

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
«КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Гринишин Євгеній Володимирович**

УДК 547.466 + 547.754 + 547.853 + 547.221

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Синтез та структурна модифікація піразоло[1,5-*a*]піразинових сполук  
спеціальність 102 «Хімія» (галузь знань – 10 «Природничі науки»)**

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Гринишин Є. В.

Науковий керівник:  
**Вовк Михайло Володимирович**  
доктор хімічних наук, професор

Київ – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Гринишин Є.В.* Синтез та структурна модифікація піразоло[1,5-*a*]-піразинових сполук. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена розробленню препаративно зручних та ефективних методів синтезу нових функціоналізованих та гетероанельованих піразоло[1,5-*a*]піразинів на основі 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів, піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів, 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразинів та похідних піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонових кислот.

Вдосконалена методологія одержання піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів, яка ґрунтується на використанні піразол-5-карбонових кислот як ключових синтетичних субстратів. Галогенуванням піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів трихлорооксидом фосфору або трибромоксидом фосфору отримані 4-хлоро(бромо)піразоло[1,5-*a*]піразини, а тіонуванням пентасульфідом фосфору – піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіони.

Взаємодією 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів із алкіламінами та тіофенолами, а також алкілуванням піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів функціоналізованими алкілбромідами синтезовані нові 4-аміно(тіо)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини. В ряду синтезованих речовин виявлені сполуки із помірною протимікробною активністю, а також із вираженим антибактеріальним та протигрибковим ефектом.

Проведено скринінг та оптимізовано умови перебігу Pd-каталізованого крос-сполучення за Сузукі-Міяура 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів із арил(гетерил)борними кислотами. Знайдене перетворення було вдало використано для отримання ряду невідомих раніше 4-арил(гетерил)піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Розроблено метод синтезу мультиграмових кількостей метил піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилатів, який базується на реакції Pd-каталізованого карбонілювання оксидом вуглецю(II) 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів при підвищеному тиску. Одержані естери через проміжні нітрили були трансформовані у відповідні амідоксими та амідини. Циклоконденсація амідоксимів із трифторооцтовим ангідридом або етил хлороформіатом знайшла застосування для екзофункціоналізації піразоло[1,5-*a*]піразинового ядра 1,2,4-оксадіазоловим циклом, а амідинів із ацетооцтовим естером або етоксиметиленмалоновим естером – для модифікації піримідиновим циклом.

Знайдена реакція [3+2]-диполярного циклоприєднання етил ізоціаноацетату до 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів, яка успішно використана для анелювання фармакофорного імідазольного ядра. В результаті синтезовані перші представники нової гетероциклічної системи – етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилати, які прогідролізовані до відповідних кислот, а також послідовно перетворені в спирти та альдегіди.

Взаємодією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із *трет*-бутил ціаноацетатом із подальшим деалкоксикарбонілюванням отримані нові представники 2-азагетерилацетонітрилів із піразолопіразиновим каркасом. Їх реакція із діетил 2-[(диметиламіно)метилен]малонатом та (4-метилбензиліден)-пропандинітрилом знайшла застосування для синтезу похідних нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразину із високофункціоналізованими піридиновими ядрами.

Циклоконденсацією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із антраніловими кислотами синтезовані представники нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну. З'ясовано, що швидкість їх утворення контролюється характером замісників у реактантах.

Вперше синтезовані гідразинолізом 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів їх 4-гідразинопохідні виявилися ефективними реагентами для конструювання низки конденсованих трициклічних похідних піразоло[1,5-*a*]піразину. Так, їх взаємодія із триетилортоформіатом привела до утворення піразоло[1,5-

*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразинів. Показано, що хемоселективність реакції 4-гідразинопохідних із оцтовим ангідридом сильно залежить від умов реакції і може приводити як до 3-метилпіразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразинів, так і до їх суміші з триацетилгідразинами. Розроблено ефективний варіант одержання піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3(2*H*)-онів та анельованих 1,2,4-триазоло-3-тіонів конденсацією із етилхлороформіатом та фенілізотіоціанатом відповідно. Дією згенерованою *in situ* HNO<sub>2</sub> отримано перші представники нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразинів. Досліджено взаємодію 4-гідразинопохідних з діетилоксалатом, яка, в залежності від замісників в піразоло[1,5-*a*]піразиновому циклі, може приводити або до утворення нової гетероциклічної системи – 2*H*-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-діону, або до етил піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3-карбоксилатів. На базі реакцій 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразинів із ацетилацетоном, етоксиметиленмалонодинітрилом та етоксиметиленціанооцтовим естером зреалізовано зручний метод екзофункціоналізації піразоло[1,5-*a*]піразинового скафолда 1-піразольним циклом.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показана ефективність використання піразол-5-карбонових кислот як базових будівельних блоків у вдосконаленому варіанті синтезу піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів, галогенуванням яких трихлорооксидом фосфору або трибромідом фосфору отримані 4-хлоро(бромо)піразоло[1,5-*a*]піразини, а тіонуванням пентасульфідом фосфору – піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіони.

На основі реакцій 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів із алкіламінами та тіофенолами, а піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів із функціональними алкілюючими реагентами синтезовані нові 4-аміно(тіо)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини, які виявляють задовільну антибактеріальну та фунгіцидну активність.

Знайдені умови перебігу Pd-каталізованої реакції крос-сполучення за Сузукі-Міяура 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів із арил(гетерил)борними

кислотами, які дозволили отримати низку раніше невідомих 4-арил(гетерил)піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Конденсацією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із *трет*-бутил ціаноацетатом, яка реалізується через стадію утворення *трет*-бутил [ціано(піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ліден)етаноатів], синтезовані (піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетонітрили, використані для одержання похідних нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразину.

Pd-каталізованим карбонілюванням 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів при підвищеному тиску синтезовані метил піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилати, які через проміжні нітрили модифіковані у відповідні амідоксими та амідини. Циклоконденсація отриманих амідоксимів із трифтороцтовим ангідридом або етил хлороформіатом, а амідинів – із ацетоцтовим естером або етоксиметиленамалоновим естером виявилась ефективною для синтезу нових 4-(1,2,4-оксадіазоліл)- та 4-піримідинілзаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Розроблено зручний метод синтезу перших представників нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну, який базується на [2+4]-циклоконденсації 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із антраніловими кислотами.

На основі етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилатів, одержаних реакцією [2+3]-диполярного циклоприєднання 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із етил ізоціаноацетатом, синтезовані їх нові похідні із карбоксылною, гідроксиметильною та формильною групами, які видаються перспективними скафолдами для дизайну біологічно важливих сполук.

Встановлено, що 4-гідразинілпіразоло[1,5-*a*]піразини, отримані селективною реакцією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із гідразингідратом, реагують із моноцентровими (триетилортоформіат, оцтовий ангідрид, етилхлороформіат, фенілізотіоціанат, азотистоводнева кислота) і біцентровим (дітилоксалат) реагентами із утворенням відповідних 1,2,4-триазоло-, тетразоло- та 1,2,4-триазиноанельованих похідних. Взаємодією із

ацетилацетоном та етоксиметиленапохідними малононітрилу і етилціаноацетату синтезовані 4-(1-піразоліл)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробленні препаративно зручних методів синтезу 4-галогено- та 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразинів як ефективних синтетичних темплатів для конструювання широкого спектру біоперспективних лінійно функціоналізованих та гетероанельованих похідних.

Методами біоскринінгу встановлено, що 4-амінозаміщені піразоло[1,5-*a*]піразини проявляють помірну протимікробну активність по відношенню до бактерій *S. aureus* 209, *B. subtilis* ATCC6633, *M. luteus* 4698 та грибів *C. ablicans* 669/1080 і *C. krusei* ATCC 6258, а значення мінімальної бактеріостатичної та бактеріоцидної (МБсК, МФсК) концентрації *N*-бензилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-аміну по відношенню до штаму *M. luteus* ATCC 4698 свідчить про більшу її активність, порівняно із препаратом «Кетодин». В той же час, серед 4-*S*-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів виявлені перспективні похідні з антибактеріальною активністю. Зокрема, 4-[(4-фторофеніл)тіо]піразоло[1,5-*a*]піразин виявився активним стосовно тест-культур *S. aureus*, 4-[(4-хлорофеніл)тіо]-2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин – стосовно *S. aureus* та *M. luteum*, а 1-(4-фторофеніл)-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ілтіо)етан-1-он має виражену протигрибкову дію по відношенню до тест-культури гриба *A. niger*.

**Ключові слова:** піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-они(тіони), 4-галогено(гідразіно)піразоло[1,5-*a*]піразини, похідні піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонових кислот, структурна модифікація, лінійна функціоналізація, гетероанелювання, біологічна активність, нова гетероциклічна система

### Список публікацій

1. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Tsizorik, N. M.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 8*H*-pyrazolo[5',1':3,4]pyrazino[2,1-*b*]quinazolin-8-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1242–1247.

2. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Panasenko, N. V.; Vovk, M. V., Synthesis, annulation, and heterofunctionalization of 4-hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 710–716.
3. **Гринишин Є. В.**, Мусійчук Г. Р., Цизорик Н. М., Грозав А. М., Яковичук Н. Д., Больбут А. В., Вовк М. В., Синтез, протибактеріальна та протигрибкова дія нових 4-амінозаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів. *Журн. орган. фарм. хімії.* **2018**, 16, 3(63), 45–49.
4. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Y. V.**; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 1-functionalized imidazo[1,5-*a*]pyrazolo[5,1-*c*]pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1075–1078.
5. **Гринишин Є. В.**, Мусійчук Г. Р., Комаровська-Порохнявець О. З., Іськів О. П., Москаленко Н. І., Стасевич М. В., Цизорик Н. М., Вовк М. В., Синтез та протимікробна активність 4-арилтіо- та 4-алкілтіофункціоналізованих піразоло[1,5-*a*]піразинів. *Укр. хім. журн.* **2019**, 85, 58 – 66.
6. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-ylacetonitriles and their annulation with pyridine ring. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 893–896.
7. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Tsizorik, N. M.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 4-aryl(hetaryl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines by palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross coupling. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1070–1074.
8. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Больбут А.В., Вовк М.В., Синтез та деякі перетворення 7-гідрокси-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів. IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2017», Харків, 2017.
9. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Больбут А.В., Вовк М.В., Синтез нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну. VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», Яремче, 2017.
10. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Больбут А.В., Вовк М.В., 4-Гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразини в синтезі азоанельованих похідних. VII

Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 2018.

11. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Азоло- та азиноанельовані піразоло[1,5-*a*]піразини. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», Одеса, 2018.

12. **Гринишин Є.В.**, Мусійчук Г.Р., Вовк М.В., 4-Бромопіразоло[1,5-*a*]піразини в реакції Сузукі–Міяура. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», Львів, 2019.

13. **Гринишин Є.В.**, Мусійчук Г.Р., Вовк М.В., Pd-Каталізований синтез 4-арил(гетарил)піразоло[1,5-*a*]піразинів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, Луцьк, 2019.



## SUMMARY

*Hrynyshyn Ye. V.* Synthesis and structural modification of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. – The manuscript.

Thesis for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 “Chemistry”. National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to the development of convenient and efficient preparative of synthesis of novel unfunctionalized and heteroannulated pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines based on 4-halopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4(5*H*)-thiones, 4-hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazines and pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4-carboxylic acid derivatives.

The method for the preparation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-ones based on the use of pyrazole-5-carboxylic acids as key synthetic substrates, was improved. Halogenation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-ones with phosphorus oxychloride or phosphorus oxybromide yields 4-chloro(bromo)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines, and thionization with phosphorus pentasulfide produces pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4(5*H*)-thions.

New 4-amino(thio)substituted pyrazoles[1,5-*a*]pyrazines were synthesized by the reaction of 4-halopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with alkylamines and thiophenols or by alkylation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-thiones with functionalized alkyl bromides. Compounds with moderate antimicrobial activity, as well as with pronounced antibacterial and antifungal properties were identified in series of synthesized substances.

Screening and optimization of the conditions for Pd-catalyzed cross-coupling by Suzuki-Miaura of 4-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with aryl(hetaryl)boric acids were performed. This transformation was successfully used to obtain a number of previously unknown 4-aryl(hetaryl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines.

A method for the multigram synthesis of methyl pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4-carboxylates, based on Pd-catalyzed high pressure carbonylation of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines has been developed. The obtained esters were converted into the corresponding amidoximes and amidines *via* intermediate nitriles.

Cyclocondensation of amidoximes with trifluoroacetic anhydride or ethyl chloroformate was used for the exo-functionalization of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine skeleton by the 1,2,4-oxadiazole ring, and cyclocondensation of amidines with the acetoacetic ester or ethoxymethylenemalonic ester was used for the exo-functionalization by the pyrimidine ring.

The reaction of [3+2]-dipolar cycloaddition of ethyl isocyanoacetate to 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines was successfully used for annulation of the pharmacophore imidazole ring. As a result, ethyl imidazo[1,5-*a*]pyrazolo[5,1-*c*]pyrazine-1-carboxylates were synthesized, which are the first examples of a new heterocyclic system. These esters undergo a hydrolysis to give corresponding acids and are further converted into the corresponding aldehydes via alcohols.

The reaction of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with *tert*-butyl cyanoacetate followed by dealkoxycarbonylation led to new representatives of 2-azahetarylacetonitrile with a pyrazolopyrazine framework. Reaction of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with diethyl 2-[(dimethylamino)methylene]malonate and (4-methylbenzylidene)propanedinitrile was used to synthesize derivatives of a new heterocyclic pyrazolo[1,5-*a*]pyrido[2,1-*c*]pyrazine system with highly functionalized pyridine rings.

Cyclocondensation of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with anthranilic acids produced representatives of a new heterocyclic system – pyrazolo[5',1':3,4]pyrazino[2,1-*b*]quinazoline. It was found that the nature of substituents in the reactants influences the rate of formation of products.

First synthesized by hydrazinolysis of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines, their 4-hydrazino derivatives proved to be effective reagents for the construction of a number of fused tricyclic pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine derivatives. For example, reaction of 4-hydrazinopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with triethyl orthoformate led to the

formation of pyrazolo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*]pyrazines. It was shown that the chemoselectivity of the reaction of 4-hydrazine derivatives with acetic anhydride strongly depends on the reaction conditions and can lead both to 3-methylpyrazolo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*]pyrazines and to their mixture with triacetylhydrazines. An efficient method of obtaining of pyrazolo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*]pyrazin-3(2*H*)-ones and fused 1,2,4-triazolo-3-thions by condensation with ethyl chloroformate and phenyl isothiocyanate was developed. The first representatives of a new heterocyclic system pyrazolo[1,5-*a*]tetrazolo[5,1-*c*]pyrazine were synthesized by the interaction of HNO<sub>2</sub> generated *in situ*. Depending on the substituents in the pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine ring, the reaction of 4-hydrazine derivatives with diethyl oxalate was found to lead to the formation of new heterocyclic systems – 2*H*-pyrazolo[5',1':3,4]pyrazino[2,1-*c*][1,2,4]triazine-3,4-dione, or ethyl pyrazolo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*]pyrazine-3-carboxylates.

#### **Scientific novelty and originality of the results.**

The efficiency of using pyrazole-5-carboxylic acids as basic building blocks in the improved version of the synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-ones was shown. 4-Chloro(bromo)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines and pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4(5*H*)-thions were synthesized from pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-ones using phosphorus oxychloride or phosphorus oxybromide and phosphorus pentasulfide, respectively.

New 4-amino(thio)substituted pyrazoles[1,5-*a*]pyrazines with satisfactory antibacterial and fungicidal activity were synthesized by the method, based on the reaction of 4-halopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with alkylamines and thiophenols or the alkylation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-thiones with functionalized alkyl bromides.

The conditions for Pd-catalyzed cross-coupling by Suzuki-Miaura of 4-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with aryl(hetaryl)boric acids were determined, which allowed to obtain a number of previously unknown 4-aryl(hetaryl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines.

Pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-ylacetonitriles were synthesized by condensation of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with *tert*-butyl cyanoacetate, *via* formation of *tert*-butyl cyano(pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4(5*H*)-ylidene)ethanoates. Synthesized 2-azahetarylacetonitriles were used to obtain derivatives of a new pyrazolo[1,5-*a*]pyrido[2,1-*c*]pyrazine system.

Methyl pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4-carboxylates were synthesized by Pd-catalyzed carbonylation of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines under increased pressure. These esters were converted into the corresponding amidoximes and amidines through intermediate nitriles. Cyclocondensation of amidoximes with trifluoroacetic anhydride or ethyl chloroformate, and cyclocondensation of amidines with the acetoacetic ester or ethoxymethylenemalonic ester were found to be effective for the synthesis of new 4-(1,2,4-oxadiazolyl)- and 4-pyrimidinyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines, respectively.

A convenient method for the synthesis of the first representatives of the new heterocyclic system of pyrazolo[5',1':3,4]pyrazino[2,1-*b*]quinazoline, based on [2+4]-cyclocondensation of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with anthranilic acids, has been developed.

Ethyl imidazo[1,5-*a*]pyrazolo[5,1-*c*]pyrazine-1-carboxylates, obtained by the reaction of [3+2]-dipolar cycloaddition of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with ethyl isocyanoacetate, have been successfully used to yield their new derivatives with carboxyl, hydroxymethyl and formyl groups, promising scaffolds for the design of biologically important compounds.

The 4-hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazines obtained by selective reaction of 4-chloropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines with hydrazine hydrate were found to undergo a reaction with monocentric (triethyl orthoformate, acetic anhydride, ethyl chloroformate, phenyl isothiocyanate, nitrous acid) and bicentric (diethyl oxalate) reagents to give corresponding 1,2,4-triazolo-, tetrazolo- and 1,2,4-triazinoannulated derivatives. 4-(1-Pyrazolyl)-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines were synthesized by reaction with acetylacetone and ethoxymethylene derivatives of malononitrile and ethyl cyanoacetate.

**The practical significance of the results** is to develop convenient preparative methods for the synthesis of 4-halogeno- and 4-hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazines as effective synthetic templates for the construction of a wide range of bioperspective linearly functionalized and heteroannulated derivatives.

Bioscreening methods have shown that 4-aminosubstituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines demonstrate moderate antimicrobial activity against bacteria *S. aureus* 209, *B. subtilis* ATCC6633, *M. luteus* 4698 and fungi *C. ablicans* 669/1080 and *C. krusei* ATCC 6258, and the value of the minimum bacteriostatic and bactericidal (MBC) concentration of *N*-benzylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-amine in relation to the strain *M. luteus* ATCC 4698 indicates its higher activity compared to the drug “Ketodine”. At the same time, promising derivatives with antibacterial activity have been identified among the 4-*S*-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. In particular, 4-[(4-fluorophenyl)thio]pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine was active against *S. aureus* test cultures, 4-[(4-chlorophenyl)thio]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazine showed activity against *S. aureus* and *M. luteum*, and 1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-ylthio)ethan-1-one has a pronounced antifungal effect against the test culture of the fungus *A. niger*.

**Keywords:** pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4(5*H*)-ones(thiones), 4-halo(hydrazinyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrazine-4-carboxylic acid derivatives, structural modification, linear functionalization, heteroannulation, biological activity, new heterocyclic system.

### List of publications

1. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Tsizorik, N. M.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 8*H*-pyrazolo[5',1':3,4]pyrazino[2,1-*b*]quinazolin-8-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1242–1247.
2. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Panasenko, N. V.; Vovk, M. V., Synthesis, annulation, and heterofunctionalization of 4-hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 710–716.

3. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiichuk, H. R.; Tsyzyryk, N. M.; Grozav, A. M.; Yakovychuk, N. D.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis, the antibacterial and antifungal action of 4-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. **2018**, Vol 16, No 3(63), 45–49.
4. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Y. V.**; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 1-functionalized imidazo[1,5-*a*]pyrazolo[5,1-*c*]pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1075–1078.
5. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Komarovska-Porokhnyavets, O. Z.; Is'kiv, O. P.; Moskalenko, N. I.; Stasevych, M. V.; Tsizorik, N. M.; Vovk, M. V., Synthesis and antimicrobial activity of 4-arylthio- and 4-alkylthiofunctionalized pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines. *Ukrainian Chemistry Journal*. **2019**, 85, 58–66.
6. Tsizorik, N. M.; **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-4-ylacetonitriles and their annulation with pyridine ring. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 893–896.
7. **Hrynyshyn, Ye. V.**; Musiychuk, A. R.; Tsizorik, N. M.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V., Synthesis of 4-aryl(hetaryl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrazines by palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross coupling. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1070–1074.
8. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Больбут А.В., Вовк М.В., Синтез та деякі перетворення 7-гідрокси-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів. IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2017», Харків, 2017.
9. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Больбут А.В., Вовк М.В., Синтез нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну. VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», Яремче, 2017.
10. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Больбут А.В., Вовк М.В., 4-Гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразини в синтезі азоанельованих похідних. VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 2018.

11. **Гринишин Є.В.**, Цизорик Н.М., Мусійчук Г.Р., Азоло- та азиноанельовані піразоло[1,5-*a*]піразини. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», Одеса, 2018.
12. **Гринишин Є.В.**, Мусійчук Г.Р., Вовк М.В., 4-Бромопіразоло[1,5-*a*]піразини в реакції Сузукі–Міяура. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», Львів, 2019.
13. **Гринишин Є.В.**, Мусійчук Г.Р., Вовк М.В., Pd-Каталізований синтез 4-арил(гетарил)піразоло[1,5-*a*]піразинів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, Луцьк, 2019.

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....   | 18 |
| ВСТУП.....   | 20 |
| РОЗДІЛ 1.....  | 26 |
| ПІРАЗОЛО[1,5- <i>a</i> ]ПІРАЗИНИ І ЇХ КОНДЕНСОВАНІ АНАЛОГИ: МЕТОДИ<br>СИНТЕЗУ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ.....   | 26 |
| 1.1.    Методи синтезу піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....  | 26 |
| 1.1.1.  Анелювання піразинового циклу до піразольного ядра.....  | 27 |
| 1.1.2.  Анелювання піразольного циклу до піразинового ядра.....  | 40 |
| 1.1.3.  Інші способи синтезу.....  | 45 |
| 1.2.    Хімічні перетворення піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинових систем.....   | 47 |
| 1.2.1.  Реакції за участю піразинового циклу.....  | 47 |
| 1.2.2.  Реакції за участю піразольного циклу.....  | 53 |
| 1.3.    Біологічні властивості піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....  | 56 |
| РОЗДІЛ 2.....  | 63 |
| СИНТЕЗ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТА ГЕТЕРОАНЕЛЬОВАНИХ<br>ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[1,5- <i>a</i> ]ПІРАЗИНУ.....                       | 63 |
| 2.1.    Синтез 4-заміщених піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....  | 63 |
| 2.1.1.  Синтез піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразин-4(5 <i>H</i> )-онів.....  | 63 |
| 2.1.2.  Синтез піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразин-4(5 <i>H</i> )-тіонів та 4-<br>галогенопіразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів..... | 64 |
| 2.2.    Лінійна функціоналізація 4-заміщених піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....  | 70 |
| 2.2.1.  Синтез, протибактеріальна та протигрибкова дія 4-амінозаміщених<br>піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....            | 70 |
| 2.2.2.  Синтез та протимікробна дія 4-арилтіо- та 4-<br>алкілтіофункціоналізованих піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....    | 76 |
| 2.2.3.  Синтез 4-арил(гетарил)піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....   | 86 |
| 2.2.4.  Синтез та перетворення метил піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразино- 4-<br>карбоксилатів і їх похідних.....                | 93 |
| 2.3.    Гетерофункціоналізація 4-заміщених піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів.....  | 97 |
| 2.3.1.  Синтез 1-функціоналізованих імідазо[1,5- <i>a</i> ]піразоло[5,1- <i>c</i> ]-<br>піразинів.....                       | 97 |



|  |     |
|--|-----|
| 2.3.2. Синтез та придоанелювання піразоло[1,5- <i>a</i> ]піразин-4-іацетонітрилів.....               | 99  |
| 2.3.3. Синтез 8 <i>H</i> -піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1- <i>b</i> ]хіназолін-8-онів .....          | 102 |
| 2.3.4. Синтез, анелювання і гетерофункціоналізація 4-гідразинопіразоло[1,5- <i>a</i> ]піразинів..... | 107 |
| РОЗДІЛ 3. ....   | 112 |
| ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....   | 112 |
| 3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1. ....  | 112 |
| 3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2. ....  | 117 |
| 3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3. ....  | 129 |
| ВИСНОВКИ .....   | 144 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....  | 146 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|                            |   |
|----------------------------|---|
| DMCO-d <sub>6</sub>        | Дейтерований диметилсульфоксид                                |
| CDCl <sub>3</sub>          | Дейтерований хлороформ  |
| ІЧ спектр                  | Інфрачервоний спектр  |
| м.ч.                       | Мільйонна частка  |
| TMS                        | Тетраметилсилан   |
| Гц                         | Герц  |
| Δ                          | Нагрівання  |
| δ                          | Хімічний зсув   |
| <i>J</i> або KССВ          | Константа спін-спінової взаємодії                             |
| <i>v</i>                   | Валентні коливання  |
| Спектр ЯМР <sup>1</sup> H  | Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах <sup>1</sup> H  |
| Спектр ЯМР <sup>13</sup> C | Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах <sup>13</sup> C |
| r.t.                       | Кімнатна температура  |
| CDI                        | <i>N,N'</i> -Карбонілдіімідазол                               |
| PMB                        | <i>para</i> -Метоксибензил                                    |
| TBDMS                      | <i>tert</i> -Бутилдиметилсиліл                                |
| DMF                        | Диметилформахід   |
| LDA                        | Літій діізопропіламід   |
| THF                        | Тетрагідрофуран   |
| TFA                        | Трифтороцтова кислота   |
| Вос                        | <i>tert</i> -Бутоксикарбоніл                                  |
| DIAD                       | Діізопропіл азодикарбоксилат                                  |
| NBS                        | <i>N</i> -Бромосукцинімід                                     |
| DIPEA                      | <i>N,N</i> -Діізопропілетиламін                               |
| DCE                        | Дихлороетан   |
| DDQ                        | 2,3-Дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон                        |
| NMP                        | <i>N</i> -Метил-2-піролідон                                   |
| NaHMDS                     | Біс(триметилсиліл)амід натрію                                 |

|               |   |
|---------------|---|
| DMA           | Диметилацетамід                                     |
| Mes           | Мезитилен (1,3,5-триметилбензен)                    |
| Mts           | 2-Мезитиленсульфоніл                                |
| Piv           | Півалоїл (триметилацил)                             |
| <i>o</i> -DCB | <i>орто</i> -Дихлоробензен                          |
| DEA           | N,N-Діетиланілін                                    |
| XPPOS         | 2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл |
| NCS           | N-Хлоросукцинімід                                   |
| NIS           | N-Йодосукцинімід                                    |
| MW            | Мікрохвильове опромінення                           |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Впродовж двох останніх десятиліть азотовмісні гетероциклічні сполуки стали ключовими об'єктами досліджень органічної та медичної хімії. Переважна більшість комерційно доступних лікарських препаратів створена на базі гетероциклічних структур, які відповідають за той або інший тип фармакологічної дії. Серед різноманітних типів гетероциклів важливими молекулярними платформами для пошуку біологічно привабливих сполук є конденсовані азолазинові системи, які можна розглядати як структурні аналоги пурину. В їх ряду на особливу увагу заслуговують піразолопіразини, численні представники яких в останні роки почали системно вивчатись.

Разом з тим, не зважаючи на дедалі зростаючу зацікавленість в цих біциклічних структурах, функціональний дизайн піразоло[1,5-*a*]піразинового циклу різноманітними фармакофорними угрупованнями наразі є малодослідженим, а методи конструювання на їх основі гетероциклічних конденсованих систем практично відсутні. Водночас відомо, що важливим синтетичним інструментом для пошуку нових біоорієнтованих сполук є як анелювання, так і лінійна гетерофункціоналізація базових моно- або біциклічних каркасів, зокрема і азолазинової структури. З огляду на це, системні дослідження, спрямовані на розроблення методів синтезу нових функціональних піразоло[1,5-*a*]піразинових сполук та реалізацію ефективних варіантів їх структурної модифікації, є актуальною, науково обґрунтованою та важливою проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась в рамках бюджетної науково-дослідної теми відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України "Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем" (2016–2020 рр., № держреєстрації 0115U004724).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є створення препаративно ефективної методології синтезу нових функціоналізованих та гетероанельованих типів піразоло[1,5-*a*]піразинових систем. Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- запропонувати зручні синтетичні підходи до базових 4-галогено(тіоно, ціано-, гідразино-)піразоло[1,5-*a*]піразинів;
- розробити методи одержання низки нових 4-функціональнозаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів та провести скринінг біоактивності деяких їх представників;
- дослідити синтетичний потенціал 4-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів в подальших процесах гетерофункціоналізації та гетероанелювання.

*Об'єкт дослідження:* 4-функціоналізовані та гетероанельовані піразоло[1,5-*a*]піразини.

*Предмет дослідження:* реакції нуклеофільного заміщення, арилювання, карбонілювання, гетерофункціоналізації та анелювання 4-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів.

*Методи дослідження:* органічний синтез, елементний аналіз, колонкова хроматографія, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР-спектроскопія), хроматомас-спектрометрія, мікробіологічний скринінг на тест-культурах бактерій та грибів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показана ефективність використання піразол-5-карбонових кислот як базових будівельних блоків у вдосконаленому варіанті синтезу піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів, галогенуванням яких трихлорооксидом фосфору або трибромоксидом фосфору отримані 4-хлоро(бромо)піразоло[1,5-*a*]піразини, а тіонуванням пентасульфідом фосфору – піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіони.

На основі реакцій 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів із алкіламінами та тіофенолами, а піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів із функціональними алкілюючими реагентами синтезовані нові 4-аміно(тіо)заміщені піразоло[1,5-

*a*]піразини, які виявляють задовільну антибактеріальну та фунгіцидну активність.

Знайдені умови перебігу Pd-каталізованої реакції крос-сполучення за Сузукі-Міяура 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів із арил(гетерил)борними кислотами, які дозволили отримати низку раніше невідомих 4-арил(гетерил)піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Конденсацією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із *трет*-бутил ціаноацетатом, яка реалізується через стадію утворення *трет*-бутил [ціано(піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ліден)етаноатів], синтезовані (піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетонітрили, використані для одержання похідних нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразину.

Pd-каталізованим карбонілюванням 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів при підвищеному тиску синтезовані метил піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилати, які через проміжні нітрили модифіковані у відповідні амідоксими та амідини. Циклоконденсація отриманих амідоксимів із трифтороцтовим ангідридом або етил хлороформіатом, а амідинів – із ацетооцтовим естером або етоксиметиленмалоновим естером виявилась ефективною для синтезу нових 4-(1,2,4-оксадіазоліл)- та 4-піримідинілзаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Розроблено зручний метод синтезу перших представників нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну, який базується на [2+4]-циклоконденсації 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із антраніловими кислотами.

На основі етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилатів, одержаних реакцією [2+3]-диполярного циклоприсєднання 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із етил ізоціаноацетатом, синтезовані їх нові похідні із карбоксылною, гідроксиметильною та формильною групами, які видаються перспективними скафолдами для дизайну біологічно важливих сполук.

Встановлено, що 4-гідразинілпіразоло[1,5-*a*]піразини, отримані селективною реакцією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів із гідразингідратом, реагують із моноцентровими (триетилортоформіат, оцтовий ангідрид,

етилхлороформіат, фенілізотіоціанат, азотистоводнева кислота) і біцентровим (діетилоксалат) реагентами із утворенням відповідних 1,2,4-триазоло-, тетразоло- та 1,2,4-триазиноанельованих похідних. Взаємодією із ацетилацетоном та етоксиметиленпохідними малононітрилу і етилціаноацетату синтезовані 4-(1-піразоліл)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробленні препаративно зручних методів синтезу 4-галогено- та 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразинів як ефективних синтетичних темплатів для конструювання широкого спектру біоперспективних лінійно функціоналізованих та гетероанельованих похідних.

Методами біоскринінгу встановлено, що 4-амінозаміщені піразоло[1,5-*a*]піразини проявляють помірну протимікробну активність по відношенню до бактерій *S. aureus* 209, *B. subtilis* ATCC6633, *M. luteus* 4698 та грибів *C. ablicans* 669/1080 і *C. krusei* ATCC 6258, а значення мінімальної бактеріостатичної та бактеріоцидної (МБсК, МФсК) концентрації *N*-бензилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-аміну по відношенню до штаму *M. luteus* ATCC 4698 свідчить про більшу її активність, порівняно із препаратом «Кетодин». В той же час, серед 4-*S*-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів виявлені перспективні похідні з антибактеріальною активністю. Зокрема, 4-[(4-фторофеніл)тіо]піразоло[1,5-*a*]піразин виявився активним стосовно тест-культур *S. aureus*, 4-[(4-хлорофеніл)тіо]-2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин – стосовно *S. aureus* та *M. luteum*, а 1-(4-фторофеніл)-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ілтіо)етан-1-он має виражену протигрибкову дію по відношенню до тест-культури гриба *A. niger*.

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковано 7 статей у фахових хімічних виданнях та тези 6 доповідей на наукових конференціях.

**Апробація роботи.** Результати роботи були представлені і доповідались на національних та міжнародних конференціях: ІХ Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2017» (м. Харків, 2017), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-

2017» (м. Яремче, 2017); VII Міжнародній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (м. Київ, 2018); XX Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (м. Одеса, 2018); XVII Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (м. Львів, 2019); XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 2019).

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені із науковим керівником д.х.н., проф. М. В. Вовком та к.х.н. А. В. Больбутом. Дослідження біологічної активності 4-амінозаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів виконано у співпраці із к.х.н. А. М. Грозав та к.м.н. Н. Д. Яковичук (ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»). Дослідження біологічної активності 4-*S*-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів виконано у співпраці із к.х.н. О. З. Комаровською-Порохнявець та к.х.н. М. В. Стасевич (Національний університет «Львівська політехніка»). Окремі етапи синтетичних досліджень виконані у співпраці з к.х.н. Н. М. Цизориком, інженером Г. Р. Мусійчук (ІОХ НАН України) та інженером М. А. Нечаєвим (НВП "Енамін", Київ, Україна).

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення одержаних результатів (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3), висновків, переліку використаних джерел (150 посилань). Зміст дисертації викладений на 167 сторінках машинописного тексту і містить 76 схем та 14 таблиць.

У першому розділі дисертації узагальнено та систематизовано літературні джерела по методах синтезу, хімічних та біологічних властивостях піразоло[1,5-*a*]піразинів та їх конденсованих аналогів.

Другий розділ присвячений обговоренню оригінальних експериментальних результатів, які стосуються методів синтезу та біологічної



дії нових функціоналізованих та гетероанельованих похідних піразоло[1,5-*a*]піразину.

Третій розділ вміщує методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук.

## РОЗДІЛ 1

### ПІРАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРАЗИНИ І ЇХ КОНДЕНСОВАНІ АНАЛОГИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ (літературний огляд)

Біциклічні азолоазинові системи, завдяки своїй структурній спорідненості до пурину, відіграють важливу роль в сучасній гетероциклічній і медичній хімії. Серед різноманітних типів таких сполук чільне місце належить піразоло[1,5-*a*]піразинам, які видаються вельми перспективними платформами для конструювання біопривабливих молекул. При цьому варто зазначити, що порівняно із достатньо добре вивченими піразоло[3,4-*b*]піразинами, ізомерні до них піразоло[1,5-*a*]піразини досліджені в значно меншій мірі. Свідченням цього є те, що в оглядовій статті [1], присвяченій загалом синтезу та реакціям піразолопіразинових гетероциклів, в неповному об'ємі наведені методи одержання піразоло[1,5-*a*]піразинів, а їх хімічні перетворення та біологічні властивості залишились поза увагою авторів. Саме тому нам видавалось доцільним системно проаналізувати та узагальнити літературні джерела, в тому числі і патентні, які стосуються синтетичних та біологічних аспектів використання піразоло[1,5-*a*]піразинових сполук.

#### 1.1. Методи синтезу піразоло[1,5-*a*]піразинів

Для побудови піразоло[1,5-*a*]піразинового циклу зазвичай використовують два основних підходи:

- ацелювання піразинового циклу до піразольного ядра;
- ацелювання піразольного циклу до піразинового ядра;

Менш поширеними є способи, які включають формування в процесі перетворення піразольного і піразинового циклів.

### 1.1.1. Аелювання піразинового циклу до піразольного ядра

#### 1.1.1.1. Синтез похідних піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ону

Реакція 3-заміщених піразол-5-карбонових кислот **1.1** із 2,2-диметоксиетанаминами в присутності CDI, як конденсуючого агенту, приводить до *N*-(2,2-диметоксиетил)-2*H*-піразол-5-карбоксамідів **1.2**, які в кислих умовах при кімнатній температурі піддаються внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням гідрованих похідних піразину **1.3**. Цікаво, що у разі *N*-метилзаміщених сполук **1.2** гідроліз метоксигрупи не відбувається, але в обох випадках їх подальше нагрівання з водним розчином HCl в діоксані (схема 1.1) супроводжується елемінуванням води або спирту і приводить до піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів **1.4** [2].

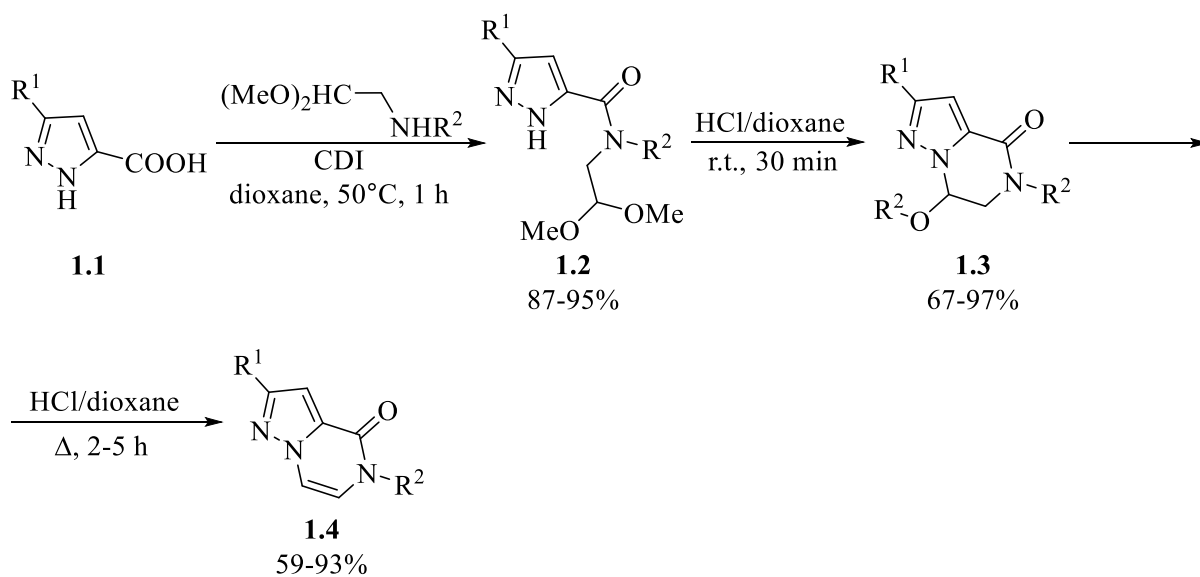
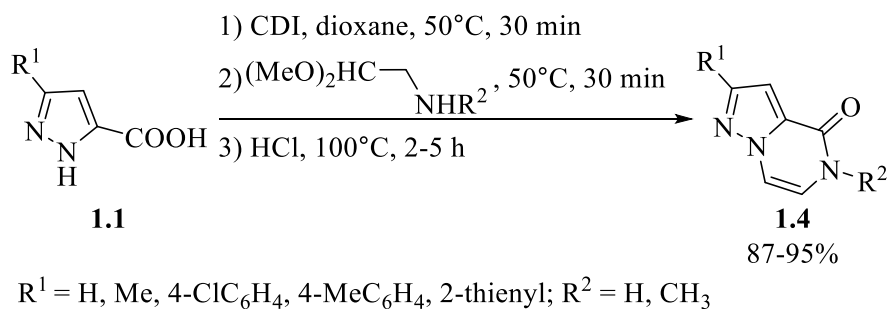


Схема 1.1

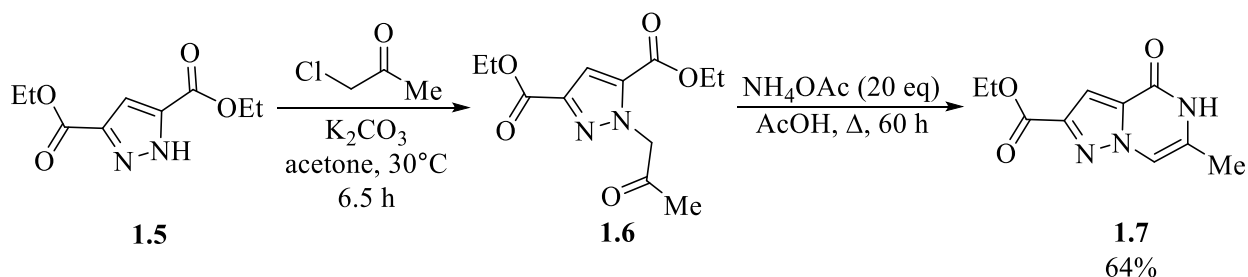
У вказаній роботі також запропонований одnoreакторний спосіб синтезу сполук **1.4** із виходами 59–97%, що виключає стадію виділення проміжних продуктів (схема 1.2).



### Схема 1.2

Інші автори [3] рекомендують здійснювати синтез аміду **1.2** із застосуванням як конденсуючого агенту гексафторфосфату азабензотриазолітетраметилуронію (НАТУ), подальшу циклоконденсацію до сполук **1.3** проводити в трифтороцтовій кислоті, а їх дегідратацію дією поліфосфорної кислоти.

Алкилування симетричного діетил-1*H*-піразоло-3,5-дикарбоксилату **1.5** хлороацетоном в присутності карбонату калію як основи дає похідну **1.6**, конденсація якої за участі ацетату амонію в оцтовій кислоті (схема 1.3) приводить до утворення етил 6-метил-4-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразино-2-карбоксилату **1.7** [4].



### Схема 1.3

В свою чергу алкилування діестеру **1.5** бромкетонами з ароматичним або гетероароматичним ядром (схема 1.4) можна розглядати як ефективний метод синтезу 6-арил(гетарил)заміщених піразоло[1,5-*a*]піразин-4-онів [5–7].

Синтезовані таким чином естери **1.7** та **1.9** є перспективними субстратами для одержання кислот, які, у свою чергу, можуть бути трансформовані в різноманітні біопривабливі аміди.

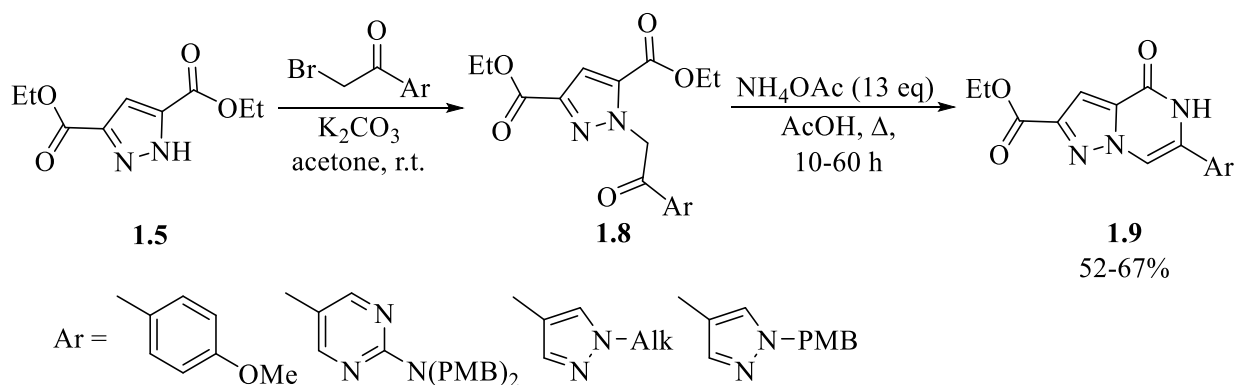


Схема 1.4

В той же час, алкілювання несиметричних етил *1H*-піразоло-3,5-карбоксилатів **1.10** (схема 1.5) приводить до суміші регіоізомерів, що зумовлює необхідність хроматографічної очистки на першій стадії та супроводжується порівняно нижчими виходами відповідних 6-арил(гетарил)заміщених піразоло[1,5-*a*]піразин-4-онів **1.12** [8,9].

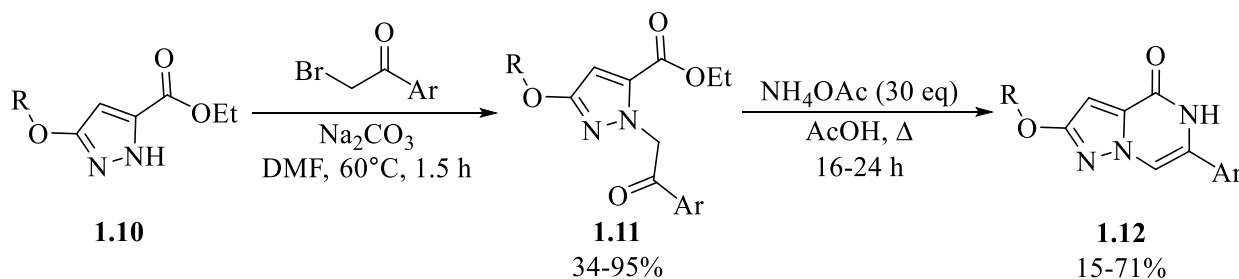


Схема 1.5

Окрім цього, ще описаний підхід до анелювання до піразольного ядра піразинового циклу алкілюванням етил 3-арил-*1H*-піразоло-5-карбоксилатів **1.13** надлишком 1,2-дибромоетану [10–12]. Отримані цільові етил 3-арил-1-(2-брометил)-*1H*-піразоло-5-карбоксилати **1.14** при нагріванні з амінами в присутності йодиду калію в ацетонітрилі циклізуються до *N*-заміщених 2-арил-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів **1.15** (схема 1.6).

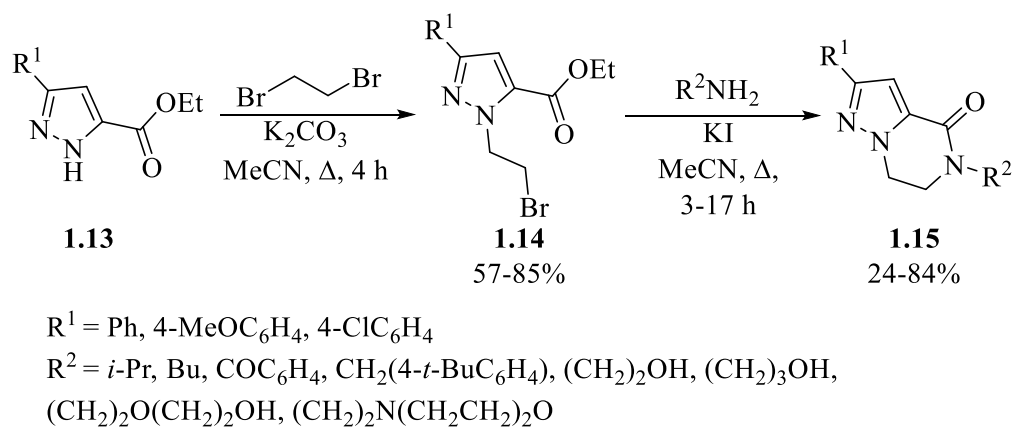


Схема 1.6

В роботі [13] описаний ефективний мультиграмовий однореакторний метод синтезу 5-метил-2-нітро-6,7-дигідро-5*H*-піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ону **1.18** (схема 1.7), що базується на паралельному перетворенні під дією хлористого тіонілу 3-нітро-1*H*-піразоло-5-карбонової кислоти **1.16** у відповідний димер **1.19**, а *N*-метиламіноетанолу **1.17** в гідрохлорид 2-хлоро-*N*-метилетан-1-аміну **1.20**. Подальша дія триетиламіну приводить до утворення *N*-метил-3-нітро-*N*-(2-хлороетил)-1*H*-піразоло-5-карбоксаміду **1.21**, який зазнає внутрішньомолекулярного алкілювання до цільової сполуки з виходом 82%.

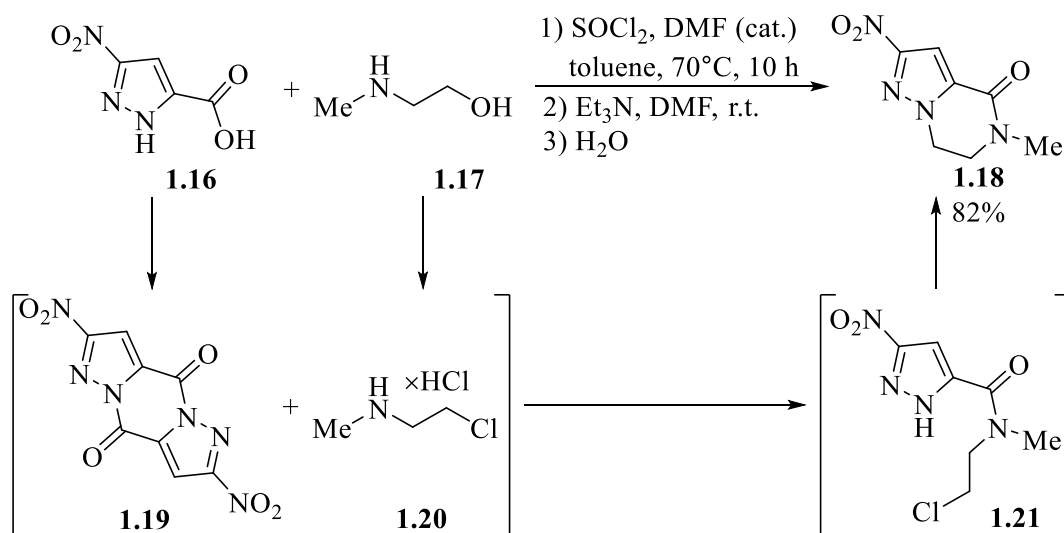


Схема 1.7

### 1.1.1.2. Синтез 4-незаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів

Алкілювання 5-формілпіразолів **1.22** діетилацеталем бромоацетальдегіду приводить до суміші регіоізомерів **1.23** та **1.24** [14–16]. Мінорний продукт такого процесу **1.23** може бути субстратом для синтезу піразоло[1,5-

*a*]піразинів **1.25** (схема 1.8), хоча, через його низькі виходи, метод не має препаративної цінності.

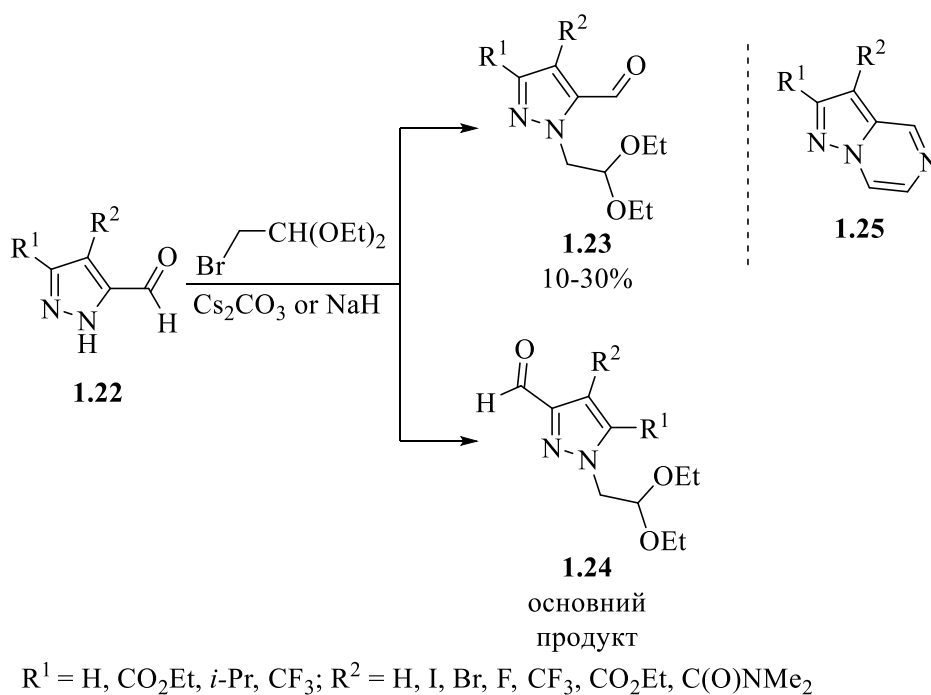


Схема 1.8

Саме тому був розроблений альтернативний варіант [14], що включає алкілювання комерційно доступних 3,4-заміщених NH-піразолів **1.26** діетилацеталем бромоацетальдегіду (схема 1.9). При цьому, у випадку 3-заміщених піразолів ( $R^1 \neq \text{H}$ ) утворювалась суміш регіоізомерів, яку розділяли хроматографічно. Наступне депротонування **1.27** з подальшим формілюванням відбувається з утворенням одного ізомеру як для 3-заміщених, так і для 3-незаміщених похідних. Зняття ацетального захисту з отриманого альдегіду **1.23** з наступним закриттям циклу приводить до 4-незаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів **1.25**.

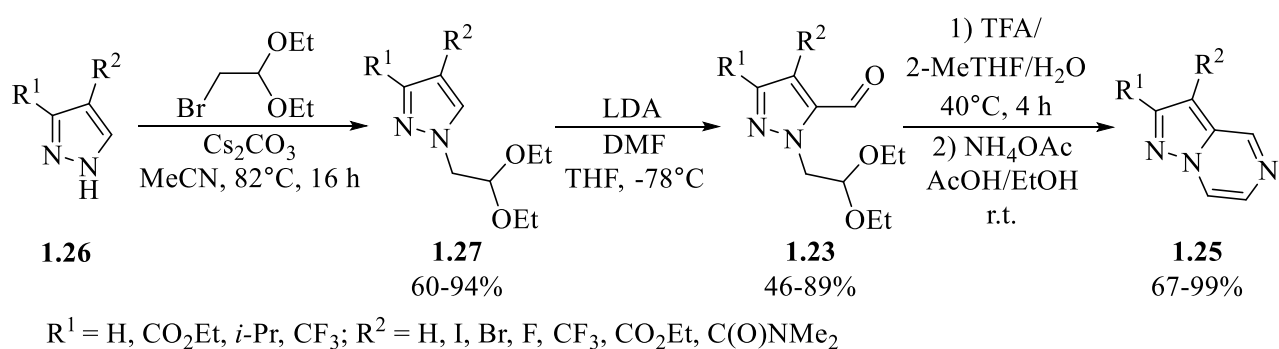
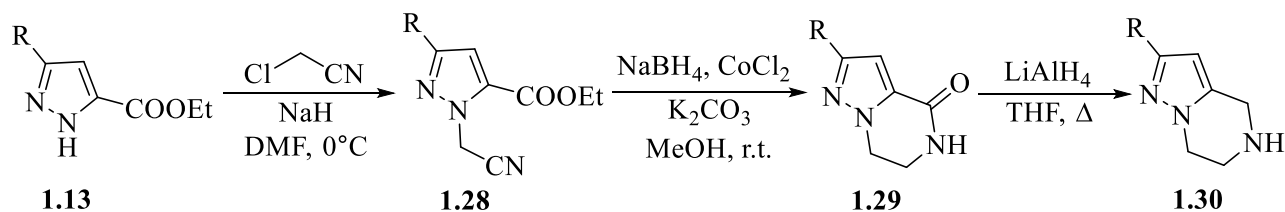


Схема 1.9

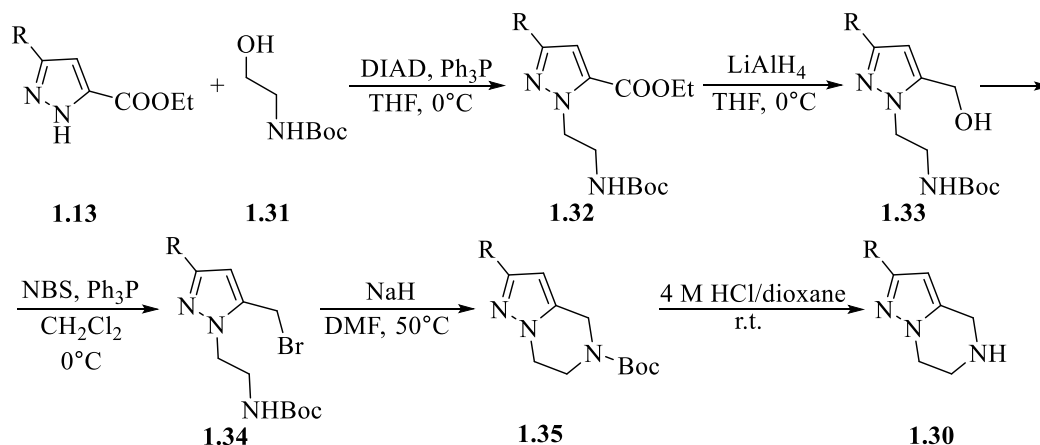
Алкилювання 3-заміщених етил 1*H*-піразоло-5-карбоксилатів **1.13** хлороацетонітрилом (схема 1.10) приводить до етил 1-(ціанометил)-1*H*-піразоло-5-карбоксилатів **1.28**, відновлення яких боргідридом натрію в присутності хлориду кобальту (II) з подальшою циклізацією дає 2-заміщені 6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-они **1.29**. Останні при необхідності легко відновлюються літій алюмогідридом з отриманням 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразинів **1.30** [17].



R = Ph, 4-pyridyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl

Схема 1.10

Автори наведеної вище праці [17] розробили і альтернативний метод синтезу сполук **1.30** (схема 1.11). Його суть зводиться до селективного алкилювання етил 1*H*-піразоло-5-карбоксилатів **1.13** *N*-*Boc*-захищеним аміноетанолом **1.31** за Міцунобу. Подальше послідовне перетворення сполук **1.32** до спиртів **1.33** та бромометилпохідних **1.34** із внутрішньомолекулярним алкилюванням приводить до *Boc*-захищених 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразинів **1.35**, які при необхідності перетворюються в цільові сполуки **1.30** дією 4*N* HCl в діоксані.



R = 3-methylpyridin-2-yl, 4-methylpyridin-2-yl, 5-methylpyridin-2-yl, 6-methylpyridin-2-yl, 5-chloropyridin-2-yl, 5-fluoropyridin-2-yl

Схема 1.11



При окисненні *цис*-діолу **1.36** перйодатною кислотою утворюється 1-(2-оксопропіл)піразол-5-карбальдегід **1.37**, натомість *транс*-діол є стійким до такого окисника (схема 1.12). Взаємодія ацетонілпіразолу **1.37** із водним аміаком при нагріванні була використана для отримання 3-феніл-6-метилпіразоло[1,5-*a*]піразину **1.38** [18].

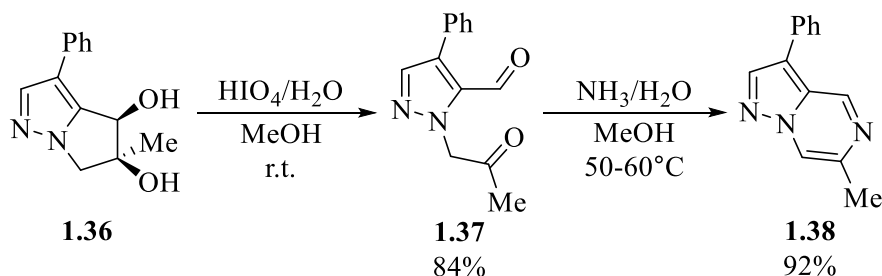


Схема 1.12

### 1.1.1.3. Синтез похідних піразоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-ону

Похідні (1*H*-піразол-5-іл)метанаміну **1.39** легко алкілюються хлороацетилхлоридом з утворенням амідів **1.40** (схема 1.13), які під дією гідриду натрію з високими виходами циклізуються до 4-алкіл-4-арил-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онів **1.41** [19].

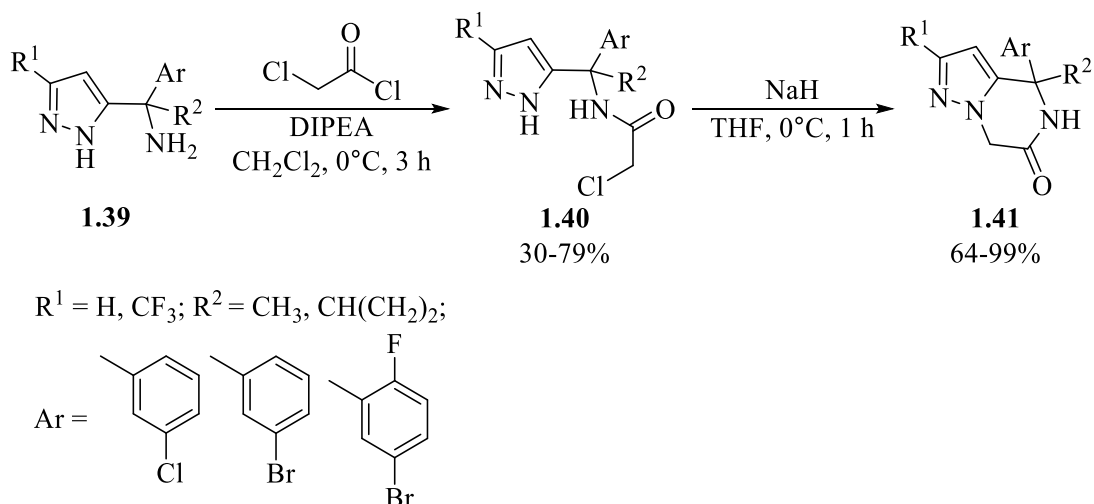


Схема 1.13

### 1.1.1.4. Синтез конденсованих піразоло[1,5-*a*]піразинів

Термічна реакція 1-(2-нітрофеніл)-3,5-диметилпіразолів **1.42** із триетилфосфіном реалізується через стадію генерування нітренив **1.43** [20], які в подальшому трансформуються в 3 типи продуктів: *орто*-піразоліланіліни **1.44**,

піразолобензотриазоли **1.45** та дигідропіразоло[5,1-*c*]хіноксаліни **1.46**. Останні можуть бути легко окиснені до відповідних 2-метил-5 $\lambda^4$ -піразоло[5,1-*c*]хіноксалінів **1.47** (схема 1.14). При цьому, в залежності від замісника в *para*-положенні до нітрогрупи, вміст сполук **1.47** коливається від їх повної відсутності у випадку акцепторних замісників до 47% у разі донорної групи NMe<sub>2</sub>. При проведенні термолізу та фотолізу відповідних 1-(2-азидофеніл)-3,5-диметилпіразолів **1.48** отримані подібні результати: дигідропіразоло[5,1-*c*]хіноксаліни **1.46** здебільшого утворюються як мінорні продукти, а їх вихід збільшується при наявності донорних замісників в *para*-положенні до азидогрупи.

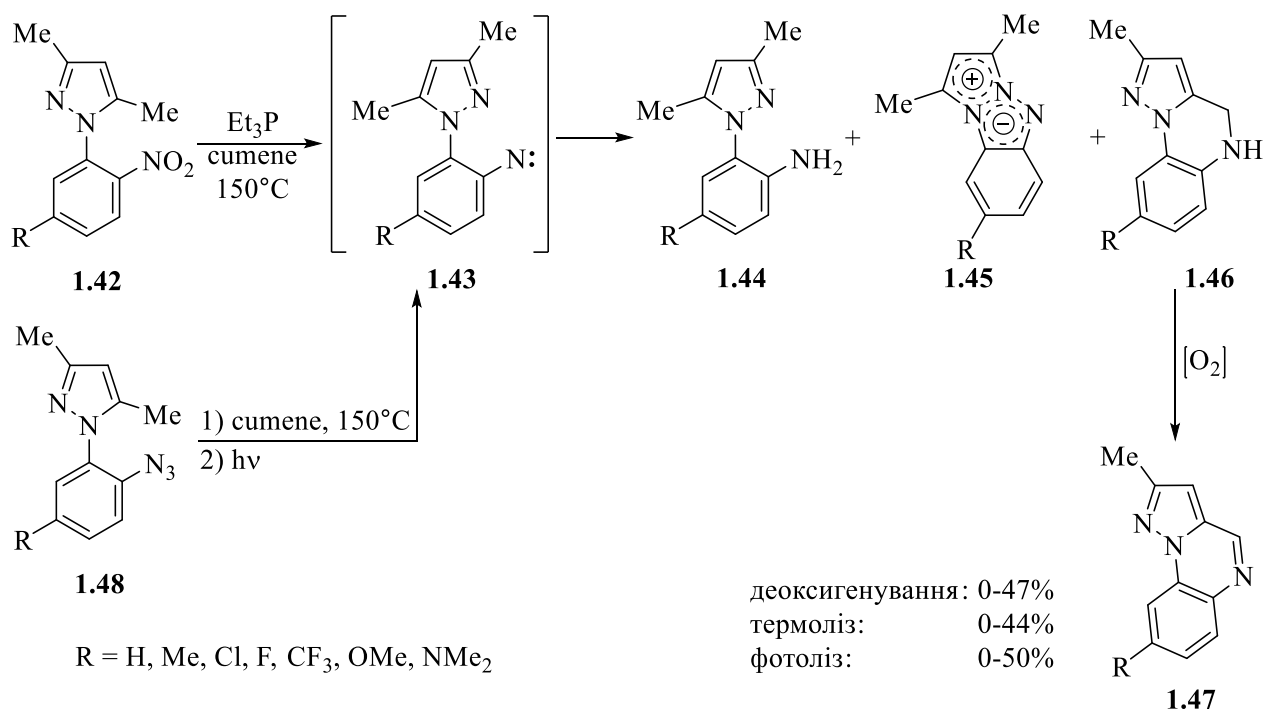


Схема 1.14

Дещо інші результати були отримані авторами [21,22] при термічному або фотохімічному розкладі в етанолі арилзаміщених 1-(2-азидофеніл)-3,5-диметилпіразолів **1.48**. Вони зафіксували утворення суміші з анілінів **1.44**, гетеропенталенів **1.45**, азопохідних **1.49**, а також 6-заміщених 4,5-дигідропіразоло[5,1-*c*]хіноксалінів **1.46** (схема 1.15). Останні в умовах перебігу реакції схильні окиснюватись до відповідних 2-метил-5 $\lambda^4$ -піразоло[5,1-*c*]хіноксалінів **1.47**. На співвідношення сполук **1.44-1.47** та **1.49** впливає

природа замісника в ароматичному ядрі субстрату **1.48** та спосіб розкладу. Проте мажорними продуктами завжди були сполуки **1.44** або **1.45**, натомість конденсовані піразолопіразини **1.46** та **1.47** утворювалися тільки з виходами 1–20 %.

Розглянуті вище перетворення за участі нітропохідних **1.42** та азидопохідних **1.48** мають тільки теоретичне значення. Очевидно, що через низькі виходи та селективність, вони не можуть бути рекомендованими для бензоанелювання піразолопіразинових систем.

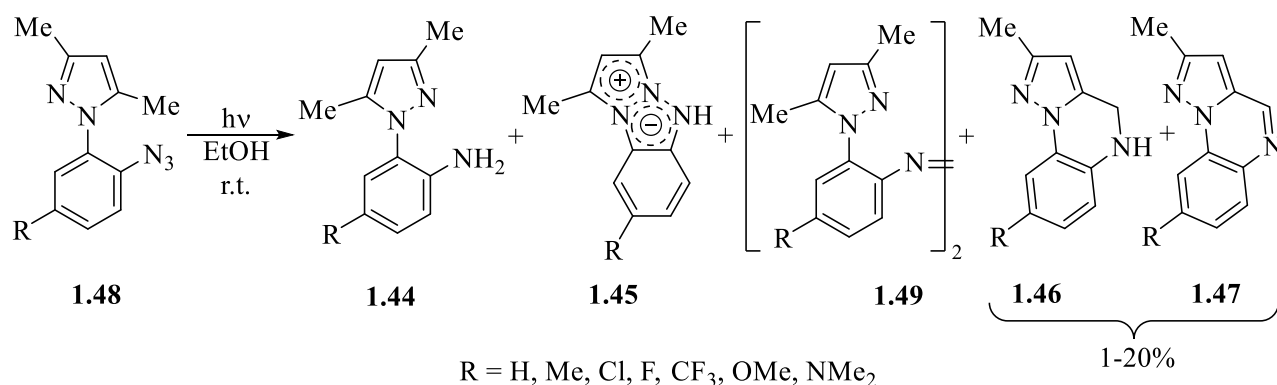


Схема 1.15

1-(2-Ізоціанофеніл)-1*H*-піразол **1.50** схильний до декарбоксилувальної радикальної циклізації при дії фенілйод (III) біциклогексанкарбоксилату **1.51** в присутності фотокаталізатора – комплексу іридію [fac-Ir(ppy)<sub>3</sub>] **1.53** з утворенням 4-циклогесилпіразоло[1,5-*a*]хіноксаліну **1.52** із виходом 45% (схема 1.16). Описаний синтетичний метод [23] дозволяє селективно отримувати широкий спектр 4-алкілзаміщених азоло[1,2-*a*]хіноксалінів.

Метод демонструє селективність та чудову толерантність до функціональних груп, але його недоліком є висока вартість та відносно низька комерційна доступність іридієвого каталізатора.

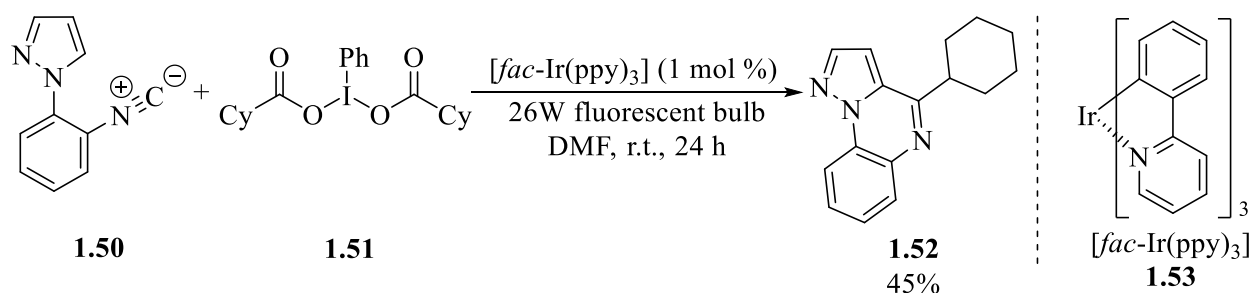


Схема 1.16

2-(2*H*-Індазол-2-іл)аніліни **1.56**, отримані сплавленням відповідних 2-азидобензальдегідів **1.54** і Вос-захисених *o*-фенілендіамінів **1.55** з подальшим зняттям захисту, в умовах Pd-каталізованої реакції з ізонітрилами циклізуються до заміщених індазоло[2,3-*a*]хінасолін-6-амінів **1.57** (схема 1.17). Як окисник при формуванні ароматичного піразинового циклу використовується хлорид міді (II) [24]. Зазначимо, що сполука **1.57** є представником нового типу піразолопіразинових структур, бензоанельованих по обох гетероциклах.

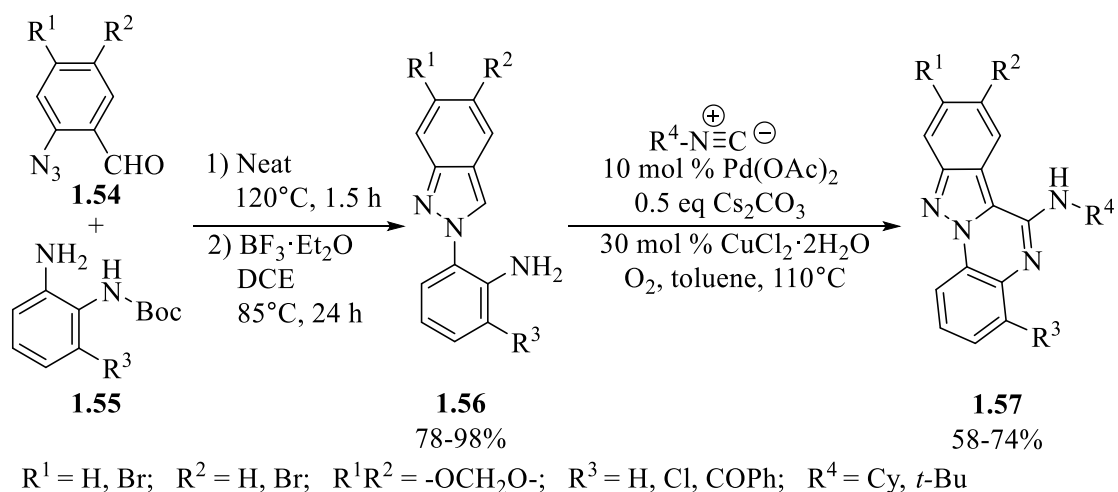


Схема 1.17

Інші автори [25] синтезували 2-(2*H*-індазол-2-іл)аніліни **1.60** використовуючи незахищені *o*-фенілендіаміни **1.59** в умовах мікрохвильового випромінювання. Їх подальша циклізація із бензальдегідами, при нагріванні і в присутності трифтороцтової кислоти як каталізатора, приводила до дигідроіндазоло[2,3-*a*]хінасолінів **1.61** (схема 1.18). Останні були окиснені до відповідних 6-арилзаміщених індазоло[2,3-*a*]хінасолінів **1.62** при дії 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ).

Вдалим також виявився і однореакторний варіант такого синтезу, що включав по чергове додавання реагентів без виділення проміжних сполук і дозволив отримати цільові продукти з виходами 70–81%.

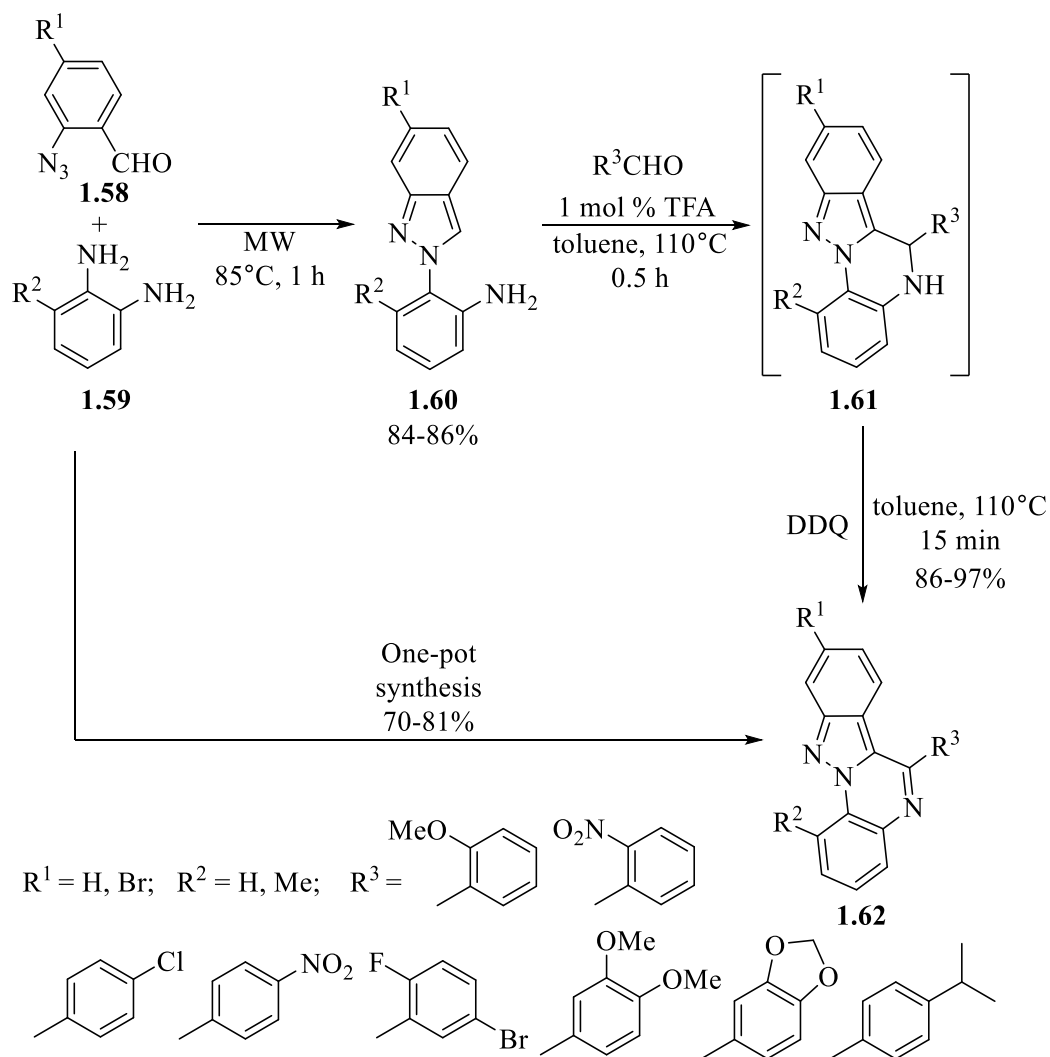


Схема 1.18

3-Метил-5-формілпіразол **1.63** в присутності каталітичних кількостей купрум (I) йодиду та спартеїну, як ліганда, реагує із 2-йоданіліном **1.64** з утворенням 2-метилпіразоло[1,5-*a*]хіноксаліну **1.65** з високим виходом (схема 1.19) [26]. Встановлено, що при відсутності спартеїну не вдається досягти повної конверсії 5-формілпіразолу. Заміна 2-йодоаніліну на 2-бromoанілін також значно сповільнювала хід реакції: утворення в реакційній суміші продукту **1.65** спостерігалось тільки після 48 год нагрівання.

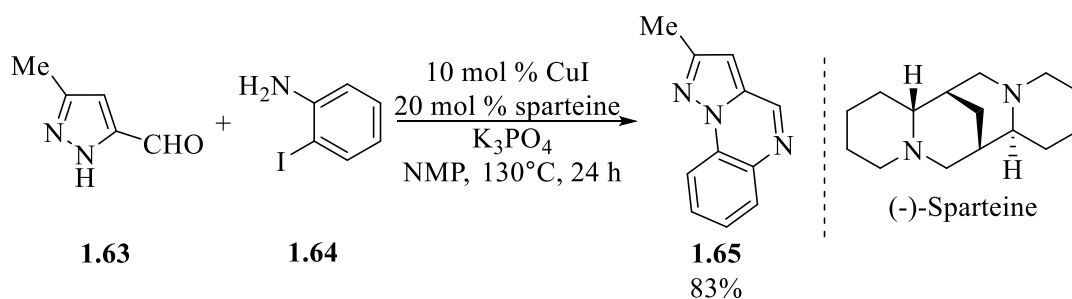


Схема 1.19

Знайдена реакція синтезу піразолохіноксалинових сполук може бути використана і для анелювання до піразолопіразинового скафолда гетероароматичних ядер, що було продемонстровано в роботі [27] на прикладі взаємодії 3-метил-5-формілпіразолу **1.63** із 1-метил-4-йодо-5-амінопіразолом **1.66**, яка приводить до утворення 2,6-диметил-6*H*-дипіразоло[1,5-*a*:3',4'-*e*]піразину **1.67** (схема 1.20).

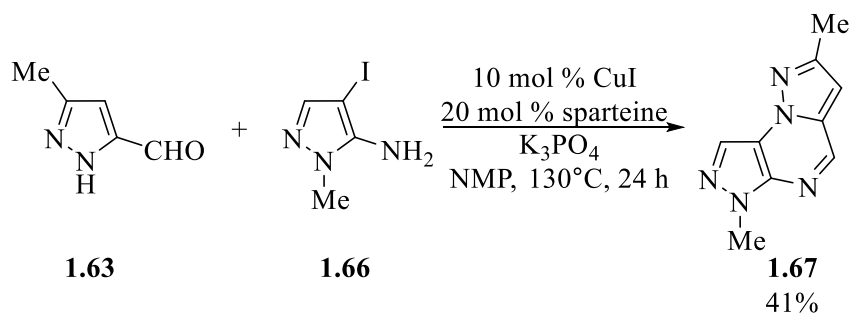


Схема 1.20

Як свідчать наведені вище узагальнені результати, конденсація 5-формілпіразолів із йодозаміщеними анілінами та гетариламінами в присутності мідно-спартеїнового каталізатора є зручним способом одержання анельованих піразоло[1,5-*a*]піразинів.

Поряд із 5-формілпіразолами, як зручні синтез-блоки для одержання бензанельованих піразолопіразинів, можуть бути використані і піразоліл-5-карбонові кислоти. Показано, що 1*H*-піразол-5-карбонові кислоти **1.1** під дією хлористого тіонілу перетворюються в дипіразоло[1,5-*a*]піперазин-5,10-діони **1.68** (схема 1.21), які реагують із *орто*-фтороаніліном у присутності NaHMDS з утворенням амідів **1.69**. Останні при дії NaH як сильної основи зазнають

внутрішньомолекулярної циклізації, яка приводить до заміщених піразоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-онів **1.70** з виходами 74–98% [28–30].

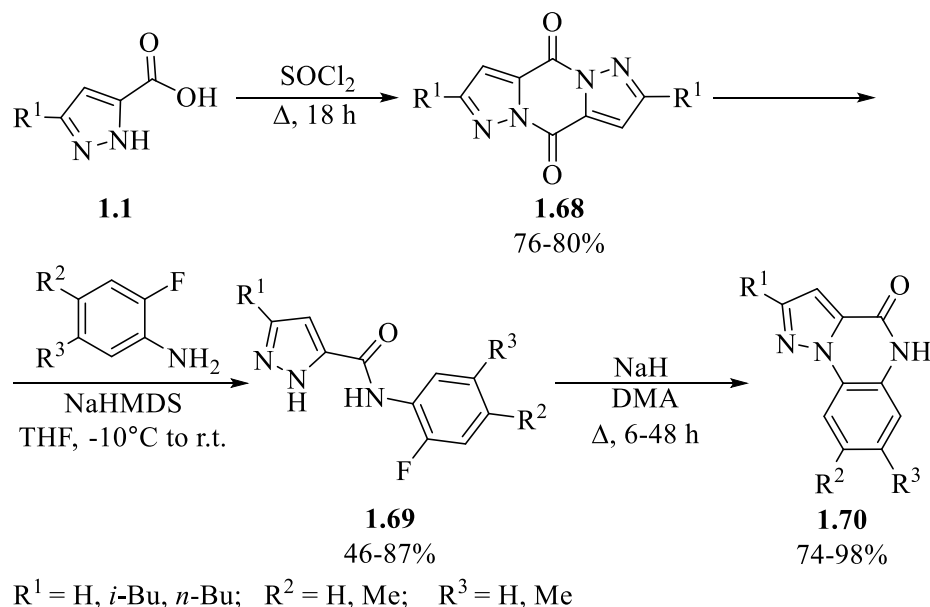


Схема 1.21

В рамках програми розроблення методів синтезу нових катіонних азотовмісних поліциклічних ароматичних вуглеводнів (cationic nitrogen-embedded polycyclic aromatic hydrocarbons – cNe-PAHs) було встановлено [31], що взаємодія 2-(1*H*-піразол-3-іл)піридину **1.71** із етиніл-λ<sup>3</sup>-йоданом **1.72** в м'яких умовах приводить до піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-7-ніум трифлату **1.74**. Найвірогідніше, що така реакція проходить через утворення проміжної *N*-алкілпіридинієві солі **1.73** (схема 1.22).

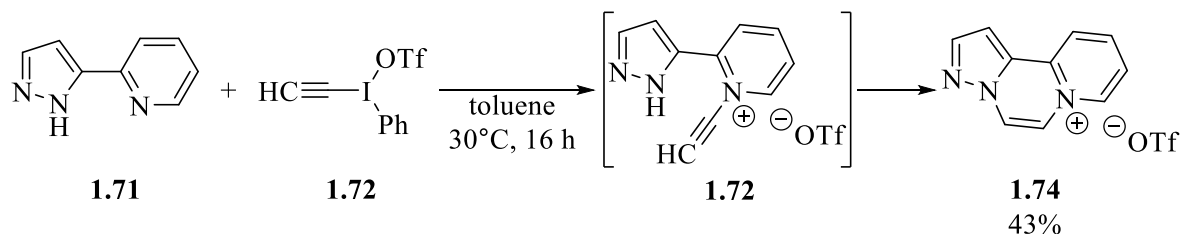


Схема 1.22

Вельми цікавими є результати дослідження [32], в якому показано, що *N*-пропаргіл-2-(3-феніл-1*H*-піразол-5-іл)-1*H*-індол **1.75** піддається внутрішньомолекулярній 6-екзо-*dig*-гетероциклізації в присутності хлориду золота (III), як каталізатора електрофільної активації потрійного зв'язку, із утворенням 5-метил-2-фенілпіразоло[5',1':3,4]піразино[1,2-*a*]індолу **1.76** з

виходом 87% (схема 1.23). Важливо, що в таких самих реакційних умовах заміщені алкіни **1.77** вступають в 7-ендо-*dig*-циклізацію з утворенням 7*H*-піразоло[5',1':3,4][1,4]діазепіно[1,2-*a*]індолів **1.78** замість очікуваних 5-заміщених піразоло[5',1':3,4]піразино[1,2-*a*]індолів **1.79**.

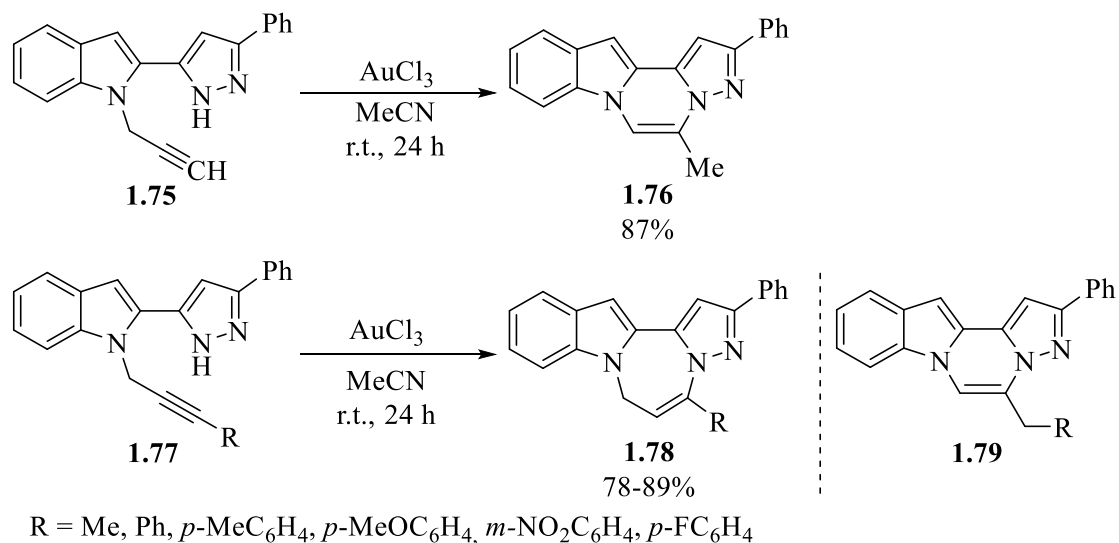


Схема 1.23

В той же час, для отримання конденсованих систем **1.79** оптимальними виявились умови проведення реакції із використанням гідриду натрію в ДМФА. Найбільш ймовірним на думку авторів є механізм, що включає ізомеризацію алкіну під дією основи до алленів **1.80** (схема 1.24), які далі циклізуються в 5-заміщені фенілпіразоло[5',1':3,4]піразино[1,2-*a*]індоли **1.79** з високими виходами.

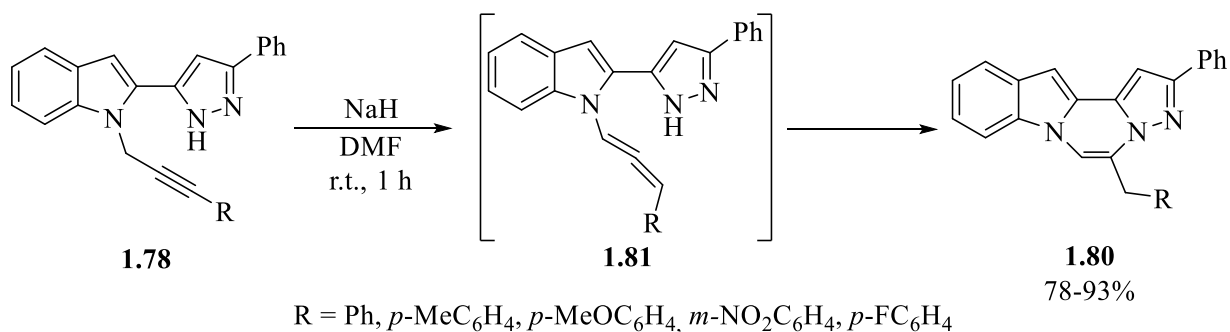


Схема 1.24

### 1.1.2. Аелювання піразольного циклу до піразинового ядра

Другий, дещо менш розроблений підхід до дизайну піразоло[1,5-*a*]піразинових структур ґрунтується на аелюванні піразольного ядра до



піразинового циклу. Зокрема, незаміщений піразин **1.81** при взаємодії із *O*-мезитилсульфонілгидроксиламіном в дихлорометані утворює *N*-амінопіразинієву сіль **1.82**, яка циклізується при дії етилпропіонату в присутності поташу в ДМФА до етил піразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбоксилату **1.83** з виходом 14% (схема 1.25) [33].

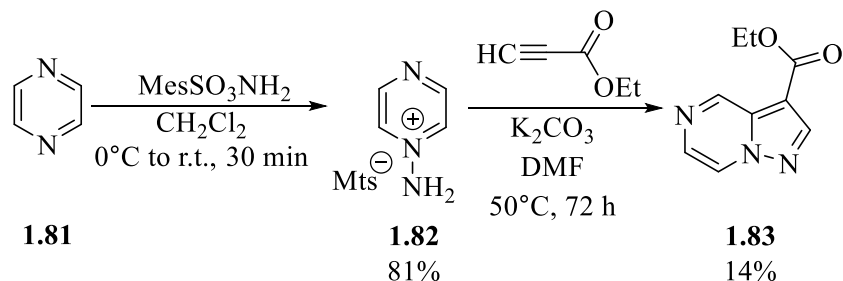


Схема 1.25

В ролі термінальних алкінів в такому перетворенні можуть виступати і гетарилацетилени. Наприклад, амінопіразинієва сіль **1.82** взаємодіє із 2-етинілпіримідинамими **1.84** [34] утворюючи 3-(піримідин-2-іл)піразоло[1,5-*a*]піразини **1.85**, які мають у своїй структурі одразу декілька функціональних груп, що значно розширює можливості їх подальшої модифікації (схема 1.26).

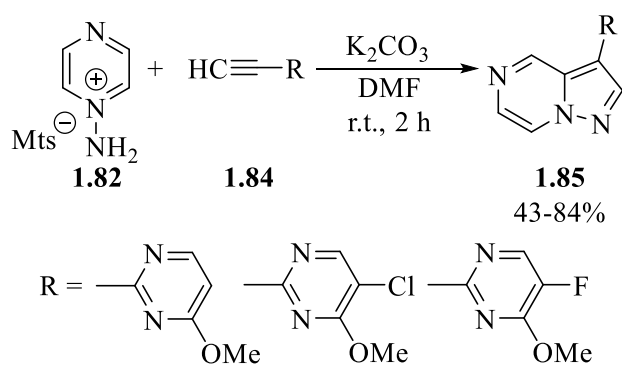


Схема 1.26

Описано також проведення вказаної вище циклізації із захищеними амінопіразинієвими солями. Наприклад, автори статті [35] використали для перетворень *N*-бензоїлімінопіразинійлід **1.86**, який є досить доступним реагентом і відносно легко отримується із піразину **1.81** (схема 1.27). Його реакція із алкенійодідами **1.87** в умовах прямого алкілювання в тандемі з внутрішньомолекулярною циклізацією дозволяє отримати цільові 2-заміщені

піразоло[1,5-*a*]піразини **1.88** з виходами 69–72% та високою хемоселективністю.

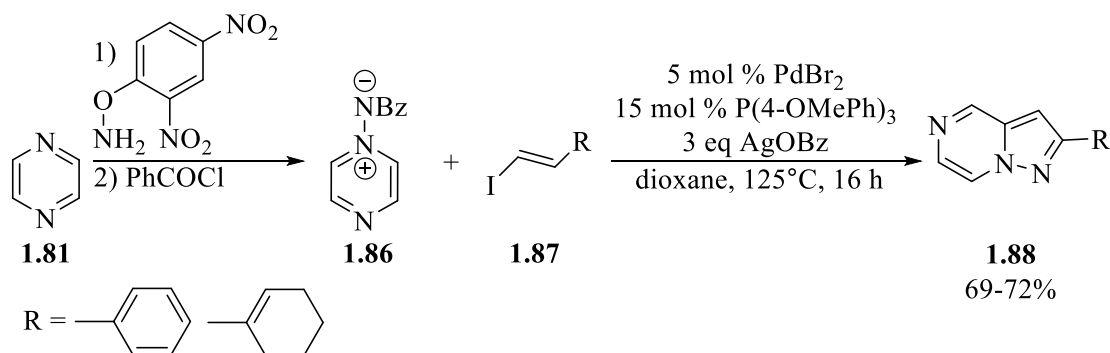


Схема 1.27

Разом з тим, не зважаючи на зручність синтезу та відносну доступність реагентів, описані вище методи відзначаються обмеженою кількістю можливих угруповань у положенні 2, і тому не можуть претендувати на отримання різноманітних 2-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів.

В ролі ще одного зручного субстрату піразолоанелювання може виступати 5-етокси-2-триетилсиланілпіразин **1.90**, отриманий реакцією Соногашира із 2-бromo-5-етоксипіразину **1.89** (схема 1.28). На його основі була згенерована *N*-амінопіразинієва сіль **1.91**, внутрішньомолекулярна циклізація якої в присутності карбонату аурому (III) в розчині ДМФА дозволяє отримати 6-етокси-2-триетилсиланілпіразоло[1,5-*a*]піразин **1.92** з високим виходом [36].

Цікаво, що використання як основ більш доступних  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або солей аргентуму (I) приводить до суміші сполуки **1.92** та десилільованого 6-етоксипіразоло[1,5-*a*]піразину, проте загальний вихід обох продуктів не перевищує 40%.

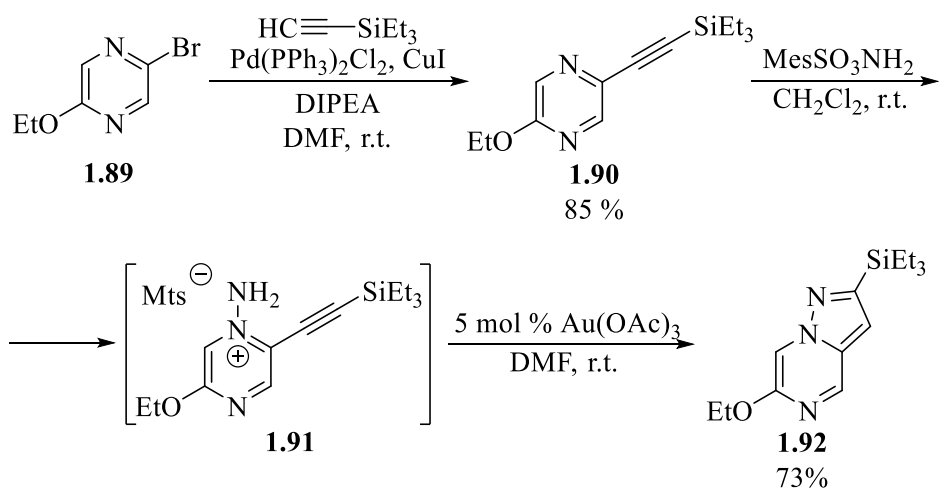


Схема 1.28

Заслуговує на увагу і метод, який базується на використанні 2-(піразин-2-іл)аніліну **1.96** [37], який може легко бути синтезованим із 2-хлоропіразину **1.93** та боронової кислоти **1.94** за реакцією Сузукі з наступним зняттям півалоїльного захисту. Анілін **1.96** через діазонієву сіль **1.97** був перетворений в азид **1.98** (схема 1.29), подальше кип'ятіння якого в *орто*-дихлоробензолі приводить до внутрішньомолекулярної циклізації в піразино[1,2-*b*]індазол **1.99**, який був виділений як основний продукт. Теоретично можливий ізомерний піразино[2,3-*b*]індол **1.100** був зафіксований у слідових кількостях.

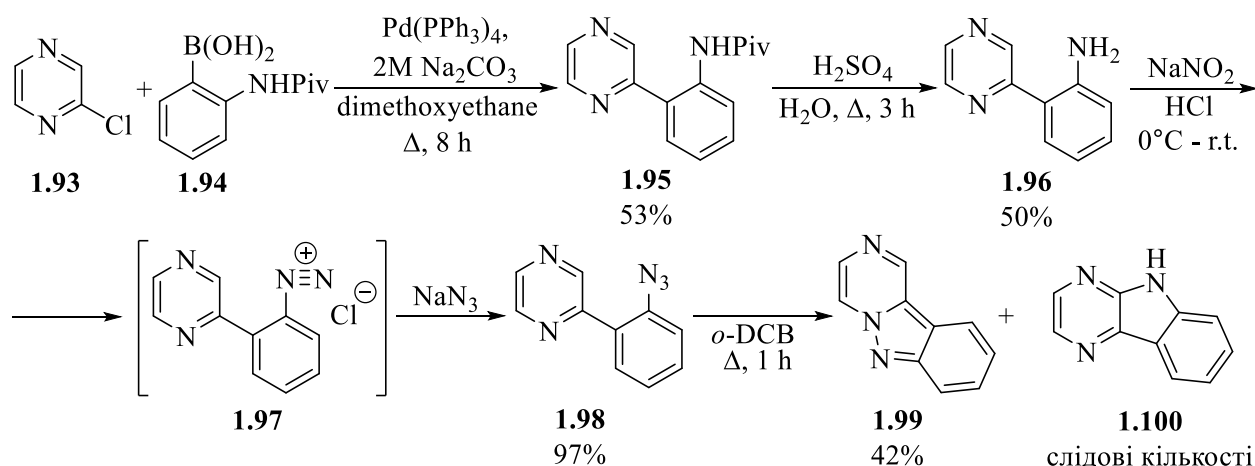


Схема 1.29

При кип'ятінні арилзаміщених 2-метилтіо-1,4-ендіонів **1.101** з *орто*-фенілендіаминами **1.102** в *трет*-бутиловому спирті з високими виходами отримуються 1,2-дигідрохіноксаліни **1.103** (схема 1.30), які є зручними субстратами для синтезу конденсованих піразоло[1,5-*a*]піразинів. Так, при їх

кип'ятінні в метанолі з гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності каталітичних кількостей оксиду купруму (II), були синтезовані N-оксиди піразоло[1,5-*a*]хінасолінів **1.104** [38].

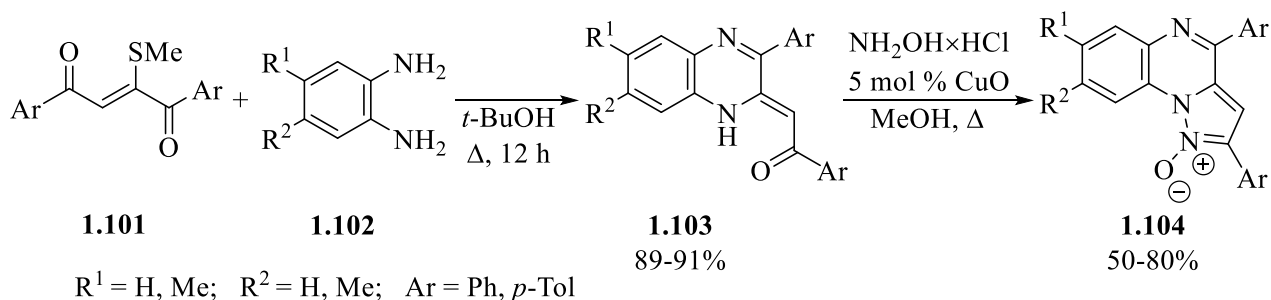


Схема 1.30

Хінасолінфункціоналізовані оксими саліцилових альдегідів **1.105** в надлишку оцтового ангідриду в присутності ацетату натрію за високих температур піддаються [3,5]-сигматропному перегрупуванню з утворенням піразоло[1,5-*a*]хінасолінів **1.110** [39]. На думку авторів, в O-ацильованому оксимі **1.106** реалізується нуклеофільна атака по нітрогену хіноксаліну з одночасним розривом C-O зв'язку (формально, відбувається [3,5]-сигматропне перегрупування). Після цього єнгідразин **1.107** зазнає внутрішньомолекулярного приєднання за Міхаелем, яке приводить до формування піразолінового циклу сполук **1.108**, які перетворюються в цільові сполуки **1.110** (схема 1.31).

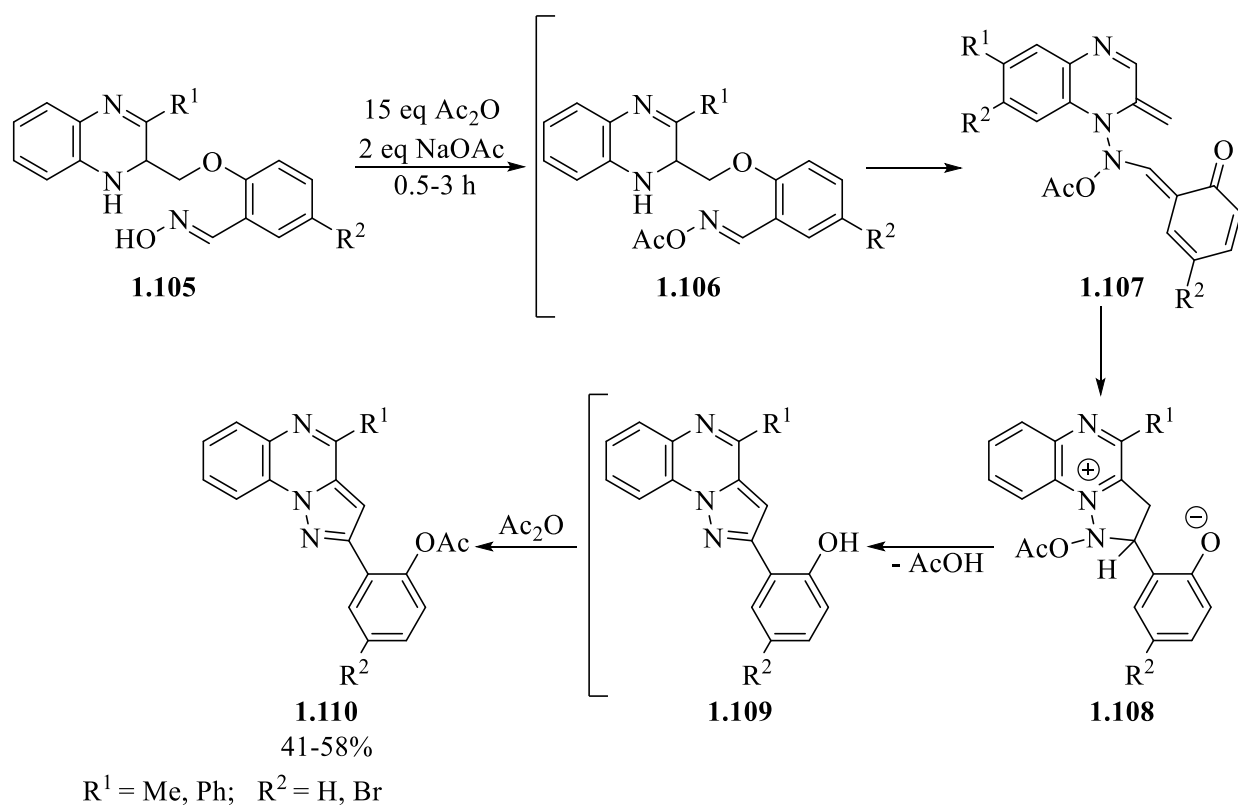


Схема 1.31

### 1.1.3. Інші способи синтезу

Кислотнокаталізована конденсація диметил 2-піролідино-4-оксо-2-пентендіоату **1.111** з біс-*пара*-толуенсульфоною сіллю 2-гідразинілетан-1-аміну **1.112** легко протікає при кімнатній температурі в метанолі і приводить до метил 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразино-2-карбоксилату **1.113** [40]. Найвірогідніше, такий процес реалізується через стадію відповідного дикетодикарбоксилату **1.114**, який перетворюється в поліфункціональний піразол **1.115**, внутрішньомолекулярна циклізація якого дає цільовий продукт **1.113** (схема 1.32).

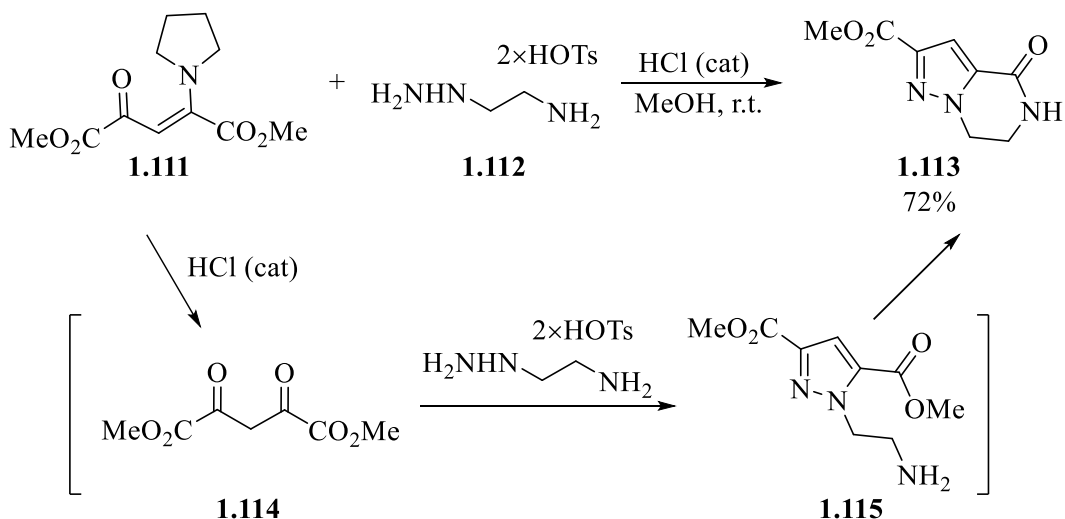


Схема 1.32

С-Ацилування N-заміщених 2-хлоро-N-(проп-2-ін-1-іл)ацетамідів **1.117**, які були поетапно отримані взаємодією пропаргіламіну **1.116** з альдегідами в умовах реакції Сонагашира, було використане для одержання 2-хлоро-N-(4-оксо-4-арил(акіл)бут-2-ин-1-іл)-N-заміщених ацетамідів **1.118**. Конденсацією останніх з гідразин-гідратом були синтезовані N-заміщені 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-6-они **1.119** [41] (схема 1.33).

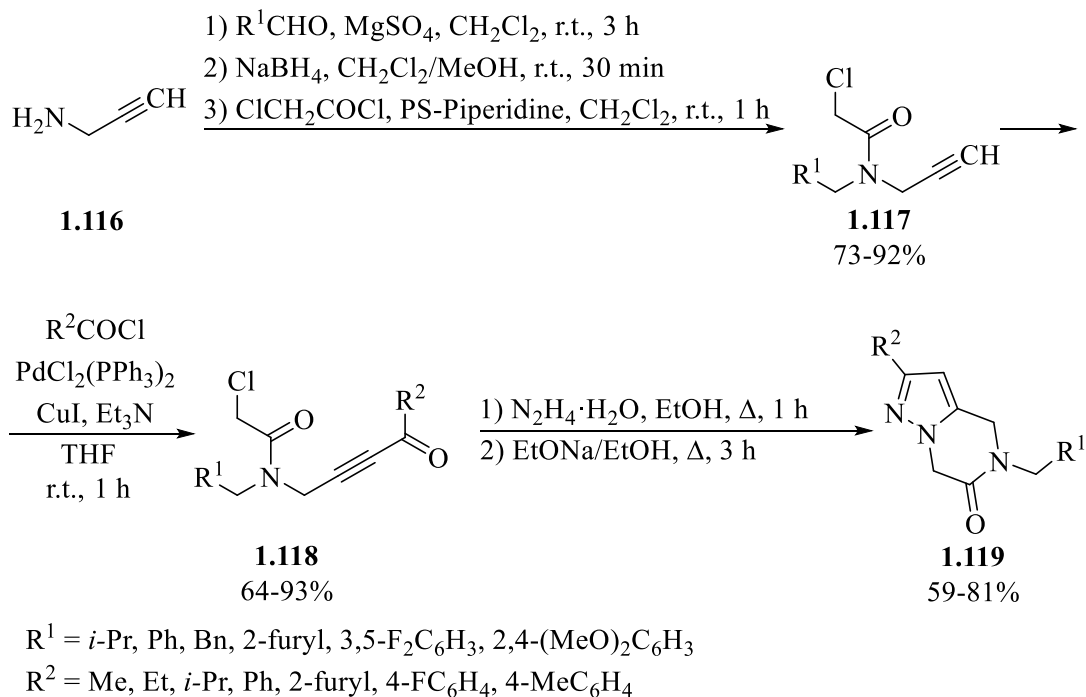


Схема 1.33

## 1.2. Хімічні перетворення піразоло[1,5-*a*]піразинових систем

### 1.2.1. Реакції за участю піразинового циклу

Піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-они **1.120** взаємодіють із хлорокислом фосфору з утворенням 4-хлоропохідних **1.121** (схема 1.34). Зазвичай реакцію проводять в гарячому або киплячому POCl<sub>3</sub> без основи [4,7], або в присутності *N,N*-диметил- або *N,N*-діетиланіліну (DEA) як основ [3,5,42]. 4-Хлоропохідні **1.121** здебільшого знайшли використання у взаємодіях з гідрaziном [43] або аліфатичними амінами [5,42,44], які приводили до 4-функціональних похідних **1.122**. Такі реакції перебігають в полярних розчинниках, на кшталт води, етанолу, діоксану або ДМФА. Для зв'язування HCl, що виділяється, використовують надлишок аміну або такі органічні основи як діетиламін чи дізопропілетиламін. Описані також реакції хлоридів **1.121** із аліфатичними спиртами при охолодженні [3] та з фенолами і їх гетероаналогами при нагріванні з карбонатом цезію [45] з утворенням похідних **1.123**.

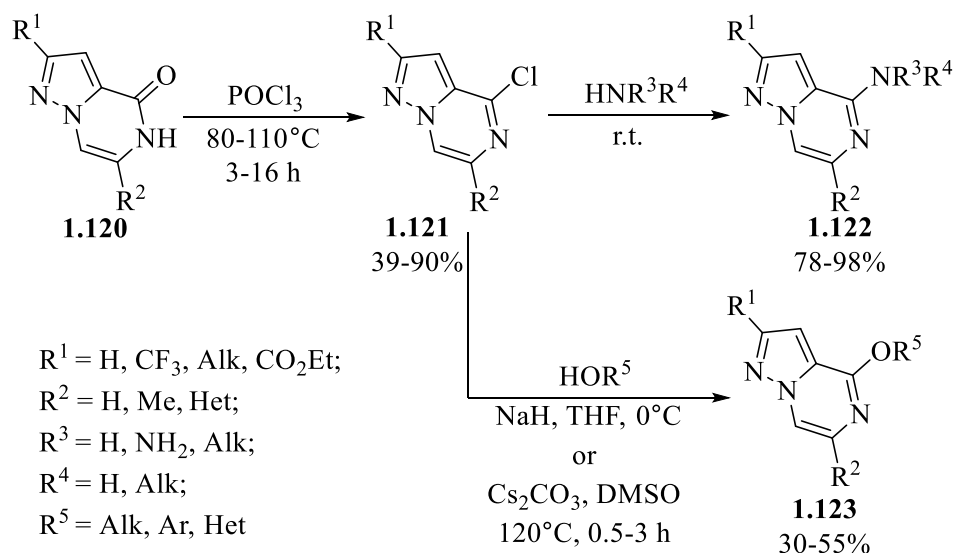


Схема 1.34

Використання імідоїлхлоридного фрагмента для анелювання азольних циклів представлено в літературі [42] лише прикладом взаємодії 2-трифторометил-4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **1.124** з гідрaziдом **1.125** при тривалому кип'ятінні в ксиленах, в результаті якого утворюється піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин **1.126** (схема 1.35).

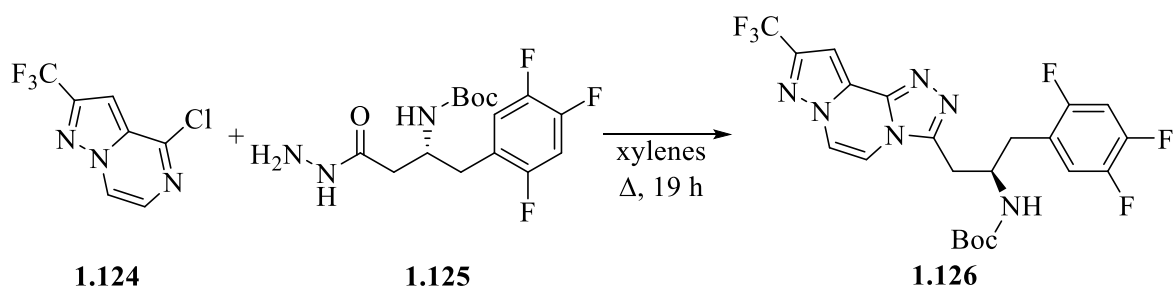


Схема 1.35

Конденсовані піразоло[1,5-*a*]хіноксалін-4(5*H*)-они **1.70** вступають в аналогічні реакції з утворенням відповідних 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]хіноксалінів **1.127** (схема 1.36). В цьому випадку також зазвичай застосовують киплячу суміш  $\text{POCl}_3$  та *N,N*-діетиланіліну [28–30]. Описано використання 4-хлоропохідних **1.127** у реакціях із надлишком аміаку [30] або аліфатичних амінів [28,29] в полярних розчинниках для отримання відповідних 4-амінопохідних **1.128**.

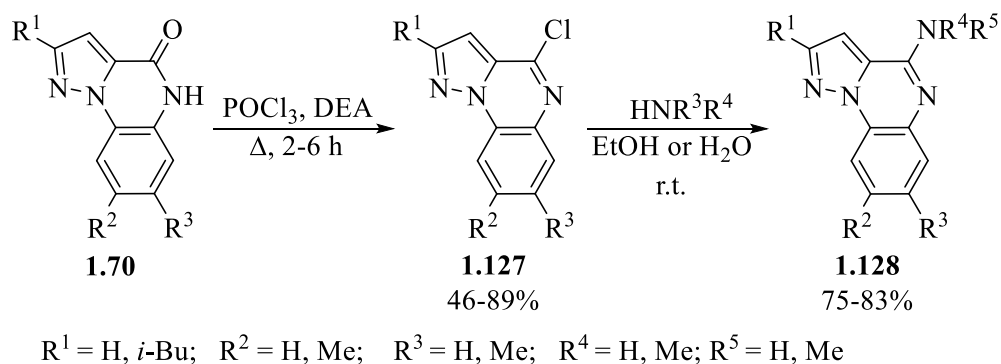


Схема 1.36

4-Бромопіразоло[1,5-*a*]піразини **1.129** реагують із аліфатичними первинними та вторинними амінами при нагріванні в диметилацетаміді (DMA) в присутності DIPEA як основи впродовж 12 год з утворенням 4-амінопохідних **1.130** [46], або в *N*-метилпіролідоні (120°C, 2 год) [47] (схема 1.37). Також описана їх взаємодія з аліфатичними спиртами в присутності *t*-BuOK при 0°C, яка приводить до *O*-заміщених похідних **1.131** [3].



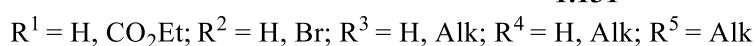
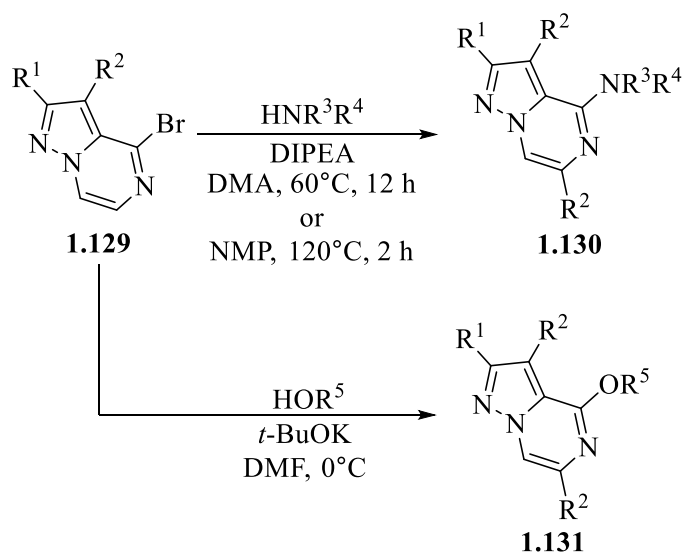


Схема 1.37

4-Хлоропіразоло[1,5-*a*]піразини **1.121** в умовах Pd-каталізованого крос-сполучення за Сузукі реагують з метилбороновою кислотою [4,48] та з низкою ароматичних[6], гетероароматичних [7], вінілборонових кислот [47] і їх пінаколатів. Процес проходить при тривалому нагріванні в MeCN або DMF із високими виходами (схема 1.38). В той же час в патентній літературі описано лише декілька прикладів використання більш активних 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів **1.132** [6,47]. При цьому реакційні умови загалом не відрізняються від перетворень за участю хлоропохідних.

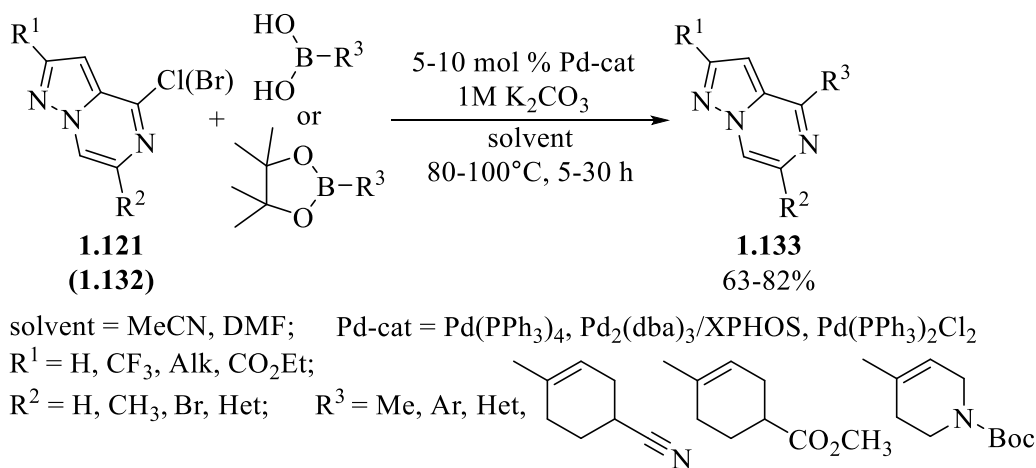


Схема 1.38

Взаємодією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **1.134** з меркаптаном **1.135** в присутності дихлориду [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію (II) як

каталізатора та карбонату цезію як основи може бути отримана S-заміщена 4-тіопохідна **1.136** (схема 1.39) [3].

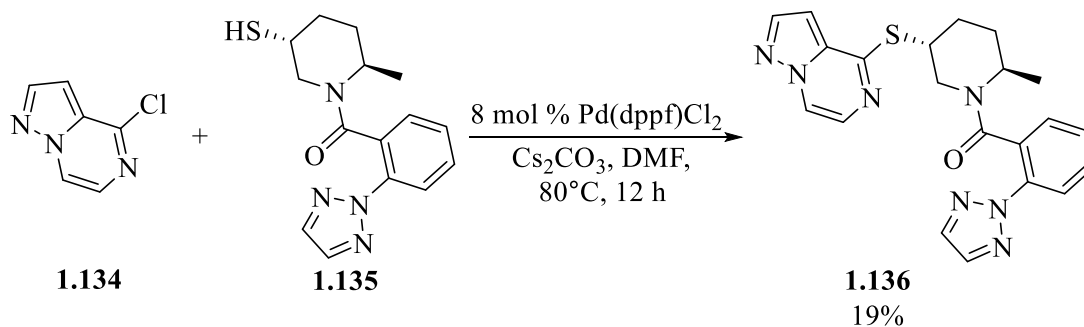


Схема 1.39

4-Хлоропохідні **1.137** можуть вступати в реакцію Соногашира, що продемонстровано на прикладі взаємодії з 2,2-диметилбут-3-інамідом **1.138** (схема 1.40), яка каталізується паладій тетракіс(трифенілфосфіном) та йодидом купруму (I) в присутності дізопропіламіну в діоксані [47].

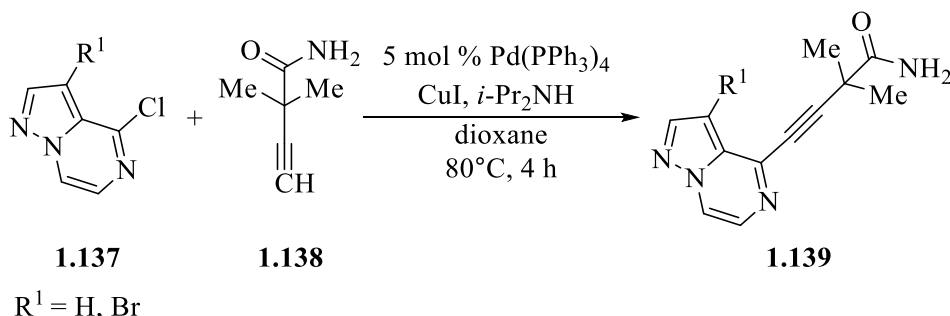


Схема 1.40

Описаний [49] також синтез міліграмових кількостей етил 2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилату **1.141** шляхом взаємодії відповідного 4-хлоропохідного **1.140** з оксидом вуглецю (II) в присутності дихлориду [1,4-біс(дифенілфосфін)бутан]паладію (II) [Pd(dppb)Cl<sub>2</sub>] в ампулі під тиском 4 атм при 120°C протягом 24.5 год (схема 1.41). Отриманий з виходом 79% естер може легко бути гідролізованим з допомогою гідроксиду літію за кімнатної температури до 2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонової кислоти **1.142**.

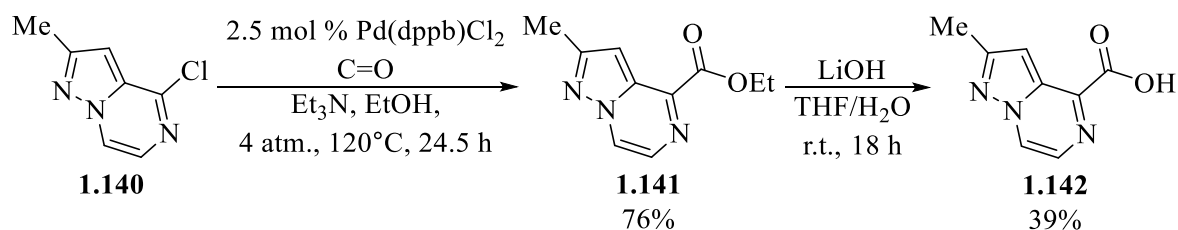


Схема 1.41

6-Арил(гетарил)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразин-4-они **1.12** алкілюються 2-хлоро-*N*-ізопропілацетамідом в присутності йодиду натрію та гідриду натрію (схема 1.42) з утворенням *N*-ізопропіл-2-(4-оксопіразоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)ацетаміду **1.143** [8,9].

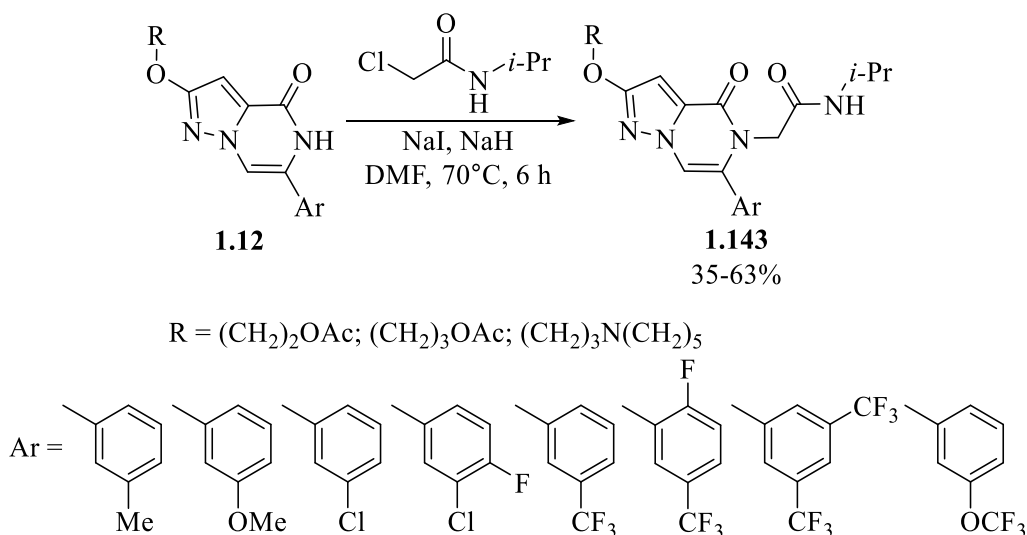


Схема 1.42

Метил 4-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]хіноксалін-2-карбоксилат **1.144** в середовищі DMF легко алкілюється аліфатичними йодидами в присутності гідриду натрію як основи (схема 1.43) з утворенням *N*-заміщених похідних **1.145** [50].

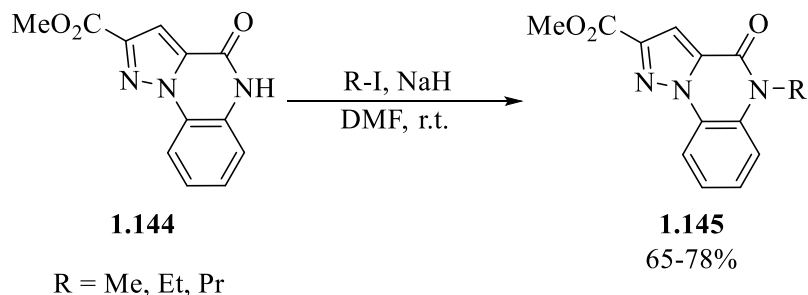


Схема 1.43

Описано відновлення 6,7-С=С зв'язку піразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбоксилату **1.146** воднем на оксиді платини (IV) як каталізаторі в метанолі до відповідного тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбоксилату **1.147** (схема 1.44) [51].

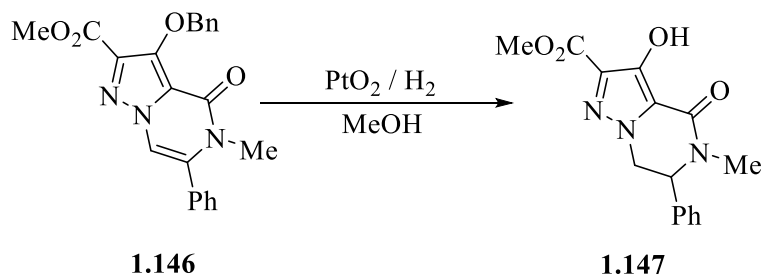


Схема 1.44

На відміну від 4-оксозаміщених, 2,3-дизаміщені піразоло[1,5-*a*]піразини, наприклад **1.148**, відновлюються в більш м'яких умовах [52]. Показано, що при дії борогідриду натрію за кімнатної температури протягом 2 год, а потім за 50°C впродовж ще 10 хв з високим виходом утворюється 2,3-заміщений 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразин **1.149** (схема 1.45).

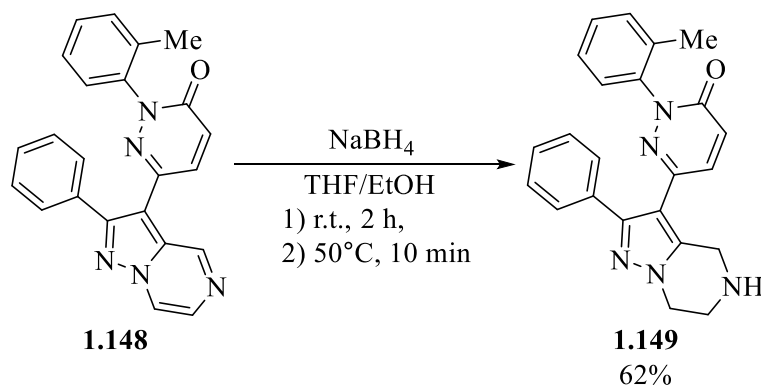


Схема 1.45

Іншими авторами [53] запропоновані подібні умови реакції і для відновлення амиду **1.150** (схема 1.46), що дало змогу синтезувати *N*-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піразин-3-карбоксамід **1.151** з виходом 56%.

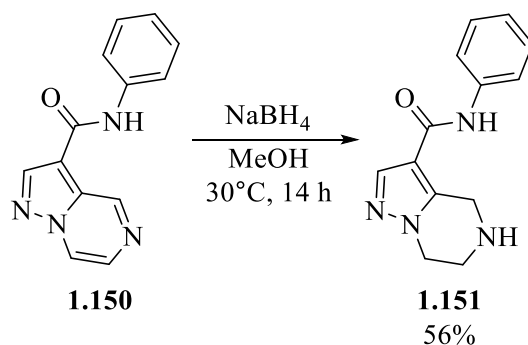


Схема 1.46

### 1.2.2. Реакції за участю піразольного циклу

Електрофільне хлорування піразоло[1,5-*a*]піразиної платформи представлено в літературі єдиним прикладом [6] реакції сполуки **1.152** з *N*-хлоросукцинімідом в DMF при 50°C протягом 6 днів (схема 1.47), яке приводить до утворення 3-хлорпіразоло[1,5-*a*]піразину **1.153** з виходом 95 %.

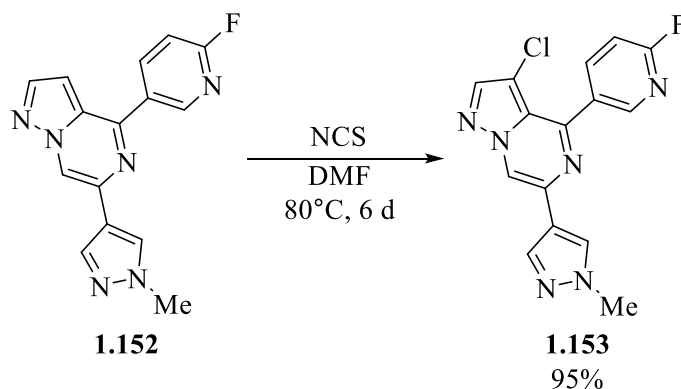


Схема 1.47

Натомість, бромовання описано в літературі дещо ширше [3,47] і показано, що 4-заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини **1.154** легко бромуються по 3-му положенню *N*-бромосукцинімідом в ацетонітрилі за кімнатної температури, або при нагріванні, перетворюючись у відповідні 3-бромопіразоло[1,5-*a*]піразини **1.155** (схема 1.48).

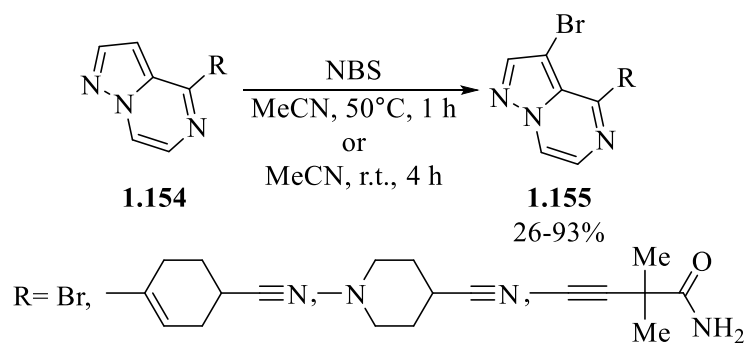


Схема 1.48

Їх конденсовані аналоги – 4-(N-алкіл)піразоло[1,5-*a*]хіноксаліни **1.128** реагують в більш жорстких умовах (схема 1.49), проте продукти бромовання **1.156** утворюються з вищими виходами [29].

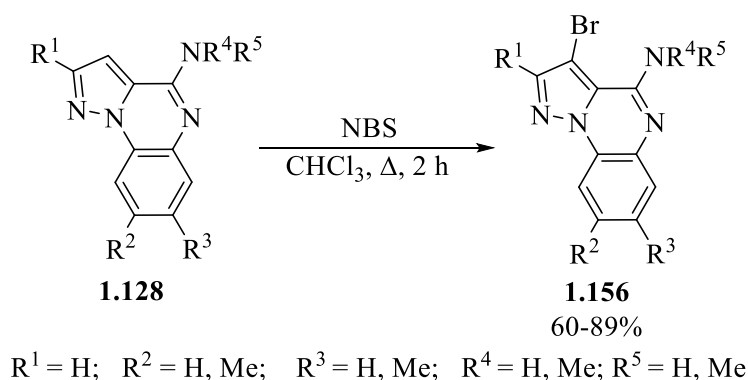


Схема 1.49

Синтезовані 3-бромопіразоло[1,5-*a*]піразини **1.155** знайшли використання в реакції крос-сполучення за Сузукі з метилбороною кислотою [3], арилбороновими кислотами або їх пінаколатами [47] в присутності Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> як каталізатора при нагріванні у відповідному розчиннику при 90–110°C впродовж декількох годин (схема 1.50).

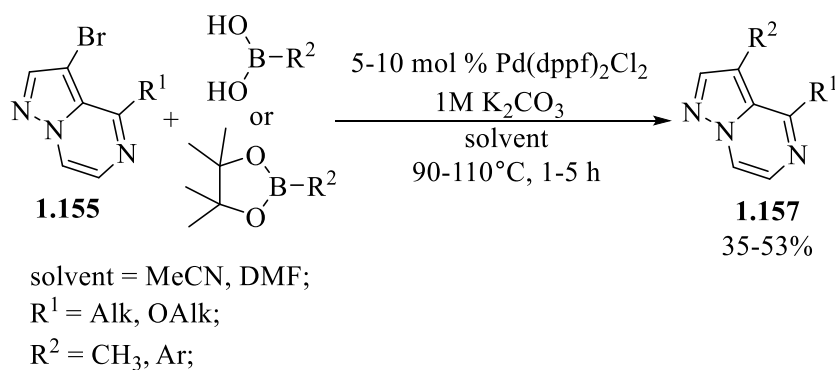


Схема 1.50

Описаний варіант використання 3-бромопіразоло[1,5-*a*]піразину **1.158** для отримання 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолан-2-іл)піразоло[1,5-*a*]піразину **1.160** в умовах Pd-каталізованої взаємодії з біс(пінаколато)дибороном **1.159** з метою його подальшого гетарилування за Сузукі (схема 1.51). Таким чином був отриманий 3-(6-хлоропіразин-2-іл)піразоло[1,5-*a*]піразин **1.162** із загальним виходом 28% [34].

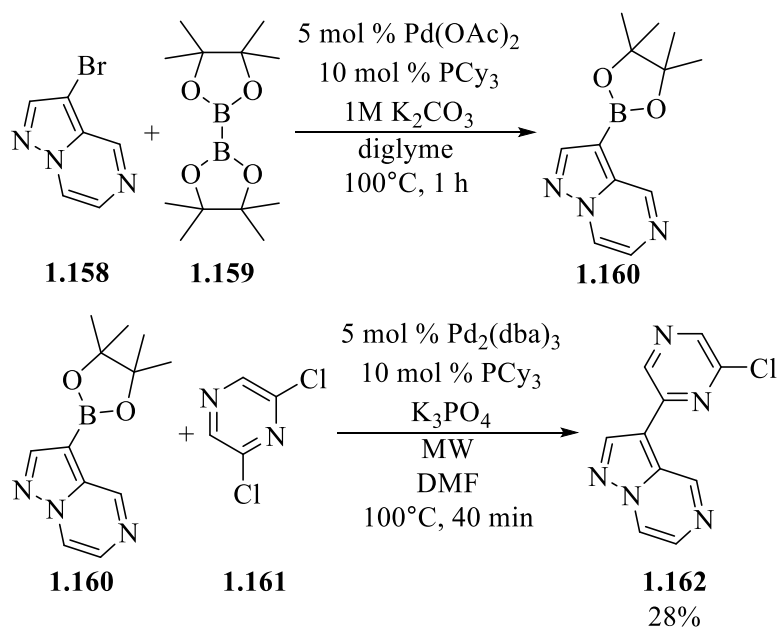


Схема 1.51

Йодування 4,6-дизаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів **1.163** проходить під дією N-йодосукциніміду при нагріванні впродовж 1.5 год в DMF або 6–18 год в THF [6,47]. Обидві методики приводять до хороших виходів 3-йодопохідних **1.164** (схема 1.52).

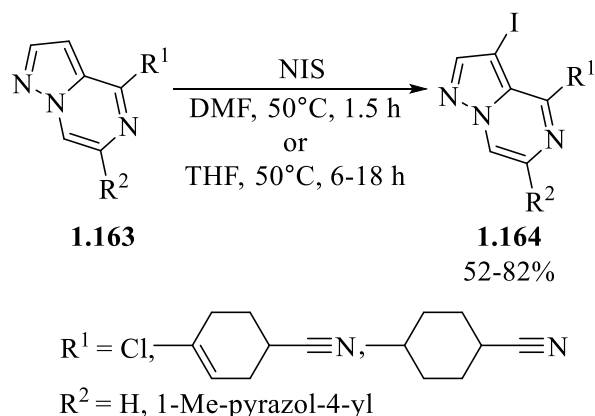


Схема 1.52

Етил піразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбоксилат **1.165** може бути омилений гідроксидом літію до відповідної карбонової кислоти **1.166** (схема 1.53), яка під дією ацетату купруму (II) та 1,10-фенантроліну при 165°C в *N*-метилпіролідоні протягом 6 год схильна до декарбоксилювання з утворенням 2-незаміщеного піразоло[1,5-*a*]піразину **1.167** [6].

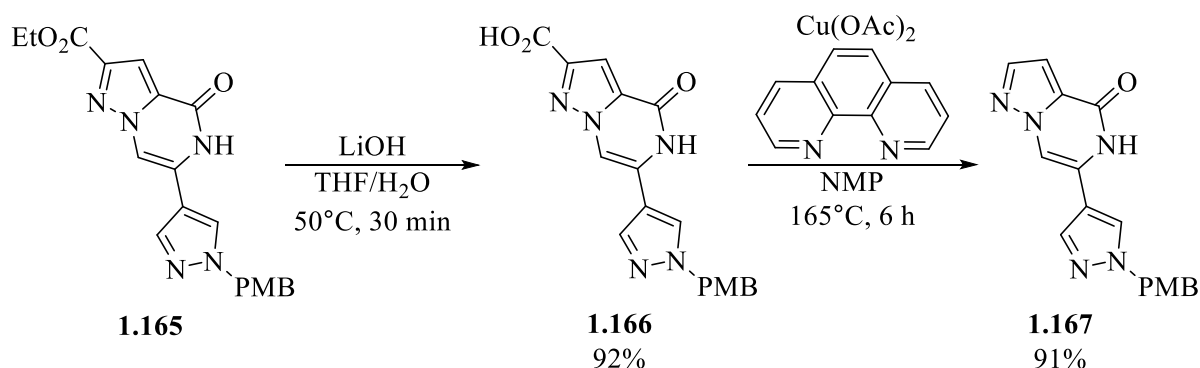


Схема 1.53

Гідроліз етил піразоло[1,5-*a*]піразин-3-карбоксилату **1.168** (схема 1.54) здійснювали під дією гідроксиду натрію, а утворену кислоту **1.169** піддавали бромованню *N*-бромосукцинімідом в присутності  $\text{NaHCO}_3$  в DMF. Результатом цих процесів стало утворення 3-бромопіразоло[1,5-*a*]піразину **1.170** [34].

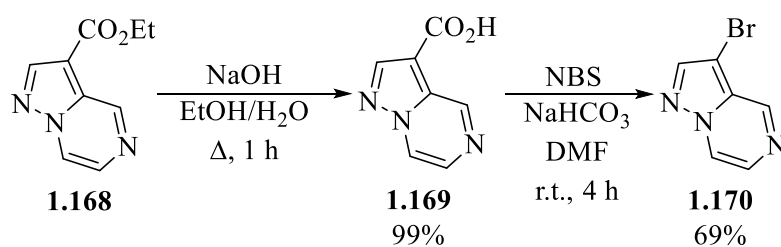


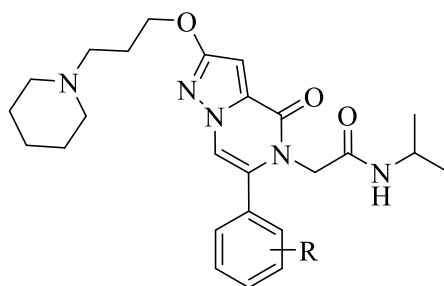
Схема 1.54

### 1.3. Біологічні властивості піразоло[1,5-*a*]піразинів

Системний пошук біологічно активних сполук в ряду піразоло[1,5-*a*]піразинів виявив, що представники цієї гетероциклічної системи відзначаються широким спектром біологічних властивостей.

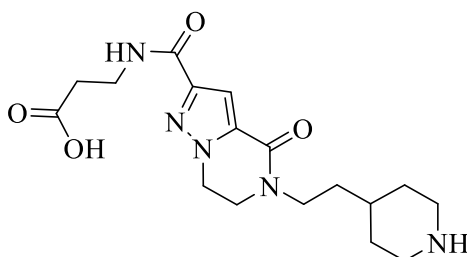
Зокрема, похідні 6-арилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-онів **1.171** є антагоністами вазопресинових  $V_{1b}$  рецепторів[8,9].





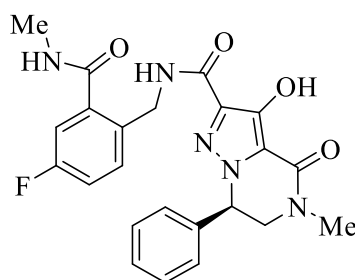
1.171

Натомість, похідні N-заміщених 6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4-он-2-карбамідів **1.172** є антагоністами фібриногенних рецепторів [54,55].



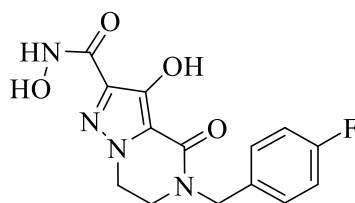
1.172

Вони також проявляють антивірусні властивості проти ВІЛ. Наприклад, сполука **1.173** є інгібітором каталітичної активності інтегрази ВІЛ-1 [51].



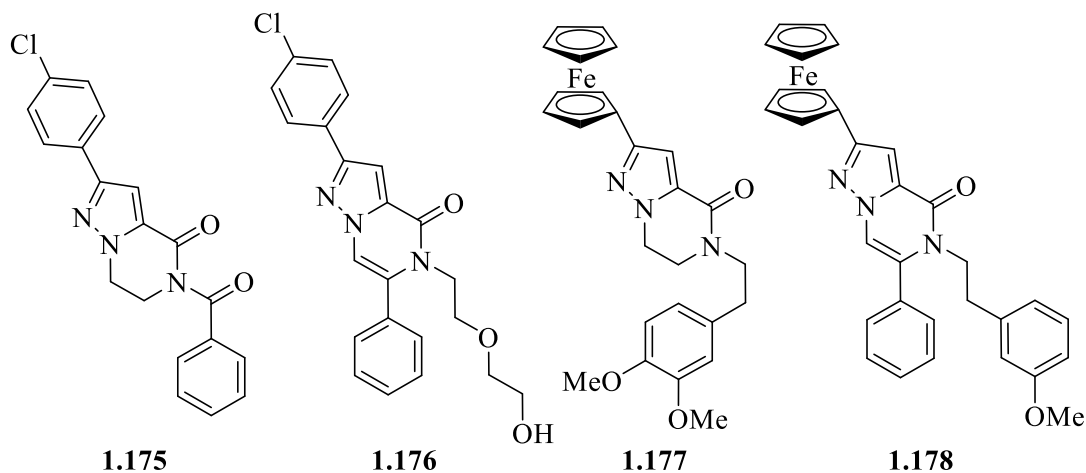
1.173

Інші похідні 6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4-он-2-карбонових кислот також проявляють біологічні властивості, зокрема гідроксамова кислота **1.174** є інгібітором HDAC6 гістон-деацетилази 6 [56], що може бути корисним при лікуванні запальних процесів, проліферативних, неврологічних або серцево-судинних захворювань та розладів.

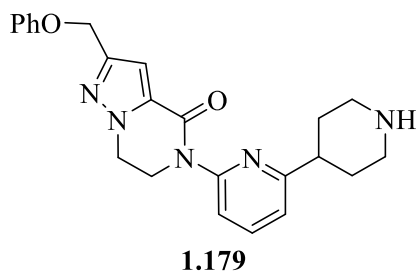


1.174

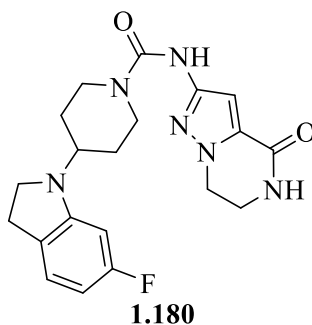
2-Арил-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4-он **1.175**, 2,6-діарилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-он **1.176** та їх 2-фероценільні аналоги **1.177**, **1.178** належать до інгібіторів росту ракових пухлин легень A549 та H322 [10,11,57,58], що робить їх перспективними протираковими сполуками.



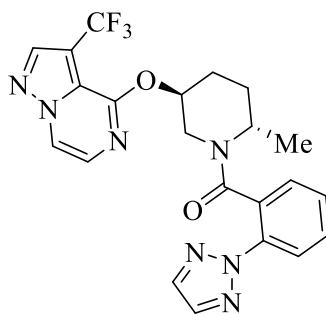
В свою чергу, сполука **1.179** є позитивним аллостеричним модулятором рецепторів глутамату субтипу 5 (mGluR5) і може знайти використання при неврологічних або психічних захворюваннях, які зумовлені дисфункцією глутамату [59], наприклад, при депресії або інших розладах ЦНС.



Досліджений 6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4-он **1.180**, функціоналізований уреїдним залишком проявляє високу інгібуючу активність проти стеароїл-СоА десатурази-1, що робить його потенційно корисним при лікуванні ожиріння [60].

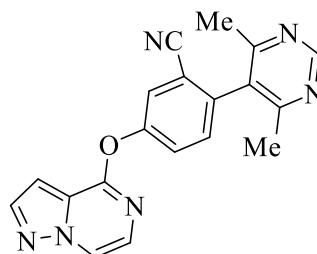


О-Заміщений 4-гідроксипіразоло[1,5-*a*]піразин **1.181** проявляє властивості антагоністів орексинових рецепторів ОХ-А та ОХ-В [61].



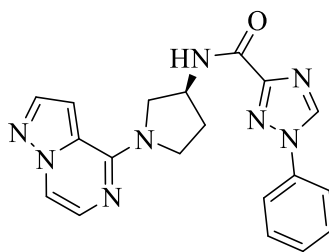
**1.181**

Серед 4-ароксизаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів виявлено агоністи дофамінових рецепторів D1 [45]. Наприклад, сполука **1.182** завдяки своїй високій активності може бути ефективною при лікуванні шизофренії, шизоїдного розладу особистості, когнітивних порушень, тривоги та депресії.



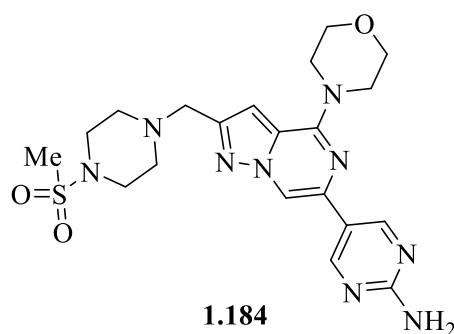
**1.182**

Не менш важливими є 4-амінофункціоналізовані піразоло[1,5-*a*]піразини, в ряду яких сполука **1.183** є антагоністом хемокінових CXCR7 рецепторів [62].

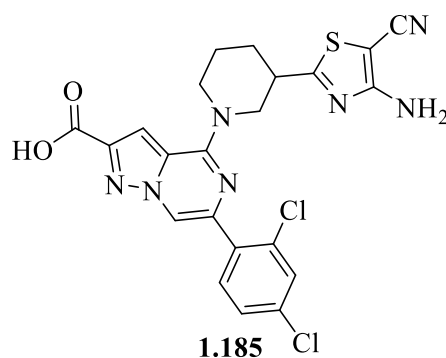


**1.183**

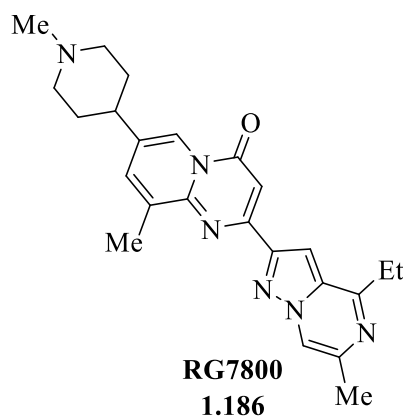
Нещодавно були синтезовані 4-амінопохідні, серед яких найактивнішою є сполука **1.184**, яка є інгібітором протеїн- і ліпідкіназ PI3-K та mTOR [5,44,63], що зумовлює її потенційне використання для створення протипухлинних препаратів.



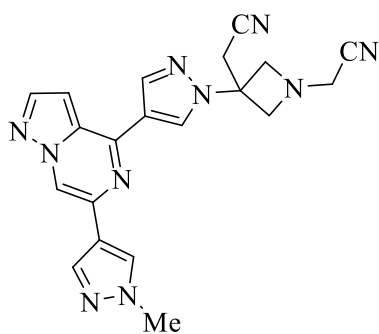
Окрім того, був знайдений інгібітор глікогенсинтазкінази **1.185** [64], перспективний для профілактики або лікування гематологічних захворювань, зокрема лейкопеній та нейтропеній.



(2-Піридо[1,2-*a*]піримідин-4-оніл)заміщені піразоло[1,5-*a*]піразини є активними агентами для лікування спінальної м'язової атрофії [4,48]. Зокрема, сполука **1.186** (RG7800) є першою малою молекулою, яка виконує роль модифікатора сплетення (сплайсингу – «splicing») білка SMN2 та допущена до клінічних випробовувань на людях.

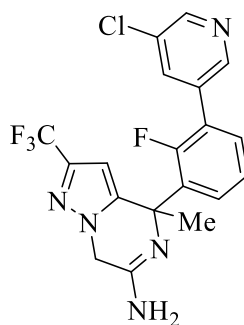


4,6-дипіразолілзаміщений піразоло[1,5-*a*]піразин **1.187** проявляє властивості інгібітора Янус-кінази [7], тому може використовуватися для лікування аутоімунних, гематологічних захворювань та запальних процесів.



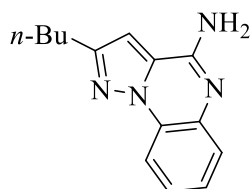
1.187

2-Трифторметил-4,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-6-аміни **1.188** були досліджені як інгібітори бета-секретази (BACE1) [19]. Їх виявлена біологічна активність дозволяє припустити, що вони можуть бути корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера, легких когнітивних порушень, деменції, синдрому Дауна та деменції, пов'язаної з інсультом або хворобою Паркінсона.



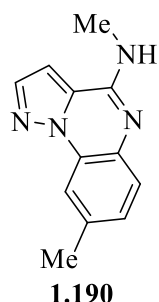
1.188

Піразоло[1,5-*a*]хіноксаліни також проявляють виражену біологічну активність. Наприклад, 4-амінопохідна **1.189** є антагоністом TLR7 рецепторів [30], що дозволяє використовувати її при лікуванні автоімунних та інфекційних захворювань.



1.189

Подібна за структурою сполука **1.190** показала активність як ІКК1 та ІКК2 інгібітор, і може знайти використання при лікуванні різноманітних запальних процесів [29].



\* \* \*

Таким чином, аналіз літературних джерел показує, що типові методи синтезу піразоло[1,5-*a*]піразинів здебільшого характеризуються багатостадійністю, низькими сумарними виходами, відсутністю хемо- або регіоселективності на окремих стадіях. Окрім цього вони потребують використання доровартісних або важкодоступних реагентів. Описані хімічні перетворення, у свою чергу, представлені в більшості випадків в патентній літературі і в обмеженій кількості. Вони загалом стосуються найпростіших реакцій нуклеофільного заміщення по положенню 4 піразоло[1,5-*a*]піразинового ядра.

Разом з тим, біологічна активність сполук, які містять у своїй структурі піразоло[1,5-*a*]піразиновий фрагмент, свідчить про зростаючий інтерес до них в останні десятиліття та про можливість їх використання як зручних скафолдів для дизайну сполук, перспективних для медико-біологічних досліджень. З огляду на це, видається доцільним актуалізувати розроблення ефективного методу синтезу та вивчення нових типів перетворень піразоло[1,5-*a*]піразинів.

## РОЗДІЛ 2

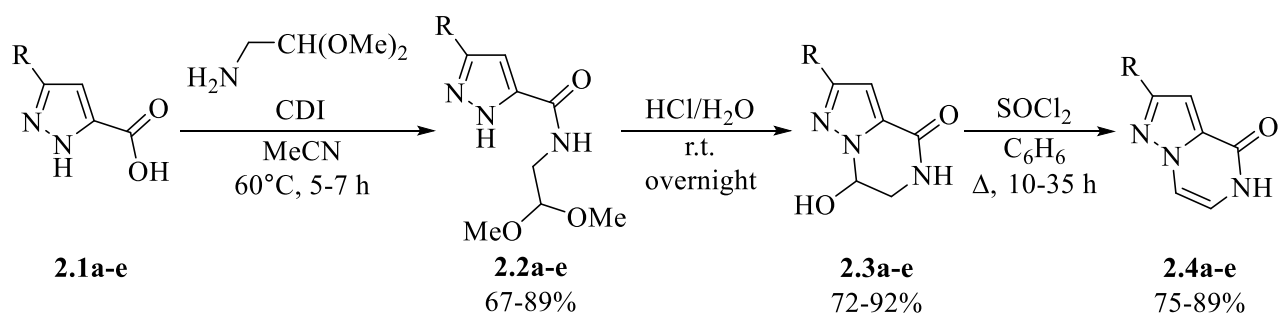
### СИНТЕЗ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТА ГЕТЕРОАНЕЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРАЗИНУ

#### 2.1. Синтез 4-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів

##### 2.1.1. Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів

З урахуванням наведених у попередньому розділі узагальнених результатів, вихідними субстратами для синтезу нових похідних піразоло[1,5-*a*]піразину було обрано піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-они. Їх лактамний фрагмент відкриває вагомі синтетичні можливості для конструювання нових лінійних та конденсованих похідних. Разом з тим, на відміну від конденсованих аналогів, отримані таким чином сполуки за рахунок меншої молекулярної маси видаються більш перспективними об'єктами для біомедичних досліджень.

Серед описаних способів синтезу цього типу похідних [2–9] на особливу увагу заслуговують методи, які ґрунтуються на використанні комерційно доступних 3-заміщених піразол-5-карбонових кислот. Зокрема, для синтезу 2-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів, було вдосконалено описані раніше [2,3] методики. З цією метою 3-заміщені піразол-5-карбонові кислоти **2.1a-e** взаємодією із 2,2-диметоксиетанаміном в присутності CDI як конденсуючого агенту були перетворені в аміді **2.2a-e**, які легко піддаються циклоконденсації в середовищі розведеної соляної кислоти з утворенням 7-гідрокси-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.3a-e** (схема 2.1). Останні, в свою чергу, дегідратуються під дією хлористого тіонілу при кип'ятінні в бензені з утворенням цільових піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів **2.4a-e**. В результаті було синтезовано ряд 2-заміщених 7-гідрокси-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.3a-e** та піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів **2.4a-e**, в тому числі і неописані раніше їх представники **2.3b-e**, **2.4c-e** [65,66]. Даний метод характеризується легкістю виділення проміжних сполук, доступністю використаних реагентів та високими виходами цільових об'єктів.



R = H (**a**), Me (**b**), Ph (**c**), CF<sub>3</sub> (**d**), NO<sub>2</sub> (**e**).

Схема 2.1

Формування в процесі внутрішньомолекулярної циклоконденсації піразинового циклу сполук **2.4a-e** узгоджується із результатами вимірів ІЧ спектрів із смугами поглинання груп C=O (1674–1678 см<sup>-1</sup>) та N–H (3325–3331 см<sup>-1</sup>) та спектрів ЯМР <sup>1</sup>H із мультиплетами протонів H-6 (6.70–7.22 м.ч.) та дублетами атомів H-7 (7.53–7.79 м.ч.).

Алкилуванням симетричного диметил 1*H*-піразоло-3,5-дикарбоксилату **2.5** хлороацетоном в присутності карбонату калію як основи, отримано сполуку **2.6**, конденсацією якої за участі ацетату амонію в оцтовій кислоті (схема 2.2), у відповідності до методу [4], був синтезований метил 6-метил-4-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразино-2-карбоксилат **2.4f**.

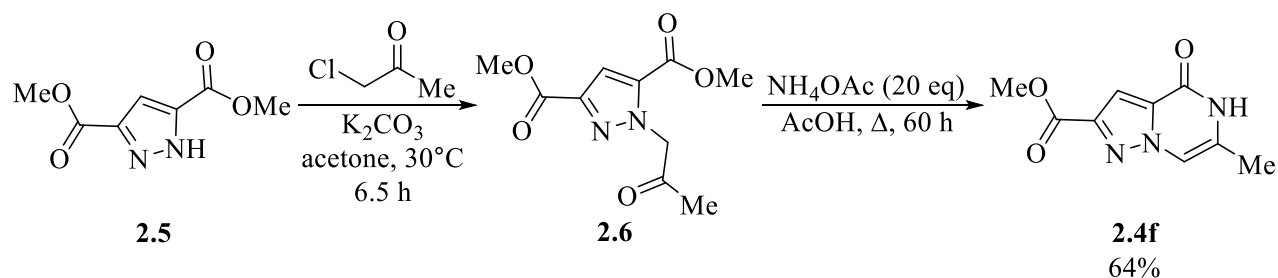


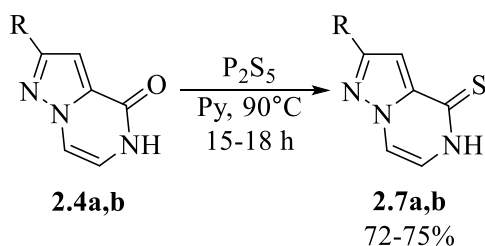
Схема 2.2

### 2.1.2. Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів та 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів

Лактамний фрагмент сполук **2.4** є зручним синтоном для їх перетворення в більш реакційноздатні тіолактами та імідоїлгалогеніди. З цією метою було



проведено тїонування піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онїв **2.4a,b** пентасульфїдом фосфору в піридинї при 90°C, що дало змогу отримати піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тїони **2.7a,b** [67] із високими виходами (схема 2.3).



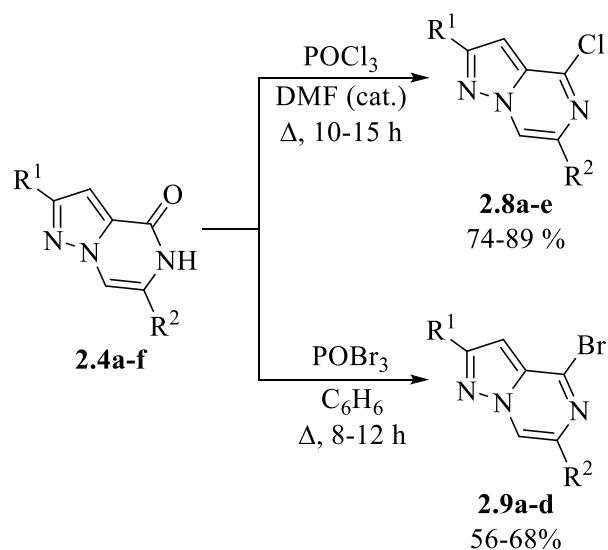
R = H (**a**), Me (**b**).

Схема 2.3

Утворення в процесї тїонування тїолактамного фрагмента сполук **2.7a,b** узгоджується із результатами вимїрїв спектрїв ЯМР  $^1\text{H}$  із уширеними сигналами атомїв NH (13.00–13.01 м.ч.) та спектрїв ЯМР  $^{13}\text{C}$  із сигналами атомїв C-4 при 174.2–174.4 м.ч.

В патентнїй лїтературї описано декїлька прикладїв отримання 4-хлоропїразоло[1,5-*a*]пїразинїв, зокрема **2.8a** [3] та **2.8d** [42], проте їх виходи є низькими, а самї вони були ідентифїкованї тїльки методом хроматомас-спектрометрїї. Нами були оптимїзованї умови синтезу такого типу сполук [65] і показано, що їх представники **2.8a-e** можуть бути одержанї із вїдповїдних пїразоло[1,5-*a*]пїразин-4(5*H*)-онїв **2.4a-e** кип'ятїнням впродовж 10–15 год в  $\text{POCl}_3$  в присутностї каталїтичної кїлькостї DMF. В свою чергу, 4-бромопїразоло[1,5-*a*]пїразини **2.9a-d** були синтезованї при дїї  $\text{POBr}_3$  в киплячому бензенї впродовж 8–12 год з виходами 56–68% [66] (схема 2.4).

Наявнїсть у структурї синтезованих сполук **2.8a-e** імїдоїлхлоридного фрагмента, а у сполук **2.9a-d** імїдоїлбромїдного фрагмента пїдтверджується їх ГЧ спектрами із смугами поглинання групи C=N (1673–1682  $\text{cm}^{-1}$ ) та спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  із дублетами сигналїв протонїв Н-6 (7.53–7.96 м.ч.) та дублетами протонїв Н-7 (8.19–8.85 м.ч.). У випадку сполуки **2.9d** спостерїгався, вїдповїдно, синглет атома Н-7 (8.15 м.ч.).



**2.4:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (**b**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**c**); R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H (**d**); R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H (**e**); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me (**f**). **2.8:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (**b**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**c**); R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H (**d**); R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H (**e**). **2.9:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (**b**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**c**); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me (**d**).

Схема 2.4

**Таблиця 2.1.** Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.7a,b, 2.8a-e, 2.9a-d.**

| Сполука     | Вихід, % | Т.топл., °С          | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Формула  | Розраховано, % |      |       |
|-------------|----------|----------------------|--------------------|-------------|------|-------|--|----------------|------|-------|
|             |          |                      |                    | С           | Н    | N     |  | С              | Н    | N     |
| <b>2.7a</b> | 75       | 205 <sub>розкл</sub> | 152                | 47.73       | 3.23 | 27.83 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S                 | 47.67          | 3.33 | 27.79 |
| <b>2.7b</b> | 72       | 210 <sub>розкл</sub> | 166                | 50.99       | 4.37 | 25.53 | C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S                 | 50.89          | 4.27 | 25.43 |
| <b>2.8a</b> | 89       | 71–72                | 154                | 46.77       | 2.51 | 27.31 | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>3</sub>                 | 46.93          | 2.63 | 27.36 |
| <b>2.8b</b> | 84       | 106–107              | 168                | 50.33       | 3.51 | 25.20 | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>3</sub>                 | 50.17          | 3.61 | 25.07 |
| <b>2.8c</b> | 86       | 99–101               | 230                | 62.69       | 3.53 | 18.22 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub>                | 62.76          | 3.51 | 18.30 |
| <b>2.8d</b> | 81       | 65–67                | 222                | 38.09       | 1.33 | 18.89 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> | 37.95          | 1.36 | 18.97 |
| <b>2.8e</b> | 74       | 139–140              | 199                | 36.13       | 1.45 | 28.05 | C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>  | 36.29          | 1.52 | 28.22 |
| <b>2.9a</b> | 67       | 88–90                | розкл              | 36.57       | 2.15 | 21.42 | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>3</sub>                 | 36.39          | 2.04 | 21.22 |
| <b>2.9b</b> | 65       | 87–89                | розкл              | 39.85       | 2.94 | 20.01 | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub>                 | 39.65          | 2.85 | 19.82 |
| <b>2.9c</b> | 68       | 98–99                | розкл              | 52.39       | 2.83 | 15.14 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub>                | 52.58          | 2.94 | 15.33 |
| <b>2.9d</b> | 56       | 116–117              | розкл              | 39.83       | 3.13 | 15.74 | C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>  | 40.02          | 2.99 | 15.56 |

**Таблица 2.2.** ИЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$  спектры сполук **2.7a,b, 2.8a-e, 2.9a-d.**

| Сполука     | ИЧ спектр,<br>KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч. (KCCB, $J$ , Гц)  | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м.ч. (KCCB, $J$ , Гц)  |
|-------------|---|---|--|
| <b>2.7a</b> | 3279 (NH)                                   | DMSO- $d_6$ : 7.03–7.08 м (1H, H-6); 7.13 д (1H, H-3, $J = 1.6$ ); 7.96 д (1H, H-2, $J = 1.6$ ); 8.11 д (1H, H-7, $J = 6.0$ ); 13.01 уш.с. (1H, NH)                                 | DMSO- $d_6$ : 107.8; 115.8; 118.2; 140.3; 142.1; 174.2   |
| <b>2.7b</b> | 3285 (NH)                                   | DMSO- $d_6$ : 2.35 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 6.92 с (1H, H-3); 6.95–7.03 м (1H, H-6); 8.02 д (1H, H-7, $J = 5.2$ ); 13.00 уш.с. (1H, NH)  | DMSO- $d_6$ : 13.8; 106.2; 115.5; 118.2; 141.1; 152.3; 174.4   |
| <b>2.8a</b> | 1678 (C=N)                                  | CDCl <sub>3</sub> : 7.05 д (1H, H-3, $J = 1.2$ ); 7.75 д (1H, H-6, $J = 4.8$ ); 8.26 д (1H, H-2, $J = 1.2$ ); 8.85 д (1H, H-7, $J = 4.8$ )  | CDCl <sub>3</sub> : 100.3; 122.7; 128.0; 134.3; 143.1; 143.6   |
| <b>2.8b</b> | 1676 (C=N)                                  | CDCl <sub>3</sub> : 2.51 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 6.62 с (1H, H-3); 7.55 д (1H, H-6, $J = 4.8$ ); 8.19 д (1H, H-7, $J = 4.8$ )   | CDCl <sub>3</sub> : 13.9; 99.2; 120.8; 126.7; 135.4; 143.6; 152.7  |
| <b>2.8c</b> | 1675 (C=N)                                  | CDCl <sub>3</sub> : 7.08 с (1H, H-3); 7.35-7.50 м (3H, H <sub>аром</sub> ); 7.59 д (1H, H-6, $J = 4.4$ ); 7.93 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.2$ ); 8.27 д (1H, H-7, $J = 4.4$ ) | CDCl <sub>3</sub> : 96.6; 121.2; 126.7; 127.5; 129.0; 129.4; 131.7; 136.0; 144.3; 154.4.   |
| <b>2.8d</b> | 1676 (C=N)                                  | CDCl <sub>3</sub> : 7.17 с (1H, H-3); 7.83 д (1H, H-6, $J = 4.8$ ); 8.37 д (1H, H-7, $J = 4.8$ )  | CDCl <sub>3</sub> : 99.0; 120.6 к (CF <sub>3</sub> , $^1J_{\text{C-F}} = 269.0$ ); 121.4; 129.6; 135.2; 144.9 к (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 39.0$ ); 145.6 |

**Таблица 2.2.** (продовження)

|              |            |   |   |
|--------------|------------|---|---|
| <b>2.8e</b>  | 1680 (C=N) | CDCl <sub>3</sub> : 7.50 с (1H, H-3); 7.96 д (1H, H-6, <i>J</i> = 4.8); 8.40 д (1H, H-7, <i>J</i> = 4.8)  | CDCl <sub>3</sub> : 96.6; 121.3; 131.3; 135.5; 146.3; 156.3                             |
| <b>2.9a</b>  | 1678 (C=N) | CDCl <sub>3</sub> : 6.82 д (1H, H-3, <i>J</i> = 1.6); 7.61 д (1H, H-6, <i>J</i> = 4.8); 8.02 д (1H, H-2, <i>J</i> = 1.6); 8.32 д (1H, H-7, <i>J</i> = 4.8)  | CDCl <sub>3</sub> : 101.4; 121.6; 127.9; 135.5; 136.5; 142.2                            |
| <b>2.9b</b>  | 1682 (C=N) | CDCl <sub>3</sub> : 2.49 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 6.57 с (1H, H-3); 7.53 д (1H, H-6, <i>J</i> = 4.8); 8.20 д (1H, H-7, <i>J</i> = 4.8)   | CDCl <sub>3</sub> : 13.9; 100.4; 121.0; 127.1; 137.3; 147.8; 152.6                      |
| <b>2.9c</b>  | 1679 (C=N) | CDCl <sub>3</sub> : 7.07 с (1H, H-3); 7.40 т (1H, H <sub>аром</sub> , <i>J</i> = 6.8); 7.46 т (2H, H <sub>аром</sub> , <i>J</i> = 7.6); 7.60 д (1H, H-6, <i>J</i> = 4.6); 7.94 д (2H, H <sub>аром</sub> , <i>J</i> = 7.2); 8.30 д (1H, H-7, <i>J</i> = 4.6) | CDCl <sub>3</sub> : 97.8; 121.5; 126.6; 128.0; 129.0; 129.4; 131.6; 134.9; 137.8; 154.1 |
| <b>2.9d*</b> | 1673 (C=N) | CDCl <sub>3</sub> : 2.51 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.98 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.30 с (1H, H-3); 8.15 с (1H, H-7)   | CDCl <sub>3</sub> : 20.7; 52.6; 104.1; 118.6; 134.9; 135.5; 140.0; 144.3; 161.9         |

\* ІЧ-спектр, KBr,  $\nu_{C=O}$ , см<sup>-1</sup> : 1721.

## 2.2. Лінійна функціоналізація 4-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів

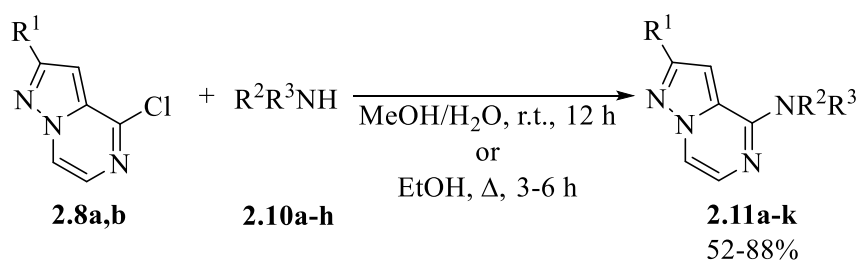
### 2.2.1. Синтез, протибактеріальна та протигрибкова дія 4-амінозаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів

Аналіз літературних джерел засвідчив, що модифіковані піразоло[1,5-*a*]піразини характеризуються широким спектром фармакологічної дії. Наприклад, серед їх 4-амінофункціоналізованих похідних виявлені антагоністи хемокінових CXCR7 рецепторів [62], а також інгібітори протеїн- і ліпідкіназ PI3-K та mTOR [5,44,63], які є перспективними для дизайну протипухлинних препаратів. Окрім того, були знайдені інгібітори глікогенсинтазкінази [64], що можуть бути корисними для лікування гематологічних захворювань, зокрема лейкопеній та нейтропеній, а також антагоністи TLR рецепторів [30], важливі при лікуванні автоімунних та інфекційних захворювань, та ІКК1-інгібітори [29], що можуть використовуватися проти запальних процесів.

Разом з тим, синтез відповідних 4-амінопохідних зазвичай обмежений гетерилзаміщеними [5,42,44] або конденсованими [28–30] представниками, в той час як незаміщені по піразиновому циклу сполуки майже не описані.

В ролі субстратів для амінофункціоналізації піразолопіразинового ядра були використані 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразини **2.8a,b**, які вводили у взаємодію з первинними **2.10a-e** та вторинними **2.10f-h** амінами. Встановлено, що умови перебігу реакції залежать від природи амінів. Наприклад, взаємодія із N-метил- та N,N-диметиламинами **2.10a,f** або водним розчином N-етиламіну **2.10b** протікала при перемішуванні за кімнатної температури впродовж 12 год. Натомість, інші аміни **2.10c-e,g,h** потребували кип'ятіння в етанолі для повної конверсії вихідних хлоропохідних [68] (схема 2.5).

Структура отриманих сполук надійно доведена методами хроматомас-спектрометрії та ЯМР  $^1\text{H}$  ( $^{13}\text{C}$ ) спектроскопії. Зокрема, у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  за рахунок донорного впливу аміногрупи спостерігається слабкопольний зсув сигналів атомів C-4 із 143–144 м.ч. у 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинах до 147–159 м.ч. у 4-амінопохідних **2.11a-k**.



**2.8:** R<sup>1</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me (**b**). **2.10:** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**a**); R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**b**); R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = PhCH<sub>2</sub> (**c**); R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *цикло*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (**d**); R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**e**); R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**f**); R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**g**); R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**h**). **2.11:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**a**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et (**b**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = PhCH<sub>2</sub> (**c**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *цикло*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (**d**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**e**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**f**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**g**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**h**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**i**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**j**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**k**).  
 Схема 2.5

Мікробіологічним скринінгом із використанням методу дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі було виявлено [68], що сполуки **2.11a-k** проявляють протибактеріальну та антимікробну дію. Вона була оцінена за величиною мінімальних бактеріостатичної (МБсК) та бактерицидної (МБцК) або фунгістатичної (МФсК) та фунгіцидної (МФцК) концентрацій по відношенню до ряду бактерій та грибів. Показано, що 4-амінозаміщені піразоло[1,5-*a*]піразини **2.11a-k** відзначаються помірною активністю, значення їх МБцК та МФсК знаходяться в діапазоні концентрацій 31,25–250 мкг/мл (табл. 2.3[68]). Найактивнішою виявилась сполука **2.11c** по відношенню до штаму *Micrococcus luteus* ATCC 4698. МБсК та МБцК для неї становить 31,25 мкг/мл. Аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати, що замісник у 4-му положенні піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.11a-k** суттєвим чином не впливає на силу і характер протигрибкової та протибактеріальної активності.

**Таблиця 2.3.** Протибактеріальна та протигрибкова активність

сполук **2.11a-k** [68]

| Сполуки          | Тестові культури мікроорганізмів |      |                                 |      |                               |       |                                |       |                               |      |
|------------------|----------------------------------|------|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|-------------------------------|------|
|                  | <i>S. aureus</i><br>209          |      | <i>B. subtilis</i><br>ATCC 6633 |      | <i>M. luteus</i><br>ATCC 4698 |       | <i>C. albicans</i><br>669/1080 |       | <i>C. krusei</i><br>ATCC 6258 |      |
|                  | Концентрація препаратів (мкг/мл) |      |                                 |      |                               |       |                                |       |                               |      |
|                  | МБсК                             | МБцК | МБсК                            | МБцК | МБсК                          | МБцК  | МФсК                           | МФцК  | МФсК                          | МФцК |
| <b>2.11a</b>     | 62,5                             | 62,5 | 62,5                            | 125  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11b</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 250  | 62,5                          | 62,5  | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11c</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 250  | 31,25                         | 31,25 | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11d</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 250  | 62,5                          | 62,5  | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11e</b>     | 62,5                             | 125  | 62,5                            | 125  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11f</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 250  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11g</b>     | 125                              | 125  | 62,5                            | 125  | 62,5                          | 62,5  | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11h</b>     | 62,5                             | 62,5 | 62,5                            | 125  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11i</b>     | 125                              | 125  | 125                             | 125  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11j</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 125  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>2.11k</b>     | 62,5                             | 125  | 125                             | 250  | 62,5                          | 125   | 62,5                           | 125   | 62,5                          | 62,5 |
| <b>*Контроль</b> | 31,25                            | 125  | 31,25                           | 62,5 | 31,25                         | 125   | 15,62                          | 31,25 | 1,95                          | 1,95 |

\* як контроль використовували препарат «Кетодін» виробництва Спільного українсько-іспанського підприємства «Сперко Україна» (вагінальні супозиторії), м. Вінниця



**Таблиця 2.4.** Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.11a-k** [68].

| Сполука      | Вихід, % | Т.топл., °C | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Формула  | Розраховано, % |      |       |
|--------------|----------|-------------|--------------------|-------------|------|-------|--|----------------|------|-------|
|              |          |             |                    | C           | H    | N     |  | C              | H    | N     |
| <b>2.11a</b> | 69       | 169-171     | 185                | 45.79       | 5.11 | 30.10 | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub>   | 45.54          | 4.91 | 30.35 |
| <b>2.11b</b> | 88       | 103-105     | 163                | 59.38       | 6.01 | 34.31 | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>    | 59.24          | 6.21 | 34.54 |
| <b>2.11c</b> | 53       | 88-90       | 225                | 69.41       | 5.21 | 25.18 | C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>   | 69.62          | 5.39 | 24.98 |
| <b>2.11d</b> | 79       | олія        | 189                | 63.64       | 6.60 | 29.86 | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>   | 63.81          | 6.43 | 29.77 |
| <b>2.11e</b> | 52       | олія        | 234                | 61.98       | 8.31 | 29.81 | C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>   | 61.77          | 8.21 | 30.02 |
| <b>2.11f</b> | 61       | 173-175     | 199                | 48.54       | 5.45 | 28.01 | C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>  | 48.37          | 5.58 | 28.20 |
| <b>2.11g</b> | 58       | 101-103     | 189                | 64.01       | 6.30 | 29.69 | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>   | 63.81          | 6.43 | 29.77 |
| <b>2.11h</b> | 70       | 86-88       | 205                | 59.07       | 6.05 | 27.26 | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O | 58.81          | 5.92 | 27.43 |
| <b>2.11i</b> | 81       | 65-67       | 163                | 59.47       | 6.19 | 34.37 | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> IN <sub>4</sub>   | 59.24          | 6.21 | 34.54 |
| <b>2.11j</b> | 87       | 110-115     | 203                | 65.54       | 7.15 | 27.81 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>   | 65.32          | 6.98 | 27.70 |
| <b>2.11k</b> | 73       | 75-77       | 219                | 60.79       | 6.57 | 25.52 | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O | 60.53          | 6.47 | 25.67 |

Таблица 2.5. ЯМР  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$  спектри сполук **2.11a-k** [68].

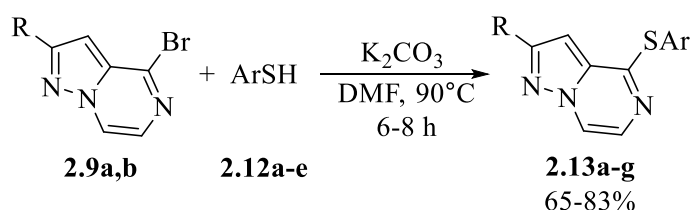
| Сполука      | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)  | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц) |
|--------------|---|---|
| <b>2.11a</b> | 3.17 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.19 д (1H, $J = 5.0$ , H-7), 7.78 д (1H, $J = 1.6$ , H-3), 8.09-8.14 м (2H, H-2, H-6), 10.89 уш. с (1H, NH)   | 30.0; 101.6; 114.8; 115.8; 127.1; 142.5; 147.8                              |
| <b>2.11b</b> | 1.20 т (3H, $J = 7.2$ , CH <sub>3</sub> ), 3.42-3.50 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.00 д (1H, $J = 1.0$ , H-3), 7.24 д (1H, $J = 4.4$ , H-7), 7.74 уш. с (1H, NH), 7.84-7.90 м (2H, H-2, H-6)  | 14.9; 35.5; 98.7; 112.7; 112.8; 127.8; 140.2; 150.6                         |
| <b>2.11c</b> | 4.69 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.05 д (1H, $J = 1.4$ , H-3), 7.19-7.27 м (2H, H-7, H <sub>аром</sub> ), 7.28-7.38 м (4H, H <sub>аром</sub> ), 7.87-7.94 м (2H, H-2, H-6), 8.19 уш. с (1H, NH)   | 43.7; 98.3; 113.1; 127.2; 127.7; 127.8; 128.4; 128.7; 140.2; 140.3; 150.7   |
| <b>2.11d</b> | 0.19-0.29 м (2H, 2CH), 0.39-0.49 м (2H, 2CH), 1.09-1.18 м (1H, CH), 3.32-3.36 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.02 д (1H, $J = 1.2$ , H-3), 7.25 д (1H, $J = 4.5$ , H-7), 7.64 уш. с (1H, NH), 7.82-7.90 м (2H, H-2, H-6)   | 4.0; 11.1; 42.3; 98.3; 112.7; 127.8; 128.4; 139.9; 151.1                    |
| <b>2.11e</b> | 0.92 т (6H, $J = 7.0$ , 2CH <sub>3</sub> ), 2.51 к (4H, $J = 7.0$ , 2 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.61 т (2H, $J = 6.0$ , CH <sub>2</sub> ), 3.47-3.54 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.94 д (1H, $J = 1.2$ , H-3), 7.26 д (1H, $J = 4.8$ , H-7), 7.46 уш. с (1H, NH), 7.83-7.90 м (2H, H-2, H-6) | 12.2; 39.1; 47.3; 51.8; 97.8; 112.5; 127.8; 128.4; 140.0; 151.1             |

Таблица 2.5. (продовження)

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| <b>2.11f</b> | 3.56 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ), 7.20 д (1H, $J = 5.5$ , H-7), 7.61 д (1H, $J = 2.0$ , H-3), 8.15 д (1H, $J = 5.5$ , H-6), 8.20 д (1H, $J = 2.0$ , H-2)  | 43.2; 109.4; 114.9; 116.9; 126.8; 142.3; 148.8            |
| <b>2.11g</b> | 1.93-2.00 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3.71-3.79 м (4H, 2CH <sub>2</sub> N), 6.99 д (1H, $J = 1.0$ , H-3), 7.26 д (1H, $J = 4.0$ , H-7), 7.86-7.94 м (2H, H-2, H-6)                                       | 25.4; 48.6; 100.7; 112.4; 127.8; 128.8; 139.7; 150.6      |
| <b>2.11h</b> | 3.66 т (4H, $J = 5.0$ , 2CH <sub>2</sub> N), 3.74 т (4H, $J = 5.0$ , 2CH <sub>2</sub> O), 6.99 с (1H, H-3), 7.39 д (1H, $J = 4.5$ , H-7), 7.99 с (1H, H-2), 8.13 д (1H, $J = 4.5$ , H-6)                | 47.6; 66.5; 100.7; 115.3; 127.4; 128.1; 140.5; 152.9      |
| <b>2.11i</b> | 2.34 с (3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 2.91 д (3H, $J = 5.0$ , NCH <sub>3</sub> ), 6.67 с (1H, H-3), 7.19 д (1H, $J = 4.5$ , H-7), 7.55 уш. с (1H, NH), 7.75 д (1H, $J = 4.5$ , H-6)                          | 14.0; 27.8; 97.1; 112.3; 127.5; 128.5; 148.9; 151.0       |
| <b>2.11j</b> | 1.91-1.98 м (2H, 2CH <sub>2</sub> ), 2,35 с (3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.67-3.75 м (2H, 2CH <sub>2</sub> N), 6.75 д (1H, $J = 1.2$ , H-3), 7.18 д (1H, $J = 4.8$ , H-7), 7.75 д (1H, $J = 4.8$ , H-6)    | 13.8; 25.5; 48.6; 99.8; 112.2; 128.0; 128.6; 148.6; 150.2 |
| <b>2.11k</b> | 2.38 с (3H, 2-CH <sub>3</sub> ), 3.62 т (4H, $J = 5.2$ , 2CH <sub>2</sub> N), 3.73 т (4H, $J = 5.2$ , 2CH <sub>2</sub> O), 6.78 с (1H, H-3), 7.33 д (1H, $J = 4.4$ , H-7), 8.03 д (1H, $J = 4.4$ , H-6) | 13.9; 47.6; 66.6; 99.6; 115.1; 126.7; 128.7; 149.5; 152.1 |

## 2.2.2. Синтез та протимікробна дія 4-арилтіо- та 4-алкілтіофункціоналізованих піразоло[1,5-*a*]піразинів

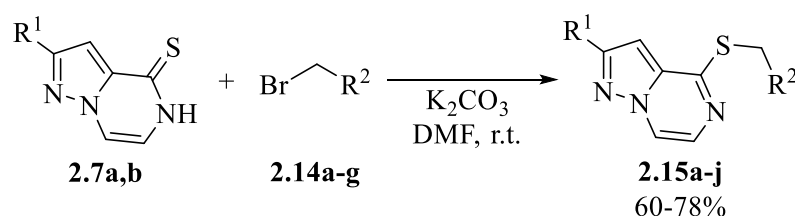
Підхід, який базується на біоструктурній модифікації піразоло[1,5-*a*]піразинового скафолда виявився ефективним для конструювання низки 4-тіозаміщених похідних та їх конденсованих аналогів, як потенційних агентів для лікування неврологічних, психіатричних [3] та протизапальних [69] захворювань. З метою синтезу нових типів 4-арилтіо- та 4-алкілтіопіразоло[1,5-*a*]піразинів як електрофільні субстрати були використані 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразини **2.9a,b**, а як нуклеофільні субстрати – піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіони **2.7a,b**. Показано, що броміди **2.9a,b** реагують із тіофенолами **2.12a-e** в ДМФА в присутності карбонату калію при 90°C із утворенням 4-арилтіопіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.13a-g** із виходами 65–83% [67] (схема 2.6).



**2.9**: R = H (**a**); R = Me (**b**). **2.12**: Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); Ar = 2-HO(O)CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); Ar = 2-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**). **2.13**: R = H, Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**); R = H, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); R = H, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); R = H, Ar = 2-HO(O)CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); R = H, Ar = 2-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); R = Me, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**); R = Me, Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**).

Схема 2.6

Водночас, алкілювання піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів **2.7a,b** α-бромокетонами **2.14a-d**, бромоецтовою кислотою **2.142e**, етил бромоацетатом **2.14f** та бромоацетонітрилом **2.14g** в системі K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–ДМФА проходить значно легше і вже за кімнатної температури приводить до 4-*S*-метилфункціоналізованих похідних **2.13a-j** із виходами 60–78% [67] (схема 2.7).



**2.7:** R<sup>1</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me (**b**). **2.14:** R<sup>2</sup> = MeC(O) (**a**); R<sup>2</sup> = PhC(O) (**b**); R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O) (**c**); R<sup>2</sup> = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O) (**d**); R<sup>2</sup> = HOC(O) (**e**); R<sup>2</sup> = EtOC(O) (**f**); R<sup>2</sup> = NC (**g**). **2.15:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = MeC(O) (**a**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = PhC(O) (**b**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O) (**c**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O) (**d**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = HOC(O) (**e**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = EtOC(O) (**f**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = MeC(O) (**g**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = HOC(O) (**h**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = EtOC(O) (**i**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = N≡C (**j**).

Схема 2.7

Будова синтезованих сполук **2.13a-g** підтверджена спектрами ЯМР <sup>1</sup>H в яких, окрім сигналів піразольного та піразинового ядер, наявні сигнали протонів тіоарильних замісників у діапазоні 7.04–8.05 м.ч. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2.15a-j** містяться сигнали екзоциклічних метиленових протонів при 4.11–5.02 м. ч.

Для сполук **2.13a-g** та **2.15a-j** були досліджені [67] протимікробні властивості по відношенню до штамів бактерій *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917 та грибів *Candida tenuis* VKM Y-70 і *Aspergillus niger* VKM F-1119. Для цього була проведена первинна оцінка дії методом дифузії речовин в агар [70] та були визначені ефективні концентрації методом серійних розведень [71]. Антибактеріальну активність 4-арилтіо- та 4-алкілтіопіразоло[1,5-*a*]піразинів щодо бактерій порівнювали з відомим антибактеріальним препаратом ванкоміцином, а протигрибкову активність – з протигрибковим препаратом ністатином (контроль).

Результати дослідження показали, що штам грам-негативної бактерії *E. Coli* є нечутливим до дії синтезованих сполук за винятком тіопохідної **2.15c**, для якої при 0.5%-ій концентрації діаметр затримки росту мікроорганізму

складав 15.0 мм (на рівні контролю). Помірно- та малочутливою показала себе бактерія *S. aureus* до дії речовин **2.15d,g,i,j** (d=11.0–15.0 мм) у тій самій концентрації. Також малочутливою була грам-позитивна бактерія *M. luteum* по відношенню до похідних **2.15g,i** (d=10.0 мм). У випадку протигрибкової дії було виявлено, що тест-культура гриба *C. tenuis* є нечутливою до впливу всіх досліджуваних піразолопіразинів. Водночас виявилось, що штам *A. niger* проявляє чутливість на рівні тест-контролю в концентрації 0.5% по відношенню до сполуки **2.15c** (d=20.0 мм). У випадку похідних **2.13d,e** та **2.15e,f,j** було зафіксовано незначний вплив на ріст гриба *A. niger* (d=8.0–10.0 мм) при дослідженні методом дифузії в агар. В решті випадків протимікробна активність не була виявлена (табл. 2.6).

Окрім цього, аналіз одержаних із використанням методу серійних розведень результатів дозволив встановити сполуки з вираженими протибактеріальними та протигрибковими ефектами та їх точні діючі концентрації. Зокрема, сполука **2.13a** проявила активність по відношенню до штаму *S. aureus* у мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) 7.8 мкг/мл (на рівні контролю) та мінімальній бактерицидній концентрації (МБК) 15.6 мкг/мл (нижче за контроль). Піразолопіразин **2.13f** також показав вищий протибактеріальний ефект по відношенню до тест-культур *S. aureus* (МІК=3.9 мкг/мл, МБК=7.8 мкг/мл) та *M. luteum* (МІК=3.9 мкг/мл, МБК=31.2 мкг/мл), ніж препарат порівняння ванкоміцин.

Відзначена при дослідженні методом дифузії сполука **2.15c**, при тестуванні методом серійних розведень показала слабку антибактеріальну активність стосовно *E. coli* (МІК=250.0 мкг/мл, МБК=500.0 мкг/мл), проте високу протигрибкову дію проти тест-культури гриба *A. niger* (МІК=7.8 мкг/мл, МБК=15.6 мкг/мл). Цікаво, що штам *C. tenuis* виявився помірно чутливим тільки до дії тіопохідної **2.13a**. В свою чергу, МІК піразолопіразинів **2.13b**, **2.15a,e,g,i,j** стосовно тест-культур *S. aureus*, *M. luteum*, *C. tenuis* та *A. niger* були в межах 62.5-500 мкг/мл, а сполуки **2.13a,c** проявили активність в концентрації 15.6 мкг/мл по відношенню до штаму бактерії *M. luteum* (табл. 2.7).

**Таблиця 2.6.** Протимікробна активність сполук **2.13d,e** та **2.15c-g,i,j** за методом дифузії речовин в агар\*

| Сполука      | Концентрація,<br>% | Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм |                  |                  |                  |                 |
|--------------|--------------------|---|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|              |                    | <i>E. coli</i>                                    | <i>S. aureus</i> | <i>M. luteum</i> | <i>C. tenuis</i> | <i>A. niger</i> |
| <b>2.13d</b> | 0,5                | 0   | 0                | 0                | 0                | 10,0            |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 7,0             |
| <b>2.13e</b> | 0,5                | 0   | 0                | 0                | 0                | 10,0            |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 7,0             |
| <b>2.15c</b> | 0,5                | 15,0  | 0                | 0                | 0                | <b>20,0</b>     |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15d</b> | 0,5                | 0   | 15,0             | 0                | 0                | 0               |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15e</b> | 0,5                | 0   | 0                | 0                | 0                | 10,0            |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15f</b> | 0,5                | 0   | 0                | 0                | 0                | 8,0             |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15g</b> | 0,5                | 0   | 13,0             | 10,0             | 0                | 0               |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15i</b> | 0,5                | 0   | 15,0             | 10,0             | 0                | 0               |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| <b>2.15j</b> | 0,5                | 0   | 11,0             | 0                | 0                | 10,0            |
|              | 0,1                | 0   | 0                | 0                | 0                | 0               |
| Контроль     | 0,5                | 14,0  | 15,0             | 18,0             | 19,0             | <b>20,0</b>     |

\* наведені сполуки з позитивними результатами

Таблиця 2.7. Протимікробна активність сполук **2.13а-с,е-г** та **2.15а,с,е-г,і,і** за методом серійних розведень\*

| Сполука      | Культура мікроорганізму |                |                  |                |                  |               |                  |                |                 |                |
|--------------|-------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|---------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
|              | <i>E. coli</i>          |                | <i>S. aureus</i> |                | <i>M. luteum</i> |               | <i>C. tenuis</i> |                | <i>A. niger</i> |                |
|              | МІК,<br>мкг/мл          | МБК,<br>мкг/мл | МІК,<br>мкг/мл   | МБК,<br>мкг/мл | МІК<br>мкг/мл    | МБК<br>мкг/мл | МІК,<br>мкг/мл   | МФК,<br>мкг/мл | МІК,<br>мкг/мл  | МФК,<br>мкг/мл |
| <b>2.13а</b> | +                       | +              | <b>7,8</b>       | <b>15,6</b>    | 15,6             | 62,5          | 31,2             | 62,5           | 62,5            | **             |
| <b>2.13b</b> | +                       | +              | +                | +              | 62,5             | **            | +                | +              | +               | +              |
| <b>2.13с</b> | +                       | +              | +                | +              | 15,6             | **            | +                | +              | +               | +              |
| <b>2.13е</b> | +                       | +              | 125,0            | 250,0          | +                | +             | +                | +              | +               | +              |
| <b>2.13f</b> | +                       | +              | <b>3,9</b>       | <b>7,8</b>     | <b>3,9</b>       | <b>31,2</b>   | +                | +              | 500,0           | **             |
| <b>2.13g</b> | +                       | +              | +                | +              | 62,5             | **            | +                | +              | +               | +              |
| <b>2.15а</b> | +                       | +              | 62,5             | 250,0          | 250,0            | 500,0         | +                | +              | 500,0           | **             |
| <b>2.15с</b> | 250,0                   | 500,0          | +                | +              | +                | +             | +                | +              | <b>7,8</b>      | <b>15,6</b>    |
| <b>2.15е</b> | +                       | +              | +                | +              | +                | +             | 500,0            | **             | 250,0           | **             |
| <b>2.15f</b> | +                       | +              | +                | +              | +                | +             | 250,0            | 500,0          | 250,0           | 500,0          |
| <b>2.15g</b> | +                       | +              | 500,0            | +              | +                | +             | 250,0            | 500,0          | 500,0           | **             |
| <b>2.15і</b> | +                       | +              | 62,5             | 125,0          | 62,5             | 125,0         | 125,0            | **             | 250,0           | 500,0          |
| <b>2.15і</b> | +                       | +              | 250,0            | 500,0          | 125,0            | 250,0         | 31,2             | 125,0          | 62,5            | 250,0          |
| Контроль     | 3.9                     | 31.2           | <b>7.8</b>       | <b>31.2</b>    | <b>7.8</b>       | <b>31.2</b>   | 15.6             | 31.2           | <b>3.9</b>      | <b>31.2</b>    |

\* наведені сполуки з позитивними результатами

«+» - в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму)

«\*\*» - в досліджуваних концентраціях показників біоцидного ефекту не встановлено



Отримані результати дозволяють зробити висновок, що введення в структуру 4-S-заміщених піразолопіразинів *para*-фторофенільного (сполука **2.13a**) або *para*-хлорофенільного (сполука **2.13f**) замісників приводить до відчутного посилення антибактеріальної дії щодо тест-культур *S. aureus* та *M. luteum*. В той же час, протигрибковий ефект стосовно *C. tenuis* та *A. niger* характерний тільки при наявності фторозаміщеного фрагмента у випадку сполуки **2.13a**.

Окрім цього, поява метиленкарбофункціоналізованої групи біля атома сірки у ряду піразолопіразинів **2.15a-j** в основному викликала незначний протибактеріальний ефект. Проте наявність фенацильних замісників значно знижувала активність сполук до мінімальної антибактеріальної дії або росту мікроорганізмів у досліджуваних концентраціях, за винятком похідної **2.15c** із *para*-фторофенацильним фрагментом, яка проявляє помітну протигрибкову дію по відношенню до *A. niger*.

**Таблиця 2.8.** Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.13а-г** та **2.15а-ї**.

| Сполука      | Вихід, % | Т.топл., °С | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Формула   | Розраховано, % |      |       |
|--------------|----------|-------------|--------------------|-------------|------|-------|---|----------------|------|-------|
|              |          |             |                    | С           | Н    | N     |   | С              | Н    | N     |
| <b>2.13а</b> | 82       | 103-104     | 246                | 58.56       | 3.49 | 17.08 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> FN <sub>3</sub> S                | 58.76          | 3.29 | 17.13 |
| <b>2.13б</b> | 83       | 126-127     | 262                | 55.17       | 2.98 | 16.15 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> S               | 55.07          | 3.08 | 16.06 |
| <b>2.13с</b> | 79       | 107-108     | 258                | 60.78       | 4.41 | 16.41 | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS               | 60.68          | 4.31 | 16.33 |
| <b>2.13д</b> | 68       | 203-205     | 272                | 57.35       | 3.44 | 15.28 | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S  | 57.55          | 3.34 | 15.49 |
| <b>2.13е</b> | 75       | 98-99       | 253                | 61.79       | 3.15 | 22.16 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S                 | 61.89          | 3.20 | 22.21 |
| <b>2.13ф</b> | 65       | 119-120     | 276                | 56.52       | 3.55 | 15.35 | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> S              | 56.62          | 3.66 | 15.24 |
| <b>2.13г</b> | 69       | 101-102     | 272                | 61.87       | 4.93 | 15.53 | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS               | 61.97          | 4.83 | 15.49 |
| <b>2.15а</b> | 62       | 72-73       | 208                | 52.20       | 4.49 | 20.36 | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS                 | 52.16          | 4.38 | 20.28 |
| <b>2.15б</b> | 77       | 113-114     | 270                | 62.34       | 4.22 | 15.71 | C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS               | 62.44          | 4.12 | 15.60 |
| <b>2.15с</b> | 67       | 143-144     | 288                | 58.73       | 3.45 | 14.55 | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub> OS              | 58.53          | 3.51 | 14.63 |
| <b>2.15д</b> | 60       | 149-150     | 348                | 48.39       | 2.98 | 12.14 | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> OS             | 48.29          | 2.89 | 12.07 |
| <b>2.15е</b> | 72       | 183-184     | 210                | 45.76       | 3.28 | 20.10 | C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S   | 45.93          | 3.37 | 20.08 |
| <b>2.15ф</b> | 78       | 79-80       | 238                | 50.42       | 4.59 | 17.84 | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 50.62          | 4.67 | 17.71 |
| <b>2.15г</b> | 64       | 67-68       | 222                | 54.30       | 5.13 | 18.89 | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS               | 54.28          | 5.01 | 18.99 |
| <b>2.15г</b> | 72       | 178-179     | 224                | 48.32       | 4.15 | 18.93 | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S   | 48.42          | 4.06 | 18.82 |
| <b>2.15і</b> | 70       | 69-70       | 252                | 52.57       | 5.32 | 16.65 | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 52.57          | 5.21 | 16.72 |
| <b>2.15ї</b> | 67       | 119-120     | 205                | 52.89       | 3.86 | 27.55 | C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S                  | 52.92          | 3.95 | 27.43 |

**Таблиця 2.9.** ЯМР  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$  спектри сполук **2.13а-г** та **2.15а-й**.

| Сполука        | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)   | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)   |
|----------------|--|---|
| <b>2.13а</b>   | 6.88 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.36 т (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 6.8$ ); 7.64 д (1H, H-7, $J = 4.0$ ); 7.68 т (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 6.8$ ); 8.15 д (1H, H-2, $J = 1.0$ ); 8.57 д (1H, H-6, $J = 4.0$ )   | 98.9; 117.1 д ( $2C_{\text{аром}}$ , $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$ ); 120.2; 123.0; 128.8; 132.9; 138.3 д ( $2C_{\text{аром}}$ , $^3J_{\text{C-F}} = 8.7$ ); 142.4; 153.1; 163.4 д ( $C_{\text{аром}}$ , $^1J_{\text{C-F}} = 278.7$ ) |
| <b>2.13б</b>   | 6.89 д (1H, H-3, $J = 1.2$ ); 7.55 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.5$ ); 7.60–7.69 м (3H, H-6+H <sub>аром</sub> ); 8.16 д (1H, H-2, $J = 1.2$ ); 8.60 д (1H, H-6, $J = 5.5$ )  | 98.9; 120.3; 126.5; 128.8; 130.0; 133.1; 135.1; 137.3; 142.5; 152.6   |
| <b>2.13с</b>   | 3.82 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 6.81 д (1H, H-3, $J = 1.6$ ); 7.05 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 9.0$ ); 7.54 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 9.0$ ); 7.62 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ); 8.13 д (1H, H-2, $J = 1.6$ ); 8.55 д (1H, H-6, $J = 4.5$ )   | 55.9; 98.8; 115.6; 117.6; 119.9; 128.8; 132.9; 137.8; 142.3; 154.1; 161.1   |
| <b>2.13д*</b>  | 6.78 д (1H, H-3, $J = 1.6$ ); 7.43–7.57 м (3H, H <sub>аром</sub> ); 7.72 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ); 7.92 д (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.0$ ); 8.13 д (1H, H-2, $J = 1.0$ ); 8.64 д (1H, H-6, $J = 4.5$ ); 13.24 уш.с. (1H, C(O)OH)  | 99.2; 120.8; 128.8; 129.0; 130.3; 130.9; 132.3; 134.1; 134.4; 135.0; 142.5; 152.5; 167.9  |
| <b>2.13е**</b> | 7.00 д (1H, H-3, $J = 1.6$ ); 7.66 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ); 7.72 т (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 7.81 т (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 7.89 д (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 8.05 д (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 8.20 д (1H, H-2, $J = 1.6$ ); 8.63 д (1H, H-6, $J = 4.5$ ) | 99.0; 117.4; 119.1; 120.6; 128.7; 130.7; 131.2; 133.1; 134.5; 134.9; 137.5; 142.6; 151.5  |

**Таблица 2.9.** (продовження)

|               |   |  |
|---------------|---|--|
| <b>2.13f</b>  | 2.44 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 6.68 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.51–7.75 м (5H, H-7+H <sub>аром</sub> );<br>8.48 д (1H, H-6, $J = 4.0$ )  | 14.0; 98.1; 119.7; 126.9; 128.3; 129.8; 134.0; 135.4;<br>136.7; 151.3; 152.0   |
| <b>2.13g</b>  | 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.81 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 6.60 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.04 д (2H,<br>H <sub>аром</sub> , $J = 9.2$ ); 7.49–7.57 м (3H, H-7+H <sub>аром</sub> ); 8.42 д (1H, H-6, $J = 4.4$ )   | 14.0; 55.8; 97.7; 115.5; 117.6; 119.4; 128.1; 133.8; 137.6;<br>151.5; 151.3; 160.9   |
| <b>2.15a*</b> | 2.28 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.29 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.94 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.69 д (1H, H-<br>7, $J = 4.8$ ); 8.11 д (1H, H-2, $J = 1.0$ ); 8.51 д (1H, H-6, $J = 4.8$ )  | 29.3; 39.9; 98.9; 119.3; 128.4; 133.2; 142.3; 152.6; 202.3   |
| <b>2.15b*</b> | 5.02 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.98 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.56 т (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 7.63 д<br>(1H, H-7, $J = 4.0$ ); 7.68 т (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.0$ ); 8.07 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.5$ ); 8.13<br>д (1H, H-2, $J = 1.0$ ); 8.50 д (1H, H-6, $J = 4.0$ )                                    | 37.5; 98.8; 119.4; 128.5; 128.8; 129.3; 133.1; 134.0;<br>136.2; 142.2; 152.5; 193.5  |
| <b>2.15c*</b> | 5.0 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.97 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.38 т (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.4$ ); 7.62 д<br>(1H, H-7, $J = 4.8$ ); 8.05–8.24 м (3H, H-2+H <sub>аром</sub> ); 8.49 д (1H, H-6, $J = 4.8$ )  | 37.3; 98.7; 116.5; 119.1; 128.3; 131.7; 133.0; 133.2;<br>142.3; 152.5; 165.7 д (C <sub>аром</sub> , $^1J_{C-F} = 251.2$ ); 192.3 |
| <b>2.15d*</b> | 5.0 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.99 д (1H, H-3, $J = 1.5$ ); 7.54 т (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.0$ ); 7.62 д<br>(1H, H-7, $J = 4.5$ ); 7.89 д (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.0$ ); 8.07 д (1H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.0$ );<br>8.14 д (1H, H-2, $J = 1.5$ );<br>8.21 с (1H, H <sub>аром</sub> ); 8.51 д (1H, H-6, $J = 4.5$ ) | 37.3; 98.7; 119.6; 122.6; 127.6; 128.4; 131.1; 131.6;<br>133.1; 136.5; 142.1; 152.3; 192.7                                       |
| <b>2.15e*</b> | 4.13 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.92 д (1H, H-3, $J = 2.0$ ); 7.72 д (1H, H-7, $J = 4.8$ ); 8.11 д<br>(1H, H-2, $J = 2.0$ ); 8.52 д (1H, H-6, $J = 4.8$ )  | 31.8; 98.6; 119.4; 128.6; 133.2; 142.1; 152.6; 170.1   |

Таблица 2.9. (продовження)

|                |   |  |
|----------------|---|--|
| <b>2.15f*</b>  | 1.17 т (3H, CH <sub>3</sub> , $J = 7.0$ ); 4.13 к (2H, OCH <sub>2</sub> , $J = 7.0$ ); 4.20 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.93 д (1H, H-3, $J = 1.0$ ); 7.71 д (1H, H-7, $J = 4.8$ ); 8.12 д (1H, H-2, $J = 1.0$ ); 8.53 д (1H, H-6, $J = 4.8$ )      | 14.3; 31.6; 61.6; 98.5; 119.4; 128.6; 133.1; 142.2; 152.3; 168.8       |
| <b>2.15g*</b>  | 2.28 с (3H, C(O)CH <sub>3</sub> ); 2.41 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.27 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.68 с (1H, H-3); 7.61 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ); 8.39 д (1H, H-6, $J = 4.5$ )   | 13.7; 29.4; 39.8; 97.8; 119.0; 128.0; 133.9; 151.4; 151.7; 202.3       |
| <b>2.15h*</b>  | 2.41 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.11 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.67 с (1H, H-3); 7.65 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ); 8.39 д (1H, H-6, $J = 4.5$ )  | 13.9; 31.7; 97.4; 118.9; 127.8; 133.9; 151.3; 151.7; 170.0             |
| <b>2.15i*</b>  | 1.17 т (3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7.0$ ); 2.41 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.12 к (2H, OCH <sub>2</sub> , $J = 7.0$ ); 4.17 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.68 с (1H, H-3); 7.63 д (1H, H-7, $J = 4.4$ ); 8.39 д (1H, H-6, $J = 4.4$ ) | 13.9; 14.3; 31.6; 61.6; 97.7; 119.1; 127.9; 133.9; 151.0; 151.8; 168.9 |
| <b>2.15j**</b> | 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4.41 с (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.70 с (1H, H-3); 7.78 д (1H, H-7, $J = 5.0$ ); 8.50 д (1H, H-6, $J = 5.0$ )  | 13.9; 14.9; 97.5; 118.1; 119.7; 127.7; 135.6; 148.9; 152.1             |

\* ІЧ-спектр, KBr,  $\nu_{C=O}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 1718 (**2.13d**); 1731 (**2.15a**); 1733 (**2.15b**); 1729 (**2.15c**); 1730 (**2.15d**); 1737 (**2.15e**); 1739 (**2.15f**); 1731 (**2.15g**); 1738 (**2.15h**); 1739 (**2.15i**)

\*\* ІЧ-спектр, KBr,  $\nu_{C=N}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 2247 (**2.13e**); 2243 (**2.15j**)

### 2.2.3. Синтез 4-арил(гетарил)піразоло[1,5-*a*]піразинів

Pd-Каталізоване крос-сполучення Сузукі-Міяури, вперше описане в 1981 р. [72], є одним із найпотужніших інструментів синтезу поліолефінів, стиролів, заміщених діарилів, та їх аналогів, в тому числі і гетероциклічних [73–76]. До гетероциклічних систем, для яких в останні десятиліття досліджується ця реакція в ролі ефективного варіанту конструювання фармакологічно важливих речовин, належить піразин та його конденсовані аналоги. Відомо, що синтезовані з допомогою такого крос-сполучення арилзаміщені піразини можуть бути корисними при лікуванні захворювань легень [77], діабету [78], а також виступати в ролі інгібітора еластази нейтрофілів людини [79]. При цьому деякі із обмеженого числа синтезованих 4-гетарилпіразоло[1,5-*a*]піразинів, які отримані з допомогою такого каплінгу, наприклад 4-піразоліпіразоло[1,5-*a*]піразини, проявляють властивості інгібіторів Янус-кінази [7], в силу чого є потенційними засобами для лікування аутоімунних і гематологічних захворювань та запальних процесів.

Із врахуванням вираженої активності в реакції Сузукі-Міяура бромозаміщених ароматичних і гетероароматичних субстратів, нам видавалося доцільним опробувати в такому типі перетворень 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразини **2.9a-d** [66]. Вибір останніх замість 4-хлоропохідних обумовлений низькою активністю таких похідних, про що свідчать досить жорсткі умови проходження подібних реакцій [80] навіть найбільш реакційноздатного етил 4-хлор-6-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-2-карбоксилату. Оскільки такого типу реакції залежать від впливу значної кількості факторів, її умови були оптимізовані на прикладі модельної взаємодії 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.9a** із фенілбороновою кислотою **2.16a** (схема 2.8).

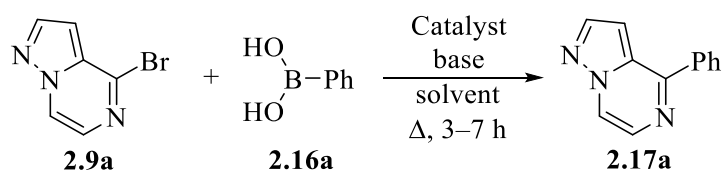


Схема 2.8

З урахуванням того, що вирішальну роль в даній реакції відіграють паладієві каталізатори, був проведений скринінг їх чотирьох найбільш поширених представників: тетракіс(трифенілфосфін)паладію  $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ , дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію  $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2]$ , трис(добензиліденацетон)дипаладію  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , дихлориду  $[1,1'$ -біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію  $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2] \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Експерименти проводили в системах киплячих розчинників THF–H<sub>2</sub>O [7] і MeCN–H<sub>2</sub>O [81], які раніше були успішно використані при арилюванні галогеноазолопіразинів. Як основи застосовували Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Вміст продукту в реакційній суміші визначали методами спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H і мас-спектрометрії.

Встановлено, що використання 0.05 мольних еквівалента кожного з каталізаторів і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> як основи в системі THF–H<sub>2</sub>O (5:1) приводить до низького або посереднього вмісту в реакційній суміші 4-фенілпохідної **2.9a** (досліди 1–4). З іншого боку, при застосуванні як каталізатора Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в суміші MeCN–H<sub>2</sub>O (9:1) і за присутності Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> спостерігається збільшення вмісту продукту до 86–88% (досліди 5, 6). Використання для всіх каталізаторів Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> як основи в суміші MeCN–H<sub>2</sub>O (9:1) дозволяє суттєво збільшити ступінь конверсії реагентів (досліди 7–10). При цьому найбільш ефективним виявився Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, у разі якого вміст сполуки **2.17a** досягає 94%. Зменшення часу реакції з 5 до 3 год (дослід 11) або зменшення кількості каталізатора до 0.02 мольних еквівалента (дослід 12) приводить до зниження вмісту цільового продукту більш ніж на 10% (табл. 2.10).

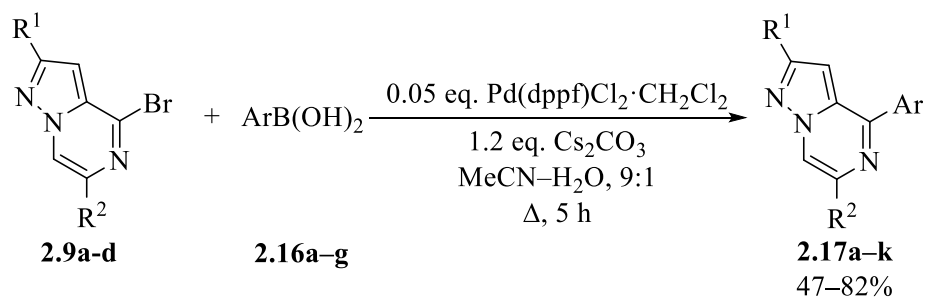
**Таблиця 2.10.** Оптимізація умов реакції 4-бромпіразоло[1,5-*a*]піразину **2.9a** з фенілбороною кислотою **2.16a**

| Дослід | Каталізатор<br>(екв.)  | Основа<br>(екв.)                      | Розчинник*<br>(об'ємне співвідношення) | Час,<br>год | Конверсія сполуки<br><b>2.9a</b> , % | Вміст<br>сполуки <b>2.17a</b> , % |
|--------|--|---------------------------------------|--|-------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05)  | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)   | THF–H <sub>2</sub> O, 5:1              | 5           | 61                                   | 29                                |
| 2      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05)  | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)   | THF–H <sub>2</sub> O, 5:1              | 5           | 63                                   | 46                                |
| 3      | Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)   | THF–H <sub>2</sub> O, 5:1              | 7           | 62                                   | 48                                |
| 4      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                            | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | THF–H <sub>2</sub> O, 5:1              | 7           | 76                                   | 54                                |
| 5      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                            | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 5           | 93                                   | 86                                |
| 6      | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                            | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)  | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 5           | 95                                   | 88                                |
| 7      | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05)  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 7           | 94                                   | 73                                |
| 8      | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05)  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 7           | 92                                   | 76                                |
| 9      | Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                                  | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 7           | 96                                   | 85                                |
| 10     | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                            | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 5           | 100                                  | 94                                |
| 11     | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05)                            | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 3           | 97                                   | 81                                |
| 12     | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02)                            | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2) | MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1             | 5           | 98                                   | 83                                |

\* Експерименти проводилися в киплячих розчинниках.



Знайдені в досліді 10 оптимальні умови були використані для реакції крос-сполучення 4-бромпохідних **2.9a–d** з арилбороновими кислотами **2.16a–g**. В результаті був синтезований ряд нових 4-арил(гетарил)піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.17a–k**, препаративні виходи яких коливаються в межах 47–82% [66] (схема 2.9).



**2.9:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (**b**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**c**); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me (**d**); **2.16:** Ar = Ph (**a**); Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); Ar = 4-Py (**d**); Ar = фуран-3-іл (**e**); Ar = тіофен-3-іл (**f**); Ar = (4-CF<sub>3</sub>)тіофен-3-іл (**g**); **2.17:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph (**a**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-Py (**d**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph (**e**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Ar = фуран-3-іл (**h**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Ar = тіофен-3-іл (**i**); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me, Ar = тіофен-3-іл (**j**); R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me, Ar = (4-CF<sub>3</sub>)тіофен-3-іл (**k**).

Схема 2.9

Склад та структура сполук **2.17a–k** надійно доведені методами хроматомас-спектрометрії та ЯМР <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) спектроскопії. Зокрема, у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, окрім сигналів піразолопіразинового ядра, спостерігається поява сигналів ароматичних (7.35–8.39 м.ч., сполуки **2.11a-c,e-g**) або гетероароматичних (7.67–8.80 м.ч., сполуки **2.11d,h-k**) протонів.

**Таблиця 2.11.** Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.17a-k**.

| Сполука      | Вихід, % | Т.топл., °C | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Формула  | Розраховано, % |      |       |
|--------------|----------|-------------|--------------------|-------------|------|-------|--|----------------|------|-------|
|              |          |             |                    | C           | H    | N     |  | C              | H    | N     |
| <b>2.17a</b> | 82       | 123–125     | 196                | 73.62       | 4.79 | 21.59 | C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>                                  | 73.83          | 4.65 | 21.52 |
| <b>2.17b</b> | 67       | 123–124     | 210                | 74.49       | 5.18 | 20.33 | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>                                 | 74.62          | 5.30 | 20.08 |
| <b>2.17c</b> | 62       | 154–156     | 241                | 60.22       | 3.51 | 23.13 | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                   | 60.00          | 3.36 | 23.32 |
| <b>2.17d</b> | 56       | 117–118     | 197                | 67.52       | 4.16 | 28.32 | C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>                                  | 67.34          | 4.11 | 28.55 |
| <b>2.17e</b> | 76       | 167–169     | 210                | 74.85       | 5.39 | 19.76 | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>                                 | 74.62          | 5.30 | 20.08 |
| <b>2.17f</b> | 71       | 164–165     | 224                | 75.11       | 5.74 | 19.15 | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>                                 | 75.31          | 5.87 | 18.82 |
| <b>2.17g</b> | 65       | 170–172     | 255                | 61.28       | 4.11 | 22.21 | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>                  | 61.41          | 3.96 | 22.04 |
| <b>2.17h</b> | 75       | 99–100      | 262                | 73.78       | 4.37 | 15.91 | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O                               | 73.55          | 4.24 | 16.08 |
| <b>2.17i</b> | 78       | 112–113     | 278                | 69.52       | 4.13 | 15.32 | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S                               | 69.29          | 4.00 | 15.15 |
| <b>2.17j</b> | 55       | 158–160     | 274                | 56.91       | 3.92 | 15.19 | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S                | 57.13          | 4.06 | 15.37 |
| <b>2.17k</b> | 47       | 144–145     | 328                | 49.09       | 2.82 | 12.12 | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 49.27          | 2.95 | 12.31 |

**Таблиця 2.12.** ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$  спектри сполук **2.15а-к**.

| Сполука      | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)   | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц) |
|--------------|--|---|
| <b>2.17а</b> | 7.14 д (1H, H-3, $J = 1.6$ ); 7.51–7.59 м (3H, H <sub>аром</sub> ); 7.96–8.13 м (3H, H <sub>аром</sub> , H-6); 8.22 д (1H, H-2, $J = 1.6$ ); 8.77 д (1H, H-7, $J = 4.5$ )  | 100.3; 121.5; 128.6; 129.3; 129.4; 130.7; 133.8; 137.3; 142.9; 152.5        |
| <b>2.17б</b> | 2.40 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.14 д (1H, H-3, $J = 1.2$ ); 7.37 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 7.0$ ); 7.91–8.03 м (3H, H <sub>аром</sub> , H-6); 8.21 д (1H, H-2, $J = 1.2$ ); 8.73 д (1H, H-7, $J = 4.2$ )        | 21.5; 100.4; 121.3; 128.5; 129.4; 129.9; 133.9; 134.7; 140.6; 142.8; 152.5  |
| <b>2.17с</b> | 7.22 д (1H, H-3, $J = 1.2$ ); 8.08 д (1H, H-6, $J = 4.2$ ); 8.27 д (1H, H-2, $J = 1.2$ ); 8.32 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.4$ ); 8.39 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.4$ ); 8.82 д (1H, H-7, $J = 4.2$ )       | 100.3; 122.5; 124.4; 129.5; 130.0; 133.8; 142.9; 143.4; 148.6; 150.1        |
| <b>2.17д</b> | 7.28 д (1H, H-3, $J = 2.0$ ); 8.02 д (2H, H <sub>піридин</sub> , $J = 6.4$ ); 8.09 д (1H, H-6, $J = 4.8$ ); 8.29 д (1H, H-2, $J = 2.0$ ); 8.80 д (2H, H <sub>піридин</sub> , $J = 6.4$ ); 8.89 д (1H, H-7, $J = 4.8$ ) | 100.0; 122.6; 122.7; 129.4; 133.8; 143.2; 144.1; 150.1; 150.9               |
| <b>2.17е</b> | 2.47 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 6.95 с (1H, H-3); 7.49–7.62 м (3H, H <sub>аром</sub> ); 7.94 д (1H, H-6, $J = 4.4$ ); 8.04 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 6.8$ ); 8.64 д (1H, H-7, $J = 4.4$ )                         | 13.9; 99.3; 120.9; 128.2; 128.6; 129.3; 130.6; 134.7; 137.5; 151.3; 152.3   |

Таблиця 2.12. (продовження)

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| <b>2.17f</b>  | 2.38 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 2.45 с (3H, 2-CH <sub>3</sub> ); 6.91 с (1H, H-3); 7.35 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 6.8$ ); 7.82–7.97 м (3H, H <sub>аром</sub> , H-6); 8.59 д (1H, H-7, $J = 4.2$ )   | 14.0; 21.4; 99.1; 120.7; 128.3; 128.6; 129.9; 134.6; 134.8; 140.4; 151.3; 152.2   |
| <b>2.17g</b>  | 2.47 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.01 с (1H, H-3); 8.00 д (1H, H-6, $J = 4.5$ ); 8.28 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.5$ ); 8.36 д (2H, H <sub>аром</sub> , $J = 8.5$ ); 8.73 д (1H, H-7, $J = 4.5$ )  | 13.8; 99.2; 122.0; 124.2; 128.8; 129.7; 134.7; 143.2; 148.6; 148.9; 153.0   |
| <b>2.17h</b>  | 7.24 с (1H, H-3); 7.42 т (1H, H <sub>феніл</sub> , $J = 7.0$ ); 7.51 т (2H, H <sub>феніл</sub> , $J = 7.5$ ); 7.85 с (1H, H <sub>фуран</sub> ); 7.89–7.97 м (2H, H <sub>фуран</sub> , H-6); 8.15 д (2H, H <sub>феніл</sub> , $J = 7.2$ ); 8.69 с (1H, H <sub>фуран</sub> ); 8.89 д (1H, H-7, $J = 4.5$ ) | 96.7; 109.8; 120.8; 124.6; 126.8; 129.3; 129.4; 129.5; 132.4; 134.4; 144.7; 144.9; 145.6; 153.4   |
| <b>2.17i</b>  | 7.38–7.55 м (3H, H <sub>феніл</sub> ); 7.77 с (1H, H-3); 7.86–7.99 м (3H, H <sub>тіофен</sub> , H-6); 8.15 д (2H, H <sub>феніл</sub> , $J = 7.2$ ); 8.65 с (1H, H <sub>тіофен</sub> ); 8.76 д (1H, H-7, $J = 4.5$ )  | 97.0; 121.0; 126.8; 127.3; 127.9; 128.3; 128.7; 129.2; 129.4; 132.4; 134.8; 139.2; 147.4; 153.6   |
| <b>2.17j*</b> | 2.48 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.91 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.67–7.75 м (2H, H-3, H <sub>тіофен</sub> ); 8.84 д (1H, H <sub>тіофен</sub> , $J = 4.4$ ); 8.56 с (1H, H <sub>тіофен</sub> ); 8.63 с (1H, H-7)   | 20.9; 52.7; 102.5; 118.0; 120.6; 127.5; 128.9; 132.5; 138.5; 140.1; 144.3; 147.5; 162.4   |
| <b>2.17k*</b> | 2.49 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.89 с (3H, COOCH <sub>3</sub> ); 7.36 с (1H, H-3); 8.45 с (1H, H <sub>тіофен</sub> ); 8.48 с (1H, H <sub>тіофен</sub> ); 8.74 с (1H, H-7)  | 20.6; 52.5; 102.4; 118.5; 124.6 к (CF <sub>3</sub> , $^1J_{CF} = 270.2$ ); 129.3 к (C <sub>тіофен</sub> , $^2J_{CF} = 35.2$ ); 129.7; 132.6; 133.9; 134.7; 140.1; 144.3; 147.5; 162.3 |

\* ІЧ-спектр, KBr,  $\nu_{C=O}$ , см<sup>-1</sup> : 1718 (**2.17j**); 1716 (**2.17k**).

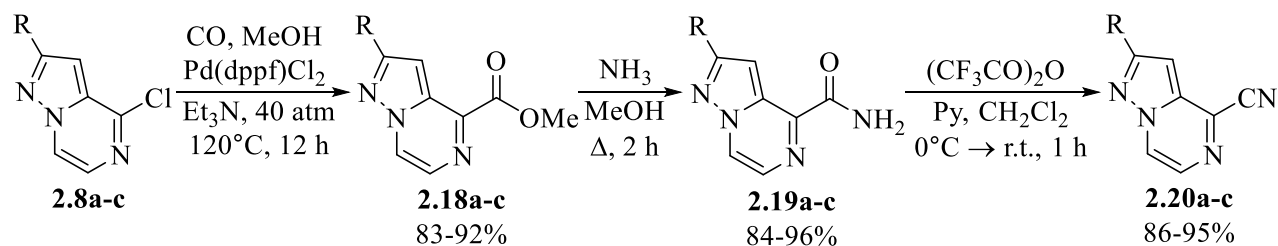
## 2.2.4. Синтез та перетворення метил піразоло[1,5-*a*]піразино-4-карбоксилатів і їх похідних

Функціоналізовані по піразиновому циклу карбоксильним або алкоксикарбонільним фрагментами азіолопіразини належать до перспективних молекулярних темплатів для дизайну біологічно активних речовин. Так, наразі добре досліджені імідазо[1,2-*a*]піразин-8-карбоксилати, які використовують в ролі субстратів для синтезу похідних, що проявляють властивості інгібіторів фосфоноінозид-3-кінази [82], р-38-кінази [83], матричних металопротеаз [84], а також модуляторів сиртуїнів [85]. Ізомерні імідазо[1,5-*a*]піразин-8-карбоксилати запропоновані як прекурсори для отримання відповідних амідів – антагоністів хемокінових рецепторів [86].

Нещодавно автори патенту [49] здійснили синтез першого представника таких піразоло[1,5-*a*]піразинів – етил 2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилату. Отримані на його основі піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксаміди досліджувались в ролі модуляторів інтегрованого стресового шляху, які відіграють важливу роль для лікування запальних, опорно-рухових, метаболічних та онкологічних захворювань [49,87]. В цих патентах наводиться синтез міліграмових кількостей вказаного вище етил карбоксилату карбонілюванням оксидом вуглецю (II) відповідної 4-хлоропохідної в присутності дихлориду [1,4-біс(дифенілфосфін)бутан]паладію (II) [Pd(dppb)Cl<sub>2</sub>] в ампулі під тиском 4 атм.

Нами розроблений спосіб отримання мультиграмових кількостей його аналогів – метил піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилатів **2.18a–c** карбонілюванням 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.8a–c** в автоклаві (40 атм, 120°C, 12 год) з використанням як каталізатора більш дешевого дихлориду [1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен]паладію [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>]·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Синтезовані таким чином з виходами 83–92% карбоксилати **2.18a–c** були послідовно перетворені через відповідні аміди **2.19a–c** в нітрили **2.20a–c** (схема 2.10).

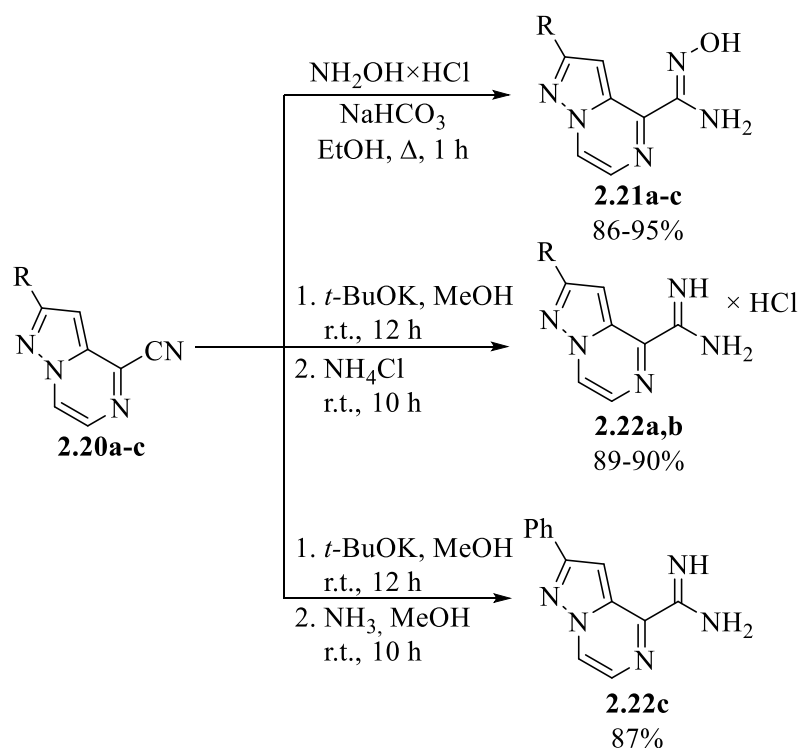
Функціональні групи синтезованих похідних характеризуються наступними смугами поглинання в ІЧ спектрах: **2.18a–c** (1725–1727  $\text{cm}^{-1}$ , C=O), **2.19a–c** (1703–1705  $\text{cm}^{-1}$ , C=O), **2.20a–c** (2256–2261  $\text{cm}^{-1}$ , C≡N).



R = H (**a**), R = Me (**b**), R = Ph (**c**)

Схема 2.10

Враховуючи нещодавні роботи, які свідчать про наявність комплексу біологічних і фармакологічних властивостей в ряду структурно споріднених піразинів, модифікованих 3-(1,2,4-оксадіазолільним) [88–91] і 2-піримідинільним [92–95] циклами, видавалося доцільним використати отримані нітрили **2.20a–c** для синтезу нових 4-гетерилзаміщених похідних. Виявилось, що їх піразолопіразиновий фрагмент практично не знижує реакційної здатності нітрильної групи, яка гладко реагує з гідроксиламіном з утворенням амідоксимів **1.21a–c** з високими виходами. Окрім цього, послідовною обробкою нітрилів **2.20a,b** метанольним розчином *t*-BuOK і  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в м'яких умовах отримані гідрохлориди амідинів **2.22a,b**. Проте у випадку нітрилу **2.20c**, що містить акцепторний фенільний замісник в положенні 3 біциклу, використання як прекурсора аміаку хлориду амонію виявилось неефективним, тому отриманий при дії *t*-BuOK проміжний іміноетер був перетворений у вільний амідин **2.22c** обробкою метанольним розчином аміаку (схема 2.11).

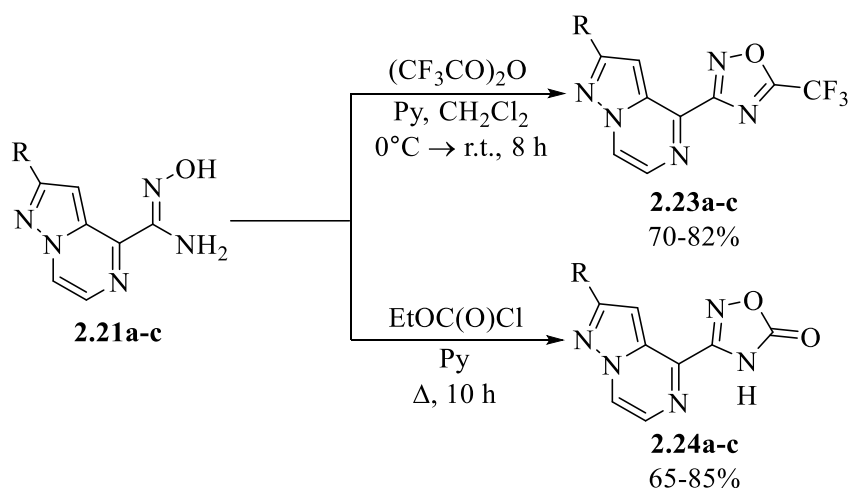


R = H (a), R = Me (b), R = Ph (c)

Схема 2.11

Утворення амідоксимного фрагмента в сполуках **1.21a–c** підтверджується наявністю в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналів груп  $\text{NH}_2$  (5.92–6.00 м.ч.) та  $\text{OH}$  (10.42–10.56 м.ч.). Натомість, протони амідинової функції сполук **1.22a–c** проявляються мультиплетами в діапазоні 9.68–10.03 м.ч..

Синтезовані амідоксими **2.21a–c** та амідини **2.22a–c** – нові бінуклеофільні реагенти, які є зручними для синтезу біоперспективних лінійноз'єднаних гетероциклічних структур. Так, циклоконденсація амідоксимів **2.21a–c** із трифторооцтовим ангідридом в розчині піридину при кімнатній температурі або із етил хлороформіатом впродовж 10 год в киплячому піридині була успішно використана для отримання з високими виходами відповідно 4-[5-(трифторометил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.23a–c** і 3-піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл-1,2,4-оксадіазол-5(4*H*)-онів **2.24a–c** (схема 2.12).



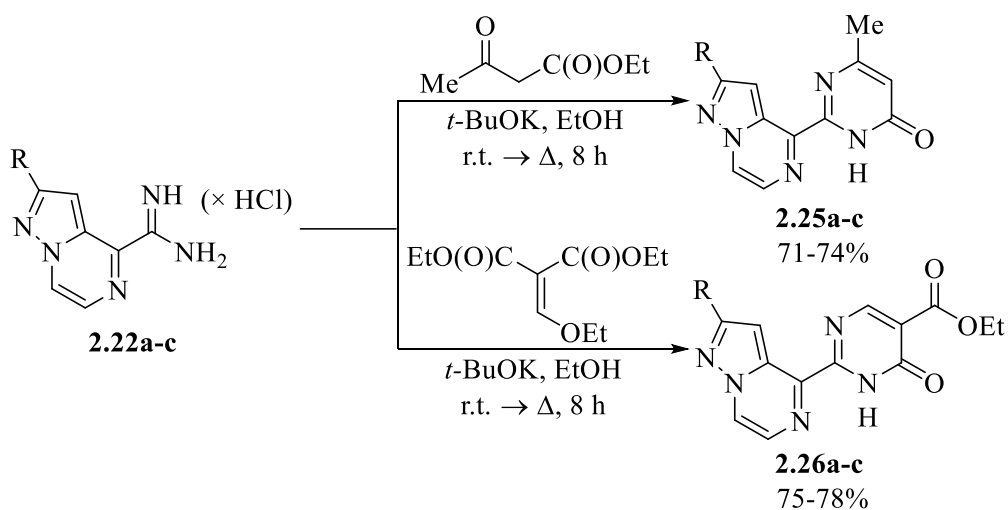
R = H (**a**), R = Me (**b**), R = Ph (**c**)

Схема 2.12

Формування в процесі внутрішньомолекулярної циклоконденсації оксадіазольного циклу сполук **2.23a-c** узгоджується із даними хромато-мас спектрів та спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  із квартетами  $\text{CF}_3$ -групи (113.1–116.3 м.ч.,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$  Гц), сигналами атомів вуглецю оксадіазольного циклу C-3 (167.1–167.2 м.ч.) і квартетами сигналів C-5 (165.7–165.9 м.ч.,  $^2J_{\text{C-F}} = 45.2$  Гц). Структура сполук **2.24a-c** підтверджується вимірами ІЧ спектрів із смугами поглинання груп  $\text{C}=\text{O}$  (1795–1804  $\text{cm}^{-1}$ ) та  $\text{N}-\text{H}$  (3226–3232  $\text{cm}^{-1}$ ), спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  із уширеними синглетами протонів  $\text{N}-\text{H}$  (13.35–13.44 м.ч.) та спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  із сигналами атомів вуглецю оксадіазольного циклу C-3 і C-5 (157.1–157.2 м.ч. і 159.6–159.8 м.ч. відповідно).

В свою чергу, взаємодія амідинів **2.22a-c** із ацетооцтовим або етоксиметиленмалоновим естерами, що проходить в киплячому етанолі в присутності  $\text{EtONa}$  як основи, є простим варіантом синтезу раніше невідомих піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.25a-c** і **2.26a-c** (схема 2.13), модифікованих по положенню 4 піримідоновими циклами.





R = H (a), R = Me (b), R = Ph (c)

Схема 2.13

В ІЧ спектрах сполук **2.25a-c** фіксуються смуги поглинання груп C=O (1685–1688  $\text{cm}^{-1}$ ) та N-H (3248–3255  $\text{cm}^{-1}$ ), а сполук **2.26a-c** – груп C=O (1688–1694 і 1714–1720  $\text{cm}^{-1}$ ) та N-H (3216–3228  $\text{cm}^{-1}$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сполук **2.25a-c** синглети протонів Н-5 піримідинового циклу проявляються в інтервалі 8.12–8.16 м.ч., а в спектрах сполук **2.26a-c** синглети піримідинових протонів Н-6 резонують в діапазоні 10.37–10.43 м.ч.

### 2.3. Гетерофункціоналізація 4-заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів

#### 2.3.1. Синтез 1-функціоналізованих імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразинів

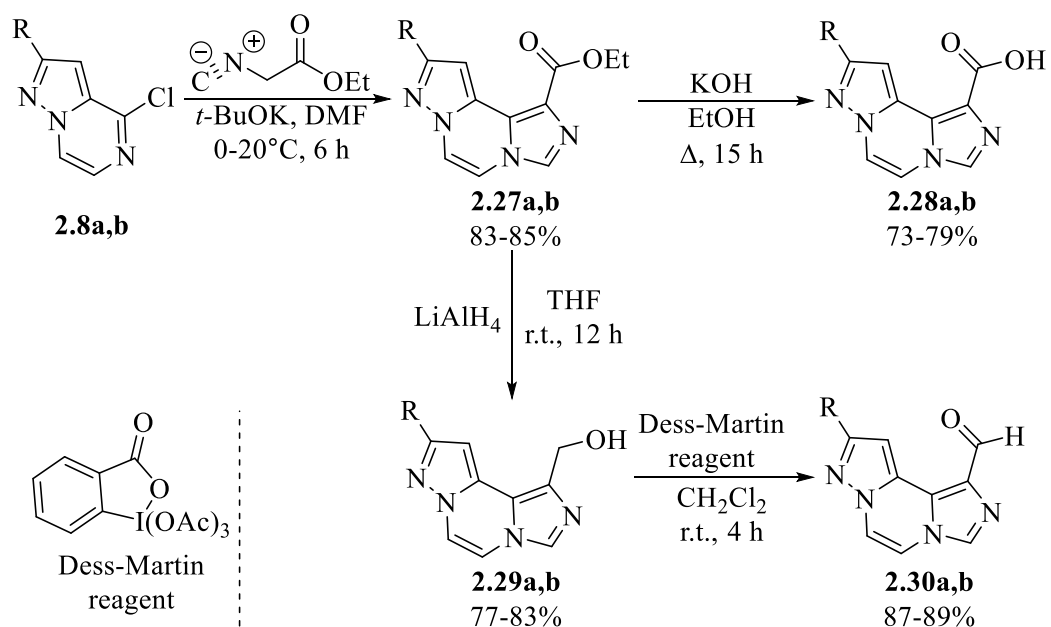
В контексті пошуку нових скафолдів для дизайну біоорієнтованих структур важливим синтетичним інструментом є анелювання до базового піразинового циклу одного або двох азольних ядер. Відомо, що в ряду імідазо[1,5-*a*]піразинів виявлені перспективні сполуки-лідери для створення препаратів, корисних для лікування онкологічних [96–98], нейропсихіатричних і когнітивних [99–101] захворювань. Окрім цього, серед імідазо[1,5-*a*]піразинів, конденсованих з азотовмісними гетероциклами, заслуговують на увагу похідні імідазо[1,5-*a*]піридо[3,2-*e*]піразину з протизапальною [102] і антипсихолітичною [103,104] діями, імідазо[1,5-*f*]птеридину [105] та імідазо[1,5-*a*]піроло[2,3-*e*]піразину [106] в ролі інгібіторів тирозинкіназ, а також

імідазо[1,5-*a*][1,3]тіазоло[5,4-*e*]піразину [107], як інгібіторів фосфодіестерази типу 10А.

Із врахуванням сказаного вище, актуальним завданням є проведення модифікації піразоло[1,5-*a*]піразинового циклу імідазольним ядром. Базовими субстратами для цього були обрані 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразини **2.8a,b**, які вводили в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання з етил ізоціанацетатом. Раніше подібний підхід був успішно застосований для імідазоанелювання похідних хіноксаліну [108] і піридо[2,3-*b*]піразину [109].

Показано [110], що реакція 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.8a,b** із 3-кратним надлишком етил ізоціаноацетату і *t*-BuOK при 0–20°C в розчині ДМФА приводить до утворення етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилатів **2.27a,b** з препаративними виходами 83–85%. Їх структура узгоджується з даними ІЧ спектрів із типовими смугами поглинання групи С=О в діапазоні 1725–1729 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах окрім сигналів протонів піразолопіразинового циклу, наявні синглети протонів імідазольного циклу Н-3 при 7.96–7.99 м.ч.

Наявність в структурі сполук **2.27a,b** етоксикарбонільного замісника робить їх цінними субстратами для синтезу нових функціональних похідних. Зокрема, при тривалому кип'ятінні в спиртовому розчині КОН вони піддаються гідролізу з утворенням кислот **2.28a,b** з високими виходами. В свою чергу, відновлення естерів **2.27a,b** LiAlH<sub>4</sub> при кімнатній температурі дозволяє отримати спирти **2.29a,b**, м'яке окиснення яких комерційно доступним реактивом Десса-Мартіна (1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1*H*)-он) приводить до 1-формілпохідних **2.30a,b** з виходами 87–89% (схема 2.14).



R = H (**a**), R = Me (**b**)

Схема 2.14

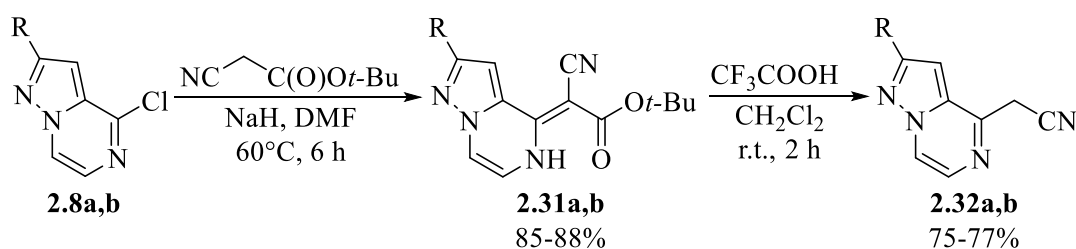
ІЧ спектри кислот **2.28a,b** характеризуються смугами поглинання карбоксильних груп при 1685–1688  $\text{cm}^{-1}$ , спиртів **2.29a,b** – гідроксильних груп при 3420–3424  $\text{cm}^{-1}$ , а альдегідів **2.30a,b** – формільних груп при 1696–1699  $\text{cm}^{-1}$ . Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  спиртів **2.29a,b** містять дублети протонів гідроксиметильних груп при 4.69–4.72 м.ч., а альдегідів **2.30a,b** – сигнали формільних протонів при 10.13–10.17 м.ч.

### 2.3.2. Синтез та придоанелювання піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ілацетонітрилів

Загальновідомо, що 2-азагетерилацетонітрили є корисними синтетичними блоками, які використовуються при конструюванні різноманітних конденсованих і функціоналізованих гетероциклічних структур. Наразі найбільш дослідженими серед них є похідні 2-піридил-, 2-хіназолініл- і 1-ізохінолінілацетонітрилів. Зокрема, 2-піридилацетонітрили використовуються для отримання азаіндолів [111], піразоло[1,5-*a*]піридинів [112], піролопірольних ціанінових барвників [113,114], 2-азастильбенів [115], агоністів греліну [116] і антибактеріальних агентів [117]. 2-(4-Оксохіназолініл)ацетонітрили

застосовуються для синтезу похідних піроло[1,2-*a*]хіназоліну [118], піразоло[1,5-*a*]хіназоліну [119], хіно[2,1-*b*]хіназоліну [120]. На основі 1-(3,4-дигідрохінолініл)ацетонітрилів були синтезовані піроло[2,1-*a*]ізохіноліни [121–124] і піrido[2,1-*a*]ізохіноліни [125–128].

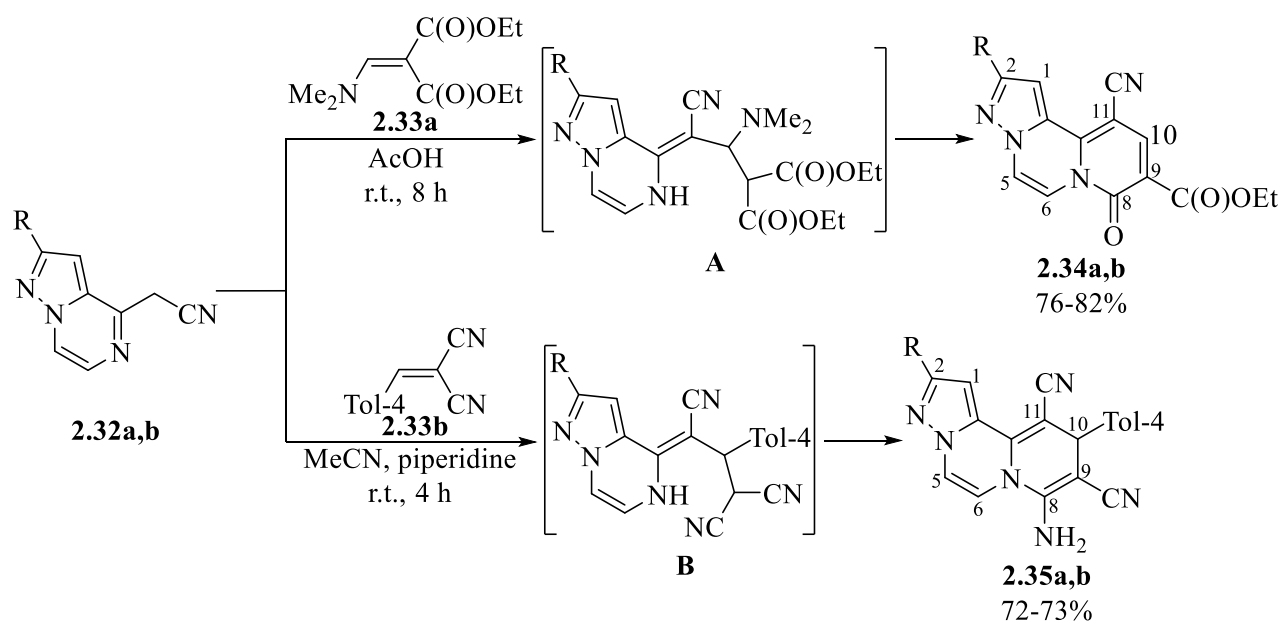
З урахуванням синтетичного потенціалу 2-азагетарилацетонітрилів, вважалось за доцільне отримати їх нові представники, що містять піразолопіразиновий каркас, та оцінити можливість їх застосування для синтезу піридоанельованих сполук. З цією метою 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразини **2.8a,b** були опробовані у реакції із *трет*-бутил ціаноацетатом у розчині ДМФА при 60°C в присутності NaH як основи [129] (схема 2.15). Отримані таким чином продукти приєднання **2.31a,b** згідно із даними спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, в розчині CDCl<sub>3</sub> або DMSO-*д6* існують виключно в 4-іліденовій формі, не зважаючи на те, що раніше для продуктів реакції 2-галогенопіридинів [111] або 2-хлорохінолінів [114] спектральними методами було зафіксовано дві таутомерні форми – 2-іліденову та 2-алкільну. При спробах деалкоксикарбонілювання *трет*-бутил (ціанопіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-іліден)ацетатів **2.31a,b** було відзначено, що в звичних для таких реакцій умовах (*p*-TSA в киплячому толуені [115,130,131], або кипляча HCOOH [114]) не приводять до прийнятної селективності. Встановлено, однак, що використання CF<sub>3</sub>COOH в розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> за кімнатної температури дозволяє селективно і з високими виходами отримати (піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетонітрили **2.32a,b**, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H яких наявні характеристичні сигнали протонів метиленової групи при 4.16–4.12 м.ч. В їх ІЧ спектрах присутні смуги поглинання середньої інтенсивності груп C≡N при 2220–2223 см<sup>-1</sup>.



R = H (**a**), R = Me (**b**)

Схема 2.15

Отримані ацетонітрили **2.32a,b** були досліджені у реакції циклоконденсації із типовими акцепторами Міхаеля – діетил 2-[(диметиламіно)метилєн]малонатом **2.33a** та (4-метилбензилідєн)пропандинітрилом **2.33b**. Встановлено, що в таких перетворєннях сполуки **2.32a,b** виступають як синтетичні еквівалєнти структур єнамінного типу, і реакція проходить за варіантом анєлювання піридинового циклу з утворєнням в м'яких умовах похідних нової гєтероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразину **2.34a,b** і **2.35a,b** з високофункціоналізованими піридиновими ядрами (схема 2.16). Із урахуванням літературних даних [127,128], можна допустити, що взаємодія відбувається через утворєння проміжних продуктів приєднання за Міхаєлем **A** або **B** з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією у цільові піридини.



R = H (**a**), R = Me (**b**)

Схема 2.16

Будова синтезованих сполук надійно доведена їх спектральними даними. Так, у ІЧ спектрах сполук **2.34a,b** наявні інтенсивні смуги поглинання групи C=O при 1692–1694 см<sup>-1</sup> і 1723–1726 см<sup>-1</sup> та групи C≡N при 2215–2217 см<sup>-1</sup>. Анєлювання піридинового циклу підтверджується сигналами протонів Н-10 при 8.54–8.55 м.ч. ІЧ спектри сполук **2.35a,b** відзначаються смугами

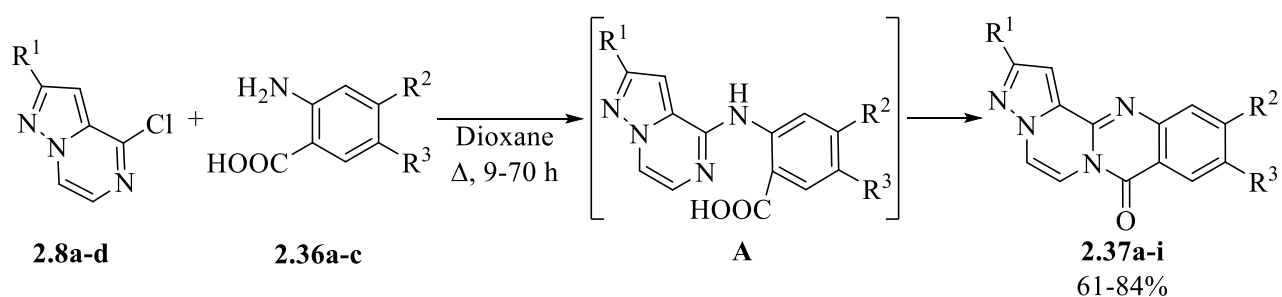
поглинання груп  $C\equiv N$  (2228–2230  $\text{cm}^{-1}$ ) та  $\text{NH}_2$  (3290–3295  $\text{cm}^{-1}$ ). В їх ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах поруч із іншими типовими сигналами фіксуються сигнали груп  $\text{NH}_2$  при 6.67 і 6.69 м.ч.

### 2.3.3. Синтез 8*H*-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназолін-8-онів

Задля розширення спектру нових конденсованих похідних піразоло[1,5-*a*]піразину, як потенційних біоактивних сполук, доречним видавалось їх анелювання хіназолоновим циклом, який належить до поширеного типу фармакофорів і міститься в значній кількості біологічно важливих синтетичних та природних сполук [132,133], в тому числі і зв'язаний із піразиновим ядром [134]. Серед відомих методів побудови таких систем ключове місце займають реакції, які базуються на взаємодії із антраніловими кислотами імідоїлхлоридних фрагментів 2-хлоропіридинів [135,136], 4-хлорохіназолінів [137] та 4-хлорохіноксалінів [138].

Знайдено [65], що тривале нагрівання 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.8a-d** із антраніловими кислотами **2.36a-c** приводить до утворення похідних нової гетероциклічної системи піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну **2.37a-i** з виходами 61–84% (схема 2.17). Тривалість проходження реакції при цьому залежить від характеру замісників в обох реагентах (табл. 2.13). Враховуючи літературні дані про взаємодію інших 2-хлороазинів [139] можна припустити, що вона реалізується через стадію гетерилювання аміногрупи з утворенням інтермедіатів амідинового типу **A**, які в подальшому піддаються циклоконденсації в цільові хіназоліни **2.37a-i**.

Утворення в результаті реакції хіназолінового циклу в сполуках **2.37a-i** підтверджується комплексом аналітичних і спектральних методів, серед яких найбільш інформативними є спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$ , які містять сигнали атомів C-8 при 154.3–158.7 м.ч. і C-13*a* при 133.1–136.1 м.ч. Окрім цього, ІЧ спектри характеризуються смугами поглинання карбонільних груп хіназолонового циклу в діапазоні 1686–1692  $\text{cm}^{-1}$ .



**2.8:** R<sup>1</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = Me (**b**); R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub> (**c**); R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> (**d**). **2.36:** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**a**); R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**b**); R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (**c**). **2.37:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**a**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**b**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (**c**); R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**d**); R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OMe (**e**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**f**); R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H (**g**); R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (**h**); R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me (**i**).

Схема 2.17

**Таблиця 2.13.** Час реакції, виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.37a-i**.

| Сполука      | Час реакції, год | Вихід, % | Т.топл., °С | [M+H] <sup>+</sup> | Знайдено, % |      |       | Формула  | Розраховано, % |      |       |
|--------------|------------------|----------|-------------|--------------------|-------------|------|-------|--|----------------|------|-------|
|              |                  |          |             |                    | С           | Н    | N     |  | С              | Н    | N     |
| <b>2.37a</b> | 15               | 76       | >250        | 237                | 66.27       | 3.37 | 23.57 | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O                              | 66.10          | 3.41 | 23.72 |
| <b>2.37b</b> | 18               | 72       | >250        | 251                | 67.35       | 4.10 | 22.27 | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O                             | 67.19          | 4.03 | 22.39 |
| <b>2.37c</b> | 26               | 69       | >250        | 297                | 60.98       | 4.02 | 19.04 | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 60.81          | 4.08 | 18.91 |
| <b>2.37d</b> | 22               | 63       | 182–184     | 305                | 55.41       | 2.25 | 18.65 | C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O               | 55.27          | 2.32 | 18.42 |
| <b>2.37e</b> | 28               | 61       | >250        | 365                | 52.61       | 3.17 | 15.41 | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | 52.75          | 3.04 | 15.38 |
| <b>2.37f</b> | 50               | 68       | 169–171     | 251                | 67.25       | 4.09 | 22.33 | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O                             | 67.19          | 4.03 | 22.39 |
| <b>2.37g</b> | 70               | 70       | 221–223     | 265                | 67.98       | 4.73 | 21.12 | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O                             | 68.17          | 4.58 | 21.20 |
| <b>2.37h</b> | 9                | 84       | >250        | 282                | 55.49       | 2.63 | 24.95 | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 55.52          | 2.51 | 24.90 |
| <b>2.37i</b> | 14               | 81       | >250        | 296                | 56.77       | 3.02 | 23.87 | C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                 | 56.95          | 3.07 | 23.72 |



Таблиця 2.14. ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$  спектри сполук 2.37а-і.

| Сполука | ІЧ спектр                     | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)  | Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ , $\delta$ , м.ч. (КССВ, $J$ , Гц)   |
|---------|-------------------------------|---|---|
|         | КВr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ |   |   |
| 2.37а   | 1689<br>C=O                   | 7.65–8.03 м (4H, H-9+H-10+H-11+H-12); 8.24–8.29 м (1H, H-1);<br>8.39–8.53 м (3H, H-2+H-5+H-6)   | 109.0; 110.4; 115.4; 118.7; 118.9; 125.9; 129.2;<br>130.1; 136.0; 138.9; 141.9; 144.0; 154.6 (C-8)  |
| 2.37б   | 1692                          | 2.44 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.56–7.95 м (3H, H-9+H-11+H-12); 8.12–8.28 м<br>(2H, H-1+H-6); 8.32–8.54 м (2H, H-2+H-5)                     | 19.5; 108.8; 110.3; 115.2; 118.6; 118.9; 125.9; 128.3;<br>133.9; 140.2; 141.2; 142.7; 143.7; 154.8 (C-8)  |
| 2.37с   | 1690                          | 4.05 с (6H, 2CH <sub>3</sub> O); 7.31 с (1H, H-12); 7.84 с (1H, H-9); 7.90–7.94<br>м (1H, H-6); 8.31 с (1H, H-1); 8.45–8.59 м (2H, H-2+H-5) | 55.9; 56.5; 100.0; 107.5; 109.0; 109.2; 110.3; 118.6;<br>125.9; 133.2; 140.4; 143.8; 151.2; 154.2; 158.6 (C-8)  |
| 2.37д   | 1687                          | 7.75–8.16 м (4H, H-9+H-10+H-11+H-12); 8.42–8.62 м (3H, H-<br>1+H-5+H-6)   | 106.7; 111.6; 115.3; 119.3; 118.8; 118.9 к (CF <sub>3</sub> , $^1J_{\text{C-F}}$<br>= 269.6); 126.4; 129.2; 130.2; 135.7; 138.7; 141.8;<br>147.7 к (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 40.2); 154.3 (C-8)            |
| 2.37е   | 1688                          | 4.05 с (6H, 2CH <sub>3</sub> O); 7.33 с (1H, H-12); 7.84 с (1H, H-9); 8.11 с<br>(1H, H-1); 8.45 уш.с. (1H, H-6); 8.57 уш.с. (1H, H-5)       | 55.9; 56.3; 99.9; 106.3; 107.5; 109.3; 111.6; 118.8;<br>121.5 к (CF <sub>3</sub> , $^1J_{\text{C-F}}$ = 269.0); 126.7; 133.1; 140.4;<br>147.7 к (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 41.5); 151.4; 154.0; 158.7 (C-8) |

**Таблица 2.14.** (продовження)

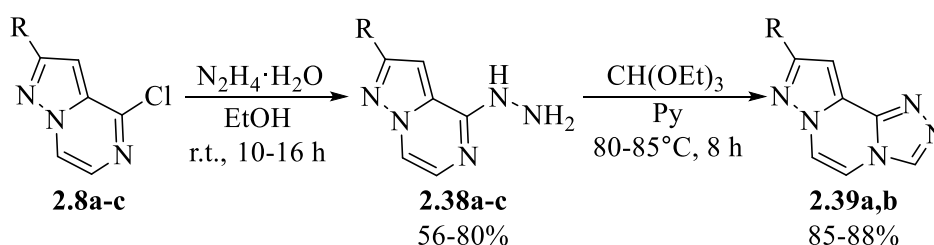
|              |      |   |   |
|--------------|------|---|---|
| <b>2.37f</b> | 1687 | 2.58 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.66–8.08 м (4H, H-9+H-10+H-11+H-12); 8.40–8.54 м (3H, H-1+H-5+H-6)  | 11.3; 108.2; 109.4; 115.2; 118.3; 118.8; 126.2; 128.9; 129.9; 136.1; 138.9; 141.1; 154.8; 156.4 (C-8)       |
| <b>2.37g</b> | 1688 | 2.42 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 2.48 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.57–7.83 м (3H, H-9+H-11+H-12); 8.18 с (1H, H-1); 8.29–8.34 м (1H, H-6); 8.36–8.43 м (1H, H-5) | 11.1; 19.4; 107.8; 109.4; 115.0; 117.9; 118.5; 126.2; 128.0; 133.9; 140.1; 140.4; 142.4; 154.7; 156.2 (C-8) |
| <b>2.37h</b> | 1686 | 7.74–8.18 м (3H, H <sub>аром</sub> ); 8.40–8.59 м (3H, H-5+H-6+H <sub>аром</sub> ); 8.69 с (1H, H-1)  | 104.3; 113.4; 115.6; 118.8; 119.2; 127.4; 129.2; 130.6; 135.7; 138.9; 142.0; 154.0; 157.2 (C-8)             |
| <b>2.37i</b> | 1689 | 2.52 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 7.73–7.94 м (2H, H <sub>аром</sub> ); 8.26–8.43 м (3H, H-5, H-6, H <sub>аром</sub> ); 8.62 уш.с. (1H, H-1)                     | 19.7; 104.2; 113.3; 115.6; 118.5; 119.0; 127.6; 128.4; 133.6; 140.2; 141.2; 143.5; 154.2; 157.3 (C-8)       |

## 2.3.4. Синтез, анелювання і гетерофункціоналізація

### 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразинів

Відомо, що 2-гідразинопіразини є ефективними нуклеофілами в реакціях формування конденсованих азольних ядер [140–144]. В той же час, приклади анелювання піразопіразинових структур триазольним циклом обмежені лише взаємодією 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину із гідрازیдами [42]. Для розширення можливостей синтезу конденсованих трициклічних систем на основі піразоло[1,5-*a*]піразину нами був розроблений препаративно простий метод отримання 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.38a-c**, який ґрунтується на реакції 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів **2.8a-c** з гідразин-гідратом в етанолі при кімнатній температурі [145]. В їх ІЧ спектрах наявні смуги поглинання гідразинового фрагмента при 3269–3278  $\text{cm}^{-1}$  (N–H) та 3301–3308  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ). У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  протони групи  $\text{NH}_2$  прописуються широкими синглетами при 4.51–4.54 м.ч., а групи NH – широкими синглетами при 8.61–9.13 м.ч.

В процесі дослідження синтетичного потенціалу сполук **2.38a-c** знайдено, що вони реагують з триетилортоформіатом в піридині при 80–85°C з утворенням піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразинів **2.39a,b** (схема 2.18), у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  яких спостерігається поява сигналів протонів H-3 при 9.19–9.24 м.ч.

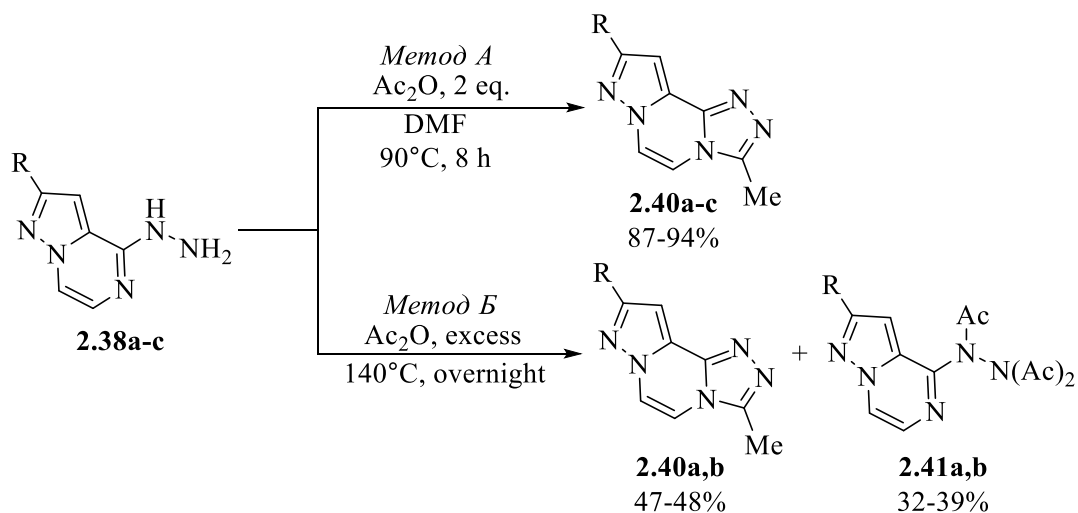


R = H (**a**); R = Me (**b**); R =  $\text{CF}_3$  (**c**).

Схема 2.18

3-Метилтриазолоконденсовані похідні **2.40a-c** були отримані реакцією гідразинів **2.38a-c** з двома еквівалентами оцтового ангідриду в ДМФА при 90°C (метод А). В той же час, при кип'ятінні даних реагентів в надлишку оцтового ангідриду ця реакція менш хемоселективна і супроводжується утворенням

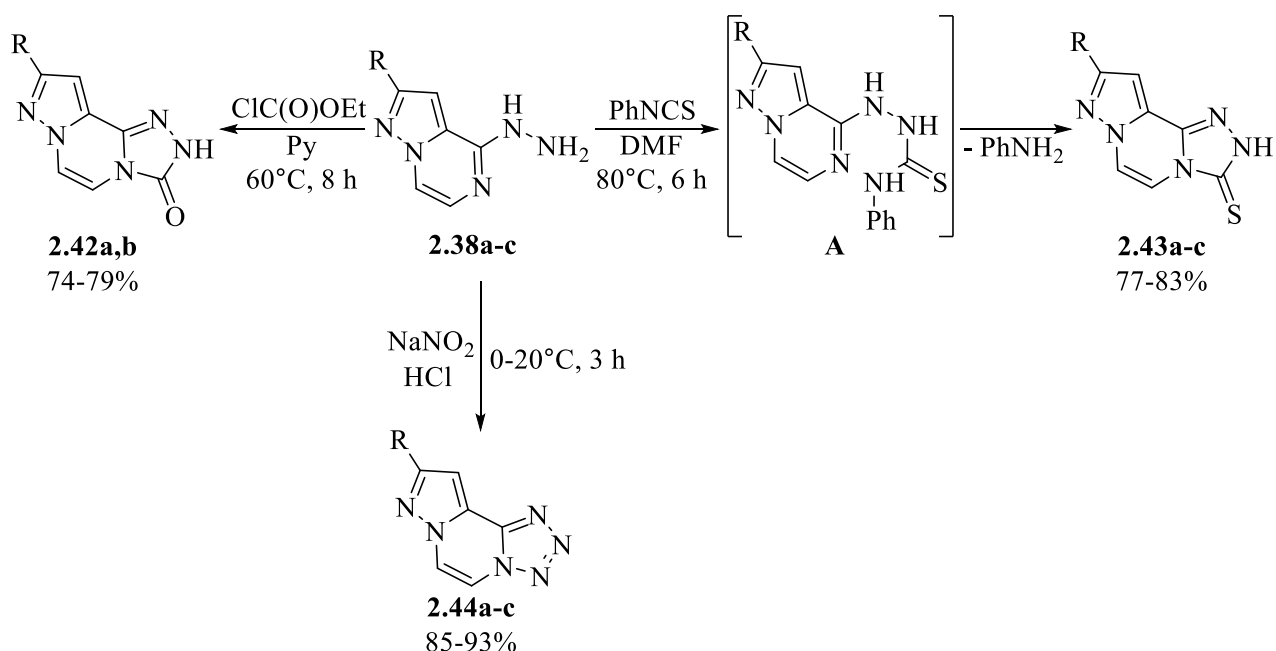
побічних триацетилгідразинів **2.41a,b** із виходом 32–39% (*метод Б*) (схема 2.19). Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **2.40a-c** містять сигнали протонів метильної групи при 2.65–2.69 м.ч., в той час як ацетильні групи сполук **2.41a,b** проявляються синглетами при 2.18–2.27 м.ч. (NAc) і 2.42–2.45 м.ч. (NAc<sub>2</sub>).



$\text{R} = \text{H}$  (**a**);  $\text{R} = \text{Me}$  (**b**);  $\text{R} = \text{CF}_3$  (**c**).

Схема 2.19

Реакція гідразинів **2.38a,b** із етилхлороформіатом в піридині при  $60^\circ\text{C}$  була успішно використана для отримання з високими виходами піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3(2*H*)-онів **2.42a,b** [145] (схема 2.20). Аналогічні 1,2,4-триазоло-3-тіони **2.43a-c** були синтезовані взаємодією із фенілізотіоціанатом в ДМФА при  $80^\circ\text{C}$ , первинні продукти якої – тіосемікарбазиди типу **A** – піддаються внутрішньомолекулярній циклізації з екструзією аніліну, вірогідно, у відповідності із запропонованою схемою [146]. Дія  $\text{HNO}_2$ , згенерованої з  $\text{NaNO}_2$  в середовищі соляної кислоти, була успішною для тетразолоанелювання з утворенням перших представників нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразинів **2.44a-c**.



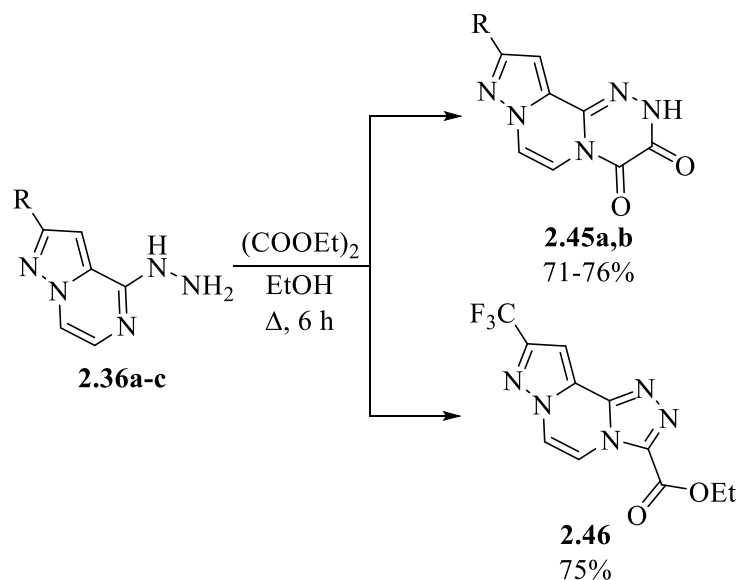
R = H (**a**); R = Me (**b**); R = CF<sub>3</sub> (**c**).

Схема 2.20

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2.42a,b** спостерігаються уширені синглети протонів лактамної функції при 11.16–11.22 м.ч. В той же час протони тіолактамної групи сполук **2.43a-c** проявляються уширеними синглетами при 14.29–14.78 м.ч. у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, а відповідні атоми вуглецю – сигналами при 160.6–162.3 м.ч. у спектрах ЯМР <sup>13</sup>C.

В свою чергу, азиноанелювання 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразинів протікає складніше. Встановлено, що гідразини **2.38a-c** неселективно взаємодіють з такими 1,2-біелектрофільними реагентами як хлороацетилхлорид і етил бромоацетат за кімнатної та підвищеної (80°C) температури в піридині або ДМФА із утворенням важко ідентифікованих смолоподібних продуктів. Проте, реакція сполук **2.38a,b** з діетилоксалатом в киплячому етанолі з високим виходом приводить до похідних нової гетероциклічної системи – 2*H*-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-діону **2.45a,b** (схема 2.21). На відміну від них, в реакції із сполукою **2.38c**, що містить в положенні 2 акцепторну групу CF<sub>3</sub>, діетилоксалат поводить себе як моноцентровий

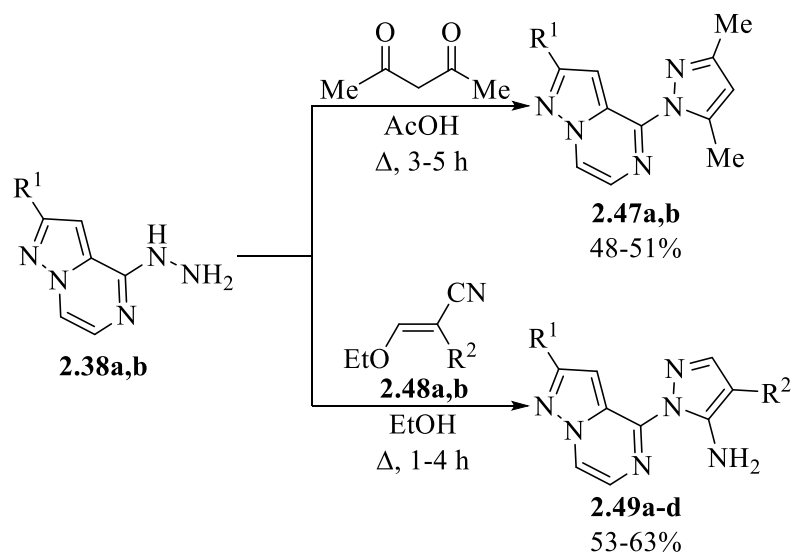
електрофільний реагент, в результаті чого утворюється піразолотриазолопіразин-3-карбоксилат **2.46** із виходом 75 %.



R = H (**a**); R = Me (**b**); R = CF<sub>3</sub> (**c**).

Схема 2.21

Гідразиногрупа, зв'язана з піразиновим циклом, є зручним бінуклеофільним фрагментом для синтезу біологічно активних піразолізаміщених похідних [147–149]. Із урахуванням цих даних нами проведено екзофункціоналізацію піразоло[1,5-*a*]піразинового ядра піразольними циклами. Показано, що гідразини **2.38a,b** реагують з ацетилацетоном в киплячій оцтовій кислоті з утворенням 4-(1-піразоліл)піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.47a,b**. Водночас, реакція з бінуклеофільними реагентами **2.48a,b** перебігає впродовж 1–4 год кип'ятіння в етанолі (схема 2.22). Зазначимо, що синтезовані таким чином 4-піразолілпохідні **2.49a-d** характеризуються наявністю екзофункціоналізованого амінопіразольного циклу, який може бути використаний в подальших структурних модифікаціях.



**2.38**:  $R^1 = H$  (**a**);  $R^1 = Me$  (**b**). **2.47**:  $R^1 = H$  (**a**);  $R^1 = Me$  (**b**). **2.48**:  $R^2 = CN$  (**a**);  $R^2 = C(O)OEt$  (**b**). **2.49**:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CN$  (**a**);  $R^1 = H$ ,  $R^2 = C(O)OEt$  (**b**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = CN$  (**c**);  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = C(O)OEt$  (**d**).

Схема 2.22

Формування в процесі гетерофункціоналізації 4-піразолілзаміщених сполук **2.47a,b** підтверджується наявністю в спектрах ЯМР  $^1H$  сигналів груп піразольного циклу: 5- $CH_3$  (2.25–2.27 м.ч.), 3- $CH_3$  (2.57–2.60 м.ч.) та Н-4 (6.18–6.21 м.ч.). В свою чергу для похідних **2.49a-d** типовими є сигнали протонів Н-3 (7.83–7.96 м.ч.) та групи  $NH_2$  (7.77–8.31 м.ч.).

## РОЗДІЛ 3.

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на столику Кофлера і не коригувались. ІЧ спектри зареєстровані на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ , внутрішній стандарт TMS, константи спінової взаємодії подані у Гц. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник DMSO- $d_6$ , іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України.

Робота с оксидом вуглецю (II) проводилась в добре вентильованій витяжній шафі за наявності детектора чадного газу Orvibo Zigbee 3V, білий (SP20-0). Використані паладієві каталізатори надані НВП "Енамін" (Київ, Україна).

#### 3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Фізико-хімічні характеристики наступних синтезованих сполук співпадають із описаними в літературі: **2.2a**, вихід 89%, Т. топл. 165–167°C,  $m/z$ : 200  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **2.3a**, вихід 92%, Т. топл. 225–227°C,  $m/z$ : 154  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **2.4a**, вихід 88%, Т. топл. >250°C,  $m/z$ : 136  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **2.4b**, вихід 83%, Т. топл. 220–222°C,  $m/z$ : 150  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Синтез *N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-піразол-5-карбоксамідів 2.2a-e.** До розчину 20 ммоль кислоти **2.1a-e** в 50 мл сухого ацетонітрилу додавали 3.9 г (24 ммоль) CDI і нагрівали при 60–70°C при перемішуванні 3–4 год, після чого додавали 2.1 г (20 ммоль) 2,2-диметоксиетан-1-аміну і перемішували за цієї температури ще 2–3 год. Розчинник упарювали, сухий залишок розчиняли в 60 мл етилацетату, обробляли 1М розчином HCl (3×10 мл), органічний шар відділяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали і сушили на повітрі.



***N*-(2,2-Диметоксиетил)-3-метил-1*H*-піразол-5-карбоксамід 2.2b.** Вихід 67%. Т. топл. 85–86°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1655 (C=O), 3318 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.24 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.26 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.29–3.34 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.49 т (1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $J=4.8$ ); 6.37 с (1H, H-4); 7.85 уш. с (1H, CONH); 12.89 уш. с (1H,  $\text{NH}_{\text{піразол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 11.2; 40.4; 53.5; 102.3; 104.5; 141.3; 146.2; 162.1. Знайдено, %: C, 50.53; H, 7.00; N, 19.87.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 214.

***N*-(2,2-Диметоксиетил)-3-феніл-1*H*-піразол-5-карбоксамід 2.2c.** Вихід 84%. Т. топл. 148–150°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 (C=O), 3324 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.29 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.35–3.41 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.53 т (1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $J=5.0$ ); 7.15 с (1H, H-4); 7.35 т (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=7.5$ ); 7.45 т (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=8.0$ ); 7.79 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J=8.0$ ); 8.21 уш. с (1H, CONH); 13.50 уш. с (1H,  $\text{NH}_{\text{піразол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 40.7; 53.6; 102.3; 102.9; 121.8; 125.7; 128.7; 129.4; 141.3; 146.2; 162.1. Знайдено, %: C, 61.27; H, 6.37; N, 15.45.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C, 61.08; H, 6.22; N, 15.26. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 276.

***N*-(2,2-Диметоксиетил)-3-(трифторометил)-1*H*-піразол-5-карбоксамід 2.2d.** Вихід 75%. Т. топл. 109–111°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1654 (C=O), 3322 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.29 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.34–3.39 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.47 т (1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $J=5.2$ ); 7.32 с (1H, H-4); 8.76 уш. с (1H, CONH); 13.81 уш. с (1H,  $\text{NH}_{\text{піразол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 40.9; 53.8; 102.3; 104.1; 121.8 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{C-F}}=268.6$ ); 139.3; 141.4 к (C-3,  $^2J_{\text{C-F}}=37.2$ ); 158.4. Знайдено, %: C, 40.51; H, 4.59; N, 15.68.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: C, 40.45; H, 4.53; N, 15.73. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 268.

***N*-(2,2-Диметоксиетил)-3-нітро-1*H*-піразол-5-карбоксамід 2.2e.** Вихід 69%. Т. топл. 185–187°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1659 (C=O), 3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.30 с (6H,  $2\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.34–3.41 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.47 т (1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $J=5.2$ ); 7.66 с (1H, H-4); 8.88 уш. с (1H, CONH); 14.79 уш. с (1H,  $\text{NH}_{\text{піразол}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 41.1; 53.8; 102.0; 102.2; 139.5; 156.3; 157.9. Знайдено, %: C, 39.17; H, 4.89; N, 22.76.  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ . Розраховано, %: C, 39.35; H, 4.95; N, 22.94. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 245.

### **Синтез 7-гідрокси-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів 2.3а-е.**

Суспензію 10 ммоль аміду **2.2а-е** в 40 мл 5М розчину НСІ перемішували впродовж 12 год за кімнатної температури, потім розводили 30 мл води, осад відфільтровували, промивали 15 мл етанолу і сушили на повітрі.

### **7-Гідрокси-2-метил-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-он 2.3б.**

Вихід 87%. Т. топл. 233–235°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1670 (C=O), 3247–3398 (N–H, O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.22 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3.35–3.43 м (1H, CH<sub>2</sub>); 3.69–3.77 м (1H, CH<sub>2</sub>); 5.63–5.68 м (1H, C $\underline{\text{H}}$ OH); 6.50 с (1H, H-3); 8.04 уш. с (1H, NH). Протони групи OH знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.7; 46.6; 75.6; 106.7; 134.7; 148.4; 158.2. Знайдено, %: С, 50.46; Н, 5.30; N, 25.22. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 50.29; Н, 5.43; N, 25.14. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 168.

### **7-Гідрокси-2-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-он 2.3с.**

Вихід 72%. Т. топл. 242–244°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1671 (C=O), 3247–3401 (N–H, O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.41–3.54 м (1H, CH<sub>2</sub>); 3.78–3.88 м (1H, CH<sub>2</sub>); 5.80–5.85 м (1H, C $\underline{\text{H}}$ OH); 7.25 с (1H, H-3); 7.34 уш. с (1H, OH); 7.42 т (1H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 7.44 т (2H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 7.90 д (2H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 8.21 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 46.4; 76.2; 104.4; 125.8; 128.6; 129.3; 132.8; 135.6; 151.0; 157.9. Знайдено, %: С, 63.04; Н, 4.71; N, 18.52. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 62.87; Н, 4.84; N, 18.33. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 230.

**7-Гідрокси-2-(трифторометил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-он 2.3д.** Вихід 83%. Т. топл. 183–185°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1673 (C=O), 3240–3407 (N–H, O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.46–3.52 м (1H, CH<sub>2</sub>); 3.83–3.89 м (1H, CH<sub>2</sub>); 5.85–5.90 м (1H, C $\underline{\text{H}}$ OH); 7.20 с (1H, H-3); 8.43 уш. с (1H, NH). Протони групи OH знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 46.3; 76.9; 105.6; 121.7 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{C-F}} = 269.0$ ); 135.9; 141.5 к (C-2,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.7$ ); 157.1. Знайдено, %: С, 38.24; Н, 2.87; N, 18.77. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 38.02; Н, 2.73; N, 19.00. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 230.

**7-Гідрокси-2-нітро-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-он 2.3е.**

Вихід 84%. Т. топл. 210–212°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1767 (C=O), 3250–3402 (N–H, O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.47–3.56 м (1H, CH<sub>2</sub>); 3.83–3.91 м (1H, CH<sub>2</sub>); 5.86–5.92 м (1H, C $\underline{\text{H}}$ ОН); 7.42 с (1H, H-3); 8.56 уш. с (1H, NH). Протони групи ОН знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 46.0; 77.8; 103.3; 136.6; 155.5; 156.5. Знайдено, %: С, 36.57; Н, 3.18; N, 28.23. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 36.37; Н, 3.05; N, 28.28. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 199.

**Синтез піразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-онів 2.4а-е.** До суспензії 8 ммоль сполуки **2.3а-е** в 20 мл сухого бензену додавали 1.9 г (16 ммоль) SOCl<sub>2</sub>, 3 краплі ДМФА и кип'ятили впродовж 12 год (сполуки **2.4а,с**), 10 год (сполуки **2.4b,д**), 35 год (сполука **2.4е**). Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали 10 мл води, 10 мл етанолу і кристалізували із суміші ДМФА-ацетонітрил, 1:4.

**2-Фенілпіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-он 2.4с.** Вихід 89%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1674 (C=O), 3327 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 6.87–6.91 м (1H, H-6); 7.36 т (1H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 7.43 т (2H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 7.51 с (1H, H-3); 7.71 д (1H, H-7,  $J = 5.4$ ); 7.96 д (2H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.5$ ); 11.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 101.9; 110.6; 116.9; 126.2; 128.9; 129.3; 132.3; 135.5; 151.7; 155.8. Знайдено, %: С, 68.45; Н, 4.41; N, 20.08. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С, 68.24; Н, 4.29; N, 19.89. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 212.

**2-(Трифторометил)піразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-он 2.4д.** Вихід 79%. Т. топл. 220°C (розклад). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1678 (C=O), 3327 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.06–7.11 м (1H, H-6); 7.47 с (1H, H-3); 7.79 д (1H, H-7,  $J = 5.5$ ); 11.57 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 103.6; 110.4; 119.5; 121.5 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{C-F}} = 269.0$ ); 135.4; 141.7 к (C-2,  $^2J_{\text{C-F}} = 37.7$ ); 155.5. Знайдено, %: С, 41.25; Н, 2.03; N, 20.81. C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Розраховано, %: С, 41.39; Н, 1.98; N, 20.69. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 204.

**2-Нітропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-он 2.4е.** Вихід 75%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1677 (C=O), 3325 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,

$\delta$ , м.ч.: 7.12–7.22 м (1H, H-6); 7.68 с (1H, H-3); 7.78 д (1H, H-7,  $J = 5.5$ ); 11.71 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 101.7; 110.4; 121.3; 136.0; 155.2; 155.3. Знайдено, %: С, 40.18; Н, 2.30; N, 31.01.  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ . Розраховано, %: С, 40.01; Н, 2.24; N, 31.11. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 181.

**Метил 6-метил-4-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]піразино-2-карбоксилат 2.4f** отримували аналогічно до методу [4] з 8 ммоль диметил 1*H*-піразоло-3,5-дикарбоксилату **2.5**. Вихід 64%. Т. топл.  $>250^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1716 (C=O), 3328 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.13 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.85 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.31 с (1H, H-3); 7.59 с (1H, H-7); 11.51 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 16.1; 52.5; 107.0; 107.6; 129.1; 133.5; 142.7; 155.8; 162.1. Знайдено, %: С, 52.23; Н, 4.41; N, 20.26.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: С, 52.17; Н, 4.38; N, 20.28. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 208.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів 2.7a,b** (табл. 2.1, 2.2). До суспензії 5.0 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ону **2.4a,b** у 40 мл сухого піридину при перемішуванні додавали 1.33 г (6.0 ммоль)  $\text{P}_2\text{S}_5$  і перемішували при  $90^\circ\text{C}$  впродовж 15–18 год. Реакційну суміш упарювали, розводили 50 мл води, утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі.

**Синтез 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.8a-e** (табл. 2.1, 2.2). До суспензії 4 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ону **2.4a-e** в 10 мл  $\text{POCl}_3$  додавали 3 краплі ДМФА і кип'ятили 10 год (сполука **2.8a**), 12 год (сполуки **2.8c-e**) і 15 год (сполука **2.8b**). Надлишок  $\text{POCl}_3$  відганяли за пониженого тиску, залишок змішували з 10 г льоду і 1 г  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Органічний шар відділяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали, залишок кристалізували із суміші гексан-бензен, 3:1 і сушили за пониженого тиску.

**Синтез 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.9a-d** (табл. 2.1, 2.2). До суспензії 5.0 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-ону **2.4 a-c,f** у 40 мл сухого бензену при перемішуванні додавали 2.15 г (7.5 ммоль)  $\text{POBr}_3$  і декілька крапель ДМФА. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні впродовж 8–12 год і упарювали. Сухий залишок обробляли 40 мл 10%-го розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  мл). Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

упарювали, отриманий залишок кристалізували із суміші бензол–гексан 2:3 і сушили за пониженого тиску.

### 3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

**Синтез 4-амінопіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.11a,f,i (табл. 2.4, 2.5).** До 7 мл 20%-го метанольного розчину MeNH<sub>2</sub> (для **2.11a,i**) або 7 мл 40%-го водного розчину Me<sub>2</sub>NH (сполука **2.11f**) при перемішуванні додавали 2.0 ммоль 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a** (сполуки **2.11a,f**) або 2-метил-4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8b** (сполука **2.11i**). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год, упарювали, додавали 7 мл ацетонітрилу, відфільтровували гідрохлорид відповідного аміну, фільтрат упарювали. Утворену сполуку **2.11i** висушували у вакуумі водоструминного насосу. До сполук **2.11a,f** додавали 5 мл діоксану, насиченого HCl, перемішували впродовж 30 хв, відфільтровували утворений осад та висушували у вакуумі водоструминного насосу.

**Синтез 4-(N-етиламіно)піразоло[1,5-*a*]піразину 2.11b (табл. 2.4, 2.5).** До суміші 5 мл 70%-го водного EtNH<sub>2</sub> та 5 мл етанолу при перемішуванні додавали 0.31 г (2.0 ммоль) 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a**. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год, упарювали, додавали 10 мл етилацетату, доводили до кип'ятіння, охолоджували і відфільтровували осад гідрохлориду етиламіну. Фільтрат упарювали, отриманий продукт висушували у вакуумі водоструминного насосу.

**Синтез 4-амінопіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.11c-e,g,h,j,k (табл. 2.4, 2.5).** До розчину 5.0 ммоль аміну **2.10c-e,g,h** в 5 мл етанолу додавали 2.0 ммоль 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a,b** і кип'ятили впродовж 3 год (сполука **2.11g**), 4 год (сполуки **2.11h,j**), 5 год (сполуки **2.11c,d,k**) та 6 год (сполука **2.11e**). Реакційну суміш упарювали, додавали 10 мл етилацетату, 6 мл 2 М HCl, органічний шар відділяли, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарювали, отриманий твердий продукт висушували у вакуумі водоструминного насосу.

**Методика визначення протигрибкової та протибактеріальної активності сполук 2.11a-k (табл. 2.3) [68].** Дослідження протигрибкової та протибактеріальної дії отриманих сполук проводили із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі [150]. Визначали мінімальні бактеріостатичні (МБсК) та бактерицидні (МБцК) чи фунгістатичні (МФсК) та фунгіцидні (МФцК) концентрації 4-амінозаміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів **2.11a-k** щодо референс-штамів бактерій (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 4698, *B. subtilis* ATCC 6633) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans* 669/1080 та *C. krusei* ATCC 6258). До стерильних 96 лункових полістиролових планшетів вносили по 0.05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували  $10^3$  КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, а для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося  $10^5$  КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили незначну кількість матеріалу в пробірку зі стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримували суспензію мікроорганізмів у концентрації  $1.5 \times 10^8$  КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0.5 за МакФарландом. Потім, не пізніше як через 15 хв, десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук **2.11a-k** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник ДМСО. Основні робочі розчини зберігали при температурі не вище 20°C. В першу лунку вносили 0.05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0.05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 0.24 мкг/мл. Після цього планшети з посівами бактерій поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37°C, інкубували впродовж 24 год (для грибів – відповідно 28°C, 48 год).

Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, в присутності якої не спостерігався ріст культури, приймали за бактеріостатичну чи фунгістатичну

(МБсК, МФсК) концентрацію, а мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) визначали шляхом висіву вмісту лунок планшету з розведеннями на відповідні щільні поживні середовища (для бактерій – м'ясо-пептонний агар, для дріжджоподібних грибів – щільне середовище Сабуро). За результатами росту на відповідних середовищах встановлювали мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних сполук.

Усі досліди супроводжувалися відповідними видами контролю (контролем середовища на стерильність, контролем росту культури в середовищі без сполуки, контролем росту культури в середовищі з розчинником [ДМСО]), а з метою отримання достовірних результатів експерименти проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

**Синтез 4-(арилтіо)піразоло[1,5-*a*]піразинів 2.13a-g (табл. 2.8, 2.9).** До розчину 2.0 ммоль 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.9a,b** в 15 мл ДМФА додавали 2.0 ммоль тіофенолу **2.12a-e**, 0.29 г (2.1 ммоль)  $K_2CO_3$  і перемішували при 90°C впродовж 6–8 год. Реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, сушили на повітрі і кристалізували із ацетонітрилу.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)тіопохідних 2.15a-j (табл. 2.8, 2.9).** До розчину 2.0 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіону **2.7a,b** в 15 мл ДМФА додавали 2.1 ммоль алкілброміду **2.14a-g**, 0.29 г (2.1 ммоль)  $K_2CO_3$  і перемішували за кімнатної температури впродовж 12 год. Реакційну суміш упарювали, додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували (сполуки **2.15b-e,h,j**) або екстрагували EtOAc (сполуки **2.15a,f,g,i**) і кристалізували із ацетонітрилу або ізопропанолу.

**Методика визначення протимікробної та антибактеріальної активності сполук 2.13a-g та 2.15a-j (табл. 2.6, 2.7) [68].** Антимікробну активність сполук вивчали методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар (МПА) – для бактерій, сусло-агар (СА) – для грибів). Мікробне навантаження  $10^9$  клітин (спор) на 1 мл.

Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35°C, грибів – 48–72 год при 28–30°C. У дослідах використовували наступні тест-культури: бактерії *Escherichiacoli B-906*, *Staphylococcus aureus 209-P*, *Mycobacterium luteum B-917* та гриби *Candida tenuis VKM Y-70* і *Aspergillus niger VKM F-1119*. Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів. Повторюваність досліду – трикратна.

Для визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) методом серійних розведень досліджувану речовину розчиняли у ДМСО, досягаючи необхідної концентрації. Певний об'єм розчину речовини вносили у поживне середовище (МПБ – м'ясо-пептонний бульйон – для бактерій; СА – неохмелене пивне сушло – для грибів) та інокулювали в ньому посівний матеріал бактерій або грибів. Засіяні пробірки витримували у термостаті при відповідній температурі (37°C – для бактерій; 30°C – для грибів) упродовж 24–72 год. Результати оцінювали за наявністю або відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища).

Щоб встановити мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) та мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФК) сполук методом серійних розведень із пробірок, в яких розчини середовища виявились візуально прозорими, відбирали по 0.02 мл середовища і наносили на стерильне МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – 48–72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) або мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФК) досліджуваної речовини. Повторюваність досліду – трикратна.

**Синтез 4-арил(гетарил)піразоло[1,5-*a*]піразинів 2.17а-к (табл. 2.11, 2.12).** До суміші 1.0 ммоль 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.9а-d**, 1.2 ммоль боронової кислоти **2.16а-g** і 590 мг (1.2 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 15 мл розчину MeCN–H<sub>2</sub>O, 9:1, в атмосфері аргону додавали 41 мг (0.05 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 5 год, розчинник



упарювали, до твердого залишку додавали 20 мл H<sub>2</sub>O и екстрагували EtOAc (3×15 мл). Органічний шар відділяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарювали, залишок очищали з допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 9:1).

**Синтез метил піразоло[1,5-а]піразин-4-карбоксилатів 2.18а–с.** До розчину 0.15 моль 4-хлоропіразолопіразину **2.8а-с** в 600 мл MeOH додавали 18.2 г (0.18 моль) Et<sub>3</sub>N і 1.84 г (2.25 ммоль) [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>]·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Після чого поміщали утворену суміш в автоклав ємністю 1 л, в який закачували CO під тиском 40 атм. Автоклав витримували впродовж 12 год при 120°C, охолоджували до кімнатної температури і впродовж 0.5 год ретельно вентилювали, реакційну суміш фільтрували, фільтрат упарювали, твердий залишок кристалізували із ацетонітрилу.

**Метил піразоло[1,5-а]піразин-4-карбоксилат 2.18а.** Вихід 92%. Т. топл. 124–125°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1727 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 4.07 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.36 д (1H, H-3, *J* = 2.3); 8.01 д (1H, H-6, *J* = 4.4); 8.15 д (1H, H-2, *J* = 2.3); 8.55 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 53.3; 101.5; 124.5; 128.2; 134.8; 142.3; 143.6; 163.7. Знайдено, %: C, 54.48; H, 4.09; N, 23.58. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C, 54.24; H, 3.98; N, 23.72. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 178.

**Метил 2-метилпіразоло[1,5-а]піразин-4-карбоксилат 2.18b.** Вихід 83%. Т. топл. 115–116°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1727 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.96 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.03 с (1H, H-3); 7.98 д (1H, H-6, *J* = 4.4); 8.93 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.0; 53.1; 100.1; 125.0; 128.0; 135.6; 140.6; 153.7; 163.9. Знайдено, %: C, 56.46; H, 4.79; N, 21.92. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C, 56.54; H, 4.75; N, 21.98. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 192.

**Метил 2-фенілпіразоло[1,5-а]піразин-4-карбоксилат 2.18с.** Вихід 88%. Т. топл. 118–119°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1725 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 3.99 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.38-7.54 м (3H, H<sub>аром</sub>); 7.64 с (1H, H-3); 8.03-8.09 м (3H, H<sub>аром</sub>, H-6); 9.02 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 53.2;

98.5; 125.3; 126.9; 129.0; 129.4; 129.8; 131.9; 136.2; 141.5; 154.5; 163.7. Знайдено, %: C, 66.52; H, 4.43; N, 16.50. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: C, 66.40; H, 4.38; N, 16.59. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 254.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксамідів 2.19а–с.** До суспензії 57 ммоль карбоксилату **2.18а-с** в 80 мл MeOH додавали 100 мл насиченого метанольного розчину аміаку і кип'ятили впродовж 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали *трет*-бутилметиловим етером і сушили на повітрі.

**Піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксамід 2.19а.** Вихід 93%. Т. топл. 187–188°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1704 (C=O), 3288, 3409 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.38 д (1H, H-3, *J* = 2.4); 7.85 уш. с. (1H, NH); 7.97 д (1H, H-6, *J* = 4.4); 8.24-8.28 м (2H, H-2, NH); 8.99 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 101.7; 124.9; 127.8; 133.7; 143.7; 145.1; 165.4. Знайдено, %: C, 52.02; H, 3.81; N, 34.21. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C, 51.85; H, 3.73; N, 34.55. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 163.

**2-Метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксамід 2.19б.** Вихід 84%. Т. топл. 183–184°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1703 (C=O), 3283, 3405 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.13 с (1H, H-3); 7.76 уш. с. (1H, NH); 7.84 д (1H, H-6, *J* = 4.4); 8.18 уш. с. (1H, NH); 8.80 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.0; 100.8; 124.4; 127.1; 134.5; 143.8; 153.3; 165.5. Знайдено, %: C, 54.42; H, 4.63; N, 31.85. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C, 54.54; H, 4.58; N, 31.80. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 177.

**2-Фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксамід 2.19с.** Вихід 96%. Т. топл. 190–192°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1705 (C=O), 3291, 3412 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.40-7.55 м (3H, H<sub>аром</sub>); 7.78 с (1H, H-3); 7.98 уш. с. (1H, NH); 7.97 д (1H, H-6, *J* = 4.4); 8.02 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* = 7.2); 8.29 уш. с. (1H, NH); 9.00 д (1H, H-7, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 98.2; 124.8; 127.0; 128.2; 129.5; 129.7; 132.2; 135.4; 144.7; 154.4; 165.5. Знайдено, %: C, 65.43; H, 4.29; N, 23.45. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Розраховано, %: C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 239.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонітрилів 2.20а–с.** До розчину 43.2 ммоль карбоксаміду **2.19а-с** і 172 ммоль (13.6 г) піридину в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  повільно додавали 12 мл (86.4) ммоль трифтороцтового ангідриду. Температуру реакційної суміші доводили до кімнатної і перемішували впродовж 1 год. Розчинник упарювали, до твердого залишку додавали 150 мл води, утворений осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі і кристалізували із бензену.

**Піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонітрил 2.20а.** Вихід 87%. Т. топл.  $104\text{--}105^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2258 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.26 д (1H, H-3,  $J = 2.1$ ); 8.12 д (1H, H-6,  $J = 4.4$ ); 8.43 д (1H, H-2,  $J = 2.1$ ); 9.19 д (1H, H-7,  $J = 4.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 99.3; 115.3 126.5; 127.7; 130.0; 135.9; 144.7. Знайдено, %: C, 58.18; H, 2.91; N, 38.96.  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_4$ . Розраховано, %: C, 58.33; H, 2.80; N, 38.87. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 145.

**2-Метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонітрил 2.20б.** Вихід 86%. Т. топл.  $97\text{--}99^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2256 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.49 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.00 с (1H, H-3); 8.04 д (1H, H-6,  $J = 4.8$ ); 9.06 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14.1; 98.0; 115.3 125.7; 126.0; 129.3; 136.7; 154.6. Знайдено, %: C, 60.69; H, 3.90; N, 35.38.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4$ . Розраховано, %: C, 60.75; H, 3.82; N, 35.42. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 159.

**2-Фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбонітрил 2.20с.** Вихід 95%. Т. топл.  $94\text{--}96^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2261 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.41-7.50 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.69 с (1H, H-3); 8.02-8.10 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ , H-6); 9.12 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 95.5; 115.1; 126.0; 126.9; 127.1; 129.4; 130.1; 130.2; 131.3; 137.5; 155.2. Знайдено, %: C, 70.93; H, 3.70; N, 25.36.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$ . Розраховано, %: C, 70.90; H, 3.66; N, 25.44. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 221.

**Синтез *N'*-гідроксипіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимідів 2.21а–с.** До розчину 14 ммоль нітрилу **2.20а-с** в 50 мл етанолу при  $70^\circ\text{C}$  додавали розчин гідроксиламіну, який отримали перемішуванням за кімнатної температури 2.92 г (42 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну і 4.1 г (49 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  в 25 мл  $\text{H}_2\text{O}$  впродовж 0.5 год. Реакційну суміш кип'ятили 1 год, розчинник упарювали,

до твердого залишку додавали 100 мл води, утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі.

***N'*-Гідроксипіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимід 2.21a.** Вихід 95%. Т. топл. 210–212°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1654 (C=N), 3370, 3465, 3474 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 5.95 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.27 д (1H, H-3,  $J = 1.8$ ); 7.92 д (1H, H-6,  $J = 3.8$ ); 8.17 д (1H, H-2,  $J = 1.8$ ); 8.79 д (1H, H-7,  $J = 3.8$ ); 10.49 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 102.7; 122.9; 127.9; 132.4; 143.0; 144.8; 150.0. Знайдено, %: C, 47.62; H, 3.79; N, 39.43. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 47.46; H, 3.98; N, 39.53. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 178.

***N'*-Гідрокси-2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимід 2.21b.** Вихід 86%. Т. топл. 201–203°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1654 (C=N), 3368, 3460, 3472 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5.92 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.05 с (1H, H-3); 7.82 д (1H, H-6,  $J = 3.8$ ); 8.64 д (1H, H-7,  $J = 3.8$ ); 10.42 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.0; 101.8; 122.3; 127.2; 133.2; 143.7; 150.1; 152.5. Знайдено, %: C, 50.21; H, 4.78; N, 36.59. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 50.26; H, 4.74; N, 36.63. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 192.

***N'*-Гідрокси-2-фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимід 2.21c.** Вихід 95%. Т. топл. 208–210°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1652 (C=N), 3364, 3460, 3470 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 6.00 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.40-7.53 м (3H, H<sub>аром</sub>); 7.63 с (1H, H-3); 7.88-7.99 м (3H, H<sub>аром</sub>, H-6); 8.82 д (1H, H-7,  $J = 3.8$ ); 10.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 99.1; 122.7; 126.6; 128.3; 129.5; 129.6; 132.3; 134.0; 144.4; 150.1; 153.6. Знайдено, %: C, 61.61; H, 4.41; N, 27.58. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 61.65; H, 4.38; N, 27.65. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 254.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимідів 2.22a–c.** До розчину 0.3 ммоль *t*-BuOK в 15 мл MeOH додавали 3 ммоль нітрилу **2.20a-c**, перемішували впродовж 12 год за кімнатної температури, після чого додавали 180 мг (3.3 ммоль) NH<sub>4</sub>Cl (сполуки **2.22a,b**) або 3 мл концентрованого розчину аміаку в MeOH (сполука **2.22c**). Суміш перемішували впродовж 10 год,

розчинник упарювали, твердий залишок промивали діетиловим етером і сушили за пониженого тиску при 50°C.

**Гідрохлорид піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимідаміду 2.22а.** Вихід 90%. Т. топл. >300°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1663 (C=N), 3364, 3428 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.21 д (1H, H-3,  $J = 2.4$ ); 8.12 д (1H, H-6,  $J = 4.2$ ); 8.38 д (1H, H-2,  $J = 2.4$ ); 9.13 д (1H, H-7,  $J = 4.2$ ); 9.83-9.88 м (4H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 100.4; 125.7; 128.7; 132.9; 141.9; 144.0; 162.3. Знайдено, %: C, 42.72; H, 3.89; N, 35.23.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_5$ . Розраховано, %: C, 42.54; H, 4.08; N, 35.44. LCMS:  $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ , 161.

**Гідрохлорид 2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимідаміду 2.20b.** Вихід 89%. Т. топл. 223–225°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1667 (C=N), 3359, 3435 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.51 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.01 с (1H, H-3); 8.06 д (1H, H-6,  $J = 4.2$ ); 9.02 д (1H, H-7,  $J = 4.2$ ); 9.68-9.73 м (4H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14.1; 99.3; 125.2; 128.1; 133.8; 140.6; 153.8; 162.4. Знайдено, %: C, 45.33; H, 4.85; N, 33.01.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_5$ . Розраховано, %: C, 45.40; H, 4.76; N, 33.09. LCMS:  $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ , 176.

**2-Фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксимідамід 2.20с.** Вихід 87%. Т. топл. 246–248°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1678 (C=N), 3386 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.38-7.53 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.78 с (1H, H-3); 8.03-8.19 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ , H-6); 9.15 д (1H, H-7,  $J = 4.0$ ); 9.72-10.03 м (3H,  $\text{NH}_2$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 97.0; 125.6; 127.0; 129.0; 129.5; 130.1; 131.6; 134.6; 141.3; 154.7; 162.1. Знайдено, %: C, 65.98; H, 4.81; N, 29.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5$ . Розраховано, %: C, 65.81; H, 4.67; N, 29.52. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 238.

**Синтез 4-[5-(трифторометил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]піразоло[1,5-*a*]піразинів 2.23а–с.** До охолодженої до 0°C суспензії 2 ммоль амідоксиму 2.21а-с, 0.5 мл (6 ммоль) піридину в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 0.85 мл (6 ммоль)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ . Реакційну суміш перемішували впродовж 8 год за кімнатної температури, розчинник упарювали, твердий залишок розчиняли в 20 мл води. Утворений осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі і кристалізували із етанолу.

#### 4-[5-(Трифторометил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]піразоло[1,5-*a*]піразин

**2.23а.** Вихід 70%. Т. топл. 213–215°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.32 д (1H, H-3,  $J = 2.3$ ); 8.17 д (1H, H-6,  $J = 3.9$ ); 8.34 д (1H, H-2,  $J = 2.3$ ); 9.08 д (1H, H-7,  $J = 3.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 100.9; 116.1 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$ ); 125.1; 129.4; 133.4; 138.6; 144.1; 165.8 к (C-5',  $^2J_{\text{C-F}} = 45.2$ ); 167.1. Знайдено, %: C, 42.55; H, 1.39; N, 27.61. C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 42.36; H, 1.58; N, 27.45. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 256.

**2-Метил-4-[5-(трифторометил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]піразоло[1,5-*a*]піразин 2.23б.** Вихід 71%. Т. топл. 203–205°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.51 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.14 с (1H, H-3); 8.10 д (1H, H-6,  $J = 3.9$ ); 8.95 д (1H, H-7,  $J = 3.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.0; 99.7; 113.1 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$ ); 124.4 128.5; 134.3; 137.3; 154.0; 165.7 к (C-5',  $^2J_{\text{C-F}} = 45.2$ ); 167.2. Знайдено, %: C, 44.49; H, 2.37; N, 25.90. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 44.62; H, 2.25; N, 26.02. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 270.

**4-[5-(Трифторометил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-2-фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин 2.23с.** Вихід 82%. Т. топл. 207–209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.45-7.57 м (3H, H<sub>аром</sub>); 7.76 с (1H, H-3); 8.12 д (2H, H<sub>аром</sub>,  $J = 7.6$ ); 8.23 д (1H, H-6,  $J = 4.8$ ); 9.13 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 97.3; 116.3 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.7$ ); 125.0; 127.1; 129.6; 129.9; 130.0; 131.8; 135.2; 138.2; 154.8; 165.9 к (C-5',  $^2J_{\text{C-F}} = 45.2$ ); 167.2. Знайдено, %: C, 54.19; H, 2.52; N, 21.21. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: C, 54.39; H, 2.43; N, 21.14. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 332.

**Синтез 3-піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-онів 2.24а–с.** Суміш 3 ммоль амідоксиму **2.21а-с** і 0.65 г (6 ммоль) етил хлороформіату в 5 мл піридину кип'ятили 10 год, утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл *трет*-бутилметилового етеру і сушили на повітрі.

**3-Піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл-1,2,4-оксадіазол-5(4H)-он 2.24а.** Вихід 65%. Т. топл. 223–225°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1795 (C=O), 3226 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.24 д (1H, H-3,  $J = 2.3$ ); 8.11 д (1H, H-6,  $J = 3.8$ ); 8.35 д (1H, H-2,  $J = 2.3$ ); 9.07 д (1H, H-7,  $J = 3.8$ ); 13.44 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 100.9; 125.1 128.7; 132.0; 137.6; 144.2; 157.2; 159.7. Знайдено, %: С, 47.48; Н, 2.36; N, 34.57.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: С, 47.30; Н, 2.48; N, 34.47. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 204.

**3-(2-Метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5(4*H*)-он 2.24b.**

Вихід 86%. Т. топл. 209–211°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1800 (C=O), 3228 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.96 с (1H, H-3); 7.98 д (1H, H-6,  $J = 4.0$ ); 8.88 д (1H, H-7,  $J = 4.0$ ); 13.35 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14.0; 100.0; 124.4 128.0; 132.7; 136.2; 154.0; 157.1; 159.6. Знайдено, %: С, 49.85; Н, 3.30; N, 32.17.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: С, 49.77; Н, 3.25; N, 32.25. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 218.

**3-(2-Фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5(4*H*)-он 2.24c.**

Вихід 85%. Т. топл. 202–204°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1804 (C=O), 3232 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.32-7.54 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.61 с (1H, H-3); 7.95-8.15 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ , H-6); 9.07 д (1H, H-7,  $J = 3.8$ ); 13.43 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 97.2; 124.7; 127.0; 129.0; 129.5; 129.9; 131.7; 133.6; 137.0; 154.7; 157.1; 159.8. Знайдено, %: С, 60.26; Н, 3.29; N, 25.02.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: С, 60.21; Н, 3.25; N, 25.08. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 280.

**Синтез 6-метил-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)піримідин-4(3*H*)-онів 2.25a–c та етил 4-оксо-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів 2.26a–c.** До суспензії 3 ммоль гідрохлориду амідину **2.22a,b** або 0.7 г (3 ммоль) амідину **2.22c** в 10 мл сухого етанолу додавали 0.4 г (6 ммоль) (сполуки **2.22a,b**) або 0.2 г (3 ммоль) (сполука **2.22c**) свіжоприготованого EtONa в 20 мл абсолютного етанолу і перемішували впродовж 30 хв за кімнатної температури, після чого додавали 0.4 г (3 ммоль) ацетооцтового естеру (сполуки **2.25a-c**) або 0.65 г (3.3 ммоль) етоксиметиленмалонового естеру (сполуки **2.26a-c**). Суміш перемішували впродовж 2 год за кімнатної температури, а потім 5 год при кип'ятінні, розчинник упарювали, до твердого залишку додавали 20 мл води і підкисляли до рН 2–3. Утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл *трет*-бутилметилового етеру і сушили на повітрі.

**6-Метил-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)піримідин-4(3*H*)-он 2.25а.**

Вихід 47%. Т. топл. 176–177°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1686 (C=O), 3252 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.89 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 8.16 с (1H, Н-5<sub>піримідин</sub>); 9.17 д (1H, Н-3,  $J = 2.6$ ); 9.37 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 9.51 д (1H, Н-2,  $J = 2.6$ ); 10.13 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 19.2; 104.4; 108.9; 125.8; 130.8; 134.1; 141.2; 142.1; 155.6; 163.7; 174.6. Знайдено, %: С, 57.93; Н, 4.11; N, 31.02.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ . Розраховано, %: С, 58.14; Н, 3.99; N, 30.82. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 228.

**6-Метил-2-(2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)піримідин-4(3*H*)-он**

**2.25b.** Вихід 71%. Т. топл. 211–213°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1685 (C=O), 3248 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.75 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.85 с (3H, 6- $\text{CH}_3$ ); 8.13 с (1H, Н-5<sub>піримідин</sub>); 9.20 с (1H, Н-3); 9.42 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 10.06 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 11.4; 19.2; 104.0; 109.2; 120.3; 124.4; 131.7; 134.5; 140.7; 155.1; 163.8; 174.5. Знайдено, %: С, 59.68; Н, 4.69; N, 29.00.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ . Розраховано, %: С, 59.74; Н, 4.60; N, 29.03. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 242.

**6-Метил-2-(2-фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)піримідин-4(3*H*)-он**

**2.25c.** Вихід 71%. Т. топл. 218–220°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1688 (C=O), 3255 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.87 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 8.12 с (1H, Н-5<sub>піримідин</sub>); 8.47-8.63 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8.89 д (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J = 6.8$ ); 9.31 с (1H, Н-3); 9.39 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 10.12 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 19.3; 104.5; 109.1; 123.4; 125.3; 127.3; 128.2; 130.3; 131.3; 132.9; 135.1; 140.7; 155.5; 163.8; 174.6. Знайдено, %: С, 67.27; Н, 4.37; N, 23.02.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ . Розраховано, %: С, 67.32; Н, 4.32; N, 23.09. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 304.

**Етил 4-оксо-2-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1,4-дигідропіримідин-5-карбоксилат 2.26а.** Вихід 45%. Т. топл. 145–146°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1688, 1714 (C=O), 3228 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.46 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.4$ ); 5.62 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 6.4$ ); 9.29 д (1H, Н-3,  $J = 2.5$ ); 9.31 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 9.32 д (1H, Н-2,  $J = 2.5$ ); 10.26 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ); 10.37 с (1H, Н-6<sub>піримідин</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.8; 66.1; 107.9; 110.1; 125.4; 127.8; 134.1;



141.9; 145.4; 155.8; 157.6; 166.8; 173.7. Знайдено, %: С, 54.93; Н, 3.75; N, 24.69.  $C_{13}H_{11}N_5O_3$ . Розраховано, %: С, 54.74; Н, 3.89; N, 24.55. LCMS:  $[M+H]^+$ , 286.

**Етил 2-(2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-4-оксо-1,4-дигідропіримідин-5-карбоксилат 2.26b.** Вихід 75%. Т. топл. 192–194°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1690, 1717 (C=O), 3220 (N-H). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.51 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 6.4$ ); 3.80 с (3H, 2- $CH_3$ ); 5.68 к (2H,  $OCH_2$ ,  $J = 6.4$ ); 9.21 с (1H, Н-3); 9.36 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 10.32 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ); 10.43 с (1H, Н-6піримідин). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.2; 13.0; 66.1; 100.5; 125.9; 126.8; 134.7; 140.9; 156.0; 157.2; 157.4; 161.9; 166.9; 173.6. Знайдено, %: С, 56.36; Н, 4.42; N, 23.17.  $C_{14}H_{13}N_5O_3$ . Розраховано, %: С, 56.18; Н, 4.38; N, 23.40. LCMS:  $[M+H]^+$ , 300.

**Етил 4-оксо-2-(2-фенілпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1,6-дигідропіримідин-5-карбоксилат 2.26c.** Вихід 78%. Т. топл. 201–203°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1694, 1720 (C=O), 3216 (N-H). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.47 т (3H,  $CH_3$ ,  $J = 6.4$ ); 5.60 к (2H,  $OCH_2$ ,  $J = 6.4$ ); 8.39-8.56 м (3H,  $H_{аром}$ ); 8.97 д (2H,  $H_{аром}$ ,  $J = 6.8$ ); 9.22 с (1H, Н-3); 9.53 д (1H, Н-6,  $J = 4.4$ ); 10.22 д (1H, Н-7,  $J = 4.4$ ); 10.37 с (1H, Н-6піримідин). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CF_3COOD$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.0; 65.9; 104.9; 110.2; 123.6; 127.6; 128.1; 128.9; 130.1; 132.3; 135.3; 140.8; 157.2; 157.8; 160.2; 167.2; 173.2. Знайдено, %: С, 63.31; Н, 4.23; N, 19.26.  $C_{19}H_{15}N_5O_3$ . Розраховано, %: С, 63.15; Н, 4.18; N, 19.38. LCMS:  $[M+H]^+$ , 362.

### 3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

**Синтез етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилатів 2.27a,b.** До розчину 2.02 г (18 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ДМФА при 0°C додавали 2.07 г (18 ммоль) етилізоціаноацетату, перемішували впродовж 30 хв, після чого додавали 6 ммоль відповідного 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a,b**. Реакційну суміш перемішували впродовж 5 год за кімнатної температури, утворений осад відфільтровували, промивали  $CH_2Cl_2$  і кристалізували із етанолу.

**Етил імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилат 2.27а.** Вихід 83%. Т. топл. 206–208°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1729 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.48 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$ ); 4.49 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$ ); 7.37 д (1H, H-5,  $J = 5.6$ ); 7.65 д (1H, H-10,  $J = 2.0$ ); 7.78 д (1H, H-6,  $J = 5.6$ ); 7.94 д (1H, H-9,  $J = 2.0$ ); 7.99 с (1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14.5; 61.0; 105.7; 108.4; 117.3; 125.7; 125.9; 130.3; 131.1; 142.2; 162.6. Знайдено, %: C, 57.65; H, 4.29; N, 24.15.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 57.39; H, 4.38; N, 24.34. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 231.

**Етил 9-метилімідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбоксилат 2.27б.** Вихід 85%. Т. топл. 224–226°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1725 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.48 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$ ); 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.49 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$ ); 7.29 д (1H, H-5,  $J = 6.0$ ); 7.30 с (1H, H-10); 7.67 д (1H, H-6,  $J = 6.0$ ); 7.96 с (1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.3; 14.0; 60.5; 105.0; 106.9; 116.6; 125.1; 125.2; 130.4; 130.5; 151.7; 162.2. Знайдено, %: C, 58.87; H, 4.89; N, 23.15.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 59.01; H, 4.95; N, 22.94. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 245.

**Синтез імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбонових кислот 2.28а,б.** До розчину 185 мг (3.3 ммоль) КОН в 25 мл етанолу додавали 2 ммоль відповідного карбоксилату **2.27а,б** і кип'ятили впродовж 15 год. Розчинник упарювали, твердий залишок розчиняли в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , підкисляли конц.  $\text{HCl}$  до рН 3, відфільтровували і сушили на повітрі.

**Імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбонова кислота 2.28а.** Вихід 73%. Т. топл.  $>250^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.49 д (1H, H-10,  $J = 2.4$ ); 7.98–8.04 м (2H, H-5, H-6); 8.08 д (1H, H-9,  $J = 2.4$ ); 8.45 с (1H, H-3). Протони групи  $\text{COOH}$  знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 105.1; 110.8; 117.2; 125.1; 125.6; 130.2; 133.1; 141.9; 164.1. Знайдено, %: C, 53.85; H, 2.78; N, 28.04.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 53.47; H, 2.99; N, 27.71. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 203.

**9-Метилімідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбонова кислота 2.28б.** Вихід 79%. Т. топл.  $>250^\circ\text{C}$ . ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1688 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.39 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.31 с (1H, H-10); 7.84 д (1H, H-5,  $J = 5.2$ ); 7.97 д (1H, H-6,  $J = 5.2$ ); 8.45 с (1H, H-3). Протони групи  $\text{COOH}$  знаходяться в

обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 15.1; 106.2; 110.5; 117.7; 124.9; 125.9; 130.5; 134.1; 152.2; 164.2. Знайдено, %: C, 55.32; H, 3.62; N, 26.12.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 55.56; H, 3.73; N, 25.91. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 217.

**Синтез імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-ілметанолів 2.29a,b.** До суспензії 95 мг (2.5 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  в 15 мл ТГФ додавали 2 ммоль відповідного карбоксилату **2.27a,b**. Реакційну суміш перемішували впродовж 12 год за кімнатної температури, надлишок  $\text{LiAlH}_4$  нейтралізували 3 мл 40%-ного розчину  $\text{KOH}$ , фільтрували, фільтрат упарювали, залишок кристалізували із діетилового етеру і сушили на повітрі.

**Імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-ілметанол 2.29a.** Вихід 77%. Т. топл. 212–214°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4.72 д (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 5.6$ ); 5.18 т (1H, OH,  $J = 5.6$ ); 6.90 д (1H, H-10,  $J = 1.6$ ); 7.83 д (1H, H-5,  $J = 6.0$ ); 7.87 д (1H, H-6,  $J = 6.0$ ); 7.90 д (1H, H-9,  $J = 1.6$ ); 8.25 с (1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 57.6; 100.7; 110.7; 115.6; 118.1; 130.8; 131.3; 136.1; 141.9. Знайдено, %: C, 57.27; H, 4.41; N, 29.89.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ . Розраховано, %: C, 57.44; H, 4.29; N, 29.77. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 189.

**(9-Метилімідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-іл)метанол 2.29b.** Вихід 83%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3423 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.33 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.65–4.69 м (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5.10–5.15 м (1H, OH); 6.66 с (1H, H-10); 7.72–7.76 м (2H, H-5, H-6); 8.21 с (1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.4; 57.0; 99.8; 109.2; 114.9; 117.4; 130.6; 130.9; 135.3; 150.3. Знайдено, %: C, 59.68; H, 4.81; N, 27.93.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ . Розраховано, %: C, 59.40; H, 4.98; N, 27.71. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 203.

**Синтез імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбальдегідів 2.30a,b.** До розчину 640 мг (1.5 ммоль) реагенту Десса-Мартіна в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 1.5 ммоль спирту **2.29a,b** і перемішували реакційну суміш за кімнатної температури впродовж 5 год. Розчинник упарювали, залишок розчиняли в 10 мл киплячого етанолу і виморожували при  $-10^\circ\text{C}$ . Кристали, які випали із розчину, відфільтровували і повторно кристалізували із етанолу.

**Імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбальдегід 2.30а.** Вихід 87%.

Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1696 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.41 д (1H, H-5,  $J = 6.0$ ); 7.73 д (1H, H-10,  $J = 2.0$ ); 7.86 д (1H, H-6,  $J = 6.0$ ); 7.98 д (1H, H-9,  $J = 2.0$ ); 8.06 с (1H, H-3); 10.17 с (1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 105.7; 108.2; 117.9; 124.2; 130.2; 131.9; 134.1; 142.3; 186.1. Знайдено, %: C, 57.88; H, 3.17; N, 30.29.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ . Розраховано, %: C, 58.06; H, 3.25; N, 30.09. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 187.

**9-Метилімідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразин-1-карбальдегід 2.30б.**

Вихід 89%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1699 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.48 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.31 д (1H, H-5,  $J = 5.6$ ); 7.46 с (1H, H-10); 7.74 д (1H, H-6,  $J = 5.6$ ); 8.01 с (1H, H-3); 10.13 с (1H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.8; 105.4; 107.2; 117.7; 124.1; 130.9; 131.8; 133.9; 152.4; 186.1. Знайдено, %: C, 60.12; H, 3.92; N, 28.15.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ . Розраховано, %: C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 201.

**Синтез трет-бутил ціано(піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5H)-іліден)ацетатів**

**2.31а,б.** До суспензії 2.6 г (65 ммоль) 60% NaH в 30 мл ДМФА додавали 5.5 г (39 ммоль) трет-бутил ціаноацетату в 15 мл ДМФА і перемішували впродовж 30 хв за кімнатної температури. Після цього, до реакційної суміші додавали 32 ммоль 4-хлоропіразолопіразину **2.8а,б** і нагрівали при 60°C впродовж 6 год. Розчинник відганяли за пониженого тиску, до твердого залишку додавали 25 мл  $\text{H}_2\text{O}$  і перемішували впродовж 30 хв. Утворений осад відфільтровували, промивали 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили на повітрі і кристалізували із етанолу.

**трет-Бутил ціано(піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5H)-іліден)ацетат 2.31а.**

Вихід 88%. Т. топл. 143–144°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1727 (C=O), 2223 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.58 с (9H, C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 6.84 дд (1H, H-6,  $^3J_{6-7} = ^3J_{6-\text{NH}} = 5.6$ ); 7.64 д (1H, H-7,  $J = 5.6$ ); 7.86 д (1H, H-3,  $J = 2.0$ ); 7.95 д (1H, H-2,  $J = 2.0$ ); 13.04 уш. с (1H, NH); DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.51 с (9H, C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 7.33 дд (1H, H-6,  $^3J_{6-7} = ^3J_{6-\text{NH}} = 5.6$ ); 7.63 д (1H, H-3,  $J = 2.0$ ); 8.04 д (1H, H-7,  $J = 5.6$ ); 8.10 д (1H, H-2,  $J = 2.0$ ); 12.73 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 28.5; 65.8; 81.5; 106.6; 115.0; 117.2; 119.9; 130.2; 142.1; 148.4; 168.3. Знайдено, %: C,

60.27; H, 5.53; N, 21.48.  $C_{13}H_{14}N_4O_2$ . Розраховано, %: C, 60.45; H, 5.46; N, 21.69. LCMS:  $[M+H]^+$ , 259.

**трет-Бутил ціано(2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-іліден)ацетат 2.31b.** Вихід 85%. Т. топл. 155–157°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1725 (C=O), 2224 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.54 с (9H,  $C(CH_3)_3$ ); 2.45 с (3H,  $CH_3$ ); 6.76 дд (1H, H-6,  $^3J_{6-7} = ^3J_{6-NH} = 6.0$ ); 7.52 д (1H, H-7,  $J = 6.0$ ); 7.58 с (1H, H-3); 12.99 уш. с (1H, NH);  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.49 с (9H,  $C(CH_3)_3$ ); 2.38 с (3H,  $CH_3$ ); 7.24 дд (1H, H-6,  $^3J_{6-7} = ^3J_{6-NH} = 6.0$ ); 7.39 с (1H, H-3); 7.90 д (1H, H-7,  $J = 6.0$ ); 12.99 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.6; 28.3; 66.9; 82.3; 106.7; 113.5; 114.0; 119.2; 130.9; 148.5; 151.9; 169.6. Знайдено, %: C, 61.91; H, 5.83; N, 20.38.  $C_{14}H_{16}N_4O_2$ . Розраховано, %: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58. LCMS:  $[M+H]^+$ , 273.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ілацетонітрилів 2.32a,b.** До розчину 25 ммоль сполуки **2.31a,b** в 70 мл  $CH_2Cl_2$  за кімнатної температури додавали 70 мл  $CF_3COOH$  і перемішували впродовж 2 год. Реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 40 мл трет-бутилметилового етеру, утворений осад відфільтровували, сушили на повітрі і кристалізували із етанолу.

**Піразоло[1,5-*a*]піразин-4-ілацетонітрил 2.32a.** Вихід 77%. Т. топл. 106–107°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2220 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4.16 с (2H,  $CH_2$ ); 6.89 д (1H, H-3,  $J = 1.6$ ); 7.84 д (1H, H-6,  $J = 4.8$ ); 8.08 д (1H, H-2,  $J = 1.6$ ); 8.39 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 25.1; 98.9; 114.9; 121.9; 128.4; 133.9; 142.5; 145.1. Знайдено, %: C, 60.62; H, 3.93; N, 35.45.  $C_8H_6N_4$ . Розраховано, %: C, 60.75; H, 3.82; N, 35.42. LCMS:  $[M+H]^+$ , 159.

**(2-Метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетонітрил 2.32b.** Вихід 75%. Т. топл. 135–136°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2223 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.54 с (3H,  $CH_3$ ); 4.12 с (2H,  $CH_2$ ); 6.67 с (1H, H-3); 7.77 д (1H, H-6,  $J = 4.8$ ); 8.27 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.9; 25.0; 97.6; 115.0; 121.4; 127.5; 134.9; 143.8; 156.0. Знайдено, %: C, 62.93; H, 4.73; N, 32.43.  $C_9H_8N_4$ . Розраховано, %: C, 62.78; H, 4.68; N, 32.54. LCMS:  $[M+H]^+$ , 173.

**Синтез етил 8-оксо-11-ціано-8*H*-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9-карбоксилатів 2.34а,б.** До розчину 2 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразинілацетонітрилу **2.32а,б** в 10 мл оцтової кислоти додавали 610 мг (2.85 ммоль) сполуки **2.33а** і перемішували за кімнатної температури впродовж 8 год. Утворений осад відфільтровували, промивали 5 мл діетилового етеру, сушили на повітрі і кристалізували із суміші ДМФА-етанол, 1:1.

**Етил 8-оксо-11-ціано-8*H*-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9-карбоксилат 2.34а.** Вихід 82%. Т. топл. 207–209°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1694, 1726 (C=O), 2215 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 1.31 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.0$ ); 4.28 к (2H, CH<sub>2</sub>O,  $J = 7.0$ ); 7.87 д (1H, H-1,  $J = 2.5$ ); 8.35 д (1H, H-2,  $J = 2.5$ ); 8.41 д (1H, H-6,  $J = 6.0$ ); 8.54 с (1H, H-10); 8.62 д (1H, H-5,  $J = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.6; 61.4; 83.3; 107.2; 112.0; 113.3; 117.9; 119.7; 130.8; 141.6; 143.8; 145.7; 154.1; 163.3. Знайдено, %: С, 59.69; Н, 3.67; N, 20.05. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 59.57; Н, 3.57; N, 19.85. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 283.

**Етил 2-метил-8-оксо-11-ціано-8*H*-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9-карбоксилат 2.34б.** Вихід 76%. Т. топл. 219–221°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1692, 1723 (C=O), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 1.30 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ); 2.46 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.29 к (2H, CH<sub>2</sub>O,  $J = 7.2$ ); 7.67 с (1H, H-1); 8.35 д (1H, H-6,  $J = 6.0$ ); 8.50 д (1H, H-5,  $J = 6.0$ ); 8.55 с (1H, H-10). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 13.9; 14.3; 61.9; 83.7; 107.6; 110.5; 113.4; 117.0; 118.6; 130.8; 140.3; 145.9; 154.1; 154.2; 163.0. Знайдено, %: С, 60.92; Н, 4.17; N, 19.05. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 60.81; Н, 4.08; N, 18.91. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 297.

**Синтез 8-аміно-10-(4-метилфеніл)-10*H*-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9,11-дикарбонітрилів 2.35а,б.** До розчину 2 ммоль піразоло[1,5-*a*]піразинілацетонітрилу **2.32а,б** в 10 мл MeCN додавали 336 мг (2 ммоль) сполуки **2.33б**, 2 краплі піперидину і перемішували за кімнатної температури впродовж 4 год. Утворений осад відфільтровували, промивали 5 мл діетилового етеру, сушили на повітрі і кристалізували із суміші ДМФА-етанол, 1:2.

**8-Аміно-10-(4-метилфеніл)-10*H*-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9,11-дикарбонітрил 2.35а.** Вихід 73%. Т. топл. 209–211°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

2230 (C≡N), 3295 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.47 с (1H, 10-CH); 6.69 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.13 д (1H, H-6, *J* = 5.6); 7.16 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* = 7.6); 7.20 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* = 7.6); 7.27 д (1H, H-1, *J* = 2.0); 7.54 д (1H, H-5, *J* = 5.6); 7.87 д (1H, H-2, *J* = 2.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 24.2; 40.5; 63.9; 82.2; 105.8; 111.4; 113.3; 120.0; 120.1; 127.2; 130.1; 130.3; 136.2; 137.5; 140.9; 141.8; 149.1. Знайдено, %: C, 69.68; H, 4.41; N, 25.91. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: C, 69.92; H, 4.32; N, 25.75. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 327.

**8-Аміно-2-метил-10-(4-метилфеніл)-10H-піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразин-9,11-дикарбонітрил 2.35b.** Вихід 72%. Т. топл. 244–246°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2228 (C≡N), 3290 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.28 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.45 с (1H, 10-CH); 6.67 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.06 д (1H, H-6, *J* = 5.6); 7.08 с (1H, H-1); 7.13 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* = 7.6); 7.20 д (2H, H<sub>аром</sub>, *J* = 7.6); 7.43 д (1H, H-5, *J* = 5.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.4; 21.2; 40.5; 63.9; 81.6; 105.2; 111.4; 112.4; 120.1; 120.2; 127.4; 129.9; 130.9; 135.9; 137.4; 140.9; 149.1; 151.0. Знайдено, %: C, 70.70; H, 4.82; N, 24.48. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: C, 70.57; H, 4.74; N, 24.69. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 341.

**Синтез 8H-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназолін-8-онів 2.37a-і (табл. 2.13, 2.14).** До суспензії 2 ммоль 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a-d** в 5 мл діоксану додавали 2 ммоль антранілової кислоти і кип'ятили при перемішуванні впродовж 9–70 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 7 мл етанолу, кип'ятили впродовж 10 хв, відфільтровували і сушили на повітрі.

**Синтез 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.38a-с.** До суспензії 10 ммоль 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразину **2.8a-с** в 50 мл етанолу додавали 2.5 г (50 ммоль) моногідрату гідразину і перемішували впродовж 10–16 год за кімнатної температури. Розчинник упарювали, залишок промивали 10 мл води, потім 10 мл етанолу і сушили на повітрі.

**4-Гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразин 2.38a.** Вихід 78%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3278, 3304 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 4.53 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.94 д (1H, H-3, *J* = 1.0); 7.27 д (1H, H-7, *J* = 4.8); 7.86 с (2H, H-2, H-6); 8.81 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 98.4; 113.0;

126.7; 127.9; 140.3; 152.3. Знайдено, %: С, 48.49; Н, 4.60; N, 46.91.  $C_6H_7N_5$ . Розраховано, %: С, 48.32; Н, 4.73; N, 46.95. LCMS:  $[M+H]^+$ , 150.

**4-Гідразино-2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин 2.38b.** Вихід 80%. Т. топл. 178–180°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3273, 3301 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.51 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 6.68 с (1H, H-3); 7.20 д (1H, H-7,  $J = 4.8$ ); 7.75 д (1H, H-6,  $J = 4.8$ ); 8.69 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.7; 97.4; 112.7; 127.0; 127.1; 149.4; 151.5. Знайдено, %: С, 51.67; Н, 5.65; N, 42.78.  $C_7H_9N_5$ . Розраховано, %: С, 51.52; Н, 5.56; N, 42.92. LCMS:  $[M+H]^+$ , 164.

**4-Гідразино-2-(трифторометил)піразоло[1,5-*a*]піразин 2.38c.** Вихід 56%. Т. топл. 182–184°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3269, 3308 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 4.54 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.37 с (1H, H-3); 7.47 д (1H, H-7,  $J = 4.4$ ); 7.99 д (1H, H-6,  $J = 4.4$ ); 9.13 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 97.0; 112.1; 121.4 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 269.0$ ); 126.8; 130.4; 140.3 к (C-2,  $^2J_{CF} = 39.0$ ); 152.1. Знайдено, %: С, 38.58; Н, 2.85; N, 32.04.  $C_7H_6F_3N_5$ . Розраховано, %: С, 38.72; Н, 2.79; N, 32.25. LCMS:  $[M+H]^+$ , 218.

**Синтез піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразинів 2.39a,b.** До розчину 2 ммоль 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразину 2.38a,b в 10 мл піридину додавали 300 мг (2 ммоль) триетилортоформіату і нагрівали при 80–85°C при перемішуванні впродовж 8 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 10 мл етанолу, осад відфільтровували і сушили на повітрі.

**Піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин 2.39a.** Вихід 85%. Т. топл. 203–204°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 7.24 д (1H, H-10,  $J = 0.8$ ); 8.01 д (1H, H-9,  $J = 0.8$ ); 8.08 д (1H, H-5,  $J = 3.0$ ); 8.22 д (1H, H-6,  $J = 3.0$ ); 9.19 с (1H, H-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 101.8; 110.2; 117.5; 128.2; 139.2; 142.6; 142.7. Знайдено, %: С, 52.69; Н, 3.24; N, 44.17.  $C_7H_5N_5$ . Розраховано, %: С, 52.83; Н, 3.17; N, 44.01. LCMS:  $[M+H]^+$ , 160.

**9-Метилпіразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин 2.39b.** Вихід 88%. Т. топл. 232–233°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.98 с (1H, H-10); 8.12 д (1H, H-5,  $J = 2.4$ ); 8.19 д (1H, H-6,  $J = 1.8$ ); 9.24 с (1H, H-3).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.9; 91.7; 109.4; 116.2; 125.5; 138.1; 143.5; 151.6. Знайдено, %: С, 55.32; Н, 4.12; N, 40.56.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$ . Розраховано, %: С, 55.48; Н, 4.07; N, 40.44. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 174.

**Синтез піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразинів 2.40а-с і *N,N'*-діацетил-*N'*-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетогідрозидів 2.41а,б взаємодією 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразинів 2.38а-с з оцтовим ангідридом.**

*Метод А.* До розчину 2 ммоль 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразину 2.38а-с в 10 мл ДМФА додавали 0.41 г (4 ммоль) оцтового ангідриду і нагрівали при 90°C при перемішуванні впродовж 8 год. Утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл діетилового етеру і сушили на повітрі.

*Метод Б.* 2 Ммоль 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразину 2.38а,б кип'ятили в 5 мл оцтового ангідриду при перемішуванні впродовж 9–10 год. Утворений осад сполук 2.40а,б відфільтровували, промивали 10 мл діетилового етеру і сушили на повітрі. Фільтрат упарювали, до залишку додавали 6 мл етанолу, утворений осад сполук 2.41а,б відфільтровували і сушили на повітрі.

**3-Метилпіразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин 2.40а.** Вихід 89% (*Метод А*), 47% (*Метод Б*). Т. топл. 217–218°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.67 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.20 д (1H, H-10,  $J = 2.8$ ); 7.88 д (1H, H-9,  $J = 2.4$ ); 8.08 д (1H, H-5,  $J = 3.0$ ); 8.25 д (1H, H-6,  $J = 2.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 10.1; 101.4; 109.4; 116.9; 128.4; 142.6; 142.9; 146.8. Знайдено, %: С, 55.59; Н, 3.96; N, 40.65.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$ . Розраховано, %: С, 55.48; Н, 4.07; N, 40.44. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 174.

**3,9-Диметилпіразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин 2.40б.** Вихід 94% (*Метод А*), 48% (*Метод Б*). Т. топл. >250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.65 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.99 с (1H, H-10); 7.79 д (1H, H-5,  $J = 3.0$ ); 8.13 д (1H, H-6,  $J = 2.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 10.0; 13.8; 100.8; 108.3; 116.6; 129.2; 142.7; 146.5; 151.9. Знайдено, %: С, 57.62; Н, 4.78; N, 37.60.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5$ . Розраховано, %: С, 57.74; Н, 4.85; N, 37.41. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 188.

**3-Метил-9-(трифторометил)піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин 2.40с.** Вихід 87%. Т. топл. >250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.:

2.69 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.75 с (1H, H-10); 8.12 д (1H, H-5,  $J = 2.4$ ); 8.37 д (1H, H-6,  $J = 2.5$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 10.1; 99.9; 116.6; 121.5 к (CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 269.0$ ); 130.2; 142.3; 143.4 к (C-9,  $^2J_{CF} = 38.0$ ); 147.4; 153.4. Знайдено, %: С, 44.63; Н, 2.44; N, 29.15. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>. Розраховано, %: С, 44.82; Н, 2.51; N, 29.04. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 242.

***N,N'*-Діацетил-*N'*-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетогідразид 2.41а.** Вихід 39%. Т. топл. 112–113°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1686 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.42 с (6H, CH<sub>3</sub>); 6.65 д (1H, H-3,  $J = 1.2$ ); 7.56 д (1H, H-2,  $J = 1.8$ ); 7.98 д (1H, H-7,  $J = 1.1$ ); 8.29 д (1H, H-6,  $J = 1.6$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 22.5; 24.9; 100.7; 121.2; 126.1; 130.7; 142.0; 146.1; 170.1; 171.6. Знайдено, %: С, 52.49; Н, 4.64; N, 25.57. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 52.36; Н, 4.76; N, 25.44. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 276.

***N,N'*-Діацетил-*N'*-(2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)ацетогідразид 2.41б.** Вихід 32%. Т. топл. 124–125°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1691 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 2.18 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.31 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.45 с (6H, CH<sub>3</sub>); 6.50 с (1H, H-3); 7.87 д (1H, H-7,  $J = 1.6$ ); 8.17 д (1H, H-6,  $J = 1.4$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 16.5; 22.3; 24.8; 95.6; 120.0; 129.7; 141.9, 145.9; 154.2; 169.9; 171.1. Знайдено, %: С, 54.09; Н, 5.18; N, 24.30. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С, 53.97; Н, 5.23; N, 24.21. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 290.

**Синтез піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3(2*H*)-онів 2.42а,б.** До розчину 2 ммоль 4-гідразінопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.38а,б** в 15 мл піридину додавали 220 мг (2 ммоль) етилхлороформіату і нагрівали при 60°C при перемішуванні впродовж 8 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 10 мл етанолу, твердий залишок відфільтровували і сушили на повітрі.

**Піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3(2*H*)-он 2.42а.** Вихід 74%. Т. топл. 176–177°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.21 д (1H, H-10,  $J = 2.6$ ); 7.50 д (1H, H-9,  $J = 1.8$ ); 8.10–8.17 м (2H, H-5, H-6); 11.22 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 105.5; 110.1; 115.9; 128.0; 139.4; 139.9; 155.3. Знайдено, %: С, 47.88; Н, 2.75; N, 40.10. C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: С, 48.00; Н, 2.88; N, 39.99. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 176.

**9-Метилпіразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3(2H)-он 2.42b.**

Вихід 79%. Т. топл. 230–231°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.95 с (1H, H-10); 8.01–8.15 м (2H, H-5, H-6); 11.16 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.8; 104.8; 108.9; 114.7; 127.6; 139.2; 141.3; 154.8. Знайдено, %: С, 50.63; Н, 3.68; N, 37.12. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O. Розраховано, %: С, 50.79; Н, 3.73; N, 37.02. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 190.

**Синтез піразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3(2H)-тіонів 2.43а-с.**

До розчину 2 ммоль 4-гідразінопіразоло[1,5-а]піразину **2.38а-с** в 10 мл ДМФА додавали 270 мг (2 ммоль) фенілізотіоціанату. Реакційну суміш нагрівали при 80°C при перемішуванні впродовж 6 год. Розчинник упарювали в вакуумі, до залишку додавали 10 мл діетилового етеру, відфільтровували і сушили на повітрі.

**Піразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3(2H)-тіон 2.43а.**

Вихід 79%. Т. топл. 221–222°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.22 д (1H, H-10, *J* = 1.8); 7.64 д (1H, H-9, *J* = 1.4); 8.11 д (1H, H-5, *J* = 1.2); 8.15 д (1H, H-6, *J* = 1.4); 14.29 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 102.4; 108.8; 117.4; 126.9; 139.8; 142.4; 161.4. Знайдено, %: С, 44.09; Н, 2.57; N, 36.76. C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>S. Розраховано, %: С, 43.97; Н, 2.64; N, 36.63. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 192.

**9-Метилпіразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3(2H)-тіон 2.43b.**

Вихід 83%. Т. топл. >250°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.01 с (1H, H-10); 7.56 д (1H, H-5, *J* = 3.2); 8.05 д (1H, H-6, *J* = 2.8); 14.59 уш. с (1H, CSNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.6; 101.2; 116.9; 125.9; 138.6; 142.6; 144.9; 160.6. Знайдено, %: С, 46.95; Н, 3.36; N, 34.31. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S. Розраховано, %: С, 46.82; Н, 3.44; N, 34.12. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 206.

**9-(трифторометил)піразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3(2H)-тіон 2.43с.**

Вихід 77%. Т. топл. >250°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.78–7.87 м (2H, H-5, H-10); 8.24 д (1H, H-6, *J* = 2.4); 14.78 уш. с (1H, CSNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 101.4; 112.1; 117.7; 121.3 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 269.0); 129.6; 139.9; 143.5 к (C-9, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 38.2); 162.3. Знайдено, %: С, 37.19; Н, 1.52; N, 27.12. C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S. Розраховано, %: С, 37.07; Н, 1.56; N, 27.02. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 260.

**Синтез піразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразинів 2.44а-с.** До розчину 2 ммоль 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.38а-с** в 10 мл H<sub>2</sub>O при 0°C послідовно додавали 0.3 мл (2.2 ммоль) HCl<sub>конц.</sub> і 145 мг (2.1 ммоль) розчину NaNO<sub>2</sub> в 8 мл H<sub>2</sub>O. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 3 год, утворений осад відфільтровували, промивали 5 мл води і сушили на повітрі.

**Піразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразин 2.44а.** Вихід 91%. Т. топл. 138–139°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.49 д (1H, H-10, *J* = 1.2); 8.26 д (1H, H-9, *J* = 1.4); 8.65 д (1H, H-5, *J* = 2.8); 8.75 д (1H, H-6, *J* = 2.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 103.7; 110.9; 120.1; 127.3; 143.6; 143.7. Знайдено, %: C, 44.82; H, 2.41; N, 52.61. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: C, 45.00; H, 2.52; N, 52.48. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 161.

**9-Метилпіразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразин 2.44б.** Вихід 93%. Т. топл. 201–202°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.45 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.27 с (1H, H-10); 8.52 д (1H, H-5, *J* = 3.2); 8.66 д (1H, H-6, *J* = 2.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.9; 103.1; 109.9; 119.8; 127.8; 143.1; 153.1. Знайдено, %: C, 48.38; H, 3.39; N, 48.23. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: C, 48.27; H, 3.47; N, 48.25. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 175.

**9-(трифторометил)піразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]піразин 2.44с.** Вихід 85%. Т. топл. >250°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.85 с (1H, H-10); 9.05 д (1H, H-5, *J* = 2.6); 9.40 д (1H, H-6, *J* = 2.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 101.7; 112.7; 118.2; 121.4 к (CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 268.0); 129.4; 142.1 к (C-9, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 37.9); 145.6. Знайдено, %: C, 37.01; H, 1.30; N, 36.72. C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>. Розраховано, %: C, 36.85; H, 1.33; N, 36.84. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 229.

**Синтез 2*H*-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-діонів 2.45а,б і етил 9-(трифторометил)піразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]піразин-3-карбоксилату 2.46.** До розчину 2 ммоль 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.38а-с** в 15 мл етанолу додавали 300 мг (2 ммоль) дітилоксалату і кип'ятили впродовж 6 год. Утворений осад відфільтровували, промивали 5 мл етанолу і сушили на повітрі.

**2H-Піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-с][1,2,4]триазин-3,4-діон 2.45a.**

Вихід 71%. Т. топл. 187–188°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1727 (C=O), 1735 (C=O), 3318 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7.02–7.05 м (1H, H-11); 7.63–7.66 м (1H, H-10); 7.75 д (1H, H-6,  $J = 2.4$ ); 7.89 д (1H, H-7,  $J = 2.6$ ); 12.53 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 105.2; 109.0; 116.5; 130.9; 135.9; 151.7; 152.2; 154.1. Знайдено, %: C, 47.52; H, 2.41; N, 34.56.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 47.30; H, 2.48; N, 34.47. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 204.

**10-Метил-2H-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-с][1,2,4]триазин-3,4-діон 2.45b.**

Вихід 76%. Т. топл. 212–213°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1722 (C=O), 1730 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.84 с (1H, H-11); 7.47 д (1H, H-6,  $J = 2.4$ ); 7.70 д (1H, H-7,  $J = 2.5$ ); 12.71 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.7; 103.9; 108.2; 115.9; 131.7; 131.8; 152.0; 152.7; 153.4. Знайдено, %: C, 49.55; H, 3.21; N, 32.31.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 49.77; H, 3.25; N, 32.25. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 218.

**Етил 9-(трифторометил)піразоло[1,5-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]піразин-3-карбоксилат 2.46.** Вихід 75%. Т. топл. 212–213°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1732 (C=O), 1741 (C=O), 3329 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.41 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 2.8$ ); 4.49–4.54 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ); 8.01 с (1H, H-10); 8.49 д (1H, H-5,  $J = 2.6$ ); 8.53 д (1H, H-6,  $J = 2.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14.5; 62.9; 101.1; 113.4; 118.7; 120.3; 121.5 к ( $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 269.0$ ); 129.8; 140.2 к (C-9,  $^2J_{\text{CF}} = 38.0$ ); 142.8; 144.4; 157.6. Знайдено, %: C, 44.27; H, 2.61; N, 23.28.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ . Розраховано, %: C, 44.16; H, 2.70; N, 23.41. LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 300.

**Синтез 4-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)піразоло[1,5-а]піразинів 2.47a,b.** До суспензії 5 ммоль 4-гідразинопіразоло[1,5-а]піразину **2.38a,b** в 20 мл оцтової кислоти додавали 0.5г (5 ммоль) ацетилацетону і кип'ятили впродовж 3–5 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 10 мл води, осад відфільтровували, сушили на повітрі, після чого додавали до нього 30 мл *трет*-бутилметилового етеру. Нерозчинний осад відфільтровували, фільтрат упарювали, отриманий твердий продукт сушили на повітрі.

**4-(3,5-Диметил-1*H*-піразол-1-іл)піразоло[1,5-*a*]піразин 2.47а.** Вихід 51%. Т. топл. 125–127°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.27 с (3H, 3-CH<sub>3</sub> 3,5-диметилпіразол); 2.60 с (3H, 5-CH<sub>3</sub> 3,5-диметилпіразол); 6.21 с (1H, H-4 3,5-диметилпіразол); 7.38 д (1H, H-3, *J* = 1.2); 7.72 д (1H, H-7, *J* = 4.8); 8.16 д (1H, H-2, *J* = 1.2); 8.65 д (1H, H-6, *J* = 4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.7; 14.6; 103.8; 110.2; 120.6; 126.4; 129.5; 142.2; 143.0; 146.1; 150.5. Знайдено, %: С, 61.75; Н, 5.33; N, 32.99. С<sub>11</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>5</sub>. Розраховано, %: С, 61.96; Н, 5.20; N, 32.84. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 214.

**4-(3,5-Диметил-1*H*-піразол-1-іл)-2-метилпіразоло[1,5-*a*]піразин 2.47б.** Вихід 48%. Т. топл. 68–70°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 2.25 с (3H, 3-CH<sub>3</sub> 3,5-диметилпіразол); 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.57 с (3H, 5-CH<sub>3</sub> 3,5-диметилпіразол); 6.18 с (1H, H-4 3,5-диметилпіразол); 7.13 с (1H, H-3); 7.63 д (1H, H-7, *J* = 4.5); 8.53 д (1H, H-6, *J* = 4.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 13.8; 13.9; 14.7; 102.6; 110.1; 120.3; 125.7; 130.2; 142.7; 145.1; 150.1; 151.7. Знайдено, %: С, 63.63; Н, 5.91; N, 30.76. С<sub>12</sub>Н<sub>13</sub>Н<sub>5</sub>. Розраховано, %: С, 63.42; Н, 5.77; N, 30.82. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 228.

**Синтез 5-аміно-1-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1*H*-піразол-4-карбонітрилів 2.49а,с і етил 5-аміно-1-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1*H*-піразол-4-карбоксилатів 2.49б,д.** До суспензії 5 ммоль 4-гідразинопіразоло[1,5-*a*]піразину **2.38а,б** в 20 мл етанолу додавали 0.61 г (5 ммоль) етоксиметиленмалонодинітрилу **2.48а** (сполуки **2.49а,с**) або 0.85 г (5 ммоль) етоксиметиленціанооцтового естеру **2.48б** (сполуки **2.49б,д**) і кип'ятили впродовж 1–4 год. Утворений осад відфільтровували гарячим, промивали 10 мл етанолу і сушили на повітрі.

**5-Аміно-1-(піразоло[1,5-*a*]піразин-4-іл)-1*H*-піразол-4-карбонітрил 2.49а.** Вихід 63%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2231 (C≡N) 3282, 3397 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 7.46 д (1H, H-3, *J* = 1.2); 7.73 д (1H, H-7, *J* = 4.8); 7.99 с (1H, H-3 піразол-4-карбонітрил); 8.19 д (1H, H-2, *J* = 1.2); 8.24 с (2H, NH<sub>2</sub>); 8.67 д (1H, H-6, *J* = 4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 73.4; 104.1; 114.6; 121.0; 125.5; 128.0; 142.5; 143.6; 146.8; 154.7. Знайдено, %: С,

53.55; H, 3.02; N, 43.43. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>. Розраховано, %: C, 53.33; H, 3.13; N, 43.54. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 226.

**Етил 5-аміно-1-(піразоло[1,5-а]піразин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат 2.49b.** Вихід 53%. Т. топл. 168–170°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1716 (C=O), 3251, 3341, 3450 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 1.27 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 6.5); 4.22 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 6.5); 7.48 д (1H, H-3, *J* = 1.2); 7.71 д (1H, H-7, *J* = 4.8); 7.78 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.85 с (1H, H-3 піразол-4-карбоксилат); 8.17 д (1H, H-2, *J* = 1.2); 8.65 д (1H, H-6, *J* = 4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 14.7; 59.6; 94.3; 104.6; 120.5; 125.4; 128.0; 142.3; 147.1; 153.1; 163.5; 181.9. Знайдено, %: C, 53.12; H, 4.59; N, 30.49. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 52.94; H, 4.44; N, 30.87. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 273.

**5-Аміно-1-(2-метилпіразоло[1,5-а]піразин-4-іл)-1H-піразол-4-карбонітрил 2.49c.** Вихід 59%. Т. топл. >250°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2221 (C≡N) 3289, 3393 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.17 с (1H, H-3); 7.62 д (1H, H-7, *J* = 4.4); 7.96 с (1H, H-3 піразол-4-карбонітрил); 8.31 с (2H, NH<sub>2</sub>); 8.54 д (1H, H-6, *J* = 4.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 13.7; 73.3; 103.1; 114.6; 120.4; 124.5; 128.5; 143.5; 145.8; 152.0; 154.6. Знайдено, %: C, 55.06; H, 3.69; N, 41.15. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>7</sub>. Розраховано, %: C, 55.22; H, 3.79; N, 40.98. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 240.

**Етил 5-аміно-1-(2-метилпіразоло[1,5-а]піразин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат 2.49d.** Вихід 55%. Т. топл. 140–142°C. ІЧ-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1714 (C=O), 3246, 3336, 3453 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 1.27 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 6.5); 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4.22 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 6.5); 7.25 д (1H, H-3, *J* = 1.2); 7.64 (1H, H-7, *J* = 4.8); 7.77 с (2H, NH<sub>2</sub>); 7.83 с (1H, H-3 піразол-4-карбоксилат); 8.54 (1H, H-6, *J* = 4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч.: 13.7; 14.9; 59.6; 94.2; 103.3; 120.1; 124.8; 128.6; 142.0; 146.2; 151.9; 152.9; 163.5. Знайдено, %: C, 54.28; H, 4.89; N, 29.09. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Розраховано, %: C, 54.54; H, 4.93; N, 29.36. LCMS: [M+H]<sup>+</sup>, 287.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропонована концепція побудови нових типів функціоналізованих та гетероанельованих похідних піразоло[1,5-*a*]піразинів, яка ґрунтується на методології структурної модифікації ключових 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів та піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів.

1. На основі вдосконаленого методу синтезу піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-онів опрацьовано препаративно зручні підходи до їх трансформації в 4-хлоро(бромо)піразоло[1,5-*a*]піразини та піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіони – базові субстрати для подальших досліджень.

2. Спрямованою функціоналізацією 4-галогенопіразоло[1,5-*a*]піразинів алкіл амінами та тіофенолами, піразоло[1,5-*a*]піразин-4(5*H*)-тіонів алкілгалогенідами синтезовано ряд 4-аміно(тіо)заміщених піразоло[1,5-*a*]піразинів із задовільною протимікробною активністю.

3. Запропоновано ефективний метод одержання 4-арил(гетерил)піразоло[1,5-*a*]піразинів, який ґрунтується на Pd-каталізованому крос-сполученні за Сузукі-Міяура відповідних 4-бромопіразоло[1,5-*a*]піразинів із арил(гетерил)борними кислотами.

4. Розроблено спосіб високоселективного Pd-каталізованого карбонілювання 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів, який став зручним варіантом синтезу метил піразоло[1,5-*a*]піразин-4-карбоксилатів. Останні через проміжні нітрили трансформовані у відповідні амідоксими та амідини – важливі субстрати для екзофункціоналізації піразоло[1,5-*a*]піразинового ядра 1,2,4-оксадіазолоним та піримідиновим циклами.

5. [2+3] та [2+4]-Циклоконденсації 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів відповідно із етил ізоціаноацетатом та антраніловими кислотами використані як ефективний інструмент синтезу нових гетероциклічних систем: імідазо[1,5-*a*]піразоло[5,1-*c*]піразину та піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназоліну.

6. Встановлено, що 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразини реагують із *трет*-бутил ізоціаноацетатом із утворенням (піразоло[1,5-*a*]піразин-4-



іл)ацетонітрилів, анелюванням яких були синтезовані похідні нової гетероциклічної системи піразоло[1,5-*a*]піридо[2,1-*c*]піразину.

7. Встановлено, що структурна модифікація 4-гідразиніліпіразоло[1,5-*a*]піразинів, отриманих гідразинолізом 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів моноцентровими і біцентровим електрофільними реагентами є продуктивним підходом до конструювання низки їх 1,2,4-триазоло-, тетразоло- та 1,2,4-триазиноанельованих похідних.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Abd ul-Malik, M. A.; Zaki, R. M.; Kamal El-Dean, A. M.; Radwan, S. M. A Concise Review on the Synthesis and Reactions of Pyrazolopyrazine Heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (8), 1828–1853. <https://doi.org/10.1002/jhet.3225>.
- (2) Zaremba, O. V.; Gorobets, N. Y.; Kovalenko, S. S.; Drushlyak, O. G.; Grevtsov, O. Y.; Kovalenko, S. M. Facile One-Pot Synthesis of the Pyrazolo[1,5-a]Pyrazine Scaffold. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49* (6), 915–921. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1326-x>.
- (3) Liverton, N.; Kuduk, S. D.; Beshore, D. C.; Meng, N.; Luo, Y. Fused Heteroaryl Derivatives as Orexin Receptor Antagonists. WO 101119 A1, 2016.
- (4) Woll, M. G.; Qi, H.; Turpoff, A.; Zhang, N.; Zhang, X.; Chen, G.; Li, C.; Huang, S.; Yang, T.; Moon, Y.-C.; et al. Discovery and Optimization of Small Molecule Splicing Modifiers of Survival Motor Neuron 2 as a Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (13), 6070–6085. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00460>.
- (5) Martínez González, S.; Hernández, A. I.; Álvarez, R. M.; Rodríguez, A.; Ramos-Lima, F.; Bischoff, J. R.; Albarrán, M. I.; Cebriá, A.; Hernández-Encinas, E.; García-Arocha, J.; et al. Identification of Novel PI3K Inhibitors through a Scaffold Hopping Strategy. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (21), 4794–4799. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.059>.
- (6) Andrews, S. W.; Blake, J. F.; Haas, J.; Jiang, Y.; Kolanowski, G. R.; Moreno, D. A.; Ren, L.; Walls, S. M. Substituted Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines Compounds as RET Kinase Inhibitors. WO 136661 A1, 2018.
- (7) Allen, S.; Boys, M. L.; Chicarelli, M. J.; Fell, J. B.; Fisher, J. P.; Gaudino, J.; Hisken, E. J.; Hinklin, R. J.; Kraser, C. F.; Laird, E.; et al. 4,6-Substituted Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines as Janus Kinase Inhibitors. WO 090285 A1, 2016.

- (8) Di Fabio, R.; Gentile, G.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. Pyrazolo[1,5-a]Pyrazine Derivatives as Antagonists of V1b Receptors. WO 130232 A1, 2009.
- (9) Arban, R.; Bianchi, F.; Buson, A.; Cremonesi, S.; Fabio, R. Di; Gentile, G.; Micheli, F.; Pasquarello, A.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; et al. Pyrrolo[1,2-a]Pyrazine and Pyrazolo[1,5-a]Pyrazine: Novel, Potent, and Selective Series of Vasopressin1b Receptor Antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (17), 5044–5049. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.037>.
- (10) Xie, Y. S.; Pan, X. H.; Zhao, B. X.; Liu, J. T.; Shin, D. S.; Zhang, J. H.; Zheng, L. W.; Zhao, J.; Miao, J. Y. Synthesis, Structure Characterization and Preliminary Biological Evaluation of Novel 5-Alkyl-2-Ferrocenyl-6,7-Dihydropyrazolo[1,5-a]Pyrazin-4(5H)-One Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693* (7), 1367–1374. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.01.043>.
- (11) Zhang, J. H.; Fan, C. D.; Zhao, B. X.; Shin, D. S.; Dong, W. L.; Xie, Y. S.; Miao, J. Y. Synthesis and Preliminary Biological Evaluation of Novel Pyrazolo[1,5-a]Pyrazin-4(5H)-One Derivatives as Potential Agents against A549 Lung Cancer Cells. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (24), 10165–10171. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.066>.
- (12) Liu, N.; Zhang, J. H.; Zhao, B. X.; Zhao, J.; Su, L.; Dong, W. L.; Zhang, S. L.; Miao, J. Y. Microwave-Assisted Synthesis, Crystal Structure of Pyrazolo[1,5-a]Pyrazin-4(5H)-Ones and Their Selective Effects on Lung Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (6), 2359–2367. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.018>.
- (13) Shu, L.; Wang, P.; Gu, C.; Garofalo, L.; Alabanza, L. M.; Dong, Y. A Concise Synthesis of a Tetrahydropyrazolopyrazine Building Block. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (11), 1870–1873. <https://doi.org/10.1021/op300270r>.
- (14) Lindsay-Scott, P. J.; Charlesworth, N. G.; Grozavu, A. A Flexible Strategy for the Regiocontrolled Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines. *J. Org. Chem.* **2017**,

- 82 (20), 11295–11303. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02128>.
- (15) Lin, R.; Chiu, G.; Yu, Y.; Connolly, P. J.; Li, S.; Lu, Y.; Adams, M.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Emanuel, S. L.; Greenberger, L. M. Design, Synthesis, and Evaluation of 3,4-Disubstituted Pyrazole Analogues as Anti-Tumor CDK Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (16), 4557–4561. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.05.092>.
- (16) Lee, Y. K.; Parks, D. J.; Lu, T.; Thieu, T. V.; Markotan, T.; Pan, W.; McComsey, D. F.; Milkiewicz, K. L.; Crysler, C. S.; Ninan, N.; et al. 7-Fluoroindazoles as Potent and Selective Inhibitors of Factor Xa. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (2), 282–297. <https://doi.org/10.1021/jm701217r>.
- (17) Hirose, W.; Kato, Y.; Yamamoto, T.; Kassai, M.; Takata, M.; Hayashi, S.; Arai, Y.; Imai, S.; Yoshida, K. Synthesis, Structure–Activity Relationships and Biological Evaluation of 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolopyrazines as Metabotropic Glutamate Receptor 5 Negative Allosteric Modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (16), 3866–3869. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.019>.
- (18) Zvonok, A. M.; Kuz'menok, N. M.; Stanishevskii, L. S. Synthesis and Reactions of 5-Hydroxy-4-Oxo-3-Arylpyrrolidino[1,2-b]Pyrazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25* (10), 1164–1168. <https://doi.org/10.1007/BF00470697>.
- (19) Trabanco-Suarez, A. A.; Tresadern, G. J.; Delgado-Jimenez, F. 4,7-Dihydropyrazolo[1,5-a]Pyrazin-6-Ylamine Derivatives Useful as Inhibitors of Beta-Secretase (BACE). WO 038438 A1, 2012.
- (20) Lindley, J. M.; McRobbie, I. M.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. Competitive Cyclisations of Singlet and Triplet Nitrenes. Part 8. The 1-(2-Nitrenophenyl)Pyrazoles and Related Systems. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, No. 0, 982–994. <https://doi.org/10.1039/P19800000982>.
- (21) Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. Synthesis of Dimethylpyrazolo[1,2-

- a]Benzotriazoles and of Methylpyrazolo[1,2-a]Quinoxalines by Cyclization of 3,5-Dimethyl-1-(2-Nitrophenyl)Pyrazoles. *Heterocycles* **1995**, *40* (2), 597–605. <https://doi.org/10.3987/com-94-s46>.
- (22) Albini, A.; Bettinetti, G.; Minoli, G. Photodecomposition of Some Para-Substituted 2-Pyrazolylphenyl Azides. Substituents Affect the Phenyl Nitrene S–T Gap More Than the Barrier to Ring Expansion. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (13), 3104–3113. <https://doi.org/10.1021/ja982585r>.
- (23) He, Z.; Bae, M.; Wu, J.; Jamison, T. F. Synthesis of Highly Functionalized Polycyclic Quinoxaline Derivatives Using Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (52), 14451–14455. <https://doi.org/10.1002/anie.201408522>.
- (24) Vidyacharan, S.; Murugan, A.; Sharada, D. S. C(Sp<sup>2</sup>)-H Functionalization of 2H-Indazoles at C3-Position via Palladium(II)-Catalyzed Isocyanide Insertion Strategy Leading to Diverse Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (7), 2837–2848. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00048>.
- (25) Vidyacharan, S.; Sagar, A.; Chaitra, N. C.; Sharada, D. S. A Facile Synthesis of 2H-Indazoles under Neat Conditions and Further Transformation into Aza- $\gamma$ -Carboline Alkaloid Analogues in a Tandem One-Pot Fashion. *RSC Adv.* **2014**, *4* (65), 34232–34236. <https://doi.org/10.1039/c4ra06838f>.
- (26) Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. Copper-Catalyzed Annulation of 2-Formylazoles with o-Aminoiodoarenes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (3), 992–994. <https://doi.org/10.1021/jo9025644>.
- (27) Reeves, J. T.; Tan, Z.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. Copper-Catalyzed Annulation of 2-Formylazoles with Aminoiodopyrazoles: Synthesis of New Heterocyclic Ring Systems. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50* (3), 680–683. <https://doi.org/10.1002/jhet.1500>.

- (28) Moarbess, G.; Deleuze-Masquefa, C.; Bonnard, V.; Gayraud-Paniagua, S.; Vidal, J. R.; Bressolle, F.; Pinguet, F.; Bonnet, P. A. 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. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (13), 6601–6610. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.05.022>.
- (29) Patinote, C.; Bou Karroum, N.; Moarbess, G.; Deleuze-Masquefa, C.; Hadj-Kaddour, K.; Cuq, P.; Diab-Assaf, M.; Kassab, I.; Bonnet, P. A. Imidazo[1,2-a]Pyrazine, Imidazo[1,5-a]Quinoxaline and Pyrazolo[1,5-a]Quinoxaline Derivatives as IKK1 and IKK2 Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 909–919. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.021>.
- (30) Bou Karroum, N.; Moarbess, G.; Guichou, J. F.; Bonnet, P. A.; Patinote, C.; Bouharoun-Tayoun, H.; Chamat, S.; Cuq, P.; Diab-Assaf, M.; Kassab, I.; et al. Novel and Selective TLR7 Antagonists among the Imidazo[1,2-a]Pyrazines, Imidazo[1,5-a]Quinoxalines, and Pyrazolo[1,5-a]Quinoxalines Series. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (15), 7015–7031. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00411>.
- (31) Toriumi, N.; Asano, N.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. N - Alkynylpyridinium Salts: Highly Electrophilic Alkyne-Pyridine Conjugates as Precursors of Cationic Nitrogen-Embedded Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (11), 3858–3862. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00356>.
- (32) Bascéken, S.; Kaya, S.; Balci, M. Intramolecular Gold-Catalyzed and NaH-Supported Cyclization Reactions of N-Propargyl Indole Derivatives with Pyrazole and Pyrrole Rings: Synthesis of Pyrazolodiazepinoindole, Pyrazolopyrazinoindole, and Pyrrolopyrazinoindole. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12552–12561. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02419>.
- (33) Qiao, L.; Choi, S.; Case, A.; Gainer, T. G.; Seyb, K.; Glicksman, M. A.; Lo, D. C.; Stein, R. L.; Cuny, G. D. Structure-Activity Relationship Study of EphB3

- Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (21), 6122–6126. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.010>.
- (34) Almirall, S. .; Bach Tana, J.; Pages Santacana, L. M.; Taltavull Moll, J.; Eastwood, P. R.; Gonzales Rodrigues, J.; Giulio Matassa, V. Pyrazole Derivatives as JAK Inhibitors. WO 101161 A1, 2011.
- (35) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Ladd, C. L.; Fortier, A.; Sustac Roman, D.; Charette, A. B. Synthesis of 2- and 2,3-Substituted Pyrazolo[1,5-a]Pyridines: Scope and Mechanistic Considerations of a Domino Direct Alkynylation and Cyclization of n -Iminopyridinium Ylides Using Alkenyl Bromides, Alkenyl Iodides, and Alkynes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (20), 8243–8261. <https://doi.org/10.1021/jo201303x>.
- (36) Braganza, J. F.; Bernier, L.; Botrous, I.; Collins, M. R.; Li, B.; McAlpine, I.; Ninkovic, S.; Ren, S.; Sach, N.; Tran-Dubé, M.; et al. Improved Cyclization Conditions to Prepare 6-Substituted Pyrazolo[1,5-a]Pyridines and Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines Using Catalytic Ag(I) and Au(III) Salts. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (42), 5757–5760. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.08.050>.
- (37) Tapolcsányi, P.; Krajsovsky, G.; Andó, R.; Lipcsey, P.; Horváth, G.; Mátyus, P.; Riedl, Z.; Hajós, G.; Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F. Synthesis of Some Diazino-Fused Tricyclic Systems via Suzuki Cross-Coupling and Regioselective Nitrene Insertion Reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58* (51), 10137–10143. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01400-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01400-X).
- (38) Zhang, D.; Yang, Y.; Gao, M.; Shu, W.; Wu, L.; Zhu, Y.; Wu, A. A New Route to Construct 1,2-Dihydroquinoxaline and 1,4-Benzoxazine Derivatives Stereoselectively and Its Application to Novel Pyrazolo[1,5- $\alpha$ ] Quinoxaline Oxides. *Tetrahedron* **2013**, *69* (7), 1849–1856. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.12.060>.
- (39) Sarodnick, G.; Linker, T.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Starke, I.; Fürstenberg, S.; Kleinpeter, E. Quinoxalines XV. Convenient Synthesis and Structural Study

- of Pyrazolo[1,5-a]Quinoxalines. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1282–1287.  
<https://doi.org/10.1021/jo802398g>.
- (40) Cvetovich, R. J.; Pipik, B.; Hartner, F. W.; Grabowski, E. J. J. Rapid Synthesis of Tetrahydro-4H-Pyrazolo[1,5-a]Diazepine-2-Carboxylate. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (31), 5867–5870. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01417-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01417-5).
- (41) Mujumdar, P.; Sapegin, A.; Dorogov, M.; Krasavin, M. An Expeditious and Atom-Economic Synthesis of Lead-like, Medicinally Important 4,5-Dihydropyrazolo[1,5-a]Pyrazin-6-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (42), 5732–5735. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.06.104>.
- (42) Weber, A. E.; Ashton, W. T. Fused Triazole Derivatives as Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors for THE Treatment or Prevention of Diabetes. WO 023750 A2, 2006.
- (43) Lu, T.; Allison, B. D.; Barbay, J. K.; Connolly, P. J.; Cummings, M. D.; Diels, G.; Edwards, J. P.; Kreutter, K. D.; Philippar, U.; Shen, F.; et al. Pyrazole Derivatives as MALT1 Inhibitors. US 0170909 A1, 2018.
- (44) Pastor Fernandez, J.; Martínez González, S.; Álvarez Escobar, R. M.; Rodríguez Hergueta, A.; Martín Hernando, J. I.; Ramos Lima, F. J. Inhibitors of PI3 Kinase. WO 089400 A1, 2011.
- (45) Gray, D. L. F.; Davoren, J. E.; Dounay, A. B.; Efremov, I. V.; Mente, S. R.; Subramanyam, C. Heteroaromatic Compounds and Their Use as Dopamine D1 Ligands. WO 166370 A1, 2015.
- (46) Pasternak, A.; Pio, B.; Chobanian, H. R.; Shi, Z.-C.; Dong, S.; Guo, Y.; Walsh, S. P.; Guo, Z.; Ferguson, R. D.; Cato, B. Inhibitors of the Renal Outer Medullary Potassium Channel. WO 060941 A1, 2016.
- (47) Wu, G.; Albers, A.; Buell, J.; Burton, E. A.; Pham, P.; Powers, H.; Shi, S.; Spevak, W.; Wu, J.; Zhang, J. Compounds and Methods for CDK8 Modulation and Indications Therefor. WO 136202 A2, 2018.



- (48) Ratni, H.; Karp, G. M.; Weetall, M.; Naryshkin, N. A.; Paushkin, S. V.; Chen, K. S.; McCarthy, K. D.; Qi, H.; Turpoff, A.; Woll, M. G.; et al. Specific Correction of Alternative Survival Motor Neuron 2 Splicing by Small Molecules: Discovery of a Potential Novel Medicine to Treat Spinal Muscular Atrophy. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (13), 6086–6100.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00459>.
- (49) Sidrauski, C.; Plushev, M.; Frost, J. M.; Black, L. A.; Xu, X.; Sweis, R. F.; Shi, L.; Zhang, Q. I.; Tong, Y.; Hutchins, C. W.; et al. Modulators of the Integrated Stress Pathway. WO 193063 A1, 2017.
- (50) Ager, I. R.; Barnes, A. C.; Danswan, G. W.; Hairsine, P. W.; Kay, D. P.; Kennewell, P. D.; Matharu, S. S.; Miller, P.; Robson, P.; Rowlands, D. A.; et al. 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, . *J. Med. Chem.* **1988**, *34* (1), 1098–1115.
- (51) Langford, H. M.; Williams, P. D.; Homnick, C. F.; Vacca, J. P.; Felock, P. J.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Hazuda, D. J.; Gabryelski, L. J.; Schleif, W. A. Design and Synthesis of Substituted 4-Oxo-4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-a]Pyrazine-2-Carboxamides, Novel HIV-1 Integrase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (2), 721–725.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.049>.
- (52) Yamazaki, H.; Kasahara, C.; Kubota, H.; Kontani, T.; Asano, T.; Mizuhara, H.; Yokomoto, M.; Misumi, K.; Kinoshita, T. Pyridazinone Derivatives Used for the Treatment of Pain. WO 026950 A1, 2007.
- (53) Gros, S.; Koerber, K.; Von Deyn, W.; Kaiser, F.; Le Vezouet, R.; Soergel, S.; Pohlman, M.; Deshmukh, P.; Dickhaut, J.; Anspaugh, D. D.; et al. Pyrazole Compounds for Controlling Invertebrate Pests. WO 034738 A2, 2010.
- (54) Askew, B. C.; Bednar, R. A.; Bednar, B.; Claremon, D. A.; Cook, J. J.;

- McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Lynch, J. J.; et al. Non-Peptide Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. 17. Design and Synthesis of Orally Active, Long-Acting Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (12), 1779–1788. <https://doi.org/10.1021/jm9608117>.
- (55) Askew, B. C.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Claremon, D. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Armstrong, D. J. Non-Peptide Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors. 6. Design and Synthesis of Rigid, Centrally Constrained Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1995**, *5* (5), 475–480. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(95\)00057-Z](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00057-Z).
- (56) Blackburn, C.; Chin, J.; Gigstad, K. M.; Xu, H. Substituted Hydroxamic Acids and Uses Thereof. US 0251184 A1, 2011.
- (57) Pan, X. H.; Liu, X.; Zhao, B. X.; Xie, Y. S.; Shin, D. S.; Zhang, S. L.; Zhao, J.; Miao, J. Y. 5-Alkyl-2-Ferrocenyl-6,7-Dihydropyrazolo[1,5-a]Pyrazin-4(5H)-One Derivatives Inhibit Growth of Lung Cancer A549 Cell by Inducing Apoptosis. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (20), 9093–9100. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.09.046>.
- (58) Zheng, L. W.; Shao, J. H.; Zhao, B. X.; Miao, J. Y. Synthesis of Novel Pyrazolo[1,5-a]Pyrazin-4(5H)-One Derivatives and Their Inhibition against Growth of A549 and H322 Lung Cancer Cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (13), 3909–3913. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.035>.
- (59) Conn P., J.; Lindsley, C. W.; Stauffer, S. R.; Jones, C. K.; Conde-Ceide, S.; Tong, H. M.; Bartolome-Nebreda, J. M.; Macdonald, G. J. Bicyclic Pyrazole Compounds as Allosteric Modulators of MGluR5 Receptors. WO 078817 A1, 2012.
- (60) Yang, S. M.; Tang, Y.; Zhang, R.; Lu, H.; Kuo, G. H.; Gaul, M. D.; Li, Y.; Ho, G.; Conway, J. G.; Liang, Y.; et al. 4-Bicyclic Heteroaryl-Piperidine Derivatives as Potent, Orally Bioavailable Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) Inhibitors. Part 1: Urea-Based Analogs. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*

- (24), 6773–6776. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.096>.
- (61) Kuduk, S. D.; Reger, T. S.; Skudlarek, J. W. Methyl Diazepane Orexin Receptor Antagonists. WO 085784 A1, 2016.
- (62) Fan, J.; Krasinski, A.; Lange, C. W.; Lui, R. M.; McMahon, J. P.; Powers, J. P.; Zeng, Y.; Zhang, P. CXCR7 Antagonists. US 0154179 A1, 2014.
- (63) Pastor Fernandez, J.; Martinez Gonzales, S.; Rodriguez Hergueta, A.; Ramos Lima, F. J.; Alvarez Escobar, R. M.; Higuera Hernandez, A. I. New Bicyclic Compounds as PI3-K and MTOR Inhibitors. WO 141713 A1, 2011.
- (64) Siegel, S.; Wilman, A.; Roehrig, S.; Svenstrup, N.; Gnoth, M. J.; Heitmeier, S.; Rester, U.; Tersteegen, A.; Gerisch, M.; Wilmen, A. Imidazo-, Pyrazolopyrazines and Imidazotriazines and Their Use. US 053929 A1, 2011.
- (65) Hrynyshyn, Y. V.; Tsizorik, N. M.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 8H-Pyrazolo[5',1':3,4]Pyrazino[2,1-b]Quinazolin-8-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53 (11), 1242–1247. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2196-z>.
- (66) Hrynyshyn, Y. V.; Musiychuk, A. R.; Tsizorik, N. M.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 4-Aryl(Hetaryl)Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines by Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross Coupling. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55 (11), 1070–1074. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02579-2>.
- (67) Hrynyshyn, Y.; Musiichuk, H.; Komarovska-Porokhnyavets, O.; Is'kiv, O.; Moskalenko, N.; Stasevych, M.; Tsyzyryk, N.; Vovk, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Arylthio- and 4-Alkylthiofunctionalized Pyrazolo[1,5-a]Pyrazines. *Ukr. Chem. J.* **2019**, 85 (1), 58–66. <https://doi.org/10.33609/0041-6045.85.1.2019.58-66>.
- (68) Гринишин, Є. В.; Мусійчук, Г. Р.; Цизорик, Н. М.; Грозав, А. М.; Яковичук, Н. Д.; Больбут, А. В.; Вовк, М. В. Синтез, Протибактеріальна Та Протигрибкова Дія Нових 4-Амінозаміщених Піразоло[1,5-а]Піразинів.

*Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2018**, 16 (3(63)), 45–49.

<https://doi.org/https://doi.org/10.24959/ophcj.18.944>.

- (69) Treuner, U. D. 5-Substituted Derivatives of Dipyrazolo[1,5-a:4',3'-e]Pyrazine-6-Carboxylic Acids and Esters. US 4077956 A, 1978.
- (70) NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – 4-Th Edition: Approved Standards, Document M2-A4*; Villanova. PA, 1990.
- (71) NCCLS. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium Forming Filamentous Fungi: Proposed Standard, Document M38-P*; Wayne. PA, 1998.
- (72) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction Of Phenylboronic Acid With Haloarenes In The Presence Of Bases. *Synth. Commun.* **1981**, 11 (7), 513–519.  
<https://doi.org/10.1080/00397918108063618>.
- (73) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457–2483.  
<https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- (74) Han, F. S. Transition-Metal-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Remarkable Advance from Palladium to Nickel Catalysts. *Chemical Society Reviews*. The Royal Society of Chemistry June 21, 2013, pp 5270–5298. <https://doi.org/10.1039/c3cs35521g>.
- (75) Maluenda, I.; Navarro, O. Recent Developments in the Suzuki-Miyaura Reaction: 2010–2014. *Molecules* **2015**, 20 (5), 7528–7557.  
<https://doi.org/10.3390/molecules20057528>.
- (76) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. Recent Advances in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Green Chemistry*. Royal Society of Chemistry February 4, 2019, pp 381–405. <https://doi.org/10.1039/c8gc02860e>.

- (77) Brough, S.; Evans, R.; Luker, T. J.; Raubo, P. Pyrazinone Derivatives and Their Use in the Treatment of Lung Diseases. WO 001132 A1, 2009.
- (78) Botton, G.; Valeur, E.; Charon, C.; Kergoat, M.; Elbawab, S. Arylpyrazinone Derivatives Insulin Secretion Stimulators, Methods for Obtaining Them and Use Thereof for the Treatment of Diabetes. WO 132739 A1, 2009.
- (79) Burkamp, F.; Hansen, P.; Hossain, N.; Lisius, A.; Loenn, H.; Lundkvist, M. 2-Pyrazinone Derivatives and Their Use as Inhibitors of Neutrophile Elastase. WO 058076 A1, 2009.
- (80) Qi, H.; Choi, S.; Dakka, A.; Karp, G. M.; Narasimhan, J.; Naryshkin, N.; Turpoff, A. A.; Weetall, M. L.; Welch, E.; Woll, M. G.; et al. Compounds for Treating Spinal Muscular Atrophy. WO 119916, 2013.
- (81) Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. Palladium Catalyzed Novel Monoarylation and Symmetrical/Unsymmetrical Diarylation of Imidazo[1,2-a]Pyrazines and Their in Vitro Anticancer Activities. *RSC Adv.* **2014**, *4* (19), 9885–9892.  
<https://doi.org/10.1039/c3ra47192f>.
- (82) Berthelot, D. J.-C.; Mevellec, L. A.; Angibaud, P. R.; Coupa, S.; Demestre, C. G. M.; Meerpoel, L.; Mercey, G. J. M.; Meyer, C.; Pasquier, E. T. J.; Pilatte, I. N. C.; et al. Bicyclic Pyridine, Pyrazine, and Pyrimidine Derivatives as PI3K Beta Inhibitors. WO 216292 A1, 2017.
- (83) Brienlinger, E. C.; Calderwood, D. J.; Frank, K. E.; Betschmann, P.; Hirst, G. C.; Morytko, M. J.; Dixon, R. W. Novel Imidazo Based Heterocycles. WO 028051 A2, 2007.
- (84) Bluhm, H.; Hochguertel, M.; Kroth, H.; Essers, M.; Gege, C.; Richter, F.; Taveras, A. Heterobicyclic Matrix Metalloprotease Inhibitors. WO 063669 A1, 2008.
- (85) Vu, C. B.; Ng, P. Y.; Blum, C. A.; Perni, R. B. Imidazopyridine and Related Analogs as Sirtuin Modulators. WO 146358 A1, 2009.

- (86) Cook, B. N.; Kuzmich, D. Heterocyclic Compounds as CCR1 Receptor Antagonists. WO 056440 A1, 2011.
- (87) Martin, K.; Sidrauski, C.; Frost, J.; Plushchev, M.; Tong, Y.; Black, L.; Xu, X.; Shi, L.; Zhang, Q.; Chung, S.; et al. Modulators of the Integrated Stress Pathway. WO 090076 A1, 2019.
- (88) Xu, L. L.; Wu, Y. F.; Wang, L.; Li, C. C.; Li, L.; Di, B.; You, Q. D.; Jiang, Z. Y. Structure-Activity and Structure-Property Relationships of Novel Nrf2 Activators with a 1,2,4-Oxadiazole Core and Their Therapeutic Effects on Acetaminophen (APAP)-Induced Acute Liver Injury. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1376–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.071>.
- (89) Ozcan, S.; Kazi, A.; Marsilio, F.; Fang, B.; Guida, W. C.; Koomen, J.; Lawrence, H. R.; Sebti, S. M. Oxadiazole-Isopropylamides as Potent and Noncovalent Proteasome Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (10), 3783–3805. <https://doi.org/10.1021/jm400221d>.
- (90) Maingot, L.; Leroux, F.; Landry, V.; Dumont, J.; Nagase, H.; Villoutreix, B.; Sperandio, O.; Deprez-Poulain, R.; Deprez, B. New Non-Hydroxamic ADAMTS-5 Inhibitors Based on the 1,2,4-Triazole-3-Thiol Scaffold. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (21), 6213–6216. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.108>.
- (91) Gezinci, M. H.; Martin, A. R.; Franzblau, S. G. Antimycobacterial Activity of Substituted Isosteres of Pyridine- and Pyrazinecarboxylic Acids. 2. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (10), 1560–1563. <https://doi.org/10.1021/jm000350w>.
- (92) Bolli, M. H.; Boss, C.; Clozel, M.; Fischli, W.; Hess, P.; Weller, T. The Use of Sulfonylamido Pyrimidines Incorporating an Unsaturated Side Chain as Endothelin Receptor Antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (5), 955–959. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)01084-3](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)01084-3).
- (93) Zhang, N.; Ayral-Kaloustian, S.; Nguyen, T.; Hernandez, R.; Lucas, J.;

- Discafani, C.; Beyer, C. Synthesis and SAR of 6-Chloro-4-Fluoroalkylamino-2-Heteroaryl-5-(Substituted)Phenylpyrimidines as Anti-Cancer Agents. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (1), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.016>.
- (94) Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; et al. Potent, Selective and Orally Bioavailable Dihydropyrimidine Inhibitors of Rho Kinase (ROCK1) as Potential Therapeutic Agents for Cardiovascular Diseases. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (21), 6631–6634. <https://doi.org/10.1021/jm8005096>.
- (95) Lou, K.; Yao, Y.; Hoyer, A. T.; James, M. J.; Cornec, A. S.; Hyde, E.; Gay, B.; Lee, V. M. Y.; Trojanowski, J. Q.; Smith, A. B.; et al. Brain-Penetrant, Orally Bioavailable Microtubule-Stabilizing Small Molecules Are Potential Candidate Therapeutics for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (14), 6116–6127. <https://doi.org/10.1021/jm5005623>.
- (96) Mulvihill, M. J.; Ji, Q. S.; Coate, H. R.; Cooke, A.; Dong, H.; Feng, L.; Foreman, K.; Rosenfeld-Franklin, M.; Honda, A.; Mak, G.; et al. Novel 2-Phenylquinolin-7-Yl-Derived Imidazo[1,5-a]Pyrazines as Potent Insulin-like Growth Factor-I Receptor (IGF-IR) Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (3), 1359–1375. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.061>.
- (97) Crew, A. P.; Bhagwat, S. V.; Dong, H.; Bittner, M. A.; Chan, A.; Chen, X.; Coate, H.; Cooke, A.; Gokhale, P. C.; Honda, A.; et al. Imidazo[1,5-a]Pyrazines: Orally Efficacious Inhibitors of MTORC1 and MTORC2. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (7), 2092–2097. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.139>.
- (98) Jin, M.; Kleinberg, A.; Cooke, A.; Gokhale, P. C.; Foreman, K.; Dong, H.; Siu, K. W.; Bittner, M. A.; Mulvihill, K. M.; Yao, Y.; et al. Potent and Selective Cyclohexyl-Derived Imidazopyrazine Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Inhibitors with in Vivo Efficacy. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (4),

- 1176–1180. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.12.094>.
- (99) Hartz, R. A.; Gilligan, P. J.; Nanda, K. K.; Tebben, A. J.; Fitzgerald, L. W.; Miller, K. Synthesis and Evaluation of Imidazo[1,5-a]Pyrazines as Corticotropin Releasing Hormone Receptor Ligands. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (3), 291–294. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00741-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00741-7).
- (100) Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Langgård, M.; Jessing, M.; Vital, P. J. V.; Juhl, K. Imidazopyrazinones as PDE1 Inhibitors. WO 174188 A1, 2016.
- (101) Kehler, J.; Rasmussen, L.; Langgård, M.; Jessing, M.; Vital, P.; Juhl, K. Combination Treatments Comprising Imidazopyrazinones for the Treatment of Psychiatric and/or Cognitive Disorders. WO 078038 A1, 2018.
- (102) Chen, P.; Doweyko, A. M.; Norris, D.; Gu, H. H.; Spergel, S. H.; Das, J.; Moquin, R. V.; Lin, J.; Wityak, J.; Iwanowicz, E. J.; et al. Imidazoquinoxaline Src-Family Kinase P56Lck Inhibitors: SAR, QSAR, and the Discovery of (S)-N-(2-Chloro-6-Methylphenyl)-2-(3-Methyl-1-Piperazinyl)Imidazo-[1,5-a]Pyrido[3,2-e]Pyrazin-6-Amine (BMS-279700) as a Potent and Orally Active Inhibitor with Excellent in Vivo Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (18), 4517–4529. <https://doi.org/10.1021/jm030217e>.
- (103) Höfgen, N.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H. J.; Grunwald, C.; Langen, B.; Egerland, U.; Tremmel, P.; Pangalos, M. N.; Marquis, K. L.; et al. Discovery of Imidazo[1,5-a]Pyrido[3,2-e]Pyrazines as a New Class of Phosphodiesterase 10A Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (11), 4399–4411. <https://doi.org/10.1021/jm1002793>.
- (104) Malamas, M. S.; Ni, Y.; Erdei, J.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H. J.; Grunwald, C.; Fan, K. Y.; Parris, K.; Langen, B.; et al. Highly Potent, Selective, and Orally Active Phosphodiesterase 10A Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (21), 7621–7638. <https://doi.org/10.1021/jm2009138>.
- (105) Chen, P.; Norris, D. J.; Barrish, J. C.; Iwanowicz, E. J.; Gu, H. H.; Schieven,



G. L. Heterocyclo-Substituted Imidazopyrazine Protein Tyrosine Kinase Inhibitors. WO 99/45009 A1.

- (106) Wishart, N.; Argiriadi, M. A.; Breinlinger, E. C.; Calderwood, D. J.; Ericsson, A. M.; Fiamengo, B. A.; Frank, K. E.; Friedman, M.; George, D. M.; Goedken, E. R.; et al. Novel Tricyclic Compounds. WO 068899 A1, 2011.
- (107) Geneste, H.; Ochse, M.; Drescher, K.; Jakob, C.; Torrent, M.; Yao, S.; Zhao, X.; Wang, L. Novel Inhibitor Compounds of Phosphodiesterase Type 10A. WO 041175 A1, 2014.
- (108) Sundaram, G. S. M.; Singh, B.; Venkatesh, C.; Ila, H.; Junjappa, H. Dipolar Cycloaddition of Ethyl Isocynoacetate to 3-Chloro-2-(Methylthio)/2-(Methylsulfonyl)Quinoxalines: Highly Regio- and Chemoselective Synthesis of Substituted Imidazo[1,5-a]Quinoxaline-3-Carboxylates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 5020–5023. <https://doi.org/10.1021/jo070590k>.
- (109) Weber, M.; Bartsch, H.; Erker, T. Synthesis of a New Series of Imidazo-[1,5-a]Pyrido[2,3-e]Pyrazines as Potential Ligands for the GABA Receptor Complex. *Monatshefte fur Chemie* **2002**, *133* (5), 653–659. <https://doi.org/10.1007/s007060200037>.
- (110) Tsizorik, N. M.; Hrynyshyn, Y. V.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 1-Functionalized Imidazo[1,5-a]Pyrazolo[5,1-c]Pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (11), 1075–1078. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2395-7>.
- (111) Subota, A. I.; Volochnyuk, D. M.; Gorlova, A. O.; Grygorenko, O. O. Scalable Synthesis and Properties of 7-Methyl-4-Azaindole. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23* (6), 449–453. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0180>.
- (112) Nishigaya, Y.; Umei, K.; Yamamoto, E.; Kohno, Y.; Seto, S. Direct Access to 2-Aminopyrazolo[1,5-a]Pyridines via N-Amination/Cyclization Reactions of 2-Pyridineacetonitriles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (43), 5963–5966. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.08.087>.

- (113) Fischer, G. M.; Isomäki-Krondahl, M.; Göttker-Schnetmann, I.; Daltrozzi, E.; Zumbusch, A. Pyrrolopyrrole Cyanine Dyes: A New Class of Near-Infrared Dyes and Fluorophores. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (19), 4857–4864. <https://doi.org/10.1002/chem.200801996>.
- (114) Fischer, G. M.; Klein, M. K.; Daltrozzi, E.; Zumbusch, A. Pyrrolopyrrole Cyanines: Effect of Substituents on Optical Properties. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (19), 3421–3429. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100108>.
- (115) Kokars, V.; Yanishevskii, A.; Kampars, V. Synthesis of 2-Azastilbene Derivatives with Intramolecular Charge Transfer. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38* (7), 805–809. <https://doi.org/10.1023/A:1020629619982>.
- (116) Orr, S. T. M.; Beveridge, R.; Bhattacharya, S. K.; Cameron, K. O.; Coffey, S.; Fernando, D.; Hepworth, D.; Jackson, M. V.; Khot, V.; Kosa, R.; et al. Evaluation and Synthesis of Polar Aryl- and Heteroaryl Spiroazetidone-Piperidine Acetamides as Ghrelin Inverse Agonists. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6* (2), 156–161. <https://doi.org/10.1021/ml500414n>.
- (117) Komine, T.; Kojima, A.; Asahina, Y.; Saito, T.; Takano, H.; Shibue, T.; Fukuda, Y. Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Highly Potent Novel Oxazolidinone Antibacterials. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6558–6562. <https://doi.org/10.1021/jm800800c>.
- (118) Volovenko, Y. M.; Resnyanskaya, E. V. Regioselective Heteroannulation in Quinazolin-4-One Derivatives. Synthesis of 2,5-Dioxo-1,2,4,5-Tetrahydropyrrolo[1,2-a]Quinazoline-3-Carbonitriles. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12* (3), 119–120. <https://doi.org/10.1070/MC2002v012n03ABEH001580>.
- (119) Fleischer, J.; Takács, K.; Hermeicz, I. Synthesis of 2-[Mercapto(Cyano)Methylene]-1,2,3,4-Tetrahydro-Quinazolin-4-Ones and 2-Amino-4-Methylpyrazolo-[1,5-*a*]Quinazolin-5(4*H*)-One. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34* (4), 1251–1254. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570340426>.

- (120) Khilya, O. V.; Volovnenko, T. A.; Turov, A. V.; Volovenko, Y. M. 4-Oxo-3,4-Dihydroquinazoliny- and Benzimidazolylacetonitriles in Annelation Reactions of a Haloquinoline Ring. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40* (8), 1063–1069. <https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000046698.75658.49>.
- (121) Awad, E. M.; Elwan, N. M.; Hassaneen, H. M.; Linden, A.; Heimgartner, H. Synthesis and Reactivity of 2-(6,7-Diethoxy-3,4-dihydroisoquinolin- 1-yl)Acetonitrile towards Hydrazonoyl Halides. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84* (5), 1172–1180. [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20010516\)84:5<1172::AID-HLCA1172>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20010516)84:5<1172::AID-HLCA1172>3.0.CO;2-X).
- (122) Elwan, N. M.; Abdelhadi, H. A.; Abdallah, T. A.; Hassaneen, H. M. Synthesis of [1,2,4]Triazolo[3,4-a]Isoquinolines and Pyrrolo[2,1-a]Isoquinolines Using  $\alpha$ -Keto Hydrazonoyl Halides. *Tetrahedron* **1996**, *52* (10), 3451–3456. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00024-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00024-5).
- (123) Abdallah, T. A.; Dawood, K. M. Synthesis of Annulated Dihydroisoquinoline Heterocycles via Their Nitrogen Ylides. *Tetrahedron* **2008**, *64* (34), 7890–7895. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.06.043>.
- (124) Abdallah, T. A. A Facile Route to Pyrrolo[2,1-a]-and 1,2,3-Triazolo[5,1-a]-Dihydroisoquinolines. *Heterocycles*. 2008, pp 2779–2789. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11452>.
- (125) Abdallah, T.; Abdelhadi, H.; Hassaneen, H.; Hassaneen, H. Michael Reactions of Arylidenesulfonylacetonitriles. A New Route to Polyfunctional Benzo[a]Quinolizines. *Molecules* **2002**, *7* (7), 540–548. <https://doi.org/10.3390/70700540>.
- (126) Hassaneen, H. M.; Wardkhan, W. W.; Mohammed, Y. S. Synthesis and Reactivity of 2-Chloro-3-Formylpyrido-[2,1-a]Isoquinoline Derivative. A Novel Routes to Pyrazolo[3',4':4,5]Pyrido[2,1-a]Isoquinoline and Isoquinolino[2,1-g][1,6]Naphthyridines. *Heterocycles* **2012**, *85* (12), 2933–2947. <https://doi.org/10.3987/COM-12-12572>.

- (127) Abdallah, T. A.; Hassaneen, H. M.; Abdelhadi, H. A. Synthesis of Tetra- and Penta-Heterocyclic Compounds Incorporated Isoquinoline Moiety. *Heterocycles* **2009**, *78* (2), 337–345. <https://doi.org/10.3987/COM-08-11481>.
- (128) Hassaneen, H. M.; Wardakhan, W. W.; Mohammed, Y. S. Synthesis and Reactions of Pyrido[2,1-*a*]Isoquinolin-4-yl Formimidate Derivatives and Antimicrobial Activities of Isolated Products. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54* (5), 2850–2858. <https://doi.org/10.1002/jhet.2891>.
- (129) Tsizorik, N. M.; Hrynyshyn, Y. V.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrazin-4-ylacetonitriles and Their Annulation with Pyridine Ring. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (9), 893–896. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02554-x>.
- (130) Ceballos-Alcantarilla, E.; Agulló, C.; Abad-Fuentes, A.; Abad-Somovilla, A.; Mercader, J. V. Rational Design of a Fluopyram Hapten and Preparation of Bioconjugates and Antibodies for Immunoanalysis. *RSC Adv.* **2015**, *5* (63), 51337–51341. <https://doi.org/10.1039/c5ra09124a>.
- (131) Farahat, A. A.; Boykin, D. W. Facile Synthesis of Aryl-Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, and Triazinyl Acetonitriles. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50* (3), 585–589. <https://doi.org/10.1002/jhet.1535>.
- (132) Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. Synthetic Approaches, Functionalization and Therapeutic Potential of Quinazoline and Quinazolinone Skeletons: The Advances Continue. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 124–169. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.084>.
- (133) Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, *2014*, ID 395637. <https://doi.org/10.1155/2014/395637>.
- (134) Mhaske, S. B.; Argade, N. P. The Chemistry of Recently Isolated Naturally Occurring Quinazolinone Alkaloids. *Tetrahedron*. Pergamon October 16, 2006,

pp 9787–9826. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>.

- (135) Tilley, J. W.; LeMahieu, R. A.; Carson, M.; Kierstead, R. W.; Baruth, H. W.; Yaremko, B. Pyrido[2, 1-b]Quinazolinecarboxylic Acids as Orally Active Antiallergy Agents. *J. Med. Chem.* **1980**, *23* (1), 92–95.  
<https://doi.org/10.1021/jm00175a020>.
- (136) Tilley, J. W.; Levitan, P.; Welton, A. F.; Crowley, H. J. Antagonists of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis. 1. Pyrido[2,1-b]Quinazolinecarboxylic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* **1983**, *26* (11), 1638–1642.  
<https://doi.org/10.1021/jm00365a016>.
- (137) Alexandre, F. R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. Novel Series of 8H-Quinazolino[4,3-b]Quinazolin-8-Ones via Two Niementowski Condensations. *Tetrahedron* **2003**, *59* (9), 1413–1419.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00053-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00053-X).
- (138) Mahgoub, S. A. Synthesis and Reactions of Some New Thieno[2, 3-b]Quinoxalines and Their Related Compounds. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1991**, *61* (1–2), 151–160.  
<https://doi.org/10.1080/10426509108027348>.
- (139) Zhang, Y.; Jin, L.; Xiang, H.; Wu, J.; Wang, P.; Hu, D.; Xue, W.; Yang, S. Synthesis and Anticancer Activities of 5,6,7-Trimethoxy-N-Phenyl(Ethyl)-4-Aminoquinazoline Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 335–344.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.043>.
- (140) Tokumaru, K.; Bera, K.; Johnston, J. N. 1,3,4-Oxadiazole and Heteroaromatic-Fused 1,2,4-Triazole Synthesis-Using Diverted Umpolung Amide Synthesis. *Synthesis (Stuttg)*. **2017**, *49* (20), 4670–4675. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590802>.
- (141) Nakka, M.; Tadikonda, R.; Rayavarapu, S.; Sarakula, P.; Vidavalur, S. A Simple and Efficient Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted/N-Fused 1,2,4-Triazoles

- via Ceric Ammonium Nitrate Catalyzed Oxidative Cyclization of Amidrazones with Aldehydes Using Polyethylene Glycol as a Recyclable Reaction Medium. *Synthesis (Stuttg)*. **2015**, *47* (4), 517–525. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378909>.
- (142) Kim, D.; Kowalchick, J. E.; Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Xu, J.; Eiermann, G. J.; Leiting, B.; Wu, J. K.; Pryor, K. A. D.; Patel, R. A.; et al. Triazolopiperazine-Amides as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: Close Analogs of JANUVIA™ (Sitagliptin Phosphate). *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (12), 3373–3377. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.03.098>.
- (143) Nakka, M.; Tadikonda, R.; Nakka, S.; Vidavalur, S. Synthesis of 1,2,4-Triazoles, *N*-Fused 1,2,4-Triazoles and 1,2,4-Oxadiazoles *via* Molybdenum Hexacarbonyl-Mediated Carbonylation of Aryl Iodides. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (4), 520–525. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500703>.
- (144) Martinez-Ariza, G.; Ayaz, M.; Medda, F.; Hulme, C. Synthesis of Diverse Nitrogen-Enriched Heterocyclic Scaffolds Using a Suite of Tunable One-Pot Multicomponent Reactions. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (11), 5153–5162. <https://doi.org/10.1021/jo500723d>.
- (145) Tszorik, N. M.; Hrynyshyn, Y. V.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Panasenko, N. V.; Vovk, M. V. Synthesis, Annulation, and Heterofunctionalization of 4-Hydrazinylpyrazolo[1,5-*a*]Pyrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (7), 710–716. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2337-4>.
- (146) Bukowski, L.; Zwolska, Z.; Augustynowicz-Kopec, E. Synthesis and Antituberculous Activity of Some New Imidazo[4,5-*b*]Pyridine Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42* (10), 1358–1365. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0249-1>.
- (147) Han, S.; Thoresen, L.; Jung, J. K.; Zhu, X.; Thatte, J.; Solomon, M.; Gaidarov, I.; Unett, D. J.; Yoon, W. H.; Barden, J.; et al. Discovery of APD371:

Identification of a Highly Potent and Selective CB2 Agonist for the Treatment of Chronic Pain. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8 (12), 1309–1313.

<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.7b00396>.

- (148) Sliskovic, D. R.; Blankley, C. J.; Krause, B. R.; Newton, R. S.; Picard, J. A.; Roark, W. H.; Roth, B. D.; Sekerke, C.; Shaw, M. K.; Stanfield, R. L. Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis. 6. Trans-6-[2-(2-N-Heteroaryl-3,5-Disubstituted-Pyrazol-4-Yl)Ethyl/Ethenyl]Tetrahydro-4-Hydroxy-2H-Pyran-2-Ones. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (11), 2095–2103. <https://doi.org/10.1021/jm00089a022>.
- (149) Naito, H.; Ohsuki, S.; Atsumi, R.; Minami, M.; Mochizuki, M.; Hirotsu, K.; Kumazawa, E.; Ejima, A. Synthesis and Antitumor Activity of Novel Pyrimidinyl Pyrazole Derivatives. III. Synthesis and Antitumor Activity of 3-Phenylpiperazinyl-1-Trans-Propenes. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53 (2), 153–163. <https://doi.org/10.1248/cpb.53.153>.
- (150) *Методичні Вказівки 9.9.5-143-2007 «Визначення Чутливості Мікроорганізмів До Антибактеріальних Препаратів»*; К.: МОЗ України, 2007.