

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

На правах рукописи

Панова

Панова Валерия Анатольевна

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ХИНОКСАЛИН-4-ОНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ**

Специальность 1.4.3.

Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Корсаков Михаил Константинович

Ярославль – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 8 |
| 1.1. Синтез и применение пиразолохиноксалинов | 8 |
| 1.1.1. Методы синтеза пиразольного цикла..... | 12 |
| 1.1.1.1. Циклоконденсация производных гидразина с биелектрофильными соединениями..... | 13 |
| 1.1.1.2. Диполярное циклоприсоединение..... | 24 |
| 1.2. Методы синтеза хиноксалинового цикла | 28 |
| 1.2.1. Методы синтеза хиноксалинового цикла реакциями конденсации..... | 28 |
| 1.3. Методы синтеза пиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалинов | 32 |
| 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 43 |
| 2.1. Молекулярное моделирование ингибиторов MAO | 45 |
| 2.2. Синтез этил диарилпиразол-5-карбоксилатов..... | 49 |
| 2.2.1. Взаимодействие этил диарилпиразол-5-карбоксилатов с гидразингидратом | 56 |
| 2.3. Восстановительная циклизация этил диарилпиразол-5-карбоксилатов..... | 58 |
| 2.3.1. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов хлоридом олова (II). | 58 |
| 2.3.2. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов молекулярным водородом на палладиевом катализаторе | 62 |
| 2.3.3. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов цинком в растворе NH ₄ Cl | 65 |
| 2.3.4. Дегидроксилирование <i>N</i> -гидрокси-2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онон | 66 |
| 2.4. Модификация 2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онон | 67 |
| 2.4.1. Алкилирование 2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онон | 68 |
| 2.4.2. Ацилирование 2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онон | 70 |
| 2.5. Исследование 2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онон в качестве новых ингибиторов моноаминоксидазы..... | 72 |
| 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ..... | 79 |

| | |
|--|-----|
| 3.1. Приборы, методы и описание полученных соединений. | 79 |
| 3.1.1 Синтез этил диарилпиразол-5-карбоксилатов..... | 80 |
| 3.1.2 Синтез <i>N</i> -гидрокси-2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онов | 90 |
| 3.1.3 Синтез <i>NH</i> -2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онов | 100 |
| 3.1.4 Модификация 2-арилпиразоло[1,5- <i>a</i>]хиноксалин-4(5 <i>H</i>)-онов | 107 |
| 3.2. Метод определения биологической активности синтезированных соединений | 120 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 121 |
| СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ..... | 122 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 123 |
| СПИСОК ТЕРМИНОВ | 124 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 125 |
| БЛАГОДАРНОСТИ | 141 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования: В последнее десятилетие интерес к химии пиразола и хиноксалина значительно возрос, главным образом, благодаря открытию полезных свойств, проявляемых их производными. Производные пиразолов и хиноксалинов обладают широким спектром фармацевтической активности. Среди них известны мощные селективные антагонисты толл-подобного рецептора TLR7, перспективные для разработки новых лекарственных средств, регулирующих активность иммунной системы. Примечательно, что структура 1-арилпиразола присутствует в таких лекарственных средствах, как ингибиторы циклооксигеназы-2 (Cox-2) и ингибиторы протеинкиназы, а также в противогрибковых препаратах. Пиразоло[1,5-*a*]хиноксалины являются малоизученными соединениями, однако их структурные аналоги обладают противовоспалительной и противоопухолевой активностью.

Разнообразие областей применения производных пиразола и хиноксалина обуславливает актуальность новых исследований, направленных не только на модификацию известных методов синтеза, но и на поиск принципиально новых подходов, позволяющих получить ранее труднодоступные конденсированные производные на основе этих ценных фармакофорных фрагментов.

Степень разработанности темы: В научной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные методам синтеза 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и свойствам этого класса веществ. Исследования замещенных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в качестве ингибиторов моноаминоксидазы ранее не проводилось.

Цель диссертации заключается в разработке нового подхода к синтезу замещенных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и изучении их биологической активности.

В соответствии с поставленной целью в работе решены следующие основные **задачи:**

- Разработка региоселективного метода *N*-арилирования этил-3-арилпиразол-5-карбоксилатов замещенными *орто*-нитрохлорбензолами.
- Разработка метода синтеза производных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов с использованием химических восстановителей и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов с использованием металлокатализа.
- Разработка некаталитического метода синтеза *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов из 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, основанного на *N*-дегидроксилировании.
- Изучение реакций алкилирования и ацилирования пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов.
- Исследование биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна настоящего диссертационного исследования:

1. Описано неизвестное ранее нуклеофильное замещение пиразольного фрагмента в 1-*N*-арилпиразол-5-карбоксилатах на гидразин с образованием арилгидразинов.
2. Впервые разработан метод получения 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов с различными заместителями, позволяющих получать широкий спектр их структурных аналогов.
3. Предложен некаталитический метод синтеза *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, основанный на *N*-дегидроксилировании 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.
4. Впервые проведено систематическое исследование закономерностей протекания алкилирования и ацилирования 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.
5. Впервые обнаружена высокая ингибирующая активность замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в отношении ферментов моноаминоксидазы А и Б.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что разработан новый подход к синтезу пиразоло[1,5-*a*]хиноксалиновой

гетероциклической системы, заключающая в использовании коммерчески доступных химических восстановителей для получения 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и последующего их *N*-дегидроксилировании в пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. Так же получены данные о химических особенностях 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов (*N-OH* / *NH*-группы) в сравнении с пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в реакциях алкилирования и ацилирования. Синтезировано 40 новых соединений класса пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, ранее не описанных в литературе.

В результате эксперимента по ингибированию рекомбинантных моноаминоксидаз А и Б человека *in vitro* установлено, что некоторые из синтезированных в работе соединений являются селективными ингибиторами моноаминоксидазы в субмикромольных концентрациях, что позволяет рассматривать их в качестве основы для дальнейшей разработки лекарственных средств.

Методы исследования: при выполнении диссертационной работы для установления строения синтезированных соединений были использованы спектральные методы (ИК, ¹H и ¹³C ЯМР, HMBC, NOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- Новые подходы к синтезу структурно разнообразных молекулярных систем на основе 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.
- Метод синтеза *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов из 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов с использованием реакции дегидроксилирования.
- Изучение биологической активности синтезированных в работе соединений.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается использованием современных методов корреляционной двумерной спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках.

Апробация работы осуществлена в публикациях и выступлениях на 3 научных конференциях.

Публикации: По теме диссертации опубликованы 3 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и индексируются базой данных Web of Science. В сборниках научных конференций различного уровня опубликовано 3 тезисов докладов.

Личный вклад автора заключается в осуществлении экспериментов по синтезу соединений и изучению их свойств, обсуждению и интерпретации полученных данных.

Объем и структура работы: диссертационная работа изложена на 141 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертация содержит 74 схемы, 20 рисунков, 7 таблиц, и 131 наименование литературных источников.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Синтез и применение пиразолохиноксалинов

Соединений, на основе конденсированных азольных (имидазолы, триазолы, пирролы и др.) и хиноксалиновых циклов хорошо и всесторонне описаны в литературе [1, 2, 3]. В то же время пиразоло-хиноксалинам посвящено незначительное число исследований, однако среди них имеются интересные примеры биологически активных соединений с ингибиторной активностью по отношению к ряду ферментов [4, 5].

В работе Ортега [6] пиразоло[3,4-*b*]хиноксалины (Рисунок 1, **1**) рассматривались как новый класс ингибиторов циклинзависимых киназ, а для соединения **1** установлена субмикромольная ингибиторная активность к CDK1/циклину В.

Имидазолхиноксалин **2** (Рисунок 1), являющийся структурным аналогом известного активатора толл-подобного рецептора 7 (TLR7) – Имиквимода, который проявляет активность к модификации иммунного ответа при некоторых видах онкологических заболеваний [7].

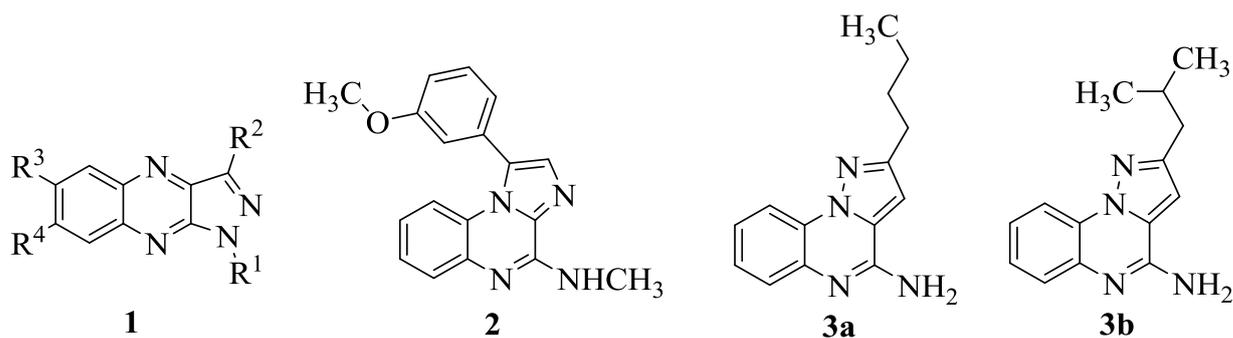


Рисунок 1. Биологически активные производные хиноксалина

В работе [5] описана мощная селективная антагонистическая активность по отношению к толл-рецепторам для пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **3a** и **3b** (Рисунок 1.), что позволяет рассматривать их в качестве перспективных фармацевтических

агентов для разработки лекарственных средств, регулирующих активность иммунной системы.

Соединения пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинового ряда проявляют способность ингибировать ВИЧ-интегразу [8] и проявляют противоопухолевую активность в *in vivo* экспериментах [4].

Хиноксалиновый цикл обеспечивает возможность большого количества целенаправленных структурных модификаций с одной стороны, а с другой - обладает возможностью связываться с несколькими типами биологических мишеней, что обеспечивает особый интерес к нему с точки зрения разработки лекарственных средств [9]. Достижениям в разработке противoinфекционных средств на основе хиноксалина, а также методам синтеза посвящен обзор [10].

Отдельные примеры биологически активных веществ и фармацевтических препаратов с ядром хиноксалина представлены на рисунке 2. Соединение **4** является активным ингибитором янус-киназы и потенциальным средством для терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний [11]. В работе [12] описано соединение **5** в качестве ингибитора β -катенина для регуляции сигнального пути Wnt, связанного с дифференцировкой клеток и развитием злокачественных опухолей. Замещенный хиноксалин **6** является мощным ингибитором моноаминоксидазы [13]. Соединение **7** является ингибитором вирулентности палочки Коха (*M.tuberculosis* H37Ra), способной вызывать туберкулез у человека [14]. Результаты исследования соединения **8** в качестве эффективного противовоспалительного агента опубликованы в статье [15].

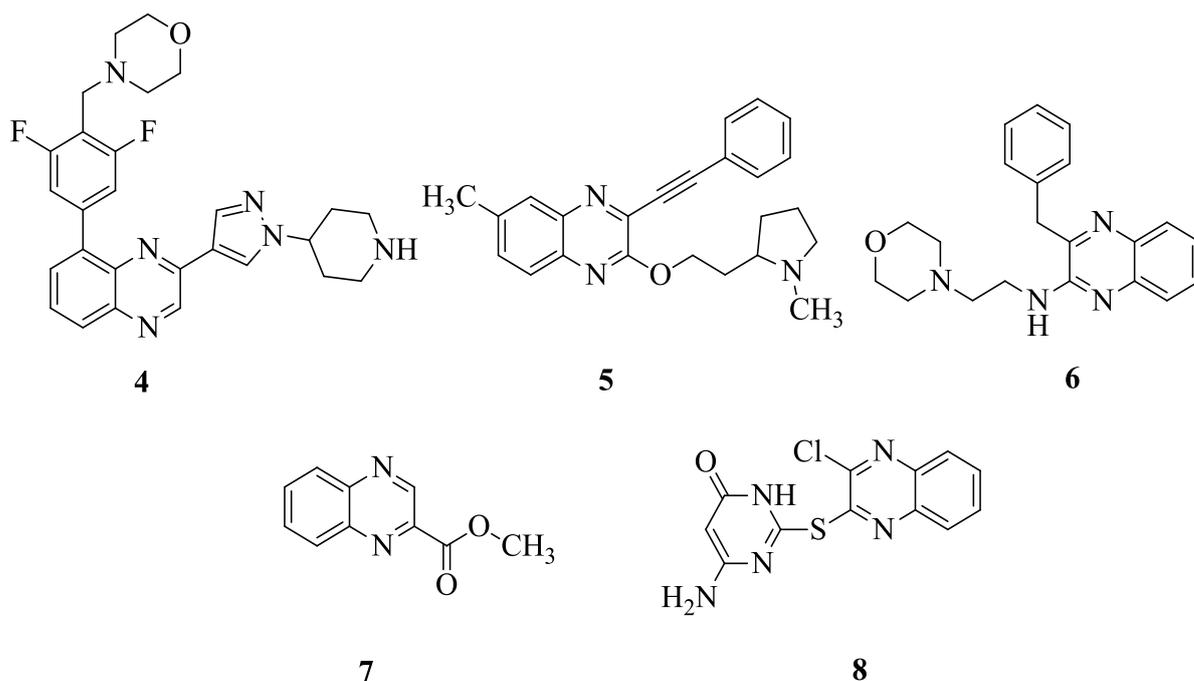


Рисунок 2. Биологически активные замещенные хиноксалины

Интернет ресурс «Drug Bank» содержит сведения о ряде экспериментальных и одобренных для медицинского применения препаратов на основе хиноксалина [16]. Так, Бримонидин **9** является агонистом альфа-2 адренергическим рецепторов и используется для лечения глаукомы и глазной гипертензии, Талвиралин **10** использовался в исследованиях по изучению лечения ВИЧ-инфекций, Эрдафитиниб **11** является ингибитором рецепторов фактора роста фибробластов и препаратом для лечения местнораспространенного и метастатического уротелиального рака. Производное имидазо[1,5-*a*]хиноксалина Панадиплон **12** изучался в качестве анксиолитического средства благодаря агонистической активности к ГАМК_A рецептору, и хотя не был одобрен для медицинского применения, используется в ветеринарии. Противовирусный препарат Опавиралин **13** является ингибитором обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (Рисунок 3).

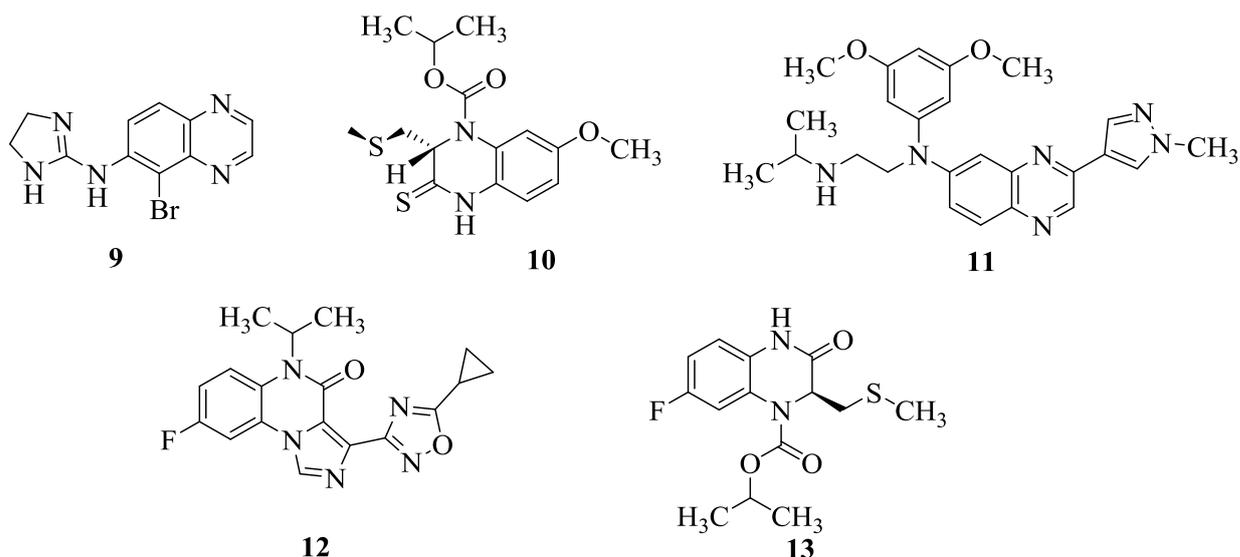


Рисунок 3. Экспериментальные и одобренные для медицинского применения препараты на основе хиноксалина

Несмотря на многообразное применение хиноксалинов и их конденсированных с пиразолом производных описано очень небольшое количество методов синтеза таких молекулярных систем. Для разработки новых методов синтеза пиразолохиноксалинов можно рассмотреть несколько стратегий синтеза:

- структурная модификация заместителей в хиноксалиновом ядре, приводящая к формированию конденсированного пиразольного цикла.
- структурная модификация заместителей в пиразольном цикле, приводящая к образованию конденсированного хиноксалинового фрагмента.
- формирование конденсированной системы из нециклических исходных соединений.

Для выбора предпочтительной синтетической стратегии рассмотрим имеющиеся данные о методах синтеза пиразолов, хиноксалинов, а так же конденсированных пиразолохиноксалинов.

1.1.1. Методы синтеза пиразольного цикла

Пиразол является одним из наиболее изученных пятичленных гетероциклов с огромным количеством методов получения. В ряде работ последних лет подробно описаны и классифицированы подходы к синтезу соединений, содержащих фрагмент пиразола. Так, в обзоре Фостера и др. описаны синтетические подходы к получению производных пиразола, разработанные в период 2000 - 2010 годов [17]. Обзор синтетических работ 2002 - 2012 годов опубликован Сильва и Агуэро [18]. Интересна обзорная работа, описывающая достижения химии пиразолов в исторической ретроспективе с 1883 по 2018 года [19]. Так же следует отметить обзор установленной в период 2002-2012 годов биологической активности пиразолов и связанного с ней практического применения [20].

Среди всего многообразия методов синтеза пиразольного цикла можно выделить несколько основных стратегий:

1. Циклоконденсация производных гидразина с биелектрофильными соединениями [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].
2. Диполярное циклоприсоединение [28, 29, 30, 31, 32].
3. Синтез из других гетероциклических систем – оксазолов [33], имидазолов [34], пиридонов [35], фурандионов [36], пиранононов [37, 38, 39], триазинов [40].

С точки зрения создания конденсированных пиразолохиноксалинов в первую очередь интерес представляют методы синтеза *N*-замещенных пиразолов по первым двум синтетическим стратегиям.

1.1.1.1. Циклоконденсация производных гидразина с биелектрофильными соединениями

Наиболее используемым подходом к синтезу замещенных пиразолов является реакция циклоконденсации между гидразином или его производными с биелектрофильными субстратами, например 1,3-дикарбонильными соединениями или β -ненасыщенными кетонами.

Впервые реакция взаимодействия замещенных фенилгидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием смеси двух региоизомеров **15** и **16** была описана Кнорром в 1883 году (Схема 1) [41].

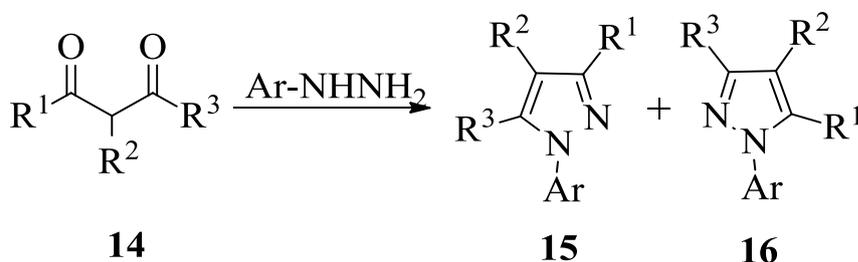


Схема 1

Для эффективного протекания реакции требуется катализ с помощью неорганических или сильных органических кислот [42]. В качестве катализатора процесса циклоконденсации описано применение иммобилизированной на силикагеле серной кислоты, при этом реакция протекает без применения растворителя с образованием двух региоизомеров [43]. Авторы работы [44] описали применение для катализа серной кислоты, связанной с полистиролом.

В работе [45] предложен быстрый и эффективный метод проведения реакции конденсации при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств нитрата меди.

Общей проблемой синтеза *N*-замещенных пиразолов из несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений является сложность эффективного контроля над региоселективностью процесса.

Отцука с соавторами исследовали конденсацию замещенных гидразинов с 2-трифторметил-1,3-дикетонами в этаноле. Было установлено, что в случае взаимодействия несимметричного 2-трифторметил-1,3-дикетона с метилгидразином образуется смесь пиразолов **18a** и **18b** в эквимолярном соотношении с выходом каждого изомера 35 % (Схема 2). В случае взаимодействия того же самого дикетона **17** с фенилгидразином региоселективно образуется единственный продукт **18c** с выходом 63 % (Схема 3). Неподеленная пара азота в производных гидразина должна избирательно атаковать метилкарбонильный углерод в **17**, который менее стерически затруднен, чем фенилкарбонильный. При циклоприсоединении метилгидразина к **17** (схема 3) будет происходить нуклеофильная атака как стерически выгодного NH₂, так и электронно насыщенного NHCH₃, что приводит к образованию смеси **18a** и **18b**. Напротив, региоселективное образование **18c** обусловлено большей нуклеофильностью стерически выгодно расположенной группы NH₂ по сравнению с NHPh [46].

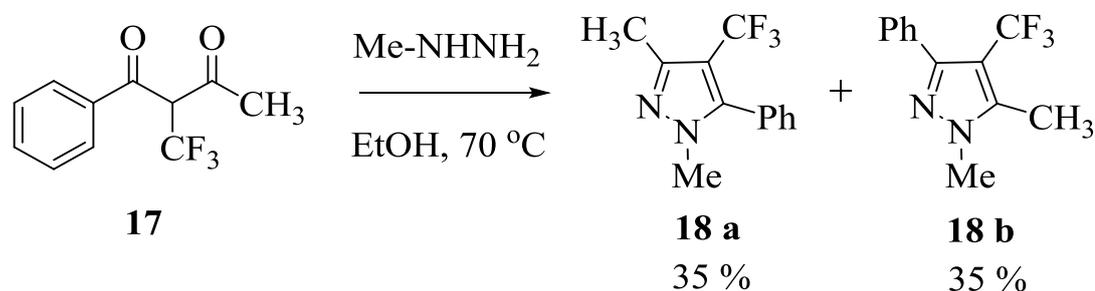


Схема 2

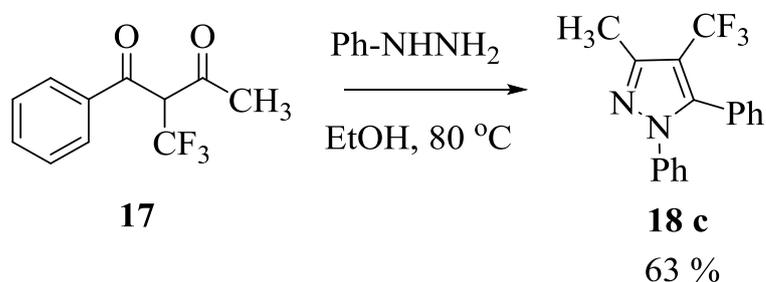


Схема 3

В работе [47] Госселин и его коллеги обнаружили, что циклоконденсация гидрохлорида фенилгидразина с 1,3-дикетоном в апротонных диполярных

растворителях, например *N,N*-диметилацетамиде, и в кислой среде дает лучшие результаты, чем в обычно используемых для этого типа реакции полярных протонных растворителях, например, в этаноле. Конденсацией различных арилгидразинов с 4,4,4-трифтор-1-арилбутан-1,3-дикетоном **19** в ДМФА или ДМАА приводит к образованию двух изомеров **20** и **21**, в соотношении 98:2 соответственно (Схема 4). В аналогичных условиях реакция в этаноле приводит к образованию эквимольной смеси **20** и **21**. Замена группы CF₃ на CH₃ или CHF₂ приводит к потере контроля региоселективности.

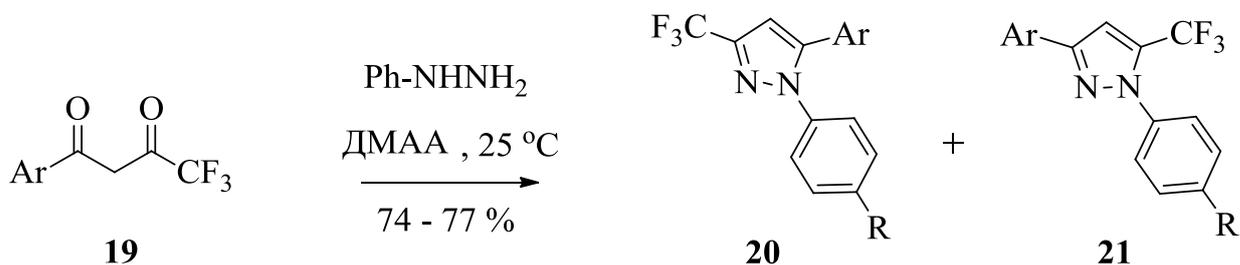


Схема 4

Б. С. Герстенбергер предлагает простой однокомпонентный метод синтеза *N*-арилпиразолов различного строения из 1,3-дикарбонильных соединений, арильных нуклеофилов **22** и ди-*tert*-бутилазодикарбоксилата (Схема 5) [48].

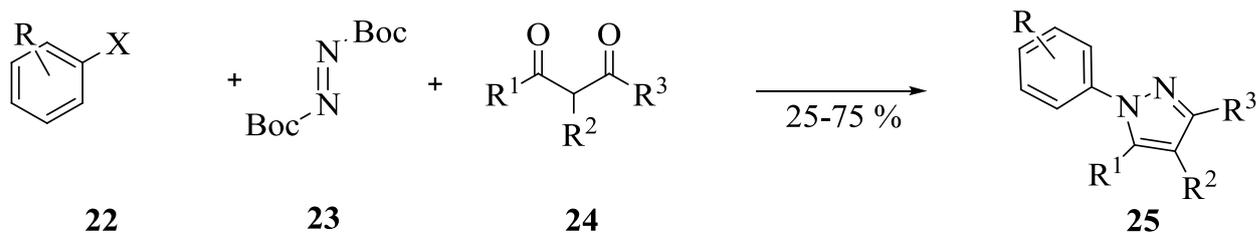
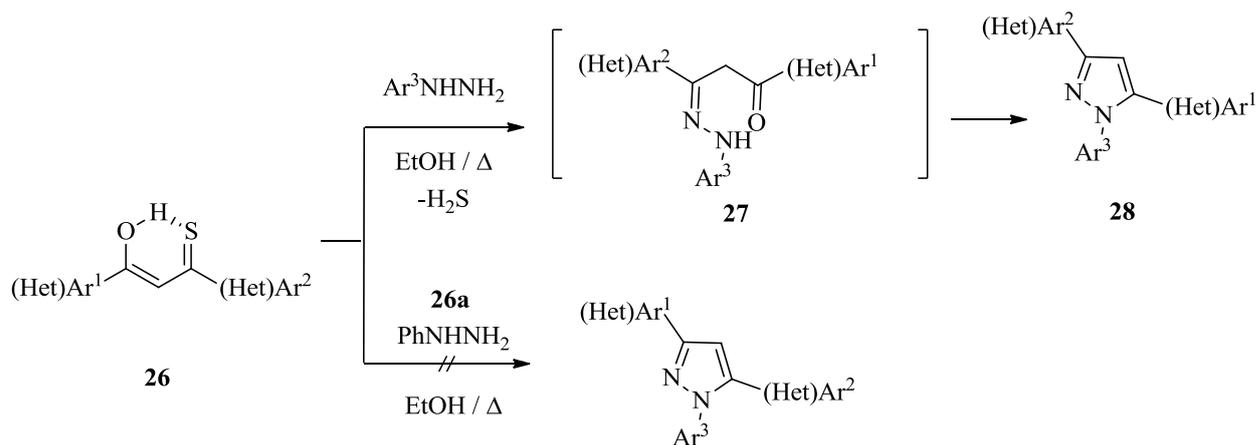


Схема 5

В работе [49] разработан подход к региоселективному синтезу *N*-замещенных пиразолов **28** путем взаимодействия арилгидразинов с 1,3-монотиодикетонами (Схема 6). Установлено, что первоначальная нуклеофильная атака более нуклеофильного NH₂ гидразина селективно направлена на тиокарбонильный углерод.



29a : Ar¹ = 4-ClC₆H₄; Ar², Ar³ = C₆H₅

Схема 6

Для синтеза изомерных структуре 28 пиразолов 29 предложен региоселективный подход путем использования метилтиопропенонов 30 в реакции с арилгидразинами (Схема 7).

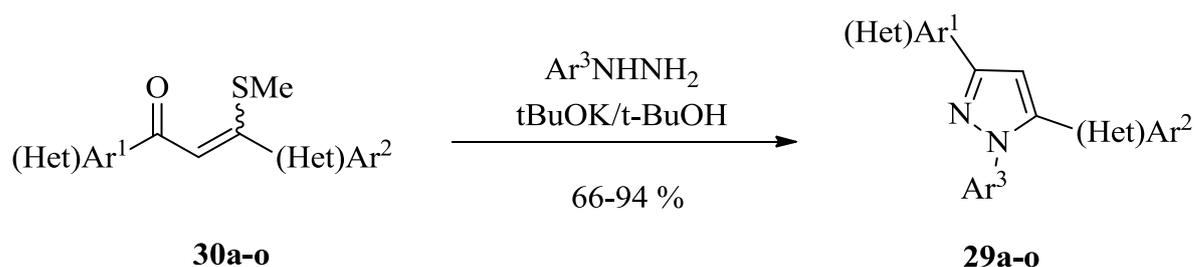


Схема 7

Реакция циклоконденсации между β -кетозэфирами и замещенными гидразинами в большинстве случаев протекает региоселективно с образованием *N*-замещенных пиразол-3-олов [50]. В работе [51] описано региоселективное взаимодействие фенилгидразина и ацетоуксусного эфира в присутствии катализатора оксида цинка (Схема 8).

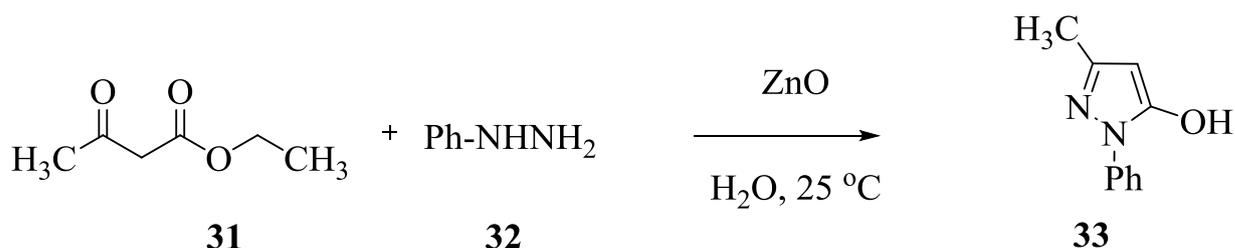


Схема 8

Неожиданное направление протекание реакции обнаружено в работе [46] при взаимодействии алифатических и ароматических гидразинов с 3-оксо-2-трифторметилкарбоксилатами. Карбоксильная группа в данном случае не подвергается нуклеофильной атаке гидразина, и реакция региоселективно протекает по карбонильной и трифторметильной группе (Схема 9) [46].

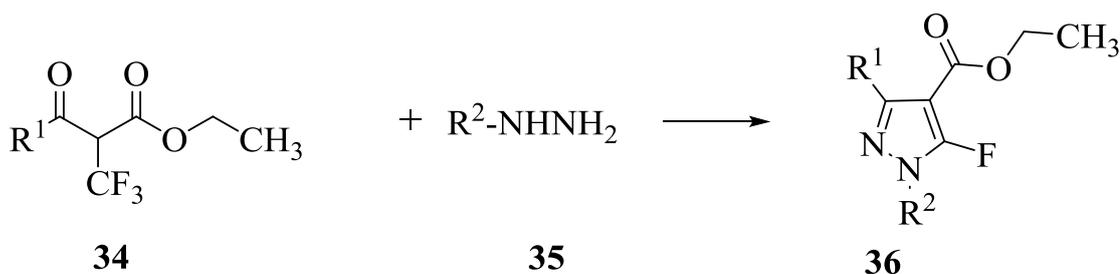


Схема 9

Ряд 4-замещенных 1*H*-пиразол-5-карбоксилатов получен из реакции циклоконденсации несимметричных аминодикетонов с гидрохлоридом *трет*-бутилгидразина или карбоксиметилгидразином региоспецифично и высоким выходом (схема 10) [52].

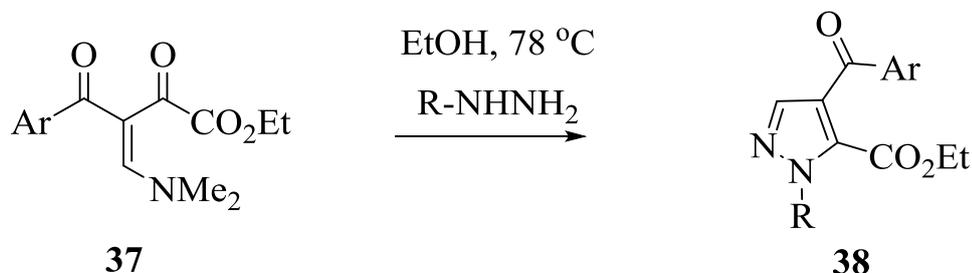


Схема 10

Циклоконденсация 2,4-дикетоэфиров 39 с замещенными гидразинами приводит к региоселективному образованию эфиров 1-замещенных пиразолкарбоновых кислот 40 (Схема 11) [53], [54]. Предположительно, механизм реакции включает первоначальную атаку более нуклеофильной NH₂ группы гидразинов на более электрофильный 2-карбонильный центр с последующей внутримолекулярной дегидратирующей циклизацией.

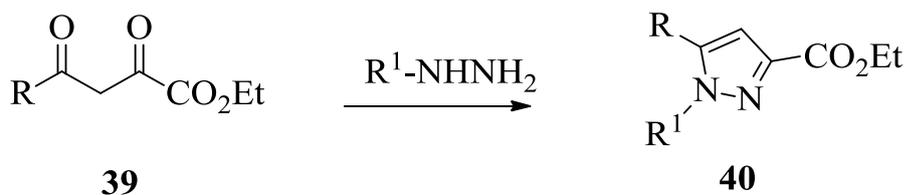


Схема 11

В то же время в работе [42] продукт реакции 2,4-дикетоэфиров **41** с фенилгидразином в присутствии серной кислоты идентифицирован как эквимольная смесь изомеров **42** и **43** с выходом 91 % (Схема 12).

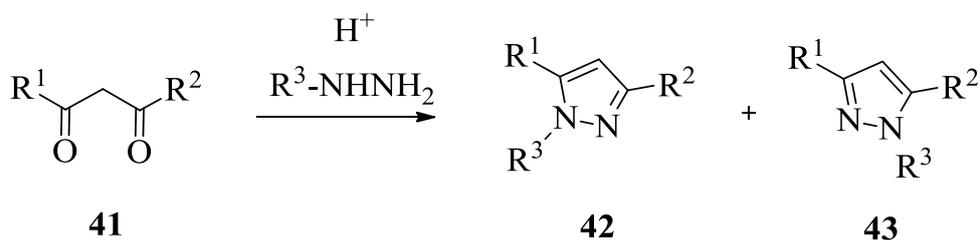


Схема 12

Конденсация 2,4-дикетоэфиров с аминсульфонилфенил гидразин гидрохлоридом в кипящем этаноле приводит к смеси эфиров 1,5-диарилпиразолкарбоновых кислот **45** и 1,3-диарилпиразолкарбоновых кислот **46** в соотношении 90 %: 10 % соответственно (Схема 13) [55].

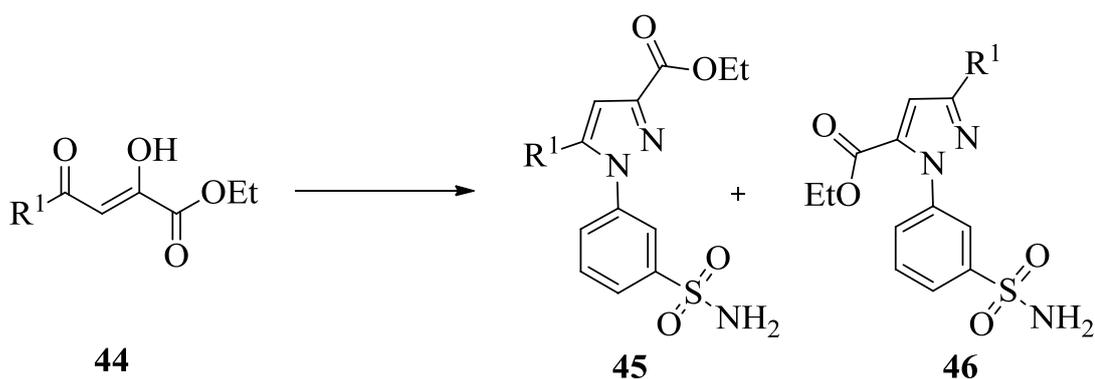


Схема 13

Авторы статьи [56] описали синтез 4-замещенных 1,5-диарил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов **47** из литиевых солей дикетоэфиров **48** и арилгидразинов. В

качестве побочного продукта реакции установлено образование *N*-арилгидразона **49** с выходами 24-31%.

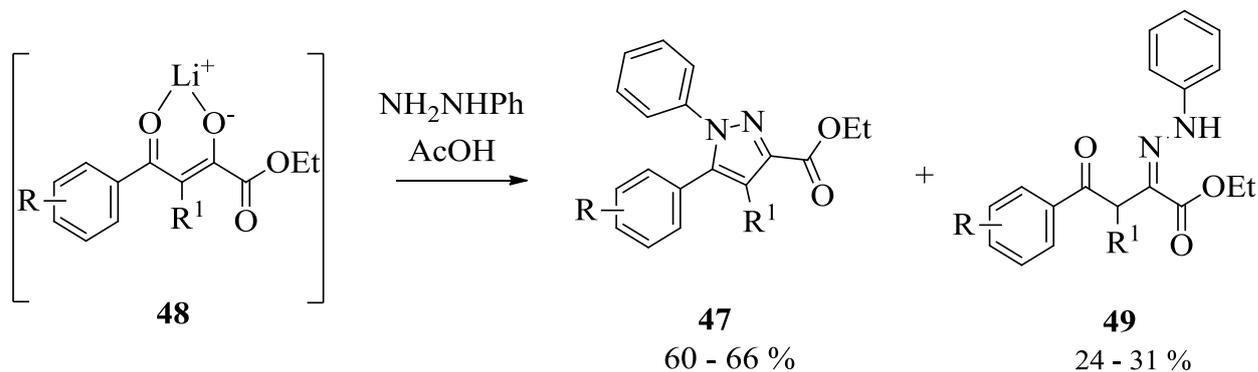


Схема 14

Разработан метод синтеза замещенных 1*H*-пиразол-5-карбоксилатов **51**, основанный на взаимодействии 4-арил-2,4-дикетоэфиров **50** и арилгидразинов гидрохлоридов (Схема 15). Более активную 2-карбонильную группу блокировали гидрохлоридом метоксиамин с получением 2-метоксииминовых полупродуктов **52**. После этого атака арилгидразинов протекала по 4-карбонильной группе. Последующая элиминация метоксиамин и циклизация при длительном кипячении в этаноле приводила к целевым 1*H*-пиразол-5-карбоксилатам **51** [57].

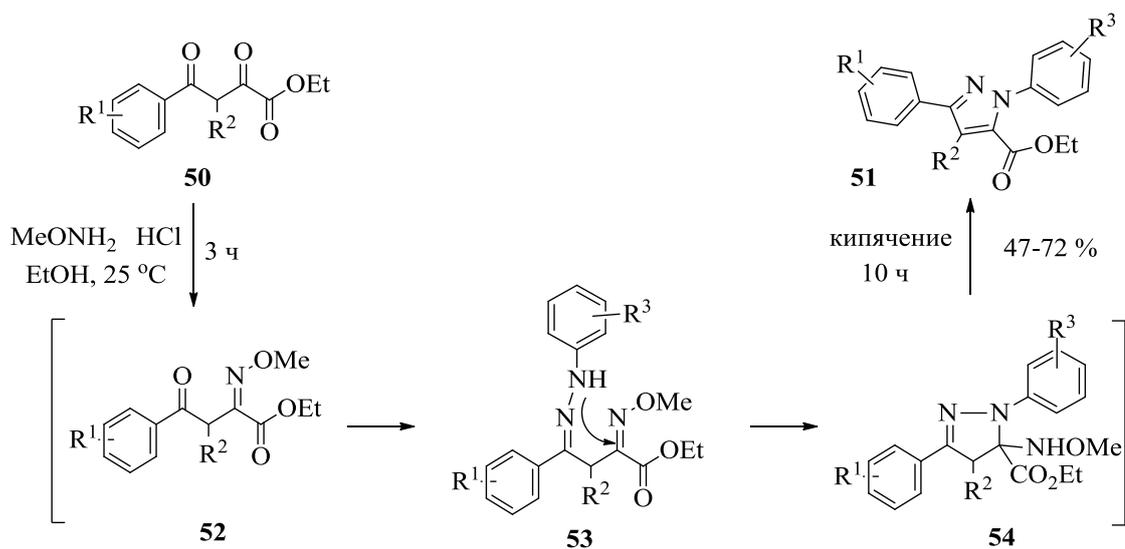


Схема 15

Персон и Нилсон разработали новый эффективный способ получения пиразол-3-карбоксилатов из амидов Вайнреба **55**, этилпропиноата **56** и гидразинов

(Схема 16) [58]. Амиды Вайнреба реагируют с ацетилидом натрия в растворе ТГФ с образованием (*E*)- β -этоксикарбонил-*N*-метокси-*N*-метил- β -енамина **57**, который при взаимодействии с метил- и фенилгидразинами под действием микроволнового излучения региоселективно приводит к образованию пиразолов **58**.

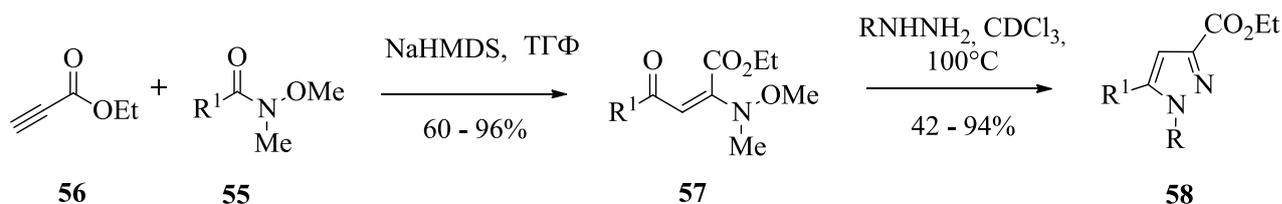


Схема 16

Ацетиленкетоны при взаимодействии с гидразином приводят к образованию смеси региоизомеров. Например, описано взаимодействие диацетилен кетона с фенилгидразином, приводящее к образованию смеси пиразолов **60** и **61** (Схема 17). [59]

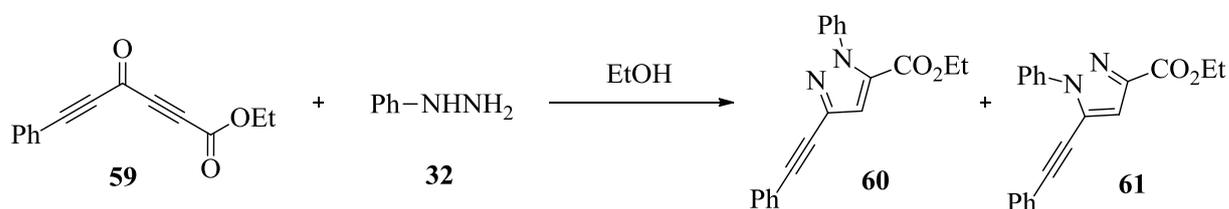


Схема 17

В работе [60] представлено описание факторов, влияющих на региоселективность процесса циклоконденсации гидразинов с ацетиленовыми кетонами. В результате реакции образуется смесь изомеров, при этом взаимодействие с метилгидразином приводит к смеси продуктов **63** и **64** в соотношении от 93:7 до 97:3, а взаимодействие с арилгидразинами к смеси продуктов **63** и **64** в соотношении от 13:87 до 1:99 (Схема 18). Такой результат объясняется тем, что азот, связанный с метильной группой гораздо более нуклеофилен и будет реагировать путем присоединения по Михаэлю к тройной связи ацетиленового кетона с последующим внутримолекулярным образованием

имина. В случае гидразина, замещенного арильной группой, первичный амин является наиболее нуклеофильным и будет реагировать с тройной связью с последующей атакой вторичного амина на карбонил.

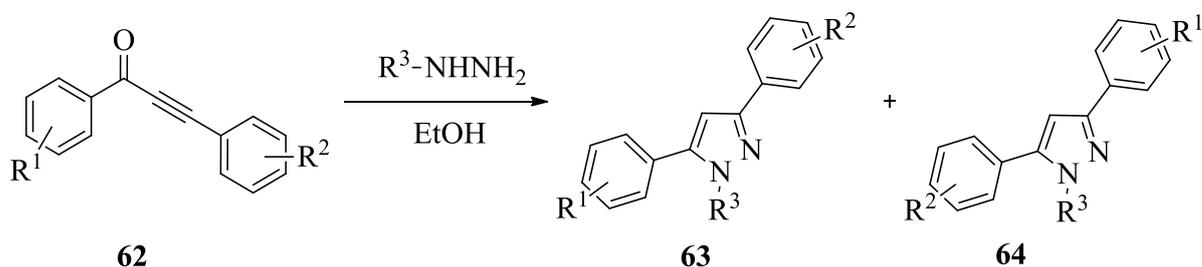


Схема 18

Взаимодействие гидразинов с винилкетонами чаще протекает с высокой региоселективностью, однако в результате конденсации образуются пиразолины, которые требуется окислить для получения соответствующих пиразолов. В работе [61] описана *one-pot* циклоконденсация и последующая окислительная ароматизация винилкетонов **65** с *para*-(4-(трет-бутил)фенил)гидразином **66** в присутствии трифлата меди и 1-бутил-3-метилимидазолия гексафторфосфата с образованием пиразола **68**.

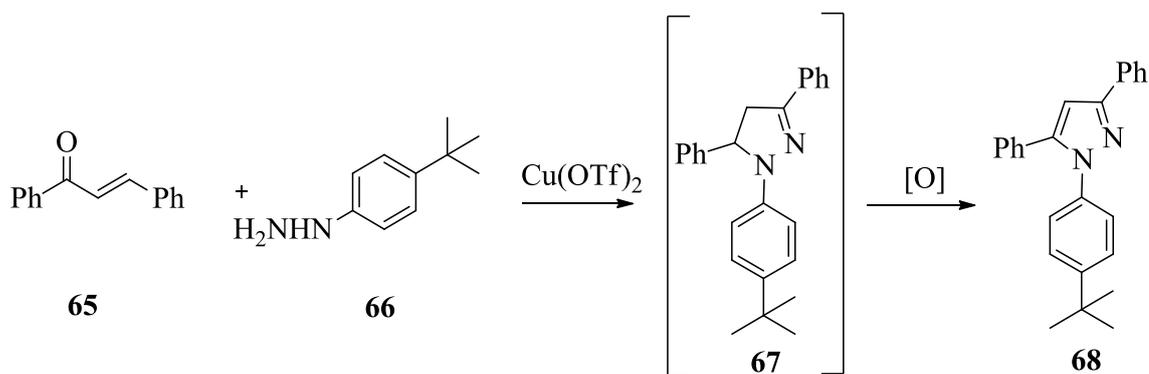


Схема 19

Предложено использование перекиси водорода для образования эпоксидов **70** из β -арилхалконов **69**, которые при взаимодействии с гидразином приводят к образованию гидропиразолинов **71** (Схема 20). Путем их термической дегидратации в уксусной кислоте получали пиразолы **72** с выходом 71-83 % [62].

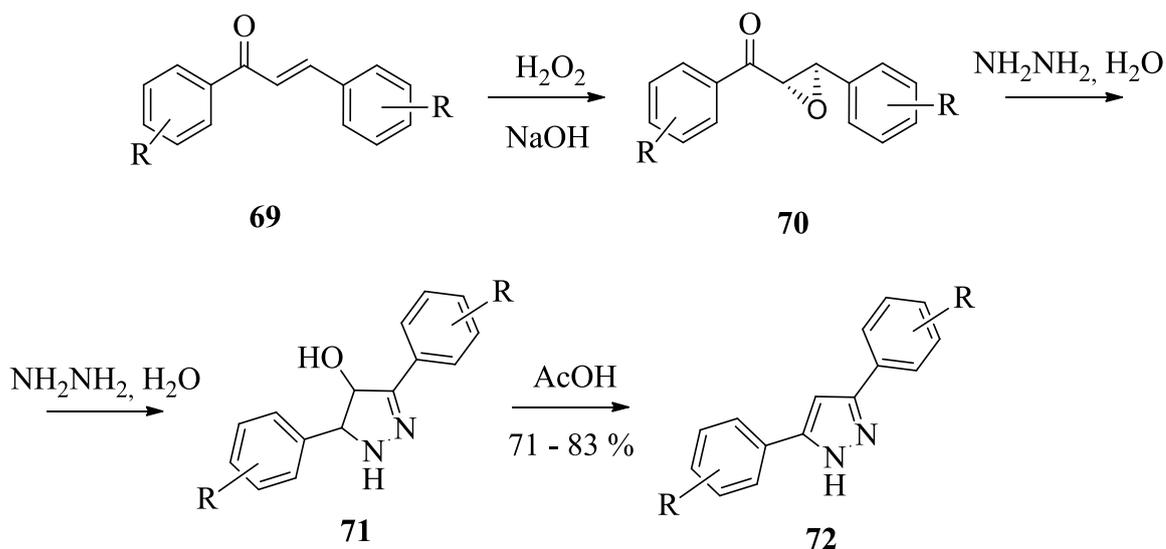


Схема 20

Региоселективный синтез несимметричных 1,3,5-триарил-замещенных пиразолов описан в работе [63]. Для окисления пиразолинов **74** в пиразолы **75** предложено использование оксида марганца или 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона DDQ (Схема 21). В качестве окислителя для синтеза пиразолов из пиразолинов описано использование иода [64].

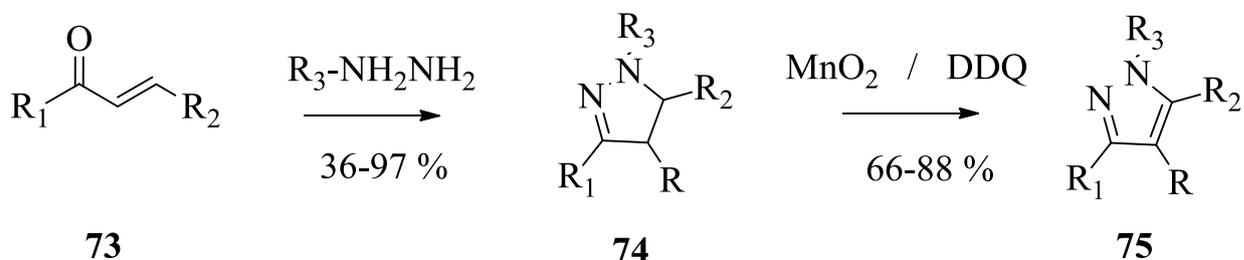


Схема 21

Для синтеза из винилкетонов альтернативных региоизомеров **79** в работе [65] предложено проведение реакции с гидразином в присутствии 2 молярных процентов $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при облучении голубым светодиодом мощностью 3 Вт на воздухе (Схема 22). Воздух в данном случае выступает окислителем, а нетипичное протекание реакции объясняется окислением гидразина до соответствующего диазена **77**, с последующим его присоединением к винилкетону, который является типичным акцептором Михаэля.

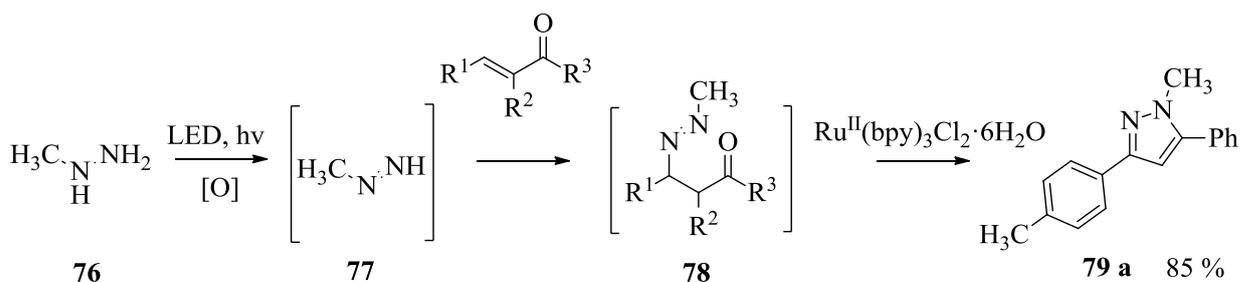


Схема 22

Винилкетоны, которые содержат уходящую группу при двойной связи, при взаимодействии с гидразинами так же образуют пиразолины, которые при удалении уходящей группы превращаются в пиразолы. В работе [66] изучена региоселективность реакции замещенных β -аминоенонов **80** с гидразинами (Схема 23). Соотношение образующихся изомеров **81** и **82** зависит от структуры заместителя R в исходных аминоенонах **80** - чем меньше заместители при β -положении двойной связи, тем выше селективность образования пиразолов **81**. Увеличение размера заместителя приводило к падению селективности либо к увеличению региоселективности образования пиразолов **82**.

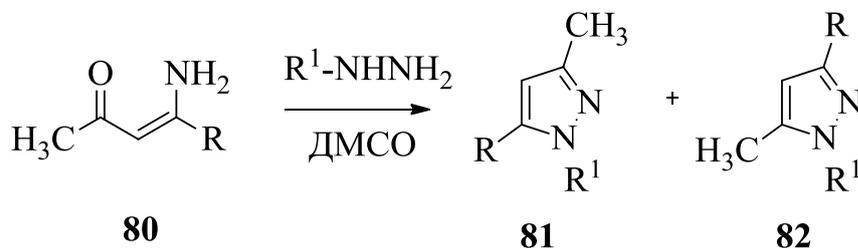


Схема 23

При взаимодействии α -оксокетен-*O,N*-ацеталей **83** с гидразином в присутствии монтмориллонита К-10 при воздействии ультразвука происходит образование 3-аминопиразолов **84** (Схема 24) [67].

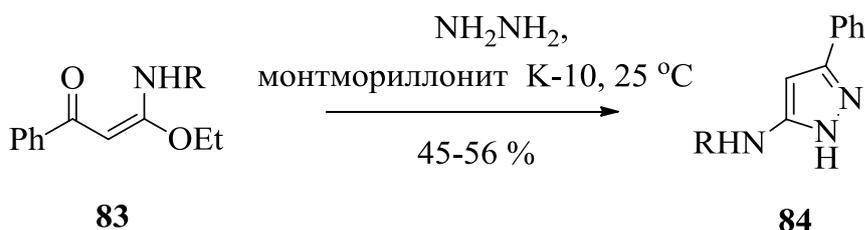


Схема 24

Пиразол-5-карбоксилаты могут быть получены *one-pot* методом синтеза из метиленкарбонильных соединений и этилдиазоацетата с использованием 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена в качестве основания и ацетонитрила в качестве растворителя с высокой региоселективностью и хорошими выходами (Схема 27) [69]. Установлено, что реакция протекает путем 1,3-диполярного циклоприсоединения с последующим отщеплением воды от полупродукта **90**.

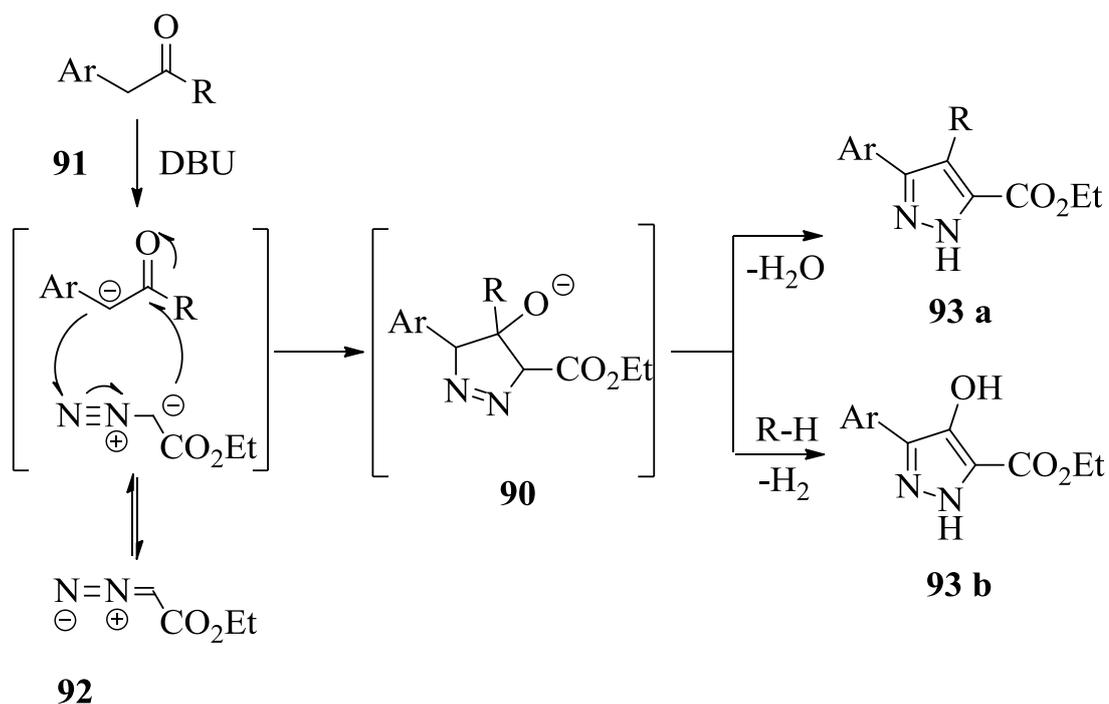


Схема 27

Эффективный синтез 1,3,5-тризамещенных пиразолов из *N*-алкилированных тозилгидразонов и терминальных алкинов позволяет получить широкий спектр субстратов с высокой региоселективностью (Схема 28) [70].

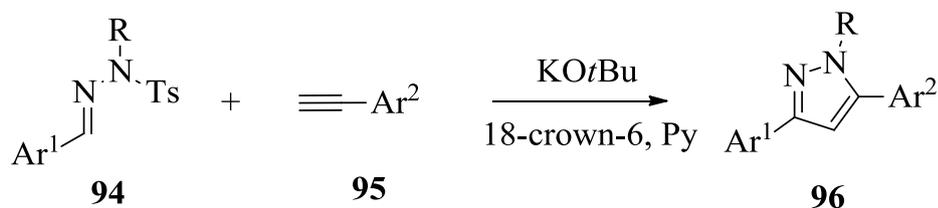


Схема 28

В 1979 году Снайдер и его коллеги [71] заметили, что фенилгидразоны вступали в реакцию с транс- β -нитростиролом, образуя 4-нитропиразолы.

Реакция циклоприсоединения нитроолефинов к *N*-монозамещенным гидразонам с образованием пиразолов была описана Денгом и Мани [72]. В работе [72] описан региоселективный синтез 1,3,4,5-замещенных пиразолов **100** с выходом от 26 до 92 %. В этом подходе циклоконденсация осуществляется с использованием сильного основания, такого как *t*-BuOK (Схема 29).

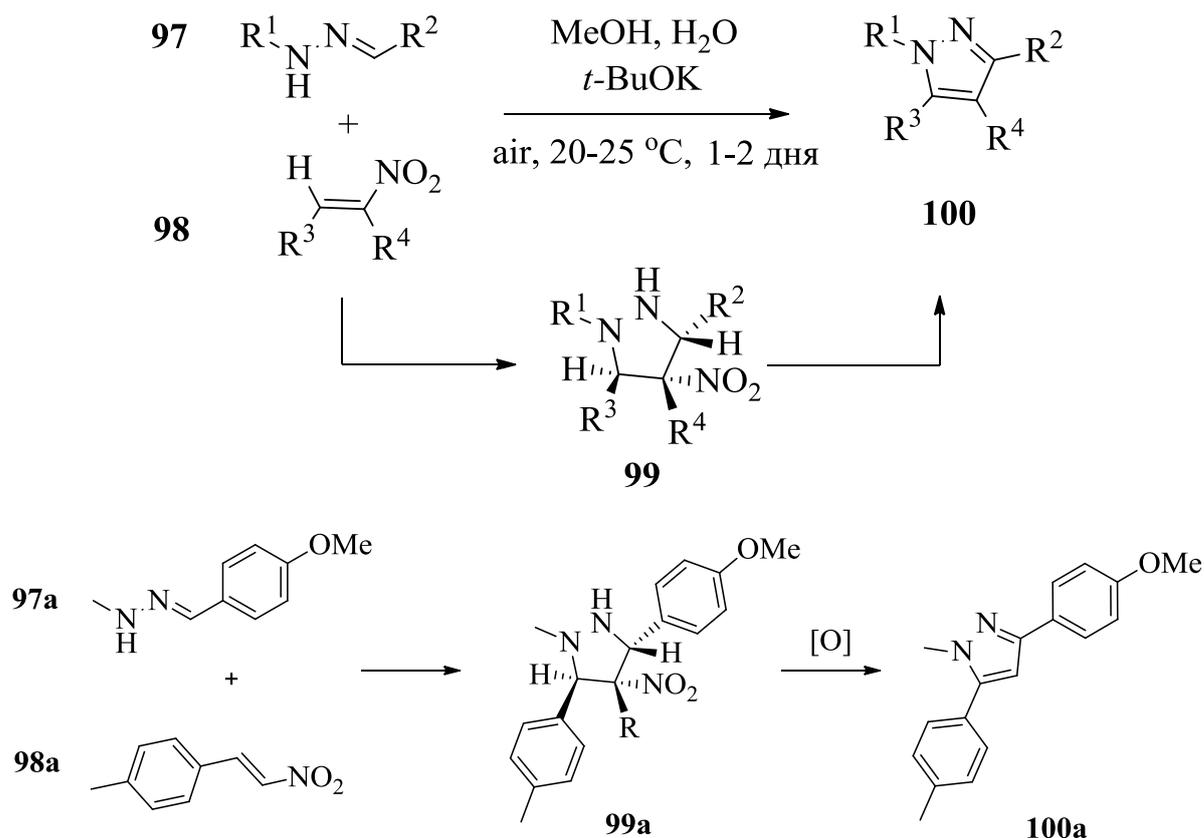


Схема 29

Для синтеза аминопиразолов предложено проведение циклоприсоединения изоцианидов к замещенным гидразонам **101** (Схема 30). [73]

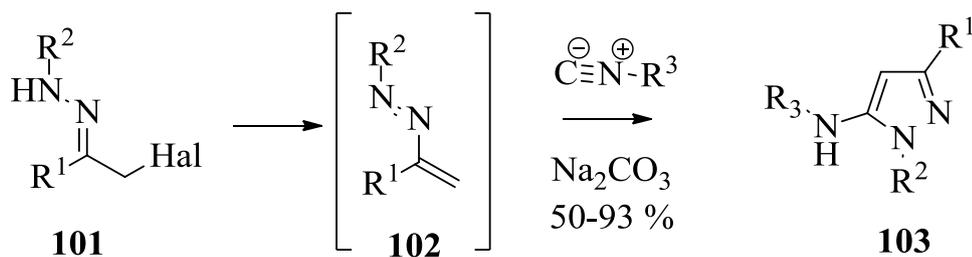


Схема 30

В работе [74, 75] сообщается о синтезе этил-4-формил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов **105** из замещенных гидразонов **104** (Схема 31), которые в присутствии хлорокиси фосфора образуют *in situ* соответствующие нитрилимины.

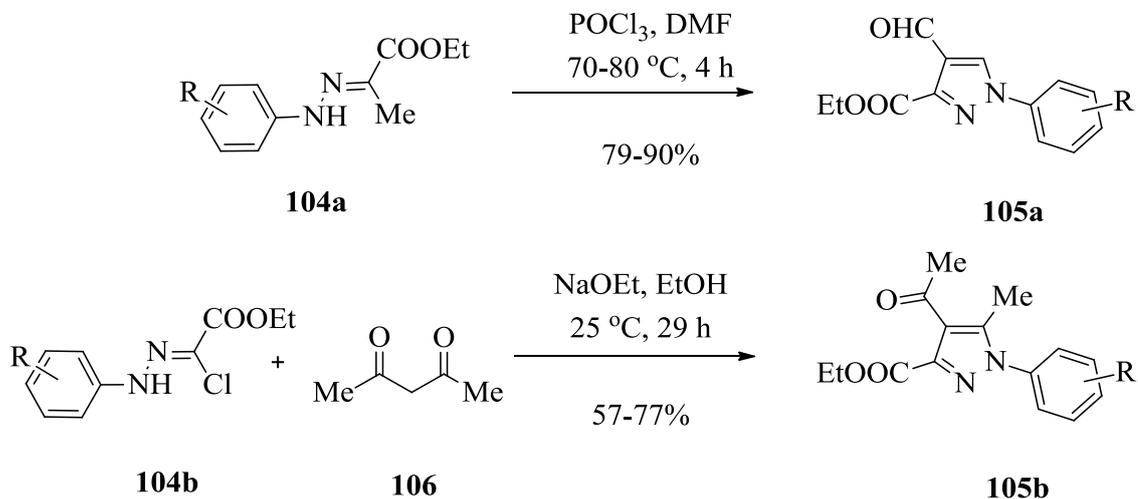


Схема 31

One-pot синтез широкого ряда 1,4-пиразолов из сиднонов при их взаимодействии с алифатическими алкинами в присутствии каталитических количеств сульфата меди разработан в работе [76]. (Схема 32)

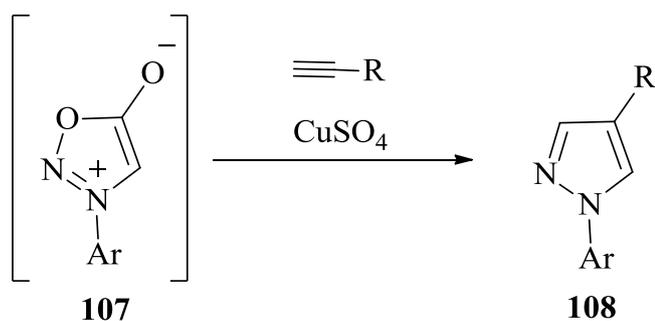


Схема 32

1.2. Методы синтеза хиноксалинового цикла

1.2.1. Методы синтеза хиноксалинового цикла реакциями конденсации

Конденсация *орто*-фенилендиаминов **109** с арил- или алкилзамещенными 1,2-дикарбонильными соединениями **110** в присутствии в качестве катализаторов кислот Льюиса или кислот Бренстеда является одним из наиболее используемых методов синтеза хиноксалинов **111** (Схема 33). Использование кислот Льюиса или кислот Бренстеда связано с активацией карбониллов, которые облегчают нуклеофильное присоединение с последующей реакцией циклоконденсации. В качестве катализаторов описано применение водного раствора HF (в том числе в качестве растворителя) [77], сульфаминовой кислоты в метаноле [78], иода в ДМСО [79] или ацетонитриле [80], сульфата меди, иммобилизованный на силикагель 1-(2-(сульфокси)этил)пиридин-1-иум хлорид [81] в этаноле.

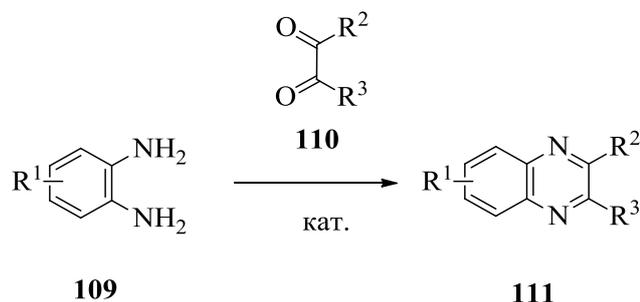


Схема 33

При кипячении смеси эквимольных количеств замещенных *орто*-фенилендиаминов **109** и *α*-кетозэфиров **110a** в этаноле в течение 2 – 48 часов образуется смесь региоизомерных хиноксалинонов **111a** и **111b** (Схема 34) [82].

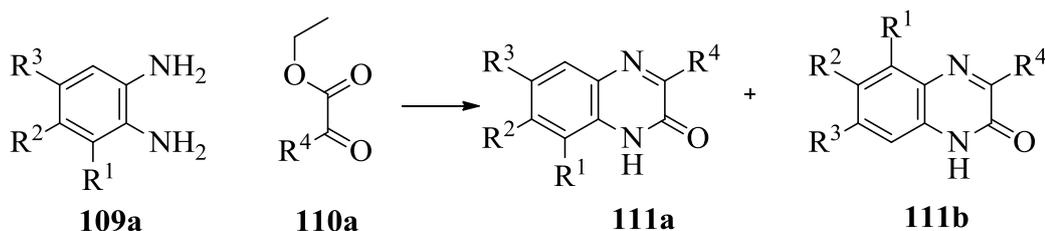


Схема 34

Еще одним способом синтеза хиноксалинов является окислительная конденсация гидроксикетонов **112** с фенилендиаминами. В работе [83] в качестве катализатора этого процесса предложена смесь алюминия с фторидом калия при 70-80 °С без растворителя (Схема 35). Для окисления гидроксигруппы используется кислород воздуха. Использование катализатора Al-KF позволяет так же синтезировать хиноксалины на основе фенилендиаминов и α -бромкетонов при комнатной температуре.

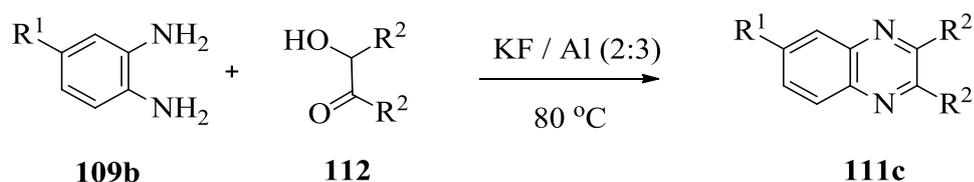


Схема 35

Окислительная конденсация *ortho*-фенилендиаминов с гликолями **113** приводит к образованию хиноксалинов в присутствии воздуха в качестве окислителя. Катализатором *in situ* окисления гликолей до 1,2-дикетонов предложено использование золота, нанесенного на nano частицы оксида церия (Схема 36) [84].

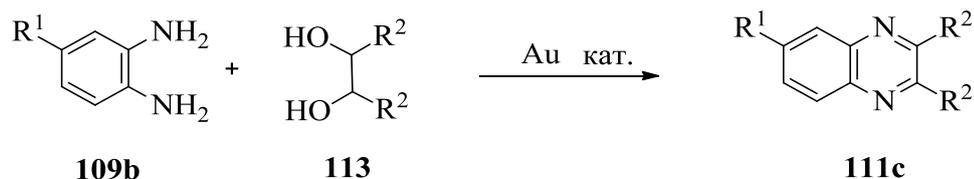


Схема 36

В работе [85] разработан *one-pot* метод окислительно-восстановительной конденсации *ortho*-нитроанилина с α -гидроксикетонами с использованием в качестве катализатора оксида графена (OG). Процесс представляет собой тандемный синтез, состоящий из восстановления нитроанилина **114** гидразином, где оксид графена является и проводником электронов и адсорбентом, окисления α -гидроксикетона до соответствующего 1,2-дикарбонильного соединения, где

оксид графена выступает катализатором окисления, и конденсации образующихся *in situ* орто-фенилендиамина и 1,2-дикарбонильного соединения в хиноксалин (Схема 37).

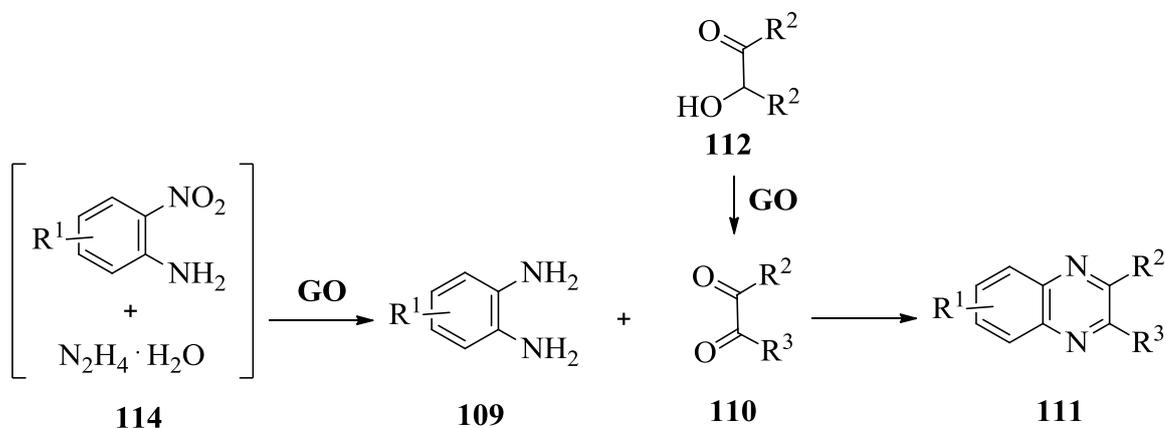


Схема 37

Синтетический подход к получению хиноксалинов на основе орто-галокарбоновых кислот основывается на реакции Шмитда, где ключевым этапом процесса является превращение карбоновой кислоты в амин путем вытеснения азота. В работе [86] описан метод *one-pot* многокомпонентного синтеза хиноксалинов на основе 2-йодбензойной кислоты **115** и азида натрия в присутствии медь-органических катализаторов по реакции Шмитда с последующими реакциями нуклеофильного замещения и циклоконденсации с 1,2-дикарбонильными соединениями с выходом 65–70 % (Схема 38). Механизм реакции основан на образовании по реакции Шмитда орто-фенилендиамина и его взаимодействии с 1,2-дикетоном **110b** с получением хиноксалина **117**.

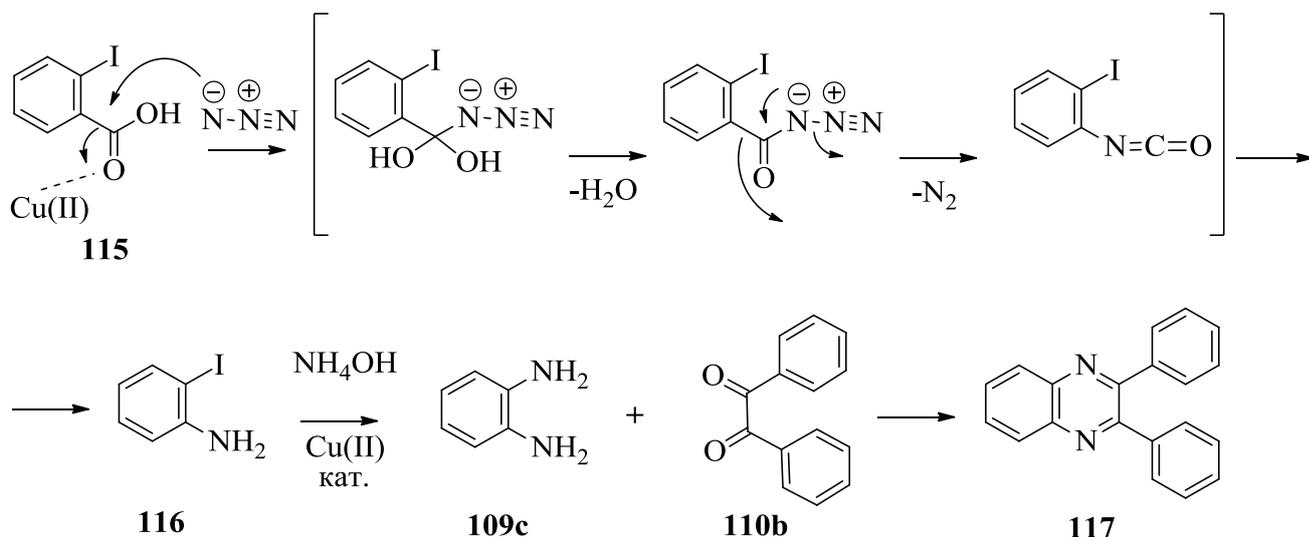


Схема 38

Реакции 2-броманилинов с α -аминокислотами в присутствии каталитических количеств CuCl (5 мол.%), 1,2-димилэтилендиамина (40 мол.%), и K_3PO_4 (2 экв.) обеспечивали синтез замещенных хиноксалинонов **120** и хиноксалинонов **123** на их основе с высокими выходами (Схема 39). [87]

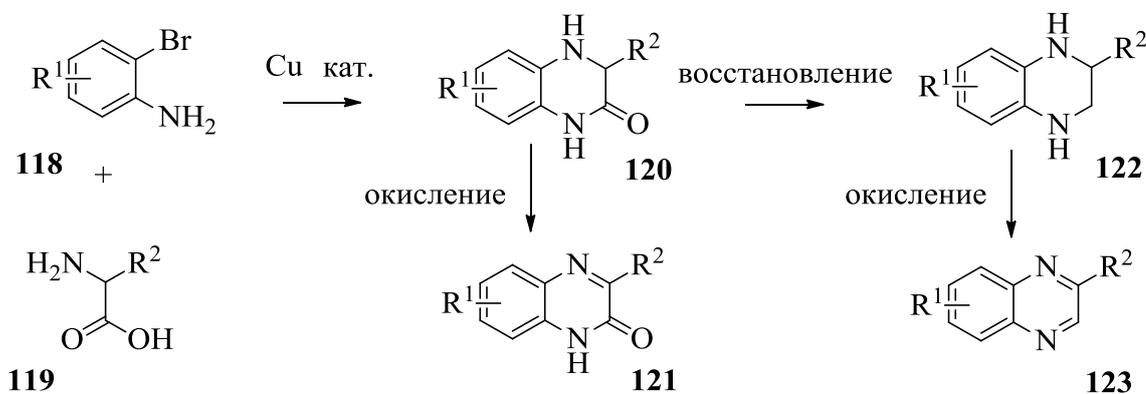


Схема 39

1.3. Методы синтеза пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов

В литературе известно ограниченное количество работ, связанное с синтезом пиразолохиноксалинов, что является подтверждением актуальности новых исследований в этой области.

Пиразоло[1,5-*a*]хиноксалины **125** были обнаружены в качестве минорного побочного продукта фотодеструкции азидов **124** (Схема 40). [88, 89] Под воздействием на хиноксалин **125** смеси уксусной кислоты и 35 % перекиси водорода при 60 °С в течение 15 часов, он трансформируется в хиноксалинон **126**.

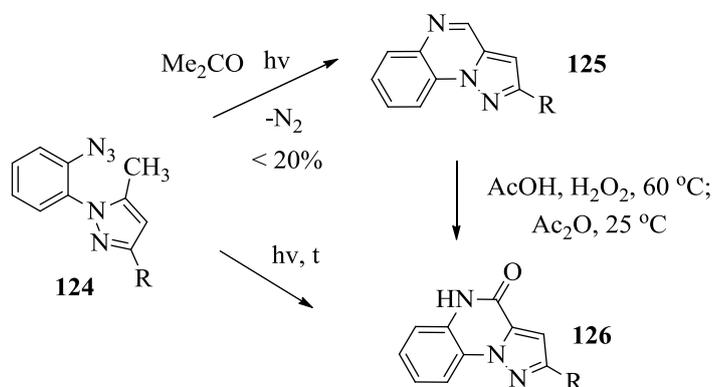


Схема 40

В работе [88] описано взаимодействие полиядерного конденсированного соединения **127** с диметилацетилендикарбоксилатом **128** (Схема 41). В апротонном растворителе основным продуктом реакции является метил-4,5-дигидро-2-метил-4-оксопиразоло-[2,3-*a*]хиноксалин-3-карбоксилат **129**, в качестве побочных продуктов в небольших количествах образуются соединения **130**, **131** и **132**.

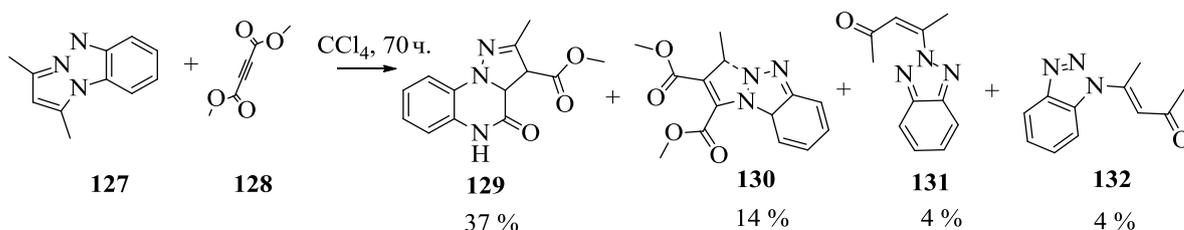


Схема 41

В 2009 году авторы статьи [90] синтезировали ряд пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **137** из оксимов арилоксиметилхиноксалина **136** в присутствии уксусного ангидрида с помощью реакции на основе [3,5]-сигматропной перегруппировки (Схема 42).

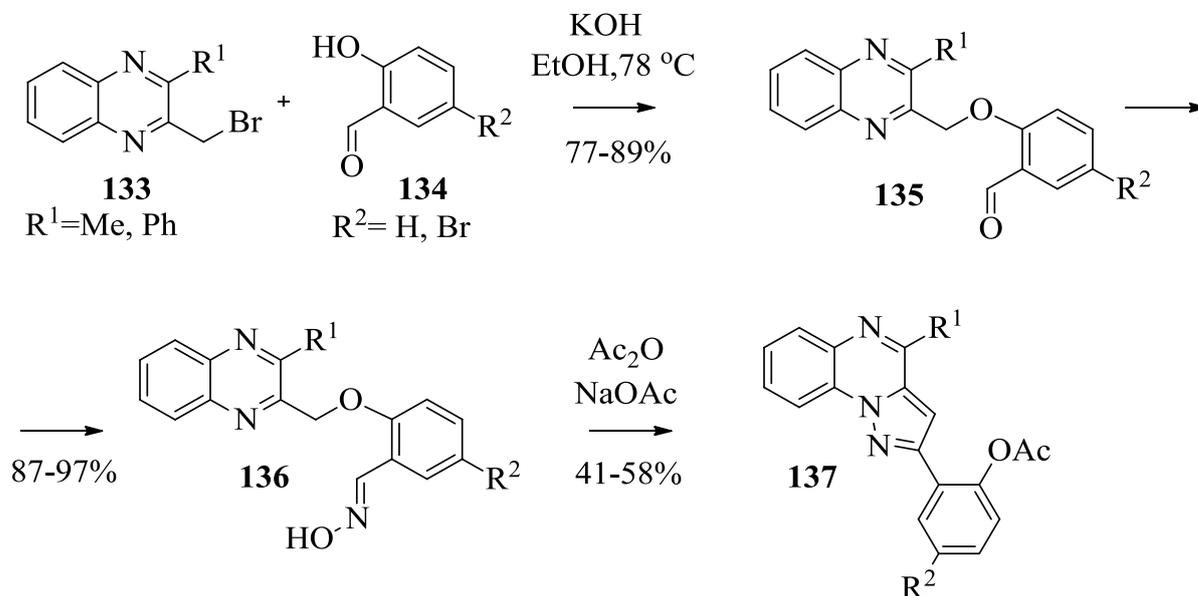


Схема 42

Обработка оксимов **136** избытком уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия в качестве основания при высоких температурах давала пиразоло [1,5-*a*]хиноксалины **137** с умеренным выходом.

Предположительно, что связь С-О в исходных соединениях **138** разрывается в пользу вновь образованной связи N-N, причем движущей силой является ароматизация пиразольного кольца. На первом этапе вероятно ацетилирование до ацетилоксимов **138**. Полученные енамины **139** подвергаются внутримолекулярному винилогическому присоединению Михаэля к активированному енону, регенерируя ароматический фенолят **140**. Наконец, таутомеризация и отщепление уксусной кислоты дает фенолы **141**, которые реагируют с уксусным ангидридом **137**.

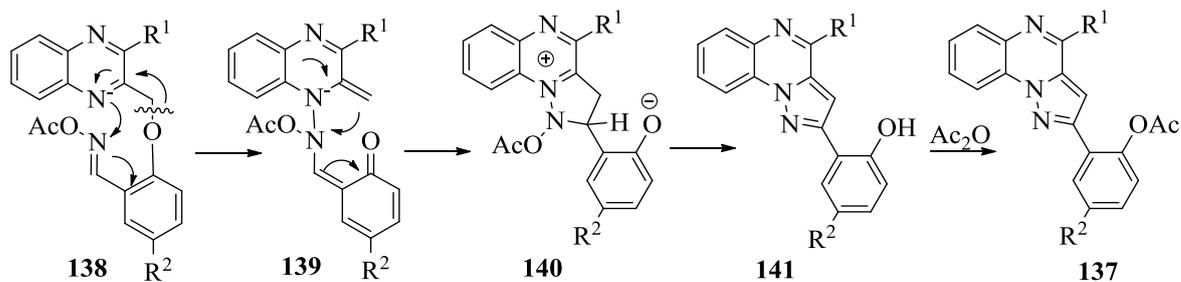


Схема 43

В 2013 году разработана методика двухстадийного синтеза *N*-оксидов пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **144** с высокими выходами из 2-метилтиозамещенных 1,4-дионов **142** и замещенных *o*-фенилендиаминов **109a**, (Схема 44) [91].

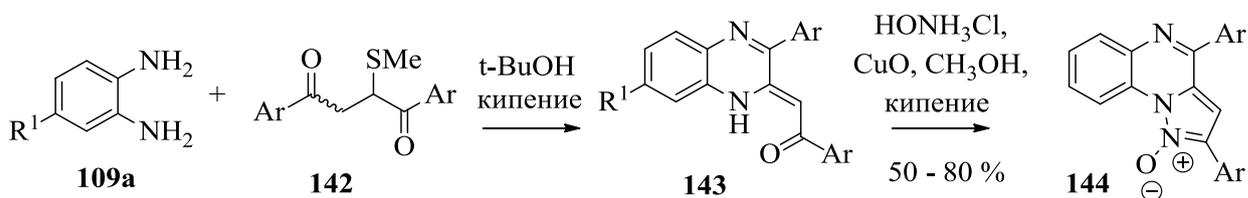


Схема 44

Авторы работы [92] описывают превращение 1-(2-нитрофенил)-3,5-ди-(2-тиенил)пиразола **145** в 1,3-ди-(2-тиенил)-пиразоло[1,2-*a*]бензотриазол **146** (14%) путем восстановительной циклизации (Схема 45). Неожиданным побочным продуктом реакции является 2-(2-тиенил)пиразоло[1,5-*a*]пирроло[2,1-*c*]хиноксалин **147** с выходом 27 %.

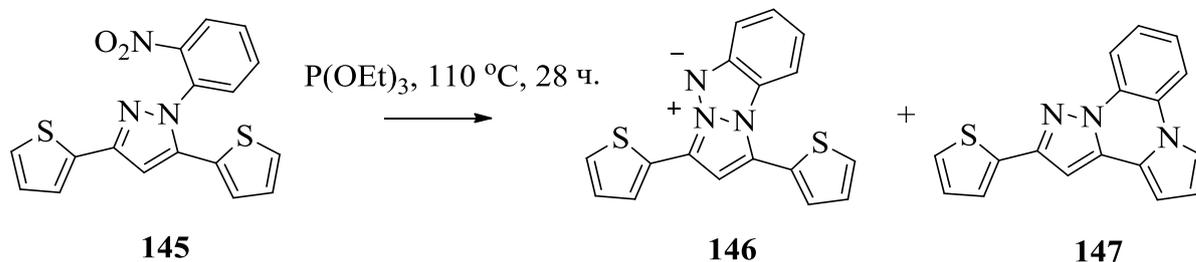


Схема 45

Интересным способом получения *NH*-производных пиразолхиноксалинового цикла является разработанная в работе [93] технология получения *N*-

незамещенных 2-хинолинонов (Схема 46). Для лактамизации используется диоксид углерода в присутствии катализаторов.

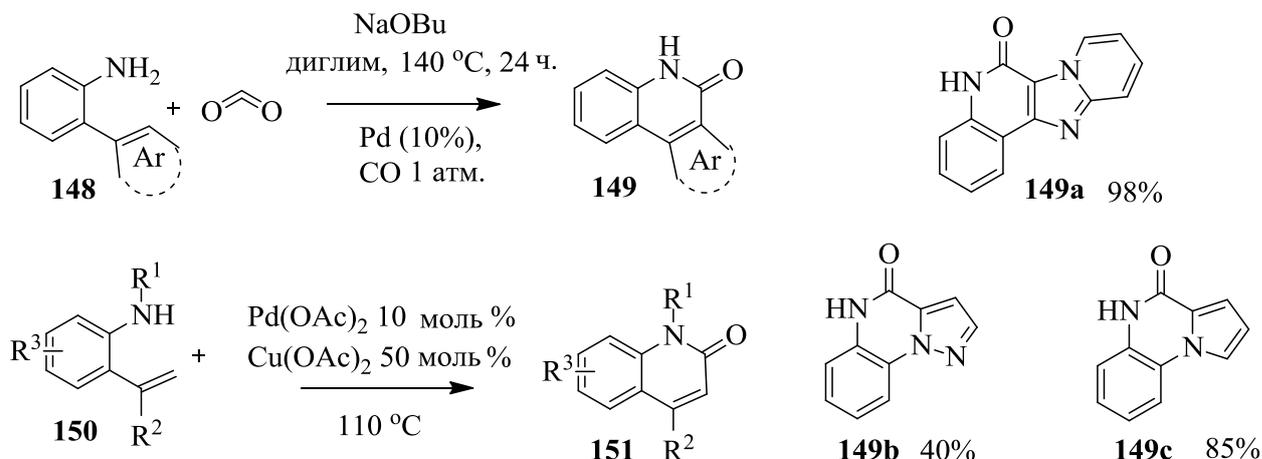


Схема 46

Метод, описанный в работе [94], позволяет получать *N*-алкил замещенные пиролохиноксалины с выходом 34-79 % (Схема 47). На первой стадии процесса (1,1,1-трихлор-4-метоксиалкен-2-оны) **153** вводили в реакцию циклоконденсации с арилгидразинами в этаноле при 78 °С для получения *орто*-хлорфенилпиразолов **154**. Дальнейшее взаимодействие соединений **154** с первичными алкиламинами в присутствии третбутилата натрия в качестве основания проводили в толуоле при 110 °С в течение 20 часов.

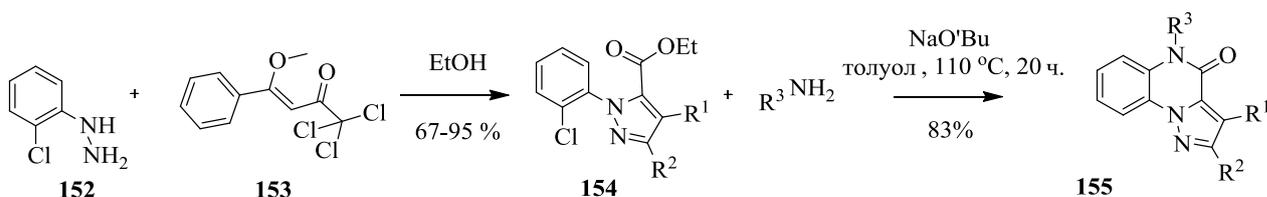


Схема 47

Ключевыми этапами синтеза 5,6-конденсированной кольцевой системы являются образование амидного интермедиата **157** с последующей внутримолекулярной реакцией *N*-арилрования через нуклеофильное замещение (Схема 48).

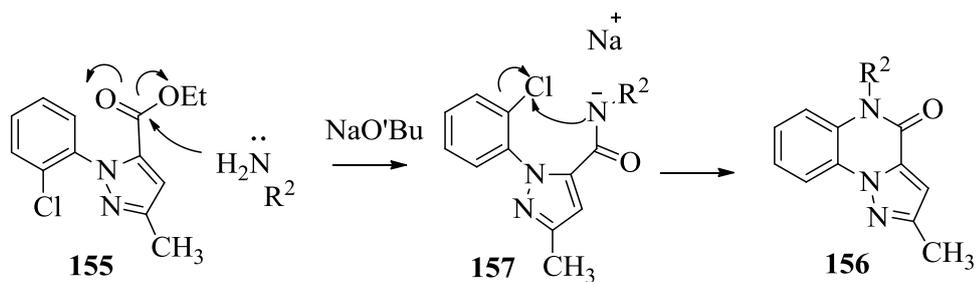


Схема 48

В патенте [95] описано получение *N*-замещенных пиразолхиноксалинонов с выходом до 93 % из бензотриазола **158** и алкина **159** при комнатной температуре в ДМФА с добавлением карбоната калия (Схема 49).

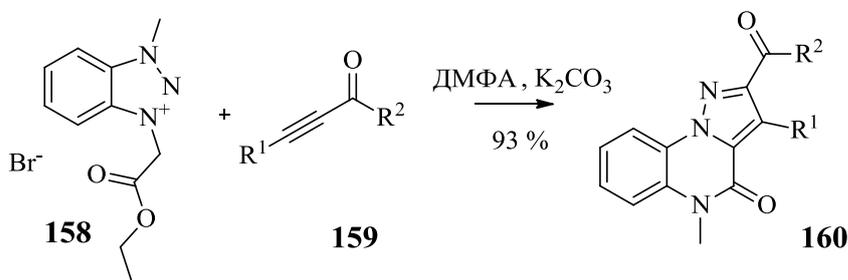


Схема 49

Описан комбинаторный путь синтеза, приводящий к получению пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинонов [96]. Использование 2-фторанилина и *1H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в реакции Уги с последующим нуклеофильным ароматическим замещением позволяет получать пиразоло-[1,5-*a*]хиноксалины **166** с хорошими выходами и большим структурным разнообразием (Схема 50). В четырехкомпонентной реакции амин **161**, альдегид **162**, карбоновая кислота **163** и изоцианид **164** взаимодействуют одновременно, образуя карбоксамидные интермедиаты **165**, с последующей внутримолекулярной циклизацией до пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинонов.

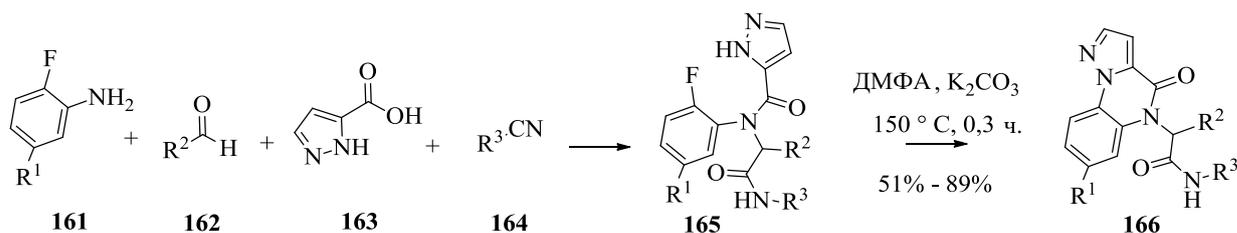
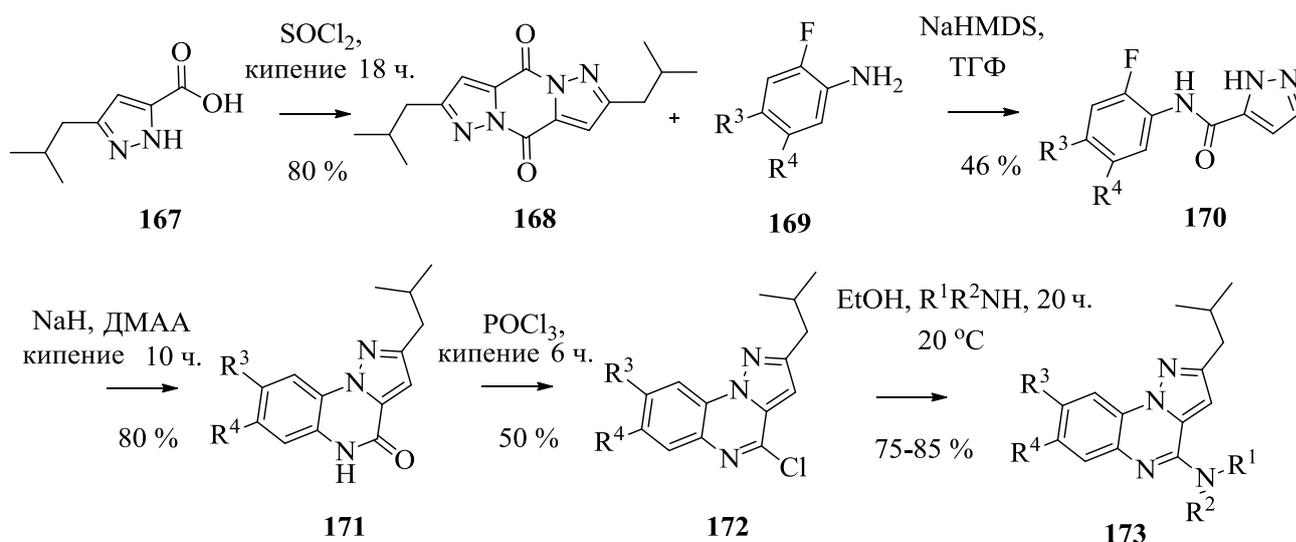
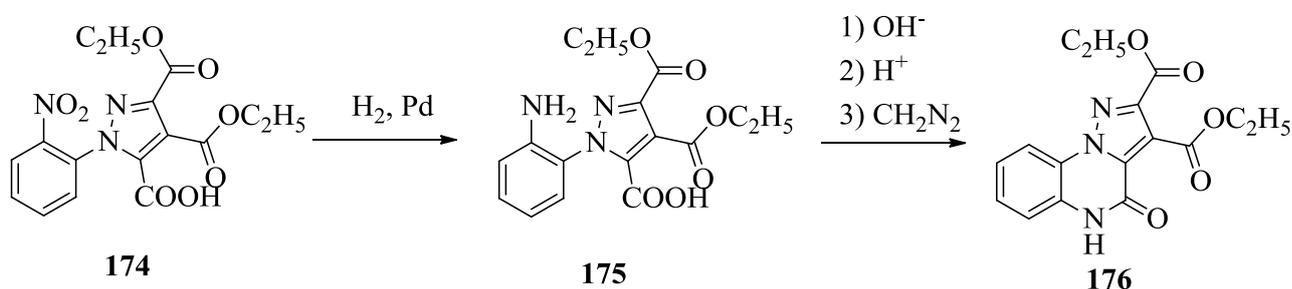


Схема 50

В работе [4] разработан многостадийный метод синтеза производных *1H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалина по схеме 51. Димер карбонилпиразола **168** был получен в результате бимолекулярной конденсации 5-изобутил-2*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты, в присутствии тионилхлорида. При взаимодействии соединения **168** с замещенными 2-фтор-анилинами получали интермедиат **170** с выходом 46%, в результате внутримолекулярной циклизации которого в присутствии сильных оснований образуется пиразолохиноксалиновый цикл.



В работе [97] описан синтез пиразолохиноксалинонов **176** в результате внутримолекулярного ацилирования аминокислоты **175** (Схема 52).



Такой же подход на основе внутримолекулярного ацилирования ароматической аминокислоты для синтеза пиразолохиноксалинонов предложен в работе [98] (Схема 53).

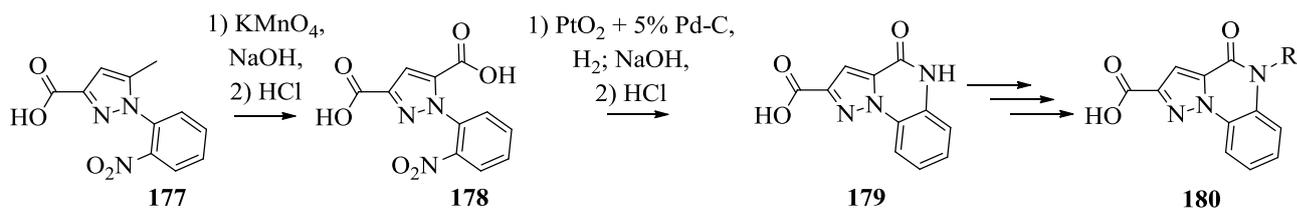


Схема 53

В патенте [8] заявлен синтез пиразолохиноксалинонов из соединения **181** в результате *in situ* восстановления водородом на палладиевом катализаторе и последующей нуклеофильной атаки аминогруппы на метилкарбоксилатную группу (Схема 54).

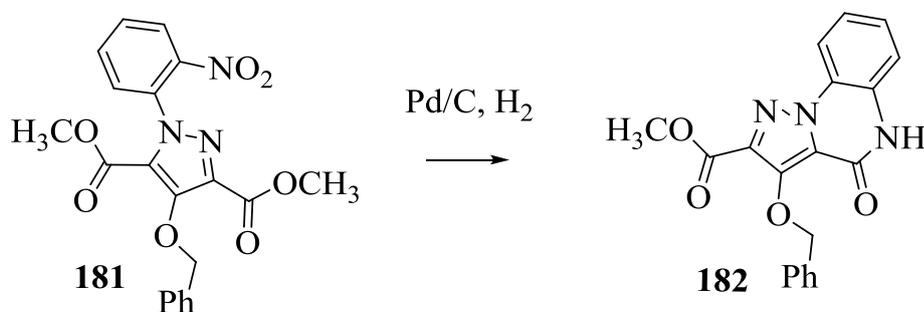


Схема 54

В работе [99] изучено применение различных реагентов для синтеза производных пиразол[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов **186**, таких как замещенных пиразолкарбоновых кислот **185**, эфиров замещенных пиразолкарбоновых кислот **183** и хлорангидридов пиразолкарбоновых кислот **184** (Схема 55). Для восстановления нитрогруппы использовали водород на палладиевом катализаторе (Pd/C) в этилацетате.

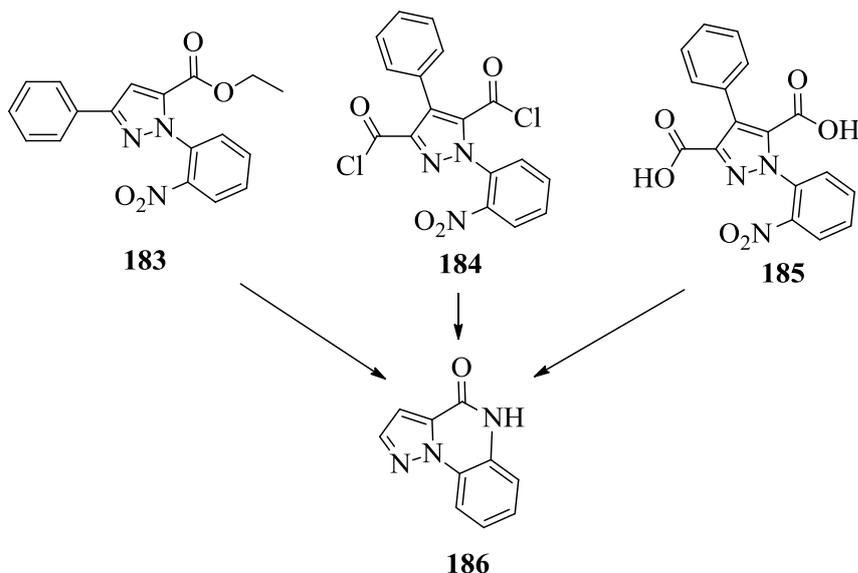


Схема 55

Соединения формулы **188** получали из 2-нитрофенилгидразинов, которые реагируют с эфиром алкоксиметиленщавелевой кислоты путем нагревания в ледяной уксусной кислоте. Гидрируют в присутствии катализатора, такого как палладий на углероде, в ледяной уксусной кислоте или спирте с получением соединения **189** (Схема 56). [100]

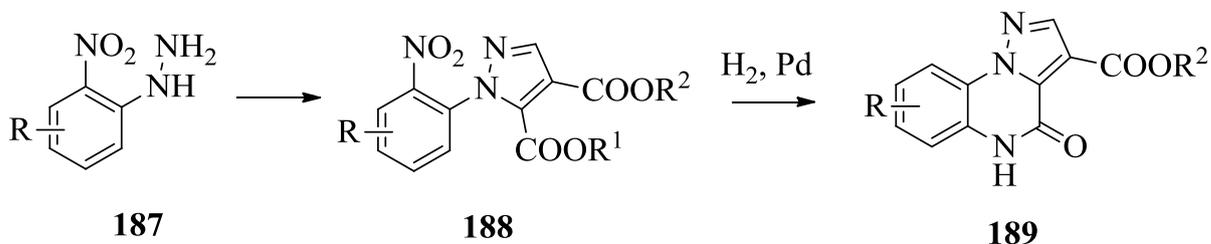


Схема 56

Нитрильная группа по аналогии с карбоксильной так же позволяет получать пиразол[1,5-*a*]хиноксалины **191** в результате восстановительной внутримолекулярной циклизации. В работе [99] описан процесс с восстановлением водородом на палладиевом катализаторе (Pd/C) в этилацетате под давлением (Схема 57).

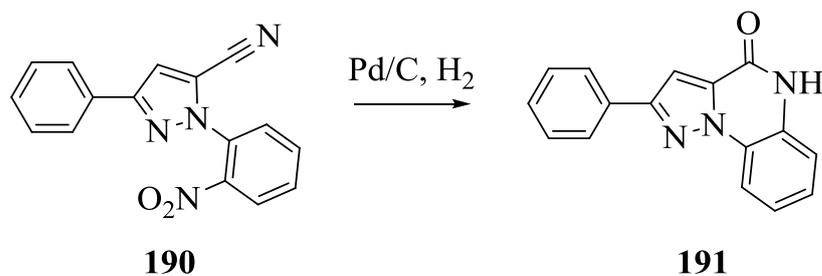


Схема 57

Разработка метода синтеза *N*-гидрокси производных пиразолохиноксалинонов представлена в статье [101]. 4-Гидрокси-3-нитропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-5-оксид **193a** образуется из динитрофенилпиразола с выходом 12 % наряду с соединениями **194** и **195** (Схема 58).

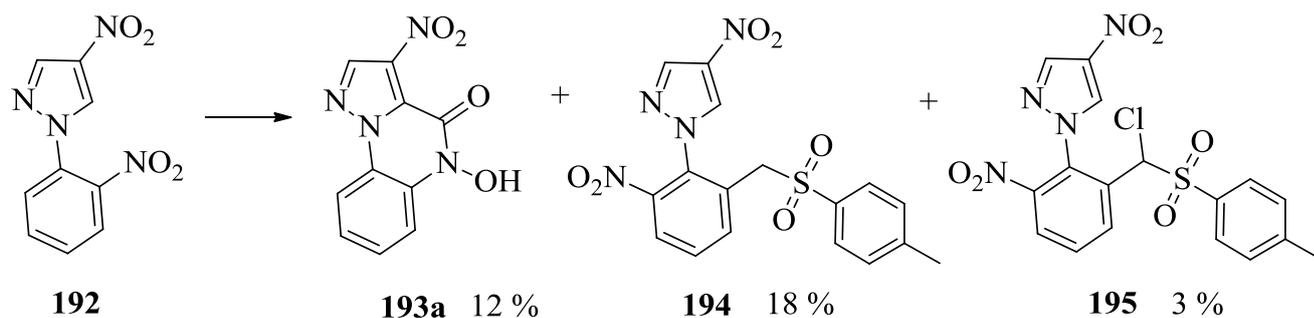


Схема 58

Для продукта **193a** на основе совокупности данных элементного анализа, масс- и ИК-спектрометрии и ЯМР спектроскопии установлено существование таутомерной структуры **193/193a**. Образование структуры **193/193a** протекает по механизму, представленному на схеме 59.

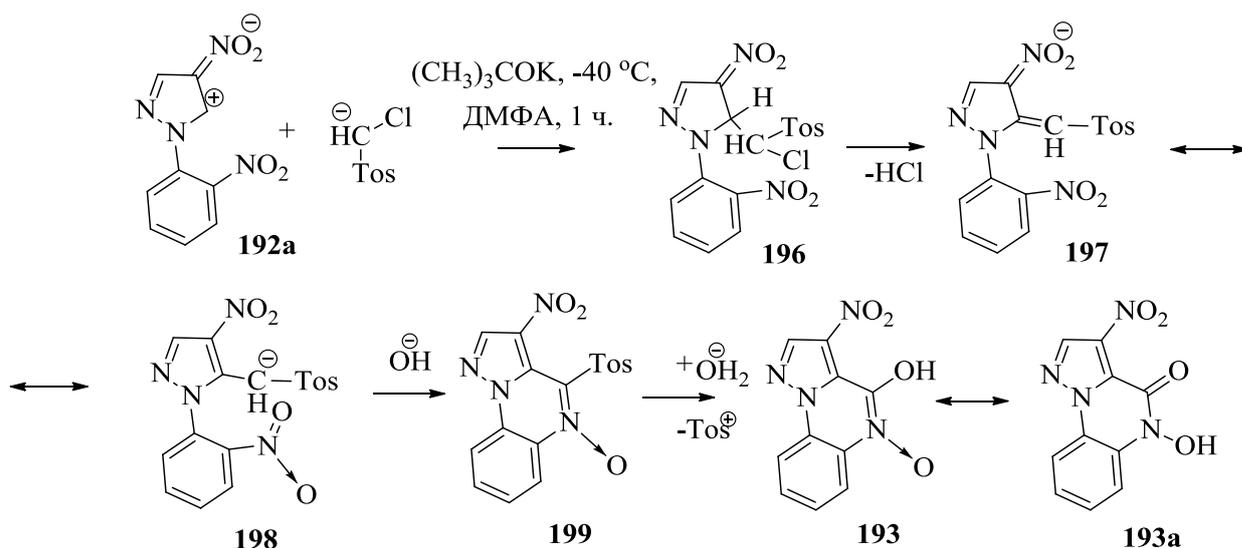


Схема 59

Построение *1H*-пиразоло[3,4-*b*]хиноксалинового цикла на основе 2-ацетилхиноксалина **200** разработано в работе [102]. При взаимодействии 2-ацетилхиноксалина с тиосемикарбазидом был синтезирован тиосемикарбазон, из которого получали соответствующие *1H*-пиразоло[3,4-*b*]хиноксалины **203** (схема 60).

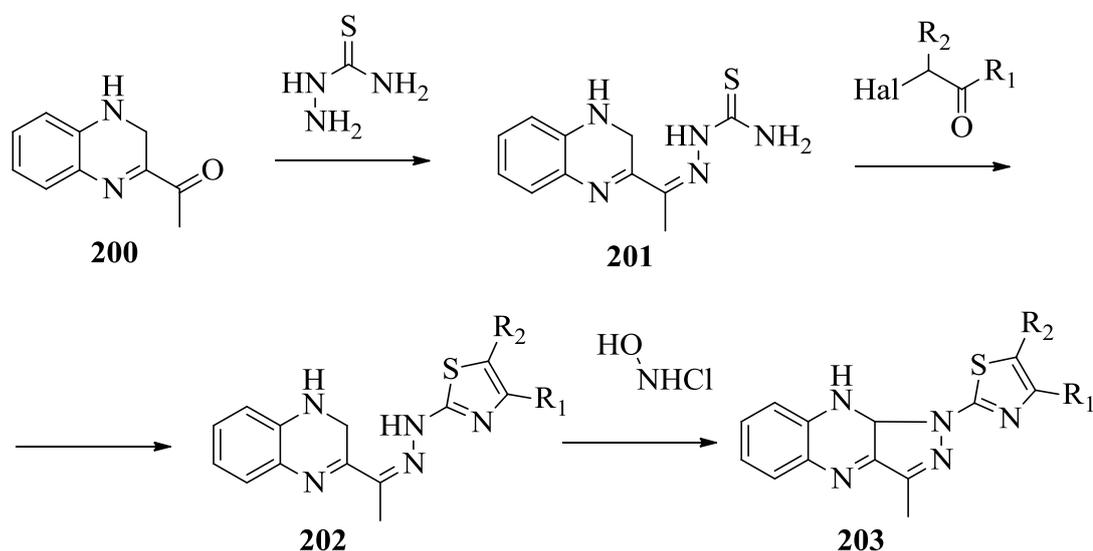


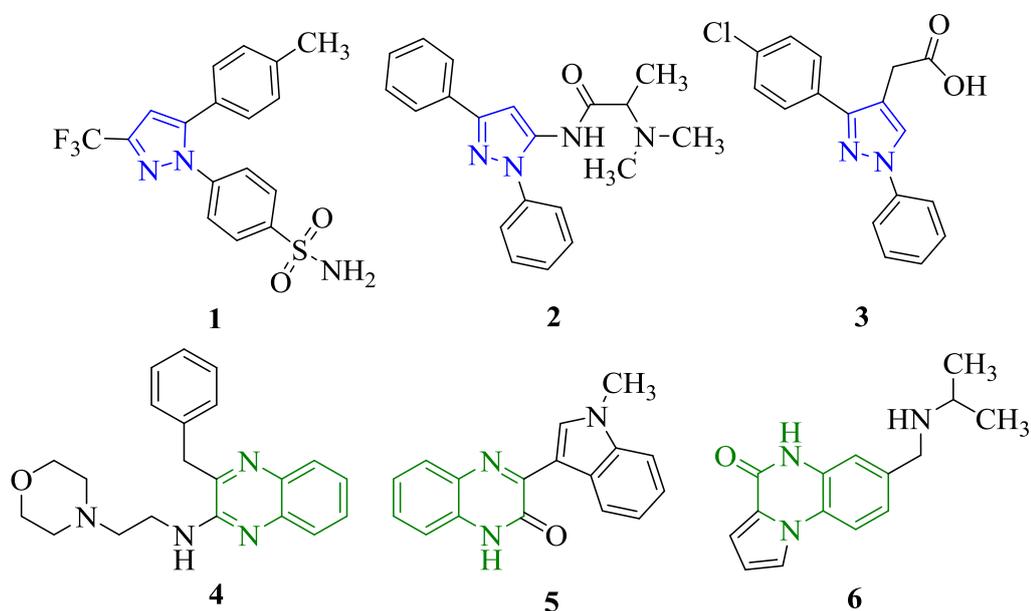
Схема 60

По результатам проведенного обзора литературы посвященной пиразолохиноксалиновым молекулярным системам можно сделать вывод об отсутствии систематизированных исследований методов синтеза производных

пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинонов. В связи с тем, что конденсированные системы, содержащие пиразольный и хиноксалиновый структурные фрагменты, являются перспективными соединениями для поиска и создания лекарственных средств, исследование их синтеза и свойств - актуальная и практически значимая научная задача.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

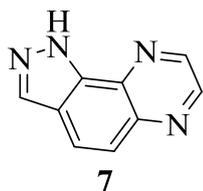
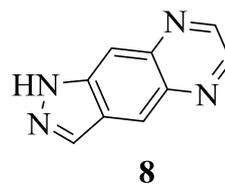
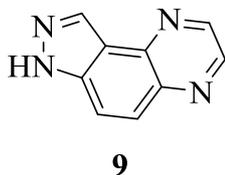
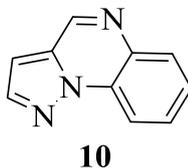
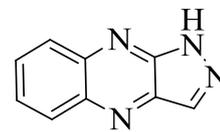
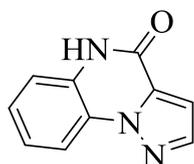
В рамках настоящей работы разработан метод получения замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов путем взаимодействия этил-3-арилпиразол-5-карбоксилатов и замещенных *орто*-нитрохлораренов с последующей восстановительной циклизацией. Выбор объекта исследования связан с большим потенциалом фармаологической активности производных пиразола, а также с имеющимися данными о ингибиторах MAO на основе хиноксалинового цикла (Рисунок 4).



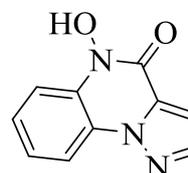
1 – Целекоксиб; 2 – Дифенамизол; 3 – Ланозолак; 4 – Ингибитор MAO; 5 – PDGF ингибитор; 6 – PARP-1 ингибитор

Рисунок 4. Лекарственные средства на основе пиразола, а также биологически активные вещества, содержащие хиноксалиновый фрагмент

Очевидно, что комбинация этих двух фармакофорных фрагментов (Рисунок 5) представляет интерес для химико-фармацевтических исследований и поиска новых биологически активных соединений.

1*H*-пиразоло[3,4-*f*]хиноксалин1*H*-пиразоло[3,4-*g*]хиноксалин7*H*-пиразоло[4,3-*f*]хиноксалинпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин1*H*-пиразоло[3,4-*b*]хиноксалин

12
пиразоло[1,5-*a*]
хиноксалин-4(5*H*)-он



13
5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]
хиноксалин-4(5*H*)-он

Рисунок 5. Фармакофоры на основе пиразолохиноксалинов

Как показал проведенный нами обзор литературы, одним из наименее изученных классов гетероциклических соединений, содержащих комбинацию хиноксалинового и пиразольного фрагментов, являются замещенные пиразоло[1,5-*a*]хиноксалины. Отсутствие надежных и эффективных методов синтеза этих соединений и их несомненный потенциал для создания новых лекарственных средств обуславливает актуальность разработки методов их синтеза.

Для конструирования замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов, активных по отношению к МАО, было применено компьютерное моделирование связывания молекул с активным центром фермента с помощью процедуры молекулярного докинга.

2.1. Молекулярное моделирование ингибиторов MAO

Моноаминоксидазы (EC 1.4.3.4) представляют собой ферменты, содержащие флавинадениндинуклеотид (ФАД), которые связывают внешние мембраны митохондрий [103]. MAO катализируют окисление различных нейромедиаторных и пищевых аминов с получением соответствующих промежуточных продуктов иминия, которые впоследствии гидролизуются с образованием альдегида и аммиака (или замещенного амина) (Рисунок 6). Повторное окисление ФАД происходит молекулярным кислородом с получением перекиси водорода в качестве побочного продукта [104].

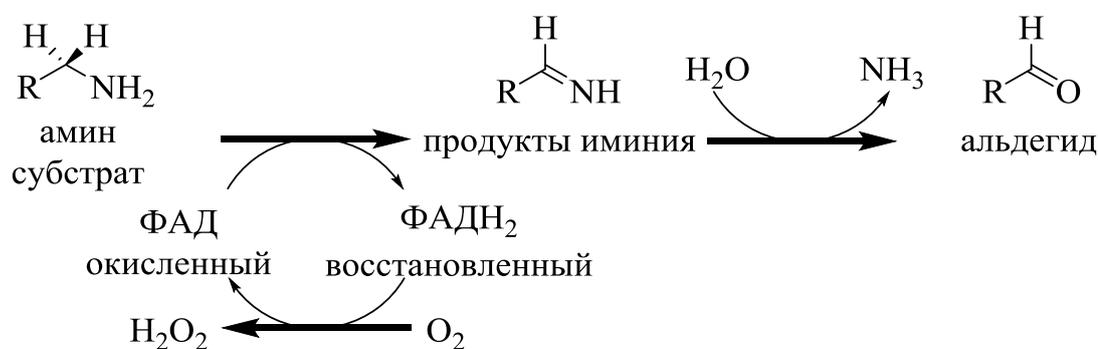


Рисунок 6. Реакция, катализируемая MAO

Две изоформы MAO, MAO-A и MAO-B, примерно на 70% схожи по уровню аминокислотных последовательностей и являются продуктами различных генов [105, 106]. Хотя MAO экспрессируются в периферических тканях и головном мозге, некоторые ткани проявляют специфическую экспрессию одной из изоформ. Например, MAO-A обнаруживается в плаценте и желудочно-кишечном тракте, в то время как человеческие тромбоциты и лимфоциты экспрессируют только MAO-B [107, 108].

Поскольку строение и остатки активных центров MAO-A и MAO-B сходны, между этими двумя изоформами происходит значительное перекрытие специфичности субстрата и ингибитора [109]. В этом отношении дофамин, адреналин, норадреналин и тирамин являются субстратами для обеих изоформ [110]. Напротив, серотонин является специфическим субстратом MAO-A, в то

время как бензиламин и 2-фенилэтиламин являются специфическими субстратами для МАО-Б.

При депрессии ингибиторы МАО-А действуют, блокируя центральный распад серотонина и норадреналина, в то время как ингибиторы МАО-Б расширяют центральное действие дофамина при болезни Паркинсона и сочетаются с леводопой для лечения моторных колебаний при болезни Паркинсона [111,112].

В литературе также сообщается, что ингибиторы МАО, такие как фенелзин и транилципромин, приводят к ремиссии заболевания у пациентов, страдающих болезнью Крона или ревматоидным артритом [113,114].

В то время как многие терапевтические преимущества ингибирования МАО зависят от уменьшения метаболического распада нейротрансмиттеров, перекись водорода, образующаяся в каталитическом цикле МАО, может способствовать патофизиологии некоторых расстройств [115]. Например, было высказано предположение, что перекись водорода, производимая МАО, может привести к окислительному повреждению восприимчивых нейронов в головном мозге и тем самым способствовать нейродегенерации при болезни Паркинсона [104]. Точно так же МАО-А является источником перекиси водорода в сердце, которая может привести к развитию сердечных заболеваний за счет внутриклеточной продукции активных форм кислорода [116,117]. Снижая выработку перекиси водорода, изоформ-селективные ингибиторы МАО потенциально могут защитить от развития и прогрессирования этих заболеваний.

Хотя некоторые ингибиторы не проявляют специфичности к изоформам (например, фенелзин, транилципромин), ряд обратимых и необратимых ингибиторов был разработан в качестве специфических ингибиторов либо МАО-А, либо МАО-Б [110,118]. Для МАО-А они включают клоргилин, моклобемид и толуксатон, в то время как селегилин, разагилин и сафинамид являются специфическими ингибиторами МАО-Б. Ряд ингибиторов МАО находят клиническое применение в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, а также в качестве средств лечения болезни Паркинсона. Основываясь на клиническом и

академическом интересе к ингибиторам MAO, в настоящее время осуществляется несколько исследовательских программ по открытию и разработке ингибиторов MAO [119].

Чтобы получить представление о способах связывания и взаимодействия пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в активных центрах MAO-A и MAO-B, были проведены эксперименты молекулярной стыковки с пакетом программного обеспечения Discovery Studio 3.1 (Accelrys) с использованием приложения CDOCKER [120]. Для построения модели белков были использованы данные рентреструктурного анализа сокристаллизатов человеческой MAO-A с гармином (запись в базе данных белков № 2Z5X) [109] и человеческой MAO-B с сафинамидом (запись в базе данных белков № 2V5Z) [121].

Для докинг-исследования были проведены расчеты с использованием рядов структурных аналогов, общие формулы которых представлены на рисунке 7. Для ряда соединений была спрогнозирована высокая активность к связыванию со структурами активного центра MAO, определяющая актуальность их синтеза и изучения ингибирующей активности.

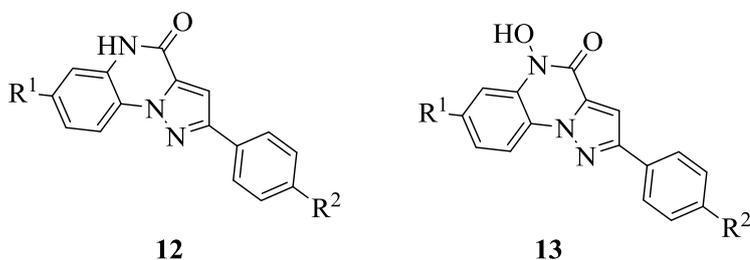


Рисунок 7. Структуры замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, синтезированные в настоящей работе

Стыковка соединения **12e** с активным центром MAO-B показывает, что трициклическая кольцевая система лиганда связывается в полости субстрата с метоксифенильным кольцом, выходящим во входную полость за пределы изолейцина ILE-199. Ингибитор **12e** стабилизируется в активном центре MAO-B благодаря π - π взаимодействиям между ароматическими кольцами **12e** и TYR-326 и π -S взаимодействиям с CYS-172 (Рисунок 8).

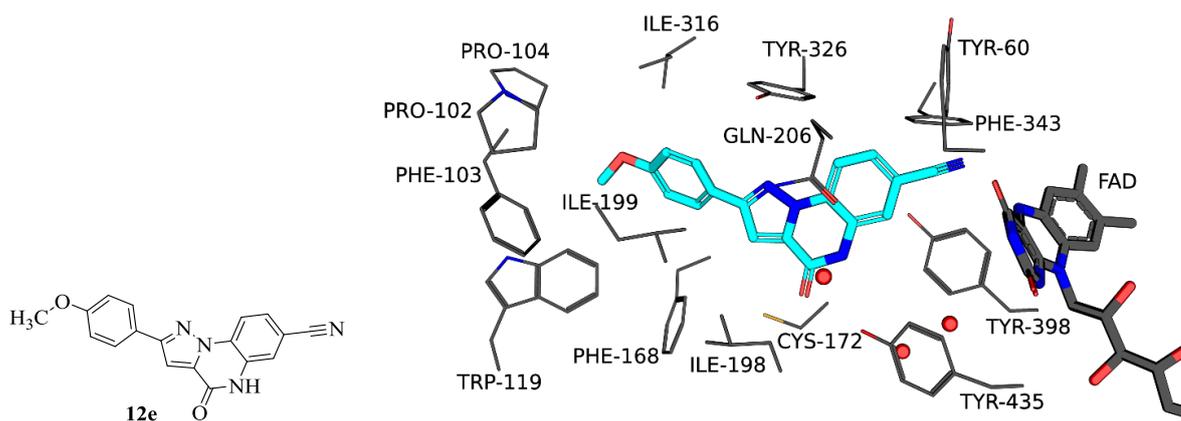


Рисунок 8. Прогнозируемые положения ингибитора **12e** в активном центре MAO-B

Интересно, что связывание соединения **13f** с MAO-A осуществляется благодаря взаимодействию водорода группы *N-O-H* с N5 ФАД (флавинадениндинуклеотида). Хлор располагается ко входу в активный центр и может образовывать галогенную связь с ALA-111. Возможны также π - π взаимодействия между ароматическими кольцами ингибитора и PHE-208, PHE-352 и TYR-407 (Рисунок 9).

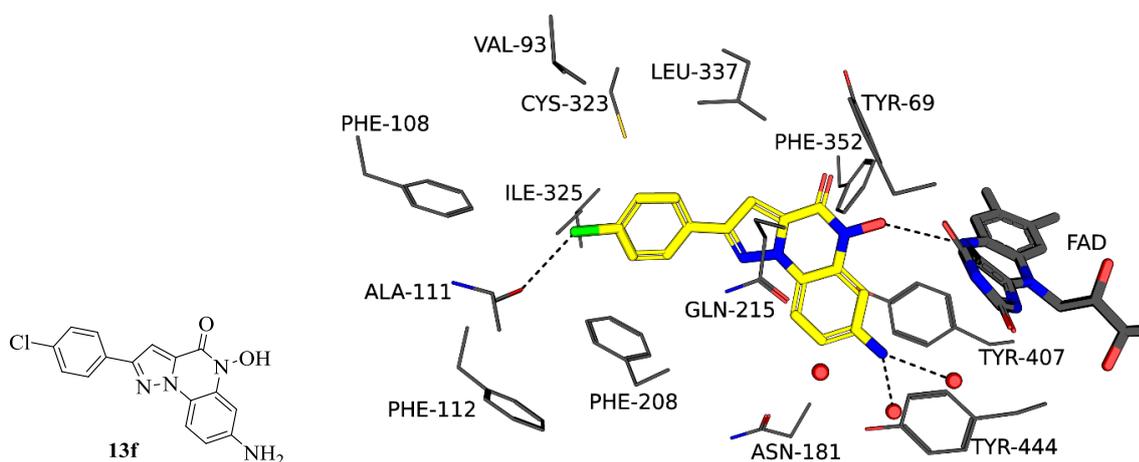


Рисунок 9. Прогнозируемые положения ингибитора **13f** в активном центре MAO-A

Результаты расчета положения молекул в активном центре фермента позволяют предполагать наличие ингибирующей активности к MAO у

замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов (**12e**, **13f**). Для изучения активности этих соединений в *in vitro* экспериментах целью настоящей работы была разработка нового подхода к синтезу замещенных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. В качестве общего подхода была предложена схема синтеза целевых соединений, представленная на схеме 61.

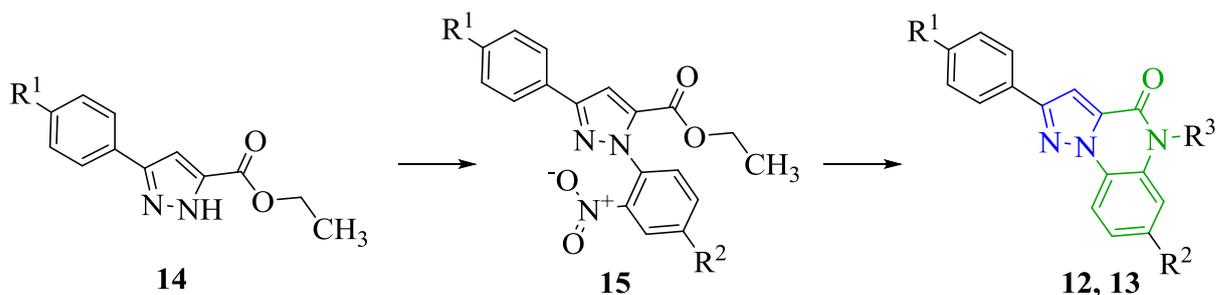


Схема 61

2.2. Синтез этил диарилпиразол-5-карбоксилатов

Синтез пиразолкарбоксилатов **14a-d** проводили путем взаимодействия *para*-замещенных коммерчески доступных кетонов **16a-d** с диэтилоксалатом в присутствии NaH в петролейном эфире, и последующей циклоконденсации образующихся 1,3-дикарбонильных производных с гидразингидратом при кипячении в течение 1,5-2 часов в этаноле и с уксусной кислотой [122, 123] (схема 62). В дальнейшем кипячение в этаноле было заменено на кипячение в уксусной кислоте для увеличения выхода и чистоты продукта. В результате были получены производные пиразолкарбоксилатов **14 a-d** с выходом от 81 до 89 %.

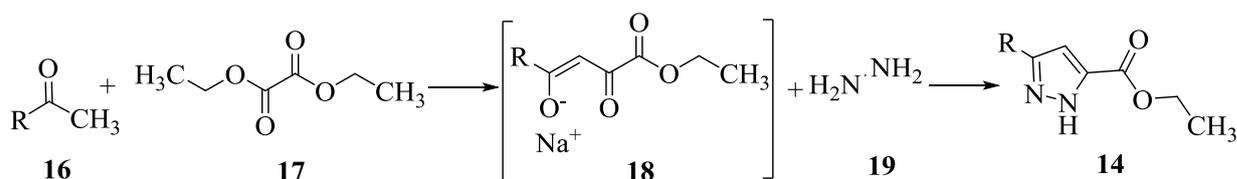
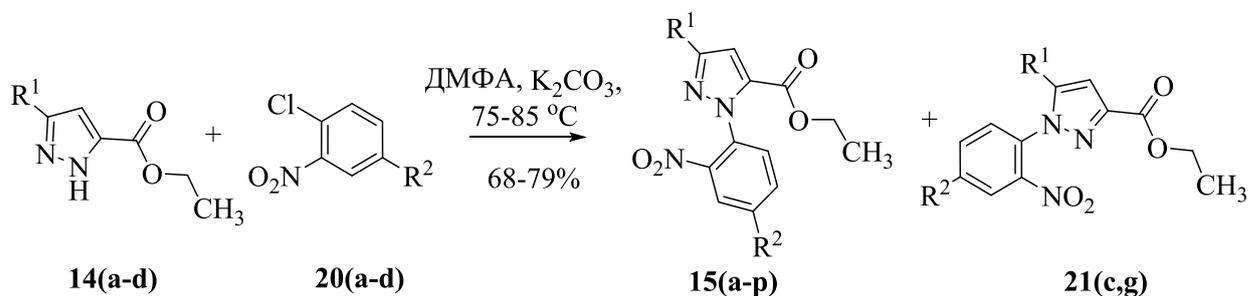


Схема 62

Из-за прототропной таутомерии, характерной для пиразола, *N*-арилрование 3-арилпиразол-5-карбоксилатов может протекать не селективно с образованием

двух структурных изомеров. В связи с этим было проведено исследование зависимости селективности *N*-ариллирования от строения замещенных *орто*-нитрохлораренов.



14 (a): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; **(b):** $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$; **(c):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; **(d):** $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$;

20 (a): $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; **(b):** $\text{R}^2 = \text{CN}$; **(c):** $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(d):** $\text{R}^2 = \text{COOEt}$;

15 (a): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; **(b):** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; **(c):** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(d):** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$; **(e):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; **(f):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; **(g):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(h):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$; **(i):** $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; **(j):** $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; **(k):** $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(l):** $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$; **(m):** $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; **(n):** $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; **(o):** $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(p):** $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$;

21 (c): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$; **(g):** $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NO}_2$

Схема 63

В качестве *N*-нуклеофилов использовали эфиры 3-арилпиразол-5-карбоксилатов **14(a-d)**, а в качестве субстратов замещенные *орто*-галонитроарены **20(a-d)** (схема 63). Из-за высокой электроотрицательности атомы хлора и, в особенности, фтора в галогенаренах могут подвергаться нуклеофильному ароматическому замещению, при котором нуклеофилы атакуют ареновое ядро с низкой электронной плотностью, а галогенид-ион связывается в виде соли в присутствии карбоната калия. Функционализация С-Нал связи происходит за счет присутствия акцепторной группы в *para*-положении.

На соотношение изомеров оказывает влияние ряд факторов: строение арилирующего агента, положение заместителей в пиразольном цикле, а также условия реакции. Основываясь на данных ЯМР ^1H спектроскопии исходных *N*-арилпиразолкарбоксилатов **14(a-d)**, сигналы протонов которых в ДМСО- d_6 были уширены или давали двойной набор в соотношении 1:0,9 (Рисунок 10), следовало ожидать получение смесей изомерных продуктов.

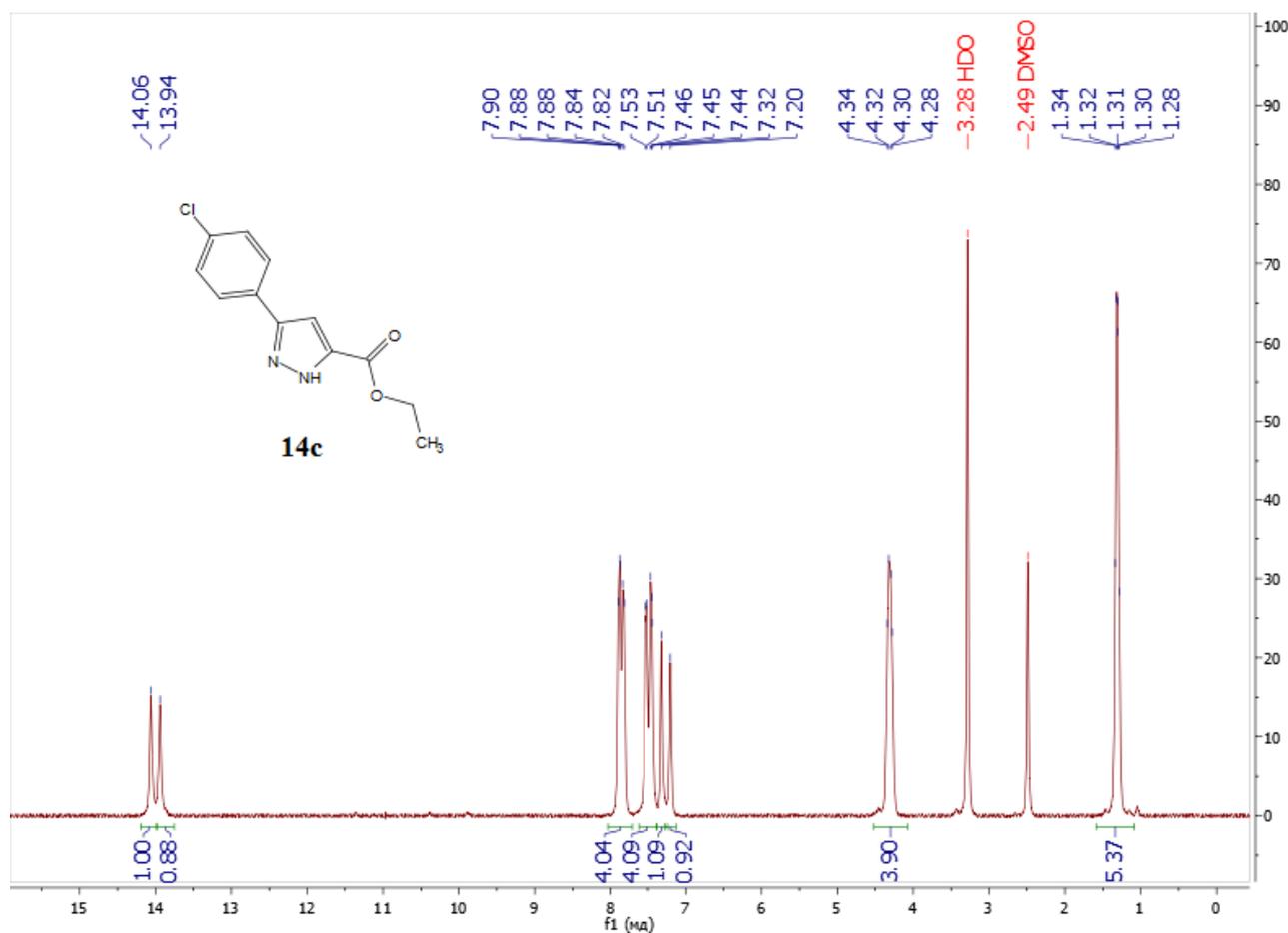


Рисунок 10. ЯМР ^1H спектр соединения **14c**

Учитывая этот факт, было актуально разработать методику для региоселективного получения требуемого изомера или эффективной методики выделения и очистки продукта.

Арилирование *NH*-пиразолов проводили в ДМФА в присутствии карбоната калия, варьируя температурный режим от 50 °С до 100 °С и время реакции от 3 до 12 часов. Мониторинг за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. При проведении реакции при 75-85 °С были выделены индивидуальные изомеры **15**. В техническом продукте по данным ЯМР не обнаружен изомер **21** (Рисунок 11).

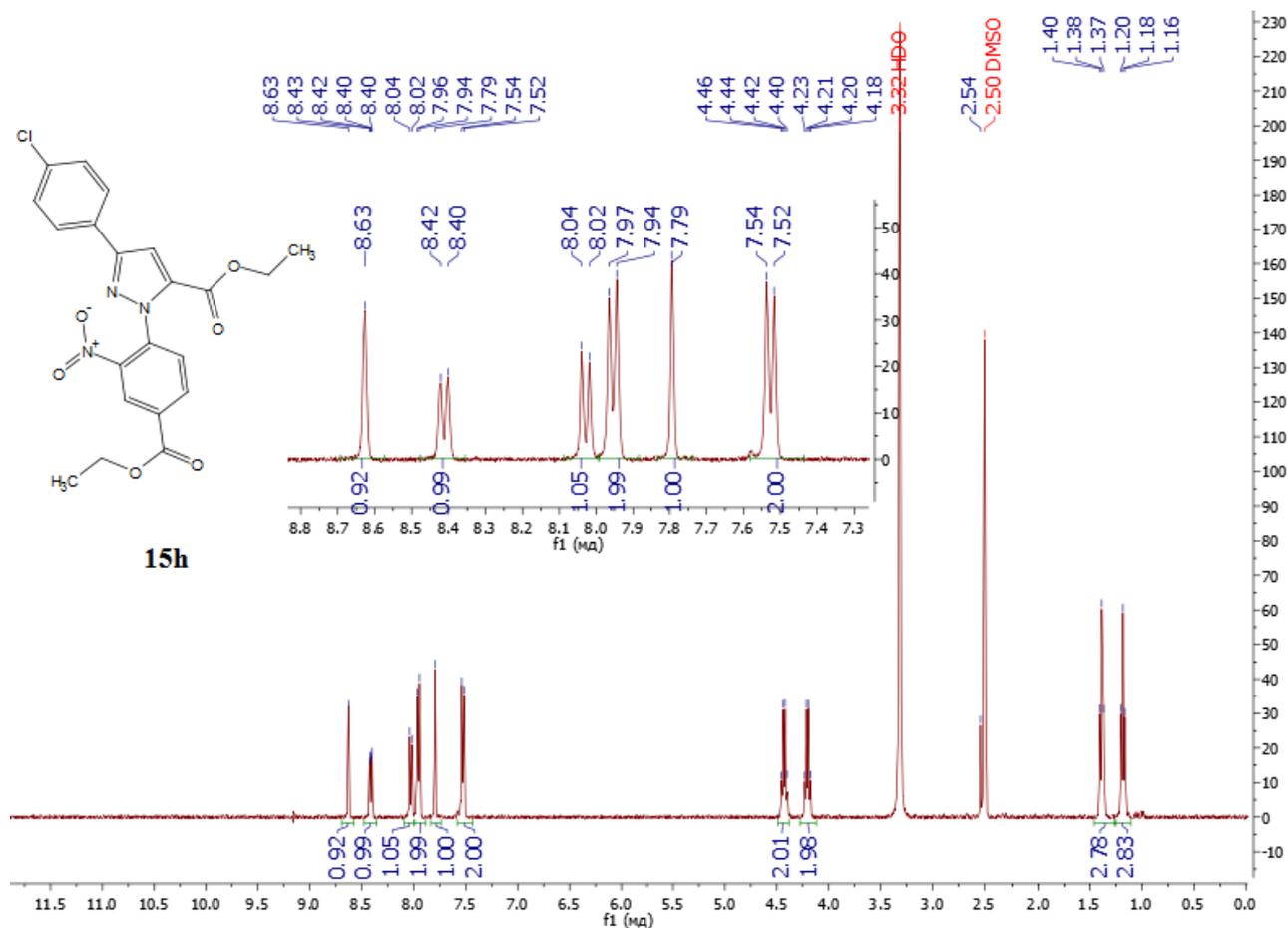


Рисунок 11. ЯМР ^1H спектр соединения **15h**

Полученный продукт очищали перекристаллизацией в этаноле либо флеш-хроматографией в хлористом метиле, методика синтеза описана в экспериментальной части.

Методика позволила получить чистые индивидуальные изомеры **15** для заместителей: CN, CF₃. Однако при использовании субстрата со второй акцепторной нитрогруппой **20d** на ЯМР спектре полученного продукта реакции был обнаружен второй набор сигналов, предположительно, соответствующий изомерному продукту арилирования **21g** с содержанием в смеси до 10 % (Рисунок 12).

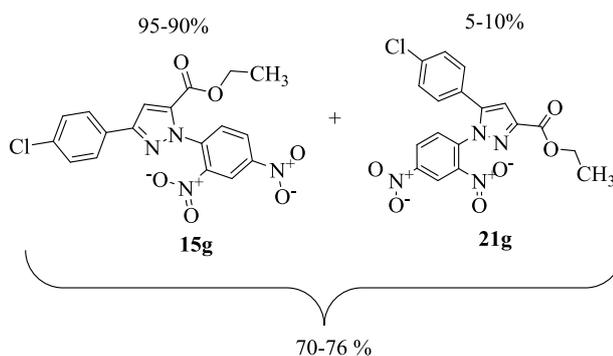


Рисунок 12. Соотношение изомеров в техническом продукте

Был проведен ряд экспериментов для выявления влияния факторов на региоселективность реакции. Для изучения влияния температуры реакцию между соединением **14c** и динитропроизводным **20c** проводили при 50 °С, 75 °С и 100 °С. При повышении температуры в техническом продукте обнаруживалось накопление 11-26 % изомера **21**, который легко удалялся перекристаллизацией из этанола, наблюдалось понижение чистоты образца и связанное с этим снижение выхода арилированного продукта. Образующиеся изомеры **15** и **21** были разделены методом колоночной хроматографии. На спектрах ЯМР-спектроскопии сигнал пиразольного фрагмента характерно смещается с 7.8 м.д. на 7.3 м.д. (Рисунок 13).

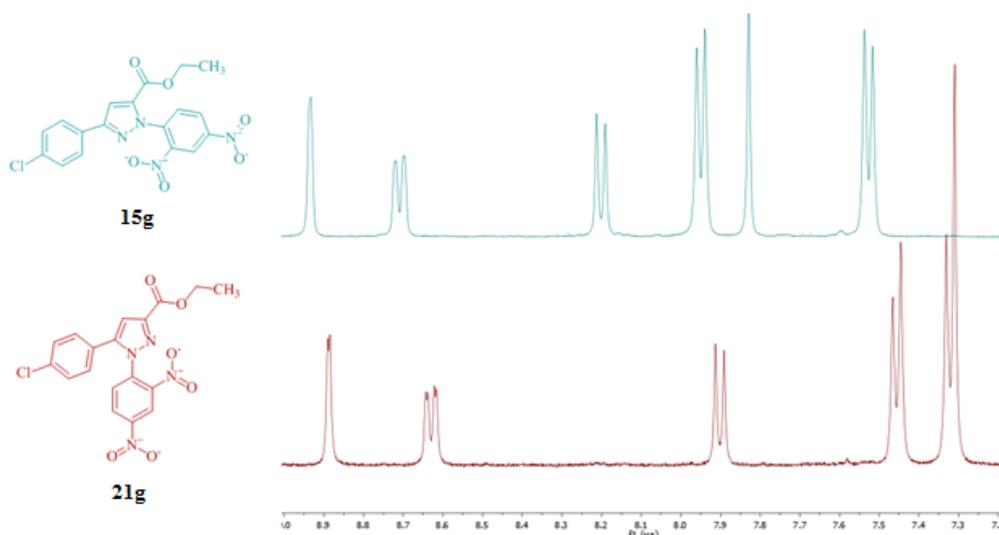


Рисунок 13. Фрагмент ^1H ЯМР спектров для изомеров **15**, **21**

Для подтверждения структуры полученных изомеров предполагалось, что сложноэфирная группа при пиразольном цикле будет взаимодействовать с близко

расположенными в пространстве протонами арильного заместителя при *N-1* положении пиразольного цикла. Такое взаимодействие ожидалось определить по наличию соответствующего корреляционного сигнала на ЯМР спектре соединения **15**, полученном с помощью ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). Однако на NOESY-спектрах ожидаемый корреляционный сигнал не обнаружен (Рисунок 14).

В ходе реакции, по данным ЯМР-спектроскопии, преимущественно образуются 1-*N*-арилпиразол-5-карбоксилаты **15(a-p)**, выход достигает 82 %. Предположительно, преимущественное образование изомера **15** может быть связано с локализацией отрицательного заряда на атоме азота, сближенном с карбоксильной группой при депротонировании, а также со стерическим эффектом при арилировании пространственно объёмным субстратом.

Региоселективность реакции снижается в случае арилирования *орто*-фторпроизводным **20e**, процентное содержание изомеров **15q** и **21q** в смеси составляло 60:40 соответственно, из-за большей электрофильности субстрата (схема 64).

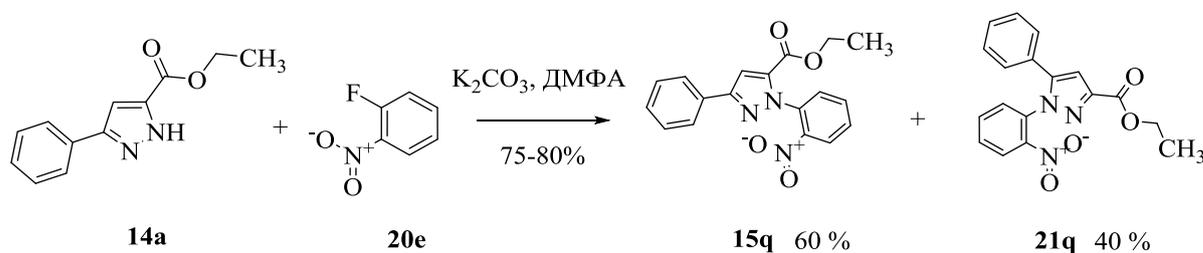


Схема 64

Химическим подтверждением строения соединений **15** так же является образование продукта внутримолекулярной циклизации **13** при их восстановлении, описанном в разделе 3.3 настоящей работы.

В результате было получено 16 новых соединений **15** с выходами 68-82 %, представленные в таблице 1.

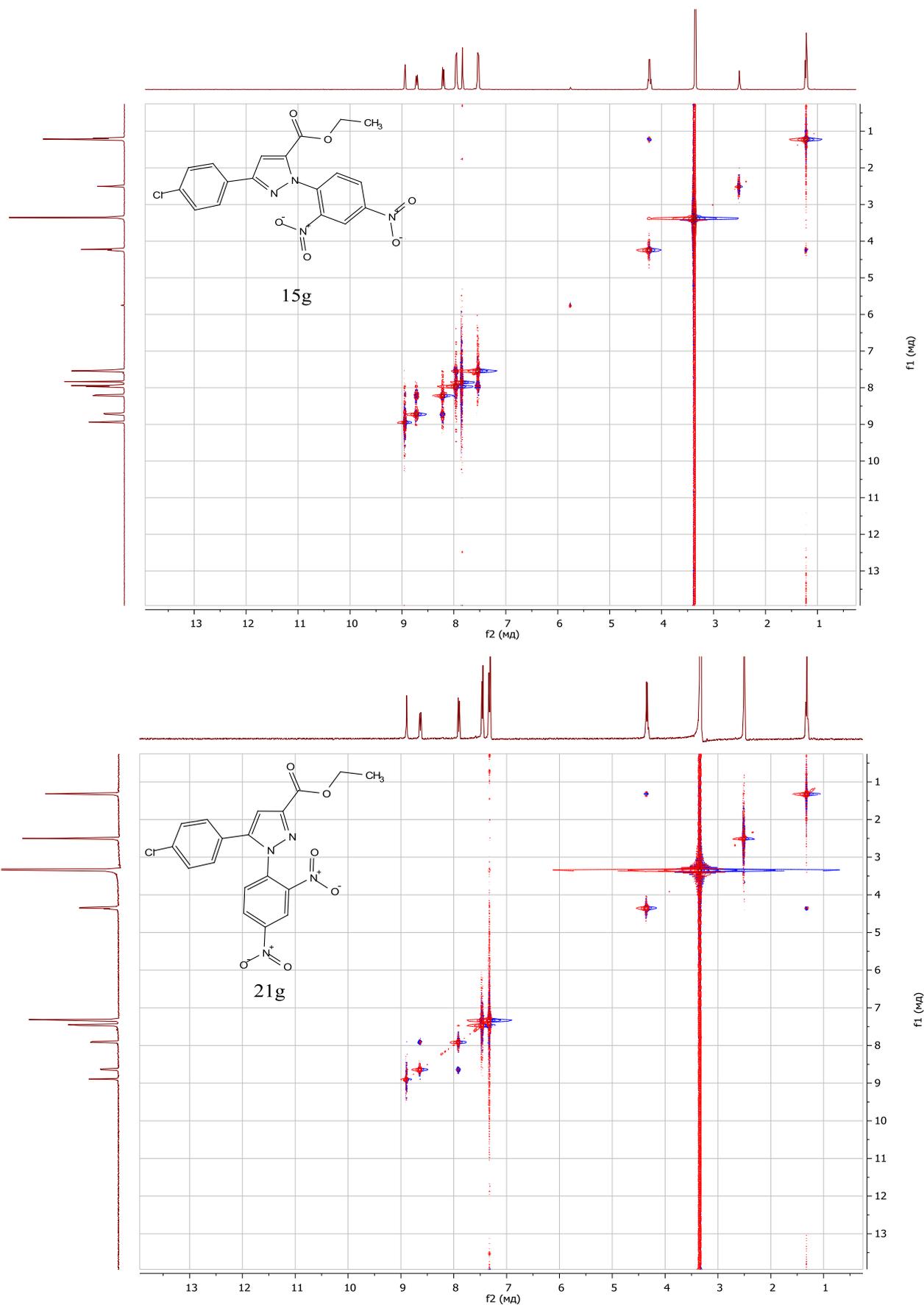
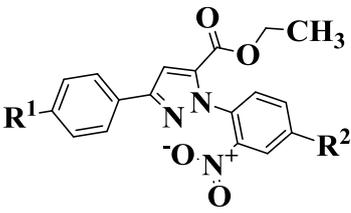


Рисунок 14. NOESY спектры соединений **15g** (вверху) и **21g** (внизу)

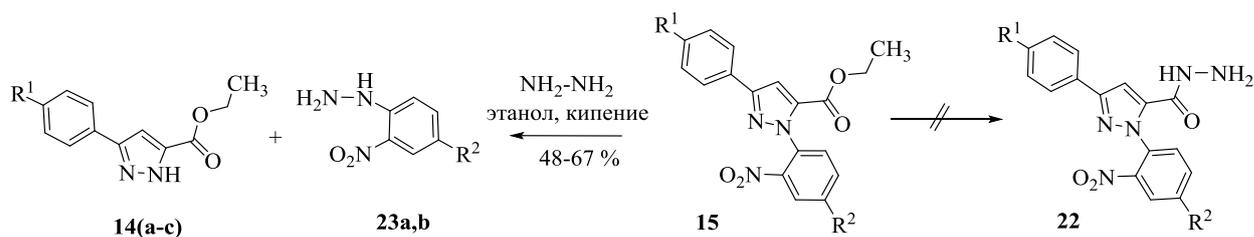
Таблица 1. Выходы продуктов взаимодействия 3-арилпиразол-5-карбоксилатов **14** с замещенными *орто*-хлорнитроаренами **20**

|  | | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|-------------|------------|--------------------|-----------------|-------------|
| № | R ¹ | R ² | Выход, % | № | R ¹ | R ² | Выход, % |
| 15a | H | CF ₃ | 73 | 15i | H ₃ C- | CF ₃ | 76 |
| 15b | H | CN | 68 | 15j | H ₃ C- | CN | 79 |
| 15c | H | NO ₂ | 76 | 15k | H ₃ C- | NO ₂ | 79 |
| 15d | H | COOEt | 80 | 15l | H ₃ C- | COOEt | 77 |
| 15e | Cl- | CF ₃ | 75 | 15m | H ₃ CO- | CF ₃ | 79 |
| 15f | Cl- | CN | 75 | 15n | H ₃ CO- | CN | 81 |
| 15g | Cl- | NO ₂ | 70 | 15o | H ₃ CO- | NO ₂ | 79 |
| 15h | Cl- | COOEt | 74 | 15p | H ₃ CO- | COOEt | 82 |

2.2.1. Взаимодействие этил диарилпиразол-5-карбоксилатов с гидразингидратом

С целью синтеза новых конденсированных гетероциклических соединений полученные эфиры **15** предполагалось трансформировать в гидразиды **22** [124], с последующим внутримолекулярным замещением нитрогруппы. Однако при кипячении соединений **15** с гидразингидратом в спирте вместо ожидаемых гидразидов происходило нуклеофильное замещение пиразольного фрагмента с участием гидразина с образованием арилгидразинов **23(a,b)** и соответствующих пиразолов **14** (Схема 65). Эксперимент был проведен для ряда производных пиразола, что давало во всех случаях соответствующие арилгидразины с выходом

48-67 %. Структура образующихся соединений было установлено на основании данных NOESY-спектроскопии и масс-спектрометрии.



14 (a): $R^1 = \text{MeO}$; **(b):** $R^1 = \text{CH}_3$; **(c):** $R^1 = \text{Cl}$;

15 (a): $R^1 = \text{MeO}$, $R^2 = \text{CN}$; **(b):** $R^1 = \text{MeO}$, $R^2 = \text{NO}_2$; **(c):** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CN}$; **(d):** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{NO}_2$;

(e): $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CN}$; **(f):** $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{NO}_2$.

23 (a): $R^2 = \text{CN}$; **(b):** $R^2 = \text{NO}_2$;

Схема 65

Причина данного превращения заключается в высокой нуклеофильности гидразина, вследствие чего пиразольный фрагмент в условиях реакции выступает, как уходящая группа.

Таблица 2. Выходы арилгидразинов **23**, полученных из 1-*N*-арилпиразол-5-карбоксилатов **15**

| | | 15 | | | |
|-----------|------------|------------|--------------------|-----------------|----|
| Структура | | R_1 | R_2 | Выход, % | |
| 23 | 23a | 15f | Cl- | CN | 48 |
| | | 15j | H ₃ C- | CN | 57 |
| | | 15n | H ₃ CO- | CN | 61 |
| | 23b | 15g | Cl- | NO ₂ | 53 |
| | | 15k | H ₃ C- | NO ₂ | 67 |
| | | 15o | H ₃ CO- | NO ₂ | 59 |

2.3. Восстановительная циклизация этил диарилпиразол-5-карбоксилатов

Дальнейшая синтетическая стратегия получения пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов предполагала циклизацию нитроарилпиразолкарбоксилатов **15** путем восстановления нитрогруппы и последующей нуклеофильной атаки по карбоксильному углероду с формированием С-*N* связи и замыканием хиноксалинового цикла.

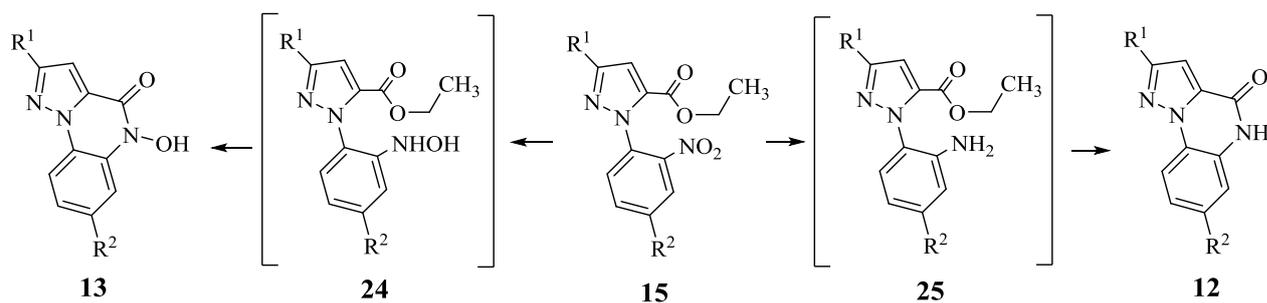


Схема 66

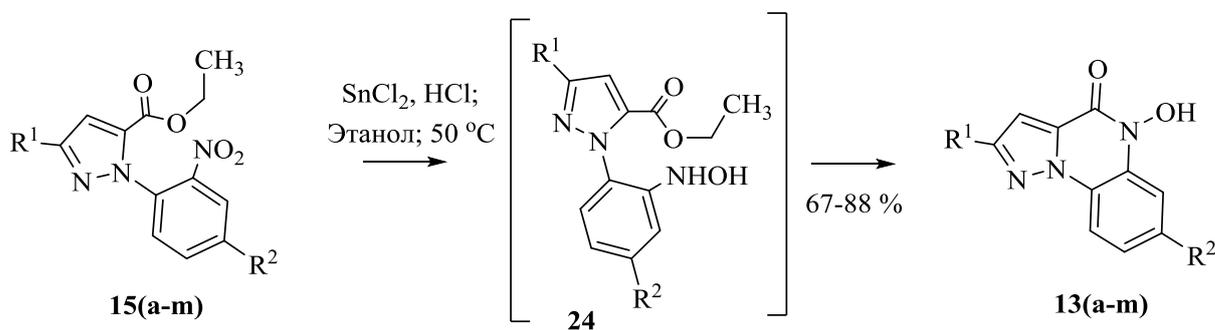
Восстановление нитрогруппы может идти по 2 направлениям: с образованием *N-OH* и *N-H* производных. Из литературы известен способ получения пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов – восстановительная циклизация с использованием палладиевого катализатора.

Стратегия циклизации карбоксильных производных с аминами ранее применялась для конденсации 5-амино-4-арилпиразолов [125]. В ходе настоящего исследования для получения желаемых соединений было опробовано применение нескольких восстановительных систем (SnCl_2 , $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{H}_2\text{-Pd/C}$).

2.3.1. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов хлоридом олова (II)

Выбор хлорида олова (II) в качестве восстановителя обусловлен успешным использованием его нашей научной группой для синтеза гидроксииндолов [126]. При восстановлении двухвалентным оловом в кислой среде нитроарилпиразолов

15(a-m) происходило восстановление до соответствующих гидроксиламинов с последующей их *one-pot* внутримолекулярной конденсацией в *N*-5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **13(a-m)** с выходом 67-88 % (схема 68).



- 13** (a): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; (b): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; (c): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$; (d): $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$;
 (e): $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; (f): $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; (g): $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$; (h): $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
 $\text{R}^2 = \text{COOEt}$; (i): $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; (j): $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$; (k): $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$;
 (l): $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$; (m): $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$; (n): $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CN}$;
 (o): $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$; (p): $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{COOEt}$.

Схема 67

Даже в случае динитросубстратов при использовании двукратного избытка SnCl_2 образовывались замещенные 7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **13(c,g,k,o)**. Применение данной восстановительной системы обеспечило образование исключительно 5-гидрокси-производных **13** и не приводило к образованию *NH*-гетероцикла **12** (схема 67).

Строение синтезированных соединений **13** подтверждено совокупностью методов масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Для целевых соединений **13** наблюдались интенсивные пики молекулярного иона (100 %), а при дальнейшей фрагментации образовывался, как правило, ион $[\text{M-OH}]^+$, что подтверждало образование именно *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. В спектрах ЯМР ^1H сигнал протона *OH*-группы наблюдался в виде уширенного синглета в области 11.87-11.92 м.д. Кроме того, соотношение атомов водорода и углерода было сделано на основании данных корреляционной ЯМР спектроскопии методом НМВС (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) соединения **13g**, для которого по данным ЯМР ^1H спектроскопии не наблюдались сигналы амино- и

гидроксигрупп из-за обменного эффекта (Рисунок 15). Особенностью ЯМР-спектров 5-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, является более слабый химический сдвиг сигнала протона N-OH (до 0.5 м.д.) по сравнению с сигналом NH- протона в пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онах.

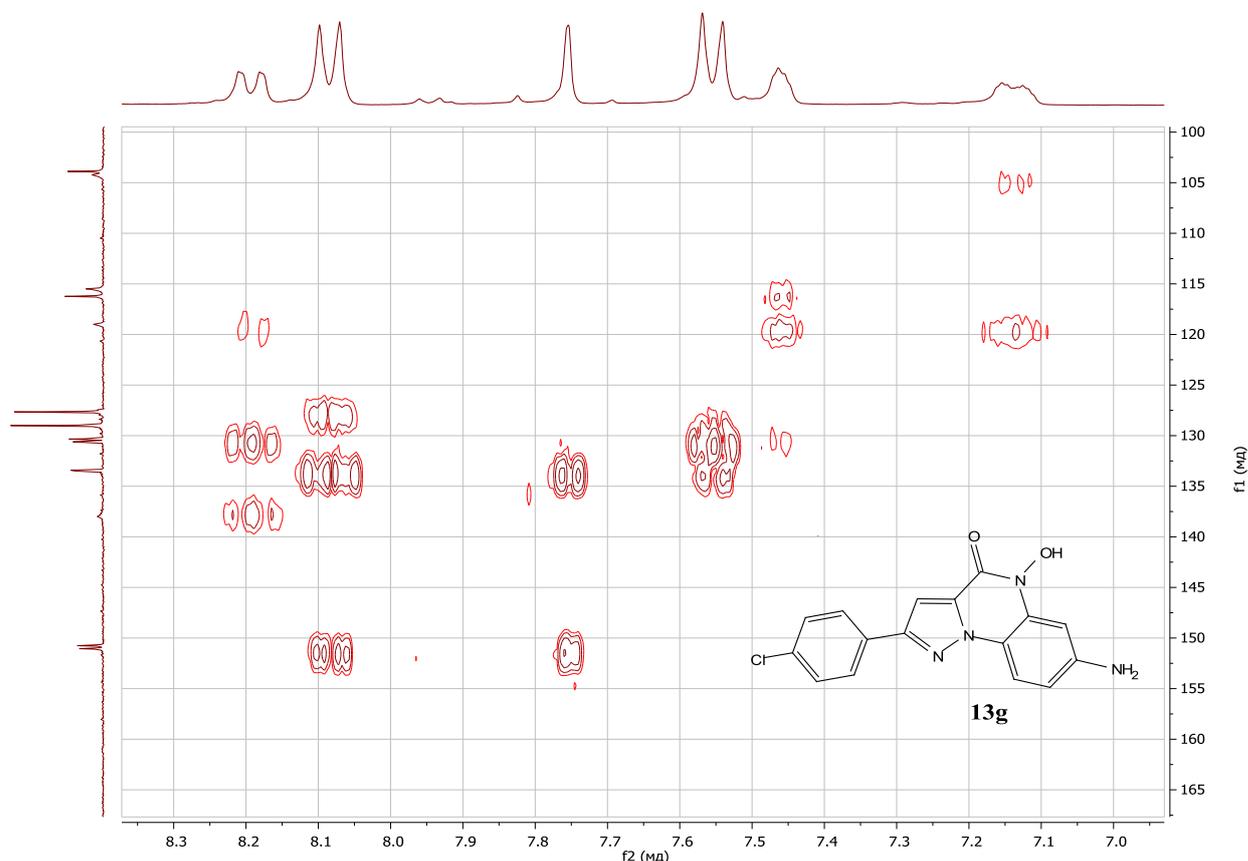


Рисунок 15. Результаты корреляционной ЯМР спектроскопии методом НМВС для соединения **13g**

Информация о структуре соединения **13f** была получена методом монокристаллического рентгеноструктурного исследования (Рисунок 16). В связи с вышеупомянутой низкой растворимостью, монокристаллы были получены из ДМСО в виде прозрачных белых игл. По данным анализа **13f**•(CH₃)₂SO, молекула принимает плоскую геометрию. Связь в *ОН*-группе гидроксихиноксалина сильно поляризована, за счет чего образовалась водородная связь с полярным апротонным растворителем ДМСО (длина связи 1.636 Å), приводящая к формированию кристаллического сольвата.

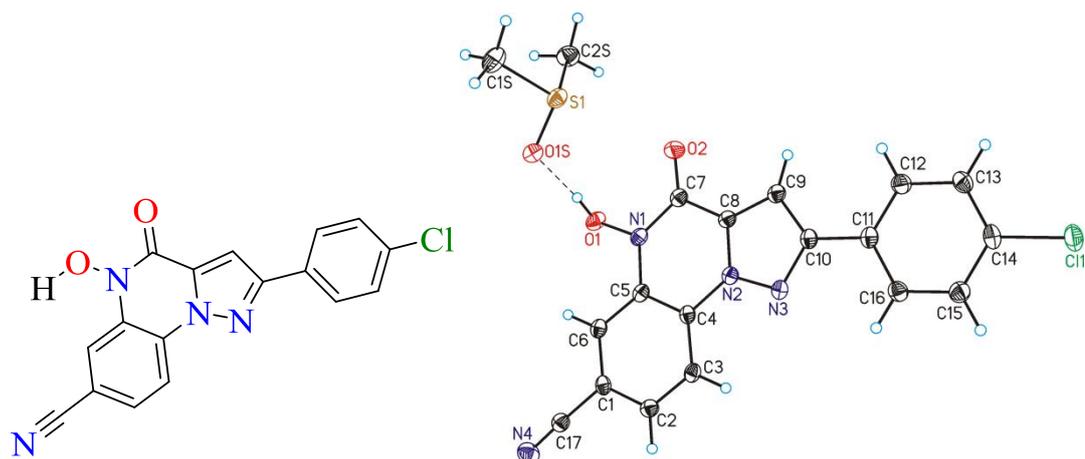


Рисунок 16. Результат рентгеноструктурного анализа соединения **13f**

Было установлено, что, несмотря на малую растворимость в большинстве органических растворителей в присутствии оснований (поташ, аммиак, ТЭА) соединения **13** как гидроксамовые кислоты [127], растворялись в воде за счет образования соответствующих солевых форм.

Особенностью соединений **13(c,g,k,o)** оказалась склонность при восстановлении в кислой среде образовывать солевую форму по аминогруппе (Рисунок 17), о чем свидетельствует характерное отсутствие сигналов протонов NH_2 - групп на спектрах ЯМР ^1H . Для перевода в основную форму соединения обрабатывали триэтиламиноном с последующей нейтрализацией уксусной кислотой. При синтезе других полученных соединений **13** обработка основанием не требовалась.

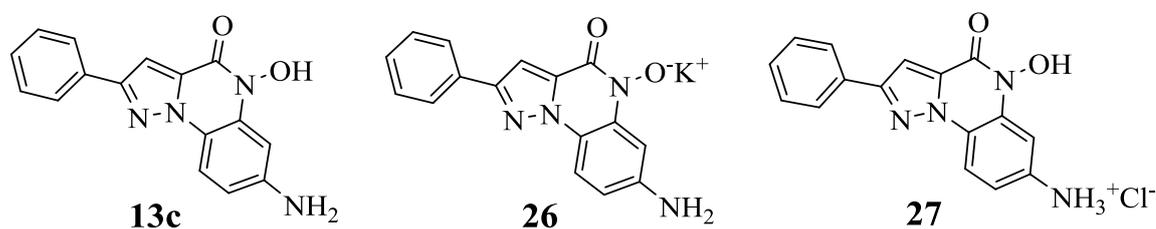
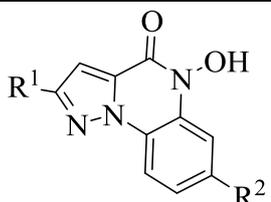


Рисунок 17. Солевые формы соединения **13c** 7-амино-5-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она

Таким образом, восстановлением двухвалентным оловом получены 16 ранее не синтезированных новых замещенных *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **13**.

Таблица 3. Выходы *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **13**

|  | | | | | | | |
|---|----------------|-----------------|-------------|------------|------------------------|-----------------|-------------|
| № | R ¹ | R ² | ВЫХОД, % | № | R ¹ | R ² | ВЫХОД, % |
| 13a | Ph | CF ₃ | 66 | 13i | 4-H ₃ C-Ph | CF ₃ | 70 |
| 13b | Ph | CN | 65 | 13j | 4-H ₃ C-Ph | CN | 56 |
| 13c | Ph | NH ₂ | 61 | 13k | 4-H ₃ C-Ph | NH ₂ | 75 |
| 13d | Ph | COOEt | 66 | 13l | 4-H ₃ C-Ph | COOEt | 79 |
| 13e | 4-Cl-Ph | CF ₃ | 59 | 13m | 4-H ₃ CO-Ph | CF ₃ | 80 |
| 13f | 4-Cl-Ph | CN | 55 | 13n | 4-H ₃ CO-Ph | CN | 71 |
| 13g | 4-Cl-Ph | NH ₂ | 67 | 13o | 4-H ₃ CO-Ph | NH ₂ | 68 |
| 13h | 4-Cl-Ph | COOEt | 75 | 13p | 4-H ₃ CO-Ph | COOEt | 82 |

2.3.2. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов молекулярным водородом на палладиевом катализаторе

При восстановлении соединений **15** водородом в присутствии 10 %-ного палладия на угле Pd/C (20 мол. %) при 4-5 атм. происходит полное восстановление до аминогруппы с последующей внутримолекулярной циклизацией и образованием соответствующих пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **12** (Схема 68).

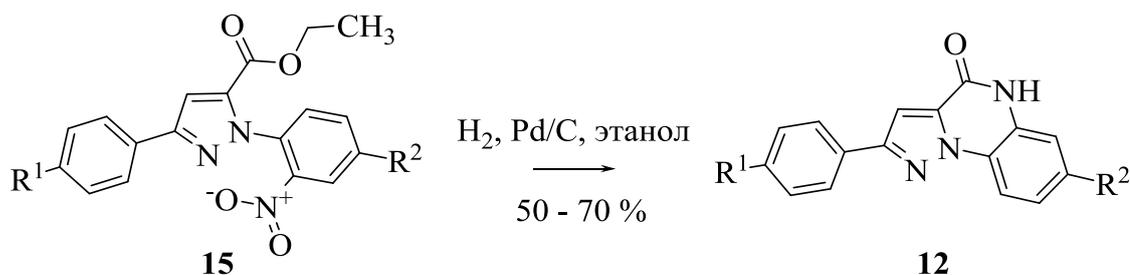


Схема 68

Наилучшие результаты достигнуты при использовании в качестве растворителя метанола при температуре 71-73 °С и давлении водорода 4 атм. Однако, целевой продукт, полученный этим методом, было сложно отделить от примеси катализатора из-за низкой растворимости первого в органических растворителях (удовлетворительная растворимость соединений **12** наблюдалась в случае применения ДМФА или ДМСО), что в свою очередь приводило к снижению выхода пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **12**.

Эксперименты при давлении 1 атм. приводили к получению трудноразделимой смеси N-ОН и NH производных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинонов, а получить ОН-производных в качестве моно-продукта не удалось.

В присутствии 10 %-ного палладия на угле Pd/C, синтез производных содержащих цианогруппу приводил к низким выходам и образованию большого количества побочных продуктов. Поэтому был разработан альтернативный метод синтеза *NH*-производных.

Все соединения были проанализированы методами спектроскопии, и структуры были подтверждены данными ИК и ЯМР-спектроскопии (¹H, ¹³C, NOESY, HMBC), масс-спектрометрии. Анализ корреляционных пиков спектра HMBC подтверждает структуру соединений **12d**, несмотря на то, что амидный протон при 12 м.д. не дает корреляционного пика с соседними атомами углерода (Рисунок 18).

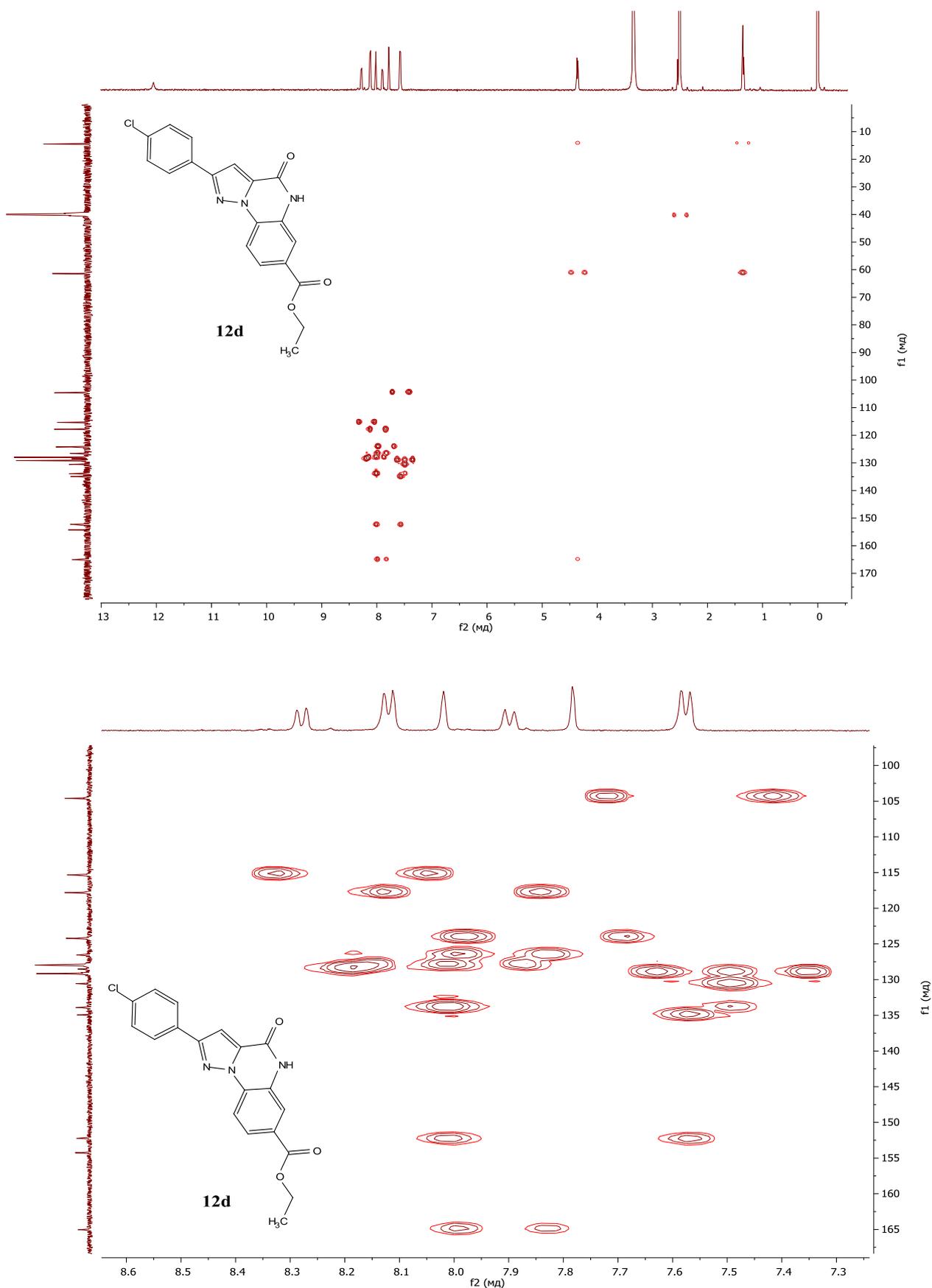


Рисунок 18. Спектр НМВС соединения **12d** (сверху), увеличенный фрагмент спектра (снизу)

При сравнении ^1H ЯМР спектров соединений **12** и **13** наблюдается смещение сигналов протонов для соединений **13** в сильнополюсную область спектра. Также наблюдаются изменения в ароматической области 8.20 м.д. – 8.02 м.д.

2.3.3. Восстановление этил диарилпиразол-5-карбоксилатов цинком в растворе NH_4Cl

При восстановлении *N*-арилпиразолов **15** цинком были получены продукты внутримолекулярной циклизации **13**. Растворы соединений **15** в ТГФ вводили в водный раствор избытка NH_4Cl и к полученной реакционной массе добавляли цинковую пыль (10% процентный избыток) при температуре не больше 50 °С. Контроль осуществляли при помощи ТСХ.

Однако в случае динитропроизводных в ходе реакции образовывалась смесь *N*-ОН и *NH* производных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **12** и **13** в соотношении 1:1. За счет гидролиза хлорида аммония в присутствии цинка генерируется водород. Вероятно, восстановление нитрогрупп идет параллельно и в результате акцепторная *para*- NO_2 -группа превращается в донорную *NH*-ОН, что способствует более глубокому восстановлению второй NO_2 -группы и как результат циклизации в *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **12** (Схема 69). Восстановление цинком показало более низкие выходы (на 10 – 15 %) гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, чем метод с использованием SnCl_2 .

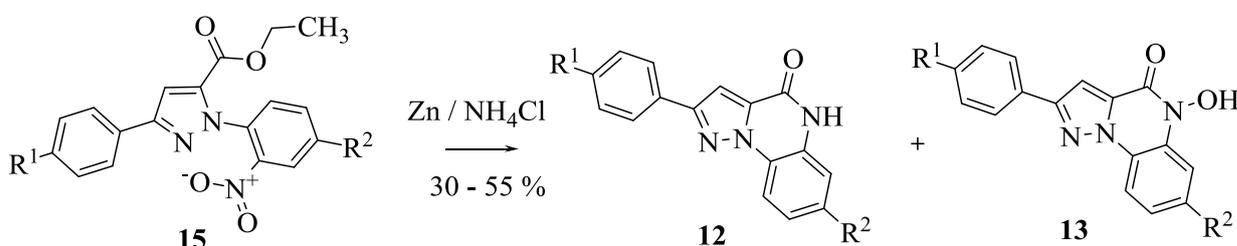


Схема 69

2.3.4. Дегидроксилирование

N-гидрокси-2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон

Используя вышеописанные восстановительные системы, не удалось создать эффективный подход к синтезу *NH*-производных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов. В связи с этим разработан альтернативный некаталитический метод *N*-дегидроксилирования 5-гидрокси-производных **13**. На первой стадии по разработанной нами методике из *N*-арил-3-арил-пиразол-5-карбоксилатов были получены соответствующие *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **13**. Далее полученные соединения **13** в спирте обрабатывали фенацилбромидом в присутствии избытка ТЭА при температуре 60-80 °С в течение 2-8 часов, что позволило получить соответствующие *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны **12** (Схема 70).

Данный метод исключал ограничения каталитических методов и может быть применен к синтезу широкого спектра *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов.

Механизм реакции, вероятно, аналогичен описанному в работе [128, 129] и предполагает образование неустойчивого в условиях реакции продукта алкилирования фенацилового эфира по *N*-гидроксигруппе, который подвергается перегруппировке с миграцией протона метиленовой группы к атому азота, с расщеплением связи *N-O* и замыканием двойной связи по кислороду. В результате протекает *N*-дегидроксилирование с образованием *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **12** с выходом 59-93% и окисление фенацильного фрагмента до фенилглиоксаля.

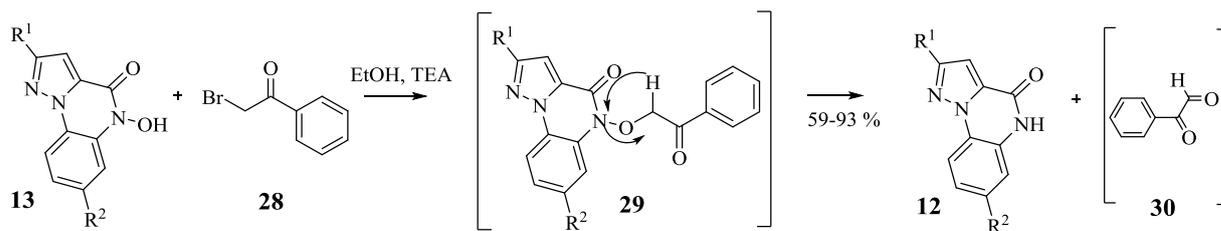
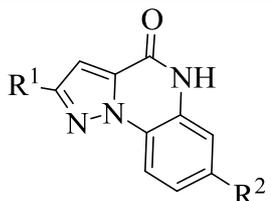


Схема 70

Сходный результат получается, если проводить реакцию *N*-дегидроксилирования в ДМФА, а вместо ТЭА использовать поташ, однако в данных условиях выход снижается из-за образования большего количества неидентифицированных побочных продуктов.

В результате проведенных исследований разработан простой и удобный некаталитический метод синтеза труднодоступных замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов из соответствующих *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов, и получены 10 новых *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **12** (Таблица 4). По данным физико-химических методов исследований продукты, полученные методом *N*-дегидроксилирования и восстановления с применением палладиевого катализатора, были идентичны.

Таблица 4. Выходы *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов **12**

|  | | | | | | | |
|---|---|----------------|-------------|------------|---|-----------------|-------------|
| № | R ¹ | R ² | Выход, % | № | R ¹ | R ² | Выход, % |
| 12a | C ₆ H ₅ | COOEt | 70-85 | 12f | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | CN | 50-59 |
| 12b | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | COOEt | 68-73 | 12g | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | CN | 70-75 |
| 12c | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | COOEt | 80-89 | 12h | C ₆ H ₅ | NH ₂ | 62-69 |
| 12d | 4-ClC ₆ H ₄ | COOEt | 89-93 | 12i | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | NH ₂ | 55-59 |
| 12e | C ₆ H ₅ | CN | 60-70 | 12j | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | NH ₂ | 65-67 |

2.4. Модификация 2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов

Соединения **12** и **13** предоставляют возможности функционализации, что важно для разработки биологически активных веществ. Представляло интерес

получение структурного разнообразия путем реакций алкилирования и ацилирования пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. Подобное изменение структуры так же важно в связи с тем, что незамещенная аминогруппа могла дать ложноположительные результаты при *in vitro* изучении биологической активности.

2.4.1. Алкилирование 2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов

Была изучена возможность заменить фенацилбромид на эфир бромуксусной кислоты для *N*-дегидроксилирования и синтеза *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **12**. Взаимодействие этилового эфира бромуксусной кислоты в присутствии триэтиламина приводило к *O*-алкилированию. Установлено, что при такой замене были получены устойчивые эфиры **32(a,b)** с выходом до 95 % и дальнейший разрыв N-O связи не происходил (Схема 71).

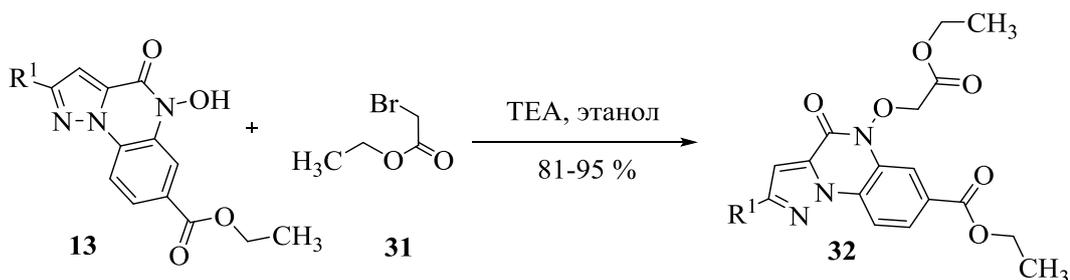


Схема 71

В случае взаимодействия *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов с этиловым эфиром бромуксусной кислоты, в аналогичных условиях были выделены исходные вещества, а реакция протекала лишь в ДМФА и использовании в качестве депротонирующего агента K_2CO_3 , что приводило к соответствующим *N*-алкилированным производным **33** (Схема 72).

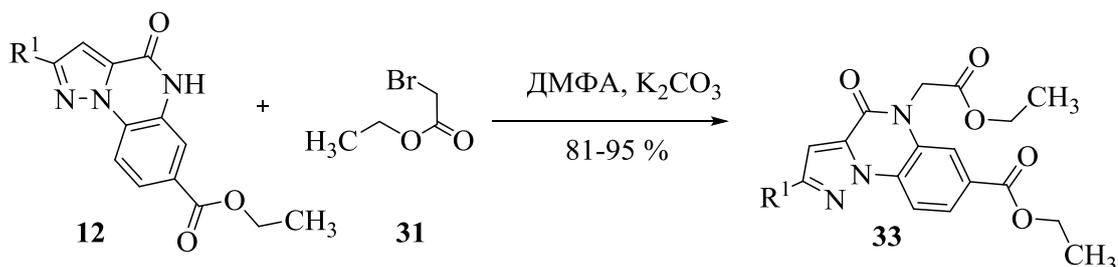
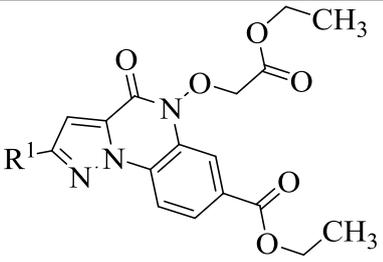
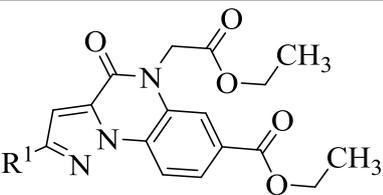


Схема 72

В масс-спектрах целевых соединений **32**, **33** наблюдались интенсивные пики молекулярного иона. Подтверждающим строение эфиров **33(a,b)** является характерный сигнал на спектрах ЯМР ^{13}C атома углерода $N\text{-CH}_2$ -группы 5-этоксикарбоксильного фрагмента при 43 м.д. по сравнению с аналогичным сигналом атома углерода $N\text{-O-CH}_2$ -группы соединений **32(a,b)** при 72 м.д.

Таблица 5. Выходы соединений **32**, **33** и **35**

|  | | |  | | |
|---|---|-----------------|--|---|----------|
| № | R ¹ | Выход, % | № | R ¹ | Выход, % |
| 32a | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | 81 | 33a | C ₆ H ₅ | 95 |
| 32b | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | 94 | 33b | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | 79 |
|  | | | | | |
| № | R ¹ | R ² | R ⁴ | Выход, % | |
| 35a | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CN | CH ₃ | 90 | |
| 35b | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CN | CH ₂ C ₆ H ₅ | 91 | |
| 35c | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CF ₃ | CH ₃ | 80 | |
| 35d | 4-Cl-C ₆ H ₄ | CF ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | 84 | |
| 35e | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | CN | CH ₃ | 88 | |
| 35f | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ | CN | CH ₂ C ₆ H ₅ | 92 | |

Легко протекает *O*-алкилирование *N*-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалинов **13** при использовании йодистого метила и бензилхлорида в присутствии поташа с образование соответствующих эфиров **35** (Схема 73, Таблица 5).

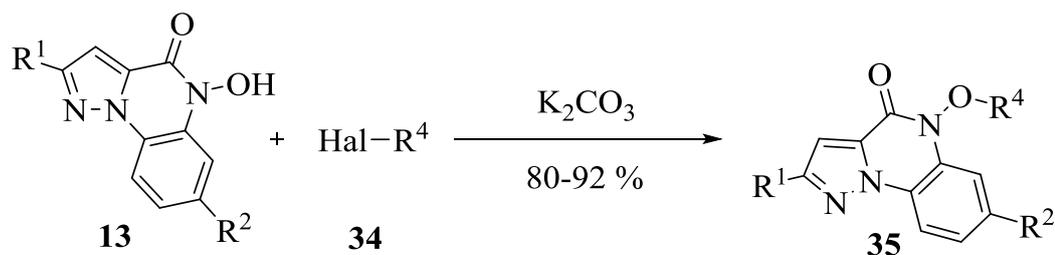
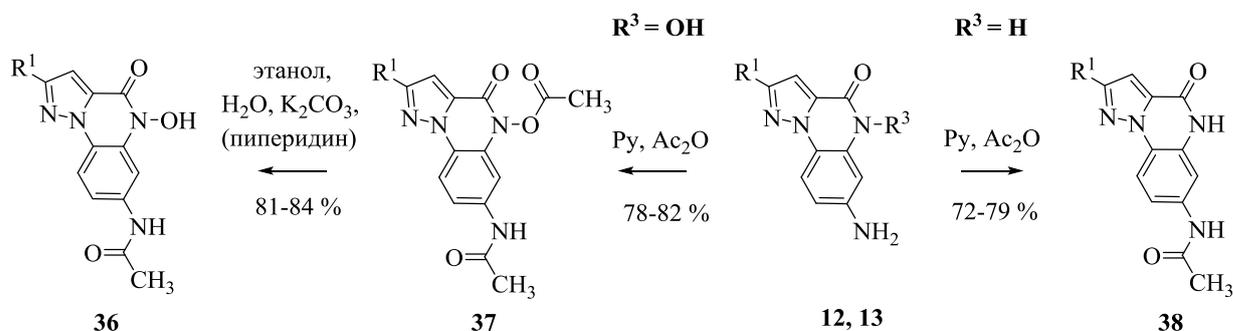


Схема 73

2.4.2. Ацилирование 2-арилпиразоло[1,5-а]хиноксалин-4(5H)-онов

В молекулах 7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-а]хиноксалинов (**13c**, **13g**, **13k**, **13o**) имеются две функциональные группы, способные подвергаться ацилированию. Представляла интерес разработка методов их селективного ацилирования.

Было проведено ацилирование аминзамещенных *NH*- и *NOH*-пиразоло[1,5-а]хиноксалинов **12**, **13** уксусным ангидридом в присутствии пиридина (Схема 74). Установлено, что 5-гидроксипиразоло[1,5-а]хиноксалины **13** в присутствии пиридина ацилируются, как по аминогруппе, так и по гидроксигруппе, превращаясь в диацилированные производные **37**. Установлено, что *NOAc*-группа соединений **37** селективно гидролизуется в присутствии водного карбоната калия или пиперидина в качестве основания, позволяя получать моноацилированные продукты **36**. *NH*-пиразоло[1,5-а]хиноксалины (**12a-c**) ацилируются уксусным ангидридом в присутствии пиридина только по аминогруппе с образованием соединений **38**.



36 (a): $R^1 = C_6H_5$, (b): $R^1 = 4-MeO-C_6H_4$

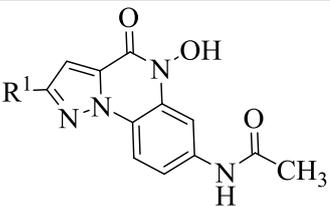
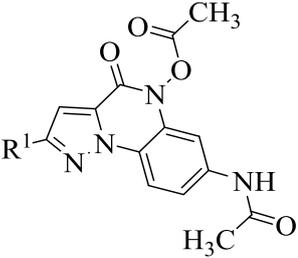
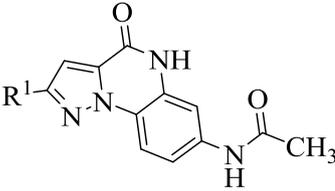
37 (a): $R^1 = C_6H_5$, (b): $R^1 = 4-MeO-C_6H_4$, (c): $R^1 = 4-ClC_6H_4$

38 (a): $R^1 = C_6H_5$, (b): $R^1 = 4-MeO-C_6H_4$

Схема 74

Все полученные соединения (Таблица 6) выделены с хорошими выходами и охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены совокупностью данных ИК-, ЯМР-спектроскопии (на ядрах ^1H , ^{13}C , методом NOESY) и масс-спектрометрии.

Таблица 6. Выходы продуктов ацилирования 7-амино-5-гидроксипиразол-[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов

| Структура | № | R ¹ | Выход, % |
|---|------------|---|----------|
|  | 36a | C ₆ H ₅ | 84 |
| | 36b | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | 81 |
|  | 37a | C ₆ H ₅ | 78 |
| | 37b | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | 81 |
| | 37c | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 82 |
|  | 38a | C ₆ H ₅ | 72 |
| | 38b | 4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ | 79 |

В результате проведенной работы был получен ряд ранее не описанных замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов для изучения их биологической активности.

2.5. Исследование 2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов в качестве новых ингибиторов моноаминоксидазы

Синтезированные впервые замещенные пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны были изучены методом *in vitro* в отношении изоформ моноаминоксидазы человека (МАО-А и МАО-Б).

Ингибиторы МАО широко применяются в качестве лекарственных средств для лечения депрессии и болезни Паркинсона [110, 130] и могут играть в будущем важную роль в лечении ряда других патологий, таких как рак предстательной железы, сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания.

Исследование ингибирующей активности в отношении МАО-А и МАО-Б было проведено для 22 новых синтезированных в работе соединений.

Оценка ингибирующей активности была проведена с использованием описанной в литературе методики [131,120]. Рекомбинантные человеческие МАО-А и МАО-Б служили источниками ферментов, а кинурамин использовался в качестве субстрата для обоих ферментов. Определение каталитической активности основывалось на измерении количества образовавшегося 4-гидроксихинолина, конечного продукта МАО-катализируемого окисления кинурамина. 4-Гидроксихинолин количественно определяли методом флуоресцентной спектрофотометрии после принудительного прекращения ферментативной реакции с помощью добавления к реакционной массе гидроксида натрия. При измерении скорости окисления кинурамина в присутствии ряда испытуемых ингибиторов (0,003–100 мкМ) строили сигмоидальные графики зависимости скорости окисления кинурамина от концентрации ингибитора ($\log[I]$), по которым определяли значения IC_{50} (Рисунок 19).

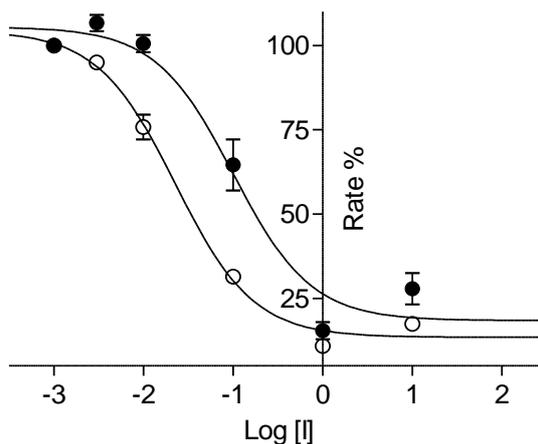


Рисунок 19. Сигмоидальные кривые доза-реакция для ингибирования MAO-A соединениями **37c** (открытые круги) и **36a** (заполненные круги)

Значения IC_{50} для ингибирования MAO-A и MAO-B приведены в таблице 7 и показывают, что пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны ингибируют обе изоформы MAO с различной специфичностью. Из 22 испытанных соединений 8 ингибируют MAO-A со значениями IC_{50} в субмикромольном диапазоне (<1 мкм). Примечательно, что все ацилированные производные проявляют субмикромольное ингибирование MAO-A, причем **37c** ($IC_{50} = 0,028$ мкм) является наиболее мощным ингибитором MAO-A из серии. Только одно соединение **13g** обладает $IC_{50} < 1$ мкм. Можно сделать вывод, что введение в структуру аминогруппы (**13g**) или ацилированной аминогруппы приводит к увеличению ингибирующей активности по отношению к MAO-A. Хотя наиболее мощным соединением серии является диацилированное производное **37c**, не установлено четкой закономерности, являются ли моноацилированные или диацилированные соединения более мощными ингибиторами MAO-A. Еще одно интересное соотношение структура-активность заключается в том, что хлорфенильный заместитель обеспечивает более сильное ингибирование MAO-A, чем другие рассматриваемые заместители - фенил, анизил, толил): например, **12d** в сравнении с **12a**, **12c**; **13f** в сравнении с **13b,n,j**; **37c** в сравнении с **37a**, **37b**. Для некоторых производных введение цианогруппы ($R^2 - CN$) увеличивает

ингибирующую активность по сравнению с этил карбоксильной группой ($R^2 - COOEt$) (например, **12g** против **12a**).

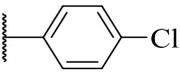
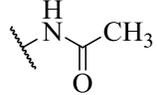
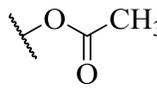
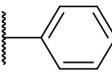
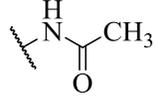
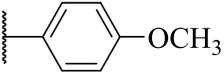
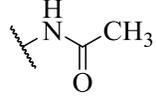
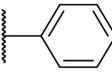
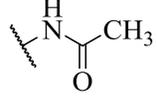
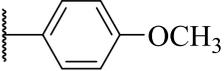
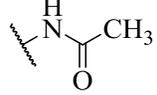
В отношении ингибирования MAO-B только 3 соединения показали $IC_{50} < 1$ мкм. Цианогруппа ($R^2 - CN$) приводит к увеличению ингибирующей активности к MAO-B по сравнению этилкарбоксильной ($R^2 - COOEt$) (например, **12e** против **12a**; **12g** против **12c**; **32c** против **32b**). NH производные проявляют более высокую ингибирующую активность к MAO-B по сравнению с NOH производными, например, **12e,g,f** против **13b,n,j**. Диацилированное соединение **37c** является хорошим ингибитором MAO-B, в то время как его неацилированный гомолог **13g** не проявляет ингибирующей активности даже при максимальной испытанной концентрации 100 мкм. Среди 4 моноацилированных соединений (**36a,b**, **38a,b**) 3 проявляют $IC_{50} < 10$ мкм, что свидетельствует о благоприятном влиянии ацилированной аминогруппы в структуре на активность ингибирования MAO-B. Диацилированное производное **37c** ($IC_{50} = 1,40$ мкм) и соединение **32c** ($IC_{50} = 0,674$ мкм) также могут быть отмечены как перспективные кандидаты в ингибиторы MAO-B.

При оценке специфичности ингибирования MAO соединения **37a** ($IC_{50} = 0,181$ мкм) и **12g** ($IC_{50} = 0,763$ мкм) могут быть выделены, как хорошие по силе и специфичности ингибиторы изоформы MAO-A и MAO-B соответственно.

Таблица 7. Значения IC₅₀ ингибирования MAO-A и MAO-B для синтезированных соединений

| № | R ¹ | R ² | R ³ | IC ₅₀ (μM) ^a | | SI ^b |
|-----|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|-------------------|-----------------|
| | | | | MAO-A | MAO-B | |
| | | | | | | |
| 12a | | | H | 5.51 ± 1.25 | >100 ^c | >18 |
| 12c | | | H | 3.92 ± 0.337 | ND ^d | – |
| 12d | | | H | 2.04 ± 0.037 | ND ^d | – |
| 12e | | CN | H | 1.31 ± 0.031 | 1.28 ± 0.013 | 0.98 |
| 12g | | CN | H | >100 ^c | 0.763 ± 0.035 | <0.008 |
| 12f | | CN | H | 5.10 ± 0.131 | 0.617 ± 0.044 | 0.12 |
| 13p | | | OH | 22.0 ± 0.750 | 4.32 ± 0.768 | 0.20 |
| 13b | | CN | OH | 14.9 ± 0.156 | 20.8 ± 3.15 | 1.4 |
| 13n | | CN | OH | 17.0 ± 0.014 | 4.33 ± 0.018 | 0.25 |

Таблица 7. Значения IC_{50} ингибирования MAO-A и MAO-B для синтезированных соединений (Продолжение)

| № | R ¹ | R ² | R ³ | IC ₅₀ (μM) ^a | | SI ^b |
|-----|---|--|---|------------------------------------|--------------|-----------------|
| | | | | MAO-A | MAO-B | |
| 37c |  |  |  | 0.028 ± 0.0039 | 1.40 ± 0.087 | 50 |
| 36a |  |  | OH | 0.146 ± 0.020 | 64.4 ± 11.5 | 441 |
| 36b |  |  | OH | 0.472 ± 0.293 | 7.90 ± 0.470 | 17 |
| 38a |  |  | H | 0.173 ± 0.010 | 4.16 ± 0.887 | 24 |
| 38b |  |  | H | 0.951 ± 0.087 | 7.37 ± 1.78 | 7.7 |

^a Все значения IC_{50} выражаются как среднее значение ± SD трехкратных определений.

SD - стандартное отклонение.

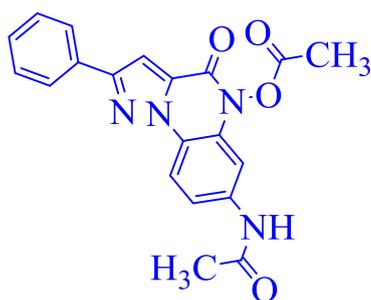
^b Индекс селективности указывает на специфичность ингибирования изоформы MAO-A: $SI = IC_{50}(MAO-B)/IC_{50}(MAO-A)$.

^c NI - Нет торможения при максимальной испытанной концентрации 100 мкм.

^d ND - IC_{50} не определяется из-за флуоресценции ингибиторов в конкретных условиях анализа.

^e Значения, полученные из эталона.

Впервые проведены исследования новых замещенных пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов в качестве ингибиторов моноаминоксидазы и выявлены соединения лидеры (Рисунок 20), по показателю половинной максимальной ингибирующей концентрацией сопоставимые с эффективными препаратами, применяемыми для лечения депрессии (пример, антидепрессант Толлоксатон – селективный ингибитор MAO-A, IC_{50} (μM) = 0,93).

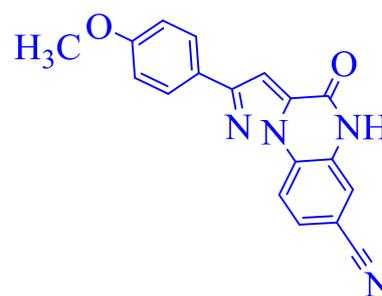
**37a**

IC_{50} (μM) = 0.181

Селективность ингибирования

MAO A $SI > 552$

Потенциальный ингибитор MAO-A

**12g**

IC_{50} (μM) = 1.83

Селективность ингибирования

MAO A $SI < 0.008$

Потенциальный ингибитор MAO-B

Рисунок 20. Структуры наиболее перспективных пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов в качестве ингибиторов моноаминоксидазы

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Приборы, методы и описание полученных соединений.

Исходные реагенты приобретались в Acros Organics и РусХим и не подвергались дальнейшей очистке. Карбонат калия сушили при 200 °С в течение 5 часов перед использованием.

Температуру плавления определяли с применением аппарата для измерения температуры плавления Stuart SMP 40 в открытых капиллярах и не корректировали.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были записаны на приборах Bruker DRX-500 (1H: 500, 400 МГц; 13C: 125 МГц) и DRX-300 (1H: 300 МГц; 13C: 75 МГц) при 30 °С для растворов в ДМСО-*d*₆. Сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР ¹H (δ_{H} 2,50) или сигнал ДМСО-*d*₆ в спектрах ¹³C (δ_{C} 39,5) использовались в качестве эталонов для измерений химического сдвига. Данные записывали как химический сдвиг (δ), мультиплетность (с = синглет, д = дублет, дд = дуплет дуплетов, кв = квадруплет, т = триплет, м = мультиплет), константу спин-спинового взаимодействия (J Гц).

Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили с применением силикагелевых алюминиевых пластинок Silufol UV-254 с использованием соответствующих смесей этилацетата и гексана (1/1 или 1/2). Соединения визуализировались с помощью коротковолнового УФ-излучения с длиной волны $\lambda=254$ нм и $\lambda=365$.

Масс-спектры получали непосредственно с применением спектрометра Finningan MAT INCOS 50; энергия ионизации составляла 70 эВ. Масс-спектры регистрировали на спектрометре ВЭЖХ/МС Shimadzu 2020 LCMS, оснащенном хроматографической колонкой Synergi 2,5 мкм, картриджем ВЭЖХ Hydro-*RP* 100А с ртутью 20 x 2,0 мм, элюентом - ацетонитрил/вода (переменный состав в соответствии с программой градиентного элюирования), фотоприемником PDA

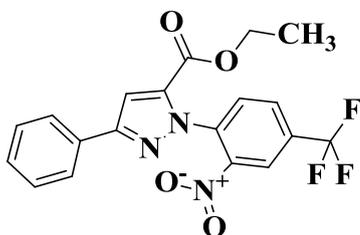
(200-800нм), работающим в режиме отрицательной ионизации электрораспылением.

ИК-спектры измеряли на спектрометре Perkin-Elmer RX-1 в диапазоне 700-4000 см⁻¹ с использованием суспензий веществ в вазелиновом масле. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400.

3.1.1 Синтез этил диарилпиразол-5-карбоксилатов

Синтез этил диарилпиразол-5-карбоксилатов **15a-p** (*основная процедура*): Последовательно смешивали в 3 мл *N,N*-диметилформамида, 0,012 моль пиразола **14(a-c)**, 0,012 моль соответствующего нитрохлорбензола **20(a-c)** и растертый в порошок K_2CO_3 0,50 мг (0,036 моль). Реакционную массу перемешивают при нагревании 50-80 °С в течении 3-6 часов (контроль по ТСХ). Затем охлаждали, и при перемешивании добавляли 5 мл воды, выпавший осадок, отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Полученный осадок растворяли в хлористом метиле, досушивали Na_2SO_4 и пропускали через небольшой слой силикагеля, элюируя вещество порцией CH_2Cl_2 . Полученный светло-желтый раствор упаривали; масса давала желтый рассыпчатый порошок арилированных пиразолов **15**.

1) Этил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат **15a**:

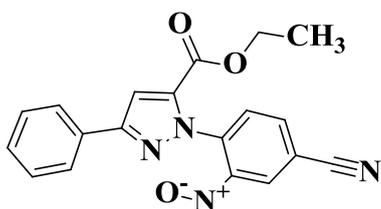


М. м. 405,34; Желтый порошок, выход 410 мг (73 %), Т. пл. 122-123 °С.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1715 (C=O), 1629 (Ar), 1545 (NO_2), 1323 (NO_2), 1244, 1124 (C-O), 1139 (C-F). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.20 (т, 3 H, Me, $J = 7.3$), 4.22 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.3$), 7.41 (т, 1 H, H-4', $J = 7.4$), 7.46 (т, 2 H, H-3', H-5',

$J = 7.4$), 7.76 (с, 1 H, H-4), 7.91 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 7.4$), 8.13 (д, 1 H, H-6'', $J = 8.3$), 8.42 (д, 1 H, H-5'', $J = 8.3, 1.8$), 8.81 (д, 1 H, H-3'', $J = 1.8$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.67, 61.50, 109.91, 122.39 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$), 125.57 (2 C), 126.5 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 274$), 128.88 (2 C) 128.92, 130.65 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$), 129.69 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 33$), 130.90, 131.62, 135.57, 136.15 (уш.с.), 145.20, 152.39, 158.00. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405 $[\text{M}]^+$ (26), 331 (51), 296 (31), 144 (20), 129 (71), 102 (53), 77 (100). Найдено (%): C, 56.13; H, 3.46; N, 10.33. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ C, 56.30; H, 3.48; N, 10.37.

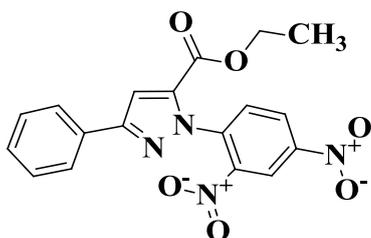
2) Этил-1-(4-циано-2-нитрофенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат 15b:



М. м. 362,35; Желтый порошок, выход 360 мг (68 %), Т. пл. 126-127 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2237 (CN), 1720 (C=O), 1616, (Ar), 1537 (NO₂), 1354 (NO₂), 1228, 1078 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.20 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 4.22 (кв, 2 H, CH₂, $J = 7.1$), 7.41 (т, 1 H, H-4', $J = 7.5$), 7.46 (т, 2 H, H-3',5', $J = 7.5$), 7.76 (с, 1 H, H-4), 7.91 (д, 2 H, H-2',6', $J = 7.5$), 8.13 (д, 1 H, H-6'', $J = 8.3$), 8.42 (дд, 1 H, H-5'', $J = 8.3/1.7$), 8.81 (д, 1 H, H-3'', $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.72, 61.56, 110.10, 113.10, 116.39, 125.6 (2 C), 128.9 (2 C), 128.97, 129.15, 130.83, 131.34, 135.57, 136.32, 137.53, 144.97, 152.53, 157.98. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 $[\text{M}]^+$ (57), 288 (100), 129 (65), 102 (46), 77 (75). Найдено (%): C, 62.72; H, 3.86; N, 15.4. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ C, 62.98; H, 3.89; N, 15.46.

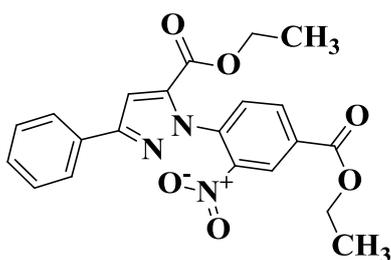
3) **Этил-1-(2,4-динитрофенил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат**

15c:



М. м. 382,34; Желтый порошок, выход 381 мг (76 %), Т. пл. 144-146 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1716 (C=O), 1608 (Ar), 1531 (NO₂), 1344 (NO₂), 1240, 1105 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 1.22 (т, 3 Н, Me, *J* = 7.1), 4.23 (кв, 2 Н, CH₂, *J* = 7.1), 7.41 (т, 1 Н, H-4', *J* = 7.4), 7.47 (т, 2 Н, H-3', H-5', *J* = 7.4), 7.79 (с, 1 Н, H-4), 7.92 (д, 2 Н, H-2', H-6', *J* = 7.4), 8.20 (д, 1 Н, H-6'', *J* = 8.8), 8.71 (дд, 1 Н, H-5'', *J* = 8.8/2.5), 8.93 (д, 1 Н, H-3'', *J* = 2.5). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.73, 61.67, 110.40, 120.57, 127.38 (2 C), 128.27, 128.96 (2 C), 129.70, 131.71, 133.65, 135.78, 137.29, 144.67, 147.24, 151.58, 157.94. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 382 [M]⁺ (82), 308 (100), 262 (29), 129 (42), 102 (24), 77 (26). Найдено (%): 56.24; Н, 3.67; N, 14.61. Вычислено (%): C₁₈H₁₄N₄O₆ C, 56.55; Н, 3.69; N, 14.65.

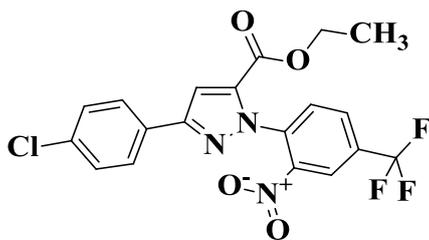
4) **Этил-1-(4-(этоксикарбонил)-2-нитрофенил)-3-фенил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат 15d:**



М. м. 409,40; Желтый порошок, выход 328 мг (80 %), Т. пл. 118-120 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1718 (C=O), 1620 (Ar), 1541 (NO₂), 1226, 1112 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 8.62 (с, 1 Н), 8.41 (д, 1 Н, *J* = 10.0), 8.03 (д, 1 Н, *J* = 8.3), 7.96 – 7.84 (м, 2 Н), 7.74 (с, 1 Н), 7.56 – 7.33 (м, 3 Н), 4.43 (кв, 2 Н, *J* = 7.1), 4.21 (кв, 2 Н, *J* = 7.0), 1.39 (т, 3 Н, *J* = 7.1), 1.19 (т, 3 Н, *J* = 7.1). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 163.39, 158.12, 152.35, 144.86, 136.54, 135.56,

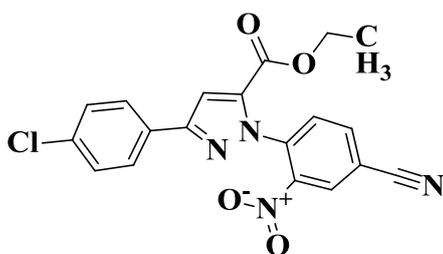
134.07, 131.57, 131.07, 131.00, 128.91 (3C), 125.64 (2C), 125.36, 109.95, 61.98, 61.54, 14.03, 13.77. LCMS–ESI: m/z 410 $[M+H]^+$. Найдено (%): С, 61.45; Н, 4.65; N, 10.23; О, 23.41. Вычислено (%): $C_{21}H_{19}N_3O_6$ С, 61.61; Н, 4.68; N, 10.26; О, 23.45.

5) Этил-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(трифторметил)-2-нитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15e:



М. м. 439,78; Желтый порошок, выход 394 мг (75 %), Т. пл. 181-182 °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1719 (C=O), 1629, (Ar), 1547, 1325 (NO₂), 1240, 1080 (C-O), 1123 (C-F), Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/Гц$): 1.18 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 4.22 (кв, 2 H, CH₂, $J = 7.1$), 7.53 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.8$), 7.80 (с, 1 H, H-4), 7.94 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.8$), 8.16 (д, 1 H, H-6'', $J = 8.3$), 8.34 (дд, 1 H, H-5'', $J = 8.3/2.2$), 8.61 (д, 1H, H-3'', $J = 2.2$). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 13.66, 61.55, 110.07, 122.43 (кв, ³ $J_{C-F} = 3.5$), 126,26 (кв, ¹ $J_{C-F} = 274$), 127.33 (2 C), 128.94 (2 C), 129.69 (кв, ² $J_{C-F} = 33$), 129.82, 130.67 (кв, ³ $J_{C-F} = 3.5$), 131.65, 133.53, 135.74, 136.04 (уш.с.), 145.15, 151.29, 157.93. LCMS–ESI: m/z 440 $[M+H]^+$. Найдено (%): С, 51.70; Н, 2.96; N, 9.51. Вычислено (%): $C_{19}H_{13}ClF_3N_3O_4$ С, 51.89; Н, 2.98; N, 9.55.

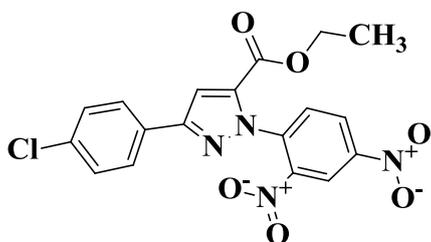
6) Этил-3-(4-хлорфенил)-1-(4-циано-2-нитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15f:



М. м. 396,79; Желтый порошок, выход 394 мг (75 %), Т. пл. 185-188 °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 2239 (CN), 1701 (C=O), 1616, 1539 (Ar), 1225, 1043 (C-O). Спектр

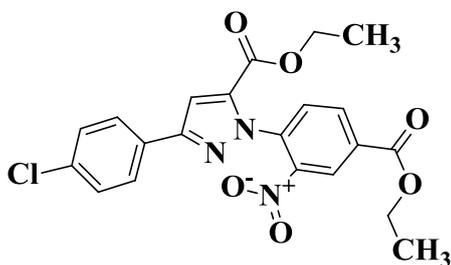
ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.20 (т, 3 H, Me, $J = 7.3$), 4.22 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.3$), 7.52 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.8$), 7.80 (с, 1 H, H-4), 7.92 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.80$), 8.13 (д, 1 H, H-6'', $J = 8.3$), 8.42 (дд, 1 H, H-5'', $J = 8.3, 1.7$), 8.82 (д, 1 H, H-3'', $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.69, 61.59, 110.24, 113.20, 116.34, 127.35 (2 C), 128.93 (2 C), 129.16, 129.75, 131.34, 133.57, 135.71, 136.21, 137.58, 144.91, 151.41, 157.89. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 398 $[\text{M}]^+$ (19), 396 $[\text{M}]$ (53), 324 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (37), 322 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (100), 163 (17). Найдено (%): C, 57.29; H, 3.28; N, 14.07. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4$ C, 57.51; H, 3.30; Cl, 8.94; N, 14.12.

7) Этил-3-(4-хлорфенил)-1-(2,4-динитрофенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15g:



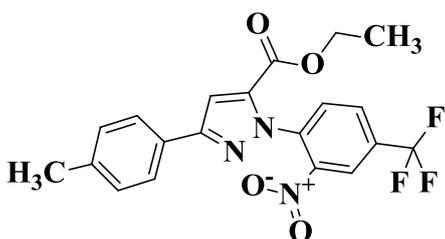
М. м. 416,78; Желтый порошок, выход 349 мг (70 %), Т. пл. 169-171 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1717 (C=O), 1609, (Ar), 1531 (NO_2), 1344 (NO_2), 1240, 1105 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.21 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 4.23 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.1$), 7.53 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.8$), 7.83 (с, 1 H, H-4), 7.95 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.8$), 8.21 (д, 1 H, H-6'', $J = 8.8$), 8.71 (дд, 1 H, H-5'', $J = 8.80/2.4$), 8.93 (д, 1 H, H-3'', $J = 2.4$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.72, 61.66, 110.39, 120.56, 127.38 (2 C), 128.27, 128.95 (2 C), 129.69, 131.70, 133.63, 135.78, 137.28, 144.67, 147.24, 151.57, 157.93. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418 $[\text{M}]^+$ (36), 416 $[\text{M}]^+$ (100), 344 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (34), 342 $[\text{M}-\text{COOEt}]^+$ (96), 296 (31), 205 (12), 190 (11), 176 (15), 163 (58), 136 (29), 111 (26), 75 (57). Найдено (%): C, 51.71; H, 3.11; N, 13.40. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_6$ C, 51.87; H, 3.14; N, 13.44.

8) Этил-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(этоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1H-пиразол-5- карбоксилат 15h:



М. м. 443,85; Желтый порошок, выход 328 мг (74 %), Т. пл. 120-123 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1714 (C=O), 1620 (Ar), 1541 (NO₂), 1290, 1228 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 8.63 (с, 1H), 8.41 (д, 1 H, J = 8.3), 8.02 (д, 1 H, J = 8.3), 7.96 (д, 2 H, J = 8.4), 7.80 (с, 1 H), 7.53 (д, 2 H, J = 8.2), 4.43 (кв, 2 H, J = 7.1), 4.21 (кв, 2 H, J = 8.0), 1.39 (т, 3 H, J = 7.0), 1.18 (т, 3 H, J = 7.0). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 164.04, 158.67, 151.86, 145.48, 137.04, 136.36, 134.77, 134.19, 132.30, 131.69, 130.60, 129.66 (2 C), 128.06 (2 C), 126.05, 110.78, 62.66, 62.25, 14.72, 14.44. LCMS–ESI: m/z 444 [M+H]⁺. Найдено (%): С, 56.70; Н, 4.03; Cl, 7.93; N, 9.41; O, 21.54. Вычислено (%): C₂₁H₁₈ClN₃O₆ С, 56.83; Н, 4.09; Cl, 7.99; N, 9.47; O, 21.63.

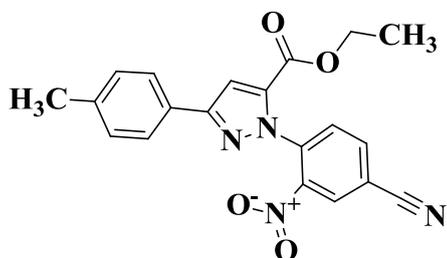
9) Этил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-3-(*p*-толил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15i:



М. м. 419,36; Желтый порошок, выход 319 мг (76 %), Т. пл. 168-171 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1714 (C=O), 1629 (Ar), 1546 (NO₂), 1292 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 8.60 (с, 1 H), 8.33 (д, 1 H, J = 9.7), 8.14 (д, 1 H, J = 8.4), 7.80 (д, 2 H, J = 8.1), 7.70 (с, 1 H), 7.27 (д, 2 H, J = 8.0), 4.22 (кв, 2 H, J = 7.1), 2.34 (с, 3 H), 1.19 (т, 3 H, J = 7.1). LCMS–ESI: m/z 420 [M+H]⁺. Найдено (%): С,

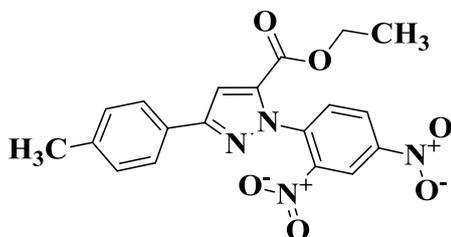
57.12; H, 3.74; F, 13.47; N, 9.95; O, 15.23. Вычислено (%): C₂₀H₁₆F₃N₃O₄ C, 57.28; H, 3.85; F, 13.59; N, 10.02; O, 15.26.

10) Этил 1-(4-циано-2-нитрофенил)-3-(4-метилфенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15j:



М. м. 376,37; Желтый порошок, выход 387 мг (79 %), Т. пл. 158-161 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1717 (C=O), 1609, (Ar), 1531 (NO₂), 1344 (NO₂), 1240, 1105 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.20 (т, 3 H, Me, J = 7.1), 2.34 (с, 3 H, 4'-Me), 4.22 (кв, 2 H, CH₂, J = 7.1), 7.27 (д, 2 H, H-3',5', J = 8.0), 7.70 (с, 1 H, H-4), 7.79 (д, 2 H, H-2',6', J = 8.0), 8.11 (д, 1 H, H-6'', J = 8.3), 8.40 (дд, 1 H, H-5'', J = 8.3/1.0), 8.80 (д, 1 H, H-3'', J = 1.0). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 13.71, 20.81, 61.51, 109.92, 112.99, 116.38, 125.52 (2 C), 128.08, 129.11, 129.42 (2 C), 131.31, 135.44, 136.34, 137.48, 138.47, 144.95, 152.58, 157.99. LCMS-ESI: m/z 377 [M+H]⁺. Найдено (%): C, 63.53; H, 4.25; N, 14.82. Вычислено (%): C₂₀H₁₆N₄O₄ C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89.

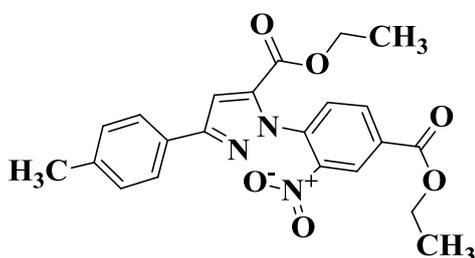
11) Этил-1-(2,4-динитрофенил)-3-(p-толил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15k:



М. м. 396,36; Желтый порошок, выход 313 мг (79 %), Т. пл. 167-169 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1717 (C=O), 1611, (Ar), 1541 (NO₂), 1344 (NO₂), 1230, 1100 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 8.93 (с, 1 H), 8.70 (д, 1 H, J =

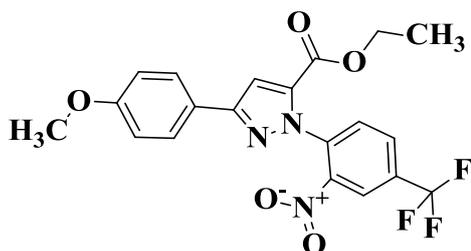
11.1), 8.19 (д, 1 H, $J = 8.7$), 7.81 (д, 2 H, $J = 7.9$), 7.73 (с, 1 H), 7.28 (д, 2 H, $J = 7.9$), 4.23 (кв, 2 H, $J = 7.0$), 2.35 (с, 3 H), 1.21 (т, 3 H, $J = 7.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 158.77, 153.47, 147.82, 145.41, 139.28, 138.14, 136.22, 132.38, 130.18 (2 C), 128.91, 128.75, 126.27 (2 C), 121.26, 110.83, 62.31, 21.55, 14.46. LCMS–ESI: m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено (%): C, 57.42; H, 4.02; N, 14.10; O, 24.19. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ C, 57.58; H, 4.07; N, 14.14; O, 24.22.

12) Этил 1-(4-(этоксикарбонил)-2-нитрофенил)-3-(*p*-толил)-1H-пиразол-5-карбоксилат 15l:



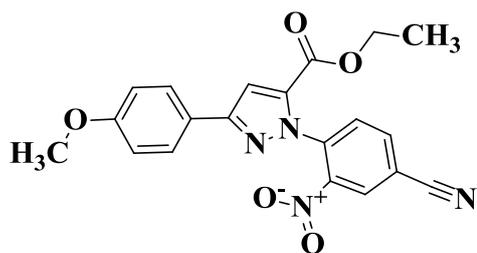
М. м. 423,43; Желтый порошок, выход 326 мг (77 %), Т. пл. 104-106 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1717 (C=O), 1618 (Ar), 1541 (NO_2), 1290, 1224 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.61 (с, 1 H), 8.39 (д, 1 H, $J = 7.8$), 8.00 (д, 1 H, $J = 7.2$), 7.80 (д, 2 H, $J = 6.6$), 7.68 (с, 1 H), 7.26 (д, 2 H, $J = 6.6$), 4.42 (кв, 2 H, $J = 6.5$), 4.20 (кв, 2 H, $J = 6.5$), 2.33 (с, 3 H), 1.38 (т, 3 H, $J = 7.1$), 1.18 (т, 3 H, $J = 7.1$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 163.42, 158.13, 152.36, 144.85, 138.45, 136.51, 135.39, 134.06, 131.45, 131.02, 129.50 (2 C), 128.27, 125.57 (2 C), 125.37, 109.79, 61.99, 61.52, 20.90, 14.07, 13.80. LCMS–ESI: m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено (%): C, 62.35; H, 4.97; N, 9.81; O, 22.64. Вычислено (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ C, 62.41; H, 5.00; N, 9.92; O, 22.67.

13) Этил-3-(4-метоксифенил)-1-(2-нитро-4-(трифторметил)-фенил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат 15m:



М. м. 435,36; Желтый порошок, выход 344 мг (79 %), Т. пл. 169-171 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1714 (C=O), 1629 (Ar), 1547 (NO₂), 1292, 1242 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 8.60 (с, 1 H), 8.32 (д, 1 H, *J* = 8.3), 8.14 (д, 1 H, *J* = 8.3), 7.80 (д, 2 H, *J* = 7.9), 7.70 (с, 1 H), 7.27 (д, 2 H, *J* = 7.9), 4.21 (кв, 2 H, *J* = 7.0), 2.34 (с, 3 H), 1.19 (т, 3 H, *J* = 7.1). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 158.12, 152.55, 145.28, 138.50, 136.26, 135.53, 131.70, 130.70, 130.67, 129.51 (2 C), 128.25, 125.59 (2 C), 122.50, 122.46, 109.83, 61.55, 20.89, 13.75. LCMS-ESI: *m/z* 436 [M+H]⁺. Найдено (%): C, 55.03; H, 3.67; F, 13.03; N, 9.60; O, 18.33. Вычислено (%): C₂₀H₁₆F₃N₃O₅, C, 55.18; H, 3.70; F, 13.09; N, 9.65; O, 18.37.

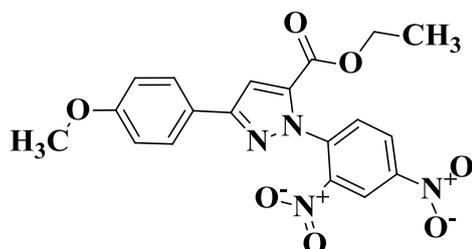
14) Этил-1-(4-циано-2-нитрофенил)-3-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат 15n:



М. м. 392,37; Желтый порошок, выход 318 мг (81 %), Т. пл. 156-159 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2239 (CN), 1726 (C=O), 1614, 1541 (Ar), 1232, 1020 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., *J*/Гц): 8.80 (с, 1 H), 8.40 (д, 1 H, *J* = 8.3), 8.11 (д, 1 H, *J* = 8.3), 7.84 (д, 2 H, *J* = 8.6), 7.67 (с, 1 H), 7.01 (д, 2 H, *J* = 8.7), 4.22 (кв, 2 H, *J* = 7.1), 3.80 (с, 3 H), 1.20 (т, 3 H, *J* = 7.1). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 160.58, 158.76, 153.19, 145.67, 138.17, 137.08, 136.08, 132.01, 129.83, 127.76 (2 C), 124.10, 117.14, 114.99 (2 C), 113.62, 110.41, 62.23, 55.89, 14.45.

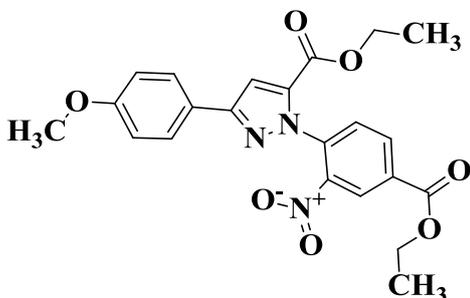
LCMS–ESI: m/z 393 $[M+H]^+$. Найдено (%): C, 61.09; H, 4.09; N, 14.22; O, 20.32.
Вычислено (%): $C_{20}H_{16}N_4O_5$ C, 61.22; H, 4.11; N, 14.28; O, 20.39.

15) Этил-1-(2,4-динитрофенил)-3-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат 15о:



М. м. 412,36; Желтый порошок, выход 326 мг (79 %), Т. пл. 133-136 °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1715 (C=O), 1614, (Ar), 1541 (NO₂), 1348 (NO₂), 1230, 1105 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/Гц$): 8.89 (с, 1 H), 8.66 (д, 1 H, $J = 7.3$), 8.16 (д, 1 H, $J = 8.8$), 7.83 (д, 2 H, $J = 8.6$), 7.68 (с, 1 H), 6.99 (д, 2 H, $J = 8.5$), 4.20 (кв, 2 H, $J = 7.0$), 3.77 (с, 3 H), 1.19 (т, 3 H, $J = 7.1$). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 160.63, 158.80, 153.35, 147.73, 145.39, 138.18, 136.14, 132.33, 128.86, 127.78 (2 C), 124.04, 121.23, 114.99 (2 C), 110.59, 62.29, 55.88, 14.46. LCMS–ESI: m/z 413 $[M+H]^+$. Найдено (%): C, 55.25; H, 3.87; N, 13.48; O, 27.11. Вычислено (%): $C_{19}H_{16}N_4O_7$ C, 55.34; H, 3.91; N, 13.59; O, 27.16.

16) Этил-1-(4-(этоксикарбонил)-2-нитрофенил)-3-(4-метоксифенил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат 15р:



М. м. 439,43; Желтый порошок, выход 360 мг (82 %), Т. пл. 106-110 °С. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1717 (C=O), 1614 (Ar), 1537 (NO₂), 1280, 1225 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/Гц$): 8.61 (с, 1 H), 8.39 (д, 1 H, $J = 8.1$), 8.00 (д, 1 H, J

= 8.0), 7.85 (д, 2 H, J = 8.1), 7.65 (с, 1 H), 7.01 (д, 2 H, J = 8.0), 4.42 (кв, 2 H, J = 6.6), 4.20 (кв, 2 H, J = 6.5), 3.80 (с, 3 H), 1.38 (т, 3 H, J = 6.7), 1.18 (т, 3 H, J = 6.7). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 163.35, 159.81, 158.09, 152.20, 144.81, 136.49, 135.31, 133.94, 131.34, 130.92, 127.01 (2 C), 125.27, 123.54, 114.26 (2 C), 109.46, 61.90, 61.41, 55.17, 13.99, 13.73. LCMS–ESI: m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено (%): C, 59.97; H, 4.78; N, 9.52; O, 25.45. Вычислено (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ C, 60.13; H, 4.82; N, 9.56; O, 25.49.

3.1.2 Синтез *N*-гидрокси-2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов

Синтез *N*-гидрокси-2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов **13**
(основная процедура):

Соединения **15(a–o)** (0.01 моль) были добавлены в раствор SnCl_2 (3.5 ммоль) в конц. HCl (2 мл) и этанола (2 мл), и реакционная масса перемешивалась при 50 °С в течение 3–4 часов. Осадок отфильтровывался и промывался водой. Очистку производили кипячением в этаноле.

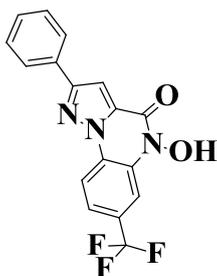
Метод синтеза для динитропроизводных: В данном методе было увеличено количество хлорида олова с 3,5 эквивалентов до 7 в расчете на 2 нитрогруппы. По истечении указанного времени реакции осадок фильтруют, что дает соль соединения **13**.

Вариант 1: Полученный осадок растворяют в ДМСО и вливают в водный раствор K_2CO_3 1:2, после чего выпавший осадок удаляют, а раствор подкисляют уксусной кислотой, что дает соединение **13**. Полученный осадок отфильтровывают и промывают водой (также возможно кипячение в воде и далее в ацетоне), осадок сушат.

Вариант 2: Полученный осадок обрабатывается водным аммиаком – в РМ предположительно хлорид аммония. Далее вещество анализировалось на ЯМР, и проводилась последующая обработка уксусной кислотой.

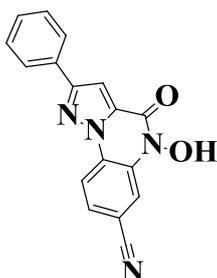
В случае с остальными производными **13** обработки аммиаком или переосаждение не требовалось, однако при переосаждении в некоторых случаях удавалось получить более чистый продукт.

17) 5-Гидрокси-2-фенил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 13а:



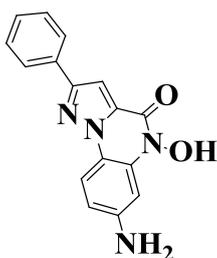
М. м. 345,28; Белый порошок, выход 229 мг (66 %), Т. пл. 284-285 °С (с разложением). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3200 (ОН), 1659(C=O), 1614, 1595(Ar), 1130. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.45 (т, 1 H, H-4', $J = 7.6$), 7.52 (т, 2 H, H-3',5' $J = 7.6$), 7.78 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.3/1.5$), 7.85 (с, 1 H, H-4), 7.93 (уш.с, 1 H, H-6), 8.11 (д, 2 H, H-2',6', $J = 7.6$), 8.44 (д, 1 H, H-9, $J = 8.3$), 11.91 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 104.81, 110.68 (кв, $^3J = 3.9$), 116.05, 120.57 (кв, $^3J = 3.9$), 122.00 (кв, $^1J = 273.0$), 125.52, 126.06 (2 C), 126.46 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 33$), 128.90 (2 C), 129.15, 129.61, 131.16, 134.63, 150.57, 153.46. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 $[\text{M}]^+$ (84), 328 $[\text{M}-17]^+$ (52), 300 (42), 183 (17), 170 (15), 103 (13), 77 (100). Найдено (%): С, 58.98; Н, 2.90; N, 12.13. Вычислено (%): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ С, 59.14; Н, 2.92; N, 12.17.

18) 5-Гидрокси-4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 13b:



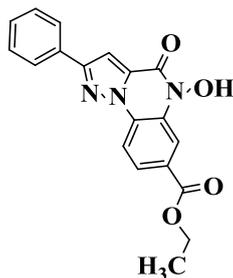
М. м. 302,29; Белый порошок, выход 196 мг (65 %), Т. пл. 275-277 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3140 (ОН), 2230 (CN), 1668 (C=O), 1612 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.45 (т, 1 H, H-4', $J = 7.5$), 7.52 (т, 2 H, H-3',5', $J = 7.5$), 7.85 (с, 1 H, H-4), 7.86 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.5/1.7$), 8.09 (уш. с, 1 H, H-6), 8.10 (д, 2 H, H-2'6', $J = 7.5$), 8.38 (д, 1 H, H-9, $J = 8.5$), 11.89 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 105.48, 109.49, 113.43, 116.43, 117.24, 118.06, 121.05, 126.54 (2 C), 128.01, 129.29 (2 C), 130.16, 131.54, 135.16, 150.94, 154.24. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}]^+$ (100), 285 (47), 257 (39), 77 (59). Найдено (%): С, 67.28; Н, 3.29; N, 18.45. Вычислено (%): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ С, 67.55; Н, 3.33; N, 18.53.

**19) 7-Амино-5-гидрокси-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он
13с:**



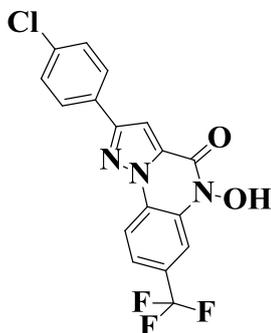
М. м. 292,30; Белый порошок, выход 178 мг (61 %), Т. пл. 273-275 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2605 (ОН+NH), 1647 (C=O), 1606 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.88 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.8/1.0$ Hz), 7.18 (д, 1 H, H-6, $J = 1.0$), 7.38 (т, 1 H, H-4', $J = 7.8$), 7.47 - 7.50 (т, 2 H, H-3',5', $J = 7.8$), 7.63 (с, 1 H, H-3), 8.03 (д, 2 H, H-2',6', $J = 7.8$), 8.07 (д, 1 H, $J = 8.8$), ($\text{NH}_2 + \text{OH}$ – в обмене). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 103.77, 105.89, 116.12, 116.59, 120.21, 125.85 (2 C), 128.80, 128.83 (2 C), 130.07, 131.44, 133.52, 135.03, 150.67, 152.39. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 293 $[\text{M}]^+$ (18), 292 $[\text{M}]^+$ (100), 276 (29), 275 $[\text{M}-17]^+$ (57), 247 (58), 172 (26), 117 (24), 105 (25), 90 (20), 77 (89). LCMS–ESI: m/z 291 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено (%): С, 65.61; Н, 4.11; N, 19.12. Вычислено (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ С, 65.75; Н, 4.14; N, 19.17.

20) Этиловый эфир 5-гидрокси-4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 13d:



М. м. 349,35; Белый порошок, выход 192 мг (Метод А: 66 %, Метод Б: 88 %, цинк: 55 %), Т. пл. 267-271 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1713, 1645 (C=O), 1610 (Ar), 1249 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (т, 3 H, Me, $J = 7.2$), 4.38 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.2$), 7.44 (т, 1 H, H-4', $J = 7.3$), 7.53 (т, 2 H, H-3', 5', $J = 7.3$), 7.82 (с, 1 H, H-3), 7.98 (дд, 1 H, H-8), $J = 8.3$, $J = 1.2$), 8.10 (д, 2 H, H-2',6', $J = 7.3$), 8.23 (д, 1 H, H-6, $J = 1.2$), 8.35 (д, 1 H, H-9, $J = 8.3$), 11.80 (с, 1 H. OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.1, 61.2, 104.8, 114.7, 115.2, 124.6, 125.9, 126.0, 126.1 (2 C), 127.8, 128.9 (2 C), 129.1, 131.2, 134.6, 150.5, 153.5, 164.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 350 $[\text{M}]^+$ (28), 349 $[\text{M}]^+$ (100), 333 $[\text{M}-17]^+$ (17), 332 $[\text{M}-17]^+$ (29), 304 (26), 124 (10), 77 (94). Найдено (%): С, 65.03; Н, 4.30; N, 11.99. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$, 65.32; Н, 4.33; N, 12.03.

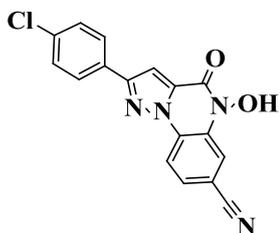
21) 2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он 13e:



М. м. 379,73; Белый порошок, выход 225 мг (59 %), Т. пл. 292-294 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3161 (OH), 1653 (C=O), 1623, 1606 (Ar), 1128 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.54 (д, 2 H, H-3',5', $J = 8.5$), 7.75 (дд, 1 H, H-8, $J =$

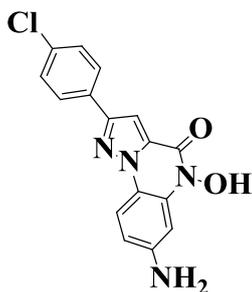
8.8/1.1), 7.83 (с, 1 H, H-3), 7.89 (д, 1 H, H-6, $J = 1.1$ Hz), 8.08 (д, 2 H, H-2',6', $J = 8.5$), 8.38 (д, 1 H, H-9, $J = 8.8$), 11.92 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 104.97, 110.74 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$), 116.08, 120.55 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$), 125.45, 126.99 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 33$), 127.76 (2 C), 128.96 (2 C), 129.66, 129.74 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 274$), 130.06, 133.78, 134.76, 150.52, 152.26. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 381 $[\text{M}]^+$ (31), 379 $[\text{M}]^+$ (100), 364 $[\text{M}-17]^+$ (22), 362 $[\text{M}-17]^+$ (39), 334 (35), 138 (21), 111 (57), 75 (63). Найдено (%): C, 53.61; H, 2.37; N, 11.04. Вычислено (%): $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ C, 53.77; H, 2.39; N, 11.07.

22) 2-(4-хлорфенил)-5-гидрокси-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5- α]хиноксалин-7-карбонитрил 13f:



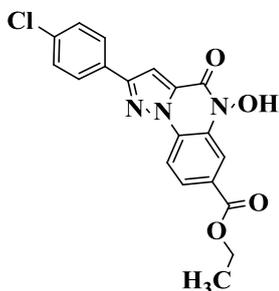
М. м. 336,74; Белый порошок, выход 185 мг (55 %), Т. пл. 298-300 °С (с разложением). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3078 (OH), 2230 (CN), 1668 (C=O), 1612, 1601(Ar), 1130. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.55 (д, 2 H, H-3',5' $J = 8.5$), 7.83 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.5/1.2$), 8.84 (с, 1 H, H-3), 8.06 (д, 1 H, H-6, $J = 1.2$), 8.08 (д, 2 H, H-2',6', $J = 8.5$), 8.33 (д, 1 H, H-9, $J = 8.5$), 11.90 (уш. с, 1 H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 105.19, 109.08, 116.05, 117.68, 118.14, 125.76, 127.6, 127.8 (2 C), 129.0 (2 C), 129.76, 129.95, 133.9, 134.84, 150.40, 152.55. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}]^+$ (36), 336 $[\text{M}]^+$ (100), 319 $[\text{M}-17]^+$ (45), 291 (40), 127 (15), 115 (21), 111 (36), 75 (30). Найдено (%): C, 60.41; H, 2.66; N, 16.59. Вычислено (%): $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$ C, 60.64; H, 2.69; N, 16.64.

23) 7-Амино-2-(4-хлорфенил)-5-гидроксипиразоло[1,5-а]хиноксалин-4(5H)-он 13g:



М. м. 326,74; Белый порошок, выход 218 мг (67%), Т. пл. 289-290 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2679, 2558 (NH+OH), 1663, 1653 (C=O), 1614, 1595(Ar), Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 7.14 (дд, 1H, H-8, $J = 8.8/2.3$), 7.46 (уш. с, 1 H, H-6, $J = 2.3$), 7.55 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.8$), 7.75 (с, 1 H, H-3), 8.08 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.8$), 8.19 (д, 1 H, H-9, $J = 8.8$), (NH₂ + OH - в обмене). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 103.89 (C-3), 104.21 (C-4), 115.50 (C-8), 116.23 (C-9), 119.00 (9a), 127.65 (C-3',5'), 129.00 (C-2',6'), 130.33 (C-5a), 130.61 (C-3a), 133.41 (1'), 133.50 (C-4'), 138.00 (C-7), 150.76 (C-2), 151.06 (C-4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [M]⁺(36), 326 (100), 311 [M-17]⁺ (21), 309 [M-17]⁺ (45), 283 (17), 281 (38), 283(17), 183 (24), 172 (23), 170 (22), 117 (34), 111 (65), 105 (38), 75 (42). Найдено (%): С, 58.59; Н, 3.36; N, 17.09. Вычислено (%): C₁₆H₁₁ClN₄O₂ С, 58.82; Н, 3.39; N, 17.15.

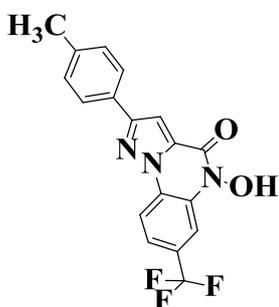
24) Этиловый эфир 5-гидрокси-4-оксо-2-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 13h:



М. м. 383,79; Белый порошок, выход 287 мг (75 %), Т. пл.305-308 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3195 (OH), 1713, 1645 (C=O), 1612 (Ar) 1238, 1092 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.36 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 4.37 (кв, 2 H, CH₂, $J = 7.1$), 7.55 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.3$), 7.80 (с, 1 H, H-3), 7.96 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.6$, $J =$

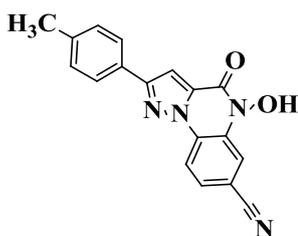
1.0), 8.08 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.3$), 8.20 (д, 1 H, H-6, $J = 1.0$), 8.31 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$), 11.82 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.1, 61.2, 104.7, 114.7, 115.1, 124.5, 125.6, 127.6 (2 C) 127.8, 128.8 (2 C), 129.0, 129.9, 133.7, 134.5, 150.3, 152.1, 164.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 $[\text{M}]^+$ (25), 383 $[\text{M}]^+$ (95), 367 (27), 338 (33), 182 (30), 137 (21), 111 (63), 75 (88), 45 (100). Найдено (%): C, 59.19; H, 3.67; N, 10.91. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4$ C, 59.46; H, 3.68; N, 10.95.

25) 2-(4-метилфенил)-5-гидрокси-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 13i:



М. м. 359,31; Белый порошок, выход 252 мг (70 %), Т. пл. 256-259 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3159 (OH), 1663 (C=O), 1624 (Ar), 1128 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 11.89 (с, 1 H), 8.41 (д, 1 H, $J = 8.6$), 7.98 (д, 2 H, $J = 7.9$), 7.92 (с, 1 H), 7.77 (м, 2 H, $J = 8.6$), 7.31 (д, 2 H, $J = 7.9$), 2.36 (с, 3 H). LCMS–ESI: m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено (%): C, 59.99; H, 3.24; F, 15.69; N, 11.57; O, 8.88. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ C, 60.17; H, 3.37; F, 15.86; N, 11.69; O, 8.91.

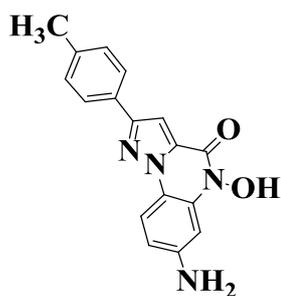
26) 5-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 13j:



М. м. 316,32; Белый порошок, выход 178 мг (56 %), Т. пл. 330-333 °С (с разложением). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3140 (OH), 2228 (CN), 1668 (C=O), 1612 (Ar).

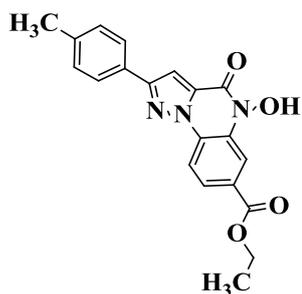
Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.36 (с, 3 Н, Me), 7.30 (д, 2 Н, Н-3',5', $J = 8.0$), 7.77 (с, 1 Н, Н-3), 7.83 (уш.д, 1 Н, Н-8, $J = 8.3$), 7.96 (д, 2 Н, Н-3',5', $J = 8.0$), 8.06 (уш.с, 1 Н, Н-6), 8.34 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.3$), 11.87 (уш. с, 1 Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.85, 104.72, 108.75, 115.90, 117.52, 118.13, 125.93 (2 С), 126.17, 127.58, 128.19, 129.41 (2 С), 129.55, 134.54, 138.80, 150.38, 153.75. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 $[\text{M}]^+$ (12), 315 (52), 300 (77), 285 (66), 256 (26), 225 (18), 155 (16), 128 (25), 116 (260, 115(24), 91 (44). LCMS–ESI: m/z 315 $[\text{M-H}]^-$. Найдено (%): С, 68.07; Н, 3.78; N, 17.65. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ С, 68.35; Н, 3.82; N, 17.71.

27) 7-Амино-5-гидрокси-2-(4-метилфенил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 13к:



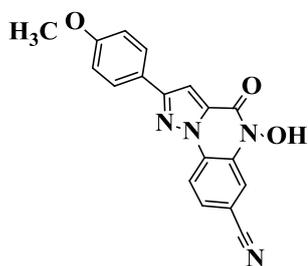
М. м. 306,33; Белый порошок, выход 229 мг (75 %), Т. пл. 265-270 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3466 (ОН), 3365 (NH_2), 1658, 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1600 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 11.31 (уш.с, 1 Н), 7.93 (дд, 3 Н, $J = 13.2, 8.4$), 7.51 (с, 1 Н), 7.28 (д, 2 Н, $J = 7.8$), 6.94 (с, 1 Н), 6.66 (д, 1 Н, $J = 8.7$), 5.65 (уш.с, 2 Н, NH_2), 2.36 (с, 3 Н). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 151.85, 151.56, 149.28, 138.51, 132.70, 131.12, 130.07, 129.95, 126.31, 116.55, 114.61, 111.13, 102.91, 97.55, 21.54. LCMS–ESI: m/z 305 $[\text{M+H}]^+$. Найдено (%): С, 66.51; Н, 4.54; N, 18.18; О, 10.40. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ С, 66.66; Н, 4.61; N, 18.29; О, 10.45.

28) Этиловый эфир 5-гидрокси-2-(4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 13l:



М. м. 363,38; Белый порошок, выход 286 мг. (79 %), Т. пл. 294 – 296 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3146 (ОН), 1712, 1653 (C=O), 1615 (Ar), 1232 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 2.37 (с, 3 H, Me), 4.38 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.2$), 7.31 (д, 2 H, H-3'5'), $J = 8.0$), 7.73 (с, 1 H, H-3), 7.94 – 8.00 (м, 3 H, H-2'6', H-8), 8.23 (д, 1 H, H-6, $J = 1.1$), 8.33 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$), 11.94 (уш.с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.6, 20.3, 60.6, 103.9, 114.3, 114.7, 124.1, 125.5, 125.6 (2 C), 127.7, 128.2, 128.7, 128.9 (2 C), 134.1, 138.2, 149.9, 153.4, 164.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 $[\text{M}]^+$ (100), 346 $[\text{M}-17]^+$ (19), 318 (21), 91 (10). Найдено (%): С, 65.79; Н, 4.69; N, 11.52. Вычислено (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ С, 66.11; Н, 4.72; N, 11.56.

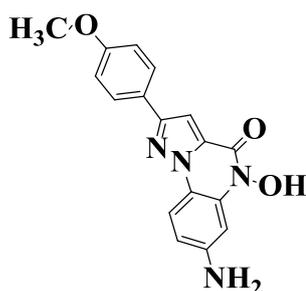
29) 5-Гидрокси-2-(4'-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 13m:



М. м. 332,32; Белый порошок, выход 235 мг. (71 %), Т. пл. 270-272 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3119 (ОН), 2234 (CN), 1672 (C=O), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.83 (с, 3 H, Me) 7.06 (д, 2 H, H-3'5', $J = 8.5$) 7.73 (с, 1 H, H-3), 7.83 (уш.д, 1 H, H-8, $J = 8.6$), 8.02 (д, 2 H, H-2'6', $J = 8.5$), 8.06 (уш.с, 1 H, H-6), 8.34 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$), 11.81 (уш.с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ ,

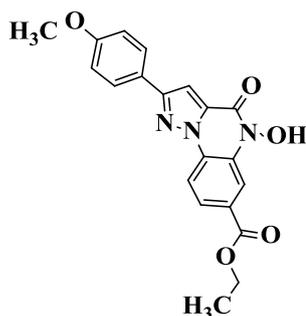
м.д.): 55.2, 104.6, 108.7, 114.3 (2 C), 115.9, 117.6, 118.2, 123.6, 125.9, 127.6 (2 C), 127.7, 129.6, 134.6, 150.5, 153.8, 160.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 $[M]^+$ (65), 315 $[M-17]^+$ (35), 301 (13), 107 (100). Найдено (%): С, 64.79; Н, 3.61; N, 16.82. $C_{18}H_{12}N_4O_3$. Вычислено (%): С, 65.06; Н, 3.64; N, 16.86.

30) 7-Амино-5-гидрокси-2-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 13п:



М. м. 322,33; Белый порошок, выход 218 мг. (68 %), Т. пл. 287-290 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3451 (ОН), 3328 (NH₂), 1609 (Ar), 1257, 1042(C–O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.82 (с, 2 H), 5.68 (с, 2 H, NH₂), 6.63 (дд, 1 H, $J = 8.79$, $J = 1.71$), 6.85 – 6.94 (м, 1 H), 7.04 (д, 2 H, $J = 8.55$), 7.50 (с, 1 H), 7.93 (д, 1 H, $J = 8.79$), 7.96 (д, 1 H, $J = 8.55$), 11.36 (уш.с, 1 H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 55.1, 97.7, 100.8, 110.0, 114.2 (2 C), 114.3, 115.3, 124.9, 127.0 (2 C), 131.4, 132.6, 148.1, 150.8, 150.9, 159.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 $[M]^+$ (100), 322 $[M-17]^+$ (41), 277 (35), 91 (11). Найдено (%): С, 63.35; Н, 4.38; N, 17.38. Вычислено (%): $C_{17}H_{14}N_4O_3$ С, 63.35; Н, 4.38; N, 17.38.

31) Этиловый эфир 5-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 13о:



М. м. 379,38; Белый порошок, выход 286 мг. (82 %), Т. пл. 259-262 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3126 (ОН), 1720, 1645 (C=O), 1612 (Ar), 1241, 1173, 1100 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.36 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 3.81 (с, 3 H, OMe), 4.36 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.1$), 7.04 (д, 2 H, H-3', 5', $J = 8.8$), 7.71 (с, 1 H, H-3), 7.95 (уш.д, 1 H, $J=8.6$), 8.00 (д, 2 H, H-2', 6', $J = 8.8$), 8.20 (уш.с, 1 H, H-6), 8.29 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$) 11.78 (с, 1 H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.1, 55.2, 61.2, 104.2, 114.3 (2 C), 114.7 115.7, 123.7, 124.7, 126.0, 127.5 (2 C), 127.6, 129.0, 134.5, 150.5, 153.5, 160.1, 164.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 379 $[\text{M}]^+$ (100), 362 $[\text{M}-17]^+$ (21), 348 (13), 334 (11), 306 (12)., 272 (12). Найдено (%): С, 63.05; Н, 4.49; N, 11.04. Вычислено (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ С, 63.32; Н, 4.52; N, 11.08.

3.1.3 Синтез *NH*-2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон

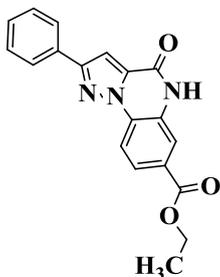
Синтез *NH*-2-арилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон **12(a-g)** (*основная процедура*):

Метод «А»: (a–c): В автоклав загружали 0.03 г катализатора, 10% Pd/C (на активированном угле), 1.0 ммоль соединения **15**, и 30 мл метанола. В автоклав подавался водород, и гидрирование происходило при давлении 4,5 атмосферы при температуре 72 °С в течение 16-17 ч. Растворитель метанола выпаривали, а остаток смешивали с 10 мл ДМФА при температуре 60-80 °С. Раствор фильтровали для удаления катализатора и при перемешивании заливали в 50 мл воды. Полученный осадок последовательно промывали 5% - ной соляной кислотой и горячим этанолом.

Метод «Б»: (d–f): Соответствующее соединение **13** (0,5 ммоль), фенацилбромид (0,5 ммоль) и ТЭА (2,5 моль) смешивали в 3 мл этанола. Полученную смесь перемешивали при температуре 40-65 °С в течение 2-8 ч. Реакционную массу затем охлаждали и инкубировали при комнатной температуре в течение 24 ч. По завершении реакции (по данным ТСХ) добавляли 3 мл воды,

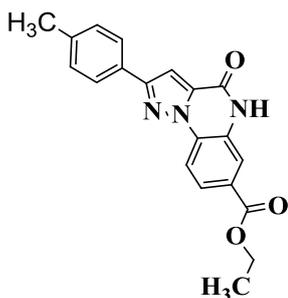
полученный осадок фильтровали, промывали сначала водой, а затем этанолом и, наконец, сушили на воздухе.

32) Этиловый эфир 4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 12a:



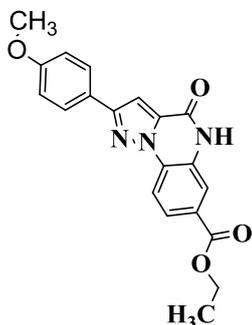
М. м. 333,34; Белый порошок, выход (Метод А): 219 мг (66%), (Метод Б): 283 мг (85 %), Т. пл. 319-322 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3188 (NH), 1713, 1643 (C=O), 1612 (Ar), 1240, 1099 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 (т, 3 H, Me, $J = 7.1$), 4.28 (кв, 2 H, CH_2 , $J = 7.1$), 7.40 (т, 1 H, H-4', $J = 7.7$), 7.46 (т, 2 H, H-3', H-5', $J = 7.7$), 7.72 (с, 1 H, H-3), 7.88 (уш.д, 1 H, H-8, $J=8.3$), 8.00 (уш.с, 1 H, H-6), 8.08 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 7.7$), 8.26 (д, 1 H, H-9, $J=8.3$), 12.01 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.2, 61.1, 104.3, 115.2, 117.5, 124.1, 126.1 (2 C), 126.5, 127.7, 128.3, 129.0 (2 C), 129.1, 131.4, 134.7, 153.2, 154.1, 164.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 $[\text{M}]^+$ (100), 305 (26), 288 (28), 260 (11), 128 (15), 117 (11), 102 (21), 77 (89). Найдено (%): С, 68.23; Н, 4.51; N, 12.57. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ С, 68.46; Н, 4.54; N, 12.61.

33) Этиловый эфир 2-(4-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 12b:



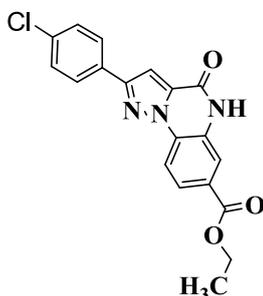
М. м. 347,37; Белый порошок, выход (Метод А), 239 мг. (69 %), (Метод Б) 253 мг. (73%), Т. пл. 298-301 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3176 (NH), 1709, 1682 (C=O), 1623 (Ar), 1274 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$), 2.35 (с, 3 Н, Me), 4.33 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 7.28 (д, 2 Н, H-3', 5', $J=8.0$), 7.62 (с, 1 Н, H-3), 7.85 (уш.д, 1 Н, H-8, $J=8.6$), 7.93 (д, 2 Н, H-2', H-6', $J = 8.0$), 7.97 (уш.с, 1 Н, H-6), 8.30 (д, 1 Н, H-9, $J = 8.6$), 12.10 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.1, 20.9, 61.0, 103.9, 114.9, 117.4, 123.9, 125.8 (2 С), 126.4, 127.4, 128.1, 128.6, 129.3 (2 С), 134.4, 138.4, 153.2, 153.9, 164.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 $[\text{M}]^+$ (100), 319(37), 302(31), 274 (18), 155 (19), 130 (28), 128 (22), 116 (45), 105 (21), 91 (58), 65 (44), 45 (76). Найдено (%): С, 68.92; Н, 4.91; N, 12.05. Вычислено (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ С, 69.15; Н, 4.93; N, 12.10.

34) Этиловый эфир 2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 12с:



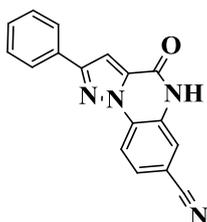
М. м. 363,37; Белый порошок, выход (Метод Б) 323 мг (89 %), Т. пл. 286-288 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1707, 1668 (C=O), 1611 (Ar), 1245, 1225, 1180 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.34 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$), 3.82 (с, 3 Н, OMe), 4.34 (кв, 2 Н, $J=6.9$) 7.05 (д, 2 Н, H-3', H-5', $J = 8.8$), 7.63 (с, 1 Н, H-3), 7.87 (дд, 1 Н, H-8, $J = 8.6$, $J = 1.7$), 7.99 (д, 1 Н, H-6, $J = 1.7$), 8.02 (д, 2 Н, H-2', H-6', $J = 8.0$), 8.23 (д, 1 Н, H-9, $J = 8.6$), 11.98 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.2, 55.2, 61.1, 103.7, 114.3 (2 С), 115.0, 117.5, 123.9, 124.0, 126.5, 127.4, 127.5 (2 С), 128.1, 134.5, 153.1, 154.1, 160.0, 164.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 $[\text{M}]^+$ (78), 335 (16), 292(10), 45 (100). Найдено (%): С, 65.88; Н, 4.69; N, 11.51. Вычислено (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ С, 66.11; Н, 4.72; N, 11.56.

35) Этиловый эфир 4-оксо-2-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 12d:



М. м. 367,79; Белый порошок, выход (Метод А) 236 мг (64 %), (Метод Б) 342 мг (93%), Т. пл. 337-338 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3177 (NH), 1713, 1681 (C=O), 1624 (Ar), 1221 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (т, 3 Н, Me, $J = 7.0$), 4.38 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.0$), 7.59 (д, 2 Н, Н-3', Н-5'), $J = 7.9$), 7.80 (с, 1 Н, Н-3), 7.92 (уш.д, 1 Н, Н-8, $J = 8.6$), 8.04 (уш.с, 1 Н, Н-6), 8.14 (д, 2 Н, Н-2'), Н-6', $J = 7.9$), 8.30 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.3$), 12.07 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.1 (Me), 61.0 (CH_2), 104.2 (C-3), 114.9 (C-9), 117.4 (C-6), 123.8 (C-8), 126.1 (C-9^a), 127.6 (2 С, C-2', 6'), 128.2 (C-7), 128.4 (C-5^a), 128.8 (2 С, C-3', 5'), 130.2 (C-1'), 133.5 (C-4'), 134.5 (C-3^a), 151.8 (C-2), 153.8 (C-4), 164.6 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 $[\text{M}]^+$ (34), 367 $[\text{M}]^+$ (100), 339 (25), 324 (11), 322 (32), 111 (21), 102 (17), 75 (23), 45 (20). Найдено (%): С, 61.87; Н, 3.82; N, 11.38. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ С, 62.05; Н, 3.84; N, 11.43.

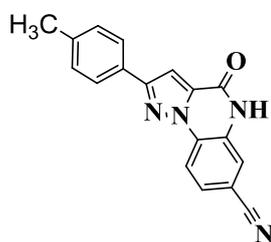
36) 4-Оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 12e:



М. м. 286,29; Белый порошок, выход (Метод Б) 201 мг (70 %), Т. пл. 342-344 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3126 (NH), 2229 (CN), 1674 (C=O), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.43 (т, 1 Н, Н-4', $J = 7.5$), 7.50 (т, 2 Н, Н-3', Н-5', $J =$

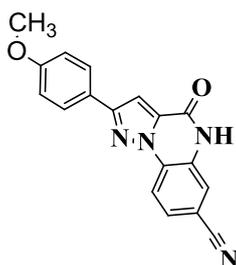
7.5), 7.68 (уш.с, 2 Н, Н-3, Н-6), 7.72 (дд, 1 Н, Н-8, $J = 8.4$, $J = 1.4$), 8.05 (д, 2 Н, Н-2'), Н-6', $J = 7.5$), 8.27 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.4$), 12.04 (уш.с, 1 Н). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 104.4, 108.5, 115.9, 118.1, 119.9, 126.0 (2 С), 126.3, 126.8, 128.7, 128.8 (2 С), 129.1, 131.1, 134.6, 153.4, 153.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286 $[\text{M}]^+$ (100), 257 (13), 181 (15), 128 (14), 77 (32). Найдено (%): С, 71.06; Н, 3.49; N, 19.51. Вычислено (%): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ С, 71.32; Н, 3.52; N, 19.57.

37) 2-(4-Метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 12f:



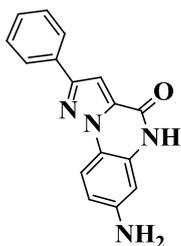
М. м. 300,31; Белый порошок, выход (Метод Б) 169 мг (59 %), Т. пл. 347-349 °С (с разложением). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3145 (NH), 2229 (CN), 1675 (C=O), 1612 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.37 (уш. с, 3 Н, Me), 7.32 (д, 2 Н, Н-3', Н-5', $J = 8.0$), 7.70 (уш.с, 2 Н, Н-3, Н-6), 7.76 (уш.д, 1 Н, Н-8, $J = 8.4$), 7.98 (д, 2 Н, Н-2'), Н-6', $J = 8.0$), 8.30 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.6$), 12.10 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.5, 105.0, 109.5, 116.8, 118.8, 120.8, 126.9 (2 С), 127.3, 127.5, 129.5, 129.7, 130.2 (2 С), 135.5, 139.5, 154.6, 154.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 $[\text{M}]^+$ (100), 271 (11). Найдено (%): С, 71.71; Н, 3.99; N, 18.59. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ С, 71.99; Н, 4.03; N, 18.66.

38) 2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 12g:

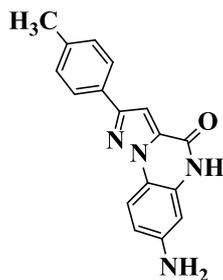


М. м. 316,31; Белый порошок, выход 237 мг (75 %), Т. пл. 351-354 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3165 (NH), 2224 (CN), 1668 (C=O), 1610 (Ar), 1246, 1028 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.82 (с, 3 H, OMe), 7.06 (д, 2 H, H-3', H-5', $J = 8.4$), 7.68 (д, 1 H, H-6, $J=1.1$), 7.69 (с, 1 H, H-3), 7.76 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.4$, $J = 1.1$), 8.03 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 8.4$), 8.29 (д, 1 H, H-9, $J = 8.4$), 12.09 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 55.2, 104.0, 108.2, 114.3 (2 C), 115.9, 118.3, 119.9, 123.72, 126.4, 126.9, 127.5 (2 C), 128.6, 134.6, 153.5, 154.0, 160.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 $[\text{M}]^+$ (78), 301 (26), 273 (32), 77 (11). Найдено (%): С, 68.12; Н, 3.80; N, 17.66. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ С, 68.35; Н, 3.82; N, 17.71.

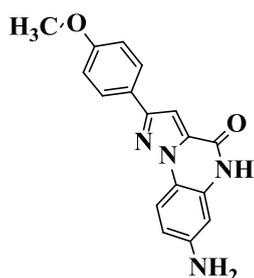
39) 7-Амино-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он 12h:



М. м. 276,30; Белый порошок, выход (Метод Б) 190 мг (69%), Т. пл. 297-300 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3365 (NH), 1645 (C=O), 1610 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.58 (с, 2 H, NH_2), 6.56 (д, 1 H, H-6, $J = 2.0$), 6.59 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.6$, $J = 2.0$), 7.40 (т, 1 H, H-4', $J = 7.7$), 7.50 (т, 2 H, H-3', H-5', $J = 7.7$), 7.52 (с, 1 H, H-3), 7.90 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$), 8.04 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 7.7$), 11.66 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 99.2 (C-6), 102.3 (C-3), 110.4 (C-8), 114.6 (C-9^a), 115.8 (C-9), 125.7 (2 C, C-2', C-6'), 128.3 (C-4'), 128.8 (2 C, C-3', C-5'), 129.5 (C-8^a), 132.2 (C-3^a), 132.4 (C-1'), 148.3 (C-7), 150.8 (C-2), 154.7 (C-4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 $[\text{M}]^+$ (100), 249 (12), 199 (11), 171 (25), 145 (28), 118 (58), 91 (34), 77 (78). Найдено (%): С, 69.24; Н, 4.35; N, 20.24. Вычислено (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ С, 69.55; Н, 4.38; N, 20.28.

40) 7-Амино-2-*p*-толилпиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 12i:

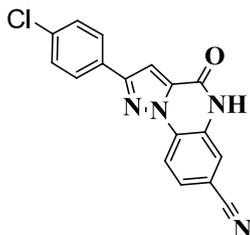
М. м. 290,33; Белый порошок, выход (Метод А) 211 мг (73 %), (Метод Б) 171 мг (59%), Т. пл. 335-337 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3445, 3346 (NH), 1660 (C=O), 1616 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.35 (с, 3 H, Me), 5.58 (уш.с, 2 H, NH₂), 6.55 (д, 1 H, H-6, $J = 1.9$), 6.58 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.9$, $J = 1.9$), 7.27 (д, 2 H, H-3', H-5', $J=8.0$), 7.43 (с, 1 H, H-3), 7.87 (д, 1 H, H-9, $J = 8.9$), 7.90 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 8.0$), 11.60 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.9, 99.2, 101.9, 105.0, 110.5, 114.7, 115.8, 125.6 (2 C), 129.4 (2 C), 129.5, 132.3, 137.7, 148.2, 150.9, 154.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290[M]⁺(100), 118 (12), 91 (12). Найдено (%): C, 70.02; H, 4.82; N, 19.23. Вычислено (%): C₁₇H₁₄N₄O C, 70.33; H, 4.86; N, 19.30.

41) 7-Амино-2-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он 12j:

М. м. 306,33; Белый порошок, выход (Метод А) 217 мг (71 %), (Метод Б) 205 мг (67%), Т. пл. 289-291 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3292, 3142 (NH), 1652 (C=O), 1602 (Ar), 1263, 1032 (C–O), 812. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.82 (с, 3 H, OMe), 5.53 (с, 2 H, NH₂), 6.54 (д, 1 H, H-6, $J = 2.0$), 6.56 (дд, 1 H, H-8, $J = 8.6$, $J = 2.0$), 7.03 (д, 2 H, H-3', H-5', $J = 8.5$), 7.41 (с, 1 H, H-3), 7.85 (д, 1 H, H-9, $J = 8.6$), 7.95 (д, 2 H, H-2', H-6', $J = 8.5$), 11.61 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ ,

м.д.): 55.2 (OMe), 102.8, 108.5, 114.3 (2 C), 116.0, 116.4, 121.1, 124.3, 127.3 (2 C) 129.1, 133.6, 134.2, 152.2, 154.4, 159.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306[M]⁺(100), 291(16), 118 (12). Найдено (%): С, 66.36; Н, 4.58; N, 18.25. Вычислено (%): C₁₇H₁₄N₄O₂ С, 66.66; Н, 4.61; N, 18.29.

42) 2-(4-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбонитрил 12к:

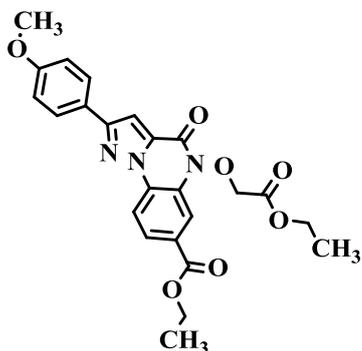


М. м. 320,73; Белый порошок, выход 360 мг (94 %), Т. пл. > 340 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3137 (NH), 2231 (CN), 1679, 1653 (C=O), 1601 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 12.05 (с, 1 H), 8.30 (д, 1 H, J = 8.4), 8.10 (д, 2 H, J = 8.4), 7.82 – 7.64 (м, 3 H), 7.56 (д, 2 H, J = 8.4). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 154.51, 153.39, 136.94, 134.66, 131.05, 129.74, 129.64, 128.63 (2 C), 127.54, 127.18, 120.88, 118.69, 116.87, 109.72, 105.41. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322[M]⁺(35), 320[M]⁺(100). Найдено (%): С, 63.47; Н, 2.77; Cl, 10.99; N, 17.43; O, 4.93. Вычислено (%): C₁₇H₉ClN₄O С, 63.66; Н, 2.83; Cl, 11.05; N, 17.47; O, 4.99.

3.1.4 Модификация 2-арилпиразоло[1,5-а]хиноксалин-4(5H)-онов

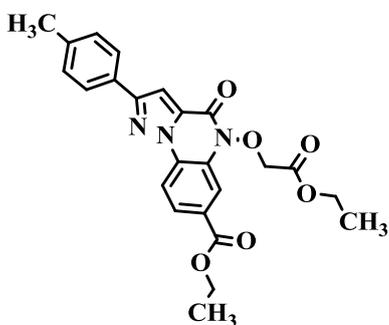
Соединения 32а–с (основная процедура). Соответствующее соединение **13** (0,5 ммоль) и этиловый эфир бромуксусной кислоты (0,6 ммоль) смешивали в 3 мл этанола и добавляли ТЭА (1,5 ммоль). Смесь нагревали при температуре 40-60 °С в течение 3-6 ч (по данным ТСХ). Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

43) Этиловый эфир 5-(2-оксоэтокси-2-этокси)-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 32а:



М. м. 465,46; Белый порошок, выход 221 мг (94 %), Т. пл. 206-209 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1766, 1715, 1671 (C=O), 1613 (Ar), 1244, 1058 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.24 (т, 3 Н, Me, $J=7.1$), 1.37 (т, 3 Н, Me, $J=7.1$), 3.83 (с, 3 Н, OMe), 4.22 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 4.39 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 5.09 (с, 2 Н, CH_2), 7.07 (д, 2 Н, Н-3', Н-5', $J = 8.5$), 7.81 (с, 1 Н, Н-3), 8.00 (уш.д, 1 Н, Н-8, $J = 8.6$), 8.03 (д, 2 Н, Н-2', Н-6', $J = 8.5$), 8.34 (д, 1 Н, Н-9), $J = 8.6$), 8.40 (уш.с, 1 Н, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.3, 13.5, 54.9, 60.5, 60.6, 72.3, 104.4, 114.1 (2 С) 114.5, 114.9, 123.4, 124.2, 125.7, 127.2 (2 С), 127.5, 127.8, 133.9, 149.7, 153.4, 159.9, 164.3, 166.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 465 $[\text{M}]^+$ (12), 363 (100), 335 (12). Найдено (%): С, 61.67; Н, 4.96; N, 8.99. Вычислено (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$ С, 61.93; Н, 4.98; N, 9.03.

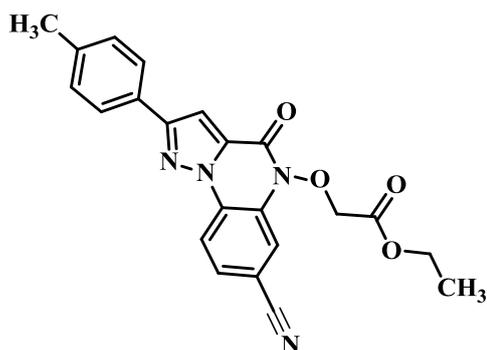
44) Этиловый эфир 2-(4-метилфенил)-5-(2-оксоэтокси-2-этокси)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 32b:



М. м. 449,46; Белый порошок, выход 182 мг (81 %), Т. пл. 218-220 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1764, 1711, 1679 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$):

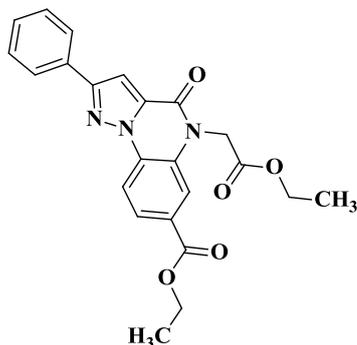
1.25 (т, 3 Н, Ме, $J=7.2$), 1.38 (т, 3 Н, Ме, $J = 7.1$), 2.38 (с, 3 Н, 4'-Ме), 4.23 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 4.39 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.2$), 5.09 (с, 2 Н, CH_2), 7.33 (д, 2 Н, Н-2', Н-6', $J = 8.5$), 7.82 (с, 1 Н, Н-3), 7.99 (д, 2 Н, Н-3', Н-5', $J = 8.5$), 8.02 (дд, 1 Н, Н-8, $J = 8.6$, $J = 1.6$), 8.36 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.6$), 8.41 (д, 1 Н, Н-6, $J = 1.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.9, 14.1, 20.9, 61.0, 61.2, 72.4, 105.2, 114.8, 115.3, 125.2, 126.0 (2 С), 126.1, 127.8, 127.9, 128.3, 129.4 (2 С), 134.4, 138.8, 150.1, 153.6, 164.7, 166.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 $[\text{M}]^+$ (100), 346 (94), 318 (16), 290 (16). Найдено (%): С, 63.92; Н, 5.13; N, 9.31. Вычислено (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ С, 64.13; Н, 5.16; N, 9.35.

45) Этил 2-((7-циано-4-оксо-2-(*p*-толил)пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-5(4*H*)-ил)окси)ацетат 32с:



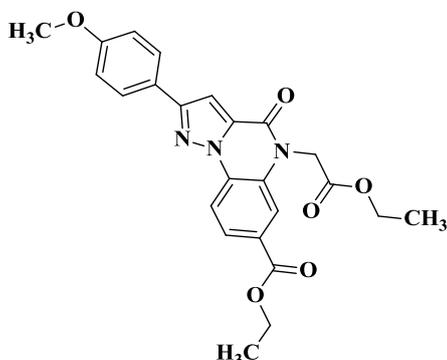
М. м. 402,40; Белый порошок, выход 167 мг (83%), Т. пл. 237-239 °С. ИК-спектр (ν_{max} , масло): 2230 (Ar-CN), 1735, 1680 (C=O), 1614 (Ar), 1553, 1302, 1048 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.25 (т, 3 Н, $J = 7.08$), 2.37 (с, 3 Н), 4.23 (кв, 2 Н, $J = 7.16$), 5.05 (с, 2 Н), 7.33 (м, 2 Н, $J = 8.06$), 7.85 (с, 1 Н), 7.87 - 7.92 (м, 1 Н), 7.99 (м, 2 Н, $J = 8.06$), 8.23 - 8.32 (м, 1 Н), 8.37 (д, 1 Н, $J = 8.30$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.30, 20.25, 60.51, 72.32, 105.05, 108.60, 115.68, 117.40, 117.47, 125.55, 125.69 (2 С), 127.63, 127.86, 128.13, 128.94 (2 С), 134.05, 138.48, 149.57, 153.80, 166.31. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 $[\text{M}]^+$ (100), 387 (14), 311 (13), 299 (74), 91 (56), 290 (16). Найдено (%): С, 65.34; Н, 4.48; N, 13.88. Вычислено (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ С, 65.66; Н, 4.51; N, 13.92.

46) Этиловый эфир 5-(2-оксоэтил-2-этокси)-4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 33а:



М. м. 419,43; Белый порошок, выход 199 мг (95%), Т. пл. 209-212 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1740, 1717, 1666 (C=O), 1616 (Ar), 1256, 1208, 1028 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.24 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$), 1.36 (т, 3 Н, Me, $J = 7.2$), 4.22 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 4.37 (кв, 2 Н, CH_2 , $J = 7.1$), 5.23 (уш.с, 2 Н, CH_2), 7.46 (т, 1 Н, H-4', $J = 7.6$), 7.52 (т, 2 Н, H-3', H-5', $J = 7.6$), 7.83 (с, 1 Н, H-3), 7.93 (д, 1 Н, H-6, $J = 1.5$), 8.00 (дд, 1 Н, H-8, $J = 8.6$, $J = 1.5$), 8.10 (д, 2 Н, H-2', H-6', $J = 7.6$), 8.42 (д, 1 Н, H-9, $J = 8.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.0, 14.0, 43.1, 61.2, 61.5, 105.2, 115.7, 116.5, 124.7, 126.0 (2 С), 126.8, 128.0, 128.4, 128.8 (2 С), 129.1, 131.0, 132.8, 153.4, 153.6, 164.6, 167.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419 $[\text{M}]^+$ (100), 346 (76), 318 (26), 288 (27), 273 (24), 243 (14). Найдено (%): С, 65.61; Н, 5.02; N, 9.98; Вычислено (%): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ С, 65.86; Н, 5.05; N, 10.02.

47) Этиловый эфир 2-(4-метоксифенил)-5-(2-оксоэтил-2-этокси)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-карбоновой кислоты 33б:



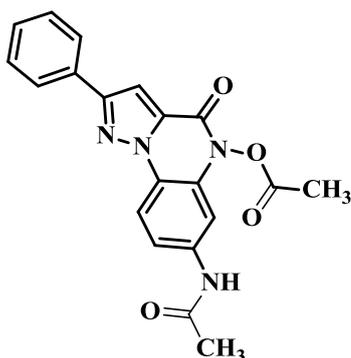
М. м. 449,46; Белый порошок, выход 177 мг (79 %), Т. пл. 203-205 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1745, 1703, 1680 (C=O), 1610 (Ar), 1220, 1022 (C-O). Спектр ЯМР

^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.24 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$), 1.36 (т, 3 Н, Me, $J = 7.1$), 3.84 (с, 3 Н, OMe), 4.22 (кв, 2 Н, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 4.38 (кв, 2 Н, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 5.23 (с, 2 Н, $\underline{\text{CH}_2}\text{OOEt}$), 7.08 (д, 2 Н, Н-2', Н-6', $J = 8.5$), 7.76 (1 Н, Н-3), 7.94 (д, 1 Н, Н-6, $J = 1.5$), 8.01 (дд, 1 Н, Н-8, $J = 8.6$, $J = 1.5$), 8.05 (д, 2 Н, Н-3', Н-5', $J = 8.5$), 8.42 (д, 1 Н, Н-9, $J = 8.6$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.4, 13.5, 42.9, 54.9, 60.7, 60.9, 104.2, 114.1 (2 С), 115.2, 116.1, 124.3, 125.6, 126.7, 127.2 (2 С), 128.2, 127.8, 132.6, 153.1, 153.5, 159.9, 164.3, 167.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 $[\text{M}]^+$ (100), 376 (29), 348 (10), 141 (10), 133 (15), 115 (16), 103 (16), 92 (16), 77 (25). Найдено (%): С, 63.91; Н, 5.13; N, 9.31. Вычислено (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ С, 64.13; Н, 5.16; N, 9.35.

Соединения 37а–с (основная процедура).

Соответствующее соединение **13** (0,001 М) растворяли в 0,25 мл пиридина и добавляли уксусный ангидрид (1 мл). Смесь нагревали в течение 1-1, 5 ч при 100 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли в 5 мл воды. Белый осадок собирали фильтрацией и перекристаллизовывали из этанола.

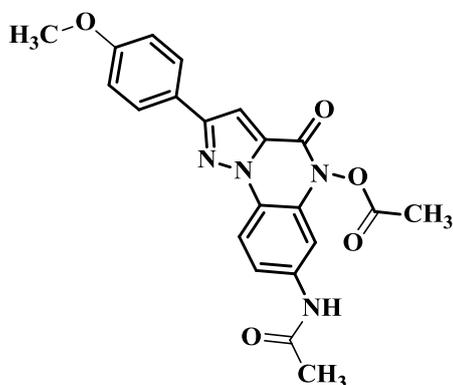
48) *N*-[5-(Ацетилокси)-4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-ил]ацетамид **37а**:



М. м. 376,37; Белый порошок, выход 827 мг (78 %), Т. пл.231-235 °С (с разложением). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3326 (NH), 1810 (N-O-Ac), 1723 (N-Ac), 1671 (N-C=O), 1610 (C=C), 1248 (C-O), 1152 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.10 (с, 3 Н), 2.52 - 2.64 (м, 3 Н), 7.44 (д, 1 Н, $J = 7.34$), 7.48 - 7.57 (м, 2 Н), 7.65 (дд, 1 Н, $J = 8.80$, 1.96), 7.84 (с, 2 Н), 8.08 (д, 2 Н, $J = 7.34$), 8.25 (д, 1 Н, $J =$

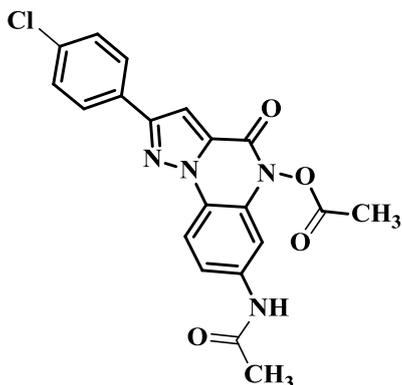
8.80), 10.30 (с, 1 Н). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 17.49, 24.07, 102.15, 104.95, 115.55, 116.03, 118.42, 125.98 (2 С) 127.64, 128.91 (2 С) 128.97, 131.32, 132.51, 138.78, 149.13, 152.56, 166.86. 168.83. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[\text{M}]^+(6)$, 334 (31), 292 (30), 275 (24), 247 (22), 77 (25), 43 (100). Найдено (%): С, 63.79; Н, 4.25; N, 14.81; O, 16.98. Вычислено (%): $\text{C}_{37}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_6$ С, 63.82; Н, 4.28; N, 14.89; O, 17.00.

49) N-[5-(Ацетилокси)-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-ил]ацетамид 37b:



М. м. 406,39; Белый порошок, выход 326 мг (81 %), Т. пл. 214-216 °С (с разложением). ИК-спектр (ν_{max} , масло): 3326 (NH), 1810 (N-O-Ac), 1671, 1652 (C=O), 1609 (Ar), 1248, 1152 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.10 (с, 3 Н), 2.56 (с, 3 Н), 3.83 (с, 3 Н), 7.06 (д, 2 Н, $J=8.5$), 7.64 (дд, 1 Н, $J=8.9/1.2$), 7.75 (с, 1 Н), 7.83 (д, 1 Н, $J = 1.2$), 8.01 (д, 2 Н, $J=8.5$), 8.23 (д, 1 Н, $J=8.9$), 10.29 (с, 1 Н). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 17.46, 24.04, 55.20, 102.14, 104.30, 114.30 (2 С), 115.52, 115.90, 118.44, 123.87, 127.39 (2 С), 127.49, 132.39, 138.57, 149.09, 152.55, 159.91, 166.80, 168. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 406 $[\text{M}]^+(56)$, 364 (76), 347 (11), 305 (15), 277 (14), 43 (100). Найдено (%): С, 61.86; Н, 4.43; N, 13.75. Вычислено (%): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ С, 62.07; Н, 4.46; N, 13.79.

50) N-[5-(Ацетилокси)-2-(4-хлорфенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-ил]ацетамид 37с:

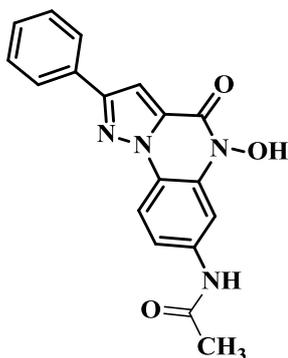


М. м. 410,81; Белый порошок, выход 336 мг (82 %), Т. пл. 240-243 °С. (с разложением). ИК-спектр (ν_{\max} , масло): 3342 (NH), 1811 (N-O-Ac), 1676, 1650 (C=O), 1623, 1601 (Ar), 1254, 1242(C-O), 1151(C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.10 (с, 3 H), 2.56 (с, 3 H), 7.56 (м, 2 H, J = 8.55), 7.59 - 7.68 (м, 1 H), 7.82 (д, 1 H, J = 1.9), 7.88 (с, 1 H), 8.09 (д, 2 H, J = 8.55), 8.22 (д, 1 H, J = 8.8), 10.33 (с, 1 H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 17.47, 24.07, 102.11, 105.15, 115.52, 116.06, 118.31, 127.66 (2 C), 127.68, 128.94 (2 C), 130.22, 132.61, 133.55, 138.88, 149.04, 151.36, 166.79, 168.79. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 [M]⁺ (9), 410 [M]⁺ (26), 370 (32), 368 (100), 328 (21), 326 (61), 309 (38), 43 (55). Найдено (%): С, 58.31; Н, 3.66; N, 13.61. Вычислено (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4$ С, 58.47; Н, 3.68; N, 13.64.

Соединения 36a,b (основная процедура).

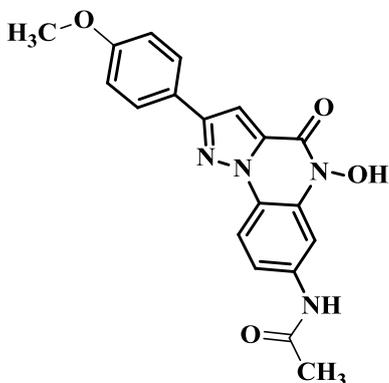
Соединение **37a,b** (0,001 М) растворяли в 0,25 мл пиперидина и добавляли 3 мл этанола. Смесь кипятили в течение 1-2 ч (о завершении судили по ТСХ), а растворитель выпаривали. Остаток подкисляли уксусной кислотой и добавляли 5 мл воды. Белый осадок собирали фильтрацией и перекристаллизовывали из этанола.

51) *N*-(5-гидрокси-4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-ил)ацетамид 36a:



М. м. 334,33; Светло-серый порошок, выход 140 мг (84%), Т. пл. 200-204 °С (с разложением). ИК-спектр (ν_{\max} , масло): 3296 (ОН) 3144(NH), 1654 (C=O), 1622, 1604 (Ar), 1558, 1280, 1264. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.11 (с, 3 Н, Ac), 7.43 (д, 1 Н, J=7.4), 7.48 - 7.53 (м, 2 Н), 7.58 - 7.63 (м, 1 Н) 7.72 (с, 1 Н), 8.07 (д, 2 Н, J = 7.4), 8.16 - 8.22 (м, 2 Н), 10.34 (с, 1 Н, NH), 11.59 (с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.05, 103.52, 103.64, 114.68, 115.34, 118.57, 125.87 (2 С), 128.73, 128.85 (2 С), 129.52, 131.64, 133.32, 138.50, 150.73, 152.15, 168.57. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 [M]⁺(94), 318 (11), 292 (42), 275 (49), 77 (19), 43 (100). Найдено (%): С, 64.39; Н, 4.20; N, 16.71. Вычислено (%): $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ С, 64.66; Н, 4.22; N, 16.76.

52) *N*-[5-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-ил)ацетамид 36b:



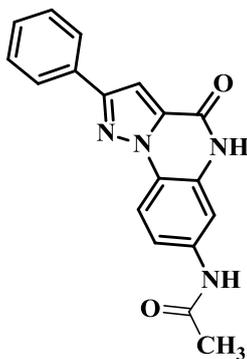
М. м. 364,35; Белый порошок, выход 147 мг (81 %), Т. пл. 266 – 270 °С, ИК-спектр (ν_{\max} , масло): 3277 (br. ОН), 3105 (NH), 1658 (C=O), 1616 (Ar), 1249, (C-

O), 1180 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.10 (с, 3 H), 3.82 (м, 3 H) 7.05 (д, 2 H, $J = 8.5$), 7.59 (дд, 1 H, $J = 8.9, 2.20$), 7.61 - 7.64 (м, 1 H), 8.00 (д, 2 H, $J = 8.5$), 8.16 (д, 1 H, $J = 8.9$), 8.17 (д, 1 H, $J = 2.2$), 10.33 (с, 1 H), 11.59 (уш.с, 1 H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.05, 55.17, 102.88, 103.63, 114.25 (2 C), 114.65, 115.20, 118.61, 124.21, 127.28 (2 C), 129.37, 133.21, 138.31, 150.73, 152.15, 159.74, 168.55. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 [M]⁺ (89), 348 (11), 43 (100). Найдено (%): C, 62.35; H, 4.413; N, 15.32. Вычислено (%): $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 62.63; H, 4.43; N, 15.38.

Соединения 38a,b (основная процедура).

Соответствующее соединение **12** (0,001 М) растворяли в 0,25 мл пиридина и добавляли уксусный ангидрид (1 мл). Смесь нагревали в течение 1-1, 5 часа при 100 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли в 5 мл воды. Белый осадок собирали фильтрацией и перекристаллизовывали из этанола.

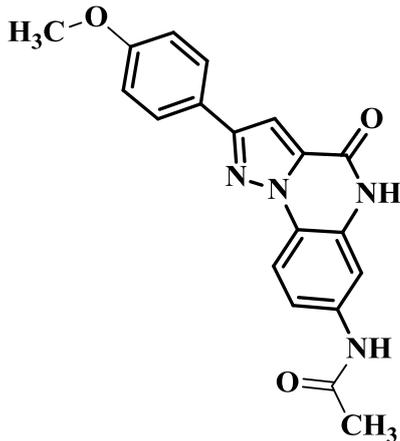
53) N-(4-оксо-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-a]хиноксалин-7-ил)ацетамид 38a:



М. м. 318,33; Белый порошок, выход 115 мг (72 %), Т. пл. 357-361 °С (с разложением), ИК-спектр (ν_{max} , масло): 3289, 3101 (NH), 1672, 1626 (C=O), 1616 (Ar), 1566, 1525, 1514. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.09 (уш.с, 3 H), 7.36 - 7.53 (м, 3 H), 7.56 (уш.с, 1 H) 7.89 (уш.с, 1 H), 7.99 - 8.04 (д, 2 H, $J = 7.7$), 8.11 (д, 1 H, $J = 9.0$), 10.11 (уш.с, 1 H), 11.80 (уш.с, 1 H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.01, 103.10, 106.21, 114.45, 115.21, 119.22, 125.84 (2 C), 128.58, 128.63, 128.85 (2 C), 131.83, 133.49, 138.11, 151.88, 154.43, 168.51.

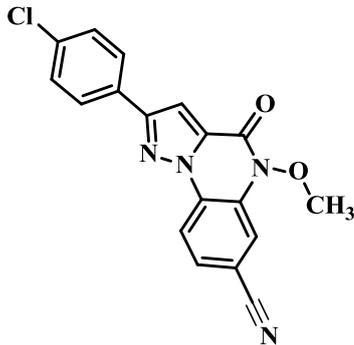
Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [M]⁺ (100), 261 (11), 241 (12), 77 (46), 43 (81). Найдено (%): С, 65.23; Н, 4.60; N, 16.01. Вычислено (%): C₁₉H₁₆N₄O₃ С, 65.51; Н, 4.63; N, 16.08.

54) N-(2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-а]хиноксалин-7-ил)ацетамид 38b:



М. м. 348,36; Белый порошок, выход 137 мг (79%), Т. пл. 369 – 371 °С (с разложением). ИК- спектр (ν_{max} , масло): 3283, 3103 (NH), 1671, 1629 (C=O), 1616 (Ar), 1575, 1531, 1246, 1176 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 2.09 (с, 3 H, Ac), 3.82 (с, 3 H, OMe), 7.05 (д, 2 H, J = 8.5), 7.44 (уш.д, 1 H, J = 8.8), 7.49 (с, 1 H), 7.89 (уш. с, 1 H), 7.98 (д, 2 H, J = 8.5), 8.09 (д, 1 H, J = 8.8), 10.14 (уш. с, 1 H, NH), 11.81 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 23.97, 55.17, 102.42, 106.20, 114.24 (2 C), 114.41, 115.07, 119.25, 124.41, 127.22 (2 C), 128.42, 133.38, 137.91, 151.86, 154.40, 159.67, 168.44. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 [M]⁺ (89), 306 (37), 291 (11), 43 (100). Найдено (%): С, 65.23; Н, 4.61; N, 16.02. Вычислено (%): C₁₉H₁₆N₄O₃ С, 65.51; Н, 4.63; N, 16.08.

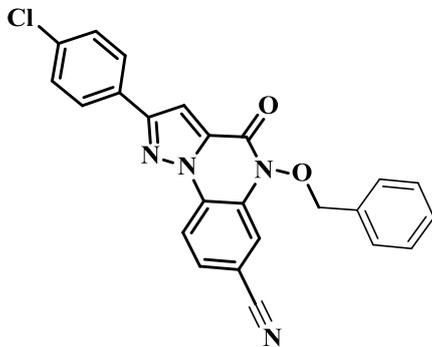
55) 5-Метокси-4-оксо-2-(*p*-толил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 35a:



М. м. 360,77; Белый порошок, выход 325 мг (90 %), Т. пл. 277-279 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.40 (д, 1 Н, $J = 9.3$), 8.16 (с, 1 Н), 8.14 (д, 2 Н, $J = 8.6$), 7.95 (д, 1 Н, $J = 3.6$), 7.90 (д, 1 Н, $J = 8.5$), 7.59 (д, 2 Н, $J = 9.5$), 4.08 (с, 3 Н).

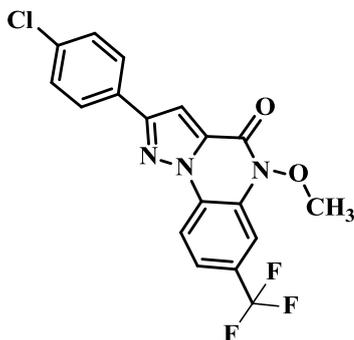
56) 5-(Бензилокси)-4-оксо-2-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 35b:



М. м. 426,87; Белый порошок, выход 388 мг (91 %), Т. пл. 274-276 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.40 (д, 1 Н, $J = 8.5$), 8.16 (д, 2 Н, $J = 8.0$), 7.99 (с, 2 Н), 7.88 (д, 1 Н, $J = 10.7$), 7.74 – 7.68 (м, 1 Н), 7.61 (д, 2 Н, $J = 8.5$), 7.50 – 7.40 (м, 3 Н), 7.35 (д, 1 Н, $J = 6.4$), 5.33 (с, 2 Н).

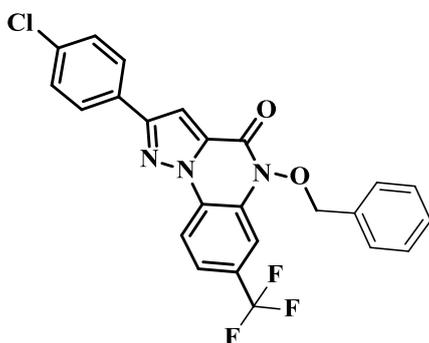
57) 2-(4-Хлорфенил)-5-метокси-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4(5H)-он 35с:



М. м. 393,76; Белый порошок, выход 315 мг (80 %), Т. пл. 222-224 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.46 (д, 1 H, $J = 8.5$), 8.14 (д, 2 H, $J = 8.6$), 7.93 (с, 1 H), 7.88 (с, 1 H), 7.82 (д, 1 H, $J = 8.6$), 7.59 (д, 2 H, $J = 8.5$), 4.10 (с, 3 H).

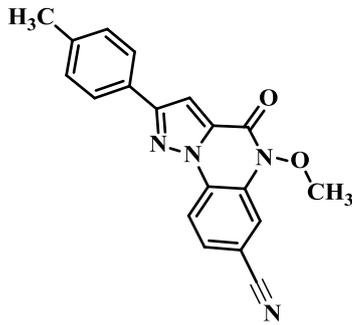
58) 5-(Бензилокси)-2-(4-хлорфенил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4(5H)-он 35d:



М. м. 469,85; Белый порошок, выход 395 мг (84 %), Т. пл. 247-249 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.42 (д, 1 H, $J = 9.6$), 8.16 (д, 2 H, $J = 8.4$), 7.98 (с, 1 H), 7.76 (д, 1 H, $J = 9.5$), 7.67 (с, 1 H), 7.60 (м, 4 H), 7.48 – 7.37 (м, 3 H), 5.36 (с, 2 H).

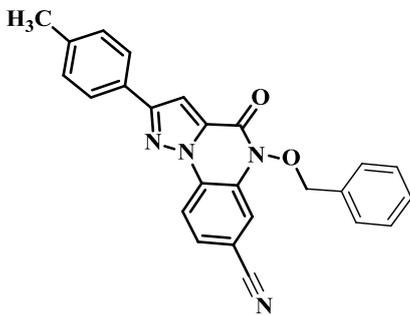
59) 5-Метокси-4-оксо-2-(*p*-толил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 35e:



М. м. 330,34; Белый порошок, выход 291 мг (88 %), Т. пл. 259-262 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.36 (д, 1 H, $J = 8.4$), 8.12 (с, 1 H), 7.97 (д, 2 H, $J = 8.1$), 7.88 (д, 1 H, $J = 1.4$), 7.82 (с, 1 H), 7.31 (д, 2 H, $J = 8.0$), 4.07 (с, 3 H), 2.36 (с, 3 H).

60) 5-(Бензилокси)-4-оксо-2-(*p*-толил)-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-7-карбонитрил 35f:



М. м. 406,44; Белый порошок, выход 374 мг (92 %), Т. пл. 253-255 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.36 (д, 1 H, $J = 8.5$), 8.00 (д, 2 H, $J = 8.1$), 7.96 (с, 1 H), 7.86 (м, 2 H), 7.73 – 7.64 (м, 2 H), 7.45 (м, 3 H), 7.33 (д, 2 H, $J = 8.1$), 5.32 (с, 2 H), 2.38 (с, 3 H).

3.2. Метод определения биологической активности синтезированных соединений

Исследование ингибирующей активности соединений по отношению к моноаминоксидазе.

Для компьютерного моделирования способов связывания и взаимодействия соединений с активным центром моноаминоксидазы А (МАО А) и моноаминоксидазы Б (МАО Б) в программе Discovery Studio 3.1 (Accelrys) с помощью алгоритма «prepare protein» были подготовлены модели белка, для стыковки лиганда с активным сайтом использовали алгоритм CDOCKER. Для иллюстрации результатов моделирования стыковки фермента с лигандом была использована система молекулярной графики PyMOL.

Ферментные реакции (реакции объемом 200 мкл, приготовленные в 96-луночных титрационных планшетах) содержали фосфатный буфер (100 мМ, рН 7,4), 50 мкМ кинурамина и исследуемые соединения-ингибиторы в концентрациях 0,003–100 мкМ. Исходные растворы испытуемых ингибиторов растворяли в ДМСО и добавляли к ферментативным реакциям, чтобы получить конечную концентрацию ДМСО 4% (об./об.). Реакции инициировали добавлением МАО А (0,0075 мг белка/мл) или МАО Б (0,015 мг белка/мл) и через 20 мин инкубации при 37 °С реакции останавливали добавлением 80 мкл NaOH (2 Н). Концентрацию 4-гидроксихинолина, продукта окисления кинурамина МАО, измеряли методом флуоресцентной спектрофотометрии ($\lambda_{ex} = 310$ нм, $\lambda_{em} = 400$ нм). Значения IC_{50} оценивали по сигмоидальным графикам зависимости скорости ферментативного катализа от концентрации ингибитора ($\log[I]$), которые строили с помощью пакета программного обеспечения Prism (GraphPad). Значения IC_{50} были оценены в трех повторах по этим графикам и выражены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена региоселективность *N*-арилирования 3-арилпиразол-5-карбоксилатов замещенными *орто*-хлорнитроаренами, активированными дополнительной акцепторной группой.
2. Разработаны методы синтеза замещенных 5*H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и 5-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов восстановительной циклизацией 2-(2-нитроарил)пиразолкарбоксилатов в присутствии различных восстановителей.
3. Разработан новый метод дегидроксилирования 5-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, позволяющая получать *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны, в том числе содержащие неустойчивые к восстановлению функциональные группы.
4. Впервые разработаны подходы к получению *N*-замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, исследованы способы формирования структурного разнообразия молекулярной периферии молекул и особенности их алкилирования и ацилирования.
5. Проведенные биологические испытания полученных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов показали наличие у них активности к ингибированию моноаминоксидазы человека. Выявлен ряд соединений, превосходящих известные лекарственные средства, ингибиторы моноаминоксидазы, активностью и селективностью действия.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Публикации в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК:**

1. **V.A. Panova**, M.K. Korsakov, A.A. Shetnev, S.I. Filimonov / Synthesis of substituted 5-hydroxypyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4-ones // *Mendeleev Commun.* –2019. – 29, –p. 114–115.
2. **V.A. Panova**, S.A. Ivanovskii, A.A. Shetnev, Zh. V. Chirkova, T. N. Sudzilovskaya, S.I. Filimonov / Synthesis of substituted pyrazolo[1,5-a]quinoxalines using the reductive cyclization // *Rus. Chem. Bull.* –2020. – 69(10), –p. 1965–1970.
3. **V.A. Panova**, S.I. Filimonov, Zh.V. Chirkova, M.V. Kabanova, A.A. Shetnev, M.K. Korsakov, A. Petzer, J.P. Petzer, K.Yu. Suponitsky / Investigation of pyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4-ones as novel monoamine oxidase inhibitors // *Bioorganic Chem.* – 2021. – 108, – p.104563.

Публикации в сборниках конференций:

4. **Панова В.А.**, Шетнев А. А., Корсаков М.К., Филимонов С. И. Синтез замещенных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хино-ксалин-4-онов и исследование их биологических свойств // Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019)» – М.,– 2019.
5. **Panova V.A.**, Korsakov M.K., Filimonov. S.I. Simple method for obtaining of substituted 5-hydroxypyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4-ones // Markovnikov congress on organic chemistry [электронная] – Москва-Казань, – 2019.
6. **В. А. Панова**, А. А. Шетнев, С. И. Филимонов / Исследование взаимодействия N-арилпиразолкарбоксилатов с гидразингидратом // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы заочных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург : ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – с. 210.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Сох-2 – Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2)

МАО – Моноаминоксидаза

ТГФ – тетрагидрофуран

ДМФА – диметилформаид

ДМСО – диметилсульфооксид

ДМАА – диметилацетамид

t-BuOK – *трет*-бутоксид калия

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТЭА – триэтиламин

Py – пиридин

атм – атмосфер

РСА – Рентгеноструктурный анализ

ФАД – флавинадениндинуклеотид (кофермент)

ФАДН₂ – восстановленный кофермент ФАД

ILE-199 – Изолейцин

TYR-326 – Тирозин

CYS-172 – Цистеин

ALA-111 – Аланин

PHE-208 – Фенилаланин

IC₅₀ – половинная максимальная ингибирующая концентрация

SI – индекс селективности

NI – Нет торможения при максимальной испытанной концентрации 100 мкм.

ND – IC₅₀ не определяется из-за флуоресценции ингибиторов в конкретных условиях анализа.

МПК – минимальная подавляющая концентрация

S. aureus – (лат. *Staphylococcus aureus*) Золотистый стафилококк

E. coli – (лат. *Escherichia coli*) Кишечная палочка

СПИСОК ТЕРМИНОВ

TLR-7 (Toll-like receptor 7)- мембранный белок, входящий в группу толл-подобных рецепторов, играющих ключевую роль в активации иммунной системы.

PDGF (Platelet-derived growth factor)- Тромбоцитарный фактор роста, регулирующий рост и деление клеток.

PARP-1 (Poly [ADP-ribose] polymerase 1) ингибитор – фармакологический ингибитор фермента поли АДФ рибозополимеразы.

ГАМК_A рецептор – лиганд-зависимый ионный канал в химических синапсах нервной системы, тормозящий передачу нервного возбуждения и управляемый с помощью гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

one-pot – «в одном котле» - это стратегия повышения эффективности химической реакции, при которой реагент подвергается последовательным химическим реакциям только в одном реакторе.

минимальная подавляющая концентрация – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или на плотной питательной среде.

SAR (Structural Activity Relationship) – Взаимосвязь структура-активность, это взаимосвязь между химической структурой молекулы и ее биологической активностью.

in vitro лат. «в стекле» — термин и методика выполнения экспериментов, когда эксперименты проводятся «в пробирке» в искусственных условиях, вне организма или естественной среды.

in vivo – термин и методика выполнения экспериментов экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме.

in situ – термин на латинском языке, для обозначения оригинального (первичного, без перемещения) места проведения экспериментов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramli, Y. Review Article Pharmacological Profile of Quinoxalinone / Y. Ramli, A. Moussaif, K. Karrouchi, E. M. Essassi // J. of Chem. – 2014. – P. 1-21.
2. Carta, A. Chemistry, biological properties and SAR analysis of quinoxalinones / A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti // Mini Rev. Med. Chem. – 2006. – V.6, № 11. – 1179 - 1200.
3. Li, X. Recent advances in the research of quinoxalinone derivatives / X. Li, K.-H. Yang, W.-L. Li, W.-F. Xu // Drugs of the Future. – 2006. – V. 31, № 11. – P. 979.
4. Moarbess, G. *In vitro* and *in vivo* anti-tumoral activities of imidazo[1,2-*a*]quinoxaline, imidazo[1,5-*a*]quinoxaline, and pyrazolo[1,5-*a*]quinoxaline derivatives / G. Moarbess, C. Deleuze-Masquefa, V. Bonnard, S. Gayraud-Paniagua, J.-R. Vidal, F. Bressolle, F. Pinguet, P.-A. Bonnet // Bioorg. and Med. Chem. – 2008. – V. 16. – P. 6601 - 6610.
5. Karroum, N. B. Novel and Selective TLR7 Antagonists among the Imidazo[1,2-*a*]pyrazines, Imidazo[1,5-*a*]quinoxalines, and Pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines Series / N. B. Karroum, G. Moarbess, J.-F. Guichou, P.-A. Bonnet, C. Patinote, H. Bouharoun-Tayoun, S. Chamat, P. Cuq, M. Diab-Assaf, I. Kassab, C. Deleuze-Masquefa // J. Med. Chem. – 2019. – V. 62. – P. 7015 - 7031.
6. Ortega, A. Pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines. A new class of cyclin-dependent kinases inhibitors / M. A Ortega, M. E Montoya, B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijer, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – V. 10, № 7. – P. 2177 - 2184.
7. Saliba, J. EAPB0503, a novel imidazoquinoxaline derivative, inhibits growth and induces apoptosis in chronic myeloid leukemia cells / J. Saliba, C. Deleuze-Masquefa, A. Iskandarani, R. El Eit, R. Hmadi, F.-X. Mahon, A. Bazarbachi, P.-A. Bonnet, R. Nasr // Anti-Cancer Drugs. – 2014. – V. 25. – P. 624 - 632.
8. Patent WO2005120516A2: Hiv integrase inhibitors / Inventor: Wai J. S., Williams P. D., Langford H. M. // Assignee: Merck & Co. Inc. (2004) English.

9. Barelier, S. Ligand specificity, privileged substructures and protein druggability from fragment-based screening / S. Barelier, I. Krimm // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2011. – V. 15. – P. 469 - 474.
10. Jampilek, J. Recent Advances in Design of Potential Quinoxaline Anti-Infectives // *Current Med. Chem.* – 2014. – V. 21, – P. 4347-4373.
11. Pissot-Soldermann, C. Discovery and SAR of potent, orally available 2,8-diaryl-quinoxalines as a new class of JAK2 inhibitors / C. Pissot-Soldermann, M. Gerspacher, P. Furet, C. Gaul, P. Holzer, C. McCarthy, T. Radimerski, C. H Regnier, F. Baffert, P. Drucekes, G. A. Tavares, E. Vangrevelinghe, F. Blasco, G. Ottaviani, F. Ossola, J. Scesa, J. Reetz // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 8. – P. 2609 - 2613.
12. Sang-Bum Lee, Identification of 2,3,6-trisubstituted quinoxaline derivatives as a Wnt2/b-catenin pathway inhibitor in non-small-cell lung cancer cell lines / S.-B. Lee, Y. I. Park, M.-S. Dong, Y.-D. Gong // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20 – P. 5900 - 5904.
13. Hassan, S.Y. Synthesis of 3-benzyl-2-substituted quinoxalines as novel monoamine oxidase A inhibitors / S.Y. Hassan, S. N. Khattab, A. A. Bekhit, A. Amer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16 – P. 1753 - 1756.
14. Seitz, L. E. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives / L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. Reynolds // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45, № 25. – P. 5604 - 5606.
15. Abu-Hashem, A. A. Synthesis of some new pyrimido[2',1':2,3]thiazolo[4,5-b]quinoxaline derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents / A. A. Abu-Hashem, M. A. Gouda, F. A. Badria // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, № 5. – P. 1976 - 1981.
16. DrugBank Online / Database for Drug and Drug Target Info: [сайт]. – 2006. – URL: <https://go.drugbank.com/> (дата обращения: 22.05.2018).
17. Fustero, S. From 2000 to Mid-2010: A Fruitful Decade for the Synthesis of Pyrazoles / S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, P. Barrio, A. A. Simon-Fuentez // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111, № 11. – P. 6984 - 7034.

18. Silva, V. L. M. Review article Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core / V. L. M. Silva, J. Elguero, A. M. S. Silva. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 156. – P. 394 - 429.
19. Brown A.W., Recent Developments in the Chemistry of Pyrazoles / Andrew W. Brown // *Advances in Heterocyclic Chemistry.* – 2018. – V. 126. – P. 55 - 107.
20. Perez-Fernandez, R. A review of recent progress (2002-2012) on the biological activities of pyrazoles / R. Perez-Fernandez, P. Goya, J. Elguero // *ARKIVOC.* – 2014. – V. 2. – P. 233 - 293.
21. Keiko, N. A. Recent Progress in the Synthesis of two-heteroatomic Five-membered Heterocyclic Compounds from α,β -Unsaturated Aldehydes / N. A. Keiko, N. V. Vchislo // *Asian J. of Org. Chem.* – 2016. – V. 5, № 10. – P. 1169 - 1197.
22. Sharma, P. K. Synthesis and biological evaluation of some pyrazolylpyrazolines as antiinflammatory–antimicrobial agent / P. K. Sharma, S. Kumar, P. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, Y. Dhingra, K. R. Aneja // *Eur. J. of Med.Chem.* – 2010. – V. 45, № 2. – P. 2650 - 2655.
23. Mor, S. Regioselective Synthesis, Antimicrobial Evaluation and QSAR Studies of Some 3-Aryl-1-heteroarylindeno[1,2-c]pyrazol-4(1H)-ones / S. Mor, R. Mohil, S. Nagoria, A. Kumar, K. Lal, D. Kumar, V. Singh // *J. Het. Chem.* –2017. – V. 54, № 2. – P. 1327 – 1341.
24. Lévai, A. Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine / A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero, J. Jeko // *Eur. J. Org. Chem.* –2006. – № 12. – P. 2825 - 2832.
25. Sviridov, S. I. Straightforward transformation of isoxazoles into pyrazoles: renewed and improved / S. I. Sviridov, A. A. Vasilev, S. V. Shorshnev // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63, № 49. – P. 12195 - 12201.
26. Rai, P. Molecular iodine: a green and inclusive catalyst for the synthesis of highly functionalized 1,3,5-trisubstituted pyrazoles in aqueous medium / P. Rai, M. Srivastava, J. Singh, J. Singh // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 779 - 783.

27. Abdel-Wahab, B. F. Pyrazole-3(4)-carbaldehyde: synthesis, reactions and biological activity / B. F. Abdel-Wahab, R.E. Khidre, A. A. Farahat // ARKIVOC. – 2011. – V. 1. – P. 196 - 245.
28. Chandanshive, J. Z. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Imines with Cyclic α - β -Unsaturated Ketones: A Regiochemical Route to Ring-Fused Pyrazoles / J. Z. Chandanshive, B. F. Bonini, W. Tiznado, C. A. Escobar, J. Caballero, C. Femoni, M. Fochi, M. C. Franchini // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – V. 25. – P. 4806 - 4813.
29. Yıldırım, M. Regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines to 2-methyl-2-vinyl oxirane / M. Yıldırım, Y. Dürüst // Tetrahedron. – 2011. – V. 67, № 18. – P. 3209 - 3215.
30. Winters, M. P. Synthesis of substituted 2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazoles and 2,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles by intramolecular nitrilimine cycloaddition / M. P. Winters, C. A. Teleha, Z. Sui // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55, № 13. – P. 2150 - 2153.
31. Singh, M. S. Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis / M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley // Tetrahedron. – 2016. – V. 72, № 13. – P. 1603 - 1644.
32. Kanemasa, S. In: In Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products / Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson // John Wiley and Sons. – 2002. – V. 59. – P. 755 - 816.
33. Kawase, M. Regioselective reaction of mesoionic 4-trifluoroacetyl-1,3-oxazolium-5-olates and phenylhydrazine: Synthesis of trifluoromethyl substituted pyrazole and 1,2,4-triazine derivatives / M. Kawase, H. Koiwai, A. Yamano, H. Miyamae // Tetrahedron Lett. – 1998. – V. 39. – P. 663 - 666.
34. Grošelj, U. 1,3-Dipolar Cycloadditions to (5Z)-1-Acyl-5-(cyanomethylidene)-imidazolidine-2,4-diones: Synthesis and Transformations of Spirohydantoin Derivatives. / U. Grošelj, A. Drobnič, S. Rečnik, J. Svete, B. Stanovnik, A. Golobič, L. Nina, L. Ivan, M. Anton, G.-G. Simona // Helv. Chim. Acta. – 2001. – V. 84. – P. 3403 - 3417.

35. Krishnaiah, A. A novel approach to the synthesis of 5-trifluoromethyl-3-substituted pyrazoles / A. Krishnaiah, B. A. Narsaiah // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 115. – P. 9 - 11.
36. Ilhan, I. Ö. Synthesis of some pyrazole-3-carboxylic acid-hydrazide and pyrazolopyridazine compounds / I. Ö. Ilhan, E. Saripinar, Y. Akçamur // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – V. 42. – P. 117 - 120.
37. Xie, F. Three-component, one-pot reaction for the combinatorial synthesis of 1,3,4-substituted pyrazoles / F. Xie, G. Cheng, Y. Hu // *J. Comb. Chem.* – 2006. – V. 8. – P. 286 - 288.
38. Usachev, B. Synthesis and reactivity of 2-polyfluoroalkylchromene-4(4H)-thiones / B. Usachev, M. Shafeev, V.Y. Sosnovskikh // *Russ. Chem. Bull.* – 2004. – V. 53. – P. 2285 - 2292.
39. Sosnovskikh, V.Y. Reactions of 5,7-dimethyl-2-polyfluoroalkyl-8-azachromones with N-nucleophiles / V. Y. Sosnovskikh, M. Barabanov, B. Usachev // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – V. 52. – P. 1758 - 1767.
40. Rykowski, A. Ring transformation of 3-halo-1,2,4-triazines with-chlorocarbanions: A novel route to pyrazoles with sulfonyl, sulfonamido and sulfonyloxy groups / A. Rykowski, D. Branowska // *Heterocycles.* – 1996. – V. 10. – P. 2095 - 2098.
41. Knorr L. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin / L. Knorr // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 1883. – № 16. – P. 2597 - 2599.
42. Wang, Z.-X. Solventless synthesis of pyrazole derivatives / Z.-X. Wang, H.-L. Qin // *Green Chem.* – 2004. – V. 6. – P. 90 - 92.
43. Chen, X. Room-temperature synthesis of pyrazoles, diazepines, b-enaminones, and b-enamino esters using silica-supported sulfuric acid as a reusable catalyst under solvent-free conditions / X. Chen, J. She, Z.-C. Shang, J.Wu, P. Zhang // *Synthetic Communications.* – 2009. – V. 39. – P. 947 - 957.
44. Polshettiwar, V. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: Room temperature synthesis of pyrazoles and diazepines in aqueous medium / V. Polshettiwar, R. S. Varma // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 397 - 400.

45. Wang, H. Efficient Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Pyrazoles at Room Temperature / H. Wang, X. Sun, S. Zhang, G. Liu, C. Wang, L. Zhu, H. Zhang // *Synlett.* – 2018, – V. 29, – P. 2689 - 2692.
46. Ohtsuka, Y. Syntheses of 2-(trifluoromethyl)-1, 3-dicarbonyl compounds through direct trifluoromethylation with CF₃ I and their application to fluorinated pyrazoles syntheses / Y. Ohtsuka, D. Uraguchi, K. Yamamoto, K. Tokuhisa, T. Yamakawa // *Tetrahedron.* – 2012. – № 68. – P. 2636 - 2649.
47. Gosselin, F. Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5-Substituted Pyrazoles / F. Gosselin, P.D. O'Shea, R. A. Webster, R. A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski // *Synlett.* – 2006. – № 19. – P. 3267 - 3270.
48. Gerstenberger, B. S. One-Pot Synthesis of N-Arylpyrazoles from Arylhalides / B. S. Gerstenberger, M. R. Rauckhorst, J. T. Starr // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 2097 - 2100.
49. Kumar, S. V. Cyclocondensation of Arylhydrazines with 1,3-Bis(het)arylmonothio-1,3-diketones and 1,3-Bis(het)aryl-3-(methylthio)-2-propenones: Synthesis of 1-Aryl-3,5-bis(het)arylpyrazoles with Complementary Regioselectivity / S. V. Kumar, S. K. Yadav, B. Raghava, B. Saraiah, H. Ila, K. S. Rangappa, A. Hazra, // *J. of Org. Chem.* – 2013. – V. 78, № 10. – P. 4960 - 4973.
50. Shavnya, A. Efficient fluoride-mediated synthesis of 5-alkyl amino- and ether-substituted pyrazole / A. Shavnya, S. M. Sakya, M. L. Munich, B. Rast, K. L. DeMello, B. H. Jaynes. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 6887 - 6891.
51. Girish, Y.R. ZnO: An Ecofriendly, Green Nano-catalyst for the Synthesis of Pyrazole Derivatives under Aqueous Media / Y. R. Girish, K. S. Kumar, H. S. Manasa, S. Shashikanth. // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2014. – № 61. – P. 1175 - 1179.
52. Rosa, A. Straightforward and Regiospecific Synthesis of Pyrazole-5-carboxylates from Unsymmetrical Enaminodiketones / F. A. Rosa, P. Machado, P. S. Vargas, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, M. A. P. Martins // *Synlett.* – 2008. – P. 1673 - 1678.
53. Khidre, R. E. Synthetic Routes to Pyrazole-3(5)-carboxylates / R. E. Khidre, B. F. Abdel-Wahab, A. A. Farahat, H. A. Mohamed // *J. of Heterocyclic Chem.* – 2015. – V. 53, № 1. – P. 13 - 31.

54. Skinner, P. J. Fluorinated pyrazole acids are agonists of the high affinity niacin receptor GPR109a / P. J. Skinner, M. C. Cherrier, P. J. Webb, Y.-J. Shin, T. Gharbaoui, A. Lindstrom // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 20. – P. 5620 - 5623.
55. Rogez-Florent, T. New selective carbonic anhydrase IX inhibitors: Synthesis and pharmacological evaluation of diarylpyrazole-benzenesulfonamides / T. Rogez-Florent, S. Meignan, C. Foulon, P. Six, A. Gros, C. Bal-Mahieu, C. T. Supuran, A. Scozzafava, R. Frédérick, B. Masereel, P. Depreux, A. Lansiaux, J.-F. Goossens, Sé. Gluszok, L. Goossens // *Bioorg. and Med. Chem.* – 2013. – V. 21, № 6. – P. 1451 - 1464.
56. Jiang, J.-A. 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 / J.-A. Jiang, W.-B. Huang, J.-J. Zhai, H.-W. Liu, Qi Cai, L.-X. Xu, W. Wang, Ya-F. Ji // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69 – P. 627 - 635.
57. Zhai, J.-J. One-Pot Synthesis of Highly Substituted 1H-Pyrazole-5-carboxylates from 4-Aryl-2,4-diketoesters and Arylhydrazines / J.-J. Zhai, C.-H. Gu, Y. Guo, D.-H. Liao, D.-R. Zhu, Y.-F. Jia // *J. Heterocyclic Chem.* – 2016. – V. 53 – P. 840 - 848.
58. Persson, T. Synthesis of *N*-Methoxy-*N*-methyl- β -enaminoketoesters: New Synthetic Precursors for the Regioselective Synthesis of Heterocyclic Compounds / T. Persson, Nielsen. // *J. Org. Lett.* – 2006. – № 8.– P. 3219 - 3222.
59. Baldwin, J. E. The reactions of diacetylenic ketones with nitrogen nucleophiles; facile preparation of alkynyl substituted pyrimidines and pyrazoles / J. E. Baldwin, G. J. Pritchard, R. E. Rathmell // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 2001. – P. 2906 - 2908.
60. Bishop, B. C. Regioselective synthesis of 1,3,5-substituted pyrazoles from acetylenic ketones and hydrazines / B. C. Bishop, K. M. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy // *Synthesis.* – 2004. – P. 43 - 52.

61. Rao, V. K. Copper triflate-mediated synthesis of 1,3,5-triarylpyrazoles in [bmim][PF₆] ionic liquid and evaluation of their anticancer activities / V. K. Rao, R. Tiwari, B. S. Chhikara, A. N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar // RSC Adv. – 2013. – V. 3. – P. 15396 - 15403.
62. Bhat, B. A. Synthesis of 3,5-diphenyl-1H-pyrazoles / B. A. Bhat, S. C. Puri, M. A. Qurishi, K. L. Dhar, G. N. Qazi // Synth. Commun. – 2005. – V. 35. – P. 1135 - 1142.
63. Huang, Y.R. Regioselective synthesis of 1,3,5-triaryl-4-alkylpyrazoles: Novel ligands for the estrogen receptor / Y. R. Huang, J. A. Katzenellenbogen // Org. Lett. – 2000. – V. 2. – P. 2833 - 2836.
64. Ponnala, S. Iodine-Mediated Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles, 2-Arylbenzimidazoles and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles / S. Ponnala, S. D. Prasad // Synth. Commun. – 2006. – V. 36. – P. 2189 - 2194.
65. Ding, Y. Visible-Light Photocatalytic Aerobic Annulation for the Green Synthesis of Pyrazoles / Y. Ding, T. Zhang, Q.-Y. Chen, C. Zhu // Organic Lett. – 2016. – V. 18, № 17. – P. 4206 - 4209.
66. Alberola, A. β -Aminoenones in the regioselective synthesis of 1,3,5-trialkylpyrazoles. The influence of the substituents in the mechanism and the regioselectivity of the reaction / A. Alberola, A. Gonzalez-Ortega, M. Luisa Sadaba, M. Carmen Sanudo // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1998. – V. 24. – P. 4061 - 4066.
67. Braibante, M. E. Synthesis of Aminopyrazoles from Oxoketene O,N-Acetals Using Montmorillonite K-10, Ultrasound / M. E. Braibante, H. T. Braibante, J. K. Da Roza, D. M. Henriques, T. L. de Carvalho // Synthesis. – 2003. – V. 2003. – P. 1160 - 1162.
68. He, S. 1,3-Dipolar cycloaddition of diazoacetate compounds to terminal alkynes promoted by Zn(OTf)₂: An efficient way to the preparation of pyrazoles / S. He, L. Chen, Y.-N. Niu, L.-Y. Wu, Y.-M. Liang // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50. – P. 2443 - 2445.

69. Gioiello, A. New one-pot synthesis of pyrazole-5-carboxylates by 1,3-dipole cycloadditions of ethyl diazoacetate with α -methylene carbonyl compounds / A. Gioiello, A. Khamidullina, M. C. Fulco, F. Venturoni, S. Zlotzky, R. Pellicciari // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 5978 - 5980.
70. Kong, Y. Regioselective Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from *N*-Alkylated Tosylhydrazones and Terminal Alkynes / Y. Kong, M. Tang, Y. Wang // *Org. Lett.* – 2013. – V. 16, № 2. – P. 576 - 579.
71. Snider, B. B., Reactions of Phenylhydrazones with Electron Deficient Alkenes / B. B. Snider, R. S. E. Conn, S. Sealfon // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – P. 218 - 221.
72. Deng X., Reaction of *N*-Monosubstituted Hydrazones with Nitroolefins: A Novel Regioselective Pyrazole Synthesis / X. Deng, N.S. Mani. // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – P. 3505 - 3508.
73. Ancel, J. E. Studies towards the synthesis of Fipronil® analogues: improved decarboxylation of α -hydrazonoacid derivatives / J. E. Ancel, L. El Kaim, A. Gadras, L. Grimaud, N. K. Jana // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 8319 - 8321.
74. Sridhar, R. ., Design, synthesis and anti-microbial activity of 1H-pyrazole carboxylates / R. Sridhar, P. T. Perumal, S. Etti, G. Shanmugam, M. N. Ponnuswamy, V. R. Prabavathyc, N. Mathivanan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 6035- 6040.
75. Matiichuk, V. S. Molecular Design of Pyrazolo[3,4-*d*]pyridazines / V. S. Matiichuk, M. A. Potopnyk, and N. D. Obushak // *Russ. J. of Org. Chem.* – 2008. – V. 44, № 9. – P. 1352 - 1361.
76. Specklin, S. One-Pot Synthesis of 1,4-Disubstituted Pyrazoles from Aryl glycines via Copper-Catalyzed Sydnone–Alkyne Cycloaddition Reaction / S. Specklin, E. Decuypere, L. Plougastel, S. Aliani, F. Taran // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 7772 - 7777.
77. Shekhar, C. A. Aqueous Hydrofluoric Acid Catalyzed Facile Synthesis of 2,3,6-Substituted Quinoxalines / C. A. Shekhar, R. A. Kumar, G. Sathaiah, K. Raju, P.

- V. S. S. Srinivas, R. P. Shanthan, B. Narsaiah // *J. of Het. Chem.* – 2014. – V. 51, № 5. – P. 1504 - 1508.
78. Darabi, H. R. A recyclable and highly effective sulfamic acid/MeOH catalytic system for the synthesis of quinoxalines at room temperature / H. R. Darabi, S. Mohandessi, K. Aghapoor, F. Mohsenzadeh, // *Catal. Commun.* – 2007. – V. 8. – P. 389 -392.
79. Bhosale, R. S. An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst / R. S. Bhosale, S. R. Sarda, S. S. Ardhapure, W. N. Jadhav, S. R. Bhusare, R. P. Pawar // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 7183 - 7186.
80. More, S. V. Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines / S. V. More, M. N. V. Sastry, C. C. Wang, C. F. Yao // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 6345 - 6348.
81. Sajjadifar, S. Silica Supported 1-(2-(Sulfooxy)ethyl)pyridin-1-ium Chloride (SiO_2 /[SEP](Cl) as an Efficient and Solid Acid Catalyst for the Synthesis of Quinoxaline Derivatives / S. Sajjadifar, G. Mansouri, I. Amini, M. Yari // *J. Med. Chem. Sci.* – 2021. – V. 4. – P. 8 - 16.
82. Lawrence, D. S. Structure-Activity Studies of Substituted Quinoxalinones as Multiple-Drug-Resistance Antagonists / D. S. Lawrence, J. E. Copper, C. D. Smith // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44. – P. 594 - 601.
83. Paul, S. Synthesis of libraries of quinoxalines through eco-friendly tandem oxidation–condensation or condensation reactions / S. Paul, B. Basu // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 6597 - 660.
84. Climent, M. J. Biomass into chemicals: One-pot two- and three-step synthesis of quinoxalines from biomass-derived glycols and 1,2-dinitrobenzene derivatives using supported gold nanoparticles as catalysts / M. J. Climent, A. Corma, J. C. Hernández, A. B. Hungría, S. Iborra, S. Martínez-Silvestre // *J. Catal.* – 2012. – V. 292. – P. 118 - 129.

85. Roy, B. Graphene oxide (GO) or reduced graphene oxide (rGO): Efficient catalysts for one-pot metal-free synthesis of quinoxalines from 2-nitroaniline / B. Roy, S. Ghosh, P. Ghosh, B. Basu // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 6762 - 6767.
86. Saha, B. 2-Iodo benzoic acid: an unconventional precursor for the one pot multi-component synthesis of Quinoxaline using organo Cu(II) catalyst / B. Saha, B. Mitra, D. Brahmin, B. Sinha, P. Ghosh // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59, № 41. – P. 3657 - 3663.
87. Imanishi, M. Sequential Synthesis, Olfactory Properties, and Biological Activity of Quinoxaline Derivatives / M. Imanishi, M. Sonoda, H. Miyazato, K. Sugimoto, M. Akagawa, S. Tanimori // *ACS Omega.* – 2017. – V. 2. – P. 1875-1885.
88. Albini, A. Heteropentalenes. The thermal addition of 1,3-dimethylpyrazolo-[1,2-a]benzotriazole to dimethyl acetylenedicarboxylate / A. Albini, G. Bettinetti, G. Minoli // *J. of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999).* – 1983. – №. 10. – P. 2491 - 2494.
89. Carra, C. Role of conformation and electronic structure in the chemistry of ground and excited state o-pyrazolylphenylnitrenes / C. Carra, T. Bally, A. Albini // *Journal of the American Chemical Society* – 2005. – V. 127, № 15. – p. 5552-5562.
90. Sarodnick, G. Quinoxalines XV. Convenient Synthesis and Structural Study of Pyrazolo[1,5-a]quinoxalines / G. Sarodnick, T. Linker, M. Heydenreich, A. Koch, I. Starke, S. Fürstenberg, E. Kleinpeter // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – 1282 - 1287.
91. Zhang, D. A new route to construct 1,2-dihydroquinoxaline and 1,4-benzoxazine derivatives stereoselectively and its application to novel pyrazolo[1,5- α]quinoxaline oxides / D. Zhang, Y. Yang, M. Gao, W. Shu, L. Wu, W. Zhu, A. Wu // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69, № 7. – 1849 - 1856.
92. Harrington, R. W. The unexpected conversion of a thiophene ring into a pyrrole ring via a putative nitrene intermediate / R. W. Harrington, S. P. Stanforth // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 2111 - 2113.

93. Zhang, Zh. Lactamization of sp² C-H Bonds with CO₂: Transition-Metal-Free and Redox-Neutral / Zh. Zhang, L.-L. Liao, S.-S. Yan, L. Wang, Yu.-Q. He, J.-H. Ye, J. Li, Y.-G. Zhi, D.-G. Yu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55, P. 7068-7072.
94. Wiethan, C. Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5H)-ones via one-pot amidation/N-arylation reactions under transition metal-free conditions / C. Wiethan, St. Z. Franceschini, H. G. Bonacorso, M. Stradiotto // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 8721-8726.
95. Patent CN108148064: A Method for preparing pyrazol quinoxaline ketone derivative / Inventor: X. Xiaohui; L. Huiyan; L. Hong; L. Zhiyong // Assignee: Zhejiang Best Chemical Co. Ltd. (2018) English.
96. Spatz, Ju. H. Combinatorial synthesis of 4-oxo-4*H*-imidazo[1,5-*a*]quinoxalines and 4-oxo-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines / Ju. H. Spatz, M. Umkehrer, C. Kalinski, G. Ross, Ch. Burdack, J. Kolb, T. Bach // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 8060 - 8064.
97. Rossi, S. Synthesis of 4-keto-1*H*,4,5-dihydro-1,2,5-benzotriazepines and their chemical behaviour / S. Rossi, O. Pirola, F. Selva // *Tetrahedron.* – 1968. – V. 24. – P. 6395 - 6409.
98. Ager, I. R. Synthesis and Oral Antiallergic Activity of Carboxylic Acids Derived from Imidazo[2,1-*c*][1,4]benzoxazines, Imidazo[1,2-*a*]quinolines, Imidazo[1,2-*a*]quinoxalines, Imidazo[1,2-*a*]quinoxalinones, Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinones, Pyrrolo[2,3-*a*]quinoxalinones, and Imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles / I. R. Ager, A. C. Barnes, G. W. Danswan, P. W. Hairsine, D. P. Kay, P. D. Kennewell, S. S. Matharu, P. Miller, P. Robson, D. A. Rowlands, W. R. Tully, R. Westwood // *J. Med. Chem.* – 1988. – V. 31, № 6. – P. 1098 - 1115.
99. Colotta, V. Tricyclic heteroaromatic systems pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines: synthesis and benzodiazepine receptor activity / V. Colotta, L. Cecchi, D. Catarzi, G. Conti, G. Filacchioni, C. Martini, L. Giusti, A. Lucacchini // *Farmaco,* – 1993. – V. 48, – P. 1051 - 1063.

100. Patent US4033958: 4-Morpholino derivatives of pyrazolo[1,5-*a*] -quinoxaline-3-carboxylic acids and esters / Inventor: Uwe D. Treuner // Assignee: E. R. Squibb and Sons, Inc. (1977) English.
101. Bernard, M. K. Stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff in Nitropyrazolderivaten / M. K. Bernard, M. Mqkosza, B. Szafran, U. Wrzeciono // Liebigs Ann. Chem. – 1989. – P. 545 - 549.
102. Sarodnick, G. Quinoxalines. Part 12: Synthesis and structural study of 1-(thiazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines - the dehydrogenative cyclization with hydroxylamine hydrochloride / G. Sarodnick, M. Heydenreich, T. Linker, E. Kleinpeter // Tetrahedron. – 2003. – V. 59. – P. 6311 - 6321.
103. Binda, C., Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders / C. Binda, P. Newton-Vinson, F. Hubalek, D.E. Edmondson and A. Mattevi // Nat. Struct. Biol. – 2002. – V. 9, № 1. – P. 22-26.
104. Youdim, M.B., Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness / M.B. Youdim and Y.S. Bakhle // Br. J. Pharmacol. – 2006. – V. 147, Suppl 1. – P. 287-296.
105. Shih, J.C., Monoamine oxidase: from genes to behaviour / J.C. Shih, K. Chen, M.J. Ridd // Annu. Rev. Neurosci. – 1999. – V. 22. – P. 197-217.
106. Shih, J.C. Monoamine oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy // J. Neural. Transm. (Vienna) – 2018. – V. 125, № 11. – P. 1553-1566.
107. Thorpe, L.W., Immunocytochemical localization of monoamine oxidases A and B in human peripheral tissues and brain / L.W. Thorpe, K.N. Westlund, L.M. Kochersperger, C.W. Abell, R.M. Denney // J. Histochem. Cytochem. – 1987. – V. 35, № 1. – P. 23-32.
108. Rodriguez, M.J. Cellular localization of monoamine oxidase A and B in human tissues outside of the central nervous system / M.J. Rodriguez, J. Saura, E.E. Billett, C.C. Finch, N. Mahy // Cell. Tissue. Res. – 2001. – V. 304, № 2. – P. 215-220.

109. Son, S.Y. Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors / S.Y. Son, J. Ma, Y. Kondou, M. Yoshimura, E. Yamashita, T. Tsukihara // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2008. – V. 105, № 15. – P. 5739-5744.
110. Youdim, M.B. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors / M.B. Youdim, D. Edmondson, K.F. Tipton // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – V. 7, № 4. – P. 295-309.
111. Naoi, M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis / M. Naoi, W. Maruyama, M. Shamoto-Nagai // *J. Neural. Transm. (Vienna)* – 2018. – V. 125, № 1. – P. 53-66.
112. Muller, T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2020. – V. 16, № 5. – P. 403-414.
113. Kast, R.E. Crohn's disease remission with phenelzine treatment // *Gastroenterology*. – 1998. – V. 115, № 4. – P. 1034-1035.
114. Lieb, J. Remission of rheumatoid arthritis and other disorders of immunity in patients taking monoamine oxidase inhibitors // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1983. – V. 5, № 4. – P. 353-357.
115. Edmondson, D.E. Hydrogen peroxide produced by mitochondrial monoamine oxidase catalysis: biological implications // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – V. 20, № 2. – P. 155-160.
116. Kaludercic, N. Monoamine oxidases as sources of oxidants in the heart / Kaludercic, N., Mialet-Perez, J., Paolocci, N., Parini, A. and Di Lisa, F. // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. – V. 73. – P. 34-42.
117. Mialet-Perez, J. Monoamine oxidase-A, serotonin and norepinephrine: synergistic players in cardiac physiology and pathology / Mialet-Perez, J., Santin, Y. and Parini, A. // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2018. – V. 125, № 11. – P. 1627-1634.

118. Ramsay, R.R. Kinetics, mechanism, and inhibition of monoamine oxidase / R.R. Ramsay and A. Albrecht // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2018. – V. 125, № 11. – P. 1659-1683.
119. Carradori, S., MAO inhibitors and their wider applications: a patent review / S. Carradori, D. Secci, J.P. Petzer // *Expert Opin Ther Pat.* – 2018. – V. 28, № 3. – P. 211-226.
120. Mostert, S. Indanones as high-potency reversible inhibitors of monoamine oxidase / Mostert, S., Petzer, A. and Petzer, J.P. // *Chem. Med. Chem.* – 2015. – V. 10, № 5. – P. 862-873.
121. Binda, C. Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs / C. Binda, J. Wang, L. Pisani, C. Caccia, A. Carotti, P. Salvati, D.E. Edmondson, A. Mattevi // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, № 23. – P. 5848-5852.
122. Guo, G. Synthesis and biological evaluation of 3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole derivatives as androgen receptor antagonists / Guangzhu Guo, Jianzhen Liu, Guanjie Wang, Daoguang Zhang, Jinjie Lu and Guisen Zhao // *Anti-Cancer Drugs*. – 2016. – V. 27. – P. 278-285.
123. Nagarapu, L. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 1-[3-(9H-carbazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl]-3-aryl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid derivatives / L. Nagarapu, H. K. Gaikwad, K. Sarikonda, J. Mateti, R. Bantu, Raghu, K. M. Manda, S. V. Kalvendi // *Eur. J. of Medicinal Chem.* – 2010. – V. 45, № 11. – P. 4720-4725.
124. Hong-Shui, Lv. The synthesis, characterization and optical properties of novel, substituted, pyrazoly 1,3,4-oxadiazole derivatives / Lv Hong-Shui, Zh. Bao-Xiang, L. Ji-Kun, X. Yong, L. Song, L. Wei-Yong, G. Zhong-Liang // *Dyes and Pigments*. – 2010. – V. 86. – P. 25-31.
125. Filimonov, S. I. Condensation of 5-amino-4-arylpiperazines with itaconic acid and maleic anhydride / S. I. Filimonov, M. K. Korsakov, Zh. V. Chirkova, I. G. Abramov, G. A. Stashina, S. I. Firgang, Yu. A. Kovygin, and Kh. S. Shikhaliev // *Chem. of Het. Compounds*. – 2013. – V. 49, № 7. – P. 993-999.

126. Filimonov, S. I. Synthesis of novel substituted 4-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6,7-dicarbonitriles / S. I. Filimonov, Zh. V. Chirkova, I. G. Abramov, S. I. Firgang, G. A. Stashina, K. Yu. Suponitsky // *Heterocycles*. – 2011. V. 83, №. 4. – P. 1-9.
127. Kant, B.R. Green synthesis of hydroxamic acid and its potential industrial applications / B.R. Kant, B.S. Kant, B.T. Chand and B.A. Kumar // *Microbial Applications Vol.2: Biomedicine, Agriculture and Industry*. Kalia, V.C. (Ed.). Springer International Publishing. – 2017. – P. 169-184.
128. Bujok, R. Eettxerpedient Synthesis of 1-Hydroxy-4- and 1-Hydroxy-6-nitroindoles / R. Bujok, Z. Wróbel, K. Wojciechowski // *SYNLETT*. – 2012. – V. 23. – P. 1315-1320.
129. Chirkova, Zh.V. General synthetic method for NH-indoles starting from N-hydroxyindoles / Zh.V. Chirkova, M.V. Kabanova, S.I. Filimonov, E.A. Smirnova // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – V. 68. – P. 1196-1199.
130. Ramsay, R.R. Molecular aspects of monoamine oxidase B // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. – 2016. – V. 69. – P. 81-89.
131. Novaroli, L. Human recombinant monoamine oxidase B as reliable and efficient enzyme source for inhibitor screening / Novaroli, L., Reist, M., Favre, E., Carotti, A., Catto, M. and Carrupt, P.A. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V.13, № 22. – P. 6212-6217.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность:

- Научному руководителю Михаилу Константиновичу Корсакову и профессору Сергею Ивановичу Филимонову;
- Профессору Jacobus P. Petzer (Centre of Excellence for Pharmaceutical Sciences, North-West University, Potchefstroom, South Africa) за помощь в проведении исследований по ингибированию рекомбинантных человеческих MAO-A и MAO-B ферментов;
- К.Ю. Супоницкому (ИНЭОС РАН, г. Москва) за помощь в проведении РСА;
- Ю.А. Стреленко (ИОХ РАН, г. Москва) за помощь в проведении ЯМР-экспериментов;
- коллективу Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» за консультации и поддержку.