol-	b -NH-Ph	c -NH-(2,3difluorfenil)	d benzoimidazol-
	72 %	98 %	77 %	76 %

3.6. Junginių biologinis aktyvumas

Parazitinių kirmelių sukeltos ligos yra viena iš didžiausių sveikatos problemų net ir šiuolaikiniame moderniaame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos skaičiavimais 1,5 milijardo žmonių kenčia nuo dirvožemyje plintančių virškinimo trakto kirmelių [56]. Šiuo metu farmacijos rinkoje yra nemažai veiksmingų prieškirmėlinių vaistų, pvz. pirantelis, levamisole, decaris [57]. Svarbu, kad antihelmitikai būtų selektyviai toksiški parazitui, o ne šeimininkui. Tačiau šiuo metu vis dažniau susiduriama su problema, kad vis sparčiau vystosi kirmėlinių parazitų atsparumas antihelmitiniams vaistams, o tai dažniausiai atsitinka dėl to, kad vaistai yra lengvai prieinami ir žmonės juos naudoja neatsakingai. Kadangi parazitai tampa atsparūs jau sukurtiems vaistams, todėl svarbu kurti naujus veiksmingus vaistus.

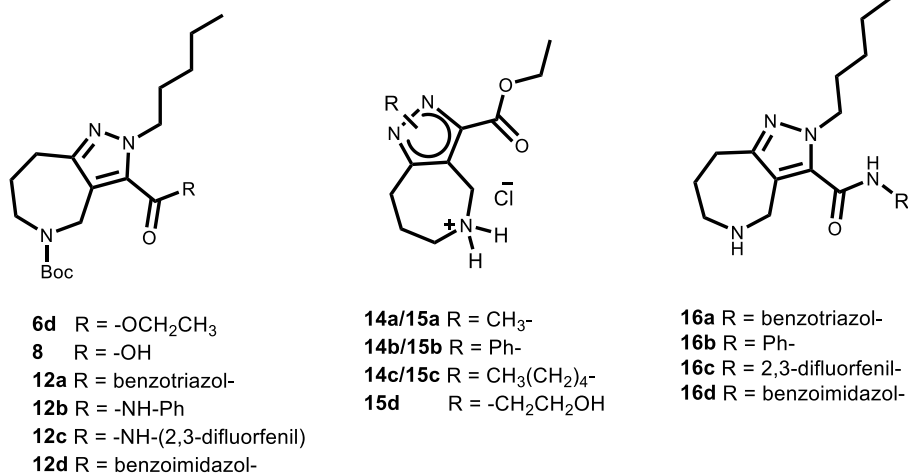
Pirazolas yra gerai žinomas heterociklinis junginys, savo struktūroje turintis du azoto atomus. Pirazolo dariniai pasižymi cheminėmis, biologinėmis agrocheminėmis ir farmakologinėmis savybėmis. Taip pat svarbu paminėti, kad įvairūs pirazolo dariniai pasižymi ir antihelmitiniu aktyvumu. Pavyzdžiui, atlikus junginių **I** tyrimus, pastebėta kad jie stipriai slopina *H. contortus* parazitinių kirmelių judrumą ir vystymąsi [58]. Kita mokslininkų grupė atliko tyrimus su benzopirano[2,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ono dariniais [56], iš kurių aktyviausias pasirodė junginys **II**, stabdantis *C. Elegans* – kirminų augimą L1 fazėje esant maždaug 1 μM koncentracijai. Heterociklinis junginys **III** taip pat pasižymi geromis antihelmitinėmis savybėmis [59]. Visose aukščiau paminėtose junginiuose yra pirazolo fragmentas, kuris taip pat pasižymi antihelmitinėmis savybėmis.



7 pav. Antihelmitiniu aktyvumu pasižymintys pirazolo dariniai

Taip pat nemažiau svarbūs yra azepino žiedą turintys junginiai, kurie pasižymi biologiniu aktyvumu. Tačiau literatūroje trūksta informacijos apie pirazolo ir azepino žiedą turinčių hibridinių junginių biologinį aktyvumą.

Atlikus tetrahidropirazolo[3,4-*c*]azepinkarboksilato darinių sintezę, buvo nuspręsta panagrinėti jų biologinį, visų pirma antihelmintinį, aktyvumą. Šiuos tyrimus su pradiniais junginiais **6d**, **8** ir tiksliniais produktais **12a-d**, **14a-c**, **15a-d** ir **16a-d** (žr. 8 pav.) šiuo metu Palackio universitete Olomouce, Čekijoje ant nematodo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) atlieka dr. Alena Kadlecová.



8 pav. Junginiai išsiųsti biologiniams tyrimams

Išvados

1. Nustatyta, kad *N*-Boc-3-(2-etoksi-2-oksoacetyl)-4-oksoazepano-1-karboksilatą galima gauti bazinėmis sąlygomis reaguojant *N*-Boc-4-oksoazepano-1-karboksilatui ir dietiloksalatui.
2. Įrodyta, kad *tert*-butil-4-oksoazepano-1-karboksilatui reaguojant su hidrazino monohidratu gaunamas 5-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatas, o reaguojant su fenil-, metil-, 4-fluorfenil- hidraziniais gaunami du izomerai, kuriuose alkil- arba arilpakaitas prijungtas prie skirtingų pirazolo žiedo azoto atomų.
3. Nustatyta, kad vykdant 6-(*tert*-butil)-3-etil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepano-3,5(4*H*)-dikarboksilato alkilinimą bazinėmis sąlygomis gaunami du izomerai, kuriuose alkilpakaitas prijungtas prie skirtingų pirazolo žiedo azoto atomų. Junginiai alkil- pakaitą turintys pirmoje pirazolo žiedo padėtyje yra gaunami geresne išeiga nei junginiai, kuriuose alkil- pakaitas prijungtas antroje pirazolo žiedo padėtyje.
4. Nustatyta, kad 5-(*tert*-butil)-3-etil-pentil-2,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3,5(4*H*)-dikarboksilatą veikiant natrio šarmu metanolyje vyksta esterinės grupės pašalinimas ir susidaro pirazoloazepino karboksirūgštis.
5. Įrodyta, kad 5-(*tert*-butoksikarbonil)-2-pentil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]azepino-3-karboksirūgštį veikiant įvairiais aromatiniais aminais susidaro junginiai turintys peptidinį ryšį.
6. Įrodyta, kad *N*-Boc apsauginę grupę galima pašalinti rūgštinėmis sąlygomis naudojant 4,0 M vandenilio chlorido tirpalą dioksane arba trifluoracto rūgštį dichlormetane.
7. Susintetintų junginių struktūros gali būti patvirtintos naudojant spektroskopiją bei spektrometriniais tyrimais.

Literatūros sąrašas

1. ANSARI, A., ALI, A., ASIF, M. and Shamsuzzaman. Review: Biologically Active Pyrazole Derivatives. *New Journal of Chemistry*, 2017, vol. 41, no. 1. pp. 16-41 ISSN 1144-0546.
2. STEINBACH, G., et al. The Effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Familial Adenomatous Polyposis. *N Engl J Med*, 06/29; 2020/03, 2000, vol. 342, no. 26. pp. 1946-1952 ISSN 0028-4793.
3. USLANER, J., et al. Dose-Dependent Effect of CDPPB, the mGluR5 Positive Allosteric Modulator, on Recognition Memory is Associated with GluR1 and CREB Phosphorylation in the Prefrontal Cortex and Hippocampus. *Neuropharmacology*, 08/01, 2009, vol. 57. pp. 531-8.
4. HAMPP, C., HARTZEMA, A.G. and KAUF, T.L. *Cost-Utility Analysis of Rimonabant in the Treatment of Obesity*. , May–June 2008, 2008 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301510700061> ISBN 1098-3015. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00281.x>.
5. AHSAN, M.J. *Anticonvulsant Activity and Neuroprotection Assay of 3-Substituted-N-Aryl-6,7-Dimethoxy-3a,4-Dihydro-3H-Indeno[1,2-C]Pyrazole-2-Carboxamide Analogues*. , May 2017, 2017 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535213003638> ISBN 1878-5352. DOI <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.10.023>.
6. CHOUGALA, B.M., et al. *Synthesis, Characterization and Molecular Docking Studies of Substituted 4-Coumarinylpyrano[2,3-C]Pyrazole Derivatives as Potent Antibacterial and Anti-Inflammatory Agents*. , 5 January 2017, 2017 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523416307528> ISBN 0223-5234. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.021>.
7. METWALLY, N.H. and DEEB, E.A. Synthesis, Anticancer Assessment on Human Breast, Liver and Colon Carcinoma Cell Lines and Molecular Modeling Study using Novel Pyrazolo[4,3-C]Pyridine Derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 2018, vol. 77. pp. 203-214 ISSN 0045-2068.
8. AHSAN, M.J., et al. *Synthesis and Antimycobacterial Evaluation of 3a,4-Dihydro-3H-Indeno[1,2-C] Pyrazole-2-Carboxamide Analogues*. , November 2011, 2011 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523411006969> ISBN 0223-5234. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.035>.
9. MAGGIO, B., et al. Synthesis and Antiproliferative Activity of 3-(2-Chloroethyl)-5-Methyl-6-Phenyl-8-(Trifluoromethyl)-5,6-Dihydropyrazolo[3,4-F][1,2,3,5]Tetrazepin-4-(3H)-One. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 96. pp. 98-104 PubMed. ISSN 0223-5234.
10. AWARE, V., et al. *Cyclopentyl-Pyrimidine Based Analogues as Novel and Potent IGF-1R Inhibitor*. , 6 March 2015, 2015 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414011623> ISBN 0223-5234. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.053>.
11. KIM, Y., et al. Discovery of $\hat{\mu}^2$ -Arrestin Biased Ligands of 5-HT₇R. *Journal of Medicinal Chemistry*, 08/23, 2018, vol. 61, no. 16. pp. 7218-7233 ISSN 0022-2623.
12. MEYER, A.G., et al. *7 - Seven-Membered Rings*. GRIBBLE, Gordon W. and JOULE, John A. eds., Elsevier, 2020, 2020 Prieiga per:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128199626000166> ISBN 0959-6380. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819962-6.00016-6>.

13. BRUKŠTUS, Algirdas and Sigitas TUMKEVIČIUS. *Heterociklinių Junginių Chemija: Vadovėlis*. Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008 ISBN 9789955203100.

14. ZHA, G., et al. *Pharmaceutical Significance of Azepane Based Motifs for Drug Discovery: A Critical Review*. , 15 January 2019, 2019 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523418309905> ISBN 0223-5234. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.031>.

15. ZHU, B., et al. Tetrahydropyrazolo[4,3-C]Pyridine Derivatives as Potent and Peripherally Selective Cannabinoid-1 (CB1) Receptor Inverse Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11/15, 2016, vol. 26, no. 22. pp. 5597-5601 ISSN 0960-894X.

16. XIA, M., WACHTER, M. and PAN, M. *Preparation of Tetrahydro-1h-1,2,6-Triaza-Azulene Cannabinoid Modulators*. Janssen Pharmaceutica N.V., Belg. 10/04, 2007.

17. KARROUCHI, K., et al. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 1. pp. 134.

18. OHTSUKA, Y., et al. *Syntheses of 2-(Trifluoromethyl)-1,3-Dicarbonyl Compounds through Direct Trifluoromethylation with CF3I and their Application to Fluorinated Pyrazoles Syntheses*. , 25 March 2012, 2012 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402012001299> ISBN 0040-4020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.075>.

19. GOSSELIN, F., et al. Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5-Substituted Pyrazoles. *Synlett*, 2006, no. 19. pp. 3267-3270 ISSN 0936-5214.

20. BALDWIN, J.E., PRITCHARD, G.J. and RATHMELL, R.E. The Reactions of Diacetylenic Ketones with Nitrogen Nucleophiles; Facile Preparation of Alkynyl Substituted Pyrimidines and Pyrazoles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2001, no. 22. pp. 2906-2908 ISSN 1472-7781.

21. BISHOP, B.C., BRANDS, K.M.J., GIBB, A.D. and KENNEDY, D.J. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Substituted Pyrazoles from Acetylenic Ketones and Hydrazines. *Synthesis*, 2004, no. 1. pp. 43-52 ISSN 0039-7881.

22. RAO, V.K., et al. Copper Triflate-Mediated Synthesis of 1,3,5-Triarylpyrazoles in [Bmim][PF6] Ionic Liquid and Evaluation of their Anticancer Activities. *RSC Advances*, 2013, vol. 3, no. 35. pp. 15396-15403 ISSN 2046-2069.

23. PONNALA, S. and PRASAD SAHU, D. Iodine-Mediated Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles, 2-Arylbenzimidazoles, and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles. *Synthetic Communications*, 06/01, 2006, vol. 36, no. 15. pp. 2189-2194 ISSN 0039-7911.

24. PARHAM, W.E. and DOOLEY, J.F. 1,3-Bridged Aromatic Systems. I. A New Synthesis of Pyrazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 02/01, 1967, vol. 89, no. 4. pp. 985-988 ISSN 0002-7863.

25. FINAR, I.L. and GODFREY, K.E. The Preparation and Properties of some Derivatives of 1-Phenylpyrazole. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1954, no. 0. pp. 2293-2298 ISSN 0368-1769.
26. JONES, R.G. and MANN, M.J. New Methods of Synthesis of \hat{I}^2 -Aminoethylpyrazoles. *Journal of the American Chemical Society*, 08/01, 1953, vol. 75, no. 16. pp. 4048-4052 ISSN 0002-7863.
27. STANOVNIK, B. and SVETE, J. Product Class 1: Pyrazoles. *ChemInform*, 11/18, 2003, vol. 34.
28. DEAN, F.M. *Recent Advances in Furan Chemistry. Part II**. KATRITZKY, A. R. ed., Academic Press, 1982, 1982 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065272508604006> ISBN 0065-2725. DOI [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60400-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60400-6).
29. HARIGAE, R., MORIYAMA, K. and TOGO, H. Preparation of 3,5-Disubstituted Pyrazoles and Isoxazoles from Terminal Alkynes, Aldehydes, Hydrazines, and Hydroxylamine. *The Journal of Organic Chemistry*, 03/07, 2014, vol. 79, no. 5. pp. 2049-2058 ISSN 0022-3263.
30. JIANG, J., et al. 'One-Pot' Synthesis of 4-Substituted 1,5-Diaryl-1H-Pyrazole-3-Carboxylates Via Lithium Tert-Butoxide-Mediated Sterically Hindered Claisen Condensation and Knorr Reaction. , 14 January 2013, 2013 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402012016729> ISBN 0040-4020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.11.012>.
31. Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides. Recommendations 1983. *European Journal of Biochemistry*, 1984, vol. 138, no. 1. pp. 9-37 ISSN 0014-2956.
32. VALEUR, E. and BRADLEY, M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chemical Society Reviews*, 2009, vol. 38, no. 2. pp. 606-631 ISSN 0306-0012.
33. MONTALBETTI, C.A.G.N. and FALQUE, V. Amide Bond Formation and Peptide Coupling. *Tetrahedron*, 2005, vol. 61, no. 46. pp. 10827-10852 ISSN 0040-4020.
34. EL-FAHAM, A. and ALBERICIO, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chemical Reviews*, 11/09, 2011, vol. 111, no. 11. pp. 6557-6602 ISSN 0009-2665.
35. JOULLIÉ, M. Evolution of Amide Bond Formation. *Arkivoc*, 02/05, 2010, vol. 2010. pp. 189.
36. ISIDRO-LLOBET, A., ÁLVAREZ, M. and ALBERICIO, F. Amino Acid-Protecting Groups. *Chemical Reviews*, 06/10, 2009, vol. 109, no. 6. pp. 2455-2504 ISSN 0009-2665.
37. MASEVIČIUS, Viktoras. *Funkcinių Grupių Apsaugos Metodai*. Kaunas: Technologija, 2012 ISBN 9786094331497.
38. JUMPPANEN, M., et al. Synthesis, Identification, and Structure-Activity Relationship Analysis of GATA4 and NKX2-5 Protein-Protein Interaction Modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 62, no. 17. pp. 8284-8310 ISSN 0022-2623.
39. LE, T.G., et al. Optimization of Novel 1-Methyl-1H-Pyrazole-5-Carboxamides Leads to High Potency Larval Development Inhibitors of the *Barberâ€™s Pole Worm*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12/13, 2018, vol. 61, no. 23. pp. 10875-10894 ISSN 0022-2623.

40. ROY, S., et al. Discovery, Synthesis, and Optimization of Diarylisoxazole-3-Carboxamides as Potent Inhibitors of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *ChemMedChem*, 10/01; 2020/03, 2015, vol. 10, no. 10. pp. 1655-1671 ISSN 1860-7179.
41. QUAN, M.L., et al. Discovery of 1-(3-aminobenzisoxazol-5-yl)-3-trifluoromethyl-N-[2-fluoro-4-[(2-dimethylaminomethyl)imidazol-1-yl]phenyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide Hydrochloride (Razaxaban), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 03/01, 2005, vol. 48, no. 6. pp. 1729-1744 ISSN 0022-2623.
42. RYONO, D.E., et al. *Novel N-Heterocyclic Phosphonates and Phosphinates as Glucokinase Activators for Treatment of Type II Diabetes*. Bristol-Myers Squibb Company, USA. 01/10, 2008.
43. MATOS, I., et al. Experimental and Theoretical Study of Pyrazole N-Alkylation Catalyzed by Basic Modified Molecular Sieves. *Chemical Engineering Journal*, 08/03, 2009, vol. 161. pp. 377-383.
44. RÖPER, M., GEHRER, E., NARBESHUBER, T. and SIEGEL, W. *Acylation and Alkylation*. , 06/15; 2020/05, 2000 ISBN 9783527306732. DOI doi:10.1002/14356007.a01_185.
45. ROUGHLEY, S.D. and JORDAN, A.M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 05/26, 2011, vol. 54, no. 10. pp. 3451-3479 ISSN 0022-2623.
46. BALTRUŠIS, Romualdas, et al. *Organinė Chemija*. Vilnius: Žodynas, 1995 ISBN 9986465249.
47. LI, D., et al. Development of Macrocyclic Peptides Containing Epoxyketone with Oral Availability as Proteasome Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 10/25, 2018, vol. 61, no. 20. pp. 9177-9204 ISSN 0022-2623.
48. RUATTA, S.M., MURGUÍA, M.C., RAMÍREZ DE ARELLANO, C. and FUSTERO, S. *Regio-Specific Synthesis of New 1-(Tert-Butyl)-1H-Pyrazolecarboxamide Derivatives*. , 21 June 2017, 2017 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040391730607X> ISBN 0040-4039. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.05.029>.
49. BANVILLE, J., et al. *Preparation of Imidazothiadiazole Derivatives and Analogs for use as Protease Activated Receptor 4 Inhibitors*. Bristol-Myers Squibb Company, USA; Universite de Montreal. 10/31, 2013.
50. LE, T.G., et al. Optimization of Novel 1-Methyl-1H-Pyrazole-5-Carboxamides Leads to High Potency Larval Development Inhibitors of the Barberá€™s Pole Worm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12/13, 2018, vol. 61, no. 23. pp. 10875-10894 ISSN 0022-2623.
51. JOULLIÉ, M. Evolution of Amide Bond Formation. *Arkivoc*, 02/05, 2010, vol. 2010. pp. 189.
52. ŠAČKUS, Algirdas, Vytas MARTYNAITIS and Sonata KRIKŠTOLAITYTĖ. *Šiuolaikiniai Organinės Sintezės Metodai: Mokomoji Knyga*. Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008 ISBN 9789955203186.
53. DEMONT, E.H., et al. Fragment-Based Discovery of Low-Micromolar ATAD2 Bromodomain Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 07/23, 2015, vol. 58, no. 14. pp. 5649-5673 ISSN 0022-2623.

54. BOGZA, Y.P., et al. *Synthesis and Optical Properties of 2-Functionally Substituted 4,5-Dihydrothieno[3,2-C]Quinolines*. , December 2018, 2018 Prieiga per: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143720818310933> ISBN 0143-7208. DOI <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.06.031>.
55. JURICA, E.A., et al. Discovery of Pyrrolidine-Containing GPR40 Agonists: Stereochemistry Effects a Change in Binding Mode. *Journal of Medicinal Chemistry*, 02/23, 2017, vol. 60, no. 4. pp. 1417-1431 ISSN 0022-2623.
56. MILIŠIŪNAITĖ, V., et al. Synthesis and Anthelmintic Activity of Benzopyrano[2,3-C]Pyrazol-4(2H)-One Derivatives. *Molecular Diversity*, 11/11, 2019 ISSN 1573-501X.
57. HOLDEN-DYE, L. and WALKER, R. Anthelmintic Drugs and Nematicides: Studies in *Caenorhabditis Elegans*. *WormBook : The Online Review of C.Elegans Biology*, 12/16, 2014. pp. 1-29.
58. LE, T.G., et al. Novel 1-Methyl-1H-Pyrazole-5-Carboxamide Derivatives with Potent Anthelmintic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 04/11, 2019, vol. 62, no. 7. pp. 3367-3380 ISSN 0022-2623.
59. JAMWAL, A., JAVED, A. and BHARDWAJ, V. A Review on Pyrazole Derivatives of Pharmacological Potential. *J.Pharm.BioSci.*, 01/01, 2013, vol. 3. pp. 114-123.