«ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. А.Е. АРБУЗОВА – ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Ризбаева Танзиля Салиховна

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4-ДИЭТОКСИБУТАН-1-АМИНА С ПИРАЗОЛОНАМИ: СИНТЕЗ НОВЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
А.С. Газизов

КАЗАНЬ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. Синтез 2-(гетероарил)пирролидинов (литературный обзор)..... 11
1.1. Введение гетероциклического заместителя в пирролидиновый цикл..... 11
1.1.1. Декарбоксилирование пролина и его производных..... 12
1.1.2. Введение гетероциклического заместителя к связи С-Н пирролидина..... 14
1.1.2.1. Кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями, катализируемое комплексами металлов 14
1.1.2.2. Реакция Негиши в синтезе 2-(гетероциклил)пирролидинов 17
1.1.2.3. Фотохимическое кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями 19
1.1.2.4. Кросс-сочетание производных пирролидина без использования металлокатализаторов 24
1.2. Синтез 2-гетероарилпирролидинов из ациклических прекурсоров..... 25
1.2.1. [3+2] Циклоприсоединение в синтезе 2-гетероарилпирролидинов 25
1.2.2. Внутримолекулярная циклизация аминоалкенов..... 28
1.2.3. Внутримолекулярная циклизация амидов карбоновых кислот 30
1.2.4. Внутримолекулярная циклизация аминоспиртов 32
1.2.5. Внутримолекулярная циклизация азидов 34
1.2.6. Прочие циклизации 36
ГЛАВА 2. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразолонами: синтез новых 2-замещенных пирролидинов (обсуждение результатов) . 42
2.1. Синтез исходных функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина..... 43
2.2. Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразол-5-онами 45
2.2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с пиразол-5-онами 45
2.2.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с пиразол-5-онами 55

2.2.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-3-пиразолидоном 60

2.2.4. Реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами 64

2.2.5. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном 66

2.3. Изучение биологической активности полученных соединений 73

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть 77

3.1. Физико-химические методы исследования 77

3.2. Использованные вещества и материалы 77

3.3. Методики экспериментов и характеристики полученных соединений 78

3.4. Исследование биологической активности 101

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ 103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 105

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 106

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 129

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Производные пирролидина являются одним из наиболее важных и широко распространённых классов гетероциклических соединений. Этот структурный фрагмент – один из наиболее часто встречающихся гетероциклических фрагментов в лекарственных препаратах [1]. Он входит в состав многих алкалоидов, наиболее известным из которых является никотин [2,3]. Важность этого класса соединений подчёркивается целым рядом появившихся в последние годы на фармацевтическом рынке новых препаратов – производных 2-(гетероарил)пирролидина. Среди них можно отметить противовирусные препараты Велпатасвир [4] и Даклатасвир [5], используемые для лечения гепатита С, противораковые препараты Акалабрутиниб [6] и Ларотректиниб [7].

Методы синтеза 2-(гетероарил)пирролидинов можно разделить на две основные группы. Первая включает в себя модификацию существующего фрагмента пирролидина с введением в него гетероциклического заместителя. Подавляющее большинство реакций в этой группе являются реакциями кросс-сочетания гетероароматических соединений с производными пирролидина [8–12], в том числе окислительные [13–15] и фотоокислительные реакции [16–19], а также декарбоксилирование пролина и замещённых пролинов [20–26].

Вторая группа методов объединяет реакции, позволяющие осуществить формирование пирролидинового цикла из гетероарил-замещённых ациклических предшественников. Среди этих реакций значительную часть составляют реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения активированных алкенов к азометинилидам [27–31]. Как правило, они проводятся в присутствии сложных хиральных металлокомплексных катализаторов, что может обеспечить их стереоселективность. Намного реже используется внутримолекулярная циклизация аминоалкенов, аминоспиртов, амидов кислот и азидов.

Существенными недостатками вышеупомянутых подходов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жёсткие условия реакции. Необходимость предварительного, зачастую многостадийного и трудоёмкого, синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов. Таким образом, в настоящий момент назрела

необходимость в разработке нового, лёгкого метода синтеза подобных соединений, не требующего токсичных и/или труднодоступных реактивов и исходных соединений и проведение исследований в этом направлении является **важной** и **актуальной** задачей.

Степень разработанности темы исследования. Методы, позволяющие осуществлять замыкание пирролидинового цикла с одновременным введением в него гетероциклического заместителя, за крайне редкими исключениями [32,33], практически не описаны. Между тем, весьма важным преимуществом таких превращений является возможность варьировать природу этого заместителя, что открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза разнообразных, в том числе ранее неизвестных 2-(гетероциклил)пирролидинов, представляющих практический интерес. Следует отметить, что ранее нами был разработан однореакторный подход к 2-арилзамещенным производным пирролидина, основанный на катализируемой кислотой внутримолекулярной циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин и *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов в присутствии фенолов [34–41]. Мы предположили, что использование гетероциклических нуклеофилов вместо фенолов позволит нам осуществить синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов. Сведения об использовании подобных реакций в синтезе 2-(гетеро)арилпирролидинов в литературе отсутствуют, и какие-либо исследования в этой области ранее не проводились.

С учётом этого, **целью настоящей работы** является синтез производных пирролидина, имеющих во 2 положении цикла гетероциклический фрагмент, основанный на новой одностадийной кислотно-катализируемой реакции гетероциклических нуклеофилов с *N*-замещёнными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтез исходных *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина: 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов, *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина;
2. Изучение взаимодействия 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с гетероциклическими нуклеофилами на примере производных пиразол-5-она;
3. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с гетероциклическими нуклеофилами (пиразол-5-онами, 1-фенил-3-пиразолидоном, 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном);

4. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами (производными пиразол-5-она, кумарина, 2*H*-пиран-2-она).

Научная новизна работы. В результате проведённого исследования впервые показано, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора приводит к ранее неизвестным производным пирролидина – 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидам. Установлено, что наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевины или пиразол-5-она электроноакцепторных заместителей препятствует реакции и снижает выход целевых соединений, в то время как наличие электронодонорных его увеличивает.

Впервые установлено, что кислотно-катализируемая реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-онами приводит к образованию новых 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов.

Установлено, что при взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-3-пиразолидоном (фенидоном) замещению подвергается преимущественно амидный атом азота с образованием ранее не описанных 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов.

Обнаружена новая реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном, приводящая к образованию конденсированных гетероциклических соединений – производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она.

Впервые получены различные 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидины на основе катализируемой трифторуксусной кислотой реакции гетероциклических *C*-нуклеофилов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином.

Практическая значимость работы. Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза ранее неизвестных 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов взаимодействием 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора.

Разработан новый метод синтеза ранее неизвестных 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов и 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов, базирующийся на кислотно-катализируемом взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов либо

1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-онами и 1-фенил-3-пиразолидоном, соответственно.

Впервые получены различные 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидины взаимодействием некоторых гетероциклических *C*-нуклеофилов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином в присутствии трифторуксусной кислоты.

Впервые получены производные 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она, содержащие сульфониламидные заместители, на основе реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном в присутствии трифторуксусной кислоты.

Синтезировано **43** новых 2-замещенных производных пирролидина и установлено, что некоторые из синтезированных соединений эффективно подавляют рост и формирование бактериальных биопленок штаммами *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353 в диапазоне концентраций $1x10^{-9}$–$1x10^{-7}$ М.

На защиту выносятся следующие положения:

- Метод синтеза 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов, основанный на кислотно-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она.
- Метод синтеза 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов и 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов на основе катализируемой трифторуксусной кислотой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов (1-сульфонил-2-этоксипирролидинов) с пиразол-5-онами и 1-фенил-3-пиразолидоном, соответственно.
- Синтез 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидинов, основанный на взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амина с гетероциклическими *C*-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты.
- Синтез 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онов, содержащих сульфониламидные заместители, на основе кислотно-катализируемой реакции 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-она с *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами или 1-сульфонил-2-этоксипирролидинами.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2017); XX Молодёжная школа-

конференция по органической химии (г. Казань, 2017); WSOC 2018 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность» (г. Москва, 2018); IX научная конференция молодых учёных «Инновации в химии: достижения и перспективы» (г. Москва, 2018); XXI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 2018); V Всероссийская конференция по органической химии с международным участием (г. Владикавказ, 2018); III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2018); WSOC 2019 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность» (г. Москва, 2019); XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 2019); The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Moscow, 2019); Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019); XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry (Saint Petersburg, 2019); Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019)» (г. Москва, 2019).

Публикации. Диссертант является соавтором 20 публикаций, из них 7 статей; основное содержание работы изложено в 4 статьях в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием большого набора спектральных методов: спектроскопии ^{1}H, ^{13}C, 2D ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, является частью исследований в соответствии с научным направлением Института по государственным бюджетным темам: «Синтез и изучение гетероциклических, гетеромакроциклических и клешневидных соединений, содержащих в своей структуре (арил)гетероарил-(гетероарил)арильные и дитерпеноидные фрагменты, способные взаимодействовать с

периферическими участками биомишеней вне их активного центра. Молекулярно-фармакологический анализ связи «химическая структура – биологическая активность» с целью отбора перспективных препаратов, действующих на патогенез заболеваний» (№ гос. регистрации 01201455262, код ФАНО № 0093-2014-0004, 2014-2016 гг.), а также государственному заданию «Развитие научных основ молекулярного дизайна биологически активных веществ, разработка средств диагностики и лечения заболеваний растений, животных и человека» (Рег. № НИОКТР АААА-А18-118040390114-8, 2018 г. – по настоящее время). Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 16-13-10023), Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 14-03-31365 мол_а), грантом президента Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – докторов наук (№ МД-585.2019.3).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, включает 13 рисунков, 70 схем, 6 таблиц и 213 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, списка сокращений, 3 глав, заключения и двух приложений. Первая глава посвящена обзору по синтезу производных пирролидина, имеющих во втором положении гетероциклический заместитель. Вторая глава содержит обсуждение полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений. В приложения вынесены корреляционные спектры ЯМР некоторых синтезированных соединений, а также возможный механизм образования некоторых соединений.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., с.н.с. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность к.х.н., н.с. А.В. Смолобочкину за повседневное внимание, полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает д.х.н., проф. А.Р. Бурилову и всем сотрудникам лаборатории

элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за поддержку и помощь при выполнении данного исследования. Автор выражает глубокую признательность к.х.н., с.н.с лаборатории химии координационных полиядерных соединений ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН Ворониной Ю.К., а также сотрудникам лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за проведение рентгеноструктурного анализа, сотрудникам лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; сотрудникам Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» и лично д.б.н. М. А. Сазыкиной, к.б.н. И. С. Сазыкину, Л. Е. Хмелевцовой за проведение химико-биологических исследований.

ГЛАВА 1. Синтез 2-(гетероарил)пирролидинов (литературный обзор)

Азотосодержащие пятичленные гетероциклические соединения являются одним из наиболее важных и широко распространенных классов органических соединений. Особый интерес вызывают производные пирролидина. Этот структурный фрагмент является важной структурной частью многих природных алкалоидов [2,3] и одним из наиболее часто встречающихся гетероциклических фрагментов в лекарственных препаратах [1]. В настоящее время резко увеличилось число производных 2-(гетеро)арилзамещённых пирролидинов, запатентованных в качестве лекарственных средств, что свидетельствует о возросшем интересе к практическому применению подобных соединений. Примерами являются противовирусные препараты Велпатасвир [4] и Даклатасвир [5] используемые для лечения гепатита С, противораковые препараты Акалабрутиниб [6] и Ларотректиниб [7]. Одним из ключевых факторов в создании новых типов биологических активных соединений является разработка удобных методов их получения. Однако, несмотря на увеличившийся объем работ, направленных на получение и исследование 2-(гетеро)арилзамещённых пирролидинов, их синтез встречает определённые затруднения.

В настоящем обзоре мы проиллюстрировали известные на текущий момент подходы к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов на наиболее типичных примерах. Все имеющиеся в литературе методы синтеза этих соединений можно свести к двум основным стратегиям. Первая заключается в модификации уже полученного тем или иным способом гетероциклического ядра. Вторая объединяет в себе методы, основанные на формировании 2-(гетероарил)замещённого пирролидинового кольца циклизацией соединений-предшественников, включающих в свой состав необходимый гетероарильный фрагмент.

1.1. Введение гетероциклического заместителя в пирролидиновый цикл

В рамках этого подхода широкое применение находят различные реакции кросс-сочетания с участием гетероароматического реагента и того или иного производного пирролидина. Типичными примерами являются реакции окислительного кросс-сочетания [13–15], в том числе фотоокислительные реакции [16–19]. Достаточно часто для синтеза

2-гетероарилпирролидинов используется декарбоксилирование производных пролина [21,22]. Особо следует отметить введение заместителя к неактивированной С–Н-связи, приобретающее в последние годы все большее значение. Привлекательность этого пути обусловлена, в первую очередь, доступностью исходных соединений – как самого пирролидина, так и его *N*-замещённых производных, а также возможностью стереоселективного проведения этих реакций.

1.1.1. Декарбоксилирование пролина и его производных

Декарбоксилирование производных пролина достаточно часто используется для синтеза 2-(гетероарил)пирролидинов, в том числе энантиомерно чистых. Можно предположить, что одной из причин распространения этих реакций является доступность как самого пролина, так и его замещённых аналогов. Типичным примером является описанное в работах [42,43] взаимодействие производных *N*-бензилпролина **1** с индолами в присутствии бис(*трет*-бутил)пероксида, катализируемое смесью солей меди (II) и железа (II) (Схема 1.1). Авторы отмечают, что полученные соединения представляют интерес как лиганды для каталитических систем. Тем не менее, более подробных сведений об их потенциальном использовании не приводится.

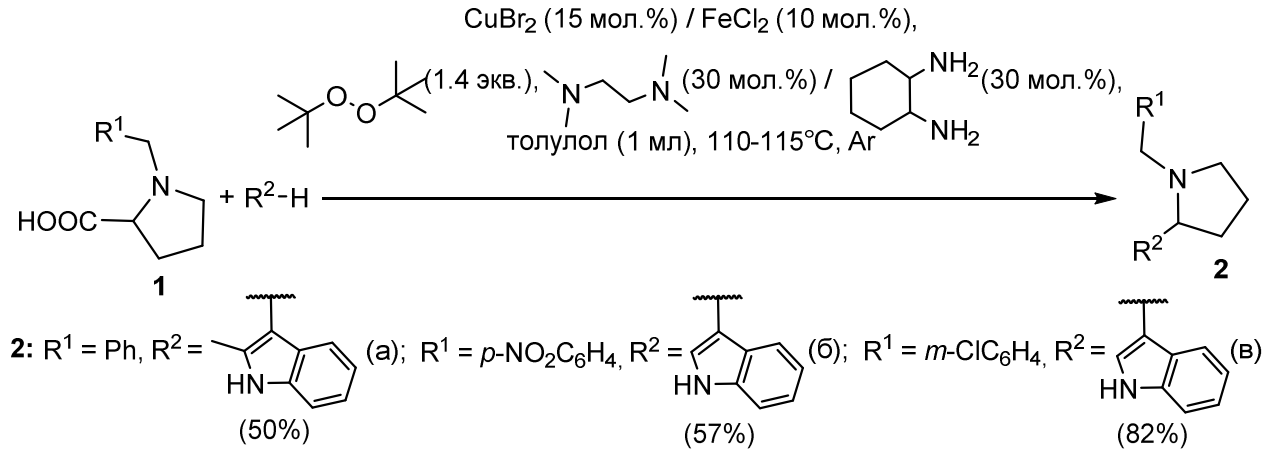


Схема 1.1

Авторами работ [44,45] описано взаимодействие пролина **3** с бензальдегидом и индолами, также приводящее к образованию 2-индолилпирролидинов **4а-д** (Схема 1.2). Очевидно, первой стадией реакции при этом является взаимодействие пролина с бензальдегидом, приводящее к образованию иминиевой соли. Последующая перегруппировка, приводящая к циклическому иону 1-пирролиния, декарбоксилирование этого интермедиата и взаимодействие с электроноизбыточным индолом позволяют

получить целевые соединения с выходами 72-80%. Следует отметить простоту метода и широкий ряд индолов, вступающих в эту трёхкомпонентную реакцию.

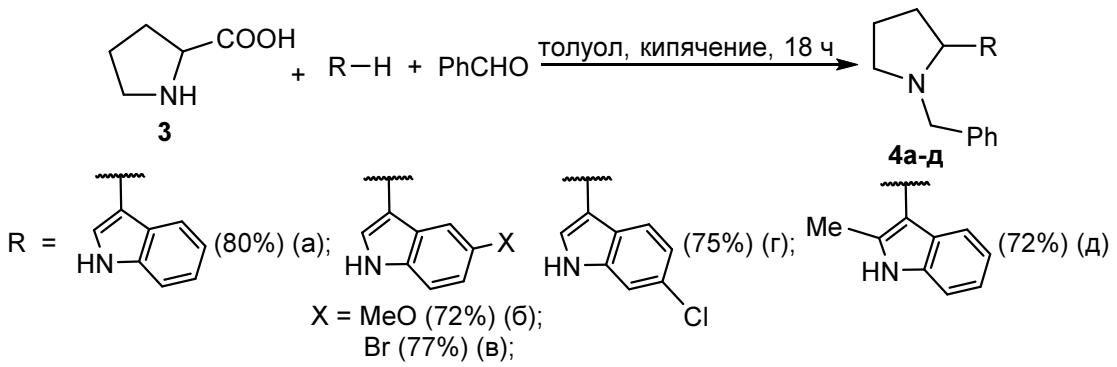


Схема 1.2

Описано декарбоксилирование производных пролина **5** под действием оксалилхлорида и ДМФА при комнатной температуре с последующим взаимодействием с гетероциклическими *C*-нуклеофилами, приводящим к 2-замещенным пирролидинам **6а-р** (Схема 1.3). Следует отметить, что предложенный метод отличается мягкими условиями и хорошим выходом продуктов [21,46]. Обращает на себя внимание использование в качестве *C*-нуклеофилов электроноизбыточных гетероциклов.

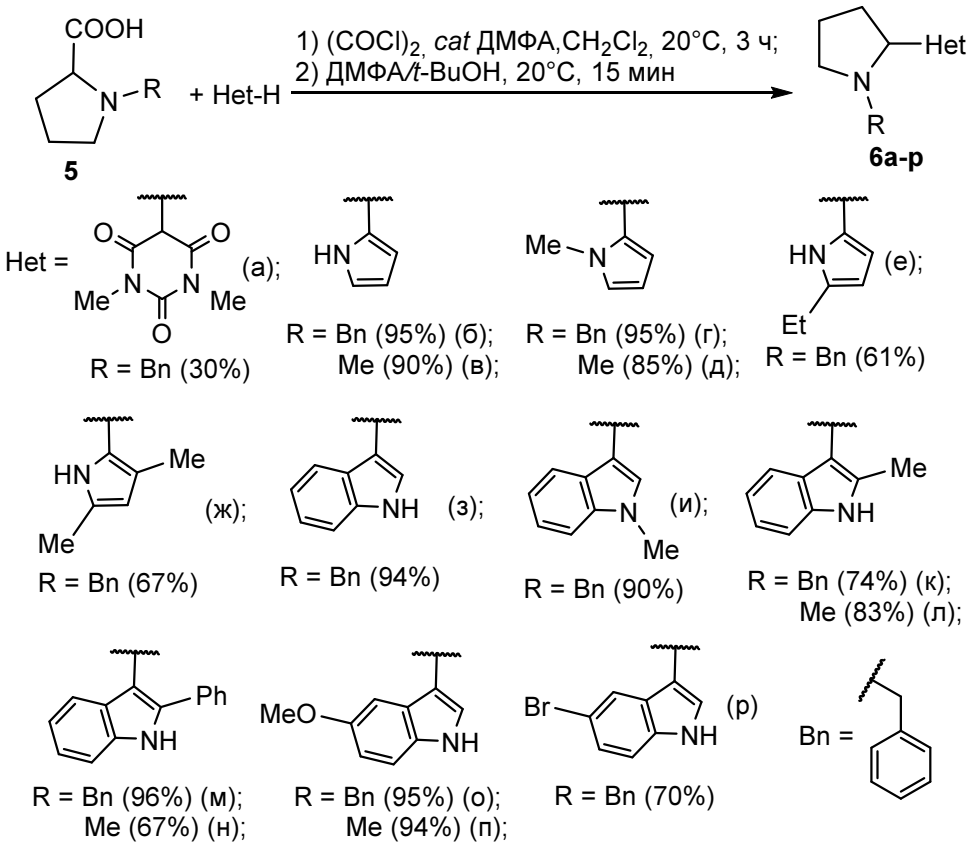


Схема 1.3

В качестве примера энантиоселективного синтеза 2-гетероарилпирролидина **9** с использованием производных пролина можно привести катализируемое комплексом иридия взаимодействие производного пролина **8** с бромпиридином **7** (Схема 1.4) [20].

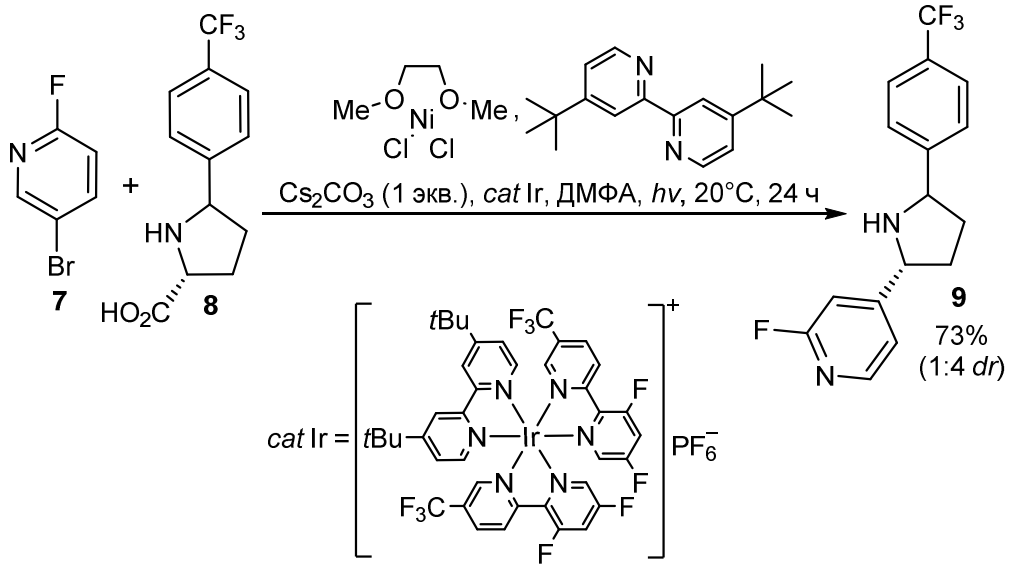


Схема 1.4

1.1.2. Введение гетероциклического заместителя к связи С-Н пирролидина

Введение заместителей к неактивированной С–Н-связи в последние годы получает все большее распространение и привлекает пристальное внимание исследователей. Одним из важнейших достоинств этого подхода является возможность использования незамещённых производных пирролидина в качестве исходных соединений. Практически все эти методы требуют использования металлокомплексных катализаторов, и с этой точки зрения могут быть отнесены к одному типу превращений – катализируемому комплексами металлов кросс-сочетанию производных пирролидина с гетероциклическими соединениями. Тем не менее, мы сочли возможным выделить некоторые из этих реакций (реакция Негиши, фотоокислительное кросс-сочетание) в самостоятельные подразделы с целью подчеркнуть некоторые их особенности.

1.1.2.1. Кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями, катализируемое комплексами металлов

Эти реакции представлены в литературе наибольшим количеством примеров. Как уже отмечалось, практически все методы модификации связи С–Н, используемые в синтезе 2-(гетероциклил)пирролидинов, можно отнести к этому типу реакций. В этом

разделе представлены наиболее типичные примеры С–Н-функционализации производных пирролидина, описанные в литературе за последние несколько лет.

Так, авторами работы [47] было разработано катализируемое солями Pd (II) окислительное гетероарилирование *N*-замещённых пирролидинов **10** гетероароматическими бороновыми кислотами. В качестве окислителя выступал кислород воздуха, при этом целевые 2-пиридилпирролидины **11а-д** были выделены с выходами 51-76% (Схема 1.5).

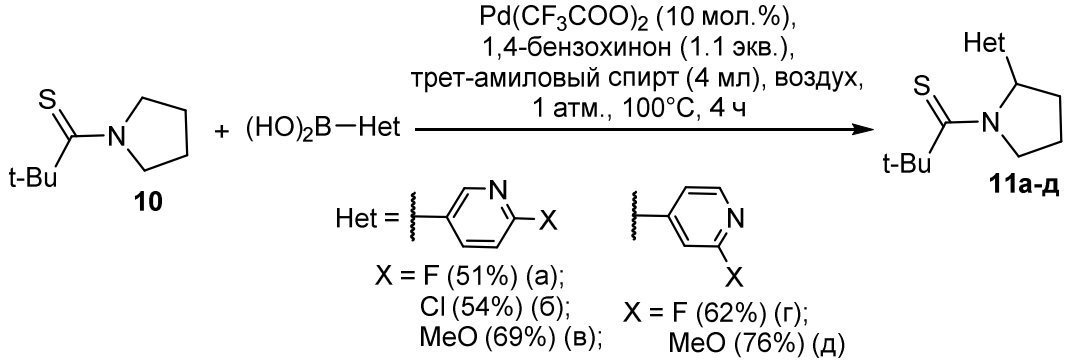


Схема 1.5

Эфиры бороновых кислот **13** были использованы в качестве гетероарилирующих реагентов и авторами работы [48]; в качестве катализатора при этом выступал додекакарбонилтрирутений (Схема 1.6). Целевые продукты **14а-в** были выделены с хорошими выходами в виде смеси диастереомеров. Интересно, что достаточно реакционноспособный иминиевый фрагмент в ходе реакции не затрагивается.

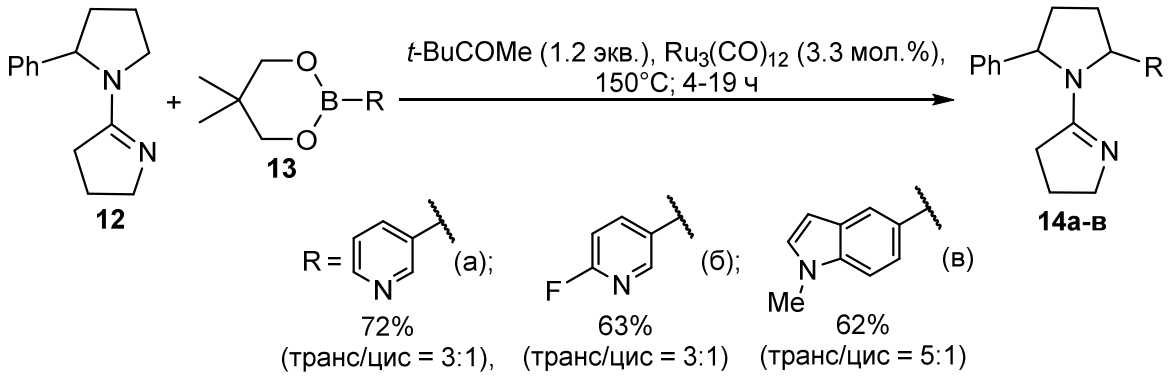


Схема 1.6

В качестве вводимого в пирролидиновый цикл гетероциклического фрагмента могут выступать и сами циклические эфиры бороновых кислот. Пример подобной реакции, приводящей к 2-(1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирролидинам **16а,б**, приведён на схеме 1.7 [49]. Очевидно, что полученные соединения **16а,б** в дальнейшем сами могут

выступать как субстраты в реакциях кросс-сочетания, приводя к 2-замещенным производным пирролидина.

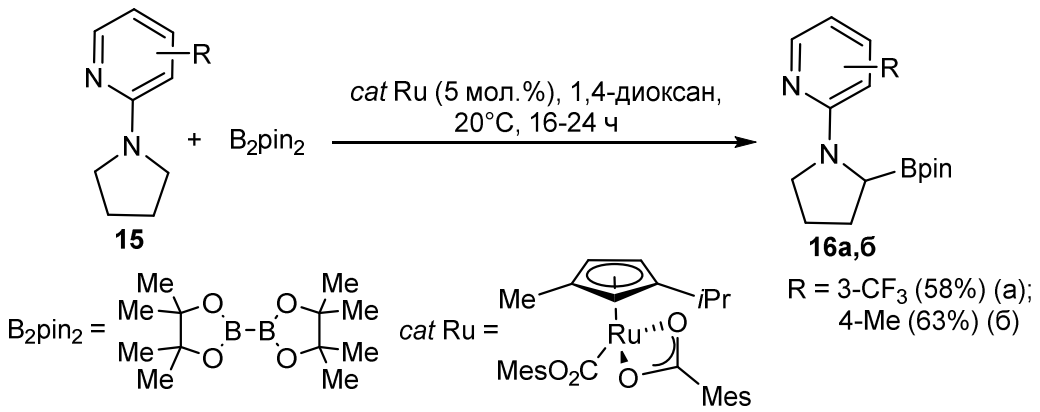


Схема 1.7

Лактам 4-(метиламино)бутановой кислоты **18** – *N*-метил-2-пирролидон – также может подвергаться окислительному гетероарилированию в присутствии комплекса иридия и пероксодисульфата натрия (Схема 1.8) [50]. Региоселективность реакции, однако, весьма невелика – гетероарилированию подвергается как сам пирролидиновый цикл, так и *N*-метильная группа, приводя к соединениям **19** и **20** примерно в равных соотношениях. Авторы утверждают, что предложенный подход является весьма привлекательным для синтеза различных биологически активных соединений. Однако уже отмеченная низкая региоселективность реакции вызывает некоторые сомнения в этом.

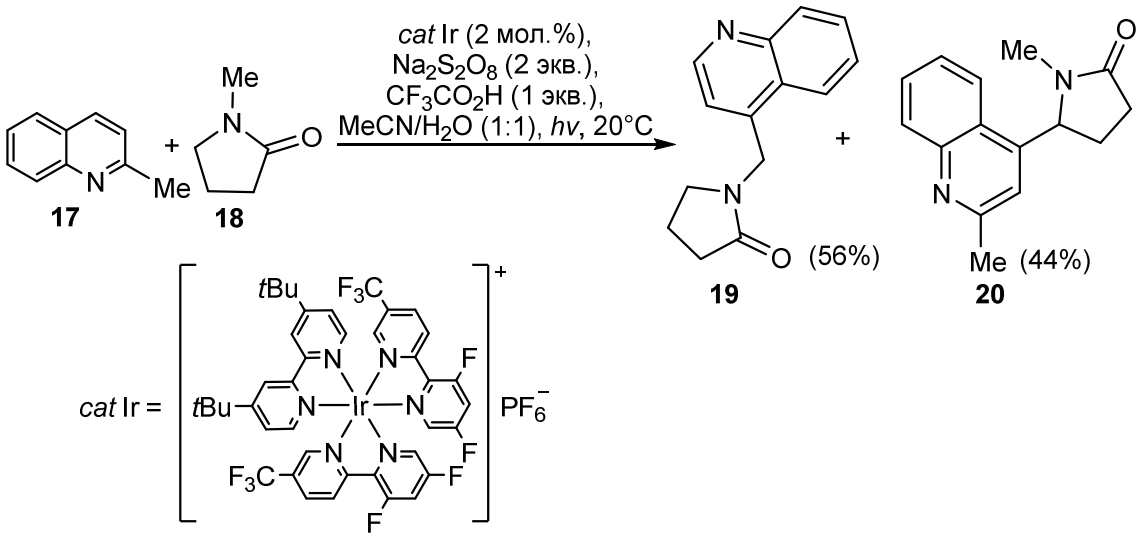
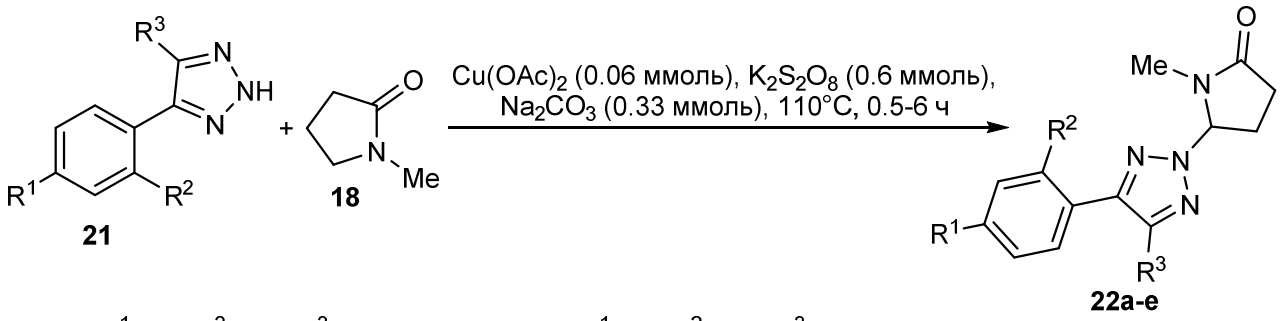


Схема 1.8

Использование в качестве субстратов производных 1,2,3-триазола **21**, а в качестве катализатора – несравненно более доступного ацетата меди (II), позволило авторам

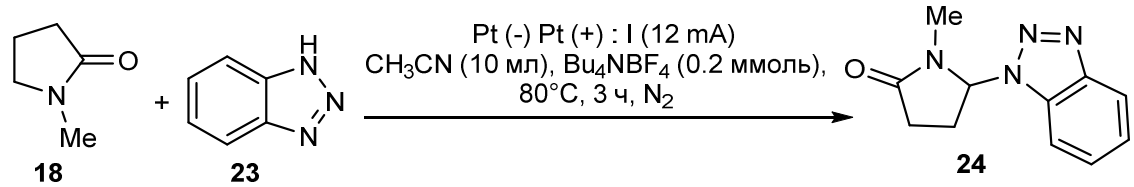
работы [9] провести гетероарилирование *N*-метил-2-пирролидона **18** с гораздо большей региоселективностью (Схема 1.9). Продуктами реакции в этом случае оказались практически исключительно 2-(1,2,3-триазол-2-ил)пирролидины **22а-е**, выделенные с выходами 82-92%.



R^1 = H; R^2 = Br; R^3 = CH_3 (82%) (а); R^1 = F; R^2 = Br; R^3 = CH_3 (92%) (г);
R^1 = H; R^2 = H; R^3 = Br (90%) (б); R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Ph (89%) (д);
R^1 = H, R^2 = Br, R^3 = Ph (92%) (в); R^1 = H, R^2 = H, R^3 = C(O)Ph (89%) (е)

Схема 1.9

Наконец, в этом же разделе стоит упомянуть единственный пример электрохимического синтеза 5-(1*H*-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1-метилпирролидин-2-она **24** (Схема 1.10) [51]. Реакция осуществлялась в ячейке с платиновыми электродами при токе 12мА в кипящем ацетонитриле и привела к образованию целевого соединения с выходом 85%.



Pt анод, Pt катод, постоянный ток = 12 мА

Схема 1.10

1.1.2.2. Реакция Негиши в синтезе 2-(гетероциклил)пирролидинов

Реакция Негиши – взаимодействие цинкорганического производного пирролидина с арил- и алкилгалогенидами в присутствии металлокомплексного катализатора – довольно часто используется для синтеза 2-гетероарилпирролидинов. Предварительный синтез цинкорганического производного пирролидина осуществляется, как правило, металлированием альфа-положения пирролидинового цикла с использованием литийорганических соединений и последующим переметаллированием с использованием

галогенидов цинка. При необходимости в схему синтеза дополнительно вводятся стадии защиты реакционноспособных функциональных заместителей и снятия защитных групп.

Так, в работе [52] описан катализируемый палладием (II) энантиоселективный синтез 2-индолил и 2-пиридилзамещённых пирролидинов **26а-в** (Схема 1.11). В качестве хирального промоутера авторы используют алкалоид (-)-спартеин – тетрациклический третичный диамин с мостиковыми атомами азота. Следует отметить, что использование (-)-спартеина в этих реакциях является достаточно частым приёмом, используемым для увеличения энантиоселективности реакции. Целевые соединения **26а-в** были получены с хорошими выходами (60-81%) и отличной энантиоселективностью (энантиомерное соотношение, *er*, составляло 96 : 4). Практическая ценность метода продемонстрирована авторами полным синтезом алкалоидов (*R*)-криспина А, (*S*)-никотина и аналога никотина – (*S*)-SIB-1508Y, проходящего в настоящий момент клинические испытания в качестве препарата для лечения болезни Паркинсона.

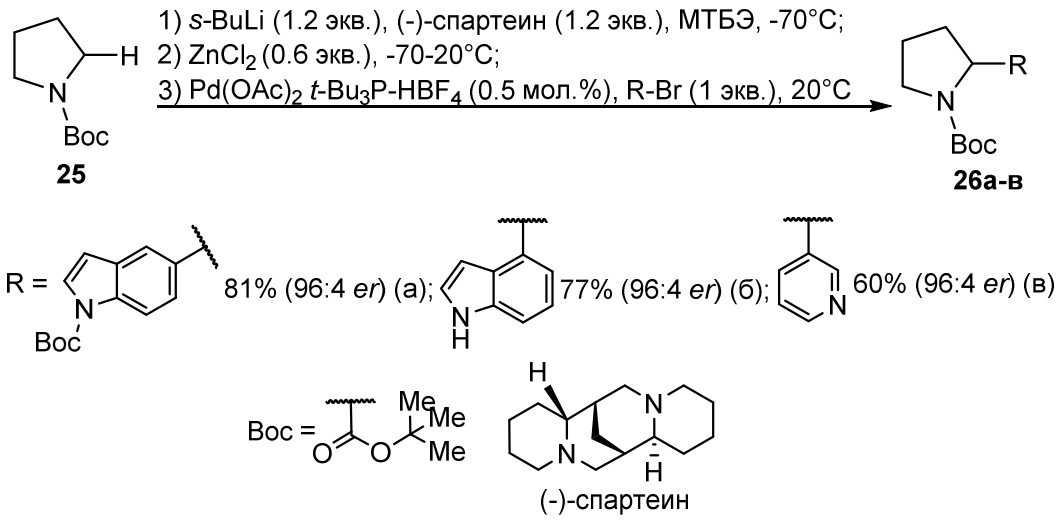


Схема 1.11

Примечательно, что в реакции Негиши могут быть использованы галогениды не только гетероароматических соединений, но и их насыщенных аналогов. Так, соединения **27а-г** были получены взаимодействием *N*-защищённого пирролидина **25** с циклическими аминами, содержащими атом галогена, в присутствии комплекса Ni (Схема 1.12) [53]. Следует отметить высокий выход продуктов и достаточно хорошую энантиоселективность реакции (энантиомерный избыток, *ee*, составлял 88-94%).

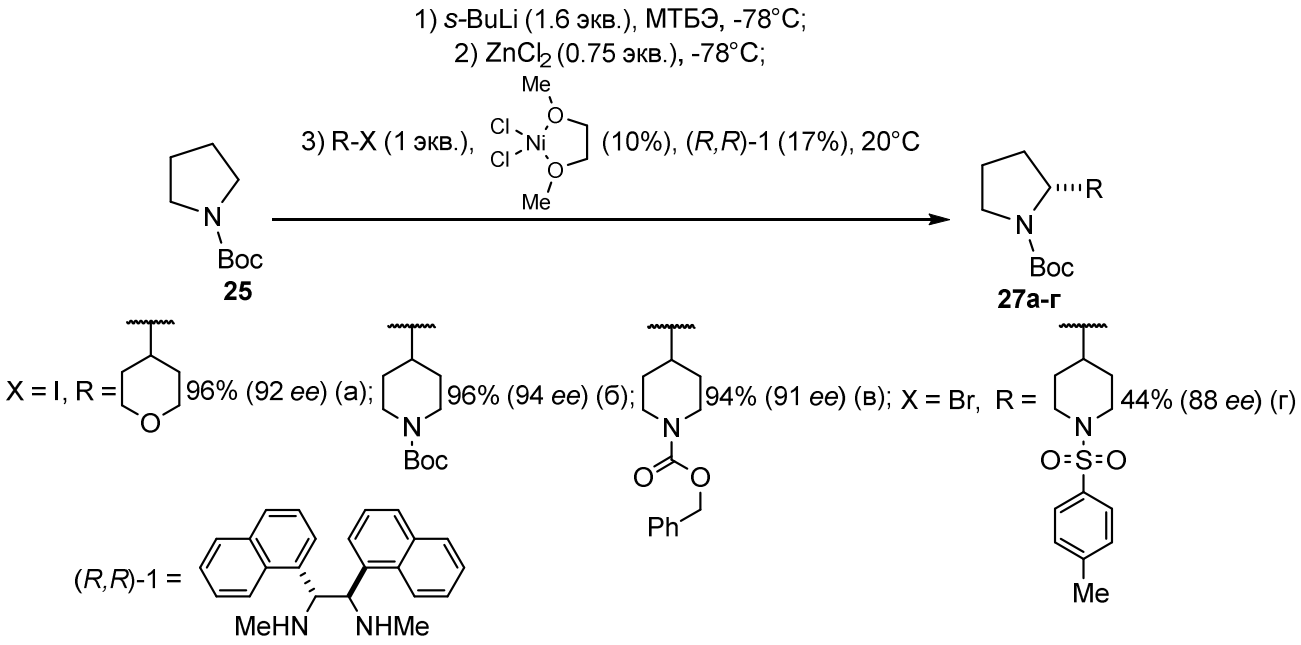


Схема 1.12

1.1.2.3. Фотохимическое кросс-сочетание производных пирролидина с гетероциклическими соединениями

Использование УФ-излучения для активации тех или иных реагентов является удобным приёмом, позволяющим проводить требуемые превращения в мягких условиях, без использования повышенных температур. В литературе имеется значительное количество работ, посвящённых синтезу 2-гетероарилпирролидинов путём фото-инициируемого окислительного кросс-сочетания.

В качестве примера можно привести алкилирование *N*-замещённого пирролидина **25** 4-бромтетрагидропираном и 3-бромоксетаном в присутствии комплексов иридия и никеля с образованием соединений **28а,б** (Схема 1.13) [8]. Следует отметить низкую энантиоселективность реакции, приводящей к образованию целевых соединений в виде смеси оптических изомеров.

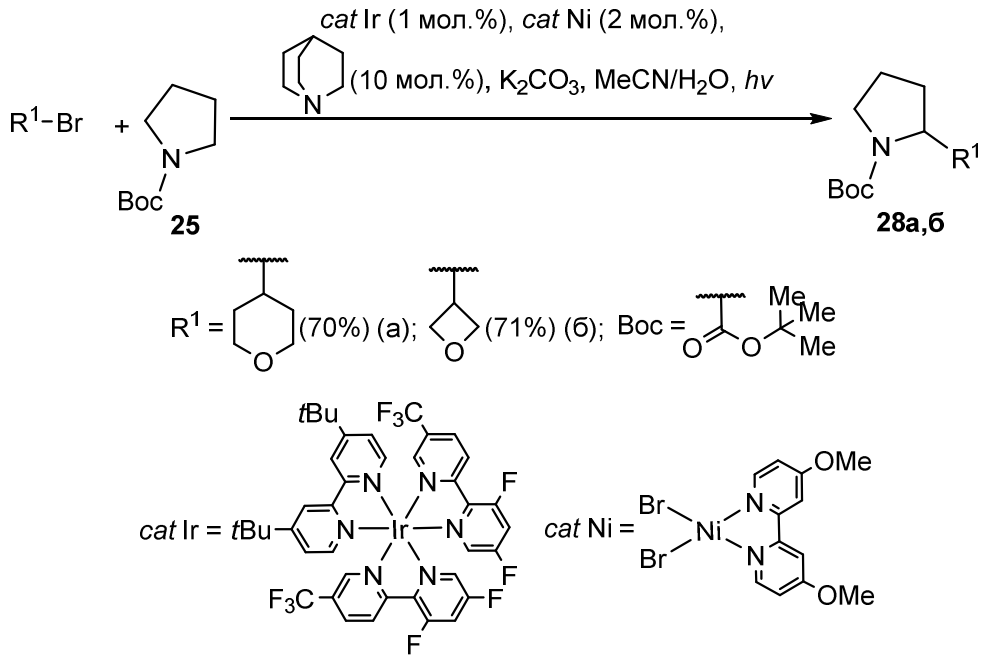


Схема 1.13

Аналогичным образом, с использованием комплекса иридия в качестве катализатора и ацетата натрия, был получен ряд *N*-замещённых производных 2-(перфторпиридин-4-ил)пирролидина **31а-е** (Схема 1.14) [16]. Так же, как и в предыдущем случае, целевые соединения были получены в виде энантиомерной смеси.

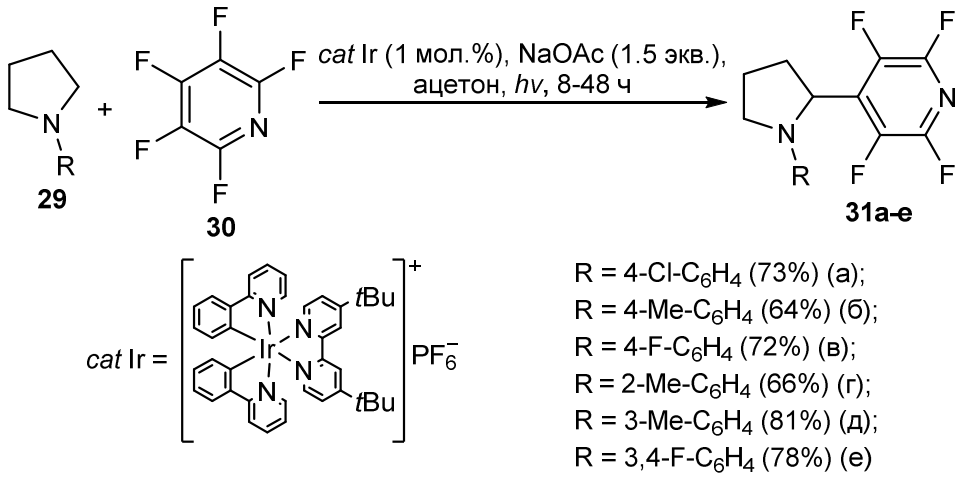


Схема 1.14

В качестве субстратов в этих реакциях могут быть использованы и гетероциклические нитрилы, при этом цианогруппа выступает в качестве псевдогалогена, замещаясь на пирролидиновый фрагмент (Схема 1.15) [54]. Авторы отмечают, что предложенный метод отличается мягкими условиями реакции, хорошими выходами продуктов **33а-ж** и требует использования только коммерчески доступных реагентов.

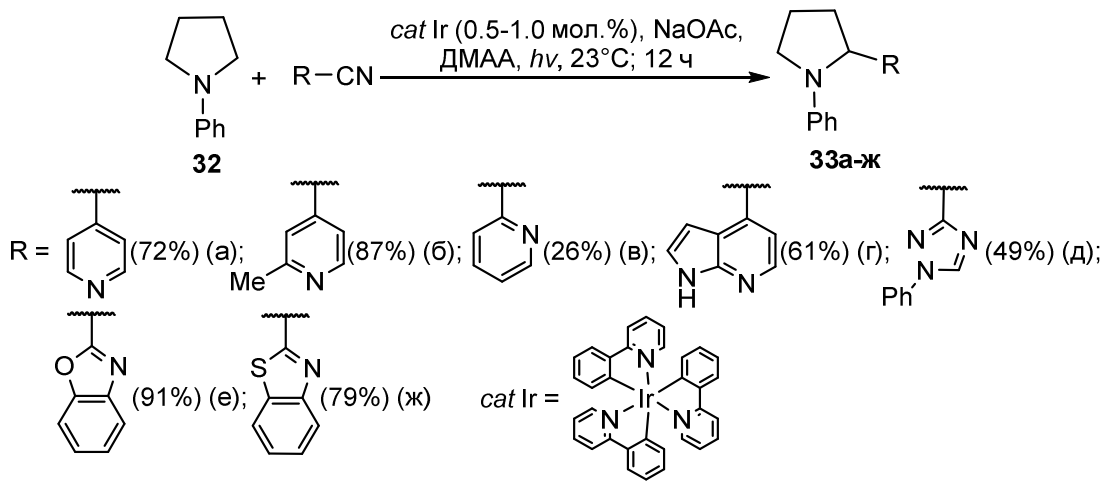


Схема 1.15

Весьма похожей является реакция 1-фенил-*N*-(пирролидин-1-ил)метанимина **34** с производными изоникотиннитрила, также катализируемая комплексом иридия, позволяющая с умеренными выходами получить 2-(пиридин-4-ил)пирролидины **35а,б** (Схема 1.16) [18]. Отметим, что гидразонный фрагмент в ходе реакции не затрагивается.

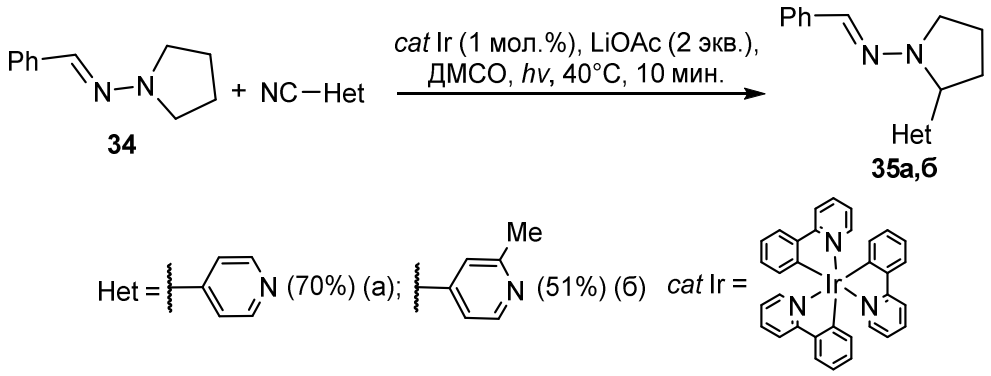


Схема 1.16

Интересным является взаимодействие пирролидина **25** с 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидином **36** (Схема 1.17) [17]. Несмотря на наличие в молекуле пиримидина помимо метилсульфонильной группы двух атомов хлора, потенциально способных подвергаться замещению, реакция протекает с высокой степенью региоселективности, приводя к образованию исключительно 2-(пиримидин-2-ил)пирролидина **37**.

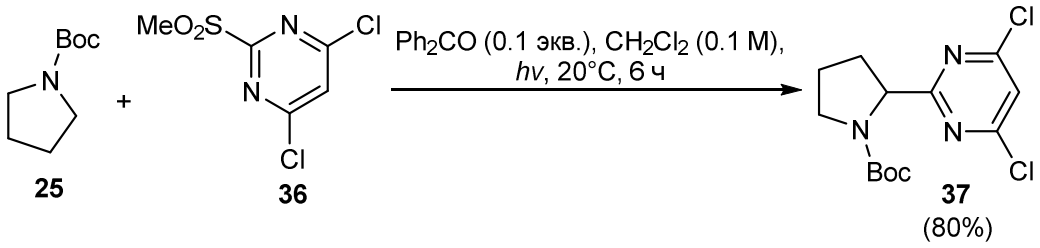


Схема 1.17

Описан синтез производных никотина **39а,б** взаимодействием 1-фенилпирролидина **32** с 3-йодпиридинами **38** в присутствии комплексов иридия и никеля (Схема 1.18) [19]. Интересно, что природа заместителя в пиридиновом цикле не оказывает влияния на протекание реакции – как в случае электронодонорной метоксильной, так и в случае электроноакцепторной трифторметильной группы выход целевых соединений был практически одинаковым.

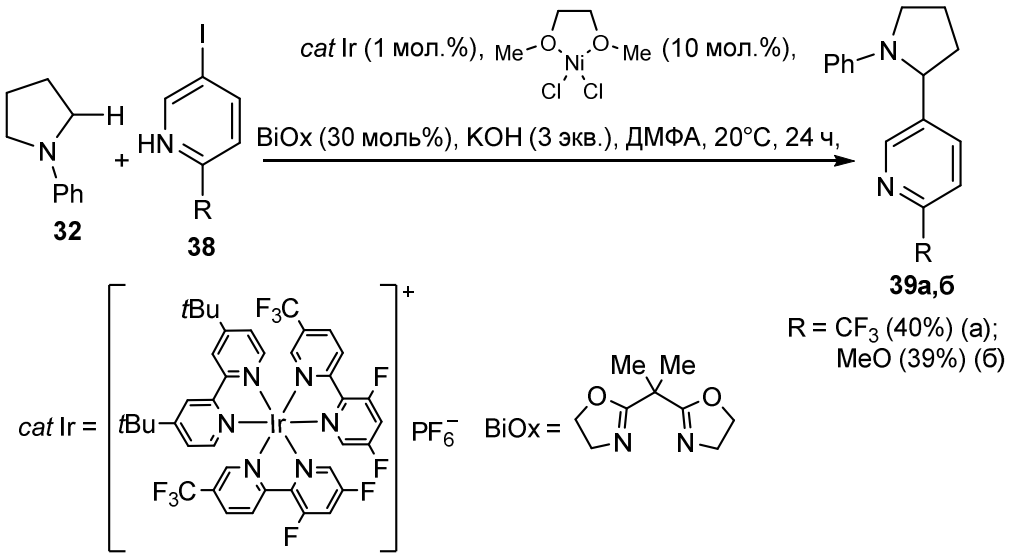


Схема 1.18

Фото-инициируемое окислительное кросс-сочетание *N*-замещённого 2-пирролидона **40** с электронодефицитными гетероаренами позволило осуществить синтез гетероарилпирролидонов **41а-з** [55]. В качестве катализатора и в этом случае выступал комплекс иридия (Схема 1.19).

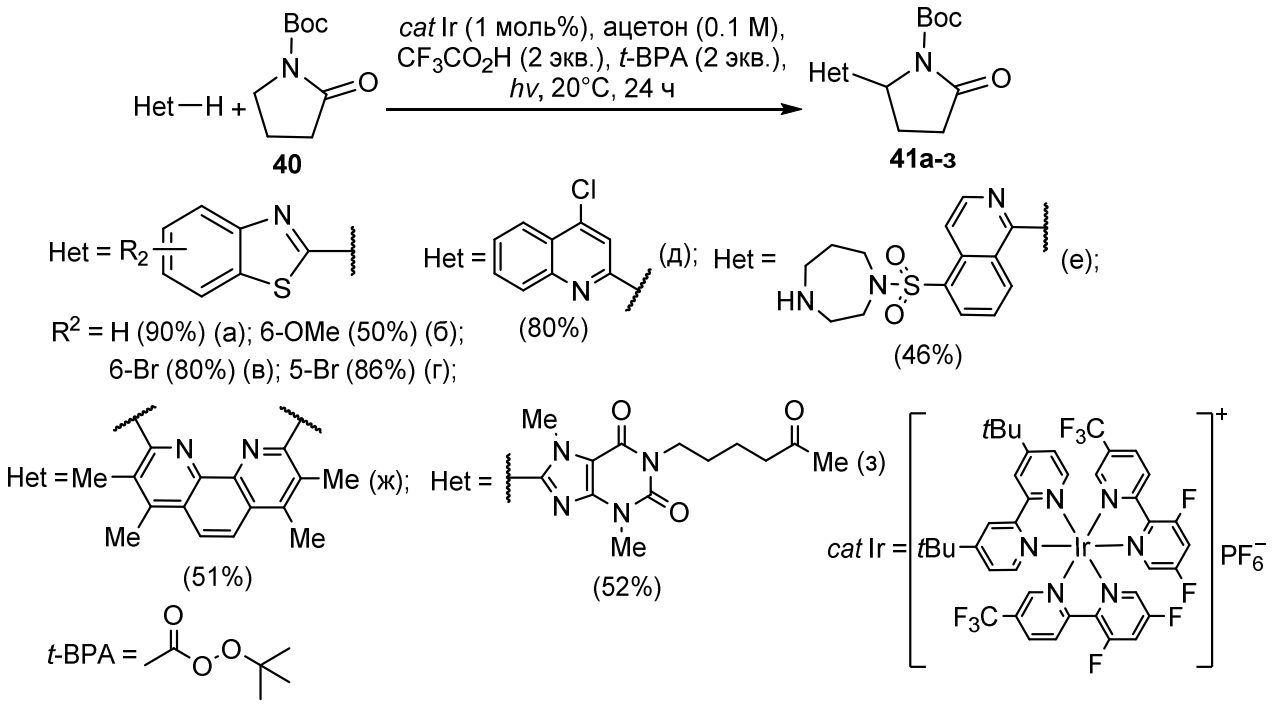


Схема 1.19

Интересно, что аналогичное превращение может быть осуществлено и без использования металлокомплексных катализаторов (Схема 1.20) [22,56], в присутствии трифторуксусной кислоты и бензоилпероксида в качестве окислителя. Интересно сравнить эту реакцию со взаимодействием тех же субстратов в присутствии иридиевого катализатора [50] (Схема 1.8, стр. 16). Несмотря на более низкий общий выход продуктов, фотокаталитический вариант этой реакции обеспечивает более высокую региоселективность. Кроме того, отсутствие необходимости в дорогостоящем иридиевом катализаторе, безусловно, является достоинством этого подхода.

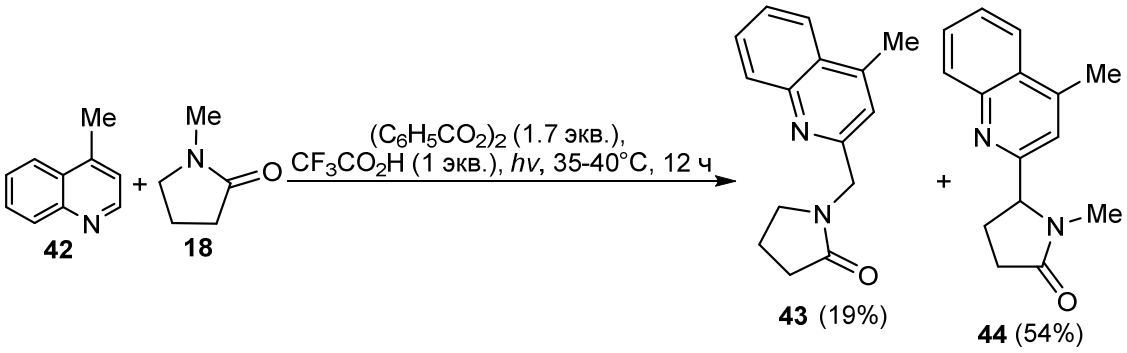


Схема 1.20

Ещё одним из немногих примеров подобных реакций, не требующих металлокомплексного катализа, является взаимодействие *N*-защищённого пирролидина **25** с рядом бензоаннелированных гетероциклов – 2-хлорбензо[d]оксазолом, 2-

хлорбензо[d]имидазолом и 2-хлорбензо[d]тиазолом (Схема 1.21) [57]. В качестве фотосенсибилизатора при этом был использован дифенилкетон, хорошо известный своей способностью поглощать УФ-излучение.

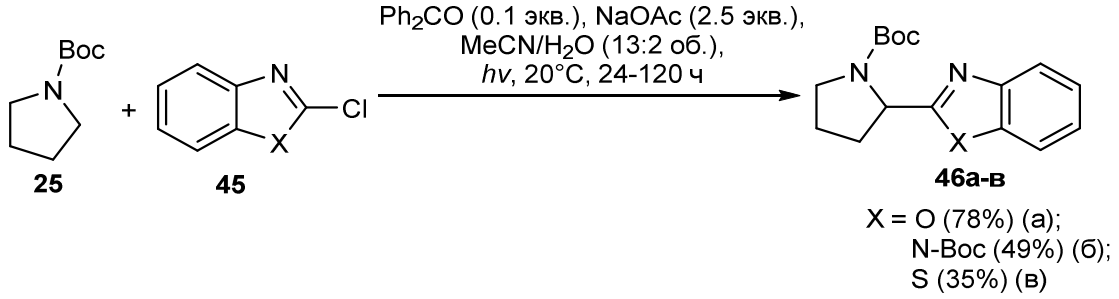


Схема 1.21

1.1.2.4. Кросс-сочетание производных пирролидина без использования металлокатализаторов

Методы функционализации связи С–Н пирролидинов, не предполагающие использования комплексов металлов в качестве катализаторов, достаточно немногочисленны и носят частный характер. Помимо уже упомянутых в предыдущем разделе работ [22,56,57], имеется пример синтеза соединения **48** (Схема 1.22) взаимодействием *N*-метил-2-пирролидона **18** с кумарином **47** в присутствии йодида тетрабутиламмония, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) и *трет*-бутилгидропероксида [14]. Выход целевого соединения, однако, оказался крайне невелик – всего 11%.

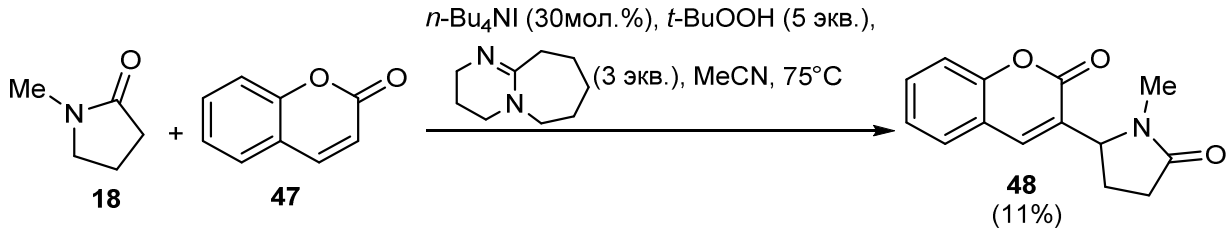


Схема 1.22

Описан также синтез 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)- и 2-(изохинолин-1-ил)пиролидинов **50а,б** взаимодействием соответствующих 2-бромзамещенных гетероциклов с *N*-метилпирролидином **49** в присутствии ди-трет-бутилгипонитрита (Схема 1.23) [58]. Наряду с гетероарилированием пирролидинового цикла наблюдалось и гетероарилирование метильной группы с образованием побочных продуктов **51а,б**.

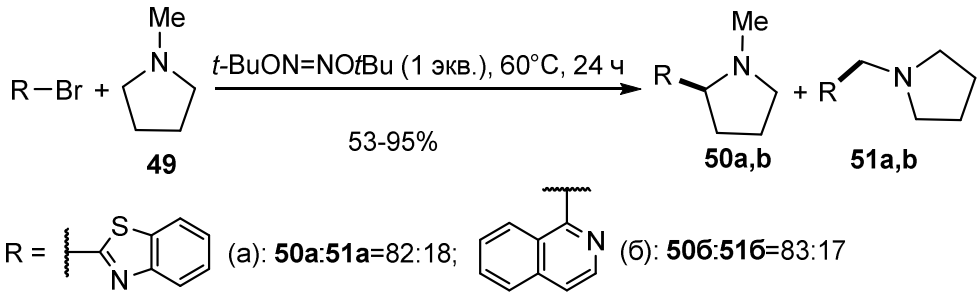


Схема 1.23

1.2. Синтез 2-гетероарилпирролидинов из ациклических прекурсоров

Вторым подходом к синтезу 2-гетероарил-замещённых пирролидинов является циклизация соответствующим образом замещённых ациклических прекурсоров. Наиболее часто применяется [3+2] циклоприсоединение активированных алкенов к азометинилидам. Активация кратной связи алкена достигается введением электроноакцепторного заместителя – карбоксильной либо карбонильной группы, нитрогруппы, реже – цианогруппы. Поскольку эта реакция является одним из классических методов построения пирролидинового цикла и обсуждается в целом ряде обзорных публикаций [59–62], в настоящем обзоре мы не рассматривали её подробно, ограничившись лишь некоторыми примерами.

В отличие от [3+2] циклоприсоединения, внутримолекулярные циклизации аминоалкенов, аминоспиртов, амидов кислот и азидов используется в синтезе 2-гетероарилпирролидинов значительно реже. Подавляющее большинство этих реакций основано на генерировании тем или иным способом электрофильной частицы и последующей внутримолекулярной атаке неподелённой электронной пары атома азота на катионный центр с замыканием пирролидинового цикла.

1.2.1. [3+2] Циклоприсоединение в синтезе 2-гетероарилпирролидинов

Классическим примером получения 2-гетероарилпирролидинов 1,3-диполярным циклоприсоединением является описанный в ряде работ [63–65] синтез производного никотина **53** (Схема 1.24). 1,3-Диполь генерируется из имина α-аминокислоты **52** в присутствии бромида лития и триэтиламина в качестве основания. Следует отметить, что этот способ является одним из наиболее распространённых и позволяет генерировать 1,3-диполи в довольно мягких условиях. В его основе лежит способность катиона металла координироваться с атомом азота имина, тем самым увеличивая поляризацию иминной

связи и облегчая отрыв α-протона основанием. В качестве диполярофила авторами использован эфир акриловой кислоты – также один из наиболее широко распространённых реагентов, используемых в реакциях 3+2 циклоприсоединения.

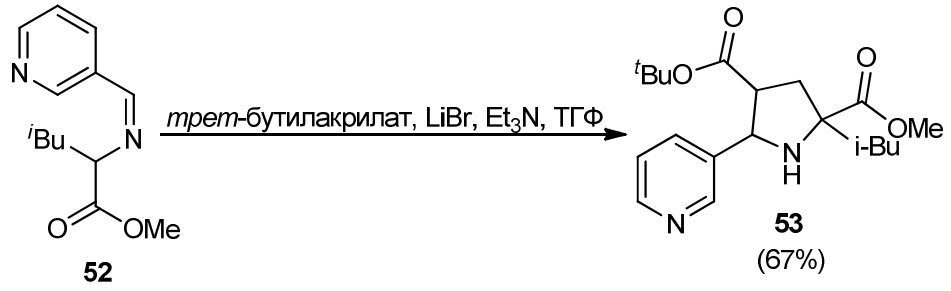


Схема 1.24

Для активации кратной связи алкена могут быть использованы и другие элекроноакцепторные группы. В качестве примера можно привести синтез 2-(пиридин-3-ил)пирролидина **56**, полученного с выходом 72% при взаимодействии имина **54** с дивинилсульфоном **55** (Схема 1.25) [66,67]. В качестве катализатора при этом был использован ацетат серебра (I). Интересно, что в реакцию вступает только один из двух винильных фрагментов. Полученное соединение необратимо ингибирует фермент сортазу А золотистого стафилококка и может быть использовано для разработки антибактериальных и противовирусных препаратов.

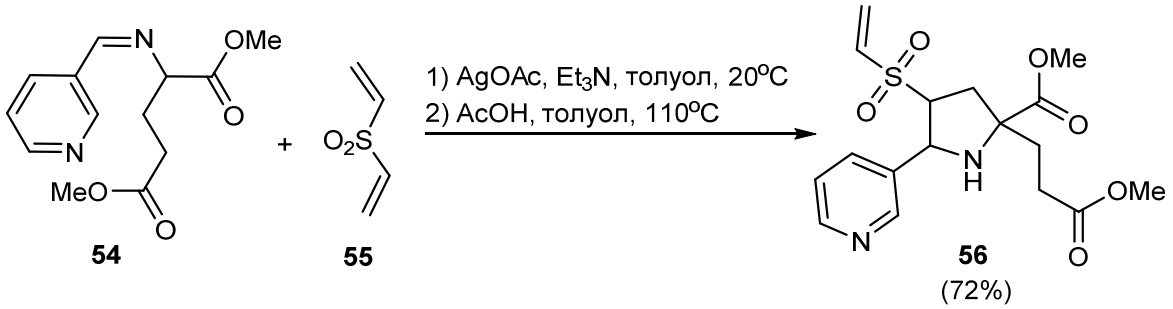


Схема 1.25

Пример асимметрического синтеза 2-гетероарилпирролидинов **59а,б** приведён на схеме 1.26 [68]. В качестве катализатора при этом был использован генерируемый *in situ* комплекс серебра с хиральным дифосфиновым лигандом. Следует отметить достаточно высокую диастерео- и энантиоселективность реакции.

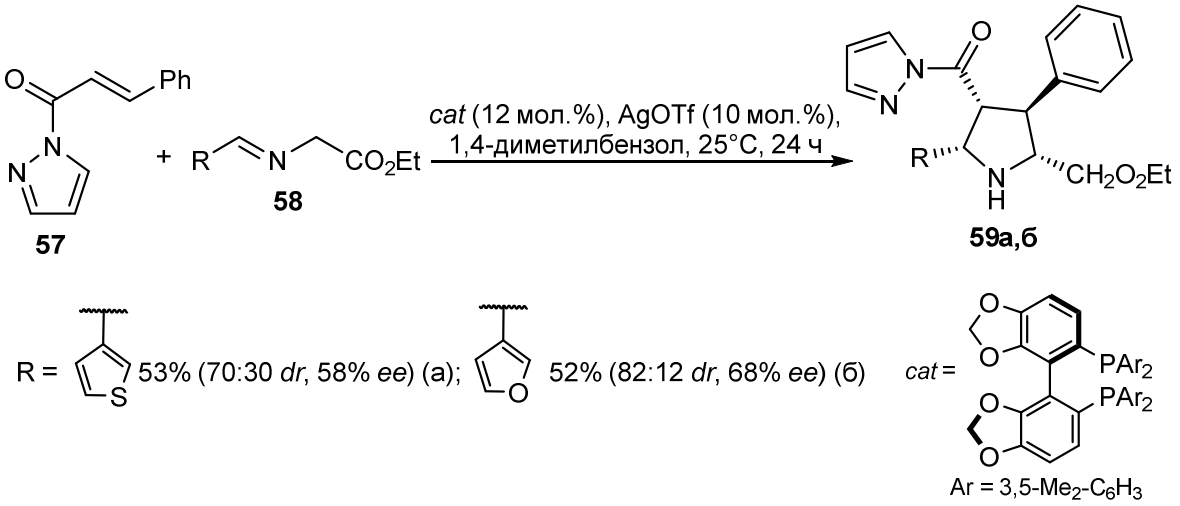


Схема 1.26

Требуемый имин может также быть получен *in situ*. Так, описан синтез производных пролина **63а-д**, основанный на реакции метилового эфира аминокислоты **61** с альдегидами **62** и активированным алкеном **60** с использованием трифлата кальция в качестве катализатора. Преимуществом предложенного метода является высокий выход продукта и превосходная диастереоселективность (Схема 1.27) [69,70].

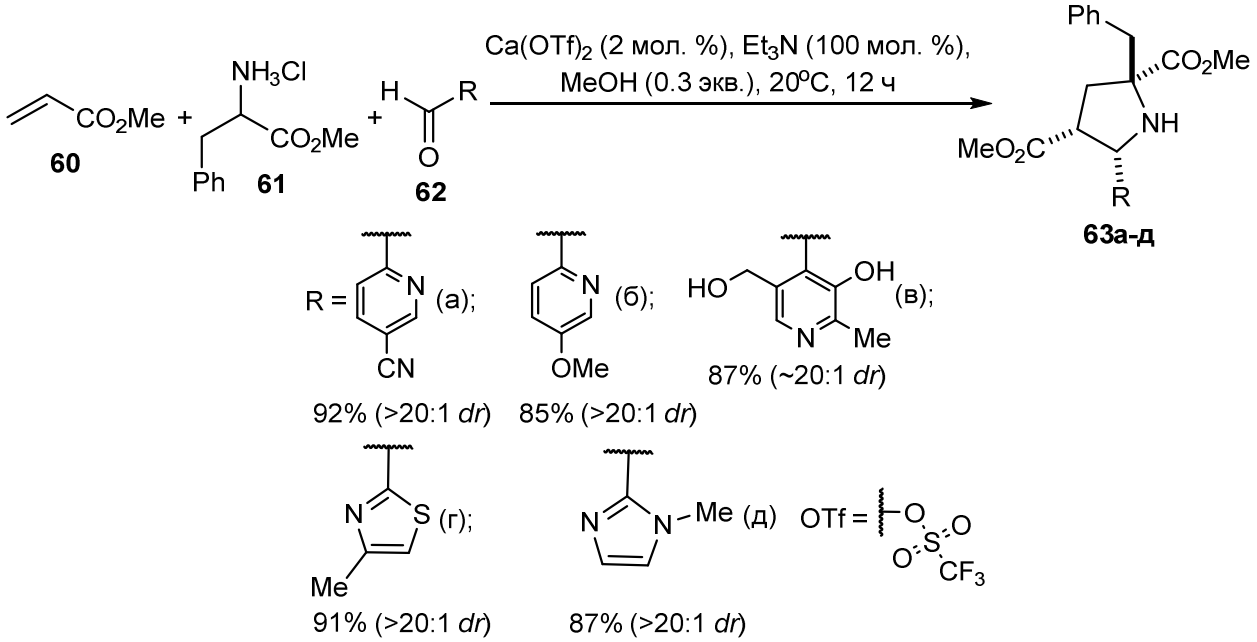


Схема 1.27

Весьма интересен синтез производных фосфопролина **65а-г**, имеющих в своём составе помимо фосфорильной группы гетероциклический заместитель (Схема 1.28) [30]. В качестве 1,3-диполя при этом были использованы имины α-аминофосфоноатов **64**. Следует отметить, что α-протон в этих иминах имеет менее кислый характер по

сравнению с иминами α-аминокислот, что требует использование более сильного основания.

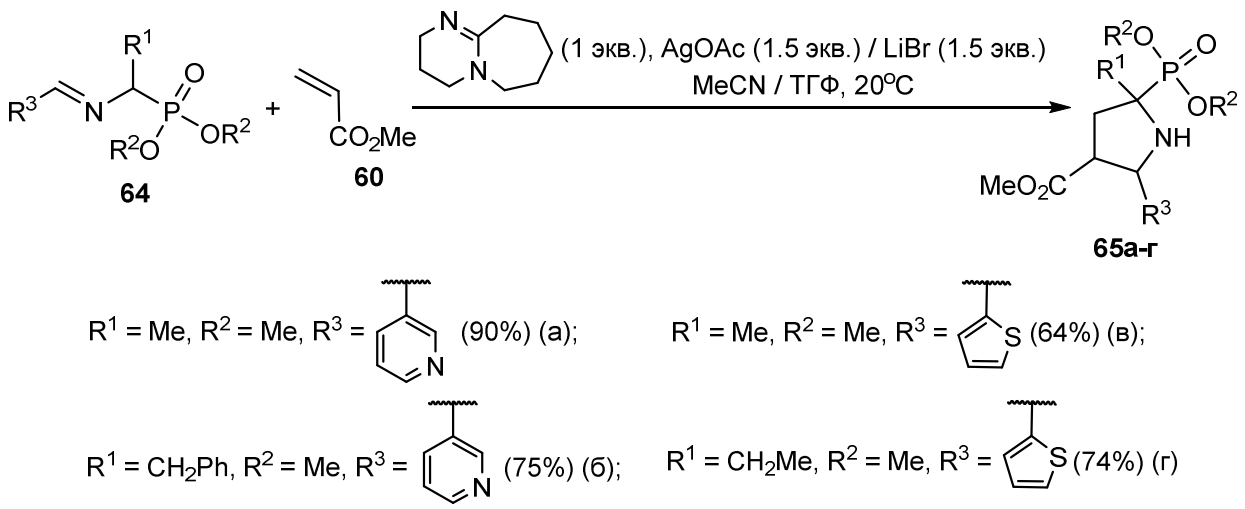


Схема 1.28

1.2.2. Внутримолекулярная циклизация аминоалкенов

Этот способ синтеза 2-гетероарилпирролидинов основан на внутримолекулярной циклизации соответствующим образом замещённых производных бут-3-ен-1-амина или пент-4-ен-1-амина. Процесс, по сути, представляет собой присоединение амина по кратной связи алкена.

Так, в серии работ [71–73] описан эффективный метод синтеза 2-замещённых пирролидинов **67а-в**, основанный на циклизации аминоалкенов **66** в присутствии комплекса циркония ($Cp_2Zr(H)Cl$) и молекулярного йода (Схема 1.29).

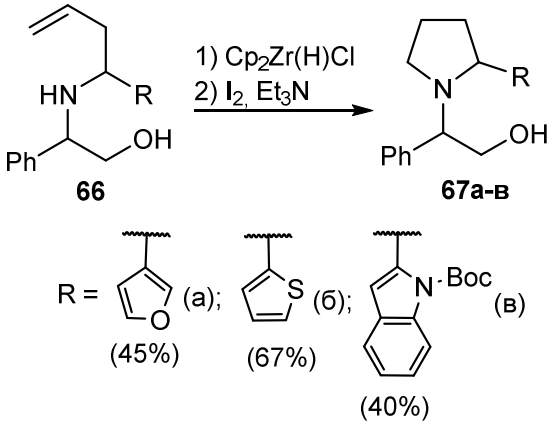


Схема 1.29

Путём внутримолекулярной реакции аза-Михаэля аминоалкенов **68** авторами работы [74] были получены 2-(пиридин-3-ил)пирролидины **69а-г** (Схема 1.30). Продукты

удалось выделить с хорошими выходами только в присутствии каталитических количеств HCl в *i*-PrOH при микроволновом излучении.

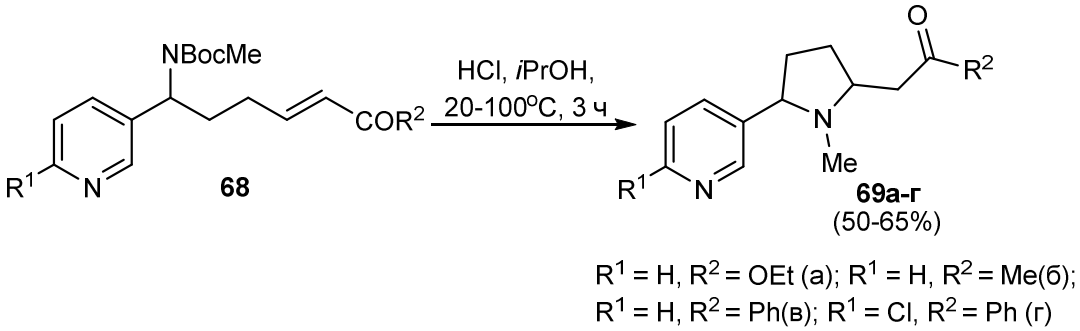


Схема 1.30

В работе [75] описан синтез производных никотина **71а,б** на основе катализируемой комплексом палладия внутримолекулярной циклизации алкена **70** с последующим взаимодействием с арилгалогенидами (Схема 1.31).

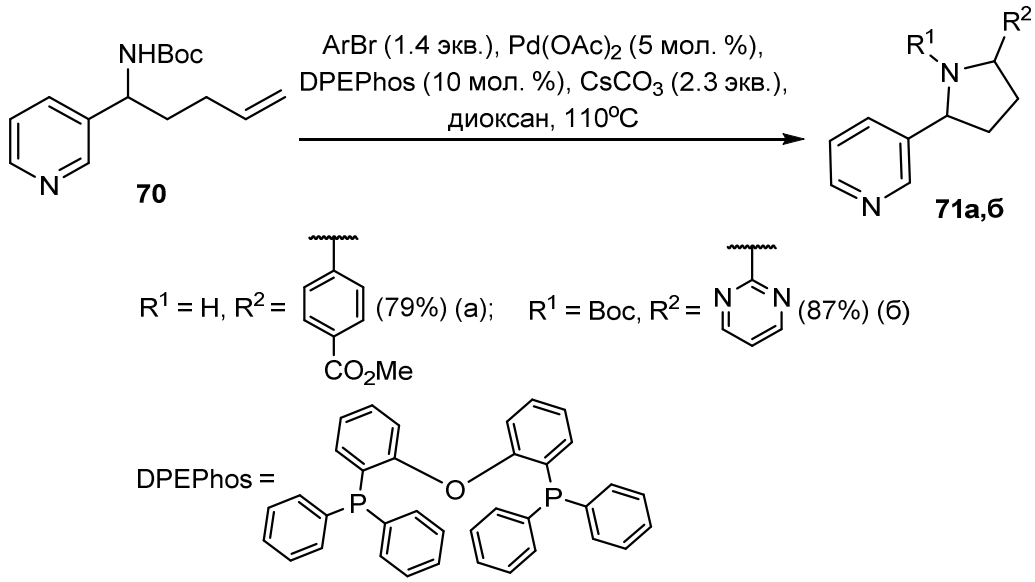


Схема 1.31

Наконец, окислительная внутримолекулярная циклизация аминоалкена **72** в присутствии молекулярного йода позволила авторам работы [76] осуществить синтез 2-пирролидона **73**. Несмотря на довольно высокий выход целевого соединения (72%), реакция протекала практически нестереоселективно (Схема 1.32).

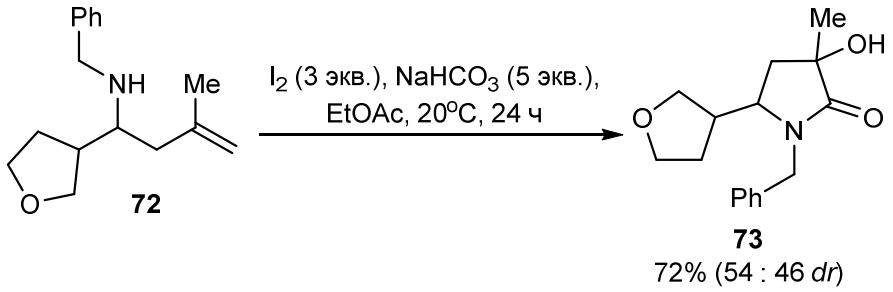


Схема 1.32

1.2.3. Внутримолекулярная циклизация амидов карбоновых кислот

Основой описанных в данном разделе методов синтеза 2-гетероарилпирролидинов является внутримолекулярное нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода, при этом в качестве нуклеофила выступает амидный атом азота.

Авторами [77] описан двухстадийный синтез 2,2'-бипирролидина **75** исходя из диамида **74** (Схема 1.33). Первоначальное удаление бензильных групп и последующая внутримолекулярная циклизация в условиях реакции Мицинобу приводит к образованию целевого соединения с выходом 90%.

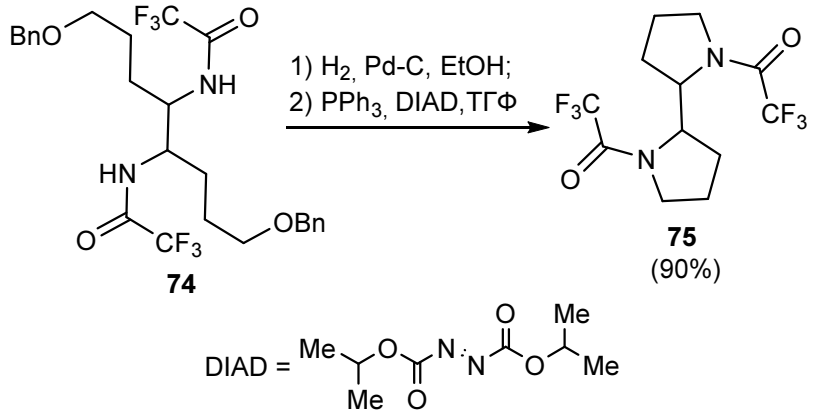


Схема 1.33

В ряде работ [78–80] приведён пример синтеза аналогичного соединения из амидоспирта **76**. Авторами первоначально был получен соответствующий мезилат. Последующая обработка этого соединения гидридом натрия в ДМФА и внутримолекулярное нуклеофильное замещение мезилоксигруппы привело к целевому бипирролидину **77** с количественным выходом (Схема 1.34).

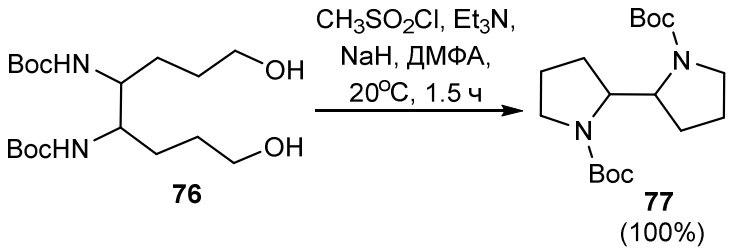


Схема 1.34

Sean M. Kerwin с соавторами был осуществлён синтез *N'*-нитрозонорникотин-5-ацетата **79** [81] исходя из соединения **78** путём первоначального снятия защитной сульфоксидной группы водной трифторуксусной кислотой с последующим нитрозоацилированием и одновременной внутримолекулярной циклизацией промежуточного соединения. Пирролидин **79** был выделен с низким выходом и в виде смеси диастереомеров (Схема 1.35).

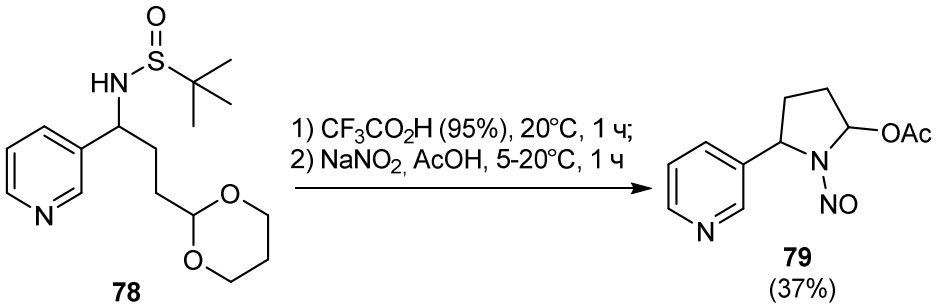


Схема 1.35

Наконец, следует отметить катализируемую трифторуксусной кислотой внутримолекулярную циклизацию амидов **80** в присутствии электроноизбыточных гетероциклов (индола, тиофена, фурана, пиррола). Авторы сообщают, что продукты **81а-г** образуются в течении 5 минут с хорошими выходами (Схема 1.36) [82]. Ключевыми стадиями этой реакции являются внутримолекулярной замыкание пирролидинового цикла, катализируемое кислотой, и последующее взаимодействие промежуточного циклического иминиевого катиона с гетероароматическим соединением по схеме электрофильного ароматического замещения.

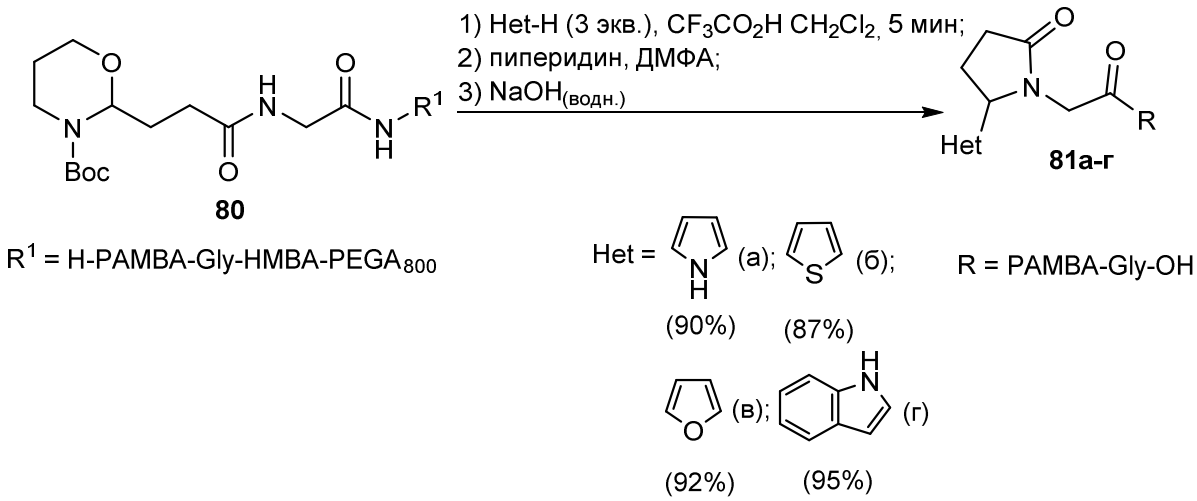


Схема 1.36

1.2.4. Внутримолекулярная циклизация аминоспиртов

Эти реакции, в общем-то, весьма напоминают реакции, описанные в предыдущем разделе, и принципиально от них не отличаются. Единственное различие связано с тем, что в качестве нуклеофила в данном случае выступает не амидный, а аминный атом азота.

В качестве примера можно привести синтез (*S*)-норникотина **83** из аминоспирта **82** в присутствии бромоводородной кислоты в качестве катализатора (Схема 1.37) [83]. Интересно, что авторам удалось выделить искомый продукт с весьма высоким энантиомерным избытком (*ee* 91%), несмотря на отсутствие каких-либо хиральных катализаторов или промоутеров.

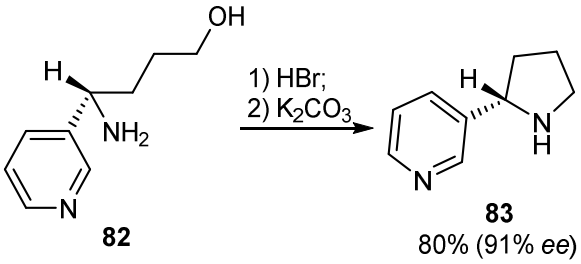


Схема 1.37

Весьма похожая реакция была осуществлена авторами работы [84]. В этом случае аминоспирт генерировался *in situ* путём гидролиза имина **84** с последующим замещением гидроксигруппы на атом хлора и внутримолекулярным нуклеофильным замещением. (*S*)-Норникотин **83** был выделен с выходом 72% (Схема 1.38).

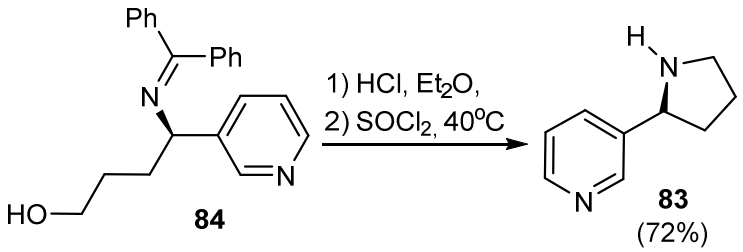


Схема 1.38

Аналогичным образом, (*R*,*R*)-2,2'-бипирролидин был получен из диола **85** обработкой его метансульфохлоридом в присутствии триэтиламина и последующей циклизацией. Опять обращает на себя внимание высокая стереоселективность реакции – энантиомерный избыток составил 99% (Схема 1.39) [85,86]. Напрашивается явная аналогия этой реакции с циклизацией амида **76**, приведённой на схеме 1.34.

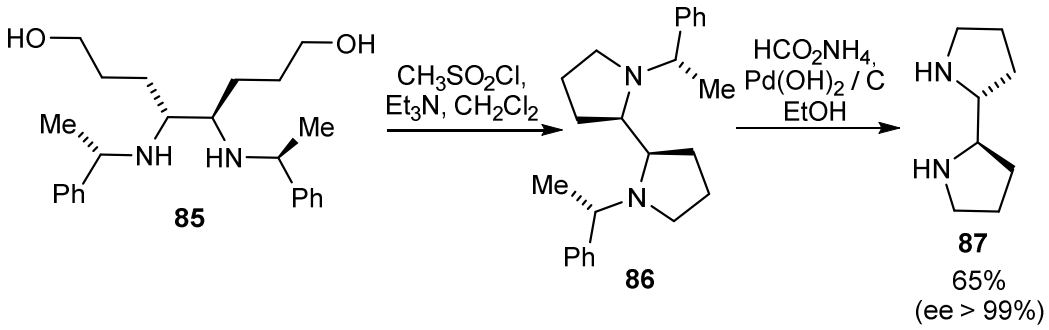


Схема 1.39

Этилнорникотин **89** был получен с выходом 84% и энантиомерным избытком 97% после успешной внутримолекулярной циклизации спирта **88** в условиях реакции Мицунобу (Схема 1.40) [87]. Весьма похожая внутримолекулярная циклизация амидоспирта уже обсуждалась на стр. 30 (Схема 1.33).

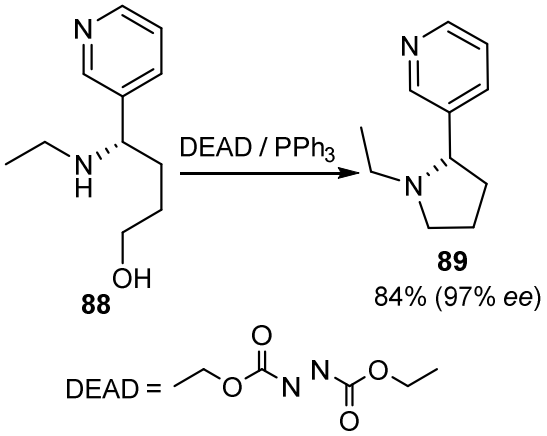


Схема 1.40

Похожая реакция описана в работе [88] (Схема 1.41). Следует отметить, что в данном случае никотин **93** образуется в виде смеси энантиомеров с выходом 67%.

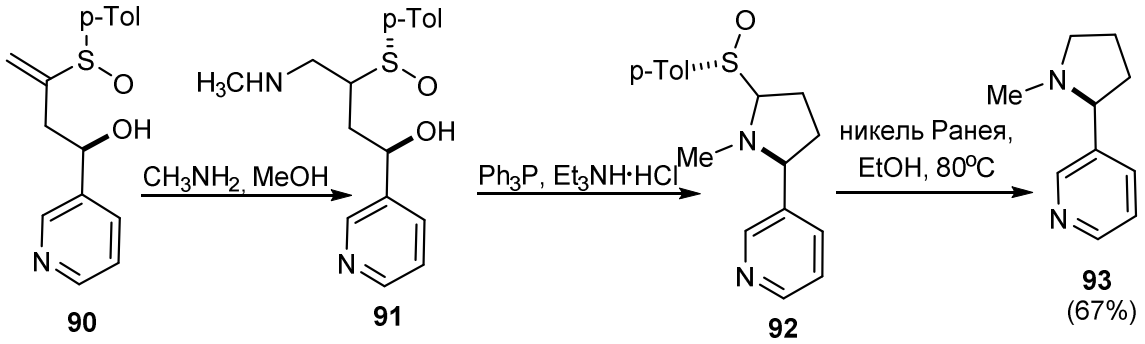


Схема 1.41

1.2.5. Внутримолекулярная циклизация азидов

Эта группа реакций основана на получении тем или иным образом амина из азида и его последующей внутримолекулярной циклизации с использованием имеющихся в молекуле функциональных групп. Примером может служить описанный в работе [89] синтез пирролидона **95** (Схема 1.42). Обработка исходного азида **94** трифенилфосфином с последующим гидролизом (реакция Штаудингера) и дальнейшая внутримолекулярная циклизация (по сути, образование циклического амида из эфира кислоты) привела к целевому соединению **95** с выходом 89%.

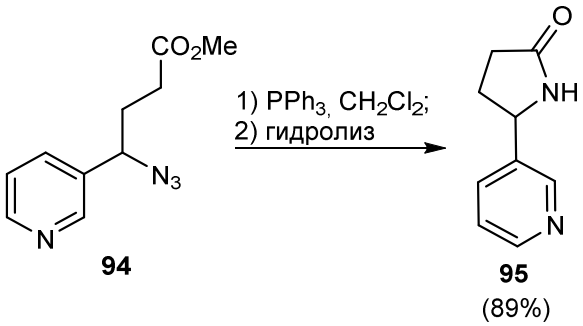


Схема 1.42

Весьма похожая реакция между сероуглеродом и азидом **96**, катализируемая трифенилфосфином, приводит к тиоксопирролидину **97** (Схема 1.43) [90]. Так же, как и в предыдущем случае, первой стадией реакции является образование иминофосфорана из азида. Особенностью реакции являются её мягкие условия и хороший выход продукта.

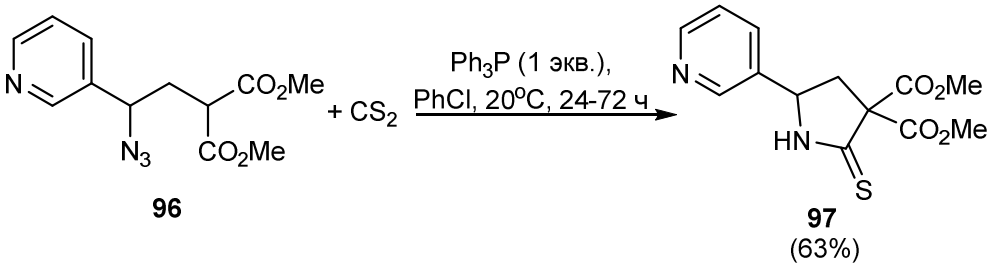


Схема 1.43

(*S*)-Никотин, известный своей биологической активностью [91–95], был получен из азида **98** в две стадии (Схема 1.44). Синтез основан на разработанной авторами методике формилирования кратной связи с последующим восстановлением азида до аминогруппы и внутримолекулярном восстановительном аминировании альдегидного фрагмента. Целевой алкалоид **93** был выделен с суммарным выходом 35% в практически энантиомерно чистом виде (94% *ee*) [96].

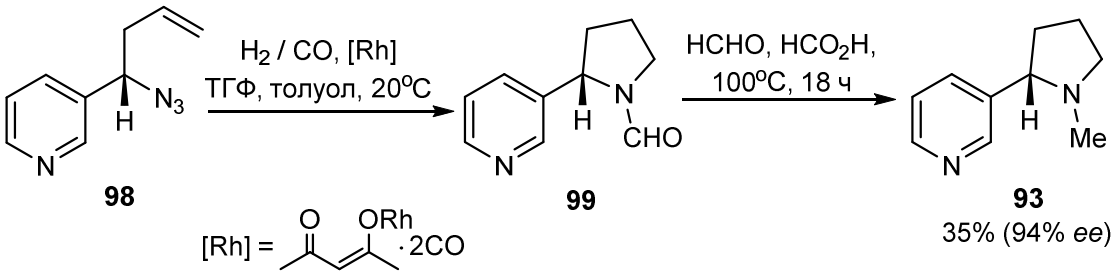


Схема 1.44

Интересным примером синтеза норникотина **83** является приведённое в работе [97] внутримолекулярное аминирование азида **100**, катализируемое комплексом N-гетероциклического карбена с железом (III) (Схема 1.45).

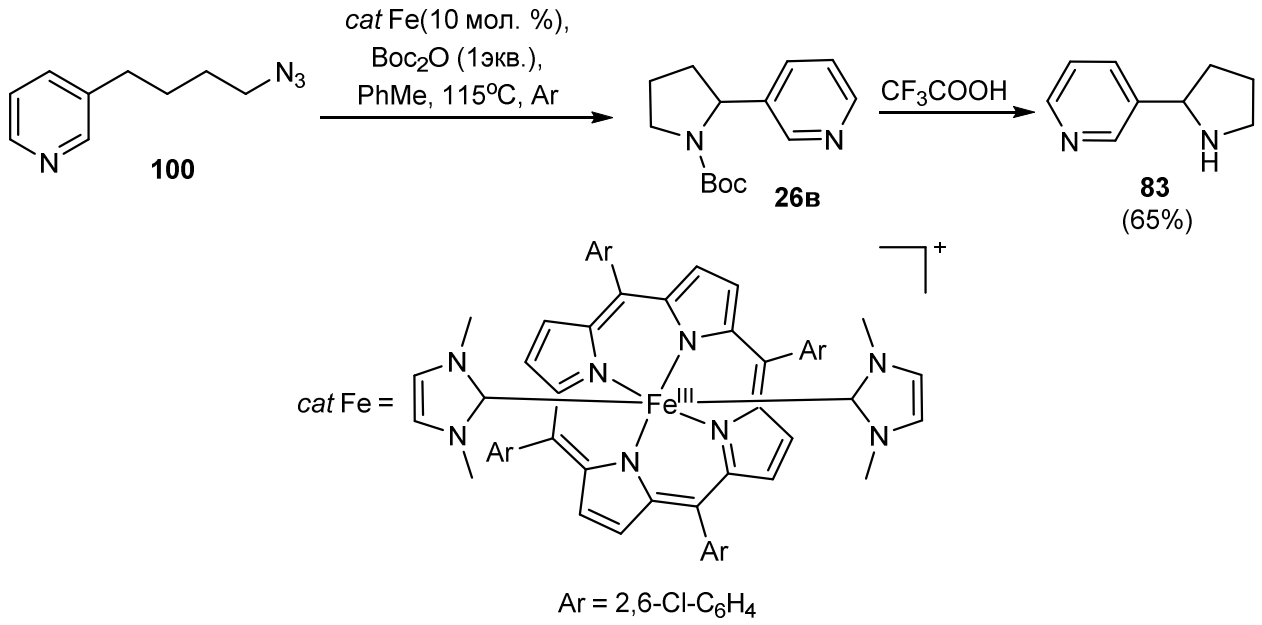


Схема 1.45

1.2.6. Прочие циклизации

В данном разделе приведены примеры синтеза 2-гетероарилпирролидинов, которые упомянуты лишь в единичных публикациях и не могут быть отнесены ни к одному из вышеописанных типов реакций.

Так, серия 2-гетероарилпирролидинов **102а-д**, имеющих как электроноизбыточные, так и электронодефицитные гетероциклические заместители, была получена радикальной внутримолекулярной циклизацией гидразонов 4-аминобутаналя **101** (Схема 1.46) [98]. В качестве катализатора авторы использовали порфириновый комплекс Co(II). Следует отметить высокий выход продуктов и хорошую энантиоселективность реакции (>85% *ee*).

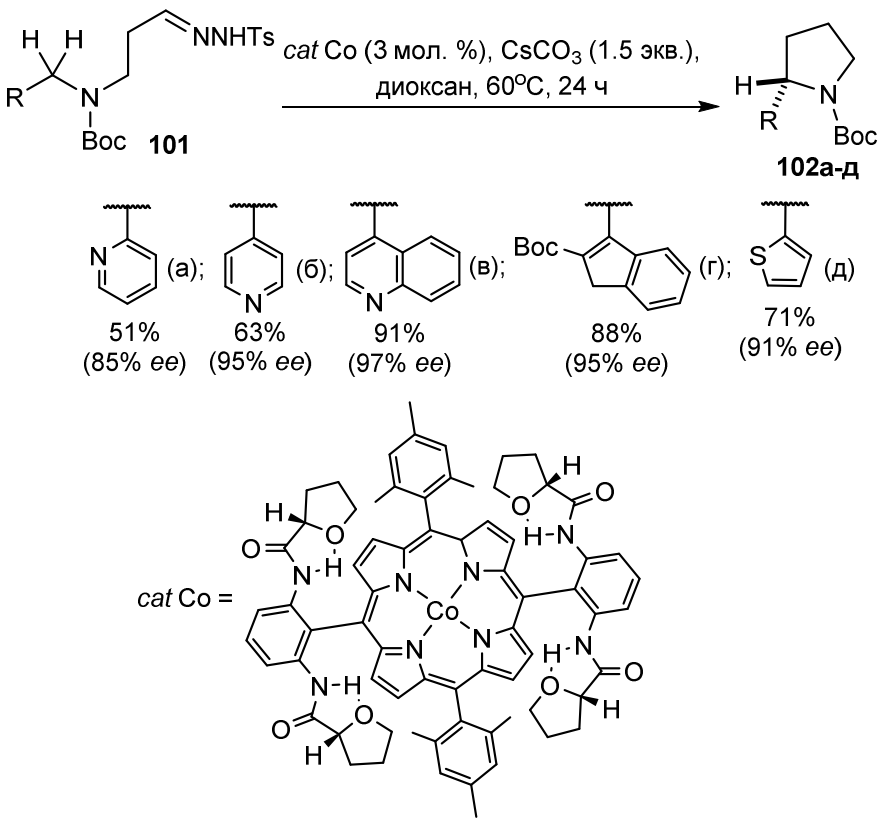


Схема 1.46

Синтез пирролидинов **107а-е** осуществляли путём циклизации амидов **106а-е** в присутствии *трет*-бутилата калия в ацетонитриле при микроволновом облучении [99]. Следует отметить высокий выход пирролидинов и широкий ряд получаемых продуктов (Схема 1.47). Авторы предполагают, что реакция протекает через элиминирование хлороводорода под действием основания, депротонирование метиновой группы и последующую 5-*эндо*-*триг* циклизацию промежуточного карбаниона. Ещё одним возможным механизмом реакции является депротонирование метиновой группы с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора.

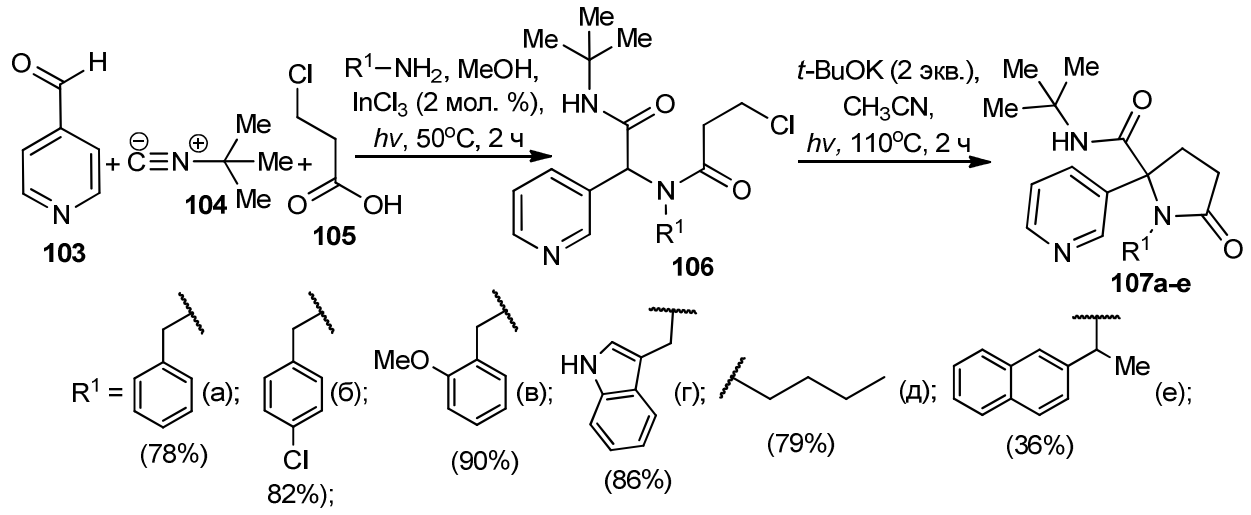


Схема 1.47

Той же группой авторов был опубликован весьма похожий синтез 2-(гетероарил)пирролидинов **110a-e**, основанный на внутримолекулярной циклизации амидов **109a-e** (Схема 1.48) [100]. В этом случае предполагаемый авторами механизм реакции включает в себя образование дианиона в результате депротонирования метиновой группы и амидного фрагмента исходного соединения. Дианион в дальнейшем может претерпевать 1,5-гидридный сдвиг с последующей 5-*эндо-триг* циклизацией, либо подвергаться 5-*эндо-диг* циклизации. В обоих случаях последней стадией реакции является восстановление промежуточного 2- или 3-пирролина.

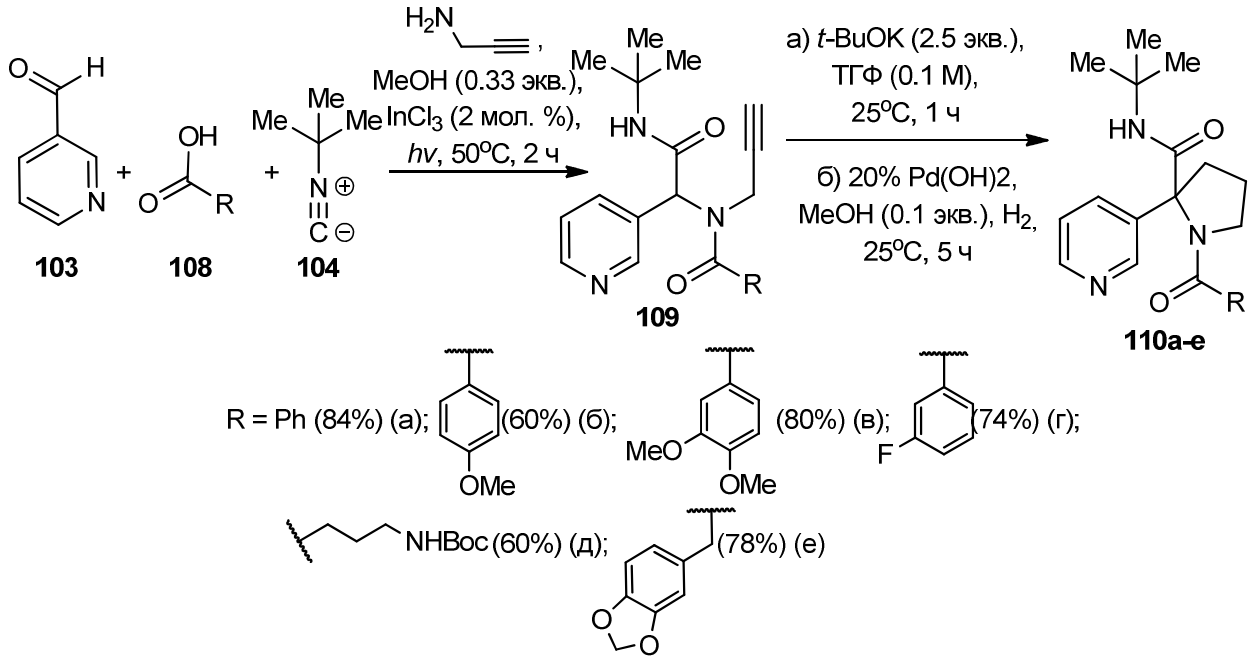


Схема 1.48

Пирролидиновое кольцо соединения **113** образуется в результате восстановительной циклизации аминокетона **111** в этаноле в присутствии палладия на угле (Схема 1.49). При этом происходит и одновременное снятие защитной группы. Продукт **113** был получен в виде эквимольной смеси диастереомеров [101].

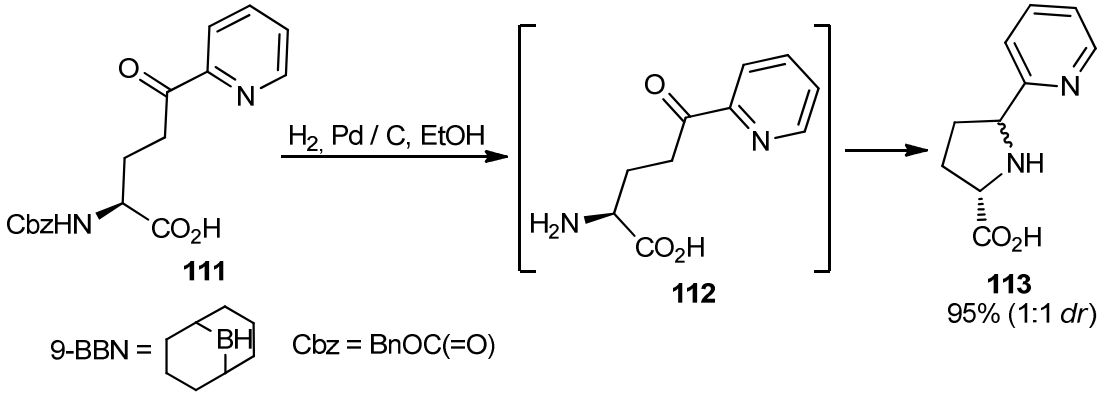


Схема 1.49

Интересным является синтез производных пирролидина **115** из (аминоалкил)пиридин-*N*-оксидов **114**, основанный на деоксигенировании *N*-оксида ди-*трет*-бутилсилил-бис(трифторметансульфонатом) с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного карбокатиона (Схема 1.50) [102].

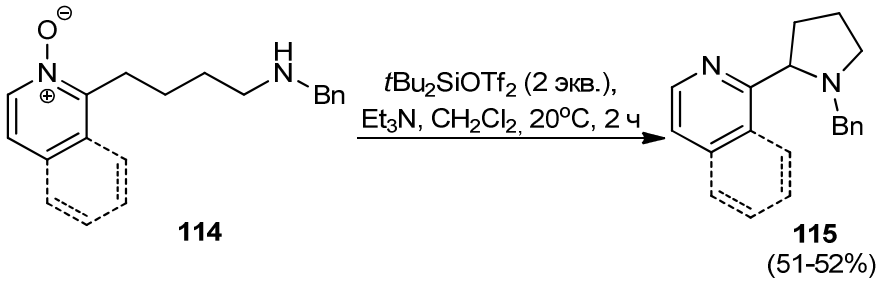


Схема 1.50

Производные пирролидона **119а-г** были получены в результате трехкомпонентной реакции метил 3-нитропропаноата **116** с гетероциклическими альдегидами **117** и бутиламином **118** в присутствии бензойной кислоты (Схема 1.51) [32]. Предложенный авторами механизм реакции включает в себя последовательность реакции Манниха и внутримолекулярного амидирования карбоксильной группы. Следует отметить высокую диастереселективность реакции (dr ≈ 98 : 2).

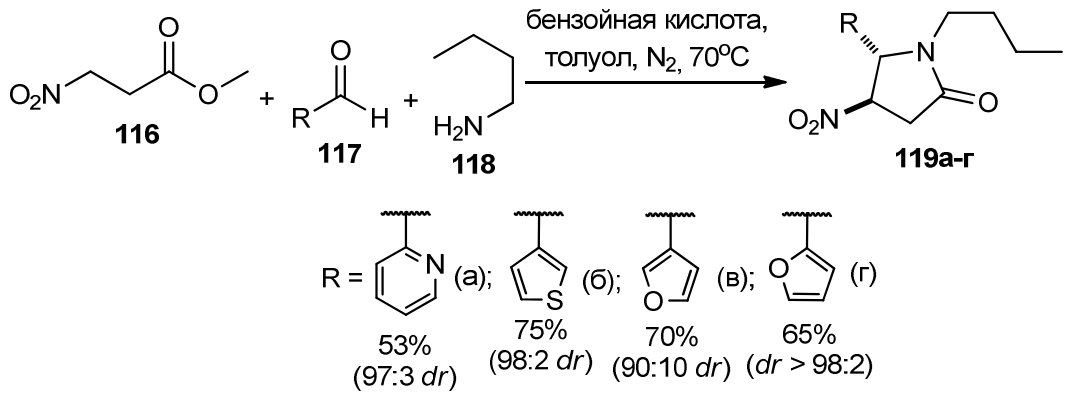


Схема 1.51

Весьма интересной является реакция трибутилстанната **120** с альдегидами **121**, позволяющая в одну стадию с хорошей диастереоселективностью получать 2,3-дизамещенные пирролидины **123а-д** (Схема 1.52) [33]. Следует сказать, однако, что выходы целевых соединений не превышали 40%.

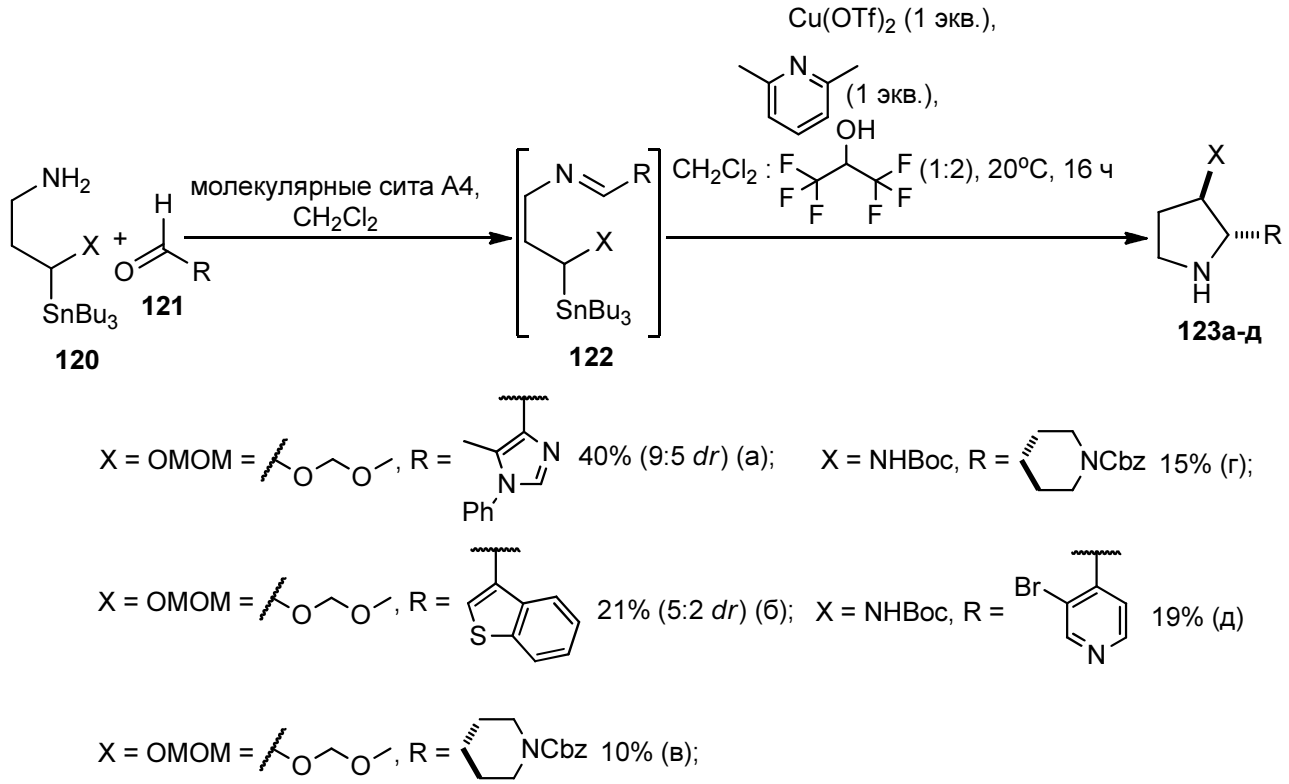


Схема 1.52

***

Приведённые в литературном обзоре данные свидетельствуют, что имеется два наиболее распространённых подхода к синтезу 2-гетероарилпирролидинов. Первый

подразумевает введение в пирролидиновый цикл гетероциклических заместителей с использованием различных реакций кросс-сочетания. В рамках этого подхода широкое применение находят реакции окислительного и фотоокислительного кросс-сочетания, реакция Негиши, а также введение заместителя к неактивированной С–Н-связи пирролидина. Подавляющее большинство этих методов требует использования металлокомплексных катализаторов и/или жёстких условий реакции, что зачастую ограничивает круг доступных с их помощью соединений.

Второй подход заключается в формировании пирролидинового цикла из соответствующим образом замещённых ациклических соединений. Классическим методом, используемым для синтеза не только 2-гетероарилпирролидинов, является [3+2] циклоприсоединение иминов α-аминокислот к алкенам. Реже используются различного рода внутримолекулярные циклизации аминоалкенов, аминоспиртов, амидов кислот и азидов. Существенным недостатком этих подходов является необходимость предварительного синтеза исходных соединений, включающих в свою структуру требуемый гетероциклический заместитель, зачастую многостадийного и трудоёмкого. Это, в свою очередь, также создаёт препятствия для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов.

За крайне редким исключением [32,33], отсутствуют методы, позволяющие формировать пирролидиновый цикл одновременно с введением в него гетероциклического заместителя. Между тем, весьма важным преимуществом таких превращений является возможность варьировать природу этого заместителя. Таким образом, проведение исследований в этом направлении является актуальным и открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза разнообразных, в том числе ранее неизвестных 2-(гетероциклил)пирролдинов, представляющих практический интерес, в том числе и с точки зрения их потенциальной биологической активности.

ГЛАВА 2. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразолонами: синтез новых 2-замещенных пирролидинов (обсуждение результатов)

Как было отмечено в литературном обзоре, химия 2-(гетарил)пирролидинов интенсивно исследуется на протяжении последних нескольких десятилетий. Однако, несмотря на увеличение количества исследований, направленных на получение и изучение 2-(гетарил)пирролидинов, синтез этих соединений встречает определённые трудности. Подходы к этим соединениям можно разделить на две основные группы. Первый включает модификацию существующего фрагмента пирролидина. Наиболее часто используются различные реакции кросс-сочетания гетероароматических соединений с соответствующим образом замещёнными производными пирролидина [8–12], включая окислительные [13–15] и фотоокислительные реакции [16–19]. Для синтеза энантиомерно чистых 2-(гетарил)пирролидинов в ряде случаев используется декарбоксилирование производных пролина [20–26].

Второй подход к синтезу 2-(гетарил)пирролидинов основан на формировании пирролидинового цикла из ациклических предшественников. В рамках этого подхода значительную роль играет межмолекулярное [3+2] диполярное циклоприсоединение активированных алкенов к азометинилидам [27–31]. Активация двойной связи алкена достигается путём введения электроноакцепторного заместителя - карбоксильного, карбонильного, нитрогруппы, в редких случаях - циано или трифторметильной группы [103]. Как правило, эти реакции протекают с высокой степенью стереоселективности, что достигается применением сложных хиральных металлокатализаторов.

Существенными недостатками вышеупомянутых подходов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жёсткие условия реакции. Необходимость предварительного, зачастую многостадийного и трудоёмкого, синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов. Таким образом, в настоящий момент назрела необходимость в разработке нового, лёгкого метода синтеза подобных соединений, не требующего токсичных и/или труднодоступных реактивов и исходных соединений.

Следует отметить, что ранее нами был разработан подход к 2-арилзамещенным производным пирролидина, основанный на катализируемой кислотой

внутримолекулярной циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин и *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов в присутствии фенолов [34–41]. Мы предположили, что использование в этой реакции гетероциклических нуклеофилов вместо фенолов позволит осуществить нам синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов.

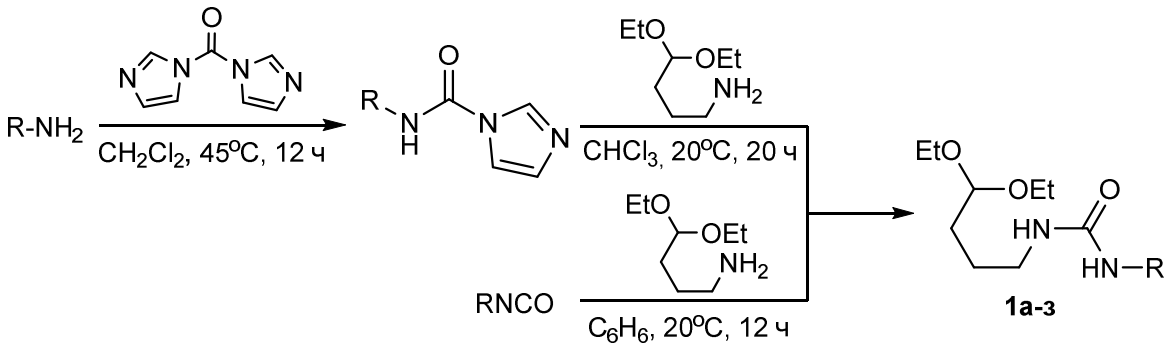
С учётом этого, **целью настоящей работы** является синтез 2-(гетарил)пирролидинов, основанный на новой одностадийной кислотно-катализируемой реакции гетероциклических нуклеофилов с *N*-замещёнными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтез исходных *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина: 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов, *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина;
2. Изучение взаимодействия 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с гетероциклическими нуклеофилами на примере производных пиразол-5-она;
3. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с гетероциклическими нуклеофилами (пиразол-5-онами, 1-фенил-3-пиразолидоном, 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном);
4. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами (производными пиразол-5-она, кумарина, 2*H*-пиран-2-она).

2.1. Синтез исходных функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина

Исходные 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевины **1а-з** были получены по известным методикам: 1) соединения **1б-ж** – взаимодействием производных анилина с 1,1’-карбонилдиимидазолом и последующей обработкой образующихся 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов 4,4-диэтоксибутан-1-амином (γ-аминоацеталем); 2) соединения **1а,з** - взаимодействием 4,4-диэтоксибутан-1-амина с соответствующими изоцианатами в бензоле (Схема 2.1).



R = Ph (а), 4-MeO-C_6H_4 (б), 4-CO_2Et-C_6H_4 (в), 4-Br-C_6H_4 (г), 2,4-Cl-C_6H_3 (д), n-C_6H_{13} (е), (ж), (з)

Схема 2.1

Для синтеза *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов **2а-к** и 2-этоксипирролидинов **3и,к** был выбран разработанный нами ранее подход [40], заключающийся во взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с сульфохлоридами в присутствии триэтиламина, при этом структура образующегося продукта (ациклический *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламид или *N*-замещённый 2-этоксипирролидин) определяется порядком смешивания исходных реагентов (Схема 2.2).

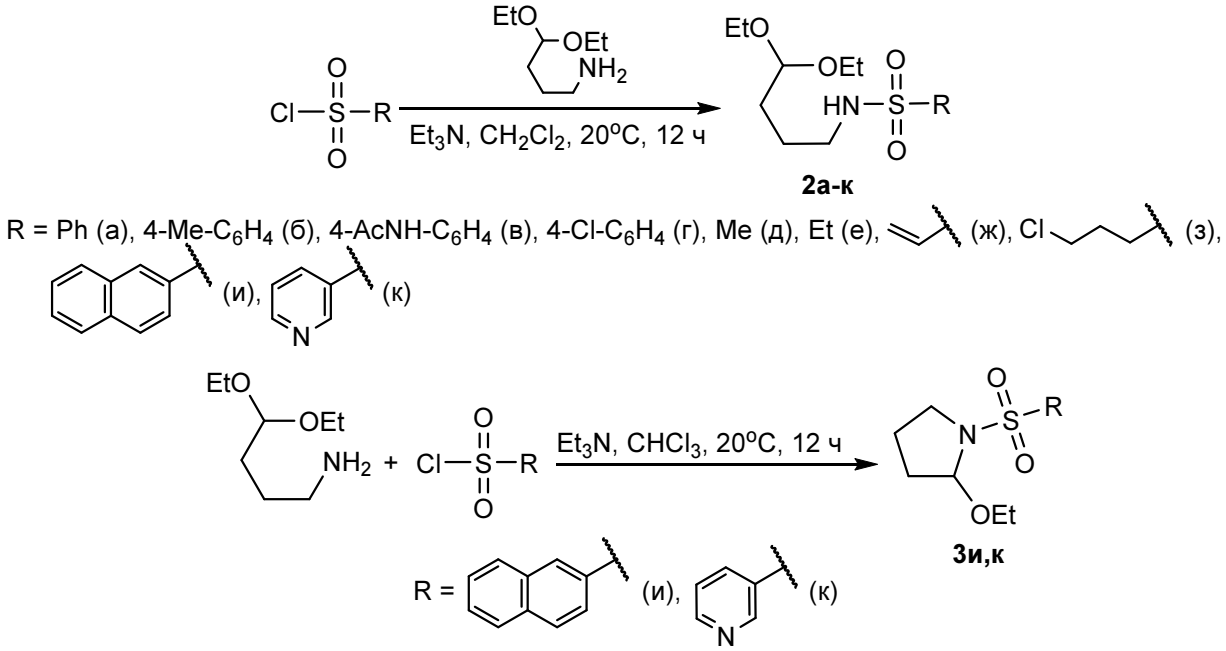


Схема 2.2

Синтез *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина **4** осуществлялся по литературной методике [36], заключающейся во взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с 2-хлорпиримидином в присутствии поташа в ацетонитриле (Схема 2.3).

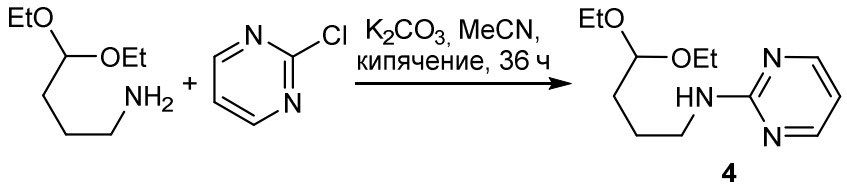


Схема 2.3

2.2. Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразол-5-онами

Как уже отмечалось, в основу настоящего исследования легло предположение, что внутримолекулярная циклизация функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина в присутствии гетероциклических нуклеофилов может привести к 2-(гетероарил)-замещённым пирролидинам. В качестве гетероциклических нуклеофилов нами были выбраны производные пиразол-5-она. Выбор этих соединений был обусловлен несколькими факторами: способностью вступать во взаимодействие с электрофильными реагентами [104], в том числе и синтетическими эквивалентами ацеталей – альдегидами [105–113]; биологической активностью этих соединений [114,115], а также их синтетической доступностью и возможностями для дальнейшей модификации [116,117]. Следует также отметить, что несмотря на широкий ряд описанных в литературе 2-(гетеро)арилпирролидинов, производные пирролидина, имеющие в своём составе пиразолоновый фрагмент, ранее известны не были.

2.2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с пиразол-5-онами

Первоначально нами было изучено влияние условий (природа и объем растворителя, катализатор) на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора с использованием в качестве модельных соединений 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **5a** и 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины **1a** (Схема 2.4). Выбор модельных соединений был обусловлен доступностью как используемого при синтезе ацеталя **1a** фенилизоцианата, так и пиразол-5-она **5a**. Полученные результаты суммированы в таблице 2.1.

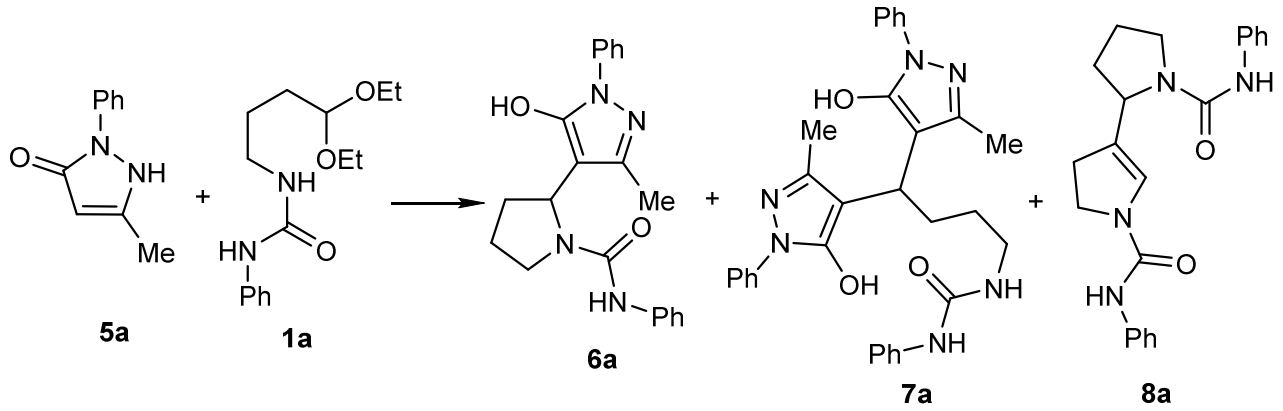


Схема 2.4

Таблица 2.1 Влияние условий реакции на выход 2-пиразолилпирролидина **6a**.

№	Растворитель	Объем растворителя, мл	Катализатор	Выход соединения 6a, %[а]
1	$CHCl_3$	5	CF_3COOH	–[б]
2	H_2O	5	$HCl_{(конц.)}$	10[в]
3	EtOH	5	$HCl_{(конц.)}$	25[в]
4	EtOH	5	CF_3COOH	15[в]
5	CF_3COOH	5	CF_3COOH	–[б]
6	CH_3COOH	5	CH_3COOH	60
7	C_6H_6	5	CF_3COOH	67
8	C_6H_6	10	CF_3COOH	80
9	C_6H_6	30	CF_3COOH	95

*[а] Условия реакции: количество мочевины – 1.79 ммоль, катализатора – 1.79 ммоль, 20ºС, 24 часа; [б] выделяли биспиррол **8a**; [в] использовали 5 мл кислоты*

Проведение реакции ацеталя **1a** с пиразол-5-оном **5a** в условиях, ранее определённых в качестве оптимальных для реакции мочевины **1a** с фенолами [34] – в растворе хлороформа в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре – не привело к целевому продукту **6a** (Таблица 2.1, №1). В качестве основного продукта реакции было выделено ранее описанное производное 2,3´-бипиррола **8a** [118]. Наблюдалось также образование следовых количеств соединения **7a** в качестве побочного продукта реакции, выделить которое в индивидуальном виде нам не удалось. Предполагаемый механизм образования соединений **6a**, **7a** и **8a** приведён на схеме 2.5 (стр. 51) и обсуждается ниже.

Проведение той же реакции в этаноле в присутствии концентрированной соляной или трифторуксусной кислот привело к 2-пиразолилпирролидину **6a** с небольшим выходом (Таблица 2.1, № 3,4).

Использование трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя привело к образованию исключительно биспиррола **8а** (Таблица 2.1, №5), в то время как использование более слабой кислоты – уксусной, привело к преимущественному образованию 2-пиразолилпирролидина **6а** (Таблица 2.1, №6). Проведение реакции в менее полярном растворителе – бензоле в присутствии трифторуксусной кислоты, взятой в эквимольном количестве, привело к незначительному увеличению выхода целевых соединений (Таблица 2.1, №7). Однако при уменьшении концентрации реагентов удалось увеличить выход соединения **6а** до 95% (Таблица 2.1, №8,9). Так как в последнее время все большее значение приобретают методы «зелёной химии», нами была осуществлена попытка проведения этой же реакции с использованием воды в качестве растворителя в присутствии концентрированной соляной кислоты. Однако выход целевого 2-пиразолилпирролидина **6а** в этих условиях составил лишь 10% (Таблица 2.1, № 2). Следует отметить, что во всех случаях наряду с искомым соединением **6а** наблюдалось также образование соединения **8а** и незначительных количеств соединения **7а**.

Таким образом, наибольшего выхода целевого соединения **6а** удалось добиться при проведении реакции в бензоле при большом разбавлении в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (Таблица 2.1, №9) [119]. Эти условия были выбраны нами в качестве оптимальных для дальнейших исследований.

Структура полученного соединения **6а** была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **6а** (Рисунок 2.1) присутствуют сигналы протонов метильной группы в виде синглета (2.30 м.д.), метиновой группы пирролидинового фрагмента в виде мультиплета в области 4.92–4.95 м.д. и магнитно-неэквивалентых протонов трёх метиленовых групп в виде мультиплетов в области 1.95–2.04 м.д., 2.18–2.24 м.д., 2.28–2.35 м.д. и 3.68–3.71 м.д. Сигналы протонов двух фенильных фрагментов проявляются в виде двух дублетов (7.38 м.д., $^{3}J_{HH}$ 8.3 Гц; 7.64 м.д., $^{3}J_{HH}$ 7.6 Гц) и четырех триплетов (6.99 м.д., $^{3}J_{HH}$ 7.4 Гц; 7.26 м.д., $^{3}J_{HH}$ 8.0 Гц; 7.30 м.д. $^{3}J_{HH}$ 7.4 Гц; 7.47 м.д., $^{3}J_{HH}$ 7.9 Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **6а** (Рисунок 2.2) наблюдаются сигналы атома углерода метильной группы (10.13 м.д.), атомов углерода трёх метиленовых групп пирролидинового кольца (24.45, 31.68, 47.06 м.д.), атома углерода метиновой группы пирролидинового кольца (51.96 м.д.), атомов углерода пиразолонового кольца (106.15,

118.77 и 146.53 м.д.), атомов углерода в *пара*-, *орто*- и *мета*-положениях фенильных заместителей (120.33, 120.87 м.д.; 122.55, 125.99 м.д.; 128.18, 128.83 м.д.; 136.25 и 139.44 м.д.), атома углерода, связанного с атомом кислорода (155.36 м.д.).

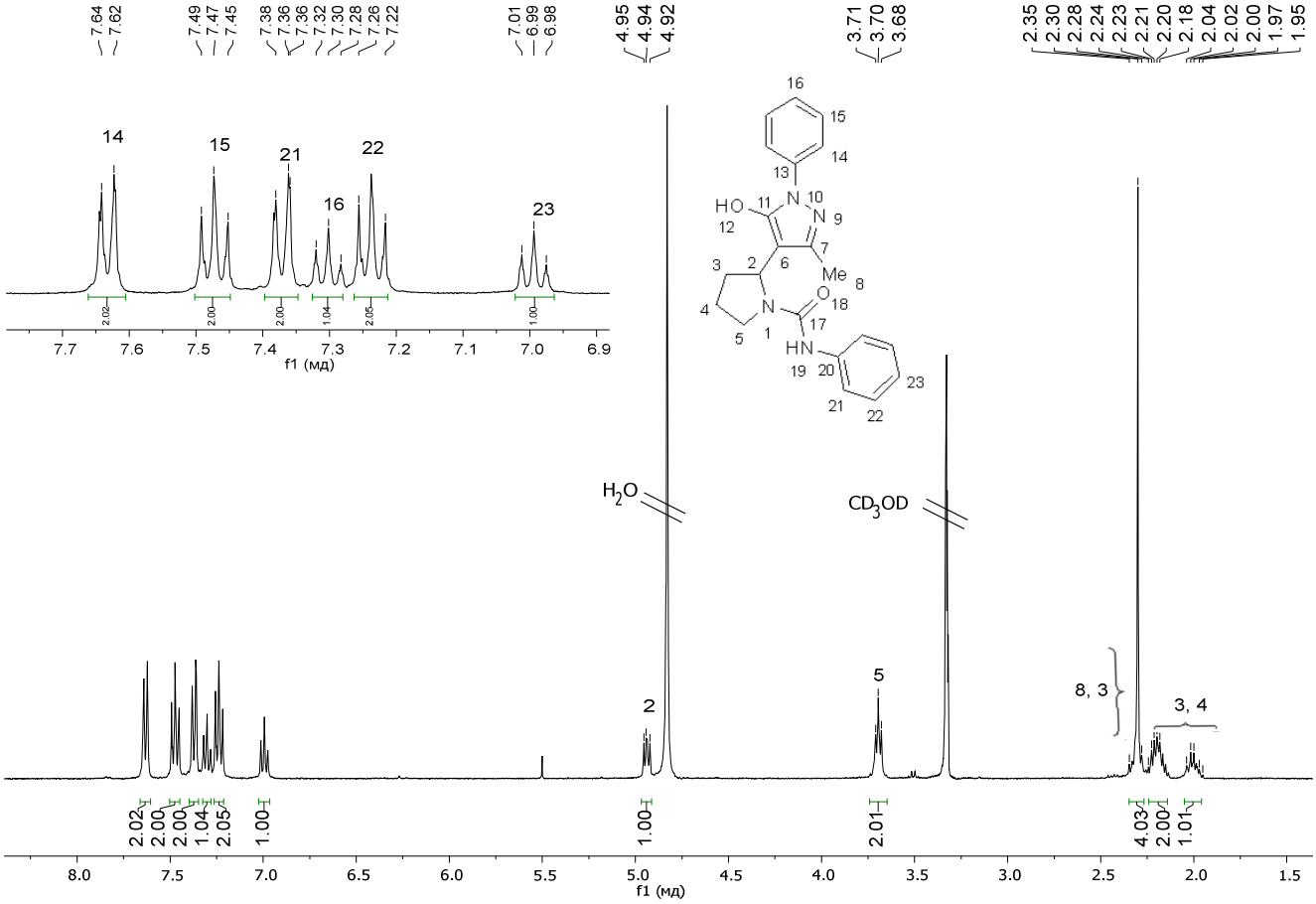


Рисунок 2.1 Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГЦ, CD_3OD) соединения **6а**.

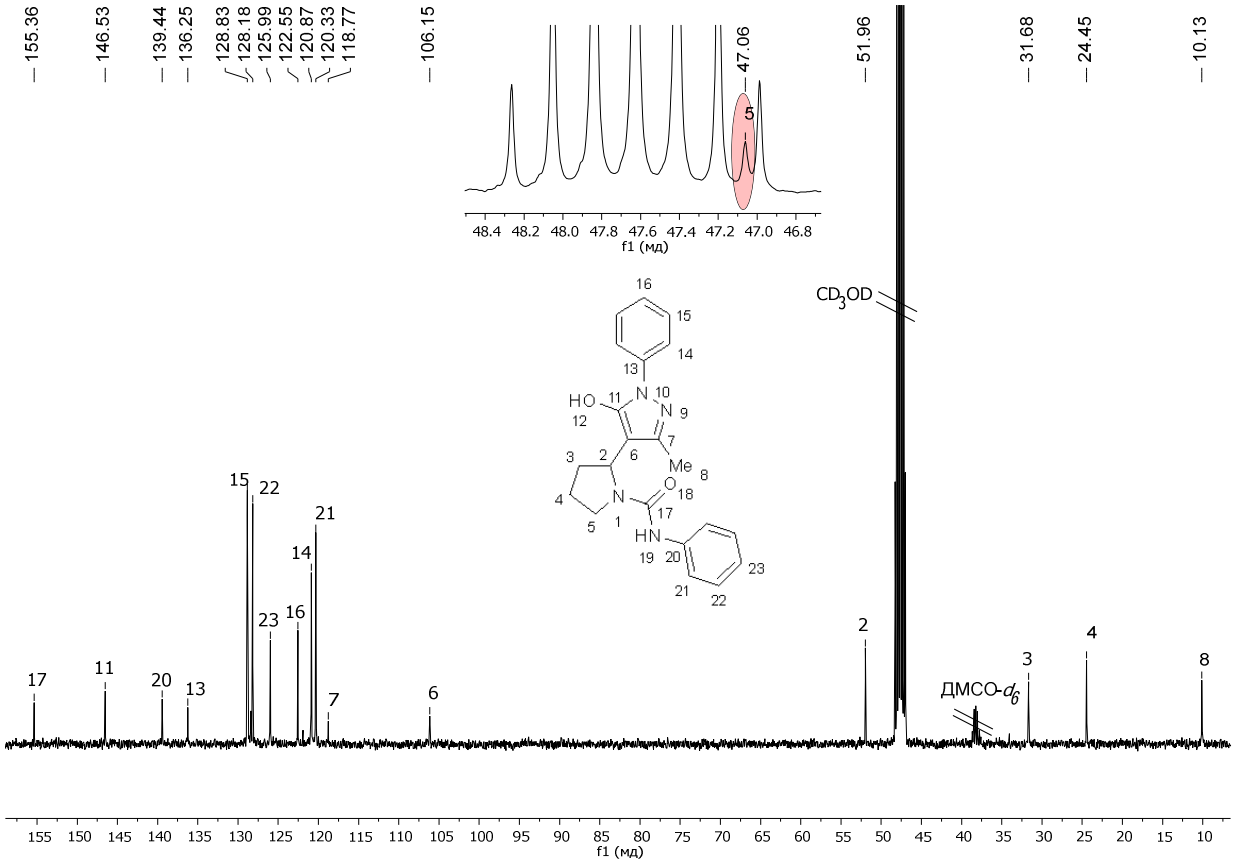


Рисунок 2.2 Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГЦ, CD_3OD/ДМСО-d_6 90/10%) соединения **6a**.

Замещение происходит в четвёртом положении пиразолонового кольца, что подтверждается отсутствием протона C^4H в спектрах ^{1}H ЯМР соединения **6a**, а также данными 2D ЯМР-спектроскопии (корреляционные спектры ЯМР приведены в приложении 1).

Следует отметить, что соединение **6a** может существовать в виде кетонной и енольной таутомерных форм. Химический сдвиг атома углерода C^{11} в спектре ЯМР ^{13}C, зарегистрированном в смеси CD_3OD/ДМСО-d_6, составляет 146.6 м.д., что типично для атомов углерода, связанных с гидроксильной группой. Химический сдвиг того же атома углерода C^{11} в спектре ЯМР ^{13}C, зарегистрированном в $(CD_3)_2CO$, равен 161.6 м.д., что характерно для атома углерода карбонильной группы. Таким образом, при переходе от смеси метанол/ДМСО к ацетону наблюдается сильное смещение сигнала этого атома углерода в слабые поля. Основываясь на этом, можно предположить, что в смеси CD_3OD/ДМСО-d_6 соединение **6a** существует в енольной форме, а в растворе ацетона – в кетонной. При этом отсутствие в спектре ЯМР ^{1}H, зарегистрированном в смеси CD_3OD/ДМСО-d_6, сигнала протона гидроксильной группы, скорее всего, связано с его быстрым обменом в условиях эксперимента ЯМР.

С учётом ранее полученных данных [40], нами был предложен механизм образования 2-пиразолилпирролидинов **6** (Схема 2.5, **I**). Первой стадией реакции является образование катиона оксония **А** из исходного ацеталя путём протонирования атома кислорода и элиминирования молекулы этанола. Последующая внутримолекулярная циклизация этого катиона приводит к иону иминия **В** через промежуточный 2-этоксипирролидин **Б**. Катион 1-пирролиния **В** в дальнейшем взаимодействует с молекулой пиразол-5-она **5** с образованием промежуточной частицы **Г**. Дальнейшее элиминирование протона приводит к образованию 2-пиразолилпирролидина **6**.

Конкурирующий процесс, в который может вступать катион **В**, заключается в его депротонировании образованием енамида **Д** (Схема 2.5, **II**). Последующая реакция этого промежуточного соединения со вторым катионом иминия **В** приводит к образованию производного биспиррола **8а**. Очевидно, что снижение нуклеофильности пиразол-5-она **5** приводит к уменьшению скорости его взаимодействия с катионом иминия **В**. При этом вклад направления реакции, приводящего к образованию биспиррола **8**, увеличивается.

Образование производного бис(пиразолил)метана **7** можно объяснить взаимодействием оксониевого катиона **А** с молекулой пиразол-5-она **5**, приводящим к промежуточному эфиру **З** (Схема 2.5, **III**). Последующее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбкатиону **И**. В дальнейшем этот карбкатион взаимодействовует со второй молекулой пиразол-5-она, приводя к конечному соединению **7**. Поскольку скорость внутримолекулярной циклизации катиона **А** выше, чем скорость межмолекулярной реакции этого же катиона с пиразол-5-оном **5**, вклад этого направления в общий результат реакции невелик, и соединение **7** образуется лишь в следовых количествах.

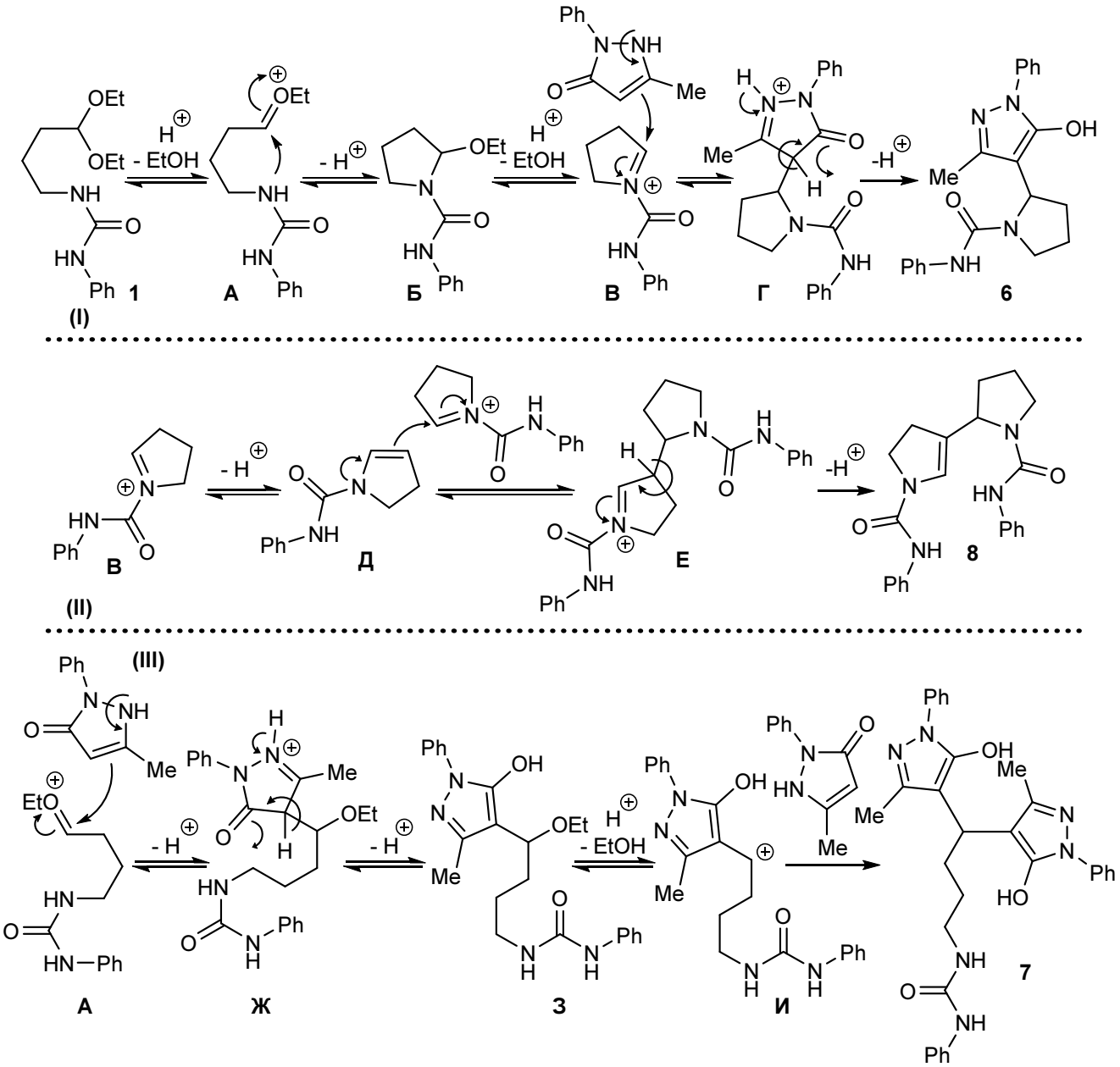


Схема 2.5

В дальнейшем нами было изучено влияние заместителей в мочевинах **1а-ж** на протекание реакции с использованием пиразол-5-она **5а** в качестве модельного соединения. Продуктами реакции во всех случаях оказались гетероциклические соединения **6а-ж** – производные 2-пиразолилпирролидина (Схема 2.6). Структуры целевых соединений были подтверждены методами ИК и ЯМР $^{1}H/^{13}C$-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [119–121].

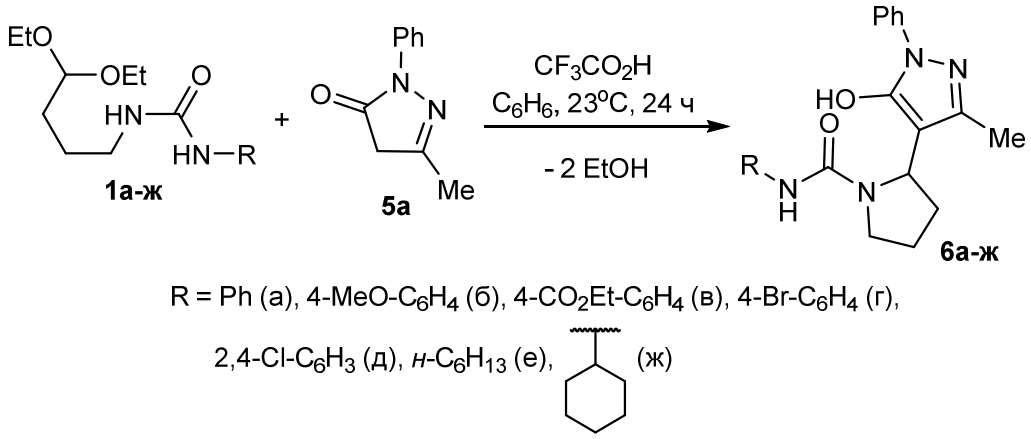


Схема 2.6

Следует отметить, что взаимодействие пиразолона **5а** с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевиной **1б**, содержащей электронодонорную метоксигруппу, приводит к образованию продукта **6б** с выходом 80% (Таблица 2.2, №2), тогда как наличие электроноакцепторного карбоксильного заместителя в мочевине **6в** снижает выход целевого продукта до 15% (Таблица 2.2, №3). Этот факт согласуется с нашими предыдущими наблюдениями [34] и может быть объяснён уменьшением электронной плотности на атомах азота мочевины, что препятствует внутримолекулярной циклизации, приводящей к замыканию пирролидинового кольца в соответствии со схемой 2.5 (направление **I**).

Таблица 2.2 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **6а-ж**.

№	Соединение	R	Выход соединений 6а-ж, %
1	**6а**	Ph	95
2	**6б**	4-MeO-C_6H_4	80
3	**6в**	4-CO_2Et-C_6H_4	15
4	**6г**	4-Br-C_6H_4	69
5	**6д**	2,4-Cl-C_6H_3	29
6	**6е**	*н*-C_6H_{13}	57
7	**6ж**	циклогексил	59

Далее нами было изучено влияние ароматического заместителя в пиразол-5-онах на протекание реакции (Схема 2.7). Исходные пиразол-5-оны **5б-д** были получены по известной методике [122] взаимодействием соответствующих арилгидразинов с ацетоуксусным эфиром. В качестве модельного соединения была выбрана 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевина **1а**. Взаимодействие этого соединения с пиразол-5-

оном **5б**, содержащим у атома азота 4-метилфенильный заместитель, привело к образованию производного пирролидина **9б** с выходом 57% (Таблица 2.3, №1). Взаимодействие ацеталя **1а** с пиразол-5-оном **5в**, содержащим 4-хлорфенильный заместитель, привело к 2-пиразолилпирролидину **9в** с выходом 35% (Таблица 2.3, №2). Пиразол-5-оны **5г,д**, содержащие в фенильном заместителе нитрогруппу и карбоксильную группу, не вступили в реакцию с ацеталем **1а** (Таблица 2.3, №3,4). Из реакционной смеси были выделены исходные пиразол-5-оны **5г,д** и биспиррол **8а** – продукт циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины. Вероятно, наличие электроноакцепторной группы в фенильном заместителе пиразол-5-она приводит к снижению электронной плотности на атоме углерода в четвёртом положении гетероцикла, и, таким образом, препятствует протеканию реакции. В соответствии со схемой 2.5, основным продуктом реакции при этом становится производное 2,3´-бипиррола **8**. Структуры соединений **9б,в** были подтверждены методами ИК и ЯМР $^{1}H/^{13}C$-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [119].

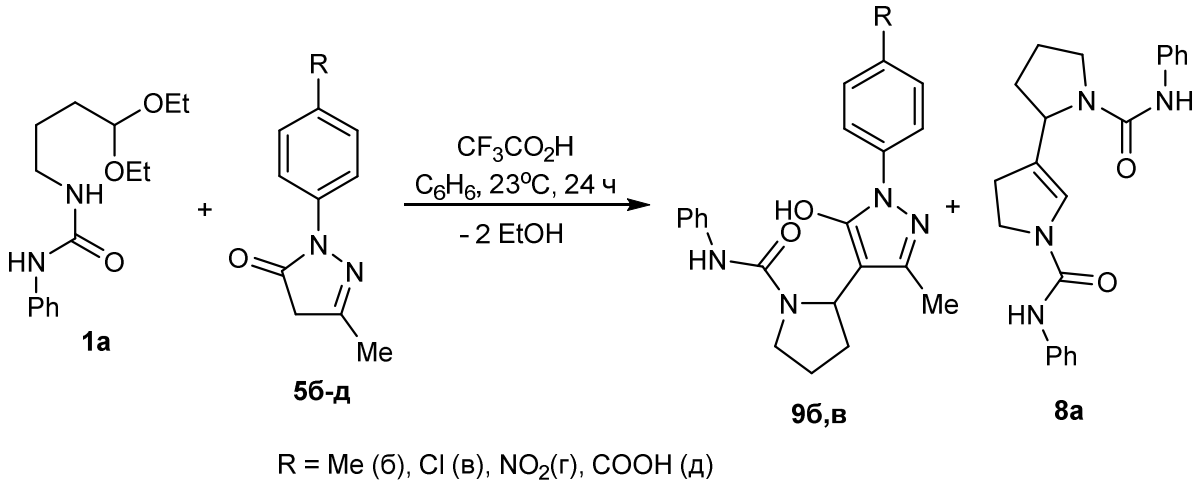


Схема 2.7

Таблица 2.3 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **9б,г**.

№	Соединение	R	Выход соединений 9б-д, %
1	**9б**	Me	57
2	**9в**	Cl	35
3	**9г**	NO_2	–[a]
4	**9д**	COOH	–[a]

[a] *Выделяли биспиррол **8а**.*

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он **5е** (феназон, торговая марка «антипирин», лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов) также вступает во взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами **1а,б,д,ж,з**. Реакция проводилась в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в бензоле при комнатной температуре и привела к образованию производных пирролидина **10а,б,д,ж,з** (Схема 2.8). Выходы полученных соединений приведены в таблице 2.4.

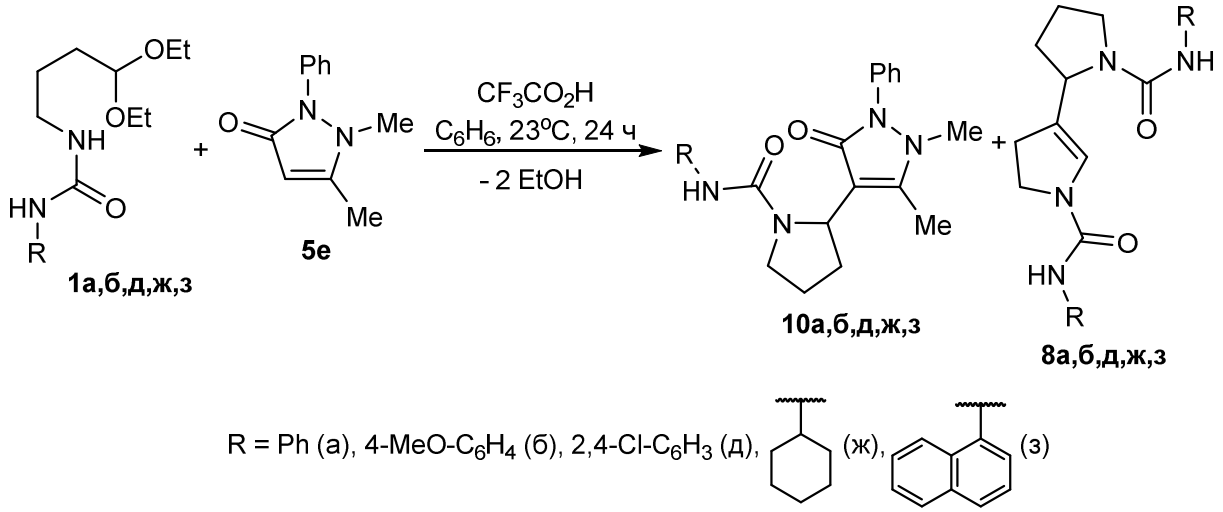


Схема 2.8

Таблица 2.4 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **10а,б,д,ж,з**.

№	Соединение	R	Выход соединений 10, %
1	**10а**	Ph	69
2	**10б**	4-MeO-C_6H_4	36
3	**10д**	2,4-Cl-C_6H_3	70
4	**10ж**	циклогексил	67
5	**10з**	1-нафтил	71

Структура всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [119,120]. Пространственная геометрия соединения **10б** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.3).

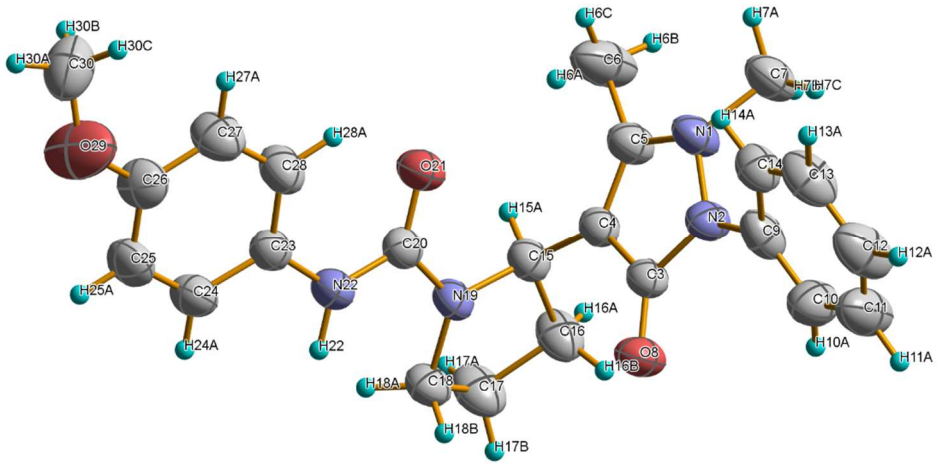


Рисунок 2.3 Структура соединения **10б** в кристалле согласно данным РСА.

2.2.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с пиразол-5-онами

Соединения, содержащие сульфониламидный фрагмент, являются важным классом органических соединений и привлекают значительный интерес исследователей благодаря своей биологической активности. Особое внимание вызывают 1-сульфонил-2-арилпирролидины, которые предложены для лечения тромбоэмболических [123] и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Хантингтона, Паркинсона [124,125] и Альцгеймера [126]. Также имеются данные о способности этих соединений ингибировать матриксную металлопротеиназу 2 (MMP2) [127].

Известно, что амидная и сульфонамидная группы изостеричны и обладают сходными электронными характеристиками. Мы предположили, что *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамиды способны вступать в реакцию с электронно-насыщенными ароматическими соединениями в кислых средах аналогично 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинам. В качестве модельного соединения нами был выбран *N*-(4,4-диэтоксибутил)-4-метилбензенсульфонамид **2б**. Взаимодействие этого соединения с 1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном (антипирином) **5е** в бензоле в присутствии в эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре не привело к образованию целевого пирролидина **11а**. Согласно данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовали исходный антипирин **5е** и 2-этоксипирролидин **3в**. Примечательно, что в случае 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин **1** образования стабильных в условиях реакции 2-этоксипирролидинов нами ни разу не наблюдалось. Проведение реакции сульфониламида **2б** и антипирина **5е** в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в кипящем бензоле привело к целевому

соединению **11а** с выходом 31% (Схема 2.9). Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2б-г,е,ж,и,к**, имеющих алкильные, арильные и гетероарильные заместители у атома серы, с пиразол-5-онами **5е,ж** в этих условиях также привело к образованию целевых соединений **11б-и**. Какого-либо явно выраженного влияния заместителей у атома серы на протекание реакции при этом не наблюдалось.

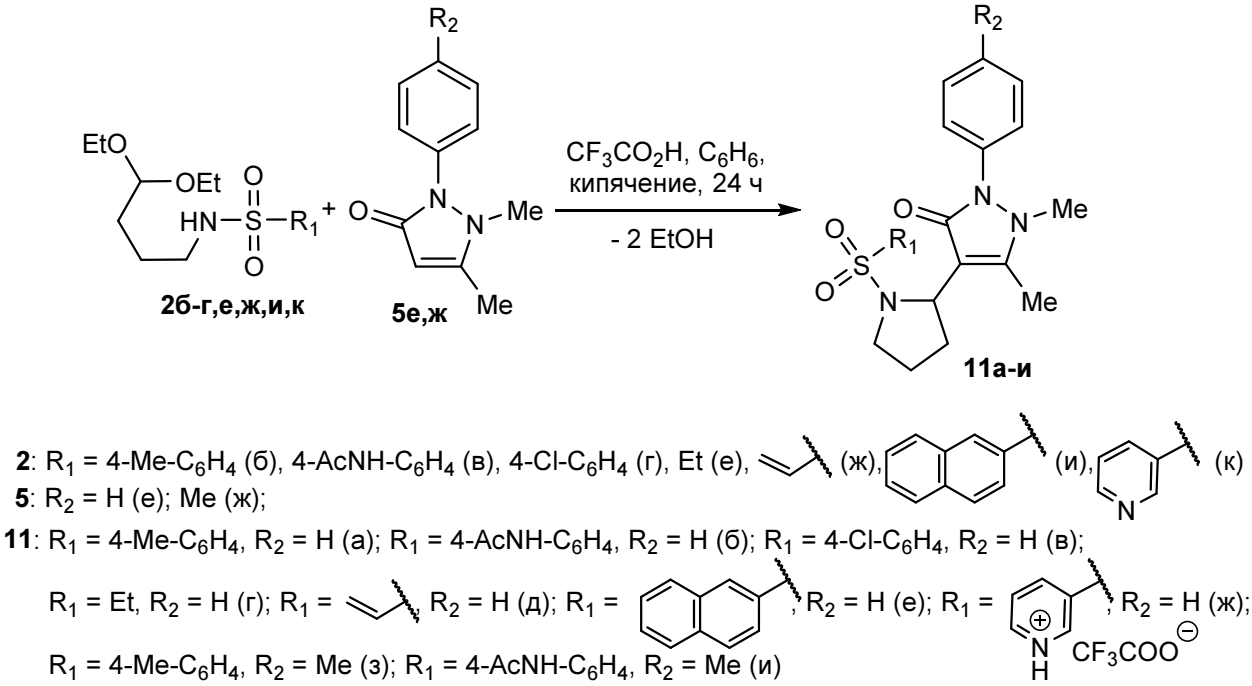


Схема 2.9

Структуры всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [119]. Замещение происходит в четвёртом положении пиразолонового кольца, что подтверждается отсутствием протона С4-Н в спектрах ^{1}H ЯМР полученных соединений. В качестве примера на рисунке 2.4 приведён спектр ЯМР ^{1}H соединения **11и.** В спектре присутствуют сигналы протонов четырёх метильных групп в виде синглетов (2.08, 2.27, 2.33 и 2.98 м.д.), метиновой группы пирролидинового цикла (4.46-4.49 м.д.) и трех метиленовых групп (1.38-1.42 м.д., 1.91-1.95 м.д., 2.03-2.06 м.д., 3.44-3.46 м.д.) в виде мультиплетов, сигнал протона амидной группы в виде синглета (10.26 м.д.). Сигналы протонов фениленовых фрагментов наблюдаются в спектре в виде четырёх дублетов (7.10 м.д, $^{3}J_{HH}$ 8.3 Гц; 7.24 м.д., $^{3}J_{HH}$ 8.1 Гц; 7.66 м.д., $^{3}J_{HH}$ 8.8 Гц; 7.72 м.д., $^{3}J_{HH}$ 8.8 Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **11и** (Рисунок 2.5) присутствуют сигналы атомов углерода четырёх метильных групп (11.16, 21.05, 35.63 и 25.37 м.д.), атомов углерода трёх метиленовых групп пирролидинового цикла (25.37, 31.43 и 54.47 м.д.), атома углерода

метиновой группы пирролидинового кольца (49.72 м.д.), атомов углерода пиразолонового кольца (108.34, 153.86 и 169.40 м.д.), атомов углерода в *пара*-, *орто*- и *мета*-положениях фенильных заместителей (132.55, 132.94 м.д.; 118.89, 129.77 м.д.; 124.24, 128.83 м.д.; 135.95 и 143.47 м.д.), а также атома углерода карбонильной группы (163.93 м.д.).

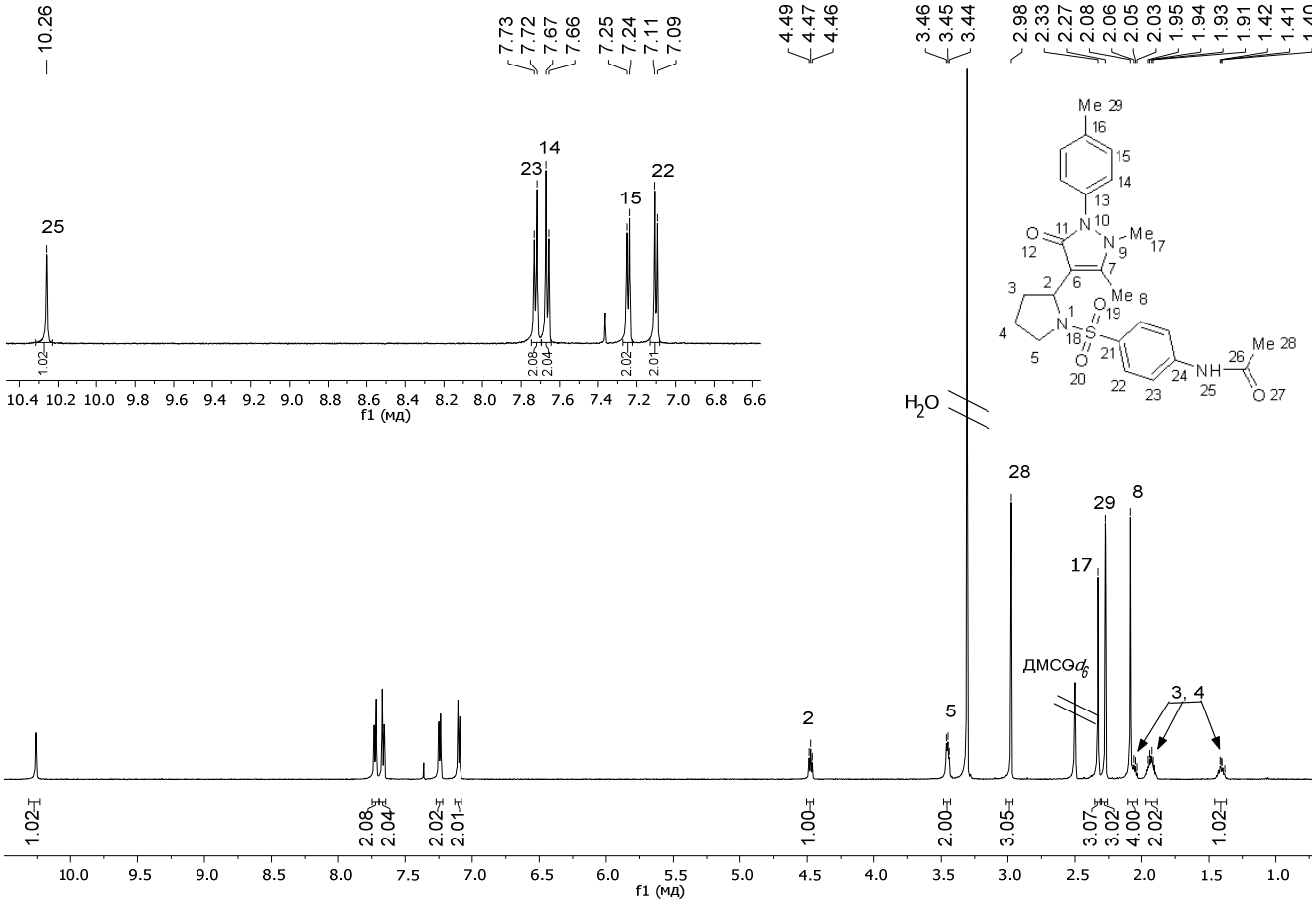


Рисунок 2.4 Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГЦ, ДМСО-d_6) соединения **11и**.

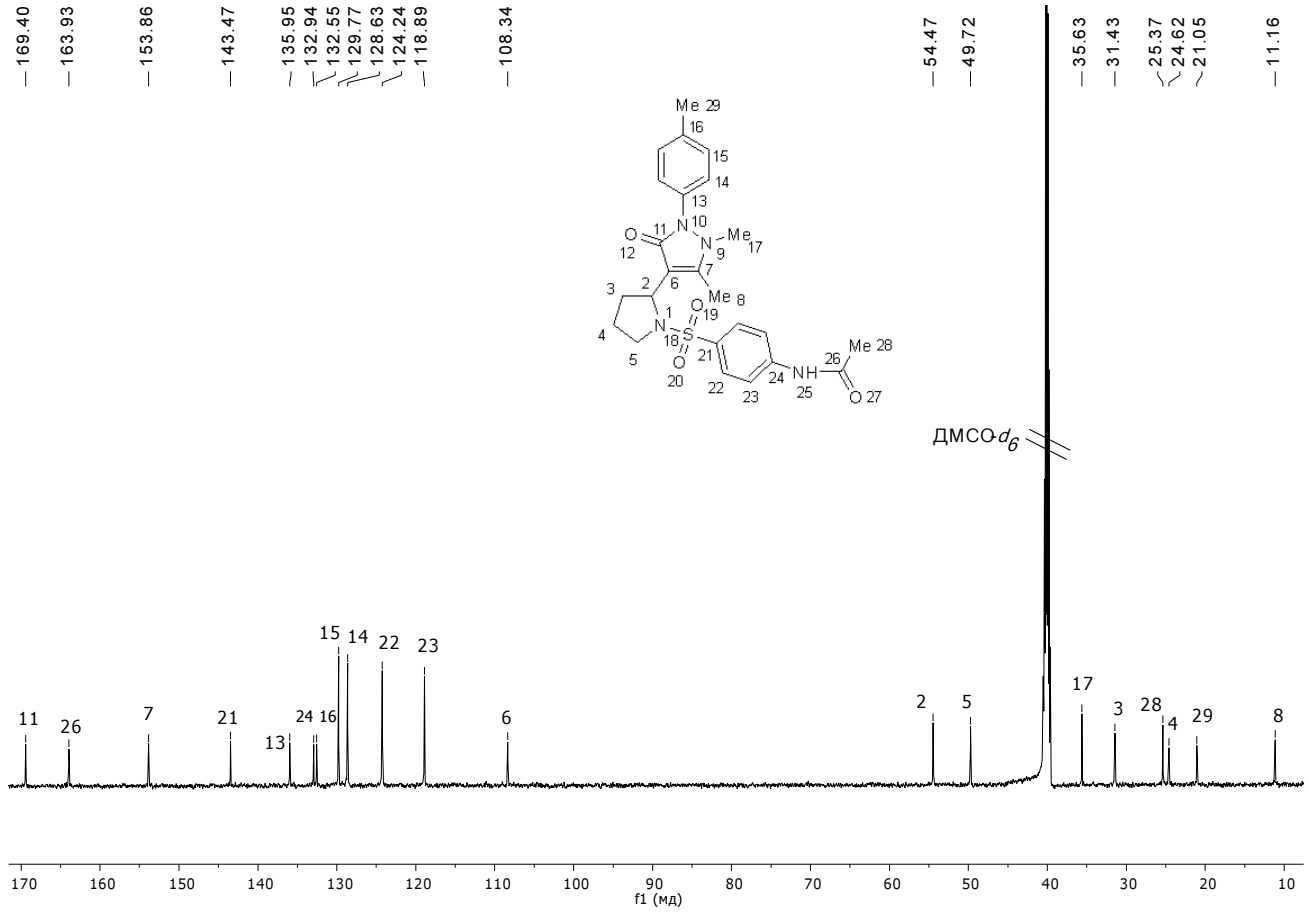


Рисунок 2.5 Спектр ЯМР ^{13}C (600 МГц, ДМСО-d_6) соединения **11и**.

Пространственная геометрия соединения **11з** была установлена методом рентгеноструктурного анализа кристаллов полученных после перекристаллизации из метанола (Рисунок 2.6).

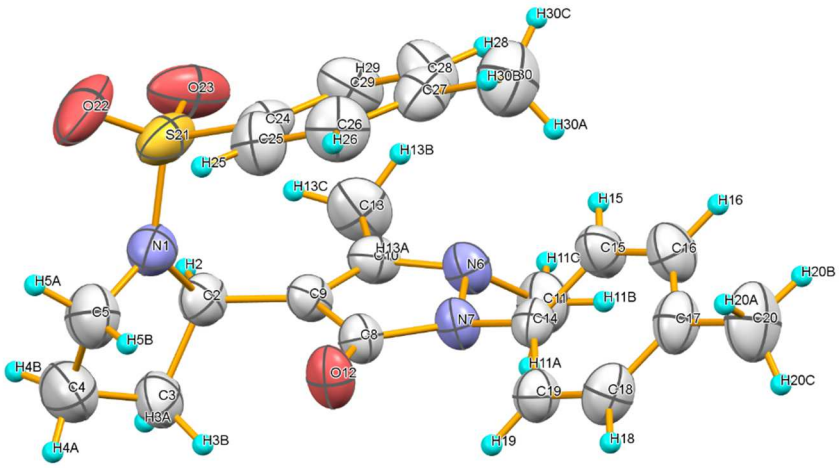


Рисунок 2.6 Структура соединения **11з** в кристалле, согласно данным РСА.

Как уже говорилось выше, в ряде случаев в ходе реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2** с пиразол-5-онами **5е,ж** мы фиксировали наличие в

реакционной смеси 2-этоксипирролидинов **3**. Мы предположили, что эти соединения могут быть одними из интермедиатов при образовании 2-пиразолилпирролидинов, так же, как и в случае с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами (см. схему 2.5 (стр. 51), направление **I**, интермедиат **Б**). Чтобы подтвердить данную гипотезу, нами была проведена реакция антипирина **5е** с 2-этоксипирролидинами **3и,к** в бензоле в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты при кипячении (Схема 2.10). Продуктами этой реакции также оказались 2-(пиразолил)пирролидины **11е,ж**. Выход целевых соединений составил 50-63% [119].

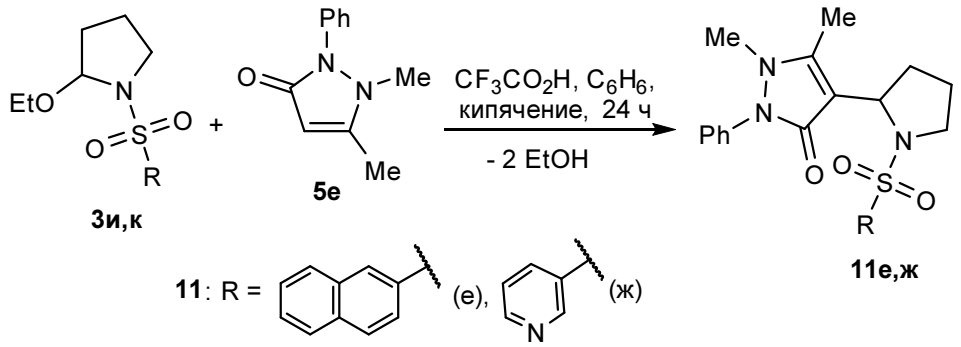


Схема 2.10

Структура всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Кроме того, структура соединения **11е** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.7).

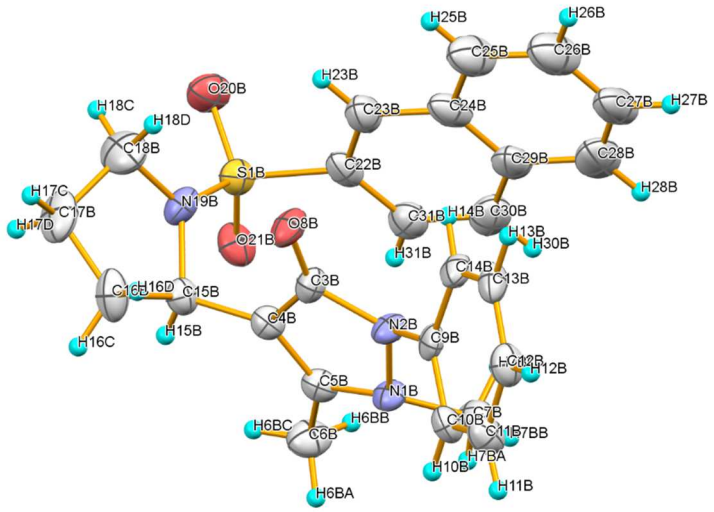


Рисунок 2.7 Структура соединения **11е** в кристалле, согласно данным РСА.

2.2.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-3-пиразолидоном

На следующей стадии нами была изучена возможность использования в этой реакции в качестве нуклеофила насыщенного аналога пиразол-5-онов – 1-фенил-3-пиразолидона (фенидона). Оказалось, что взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2а-з** и 2-этоксипирролидинов **3и,к** с фенидоном приводит к 2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинам **12а-к** – продуктам *N*-алкилирования фенидона (Схема 2.11). Согласно данным ЯМР ^{1}H, при этом наблюдалось и образование незначительных количеств продуктов *C*-алкилирования **13а-к**. Тем не менее, выделить их в индивидуальном виде нам не удалось. Образование соединений **13а-к**, вероятно, протекает путём взаимодействия промежуточного циклического катиона иминия **B** с енольной формой пиразолидона по схеме реакции Манниха (Схема 2.12). Примечательно, что производные карбоновых кислот, как циклических, так и ациклических, обычно взаимодействуют с катионами иминия в присутствии либо сильных оснований [75,128], либо комбинации кислоты Льюиса и основания [129,130]. Насколько нам известно, о протекании таких реакций в присутствии кислот Брёнстеда до настоящего момента не сообщалось. Структуры всех полученных продуктов были подтверждены данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [119].

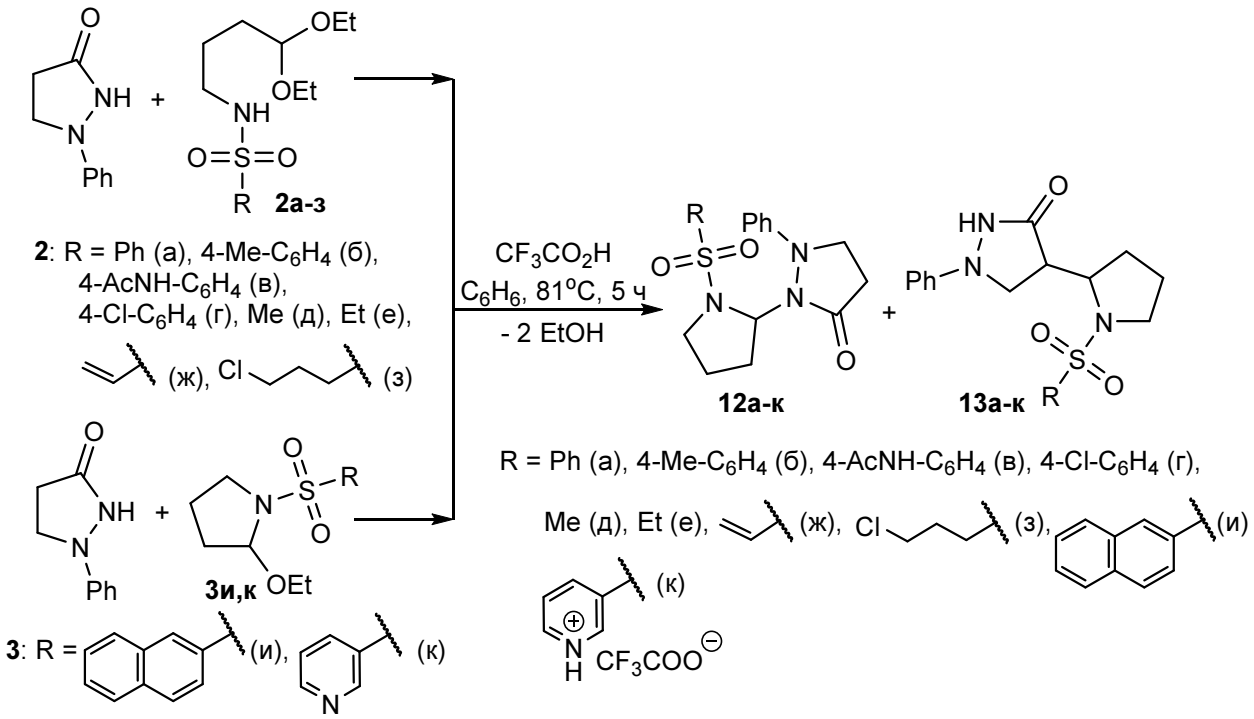


Схема 2.11

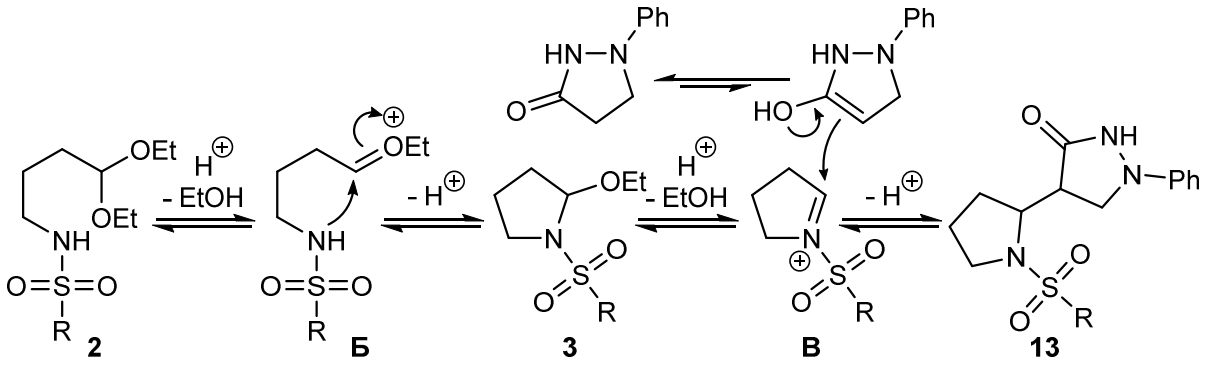


Схема 2.12

В качестве примера на рисунке 2.8 приведён спектр ЯМР ^{1}H соединения **12б**. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **12б** присутствуют сигналы протонов метильной группы в виде синглета (2.39 м.д.), метиновой группы (5.66-5.68 м.д.) и трёх метиленовых групп пирролидинового цикла в виде мультиплетов (1.35-1.38 м.д., 1.62-1.64 м.д., 1.75-1.77 м.д. и 3.72-3.75 м.д.), протонов двух метиленовых групп в пиразолидоновом фрагменте в виде трех мультиплетов (2.33-2.37 м.д., 3.03-3.06 м.д. и 3.19-3.22 м.д.). Сигналы протонов фенильного фрагмента наблюдаются в спектре в виде одного дублета и двух триплетов (7.29 м.д., $^3J_{HH}$ 7.8 Гц; 7.45 м.д., $^3J_{HH}$ 7.9 Гц; 7.75 м.д., $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), сигналы протонов фениленовой группы – в виде двух дублетов (7.04 м.д., $^3J_{HH}$ 7.2 Гц; 7.16 м.д., $^3J_{HH}$ 7.8 Гц).

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **12б** (Рисунок 2.9) присутствуют сигналы атома углерода одной метильной группы (21.47 м.д.), атомов углерода трёх метиленовых групп

пирролидинового кольца (21.48, 29.41 и 58.08 м.д.), атома углерода метиновой группы пирролидинового кольца (69.53 м.д.), атомов углерода пиразолидинового кольца (30.74 и 49.20 м.д.), атомов углерода фениленового фрагмента (119.34, 127.67, 134,67 и 144.25 м.д.), атомов углерода фенильного заместителя (123.91, 123.35, 130.42, 152.53 м.д.), атома углерода карбонильной группы (176.70 м.д.).

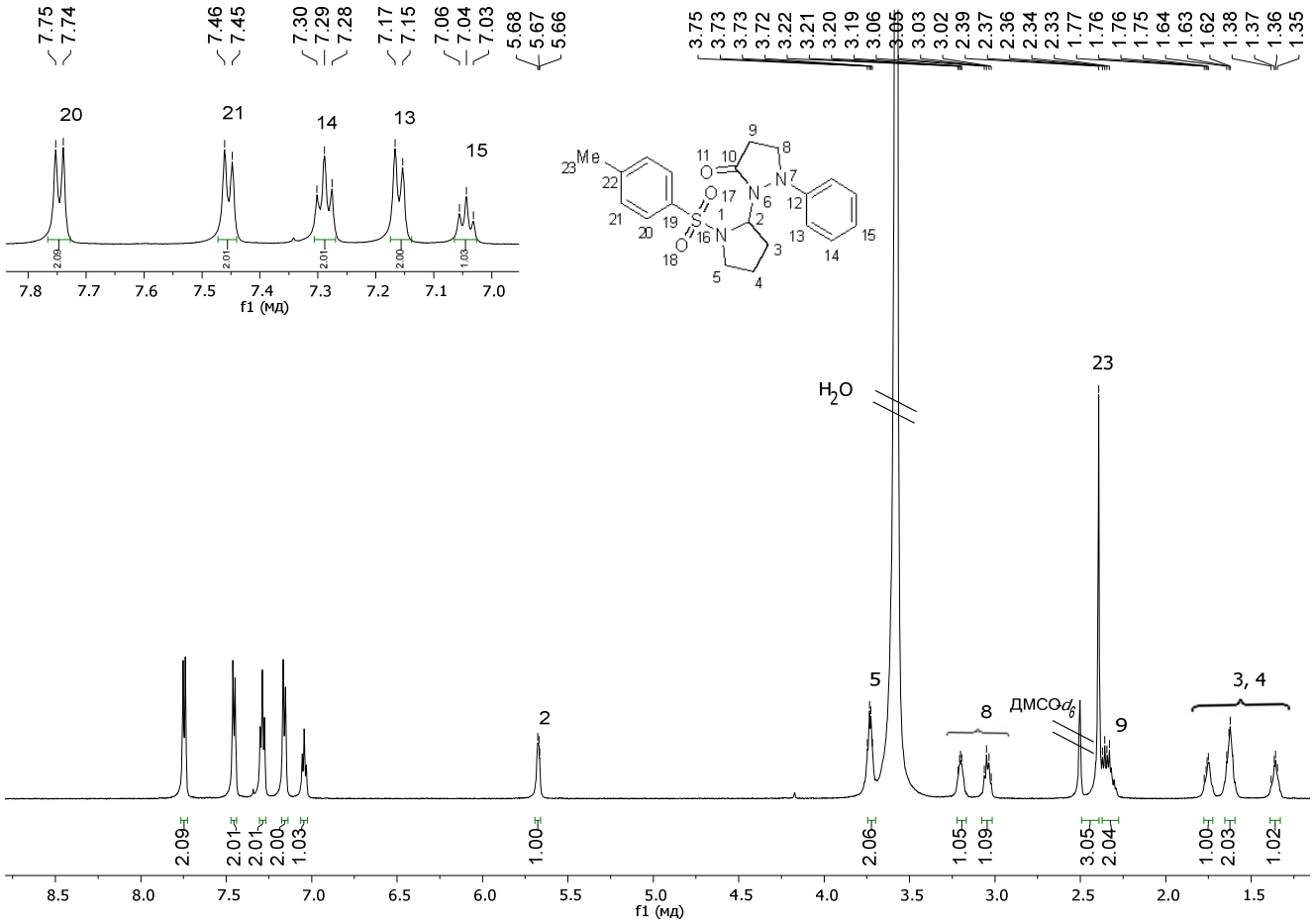


Рисунок 2.8 Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6) соединения **12б**.

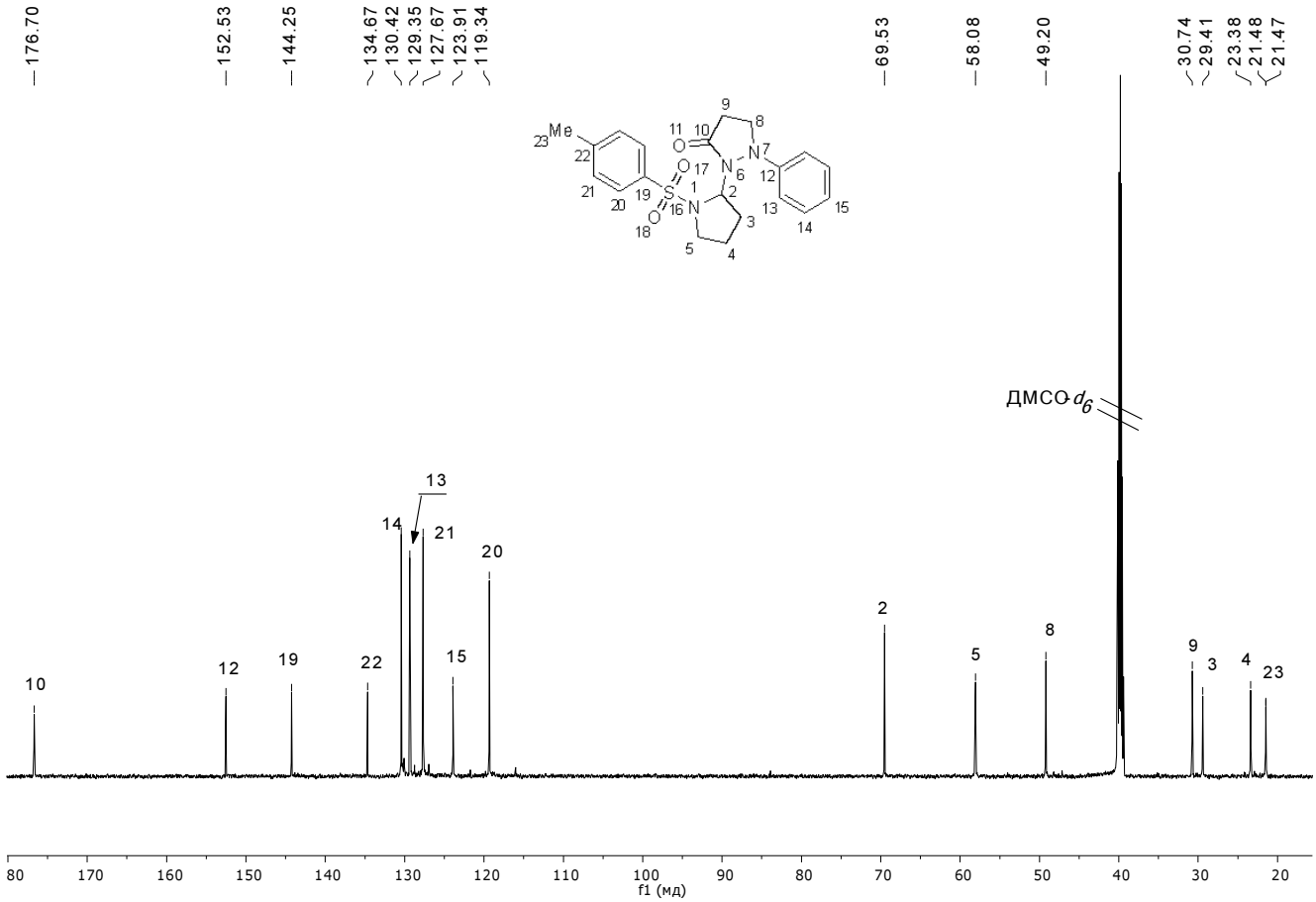


Рисунок 2.9 Спектр ЯМР ^{13}C (400 МГц, ДМСО-d_6) соединения **12б**.

Пространственная геометрия соединения **12б** была установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.10).

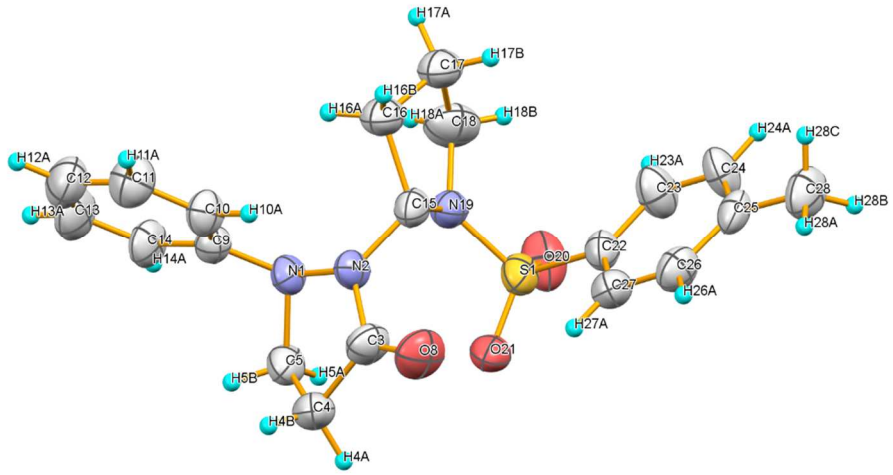


Рисунок 2.10 Структура соединения **12б** в кристалле, согласно данным РСА.

2.2.4. Реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами

Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих известных природных и синтетических биологически активных соединений [131]. Особый интерес вызывают производные пирролидина, содержащие пиримидиновый цикл, в связи с их высокой фармакологической активностью. Производные 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина являются антагонистами ваниллоидного рецептора 1 [132] и модуляторами рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 [133], а также способны ингибировать целый ряд ферментов: фосфодиэстеразу 5 [134,135], изоцитратдегидрогеназу 1 [136,137], эндотелинпревращающий фермент 1 [138] и белок сосудистой адгезии 1 [139]. Имеются данные об антиоксидантных [140] и антибактериальных [141] свойствах этих соединений и их влиянии на клеточный цикл [142].

Существующие методы синтеза производных 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина могут быть разделены на две основные группы. Первая, наиболее распространённая, базируется на реакции пирролидинов с 2-хлорпиримидином [143–145] с дальнейшей модификацией полученного соединения. Недостатком этого подхода является использование дорогостоящих металлосодержащих катализаторов и труднодоступных исходных соединений [48,144,146,147]. Вторая группа объединяет методы, заключающиеся в формировании пирролидинового цикла из ациклических предшественников, что позволяет получать 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины в одну стадию [148–150]. Большинство методов второй группы основано на реакциях внутримолекулярной циклизации, что значительно затрудняет варьирование заместителей в пирролидиновом цикле.

Ранее в нашей лаборатории была показана возможность получения 2-(2-арилпирролидин-1-ил)пиримидинов на основе реакции некоторых фенолов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином **4** [36] (Схема 2.13).

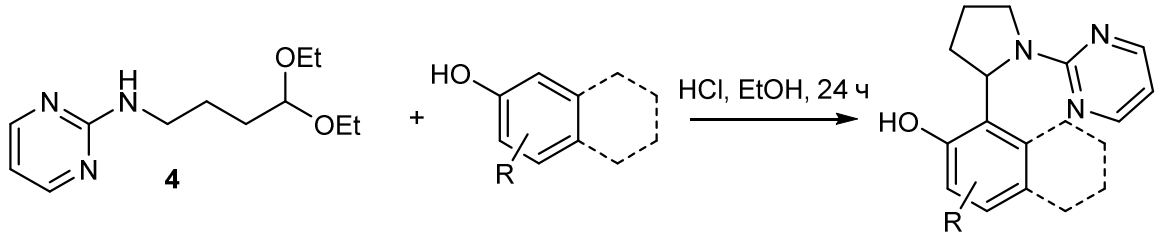


Схема 2.13

Мы предположили, что аналогичным образом будут взаимодействовать с соединением **4** и гетероциклические нуклеофилы. Для проверки этого предположения нами было осуществлено взаимодействие ацеталя **4** с рядом гетероциклических соединений, в первую очередь представляющих интерес с точки зрения их биологической активности. В качестве таковых были выбраны 4-гидроксикумарин, входящий в состав многих биологически активных соединений [151–153], 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он [154–158], структурный фрагмент которого является составной частью антибиотика миксопиронина [158], а также уже упоминавшийся феназон – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов. Реакция проводилась в толуоле при комнатной температуре в присуствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты. Во всех случаях продуктами реакции являлись соответствующие 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины **14а-в**, выделенные в виде трифторацетатов (Схема 2.14) [119].

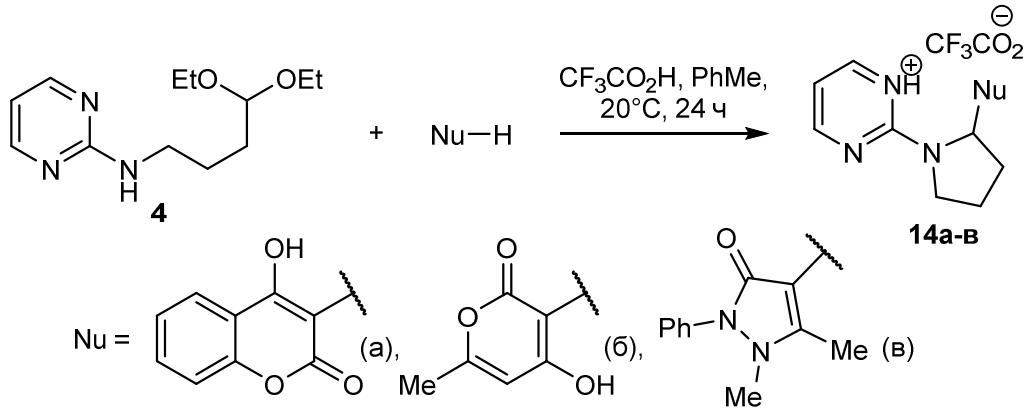


Схема 2.14

Структуры всех полученных продуктов были подтверждены данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Рентгеноструктурное исследование позволило определить пространственную геометрию соединений **14б,в** [159]. В качестве примера на рисунке 2.11 представлена структура соединения **14б**. 2-(Пирролидин-1-ил)пиримидиновые фрагменты в обеих молекулах имеют практически плоское строение за исключением атомов С-9 (соединение **14б**) и С-10 (соединение **14в**) пирролидинового цикла, которые, выходя из плоскости на достаточно значительное расстояние в 0.223(2) и 0.229(2) Å соответственно, определяют конформацию пятичленного цикла. Во обоих случаях это – "конверт" с экзорасположением выходящего из цикла атома углерода и объёмного заместителя.

Следует также отметить, что соединение **14б** было охарактеризовано данными РСА в виде свободного основания, а соединение **14в** – в виде трифторацетата.

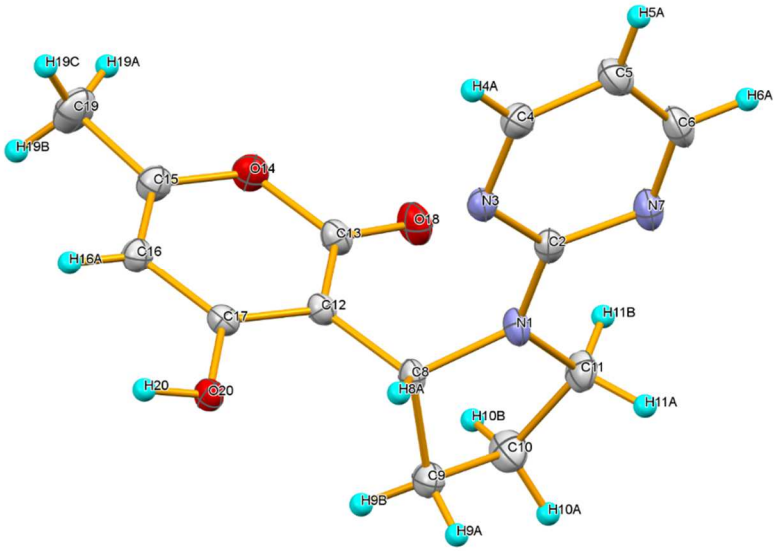


Рисунок 2.11 Структура соединения **14б** в кристалле, согласно данным РСА.

2.2.5. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном

На следующем этапе исследований нами было изучено взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном **15** на примере соединения **2г**. По аналогии с уже изученными реакциями *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с производными пиразол-5-она мы предполагали, что это реакция приведёт к образованию соответствующих 2-(пиразолил)пирролидинов. Однако неожиданно оказалось, что результатом взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **2г** с аминопиразолоном **15** в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты является полициклическое производное 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она **16г**, выделенное из реакционной смеси с выходом 35% (Схема 2.15).

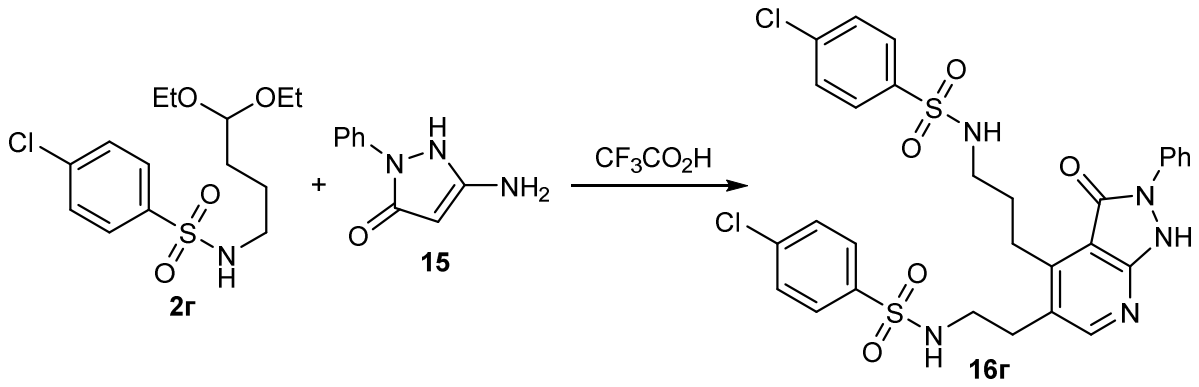


Схема 2.15

Структура полученного соединения была подтверждена совокупностью данных ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Так, в спектре ЯМР ^{1}H соединения **16г** присутствуют сигналы протонов метиленовых групп, связанных с атомом азота, в виде двух мультиплетов в области 2.80-2.87 и 2.96-3.05 м.д.; протонов метиленовых групп, связанных с пиридиновым циклом, в виде мультиплетов в области 2.62-2.71 и 2.89-2.96 м.д., а также протонов ещё одной метиленовой группы в виде мультиплета в области 1.56-1.66 м.д. Следует отметить, что характер этих сигналов существенно отличается от характера сигналов магнитно-неэквивалентных протонов метиленовых групп, входящих в состав пирролидинового цикла (ср., например, спектр ^{1}H ЯМР соединения **12б**, Рисунок 2.8, стр. 62) и явно указывает на эквивалентность обоих протонов во всех метиленовых фрагментах. В слабопольной области спектра наблюдаются частично перекрывающиеся сигналы протонов фенильного заместителя, двух *п*-хлорфенильных заместителей, а также сигналы протонов, связанных с атомами азота (Рисунок 2.12).

Рисунок 2.12 Спектр ЯМР ^{1}H (600 МГЦ, ДМСО-d_6) соединения **16г**.

Окончательно структура соединения **16г** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.13).

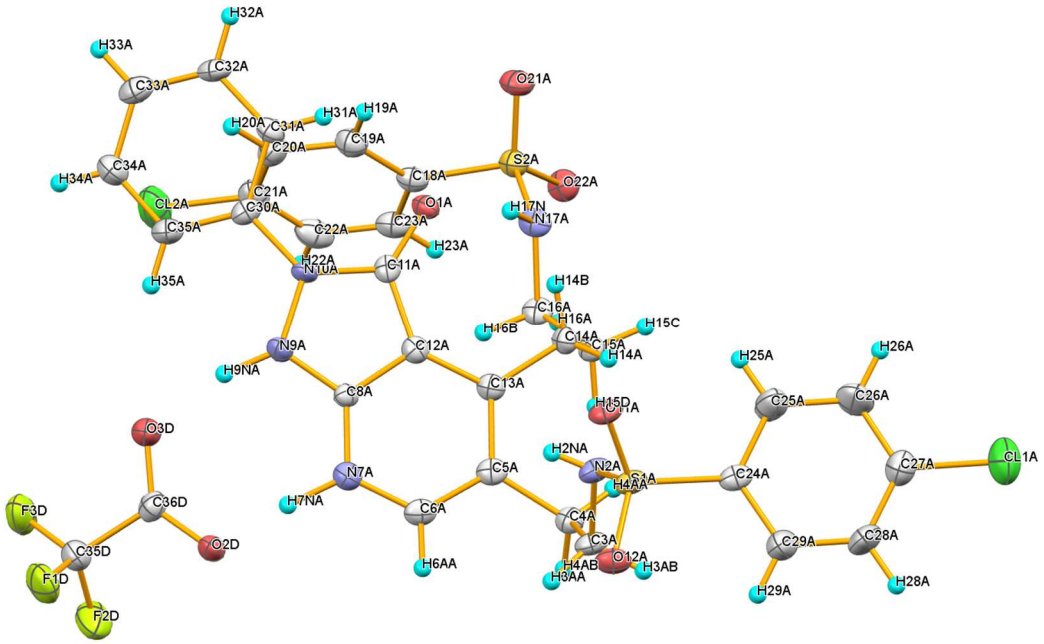


Рисунок 2.13 Структура соединения **16г*CF$_3$COOH** в кристалле согласно данным РСА.

Проведённый анализ литературы показал, что производные пиразоло[3,4-b]пиридина проявляют противоопухолевую [160–169], антипролиферативную [170,171], анксиолитическую [172], антимикробную [167,173,174], противовоспалительную активности [175]. Структурный фрагмент пиразоло[3,4-b]пиридина входит в состав многих лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести препарат для лечения лёгочной и артериальной гипертензии Адемпас [176,177], используемый для лечения сахарного диабета препарат Гликарамид [178]. К производным пиразоло[3,4-b]пиридина относятся психотропные препараты Этазолат [179], Траказолат [180] и Картазолат [181], оказывающие антиневротическое действие.

Имеющиеся методы синтеза этих соединений могут быть разделены на две группы в зависимости от того, какой фрагмент бициклической системы – пиридиновый или пиразольный – формируется в ходе реакции. Наиболее распространённым способом формирования пиразольного цикла является внутри- или межмолекулярная циклизация 2-функциональных производных никотиновой кислоты (2-хлорникотингидразида, алкил 2-аминоникотината, алкил 2-хлорникотината, 2-хлорникотинамида, 2-аминоникотинамида) [162,182–184]. Замыкание пиридинового цикла основано на межмолекулярной циклизации аминопиразолонов с α,β-непредельными карбонильными соединениями [185–188], 1,3-дикарбонильными соединениями [189], либо их синтетическими эквивалентами [190,191].

Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры синтеза производных пиразоло[3,4-b]пиридинов в результате двухкомпонентной реакции алифатических ацеталей или альдегидов с аминопиразолонами, равно как и сведения о пиразоло[3,4-b]пиридинах, имеющих в своём составе сульфониламидные фрагменты.

Учитывая вышесказанное, дальнейшее изучение обнаруженной нами реакции представляло значительный интерес. В ходе проведённых исследований было установлено, что *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламиды **2а,б,г-е,з**, содержащие как арильные, так и алкильные заместители у атома серы, также взаимодействуют с аминопиразолоном **15** с образованием 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онов **16а,б,г-е,з** (Схема 2.16). Выходы соединений **16а,б,г-е,з** суммированы в таблице 2.5. Как видно из приведённых данных, какого-либо явно выраженного влияния заместителя у атома серы на протекание реакции и выход целевых соединений не наблюдается. Во всех

случаях выход продуктов колеблется в пределах 42-67%, за исключением соединений **16г** и **16з**, выделенных с выходом 35 и 17%, соответственно.

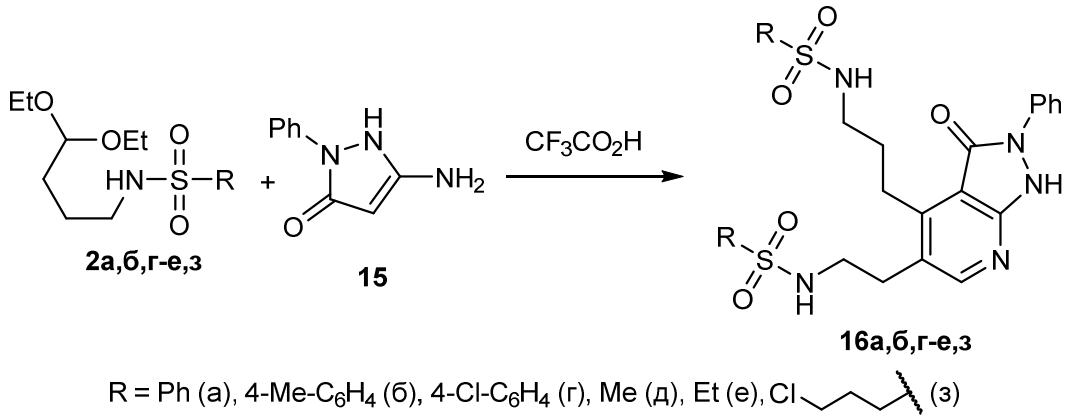


Схема 2.16

Таблица 2.5 Синтез производных пиразоло[3,4-b]пиридина **16а,б,г-е,з**.

№	Соединение	R	Выход, %
1	**16а**	Ph	67
2	**16б**	4-Me-C_6H_4	42
3	**16г**	4-Cl-C_6H_4	35
4	**16д**	Me	65
5	**16е**	Et	51
6	**16з**	Cl	17

Поскольку ранее было показано, что пирролидиновый цикл в 2-арил- и 2-этоксипирролидинах способен раскрываться в кислой среде [35,192], нами на примере соединения **3и** была дополнительно изучена возможность использования в этой реакции 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов. Оказалось, что продуктом взаимодействия 2-этоксипирролидина **3и** и аминопиразолона **15** также является бициклическое соединение **16и** (Схема 2.17).

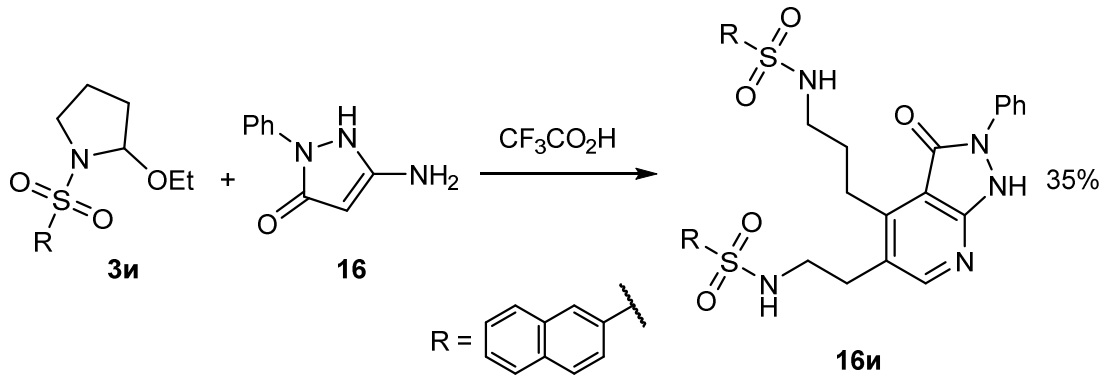


Схема 2.17

Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, кроме того, структура соединения **16б** была дополнительно подтверждена комплексом гомо- и гетерокорреляционных ЯМР-экспериментов (^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC, ^{1}H-^{15}N HMBC).

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 2.18. В соответствии с ним, первой стадией реакции является хорошо известный процесс – образование имина **Г** из исходного ацеталя **2** и аминопиразолона **15**, катализируемое кислотой. Последующее взаимодействие имина **Г** с карбокатионом **А**, генерируемым из исходного ацеталя, приводит к промежуточному соединению **Е**. Возможность протекания этой реакции в ряду производных пиразол-5-она подтверждается как нашими исследованиями [119,121,159,193], так и литературными данными [194–196]. Протонирование этоксильной группы этого соединения и последующее элиминирование молекулы этанола приводит к образованию карбокатиона **Ж**. Последующая таутомеризация имина **Ж** в енамин **З** и внутримолекулярная циклизация с участием π-электронов кратной связи приводит к производному тетрагидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-она **К**. Наконец, окисление этого промежуточного соединения кислородом воздуха приводит к конечным дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онам **16**. Следует отметить, что образование соединений, аналогичных интермедиату **К** и их дальнейшее окисление кислородом воздуха до конечных продуктов отмечается и в многочисленных примерах синтеза дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онов путём конденсации аминопиразолона **15** с α,β-непредельными карбонильными соединениями [185–188].

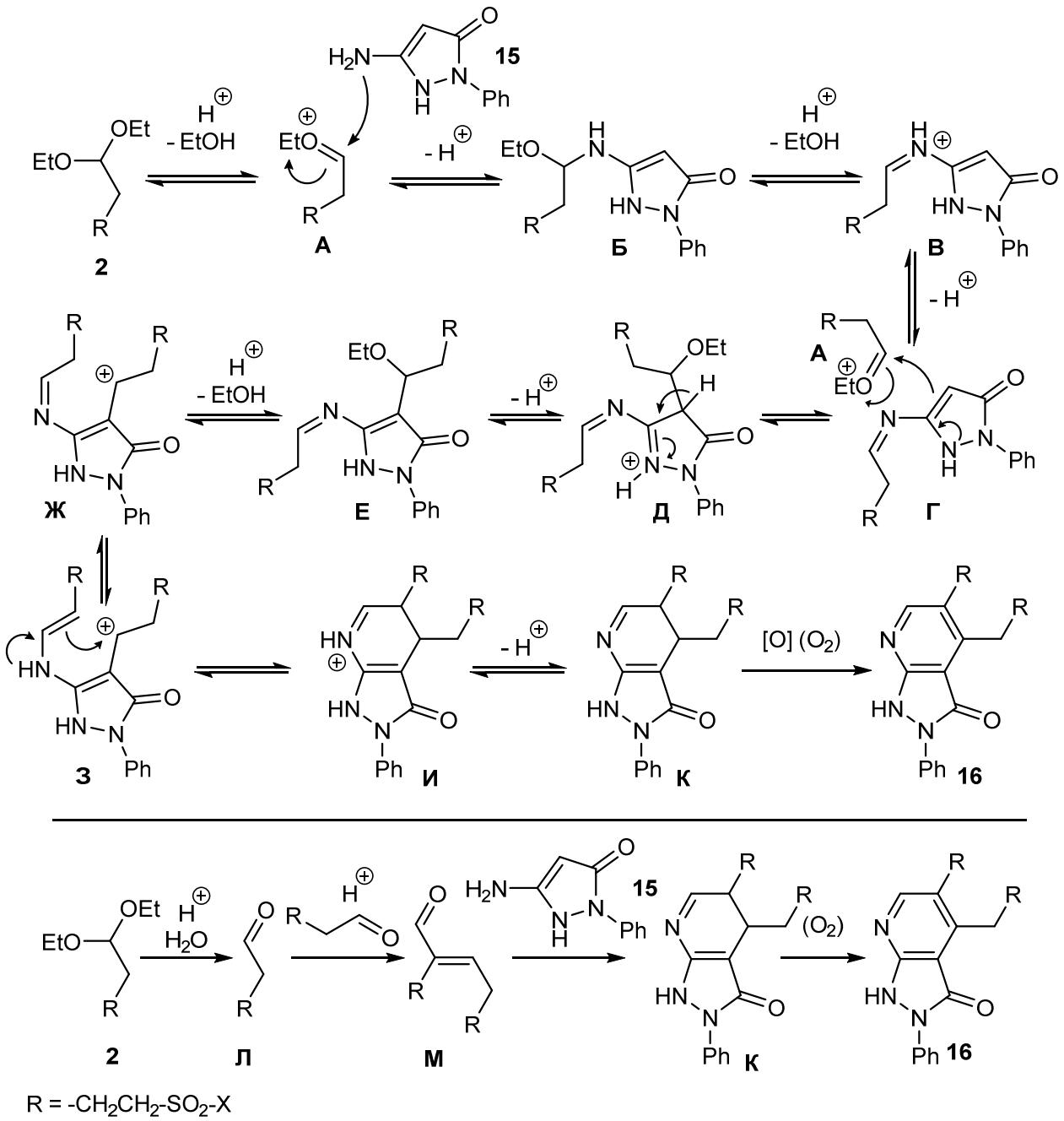


Схема 2.18

Образование тех же соединений можно объяснить и альтернативным механизмом – гидролизом исходных ацеталей до соответствующих альдегидов **Л**, их хорошо известной кислотно-катализируемой кротоновой конденсацией и последующим взаимодействием образовавшихся α,β-непредельных альдегидов **М** с аминопиразолоном **15** в соответствии с ранее описанными аналогичными реакциями [185–188]. Выбрать какой-либо из этих механизмов на основании имеющихся данных представляется затруднительным.

Следует отметить, что имеется также возможность взаимодействия аминопиразолона **15** с катионом оксония **A** с образованием 4-замещенного пиразолона в соответствии со схемой П.1 (ПРИЛОЖЕНИЕ 2, стр. 133). Однако, поскольку продуктом реакции в этом случае является не 4,5-диалкилтетрагидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-он **16**, а изомерное ему 5,6-дизамещенное производное, этот механизм был исключён из рассмотрения.

Таким образом, в результате проведённых исследований было обнаружено новое направление кислотно-катализируемой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном, приводящее к образованию ранее неизвестных производных дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онов, имеющих в своём составе сульфониламидные фрагменты.

2.3. Изучение биологической активности полученных соединений

Несмотря на наличие множества антибиотиков и химиотерапевтических агентов, лечение микробных инфекций остаётся серьёзной проблемой в мировой медицине [197,198]. Известно, что при инфекционных заболеваниях бактериям необходимо достичь определённой плотности клеток для экспрессии факторов вирулентности и противодействия механизмам защиты хозяев. Чтобы выжить против летального воздействия антибиотиков, либо иммунной системы хозяина, голодания или окислительного стресса, патогенные бактерии разработали уникальный способ защиты, называемый «биоплёнкой» [199].

Биоплёнки – сообщество микроорганизмов, прикреплённых к поверхности или границе раздела фаз, в котором клетки погружены в экзополимерный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и ДНК [200]. Более 90% микроорганизмов, встречающихся в природе, существуют в форме биопленок [201]. Микробные биоплёнки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и, особенно, хронических бактериальных инфекций у человека [202]. Для большинства бактериальных заболеваний человека и животных более 80% связаны с наличием стабильных бактериальных сообществ, заключённых в биоплёнки [203,204]. Устойчивость бактерий, обитающих в биоплёнках, к лекарственным препаратам, многократно повышена по сравнению с планктонно растущими бактериями [205,206]. С учётом этого, поиск агентов, способных разрыхлять

и разрушать биоплёночные образования, переводя бактерии в состояние, более восприимчивое к антибактериальным и бактериостатическим препаратам, безусловно, представляет значительный интерес.

В ходе проведения работы в Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Южный Федеральный Университет" было изучено воздействие на образование и формирование бактериальных биопленок некоторых полученных соединений с использованием в качестве тест-объекта штаммов *V. Aquamarinus* DSM 26054 и *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ B-10353.

Для количественного определения образования биопленок использовали ранее описанный метод окрашивания кристаллическим фиолетовым [207] с авторскими модификациями [208]. Изменение интенсивности образования биоплёнки вычисляли по формуле$(\%) = \{[(C - B) - (T - B)]/(C - B)\} * 100$, где C – оптическая плотность положительного контроля, B – оптическая плотность отрицательного контроля, T – оптическая плотность лунок с внесёнными веществами [209]. Таким образом, значения этого показателя ниже 100% свидетельствуют о подавляющем, а значения, превышающие 100% – о стимулирующем действии исследованных веществ на интенсивность образования биоплёнки. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 Интенсивность образования биоплёнки (%) штаммами *V. Aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* ВКПМ B-10353 в присутствии соединений **6а,б, 9в, 10а, 11д,е, 12б-г,е,ж,и,к**

№	Соединение	Штамм	Концентрация, М				
			1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
1	**6а**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	106,70	72,88[б]	72,13[б]	77,45[б]	80,97[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	5,07[б]	64,31[б]	27,04[б]	98,56	82,29
2	**6б**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	97,21	54,90[б]	71,57[б]	83,91	90,09[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	25,18[б]	13,97[б]	37,73[б]	96,99	96,16
3	**9в**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	111.73[б]	40,00[б]	46,39[б]	85,95	114.66[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	6,08[б]	34,94[б]	106,23	195.10[б]	143.56[б]

№	Соединение	Штамм	Концентрация, М				
			1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
4	**10а**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	121,79	98,04	64,32[б]	74,94[б]	80,92[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	153,16	82,83[б]	61,58[б]	98,13	77,43
5	**11д**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	98,88	42,61[б]	51,51[б]	72,43[б]	74,35[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	5,01[б]	59,53	110,84	137,33	87,25
6	**11е**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	90,50[б]	61,44[б]	59,53[б]	81,50	98,58
		V. aquamarinus DSM 26054	4,12[б]	25,31[б]	42,07[б]	97,05	52,68[б]
7	**12б**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	101,12	79,08[б]	63,02[б]	73,98[б]	123,72
		V. aquamarinus DSM 26054	29,04[б]	27,72[б]	40,97[б]	101,57	81,95
8	**12в**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	102,79	59,80[б]	63,96[б]	84,80	96,32
		V. aquamarinus DSM 26054	20,71[б]	7,83[б]	46,80[б]	97,33	110.97[б]
9	**12г**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	91,06[б]	60,13[б]	69,68[б]	79,36[б]	90,94
		V. aquamarinus DSM 26054	5,17[б]	22,85[б]	45,30[б]	101,31	151.69[б]
10	**12е**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	105,59	47,73[б]	44,50[б]	73,21[б]	90,71
		V. aquamarinus DSM 26054	14,27[б]	76,63[б]	85,14	83,92	87,20
11	**12ж**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	102,08	49,53[б]	54,83[б]	82,08[б]	82,58[б]
		V. aquamarinus DSM 26054	87,70	74,36	77,48	107.90[б]	92,97
12	**12и**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	108,38	60,46[б]	63,96[б]	74,85[б]	80,15
		V. aquamarinus DSM 26054	4,08[б]	38,70[б]	36,90[б]	98,97	81,31
13	**12к**	*A. calcoaceticus* VKPM B-10353	125.16[б]	41,39[б]	48,59[б]	63,39[б]	81,85
		V. aquamarinus DSM 26054	4,23[б]	50,63[б]	51,98[б]	108.33[б]	117.37[б]

[а] *Все исследуемые вещества были растворены в ДМСО в концентрации $1x10^{-2}$ М и разбавлялись этанолом до требуемой концентрации; в качестве отрицательного контроля использовались растворы ДМСО в этаноле соответствующей концентрации;*

каждый эксперимент был повторен 6 раз; [б] различия со значениями отрицательного контроля статистически значимы, t-критерий Стьюдента p<0.05.

Как видно из полученных данных, активность соединений **9в** и **12г,в,ж,к** оказалась нелинейно зависимой от их концентрации. Соединение **12к** в низких концентрациях стимулировало рост биопленки штамма *A. calcoaceticus* VKPM B-10353, и ингибировало его при более высоких (Таблица 2.6, № 12). Соединения **9в** и **12г,в,ж,к** напротив, стимулировали формирование биопленки штаммом *V. aquamarinus* DSM 26054 при высоких концентрациях и ингибировали его при более низких (Таблица 2.6, № 3,9,10,12,13). Любопытно, что соединение **9в** стимулировало рост биопленки штамма *A. calcoaceticus* VKPM B-10353 в самой низкой (1×10^{-9}M) и самой высокой (1×10^{-5}M) концентрациях, и ингибировало его во всех остальных случаях (Таблица 2.6, № 3). Несмотря на то, что эти результаты, несомненно, представляют интерес для изучения механизма формирования и роста биопленок, разнонаправленная зависимость действия этих соединений от их концентрации делает их неприменимыми с практической точки зрения.

Наиболее перспективными для дальнейшего изучения являются соединения **6а,б**, **11е** и **12б,и**. Значительное ингибирование формирования биопленок для этих соединений наблюдалось при концентрациях $1x10^{-7}$ – $1x10^{-9}$ М. В концентрации $1x10^{-7}$ и $1x10^{-8}$ М наблюдалось ингибирование роста биопленок для обоих штаммов, *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353. Формирование биоплёнки штаммом *V. aquamarinus* DSM 26054 ингибировалось при наномолярных ($1x10^{-9}$ М) концентрациях исследуемых соединений (Таблица 2.6, № 1,2,5,8,11).

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.

3.1. Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-600, Bruker Avance-500 и Bruker Avance-400 с рабочими частотами 600 МГц, 500 МГц, и 400 МГц, соответственно, относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей или ядер углерода дейтерорастворителя ($CDCl_3$, CD_3OD, ДМСО-d_6). ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 см$^{-1}$. Кристаллические образцы исследовались в виде эмульсии в вазелиновом масле, в таблетках KBr. Масс-спектры электроспрей ионизации (ESI) записаны на приборе AmzonX (Bruker Daltonik GmbH). Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol UV-254», проявитель - УФ-облучение, пары йода. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе фирмы Carlo Erba марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **10б**, **11и**, **11ж**, **12б**, **14б**, **16г** выполнен на автоматическом дифрактометре Smart Apex II и KAPPA Apex (λCuKα излучение, λ 1.54184 A, графитовый монохроматор, ϖ/2θ сканирование, интервал $4.2 \leq \theta \leq 78.40$, угол сканирования ω 1.2+0.35•tgθ, скорость сканирования - переменная, 1 ÷ 16.4 град./мин по θ). Координаты атомов, геометрические параметры структур депонированы в Кембриджской кристаллоструктурной базе данных (регистрационные номера 1909796 (**10б**), 1918389 (**11и**), 1909797 (**11ж),** 1909798 (**12б**), CCDC 1910416 (**14а**), CCDC 1910417 (**14б**), CCDC 1910418 (**14в**)).

3.2. Использованные вещества и материалы

Растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [210]. В работе использовались следующие реактивы промышленного производства: 4,4-диэтоксибутан-1-амин, 4-метилбензолсульфонилхлорид, 2-хлорэтан-1-сульфонилхлорид, 4-хлорбензолсульфонилхлорид, нафтален-1-сульфонилхлорид, 4-ацетамидбензолсульфонилхлорид, метансульфонилхлорид, этансульфонилхлорид, 3-

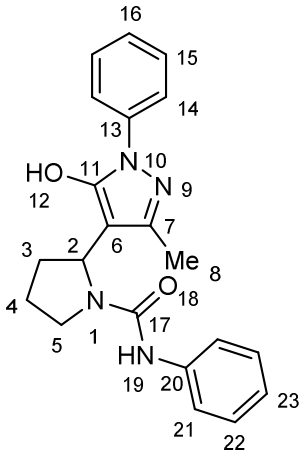
хлорпропан-1-сульфонилхлорид, фенилизоцианат, 1,1'-карбонилдиимидазол, бензокаин, 2,4-дихлоранилин, этил-4-аминобензоат, циклогексиламин, фенилгидразин, ацетоуксусный эфир, 1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3*H*-пиразол-2-он, 1-фенил-3-метил-5-пиразолон, 2-(4-хлорфенил)-5метил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, 5-метил-2-(*п*-толил)-1,2дигидро-3*H*-пиразол-3-он, 1-фенил-3-пиразолидон, 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-он, диметилсульфат. Исходные 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевины **1а-з** [34], *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламиды **2а-з** и 2-этоксипирролидины **3а,б** [40], *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амин **4** [36] были получены по известным методикам.

3.3. Методики экспериментов и характеристики полученных соединений.

Синтез 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов 6а-ж, 9б,в, 10а,б,д,ж,з.

К раствору 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевины **1** (1,79 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли пиразол-5-он (1,79 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,204 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали ацетонитрилом (3х20 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°С).

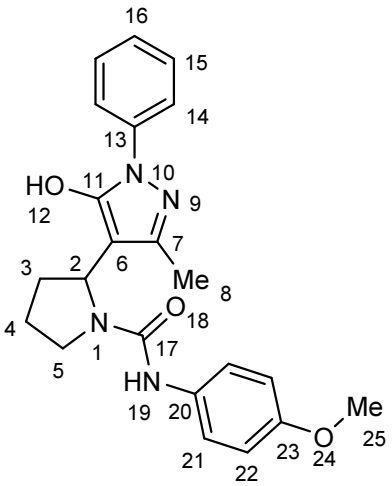
2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-фенилкарбоксамид (6а).



Выход 0.32 г (50%). Т. пл. 153-154°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1638 (С=О), 2872, 2917, 2971, 3099, 3302 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 1.93-2.04 (м, 1H, CH_2), 2.12-2.24 (м, 2H, CH_2), 2.24-2.35 (м, 1H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.63-3.74 (м, 2H, CH_2), 4.90-4.98 (м, 1H, CH), 6.99 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.24 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.30 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.38 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.47 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.64 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD/ДМСО-$д_6$, δ, м.д.): 10.13 (C^8); 24.45 (C^4); 31.68 (C^3); 47.08 (C^5); 51.96 (C^2); 106.15 (C^6); 118.77 (C^7); 120.34 (C^{21}); 120.9 (C^{14}); 122.6 (C^{16}); 126.0 (C^{23}); 128.3 (C^{22}); 128.8 (C^{15}); 136.3 (C^{13}); 139.5 (C^{20}); 146.6 (C^{11}); 155.4 (C^{17}). Спектр ЯМР ^{13}C (125.8 MHz, $(CD_3)_2CO$): 10.2 (C^8), 24.5 (C^4), 31.8 (C^3), 47.1 (C^5), 52.0 (C^2), 106.2 (C^6), 120.4 (C^{21}), 120.9 (C^{14}), 122.6 (C^{23}), 126.1 (C^{16}), 128.2 (C^{22}), 128.9 (C^{15}), 136.2 (C^{13}), 139.5 (C^{20}), 146.6 (C^7), 155.4 (C^{17}), 161.6 (C^{11}). Найдено,

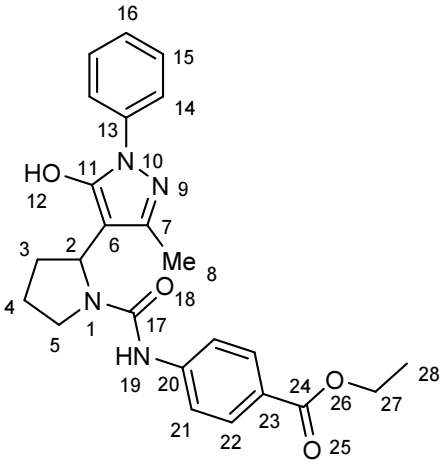
(%): C 69.79; H 6.29; N 15.28. $C_{21}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, (%): C 69.59; H 6.12; N 15.46. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 363 $[M+H]^+$, 385 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(4-метоксифенил)карбоксамид (6б).



Выход 0.56 г (80%). Т. пл. 162-163°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1597 (аром.), 1635 (C=O), 2836, 2949, 3067, 3304 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD/ДМСО-$д_6$ 60/40 δ, м.д.): 1.81-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.00-2.10 (м, 2H, CH_2), 2.10-2.20 (м, 1H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 3.50-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.64 (с, 3H, OCH_3), 4.79-4.83 (м, 1H, CH), 6.73 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.16 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц,), 7.20 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 7.37 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.59 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD/ДМСО-$д_6$ 60/40 δ, м.д.): 10.16 (C^8); 23.85 (C^4); 30.89 (C^3); 46.29 (C^5); 51.19 (C^2); 54.07 (C^{25}); 105.84 (C^6); 112.89 (C^{21}); 119.56 (C^7); 121.60 (C^{14}); 124.87 (C^{16}); 127.57 (C^{22}); 128.25 (C^{15}); 132.11 (C^{20}); 136.20 (C^{13}); 146.13 (C^{23}); 154.58 (C^{11}); 154.82 (C^{17}). Найдено, (%): C 67.50; H 5.91; N 14.45%. $C_{22}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, (%): C 67.33; H 6.16; N 14.28. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 415 $[M+Na]^+$.

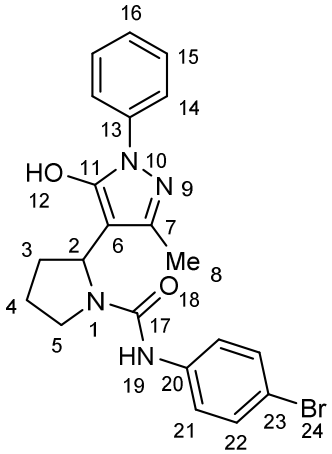
Этил 4-(2-(5-гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бензоат (6в).



Выход 0.12 г (15%). Т. пл. 190-192°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1596 (аром.), 1630 (C=O), 2933, 2979, 3366 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГЦ, CD_3OD δ, м.д.): 1.36 (т, 3H, $^3J_{HH}$ 6.9 Гц, CH_3), 1.94-2.04 (м, 1H, CH_2), 2.14-2.25 (м, 2H, CH_2), 2.26-2.38 (м, 1H, CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.62-3.78 (м, 2H, CH_2), 4.31-4.37 (м, 2H, CH_2), 4.91-4.99 (м, 1H, CH), 7.29 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.46 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 6.5 Гц), 7.53 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.62 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.89 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 10.06 (C^8); 13.26 (C^{28}); 24.53 (C^4); 31.51 (C^3); 48.20 (C^5); 52.07 (C^2); 60.43 (C^{27}); 105.94 (C^6); 117.18 (C^7); 118.52 (C^{21}); 120.99 (C^{14}); 123.70 (C^{16}); 126.08 (C^{23}); 128.84 (C^{22}); 129.94 (C^{15}); 136.18 (C^{13}); 144.51 (C^{20}); 146.58 (C^{11}); 154.68 (C^{17}); 166.64 (C^{24}). Найдено, (%): C 66.20; H 5.85; N

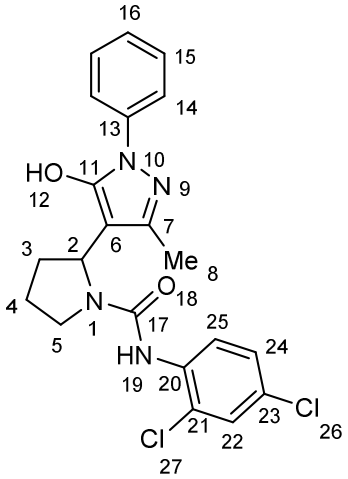
13.98. $C_{24}H_{26}N_4O_4$. Вычислено, (%): C 66.34; H 6.03; N 12.89. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 435 $[M+H]^+$, 457 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(4-бромфенил)карбоксамид (6г).



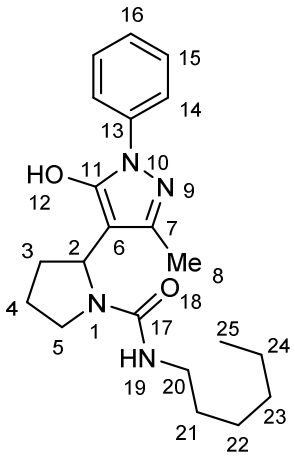
Выход 0.54 г (69%). Т. пл. 192-193°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1638 (C=O), 2872, 2917, 2971, 3089, 3331 (NH, OH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$), δ, м. д.: 1.82-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.02-2.15 (м, 3H, CH_2), 2.18 (с, 3H, CH_3), 3.52-3.64 (м, 2H, CH_2), 4.76-4.91 (м, 1H, CH), 7.18 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.36 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.41-7.48 (м, 4H, $CH_{аром.}$), 7.71 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.32 (с, 1H, NH), 8.88 (с, 1H, OH). Найдено, (%): C 57.32; H 5.01; Br 18.26; N 12.56. $C_{21}H_{21}BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 57.15; H 4.80; Br 18.11; N 12.70. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 442 $[M+H]^+$, 464 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(2,4-дихлорфенил)карбоксамид (6д).



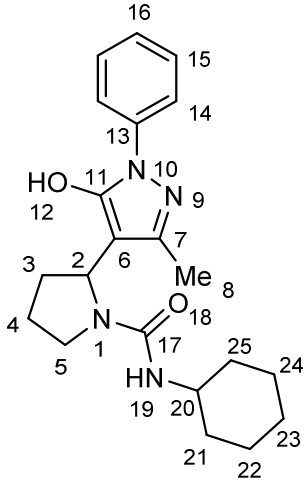
Выход 0.15 г (29%). Т. пл. 142°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1596 (аром.), 1637 (C=O), 2872, 2989 3089, 3284 (NH, OH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$), δ, м. д.: 1.93-2.07 (м, 1H, CH_2), 2.09-2.20 (м, 2H, CH_2), 2.30-2.44 (м, 1H, CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.61-3.73 (м, 1H, CH_2), 3.77-3.85 (м, 1H, CH_2), 4.88-4.95 (м, 1H, CH), 7.29-7.36 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 7.45-7.56 (м, 3H, $CH_{аром.}$), 7.71 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.98 (м, 1H, $CH_{аром.}$). Найдено, (%): C 58.60; H 4.80; N 13.14. $C_{21}H_{20}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, (%): C 58.48; H 4.67; Cl 16.44; N 12.99. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 432 $[M+H]^+$, 454 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-гексилкарбоксамид (6е).



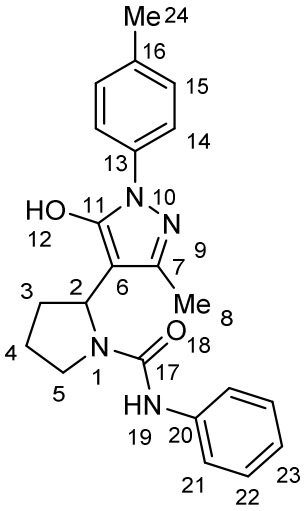
Выход 0.38 г (57%). Т. пл. 144-145°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1596 (аром.), 1633 (С=О), 2924, 2989, 3260, 3326 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 0.88 (т, 3H, CH_3, $^{3}J_{HH}$ 6.3 Гц), 1.22-1.36 (м, 6H, CH_2), 1.40-1.51 (м, 2H, CH_2), 1.86-1.99 (м, 1H, CH_2), 2.03-2.15 (м, 2H, CH_2), 2.19-2.35 (м, 1H, CH_2), 2.24 (с, 3H, CH_3), 2.99-3.12 (м, 1H, CH_2), 3.15-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.47-3.59 (м, 2H, CH_2), 4.74-4.81 (м, 1H, CH), 7.30 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.2 Гц), 7.47 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.64 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 10.14 (C^{8}); 12.98 (C^{8}), 22.25 (C^{24}); 24.11 (C^{4}); 26.18 (C^{22}); 29.93 (C^{21}); 31.28 (C^{3}); 32.3 (C^{23}); 40.12 (C^{20}); 46.62 (C^{5}); 51.69 (C^{2}); 106.26 (C^{6}); 120.72 (C^{14}); 125.94 (C^{16}); 128.79 (C^{15}); 136.29 (C^{13}); 146.15 (C^{11}); 157.80 (C^{17}). Найдено, (%): С 68.30; Н 8.40; N 15.28. $C_{21}H_{30}N_4O_2$. Вычислено, (%): С 68.08; Н 8.16; N 15.12. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 371 $[M+H]^+$, 393 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-циклогексилкарбоксамид (6ж).



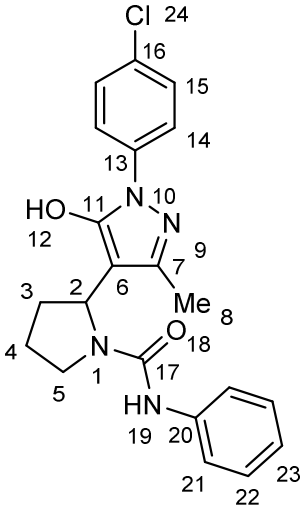
Выход 0.22 г (59%). Т. пл. 103-105°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1632 (С=О), 2882, 2998, 2970, 3167, 3311 (NH, OH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 0.82-0.97 (м, 2H, CH_2), 1.01-1.16 (м, 2H, CH_2), 1.27-1.49 (м, 3H, CH_2), 1.52-1.70 (м, 2H, CH_2), 1.71-1.82 (м, 1H, CH_2), 1.86-2.03 (м, 3H, CH_2), 2.04-2.10 (м, 1H, CH_2), 2.06 (с, 3H, CH_3), 3.17-3.40 (м, 3H, CH_2, CH), 4.55-4.69 (м, 1H, CH), 7.02 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.19 (т, 2H, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.48 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.9 Гц). Найдено, (%): С 68.57; Н 7.71; N 15.02. $C_{21}H_{28}N_4O_2$. Вычислено, (%): С 68.45; Н 7.66; N 15.21. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 391 $[M+Na]^+$.

2-(5-Гидрокси-3-метил-1-(*п*-толил)пиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-фенилкарбоксамид (9б).



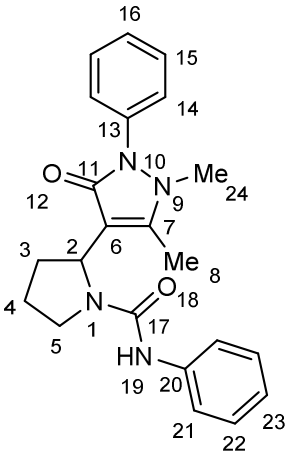
Выход 0.38 г (57%). Т. пл. 166-167°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1597 (аром), 1635 (С=О), 2957, 2982, 3249, 3362 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.80-1.93 (м, 1H, CH_2), 2.01-2.09 (м, 2H, CH_2), 2.10-2.20 (м, 1H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.55-3.64 (м, 2H, CH_2), 4.80-4.88 (м, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, NH), 7.15-7.25 (м, 4H, $CH_{аром}$), 7.33 (м, 1H, $CH_{аром}$), 7.44 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц), 7.58 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 12.27 (C^8); 20.92 (C^{24}); 25.02 (C^4); 31.67 (C^3); 47.43 (C^5); 51.88 (C^2); 106.70 (C^6); 118.13 (C^7); 119.79 (C^{21}); 121.46 (C^{14}); 122.06 (C^{16}); 124.55 (C^{23}); 128.75 (C^{22}); 129.75 (C^{15}); 134.36 (C^{13}); 140.9 (C^{20}); 146.08 (C^{11}); 155.72 (C^{17}). Найдено, (%): С 70.00; Н 6.62; N 14.96. $C_{22}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, (%): С 70.19; Н 6.43; N 14.88. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 377 $[M+H]^+$, 399 $[M+Na]^+$.

2-(1-(4-Хлорфенил)-5-гидрокси-3-метилпиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-фенилкарбоксамид (9в).



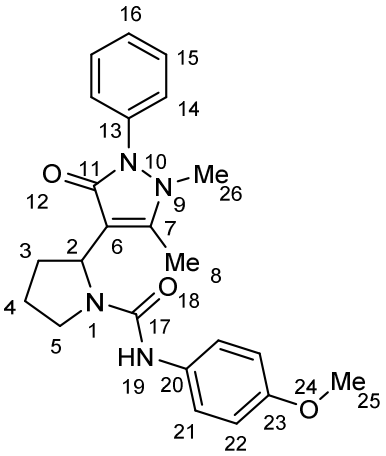
Выход 0.25 г (35%). Т. пл. 193-194°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1598 (аром), 1637 (С=О), 2922, 3426 (NH, OH). ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.84-1.96 (м, 1H, CH_2), 2.05-2.23 (м, 4H, CH2), 2.20 (с, 3H, CH_3), 3.55-3.63 (м, 2H, CH_2), 4.78-4.90 (м, 1H, CH), 6.86 (т, 1H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.14 (т, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.36 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц), 7.41 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.74 (д, 2H, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 12.42 (C^8); 25.07 (C^4); 31.53 (C^3); 47.45 (C^5); 51.88 (C^2); 118.08 (C^7); 119.82 (C^{21}); 120.66 (C^{14}); 122.02 (C^{16}); 125.00 (C^{23}); 128.70 (C^{22}); 129.27 (C^{15}); 140.90 (C^{13}); 141.03 (C^{20}); 154.34(C^{11}); 155.65 (C^{17}). Найдено, (%): С 63.70; Н 5.19; Cl 9.19; N 14.30. $C_{21}H_{21}ClN_4O_2$. Вычислено, (%): С 63.55; Н 5.33; Cl 8.93; N 14.12. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 397 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$, 335 $[M+K]^+$.

2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-фенилкарбоксамид (10а).



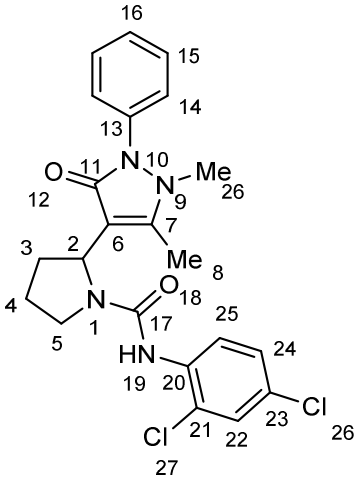
Выход 0.46 г (69%). Т. пл. 157-158°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром), 1634, 1662 (С=О), 2964, 3052 (NH). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 1.93-2.06 (м, 1Н, CH_2), 2.15-2.32 (м, 3Н, CH_2), 2.35 (с, 3Н, CH_3), 3.14 (с, 3Н, CH_3), 4.89-4.96 (м, 1Н, СН), 7.00 (т, 1Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.22-7.27 (м, 2Н, $CH_{аром}$), 7.33-7.39 (м, 4Н, $CH_{аром}$), 7.42 (т, 1Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.52 (т, 2Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 9.54 (C^8); 24.71 (C^4); 31.32 (C^3); 33.72 (C^{24}); 47.23 (C^5); 52.12 (C^2); 107.72 (C^6); 118.79 (C^7); 120.37 (C^{21}); 122.55 (C^{16}); 125.80 (C^{14}); 127.72 (C^{23}); 128.16 (C^{22}); 129.06 (C^{15}); 134.16 (C^{13}); 139.39 (C^{20}); 155.43 (C^{11}); 164.33 (C^{17}). Найдено, (%): С 71.01; Н 6.24; N 15.09. $C_{22}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, (%): С 70.19; Н 6.43; N 14.88. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 377 $[M+H]^+$, 419 $[M+Na]^+$, 399 $[M+K]^+$.

2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(4-метоксифенил)карбоксамид (10б).



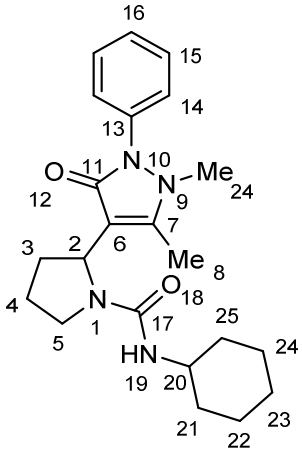
Выход 0.26 г (36%). Т. пл. 113-114°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1608 (аром), 1652 (С=О), 2835, 2949, 3063 (NH). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 1.89-2.06 (м, 1Н, CH_2), 2.15-2.30 (м, 3Н, CH_2), 2.34 (с, 3Н, CH_3), 3.14 (с, 3Н, CH_3), 3.61-3.75 (м, 2Н, CH_2), 3.76 (с, 3Н, CH_3), 4.88-4.96 (м, 1Н, СН), 6.82 (д, 2Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.25 (д, 2Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.35 (д, 2Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.40 (т, 1Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.51 (т, 2Н, $CH_{аром}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, CD_3OD δ, м.д.): 9.57 (C^8); 24.71 (C^4); 31.33 (C^3); 33.82 (C^{26}); 47.08 (C^5); 52.15 (C^2); 54.52 (C^{25}); 108.02 (C^6); 113.44 (C^{21}); 121.33 (C^{14}); 122.75 (C^{16}); 125.52 (C^7); 127.59 (C^{22}); 129.04 (C^{15}); 132.28 (C^{20}); 134.27 (C^{13}); 152.38 (C^{23}); 155.96 (C^{11}); 164.4 (C^{17}). Найдено, (%): С 67.75; Н 6.63; N 13.91. $C_{23}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, (%): С 67.96; Н 6.45; N 13.78. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 407 $[M+H]^+$, 429 $[M+Na]^+$, 445 $[M+K]^+$.

2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(2,4-дихлорфенил)карбоксамид (10д).



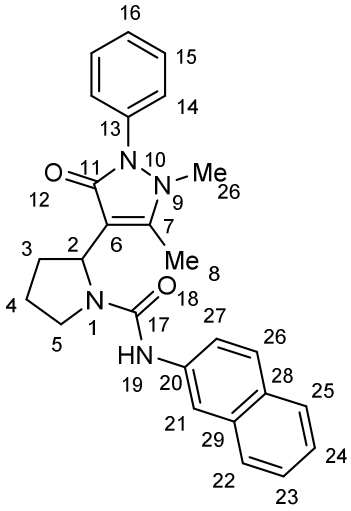
Выход 0.56 г (70%), масло. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1658 (C=O), 2848, 2997 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ, м. д.): 1.83-2.03 (м, 1H, CH_2), 2.15-2.38 (м, 3H, CH_2), 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.63-3.74 (м, 2H, CH_2), 4.83-4.94 (м, 1H, CH), 6.90 (с, 1H, $CH_{аром.}$), 7.14 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 9.2 Гц), 7.24-7.36 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 7.40-7.52 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 8.11 (д, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц). Найдено, (%): C 59.48; H 5.07; N 12.71. $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, (%): C 59.33; H 4.98; Cl 15.92; N 12.58. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 446 $[M+H]^+$, 468 $[M+Na]^+$.

2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-циклогексилкарбоксамид (10ж).



Выход 0.53 г (67%), масло. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1598 (аром.), 1653 (C=O), 2839, 2937 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ, м. д.): 0.97-1.14 (м, 3H, CH_2), 1.18-1.35 (м, 2H, CH_2), 1.50-1.68 (м, 3H, CH_2), 1.73-1.94 (м, 2H, CH_2), 2.08-2.21 (м, 2H, CH_2), 2.23-2.31 (м, 2H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.49-3.61 (м, 3H, CH_2, CH), 4.71-4.78 (м, 1H, CH), 7.30-7.34 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 7.43-7.48 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 7.51 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Найдено, (%): C 59.21; H 7.79; N 14.83. $C_{22}H_{30}N_4O_2$. Вычислено, (%): C 69.08; H 7.91; N 14.65. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 383 $[M+H]^+$.

2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-*N*-(нафтален-1-ил)карбоксамид (10з).



Выход 0.54 г (71%), масло. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1608 (аром), 1652 (C=O), 2835, 2949, 3063 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ, м. д.): 1.94-2.04 (м, 1H, CH_2), 2.12-2.22 (м, 2H, CH_2), 2.23-2.26 (м, 1H, CH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 3.07 (с, 3H, CH_3), 3.70-3.82 (м, 2H, CH_2), 4.92-5.00 (м, 1H, CH), 7.30-7.34 (м, 2H, $CH_{аром.}$), 7.38-7.43 (м, 4H, $CH_{аром.}$), 7.44-7.51 (м, 4H, $CH_{аром.}$), 7.69 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.83 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.91 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц). Найдено, (%): C 73.49; H 5.96; N 13.31. $C_{26}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, (%): C 73.22; H 6.14; N 13.14. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 427 $[M+H]^+$.

Метод 1.

Синтез 4-(пирролидин-2-ил)-1,2-дигидропиразол-3-онов 11а-и.

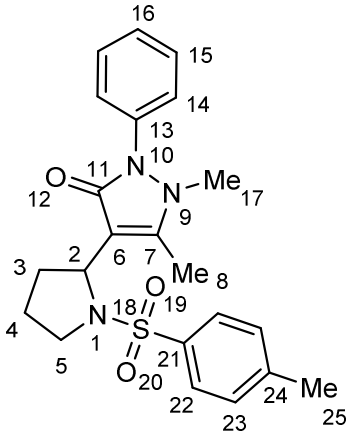
К раствору *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **2** (1,79 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли пиразол-5-он (1,79 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,204 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3х30 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°C).

Метод 2.

Синтез 4-(пирролидин-2-ил)-1,2-дигидропиразол-3-онов 11е,ж.

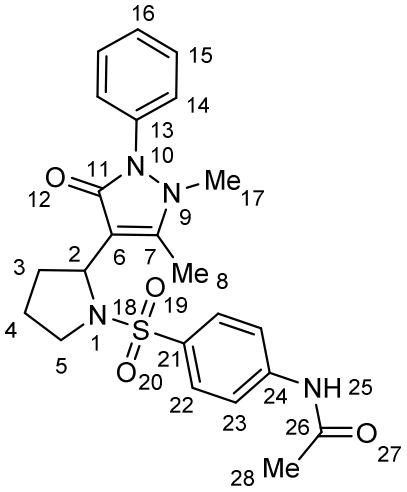
К раствору 1-сульфонил-2-этоксипирролдина **3** (1,79 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли пиразол-5-он (1,79 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,204 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3х30 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°C).

4-(1-Тозилпирролидин-2-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11а).



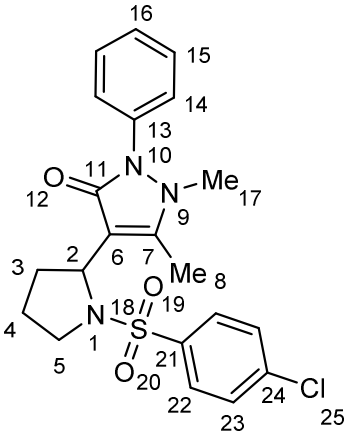
Выход 0.23 г (31%). Т. пл. 142-143°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1156 (SO_2), 1594 (аром.), 1658 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.37-1.48 (м, 1Н, CH_2), 1.87-1.98 (м, 2Н, CH_2), 1.99-2.11 (м, 1Н, CH_2), 2.28 (с, 3Н, CH_3), 2.31 (с, 3Н, CH_3), 2.99 (с, 3Н, CH_3), 4.44- 4.53 (м, 1Н, СН), 7.23 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.28 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.31 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.46 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.60 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.14 (C^8); 21.38 (C^{25}); 25.36 (C^4); 31.41 (C^3); 35.83 (C^{17}); 49.68 (C^5); 54.39 (C^2); 108.48 (C^6); 123.75 (C^{16}); 126.35 (C^{14}); 127.43 (C^{22}); 129.32 (C^{15}); 130.00 (C^{23}); 135.40 (C^{13}); 136.05 (C^{24}); 143.28 (C^{21}); 154.63 (C^7); 163.97 (C^{11}). Найдено, (%): С 64.39; Н 6.26; N 10.42; S 7.93. $C_{22}H_{25}N_3O_3S$. Вычислено, (%): 64.21; Н 6.12; N 10.21; S 7.79. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 412 $[M+H]^+$, 434 $[M+Na]^+$.

***N*-(4-((2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (11б).**



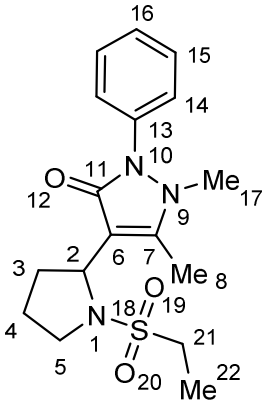
Выход 0.68 г (87%), масло. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1149 (SO_2), 1598 (аром.), 1638 (С=О), 3254 (NH). ЯМР ^{1}Н (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.35-1.47 (м, 1Н, CH_2), 1.85-2.00 (м, 2Н, CH_2), 2.00-2.09 (м, 1Н, CH_2), 2.07 (с, 3Н, CH_3), 2.26 (с, 3Н, CH_3), 2.96 (с, 3Н, CH_3), 3.40-3.52 (м, 2Н, CH_2), 4.43-4.51 (м, 1Н, СН), 7.20 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.26 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.42 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.65 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.74 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц), 10.42 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.05 (C^8); 24.42 (C^4); 25.33 (C^{28}); 31.49 (C^3); 35.57 (C^{17}); 49.73 (C^5); 54.43 (C^2); 108.23 (C^6); 119.04 (C^{23}); 124.18 (C^{16}); 124.54 (C^{14}); 128.55 (C^{22}); 129.34 (C^{15}); 132.59 (C^{21}); 135.21 (C^{13}); 143.6 (C^{24}); 154.24 (C^7); 163.98 (C^{11}); 169.78 (C^{26}). Найдено, (%): С 60.93.17; Н 5.92, N 12.47; S 7.25. $C_{23}H_{26}N_4O_4S$. Вычислено, (%): С 60.78; Н 5.77; N 12.33; S 7.05. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 455 $[M+H]^+$, 477 $[M+Na]^+$.

4-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11в).



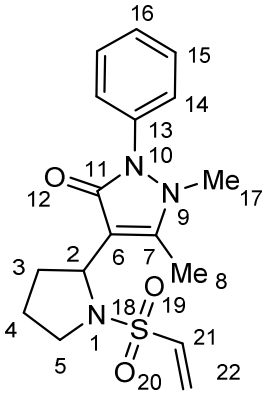
Выход 0.39 г (50%). Т. пл. 155-156°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1593 (аром.), 1656 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.49- 1.60 (м, 1Н, CH_2), 1.95-2.05 (м, 2Н, CH_2), 2.07-2.17 (м, 1Н, CH_2), 2.27 (с, 3Н, CH_3), 3.00 (с, 3Н, CH_3), 3.52-3.64 (м, 2Н, CH_2), 4.51-4.59 (м, 1Н, СН), 7.19 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.9 Гц,), 7.28 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.6 Гц,), 7.45 (т, Н, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.54 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.5 Гц), 7.68 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.08 (C^8); 25.52 (C^4); 31.32 (C^3); 35.74 (C^{17}); 49.76 (C^5); 54.42 (C^2); 107.66 (C^6); 123.86 (C^{16}); 126.49 (C^{14}); 129.21 (C^{22}); 129.37 (C^{23}); 129.61 (C^{15}); 135.27 (C^{13}); 137.89 (C^{24}); 138.31 (C^{21}); 154.64 (C^7); 163.80 (C^{11}). Найдено, (%): С 58.61; Н 5.31, Cl 8.46; N 9.89; S 7.53. $C_{21}H_{22}ClN_3O_3S$. Вычислено, (%): С 58.40; Н 5.13; Cl 8.21; N 9.73; S 7.42. Масс-спектр (MAIDI-TOF) m/z: 455 $[M+Na]^+$.

4-(1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11г).



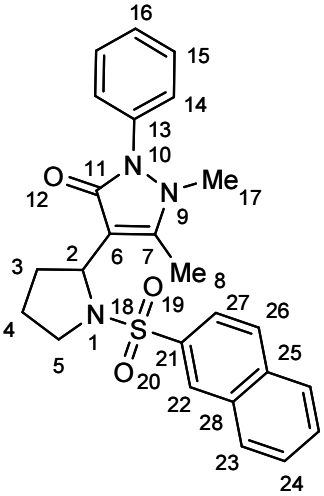
Выход 0.32 г (51%). Т. пл. 160-161°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1593 (аром.), 1653 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.12 (т, 3Н, $^{3}J_{HH}$ 7.3 Гц, CH_3), 1.73-1.85 (м, 1Н, CH_2), 2.02-2.11 (м, 1Н, CH_2), 2.11-2.22 (м, 2Н, CH_2), 2.25 (с, 3Н, CH_3), 2.91 (кв, 2Н, $^{3}J_{HH}$ 7.1 Гц, CH_2), 3.02 (с, 3Н, СН3), 3.34-3.41 (м, 1Н, CH_2), 3.47-3.55 (м, 1Н, CH_2), 4.61-4.69 (м, 1Н, СН), 7.28- 7.34 (м, 3Н, $CH_{аром.}$), 7.44-7.53 (м, 2Н, $CH_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 8.03 (C^{22}); 11.07 (C^8); 25.99 (C^4); 31.48 (C^3); 36.01 (C^{17}); 44.62 (C^{21}); 49.38 (C^2); 54.02 (C^5); 106.68 (C^6); 123.91 (C^{16}); 126.49 (C^{14}); 129.43 (C^{15}); 135.70 (C^{13}); 155.10 (C^7); 164.46 (C^{11}). Найдено, (%): С 58.61; Н 6.82, N 12.22; S 9.31. $C_{17}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, (%): С 58.43; Н 6.63; N 12.02; S 9.17. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 350 $[M+H]^+$, 372 $[M+Na]^+$, 388 $[M+K]^+$.

4-(1-(Винилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11д).



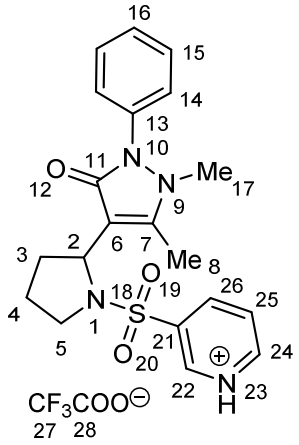
Выход 0.62 г (99%), масло. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1149 (SO_2), 1594 (аром.), 1659 (C=O). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 1.79-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.01-2.25 (м, 2H, CH_2), 2.28-2.38 (м, 1H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.46-3.60 (м, 2H, CH_2), 4.60-4.69 (м, 1H, CH), 5.78 (д, 1H, $^3J_{HH}$ 10 Гц, CH), 6.08 (д, 1H, CH, $^3J_{HH}$ 16.5 Гц), 6.41 (дд, 1H, CH, $^2J_{HH}$ 16.5, $^3J_{HH}$ 9.9 Гц), 7.31- 7.34 (м, 3H, $CH_{арom.}$), 7.45 (т, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 10.95 (C^8); 25.52 (C^4); 31.74 (C^3); 35.02 (C^{17}); 49.12 (C^5); 54.17 (C^2); 108.14 (C^6); 124.99 (C^{16}); 127.60 (C^{14}); 128.30 (C^{22}); 129.33 (C^{15}); 133.93 (C^{21}); 134.09 (C^{13}); 152.59 (C^7); 163.72 (C^{11}). Найдено, (%): C 58.90; H 6.28, N 12.26; S 9.39. $C_{17}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 58.77; H 6.09; N 12.09; S 9.23. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 348 $[M+H]^+$, 370 $[M+Na]^+$.

4-(1-(Нафтален-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)-1,5-диметил--2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11е).



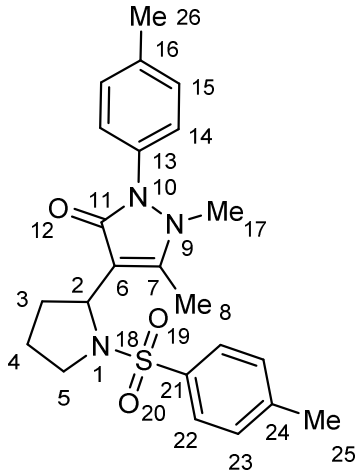
Выход 0.27 г (34%) – по методу 1. Выход 0.36 г (50%) – по методу 2. Т. пл. 126-127°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1154 (SO_2), 1593 (аром.), 1653 (C=O). ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.45-1.55 (м, 1H, CH_2), 1.92-2.03 (м, 2H, CH_2), 2.03-2.14 (м, 1H, CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.88 (с, 3H, CH_3), 4.57-4.64 (м, 1H, CH), 6.97 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.23 (т, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.35 (т, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.62 (т, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.67 (т, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.74 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 6.9 Гц), 7.99 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.2 Гц), 8.02 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц), 8.11 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.35 (с, 1H, $CH_{арom.}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.13 (C^8); 25.53 (C^4); 31.42 (C^3); 35.59 (C^{17}); 49.81 (C^5); 54.49 (C^2); 107.95 (C^6); 123.11 (C^{27}); 123.54 (C^{27}); 123.92 (C^{16}); 126.45 (C^{14}); 127.91 ($C^{22,24}$); 128.25 (C^{23}); 129.15 (C^{15}); 129.56 (C^{26}); 132.13 (C^{28}); 134.70 (C^{21}); 135.20 (C^{13}); 136.63 (C^{25}); 154.40 (C^7); 163.84 (C^{11}). Найдено, (%): C 67.26; H 5.79, N 9.51; S 7.35. $C_{25}H_{25}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 67.09; H 5.63; N 9.39; S 7.16. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 448 $[M+H]^+$, 470 $[M+Na]^+$.

Трифторацетат 3-((2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиридиния (11ж).



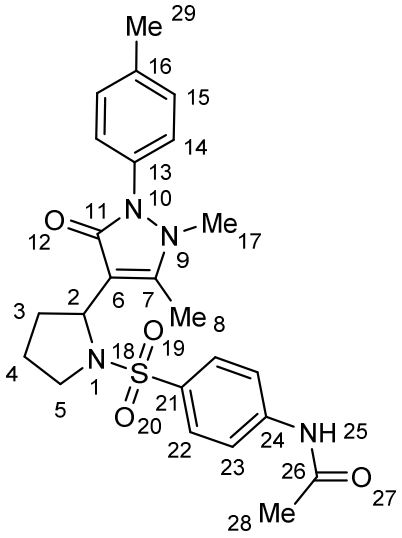
Выход 0.41 г (58%), масло - по методу 1. Выход 0. г (63%) – по методу 2. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$):1165 (SO_2), 1593 (аром.), 1659 (C=O). ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 1.82-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.13-2.25 (м, 2H, CH_2), 2.29-2.36 (м, 1H, CH_2), 2.38 (с, 3H, CH3), 3.10 (с, 3H, CH_3), 3.64-3.74 (м, 1H, CH_2), 3.74-3.84 (м, 1H, CH_2), 4.72-4.79 (м, 1H, CH), 7.16 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.33 (т, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.41-7.48 (м, 2H, $CH_{арom.}$), 8.17-8.25 (м, 1H, $CH_{арom.}$), 8.58 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 5.1, $^4J_{HH}$ 1.5 Гц), 8.84 (д, 1H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 10.68 (C^8); 25.66 (C^4); 31.79 (C^3); 34.84 (C^{17}); 49.80 (C^5); 54.21 (C^2); 106.59(C^6); 124.71 (C^{16}); 124.84 (C^{14}); 126.4 (C^{27}, к, $^1J_{CF}$ 211.6 Гц), 127.75 (C^{25}); 129.27 (C^{15}); 133.33 (C^{13}); 137.42 (C^{22}); 138.07 (C^{21}); 144.98 (C^{26}); 149.61 (C^{24}); 152.20 (C^7); 159.9 (C^{28}, к, $^2J_{CF}$ 39.3 Гц); 162.82 (C^{11}). Найдено, (%): C 51.73; H 4.7; N 4.61; S 6.43. $C_{22}H_{23}F_3N_4O_5S$. Вычислено, (%): C 51.56; H 4.52; N 10.93; S 6.26. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 399 [M-CF_3COO^-].

4-(1-Тозилпирролидин-2-ил)-1,5-диметил-2-(р-толил)-1,2-дигидропиразол-3-он (11з).



Выход 0.53 г (70%). Т. пл. 127-128°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1151 (SO_2), 1598 (аром.), 1637 (C=O). ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.37-1.49 (м, 1H, CH_2), 1.87-2.00 (м, 2H, CH_2), 2.01-2.14 (м, 1H, CH_2), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 6H, CH_3), 2.97 (с, 3H, CH_3), 3.43- 3.50 (м, 2H, CH_2), 4.47-4.52 (м, 1H, CH), 7.11 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.26 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.2 Гц), 7.32 5 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.61 (д, 2H, $CH_{арom.}$, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.15 (C^8); 21.03 (C^{25}); 21.43 (C^{26}); 25.41 (C^4); 31.43 (C^3); 35.71 (C^{17}); 49.71 (C^5); 54.47 (C^2); 108.45 (C^6); 124.01 (C^{15}); 127.48 (C^{22}); 129.79 (C^{14}); 130.03 (C^{23}); 133.02 (C^{16}); 135.85 (C^{13}); 136.22 (C^{24}); 143.25 (C^{21}); 154.06 (C^7); 163.93 (C^{11}). Найдено, (%): C 64.74 H 6.59, N 9.98; S 7.75. $C_{23}H_{27}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 64.92; H 6.40; N 9.87; S 7.53. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z: 426 $[M+H]^+$, 448 $[M+Na]^+$, 464 $[M+K]^+$.

_N_-(4-((2-(1,5-диметил-3-оксо-2-(р-толил)-2,3-дигидро-1_H_-пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (11и).

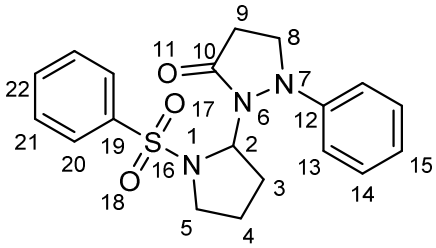


Выход 0.49 г (58%). Т. пл. 256-257°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1510, 1592 (аром.), 1636, 1693 (С=О), 2928, 3047 (NH). ЯМР ^{1}Н (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.36-1.47 (м, 1Н, CH_2), 1.87-2.00 (м, 2Н, CH_2), 2.03-2.07 (м, 1Н, CH_2), 2.08 (с, 3Н, CH_3), 2.27 (с, 3Н, CH_3), 2.33 (с, 3Н, CH_3), 2.98 (с, 3Н, CH_3), 3.42-3.50 (м, 2Н, CH_2), 4.45-4.52 (м, 1Н, СН), 7.10 (д, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.24 (д, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.66 (д, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.8 Гц), 7.72 (д, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 8.9 Гц), 10.26 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.15 (C^{8}); 21.05 (C^{29}); 24.62 (C^{4}); 25.37 (C^{28}); 31.43 (C^{3}); 49.72 (C^{5}); 54.47 (C^{2}); 108.35 (C^{6}); 118.90 (C^{23}); 124.25 (C^{15}); 128.65 (C^{22}); 129.79 (C^{14}); 132.57 (C^{21}); 132.95 (C^{16}); 135.96 (C^{13}); 143.48 (C^{24}); 153.87 (C^{7}); 163.94 (C^{11}); 169.42 (C^{26}). Найдено, (%): С 61.73; Н 6.26, N 11.78; S 6.99. $C_{24}H_{28}N_4O_4S$. Вычислено, (%): С 61.52; Н 6.02; N 11.96; S 6.84. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z: 469 $[M+H]^+$, 491 $[M+Na]^+$, 507 $[M+K]^+$.

Синтез 2-(пирролидин-2-ил)пиразолидин-3-онов 12а-к.

К раствору _N_-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **2** (1,79 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли 5-метил-1-фенилпиразолидин-3-он (0,315 г, 1,79 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,204 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3х30 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°С).

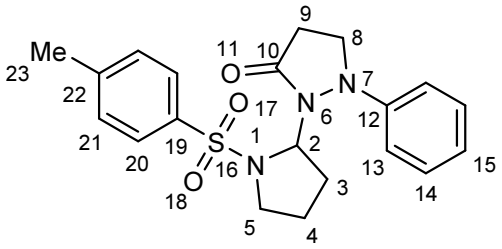
2-(1-(Фенилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12а).



Выход 0.49 г (74%). Т. пл. 126-127°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1164 (SO_2), 1597 (аром.), 1709 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.31-1.47 (м, 1Н, CH_2), 1.58-1.71 (м, 2Н, CH_2), 1.71-1.87 (м, 1Н, CH_2), 2.28-2.44 (м, 2Н, CH_2), 3.06-3.15 (м, 1Н, CH_2), 3.19-3.28 (м, 1Н, CH_2), 3.68-3.80 (м, 2Н, CH_2), 5.67-5.77 (м, 1Н, СН), 7.05 (т, 1Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.18 (д, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.30 (т, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.9 Гц), 7.67 (т, 2Н, $CH_{арom.}$, $^{3}J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.74 (т, 1Н,

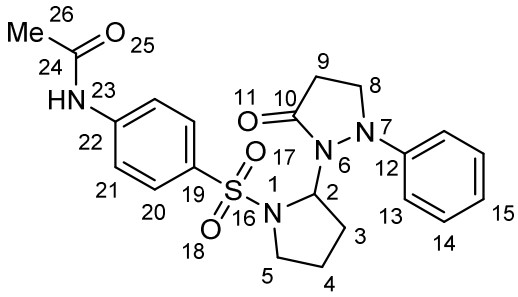
$CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.89 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.41 (C^4); 29.42 (C^3); 30.75 (C^9); 49.41 (C^8); 58.07 (C^5); 69.58 (C^2); 119.37 (C^{13}); 123.88 (C^{15}); 127.65 (C^{21}); 129.36 (C^{20}); 130.02 (C^{22}); 133.77 (C^{14}); 137.68 (C^{19}); 152.63 (C^{12}); 176.61 (C^{10}). Найдено, (%): C 64.59; H 5.91; N 11.52; S 8.86. $C_{19}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 61.44; H 5.70; N 11.31; S 8.63. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z: 394 $[M+Na]^+$, 410 $[M+K]^+$.

2-(1-Тозилпирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12б).



Выход 0.66 г (96%). Т. пл. 144-145°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1162 (SO_2), 1596 (аром.), 1725 (C=O). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.31-1.41 (м, 1H, CH_2), 1.58-1.67 (м, 2H, CH_2), 1.71-1.80 (м, 1H, CH_2), 2.28-2.38 (м, 2H, CH_2), 2.40 (с, 3H, CH_3), 3.01- 3.10 (м, 1H, CH_2), 3.16-3.26 (м, 1H, CH_2), 3.70-3.78 (м, 2H, CH_2), 5.65-5.71 (м, 1H, CH), 7.04 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.16 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.30 (т, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.46 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.75 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.2Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 21.48 (C^{23}); 23.38 (C^4); 29.41 (C^3); 30.74 (C^9); 49.20 (C^8); 58.08 (C^5); 69.53 (C^2); 119.34 (C^{13}); 123.19 (C^{15}); 127.67 (C^{21}); 129.35 (C^{14}); 130.42 (C^{14}); 134.67 (C^{22}); 144.25 (C^{19}); 152.53 (C^{12}); 176.70 (C^{10}). Найдено, (%): C 62.56; H 6.19; N 10.79; S 8.52. $C_{20}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 62.32; H 6.01; N 10.90; S 8.32. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 408 $[M+Na]^+$.

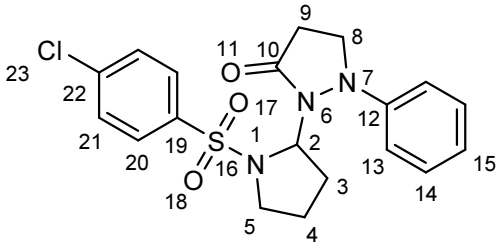
***N*-(4-((2-(5-оксо-2-фенилпиразолидин-1-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (12в).**



Выход 0.73 г (95%). Т. пл. 86-87°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1159 (SO_2), 1592 (аром.), 1695 (C=O), 2988, 3058 (NH). ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.30-1.41 (м, 1H, CH_2), 1.56-1.70 (м, 2H, CH_2), 1.72-1.82 (м, 1H, CH_2), 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.30-2.43 (м, 2H, CH_2), 3.04-3.10 (м, 1H, CH_2), 3.18-3.24 (м, 1H, CH_2), 3.69-3.79 (м, 2H, CH_2), 5.65-5.73 (м, 1H, CH), 7.04 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 6.8 Гц), 7.17 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.29 (т, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.80 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.85 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 10.51 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.42 (C^4); 24.53 (C^{26}); 29.44 (C^3); 30.75 (C^9); 49.18 (C^8); 58.07 (C^5); 69.62 (C^2); 117.64 (C^{13}); 119.30 (C^{21}); 123.84 (C^{15}); 128.83 (C^{20}); 129.32 (C^{14}); 131.15 (C^{19}); 144.09 (C^{22}); 152.60

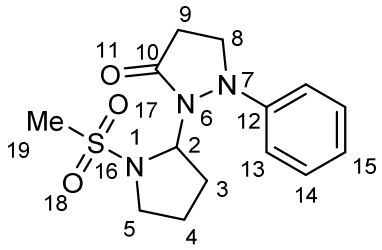
(C^{12}); 169.72 (C^{24}); 176.62 (C^{10}). Найдено, (%): C 58.69; H 5.83; N 13.27; S, 7.61. $C_{21}H_{24}N_4O_4S$. Вычислено, (%): C, 58.86; H, 5.65; N, 13.08; S, 7.48. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 451 $[M+Na]^+$.

2-(1-((4-Хлорфенил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12г).



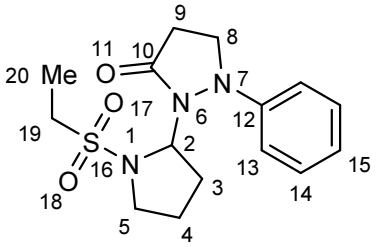
Выход 0.33 г (45%). Т. пл. 168°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1162 (SO_2), 1595 (аром.), 1731 (C=O). ЯМР ^{1}H (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.34-1.48 (м, 1H, CH_2), 1.60-1.83 (м, 3H, CH_2), 2.28-2.44 (м, 2H, CH_2), 3.03-3.12 (м, 1H, CH_2), 3.19-3.28 (м, 1H, CH_2), 3.71-3.77 (м, 2H, CH_2), 5.63-5.70 (м, 1H, CH), 7.05 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 7.15 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.29 (т, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.73 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.2 Гц), 7.87 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.33 (C^4); 29.34 (C^3); 30.64 (C^9); 49.24 (C^8); 58.04 (C^5); 69.52 (C^2); 119.34 (C^{13}); 123.99 (C^{15}); 129.37 (C^{20}); 129.52 (C^{21}), 130.13 (C^{14}); 136.36 (C^{22}); 138.79 (C^{19}); 152.44 (C^{12}); 176.75 (C^{10}). Найдено, (%): C 56.34; H 4.76; Cl 8.93; N 10.52; S 7.73. $C_{19}H_{20}ClN_3O_3S$. Вычислено, (%): C 56.22; H 4.97; Cl 8.73; N 10.35; S 7.90. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 428 $[M+Na]^+$.

2-(1-(Метилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12д).



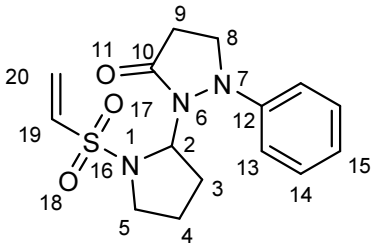
Выход 0.47 г (85%). Т. пл. 143-144°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1150 (SO_2), 1593 (аром.), 1724 (C=O). ЯМР ^{1}H (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.69-1.82 (м, 2H, CH_2), 1.86-1.94 (м, 1H, CH_2), 2.02-2.12 (м, 1H, CH_2), 2.30-2.37 (м, 2H, CH_2), 2.97 (с, 3H, CH_3), 3.05- 3.12 (м, 1H, CH_2), 3.17-3.14 (м, 1H, CH_2), 3.73-3.81 (м, 2H, CH_2), 5.89-5.94 (м, 1H, CH), 7.04 (т, 1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.19 (д, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.31 (т, 2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Hz, Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.87 (C^4); 29.48 (C^3); 31.27 (C^9); 36.00 (C^{19}); 48.63 (C^8); 58.03 (C^5); 69.91 (C^2); 119.33 (C^{13}); 123.73 (C^{15}); 129.28 (C^{14}); 152.63 (C^{12}); 176.19 (C^{10}). Найдено, (%): C 54.50; H 6.39; N 13.76; S 10.56. $C_{14}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, (%): C 54.35; H 6.19; N 13.58; S 10.36. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 332 $[M+Na]^+$.

2-(1-(Этилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12е).



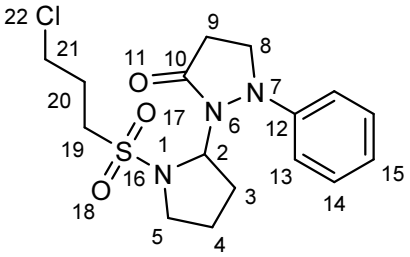
Выход 0.36 г (63%). Т. пл. 120-121°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1143 (SO_2), 1593 (аром.), 1719 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 1.36 (т, 3Н, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 1.69-1.76 (м, 1Н, CH_2), 1.82-1.91 (м, 1Н, CH_2), 1.96-2.07 (м, 2Н, CH_2), 2.36-2.46 (м, 1Н, CH_2), 2.51-2.61 (м, 1Н, CH_2), 3.11 (кв, 2Н, CH_2, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 3.29-3.38 (м, 1Н, CH_2), 3.43-3.50 (м, 1Н, CH_2), 3.63-3.70 (м, 1Н, CH_2), 3.95-4.04 (м, 1Н, CH_2), 5.99-6.07 (м, 1Н, СН), 7.09 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.16 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.16 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, $CDCl_3$ δ, м.д.): 7.86 (C^{20}); 23.51 (C^4); 29.43 (C^3); 31.09 (C^9); 45.00 (C^{19}); 48.69 (C^8); 57.99 (C^5); 69.27 (C^2); 119.37 (C^{13}); 124.19 (C^{15}); 129.17 (C^{14}); 152.24 (C^{12}); 177.27 (C^{10}). Найдено, (%): С 55.95; Н 6.73; N 12.85; S 9.78. $C_{15}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, (%): С 55.71; Н 6.55; N 12.99; S 9.91. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 324 $[M+H]^+$, 346 $[M+Na]^+$.

2-(1-(Винилсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12ж).



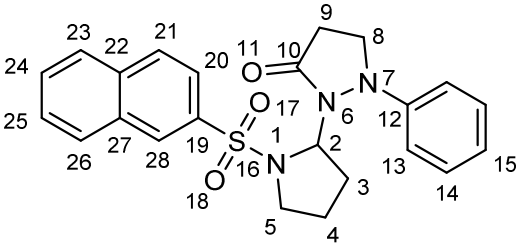
Выход 0.35 г (62%). Т. пл. 104-105°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1150 (SO_2), 1595 (аром.), 1734 (С=О). ЯМР ^{1}Н (600 МГц, ДМСО-d_6 δ, м.д.): 1.62-1.69 (м, 1Н, CH_2), 1.72-1.79 (м, 1Н, CH_2), 1.84-1.91 (м, 1Н, CH_2), 1.94-2.03 (м, 1Н, CH_2), 2.34 (т, 2Н, CH_2, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.09 (т, 2Н, CH_2, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц), 3.78 (т, 2Н, CH_2, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 5.76-5.83 (м, 1Н, СН), 6.12-6.20 (м, 2Н, CH_2), 6.87-6.94 (м, 1Н, СН), 7.05 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 7.20 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.31 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-d_6 δ, м.д.): 23.87 (C^4); 29.41 (C^3); 31.17 (C^9); 48.73 (C^8); 58.08 (C^5); 69.90 (C^2); 119.35 (C^{13}); 123.78 (C^{15}); 129.18 (C^{20}); 129.29 (C^{14}); 133.21 (C^{19}); 152.60 (C^{12}); 176.21 (C^{10}). Найдено, (%): С 56.25; Н, 5.77; N 13.29; S 9.79. $C_{15}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, (%): С 56.06; Н 5.96; N 13.07; S 9.98. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z: 344 $[M+Na]^+$.

2-(1-((3-Хлорпропил)сульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12з).



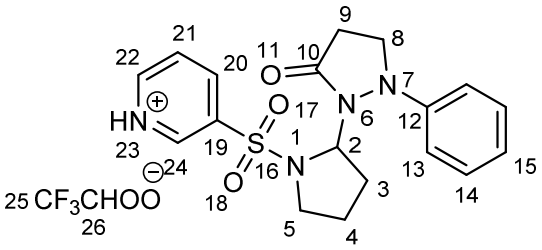
Выход 0.41 г (62%). Т. пл. 108°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1146 (SO_2), 1595 (аром.), 1721 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.68-1.80 (м, 2Н, CH_2), 1.81-1.94 (м, 1Н, CH_2), 2.03-2.19 (м, 3Н, CH_2), 2.29-2.42 (м, 2Н, CH_2), 3.08-3.19 (м, 1Н, CH_2), 3.22-3.36 (м, 4Н, CH_2), 3.72-3.84 (м, 4Н, CH_2), 5.91-5.99 (м, 1Н, СН), 7.06 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.18 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.31 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.83 (C^4); 26.83 (C^{20}); 29.43 (C^3); 31.22 (C^9); 43.85 (C^{21}); 46.94 (C^{19}); 48.69 (C^8); 57.99 (C^5); 69.73 (C^2); 119.33 (C^{13}); 123.88 (C^{15}); 129.36 (C^{14}); 152.62 (C^{12}); 176.28 (C^{10}). Найдено, (%): С 51.81; Н 5.78; Cl 9.71; N 11.03; S 8.84. $C_{16}H_{22}ClN_3O_3S$. Вычислено, (%): С 51.68; Н 5.96; Cl 9.53; N 11.30; S 8.62. Масс-спектр (MALDI-TOF) m/z: 394 $[M+Na]^+$.

2-(1-(Нафтален-2-илсульфонил)пирролидин-2-ил)-1-фенилпиразолидин-3-он (12и).



Выход 0.55 г (73%). Т. пл. 153°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1157 (SO_2), 1531 (аром.), 1718 (С=О). ЯМР ^{1}Н (400 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.28-1.40 (м, 1Н, CH_2), 1.56-1.67 (м, 2Н, CH_2), 1.70-1.80 (м, 1Н, CH_2), 2.25-2.43 (м, 2Н, CH_2), 3.07-3.18 (м, 1Н, CH_2), 3.21-3.31 (м, 1Н, CH_2), 3.70-3.77 (м, 2Н, CH_2), 5.75-5.80 (м, 1Н, СН), 7.04 (т, 1Н, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 7.15 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц), 7.28 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.66-7.75 (м, 2Н, $CH_{аром.}$), 7.89 (д, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.06 (д, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 8.17 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц), 8.49 (с, 1Н, $CH_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.39 (C^4); 29.37 (C^3); 30.69 (C^9); 49.27 (C^8); 58.02 (C^5); 69.62 (C^2); 119.31 (C^{13}); 122.92 (C^{15}); 123.95 (C^{20}); 128.29 (C^{24}); 128.35 (C^{25}); 128.88 (C^{28}); 129.34 (C^{23}); 129.55 (C^{26}); 129.77 (C^{21}); 130.12 (C^{14}); 132.19 (C^{27}); 134.76 (C^{22}); 134.95 (C^{19}); 152.76 (C^{12}); 176.74 (C^{10}). Найдено, %: С 65.69; Н 5.43; N 9.78; S 7.79. $C_{23}H_{23}N_3O_3S$. Вычислено, %: С, 65.54; Н, 5.50; N, 9.97; S, 7.61. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 444 $[M+Na]^+$.

Трифторацетат 3-((2-(5-оксо-2-фенилпиразолидин-1-ил)пирролидин-1-ил)сульфонил)пиридиния (12к).

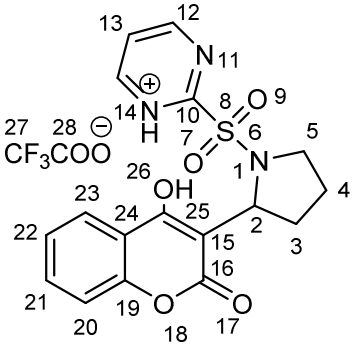


Выход 0.38 г (57%). Т. пл. 153-154°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1170 (SO_2), 1597 (аром.), 1718 (С=О). ЯМР ^{1}Н (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.28-1.44 (м, 1Н, CH_2), 1.56-1.68 (м, 1Н, CH_2), 1.72-1.83 (м, 2Н, CH_2), 2.25-2.43 (м, 2Н, CH_2), 3.07-3.18 (м, 1Н, CH_2), 3.21-3.31 (м, 1Н, CH_2), 3.70-3.77 (м, 2Н, CH_2), 5.75-5.80 (м, 1Н, СН), 7.04 (т, 1Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{НН}$ 7.2 Гц), 7.15 (д, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{НН}$ 7.8 Гц), 7.28 (т, 2Н, $CH_{аром.}$, $^3J_{НН}$ 7.7 Гц), 7.66-7.75 (м, 1Н, $CH_{аром.}$), 8.22-8.31 (м, 1Н, $CH_{аром.}$), 8.87-8.93 (м, 1Н, $CH_{аром.}$), 9.02-9.05 (м, 1Н, $CH_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}С (100 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 23.30 (C^4); 29.36 (C^3); 30.63 (C^9); 49.29 (C^8); 58.02 (C^5); 69.53 (C^2); 119.36 (C^{13}); 123.95 (C^{15}); 125.06 (C^{21}); 129.36 (C^{14}); 134.20 (C^{19}); 135.72 (C^{20}); 148.01 (C^{24}); 152.56 (C^{12}); 154.26 (C^{22}); 176.71 (C^{10}). Найдено, (%): С 49.51; Н 4.52; N 11.63; S 6.5. $C_{20}H_{21}F_3N_4O_5S$. Вычислено, (%): С 49.38; Н 4.35; N 11.52; S 6.59. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 398 $[M-CF_3COO^-+Na]^+$.

Синтез солей 2-[2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил]пиримидиния 14а-в.

К раствору 0.43 г (1.8 ммоль) *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина **4** в 30 мл бензола добавляли 1.8 ммоль фенола и 0.14 мл (1.8 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали 10 мл диэтилового эфира, и перекристаллизовывали из этанола. Полученный белый порошок сушили при пониженном давлении.

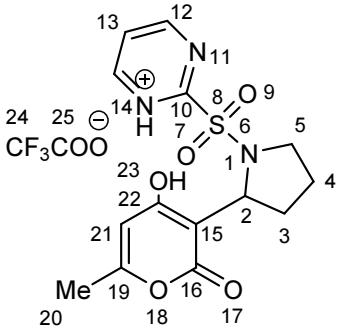
Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2*Н*-хромен-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидиния (14а).



Выход 0.20 г (27%). Т. пл. 117-118°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1597 (аром.), 1619 (С=О), 2963 (NH). ЯМР ^{1}Н (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.80–1.99 (м, 1Н, СН); 2.23–2.37 (м, 3Н, СН, CH_2); 3.64–3.75 (м, 1Н), 3.83–3.93 (м, 1Н, CH_2); 5.26–5.36 (1Н, м, СН); 6.64 (1Н, т, $^3J_{НН}$ 4.9 Гц, $CH_{пиримидин}$); 7.29–7.38 (м, 2Н, $CH_{аром}$); 7.59 (д, 1Н, $^3J_{НН}$ 7.0 Гц, $CH_{аром}$); 7.95 (д, 1Н, $^3J_{НН}$ 8.0 Гц, $CH_{аром}$); 8.38 (2Н, д, $^3J_{НН}$ 4.9 Гц, $CH_{пиримидин}$). Спектр ЯМР ^{13}С (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.93 (C^4); 30.62 (C^3); 48.49 (C^2); 53.92 (C^5); 100.00 (C^{15}); 105.66 (C^{15}); 109.72 (C^{20}); 116.46 (C^{23});

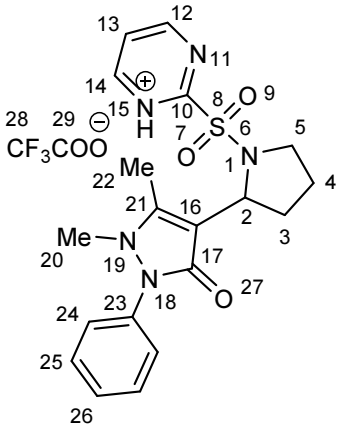
117.35 (C^{24}); 124.01 (C^{13}); 124.19 (C^{22}); 132.41 (C^{21}); 152.80 (C^{19}); 158.03 ($C^{12,14}$); 158.23 (C^{28}, уш. с.); 161.42 (C^{25}); 163.49 (C^{16}). Найдено, (%): C 46.99; H 3.53; N 8.79; S 6.71. $C_{19}H_{16}F_3N_3O_7S$. Вычислено, (%): C 46.82; H 3.31; N 8.62; S 6.58. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 420 $[M\text{-}CF_3COO^-+Na]^+$.

Трифторацетат 2-[2-(4-гидрокси-6-метил2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)пирролидин-1-ил]пиримидиния (14б).



Выход 0.30 г (42%). Т. пл. 126°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1575 (аром.), 1615 (C=O), 2926, 2996, 3035 (NH), (OH). ЯМР ^{1}H (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.85–1.89 (м, 2H, м, CH_2); 2.01–2.02 (м, 1H, м, CH_2); 2.11 (с, 3H, CH_3); 2.16–2.26 (м, 1H, CH_2); 3.59–3.72 (м, 2H, CH_2); 5.11–5.17 (м, 1H, м, CH); 5.94 (с, 1H, с, $CH_{пиран}$); 6.63 (т, 1H, $^3J_{HH}$ 4.9, $CH_{пиримидин}$); 8.35 (д, 2H, $^3J_{HH}$ 4.9, $CH_{пиримидин}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 19.65 (C^{20}); 24.74 (C^4); 32.22 (C^3); 48.28 (C^2); 53.78 (C^5); 100.71 (C^{21}); 109.30 (C^{15}); 128.77 (C^{13}); 157.08 (C^{12}); 157.60 (C^{25}, уш. с.); 158.98 (C^{14}); 160.91 (C^{19}); 163.49 (C^{22}); 165.87 (C^{16}). Найдено, (%):C 42.71; H 3.67; N 9.09; S 7.28. $C_{16}H_{16}F_3N_3O_7S$. Вычислено, (%): C 42.58; H 3.57; N 9.31; S 7.10. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 384 $[M\text{-}CF_3COO^-+Na]^+$.

Трифторацетат 2-[2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-4-ил)пирролидин-1-ил]-пиримидиния (14в).



Выход 0.48 г (60%). Т. пл. 110°C. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1584 (аром.), 1649 (C=O), 2955, 2982, 3053 (NH), (OH). ЯМР ^{1}H (600 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 1.86–1.97 (м, 1H,), 2.06–2.13 (м, 1H, CH_2); 2.13–2.28 (м, 2H, 3-CH_2); 2.21 (с, 3H, CH_3); 2.97 (с, 3H, NCH_3); 3.61–3.74 (2H, м, CH_2); 4.92– 5.00 (м, 1H, CH); 6.61 (т, 1H, $^3J_{HH}$ 4.8, $CH_{пиримидин}$); 7.26 (т, 1H, $^3J_{HH}$ 7.4, H); 7.31 (д, 2H, $^3J_{HH}$ 7.6, H); 7.45 (т, 2H, $^3J_{HH}$ 7.6, H); 8.35 (д, 2H, J = 4.8, $CH_{пиримидин}$). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 11.09 (C^{22}); 24.50 (C^4); 32.07 (C^3); 36.34 (C^{20}); 48.19 (C^2); 52.99 (C^5); 109.43 (C^{16}); 116.01 (к, $^1J_{CF}$ 290.9 Гц); 123.50 (C^{26}); 126.20 (C^{24}); 129.38 (C^{25}); 129.35 (C^{13}); 129.58 (C^{10}); 135.78 (C^{23}); 154.90 (C^{21}); 158.01 (C^{29}, уш. с.); 158.63 (C^{12}); 158.75 (C^{14}); 164.52 (C^{17}). Найдено, (%):C 49.27; H 4.43; N 13.81; S 6.40. $C_{21}H_{22}F_3N_5O_5S$. Вычислено, (%): C 49.12; H 4.32; N 13.64; S 6.24. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 446 $[M\text{-}CF_3COO^-+Na]^+$.

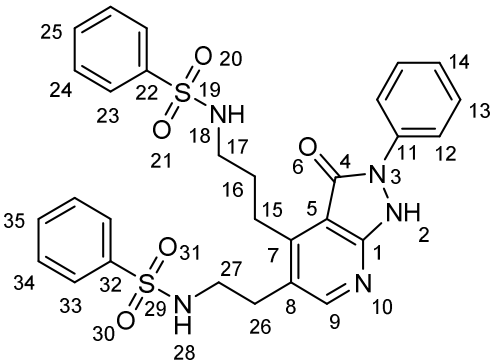
Синтез 2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридинов 16а,б,г,д,е,з.

К раствору *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **2** (1,4 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли пиразол-5-он (1,4 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,17 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали этиловым спиртом и диэтиловым эфиром (3х30 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°С).

Синтез 2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридина 16и.

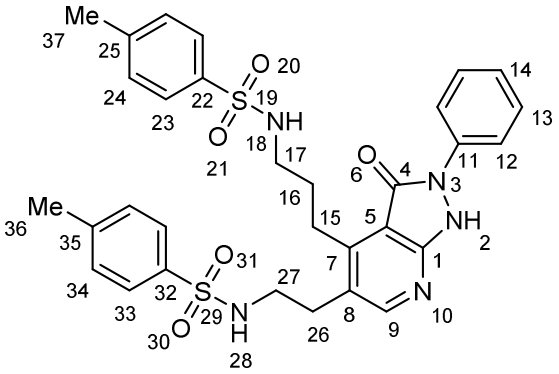
К раствору 1-(нафтален-1-илсульфонил)-2-этоксипирролидина **3а** (1.4 ммоль) в сухом бензоле (30 мл) добавляли пиразол-5-он (1.4 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0.17 г, 1.4 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали этиловым спиртом и диэтиловым эфиром (3х30 мл) и сушили в вакууме (10 торр, 10 ч, 20°С).

***N*-(2-(3-оксо-2-фенил-4-(3-(фенилсульфонамидо)пропил)-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)этил)бензолсульфониламид (16а).**



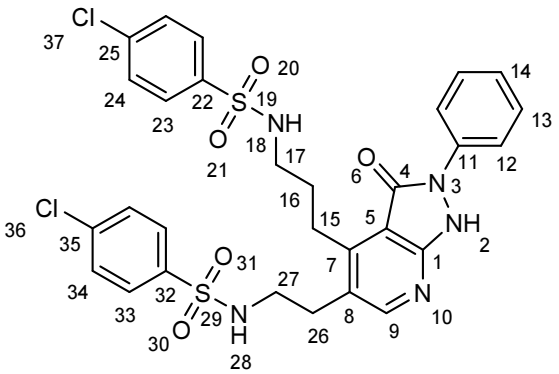
Выход 0.3 г (67%). Т. пл. 236°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1661 (С=О), 2879, 2929, 2967, 3063, 3141 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.54-1.71 (м, 2Н, CH_2), 2.60-2.74 (м, 2Н, CH_2), 2.74-2.88 (м, 2Н, CH_2), 2.88-2.94 (м, 2Н, CH_2), 2.94-2.98 (м, 2Н, CH_2), 7.23 (т, 1Н, СН $_{аром}$, $^3J_{НН}$ 7.4 Гц), 7.48 (т, 2Н, СН $_{аром}$, $^3J_{НН}$ 7.8 Гц), 7.50-7.56 (м, 5Н, СН$_{аром}$), 7.58 (т, 1Н, NH, $^3J_{НН}$ 7.4 Гц), 7.63 (т, 1Н, NH, $^3J_{НН}$ 7.4 Гц), 7.69-7.74 (м, 3Н, СН$_{аром}$), 7.76 (д, 2Н, СН$_{аром}$, $^3J_{НН}$ 7.5 Гц), 7.94-8.02 (уш. с, 2Н, СН $_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.29 (С^{15}); 28.74 (С^{26}); 30.27 (С^{16}); 42.88 (С^{17}); 44.12 (С^{27}); 119.77 (С^{12}); 125.24 (С^{14}); 126.79 (С^{33}); 126.93 (С^{23}); 129.36 (С^{13}); 129.61 (С^{34,24}); 132.69 (С^{25}); 132.79 (С^{35}); 140.87 (С^{22}); 140.98 (С^{32}) 159.42 (С^4). Найдено, (%): С 58.96; Н 5.03; N 11.98; S 10.98. $C_{29}H_{29}N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 58.87; Н 4.94; N 11.84; S 10.84. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 615 $[M+Na]^+$.

4-метил-*N*-(3-(5-(2-((4-метилфенил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)бензолсульфониламид (16б).



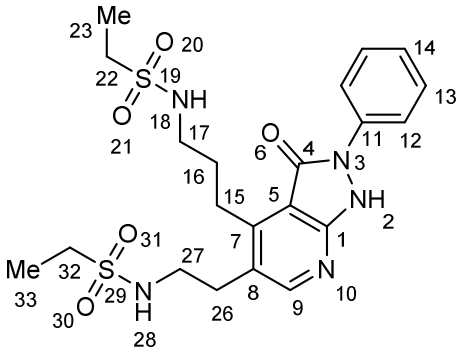
Выход 0.19 г (42%). Т. пл. 268°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1596 (аром.), 1660 (С=О), 2878, 2927, 2967, 3036, 3141 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.53-1.62 (м, 2Н, $C^{16}H_2$), 2.28 (с, 3Н, $C^{37}H_3$), 2.33 (с, 3Н, $C^{36}H_3$), 2.60-2.67 (м, 2Н, $C^{26}H_2$), 2.75-2.82 (м, 2Н, $C^{17}H_2$), 2.86-2.91 (м, 2Н, $C^{15}H_2$), 2.91-2.99 (м, 2Н, $C^{27}H_2$), 7.23 (т, 1Н, $C^{14}H_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.4 Гц), 7.27 (д, 2Н, $C^{24}H_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.30 (д, 2Н, $C^{34}H_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.48 (т, 2Н, $C^{13}H_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.50-7.54 (уш. с., 1Н, NH); 7.56 (д, 2Н, $C^{23}H_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.63 (м, 3Н, $C^{33}H_{аром}$, NH), 7.95-8.03 (уш. с, 2Н, $C^{12}H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 21.39 ($C^{36,37}$); 24.26 (C^{15}); 28.61 (C^{26}); 30.23 (C^{16}); 42.86 (C^{17}); 44.02 (C^{27}); 119.63 (C^{12}); 125.15 (C^{14}); 126.81 (C^{33}); 126.98 (C^{23}); 129.33 (C^{13}); 129.94 (C^{34}); 130.01 (C^{24}); 138.01 (C^{32}); 138.05 (C^{22}); 142.93 (C^{35}); 142.98 (C^{25}); 159.38 (C^{4}). Найдено, (%): С 60.15; Н 5.45; N 11.39; S 10.42. $C_{31}H_{33}N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 60.08; Н 5.37; N 11.30; S 10.35. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 642 $[M+Na]^+$.

4-хлор-*N*-(3-(5-(2-((4-хлорфенил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)бензолсульфониламид (16г).



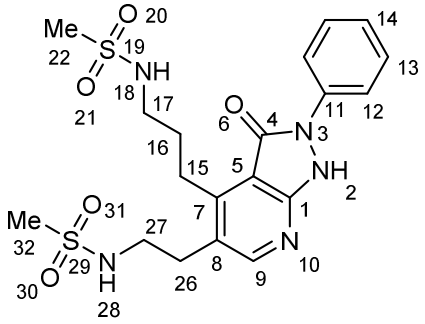
Выход 0.17 г (35%). Т. пл. 267°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1593 (аром.), 1660 (С=О), 2879, 2928, 2965, 3094, 3140 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.56-1.66 (м, 2Н, CH_2), 2.62-2.71 (м, 2Н, CH_2), 2.80-2.87 (м, 2Н, CH_2), 2.89-2.96 (м, 2Н, CH_2), 2.96-3.05 (м, 2Н, CH_2), 7.23 (т, 1Н, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 6.8 Гц), 7.48 (т, 2Н, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.64-7.51 (м, 4Н, $CH_{аром}$), 7.69 (д, 2Н, $CH_{аром}$, $^{3}J_{HH}$ 8.5 Гц), 7.73-7.79 (м, 3Н, $CH_{аром}$, NH), 7.82-7.87 (м, 1Н, NH), 7.92-8.02 (уш. с, 2Н, $CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.32 (C^{15}); 28.69 (C^{26}); 30.27 (C^{16}); 42.91 (C^{17}); 44.05 (C^{27}); 119.75 (C^{12}); 128.70 (C^{33}); 128.91 (C^{23}); 129.33 (C^{13}); 129.70 (C^{34}); 129.76 (C^{24}); 137.64 (C^{25}); 137.69(C^{35}); 139.77 (C^{22}); 139.83 (C^{32}); 159.33 (C^{4}). Найдено, (%): С 52.69; Н 4.19; N 10.60; Cl 10.85; S 9.82. $C_{29}H_{27}Cl_2N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 52.73; Н 4.12; N 10.66; Cl 10.73; S 9.71. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 683 $[M+Na]^+$.

***N*-(3-(5-(2-(этилсульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)этансульфониламид (16д).**



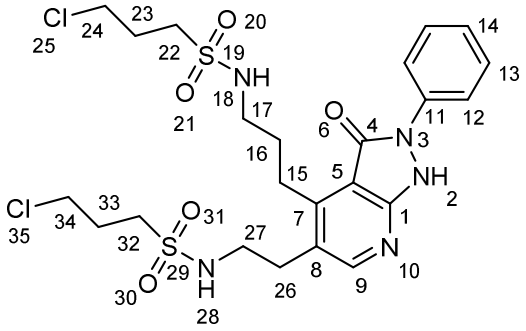
Выход 0.24 г (65%). Т. пл. 199-200°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1597 (аром.), 1658 (С=О), 2881, 2927, 2971, 3114 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.11-1.23 (м, 6Н, CH_3), 1.74-1.85 (м, 2Н, CH_2), 2.77-2.90 (м, 2Н, CH_2), 2.96-3.03 (м, 4Н, CH_2), 3.03-3.09 (м, 2Н, CH_2), 3.09-3.22 (м, 4Н, CH_2), 7.08-7.12 (м, 1Н, NH); 7.13-7.17 (м, 1Н, NH); 7.22 (т, 1Н, СН $_{аром}$, $^{3}J_{НН}$ 6.9 Гц) 7.47 (т, 2Н, $^{3}J_{НН}$ 7.5 Гц), 7.93-8.05 (уш. с, 2Н, $CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 8.57 ($C^{23,33}$); 24.60 (C^{15}); 29.47 (C^{26}); 31.14 (C^{16}); 42.76 (C^{17}); 43.95 (C^{27}); 45.86 ($C^{22,32}$); 119.74 (C^{12}); 125.29 (C^{14}); 129.34 (C^{13}); 159.55 (C^{4}). Найдено, (%): С 50.98; Н 5.99; N 14.23; S 13.05. $C_{21}H_{29}N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 50.89; Н 5.90; N 14.13; S 12.94. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 518 $[M+Na]^+$.

***N*-(3-(5-(2-(метилсульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)метансульфониламид (16е).**



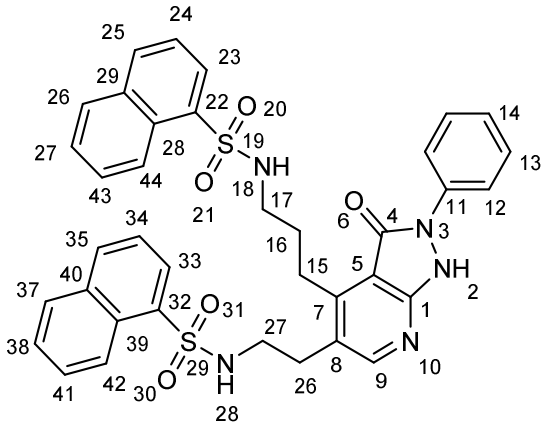
Выход 0.18 г (51%). Т. пл. 154-155°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1594 (аром.), 1657 (С=О), 2876, 2931, 3017 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.78-1.83 (м, 2Н, CH_2), 2.81-2.87 (м, 2Н, CH_2), 2.89 (с, 3Н, CH_3), 2.90 (с, 3Н, CH_3), 3.04-3.10 (м, 2Н, CH_2), 3.11-3.15 (м, 2Н, CH_2), 3.15-3.20 (м, 2Н, CH_2), 7.03-7.07 (м, 1Н, NH), 7.10-7.13 (м, 1Н, NH), 7.22 (т, 1Н, $CH_{аром}$, $^{3}J_{НН}$ 7.1 Гц), 7.42-2.51 (м, 2Н, СН $_{аром}$), 7.84-7.91 (уш. с, 0.7Н, $CH_{аром}$); 7.93-8.03 (уш. с, 1.3Н, $CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.66 (C^{15}); 29.31 (C^{26}); 30.89 (C^{16}); 42.74 ($C^{22,32}$); 42.96 (C^{17}); 44.12 (C^{27}); 119.74 (C^{12}); 125.15 (C^{14}); 129.35 (C^{13}); 159.54 (C^{4}). Найдено, (%): С 48.81; Н 5.39; N 14.98; N 14.86; S 13.71. $C_{19}H_{25}N_5O_5S_2$. Вычислено, (%):С 48.96; Н 5.45; N 14.98; S 13.85. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 490 $[M+Na]^+$, 506 $[M+K]^+$.

3-хлор-*N*-(3-(5-(2-((3-хлорпропил)сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)пропан-1-сульфониламид (16з).



Выход 0.07 г (17%). Т. пл. 199°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1595 (аром.), 1657 (С=О), 2870, 2928 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.78-1.86 (м, 2Н, CH_2), 2.01-2.21 (м, 4Н, CH_2), 2.78-2.80 (м, 2Н, CH_2), 2.99-3.09 (м, 2Н, CH_2), 3.09-3.23 (м, 8Н, CH_2), 3.67-3.80 (м, 4Н, CH_2), 7.19-7.23 (м, 1Н, NH), 7.23-7.28 (м, 1Н, NH), 7.28-7.33 (м, 1Н, CH $_{аром}$), 7.43-7.51 (м, 2Н, CH $_{аром}$); 7.90-8.06 (уш.с, 2Н, CH$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.60 (C^{15}); 27.32 (C^{23,33}); 29.33 (C^{26}); 31.14 (C^{16}); 42.77 (C^{17}); 43.85 (C^{34,24}); 43.97 (C^{27}); 48.92 (C^{22,32}); 119.76 (C^{12}); 125.14 (C^{14}); 129.35 (C^{13}); 159.45 (C^{4}). Найдено, (%): С 46.72; Н 11.99; N 11.97; S 10.98.$C_{23}H_{31}Cl_2N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 46.62; Н 11.82; N 11.82; S 10.82. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 615 [M+Na]$^{+}$.

***N*-(3-(5-(2-(нафтален-1-сульфонамидо)этил)-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)пропил)нафтален-1-сульфониламид (16и).**



Выход 0.17 г (35%). Т. пл. 260°С. ИК-спектр (KBr, ν/см$^{-1}$): 1662 (С=О), 2872, 2930, 2971, 3056, 3114 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-$д_6$, δ, м. д.): 1.48-1.63 (м, 2Н, CH_2), 2.55-2.65 (м, 2Н, CH_2), 2.75-2.92 (м, 4Н, CH_2), 2.92-3.03 (м, 2Н, CH_2), 7.23 (т, 1Н, CH $_{аром}$, $^{3}J_{НН}$ 7.4 Гц), 7.47 (т, 2Н, CH $_{аром}$, $^{3}J_{НН}$ 7.8 Гц), 7.56-7.62 (м, 2Н, CH $_{аром}$), 7.63-7.70 (м, 2Н, CH $_{аром}$), 7.71-7.75 (м, 1Н, NH), 7.75-7.82 (м, 2Н, CH $_{аром}$),7.88-7.97 (м, 3Н, CH $_{аром}$, NH), 7.99-8.05 (м, 2Н, CH $_{аром}$), 8.06-8.12 (м, 2Н, CH $_{аром}$), 8.32-8.36 (уш.с, 1Н, CH$_{аром}$), 8.37-8.41 (уш.с, 1Н, CH$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-$д_6$ δ, м.д.): 24.23 (C^{15}); 28.61 (C^{26}); 30.21 (C^{16}); 42.88 (C^{17}); 44.02 (C^{27}); 119.65 (C^{12}); 122.46 (C^{23}); 122.70 (C^{33}); 125.10 (C^{14}); 127.61 (C^{41}); 127.74 (C^{43}); 127.94 (C^{27,38}); 128.13 (C^{42}); 128.21(C^{44}); 128.99 (C^{26}); 128.07 (C^{37}); 129.27 (C^{13}); 129.45 (C^{24}); 129.56 (C^{34}); 129.71 (C^{28}); 129.74 (C^{39}); 132.06 (C^{25}); 132.16 (C^{35}); 134.42 (C^{29}); 134.52 (C^{40}); 137.82 (C^{22}); 137.90 (C^{32}); 159.19 (C^{4}). Найдено, (%): С 64.39; Н 4.96; N 10.30; S 9.39. $C_{37}H_{33}N_5O_5S_2$. Вычислено, (%): С 64.24; Н 4.81; N 10.12; S 9.27. Масс-спектр (ESI-TOF) m/z: 715 [M+Na]$^{+}$.

3.4. Исследование биологической активности

Бактериальные штаммы

Для детекции формирования бактериальных биопленок использовались штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ B-10353 и *V. Aquamarinus* DSM 26054.

Питательные среды

Штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ B-10353 и *V. Aquamarinus* DSM 26054 культивировали в бульоне Луриа-Бертани (LB) (пептон – 10 г, дрожжевой экстракт – 5 г, NaCl – 10 г на 1 л раствора; pH – 7.0) [211].

Химические вещества

Химические препараты были аналитической чистоты: кристаллический фиолетовый («Акватест»), ДМСО («Serva»).

Все растворы готовили непосредственно перед их использованием в опыте.

Приготовление растворов веществ

Все исследуемые вещества - производные пирозолона и пирролидина, были растворены в ДМСО в концентрации $1x10^{-2}$ М. Далее вещества разводились в этаноле. Конечные концентрации веществ составляли от 1×10^{-5} до 1×10^{-9}. Контролем являлись соответствующие разведения ДМСО в этаноле.

Определение интенсивности образования биопленки

Для количественного определения образования биопленок использовали метод окрашивания кристаллическим фиолетовым [211] с авторскими модификациями [212].

Для получения суточной культуры штамм *A. calcoaceticus* ВКПМ B-10353 культивировали на среде LB при температуре 30 °C в шейкере-инкубаторе Innova 40R («New Brunswick») при 200 оборотах в минуту. Полученную суспензию доводили питательной средой до мутности, соответствующей 1 единице МакФарланда (концентрация $3\cdot10^8$ клеток/мл). Мутность измерялась с помощью денситометра DEN-1 («BioSan»). Затем культура разводилась питательной средой до плотности $1\cdot10^8$ клеток/мл.

190 мкл суспензии вносили в лунки полистиролового планшета ("Nuova Aptaca", Italy). В качестве отрицательного контроля служил стерильный бульон. Затем к суспензии добавляли 10 мкл исследуемых веществ в различной концентрации. Часть лунок служила положительным контролем – в них добавляли 10 мкл деионизированной воды; так как

растворители изучаемых веществ также могут оказывать влияние на формирование биопленок, то в часть лунок вносилось 10 мкл растворителя исследуемых веществ в соответствующих разведениях. Оценка влияния исследованных веществ на интенсивность биопленкообразования проводилась путём сравнения результатов опыта с соответствующими контролями с добавлением растворителя (положительный контроль). Планшет накрывали крышкой, заворачивали пленкой Parafilm и инкубировали при 30°С в течение 24 часов. После инкубации проводилось окрашивание. Содержимое лунок удалялось при помощи многоканального дозатора, после чего лунки промывали три раза 250 мкл стерильного физиологического раствора. Планшеты интенсивно встряхивались для удаления всех неадгезированных клеток. Адгезированные бактерии фиксировали 200 мкл 96 % этанола в течение 15 минут. После того, как планшеты высыхали на воздухе, в лунки вносили 200 мкл 0,5% кристаллического фиолетового по Хукеру [213]. Через 10 минут краситель удаляли. Избыточный краситель смывался путем трехкратной промывки 250 мкл водопроводной воды. После того, как планшет высыхал на воздухе, краситель в лунках, связанный с адгезированными клетками, растворяли 200 мкл 96 % этанола. Уровень экстракции (абсорбции) генцианвиолета этанолом измеряли через 60 минут при 570 нм с использованием планшетного ридера FLUOstar Omega (BMG LABTECH, Германия) в единицах оптической плотности (Ед, ОП570). Степень пленкообразования соответствовала интенсивности окрашивания содержимого лунок красителем.

Все эксперименты выполнялись в 6 повторностях. Статистический анализ был проведен с использованием GraphPad Prism 8.0.2 DEMO (GraphPad Software, Inc., SanDiego, CA) с использованием two-way ANOVA теста и *t*-test при $p \leq 0.05$).

Изменение интенсивности образования биопленки вычисляли по формуле (%) = [(C-B)-(T-B)/(C-B)] x 100, где C – оптическая плотность положительного контроля, B – оптическая плотность отрицательного контроля, T – оптическая плотность лунок с внесёнными веществами [213]. Таким образом, значения этого показателя ниже 100% свидетельствуют о подавляющем, а значения, превышающие 100% - о стимулирующем действии исследованных веществ на интенсивность образования биоплёнки.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод синтеза производных пирролидина, имеющих во 2 положении цикла гетероциклический фрагмент, основанный на одностадийной кислотно-катализируемой реакции гетероциклических нуклеофилов с *N*-замещёнными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина.

2. Впервые осуществлён синтез ранее неизвестных 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов взаимодействием 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевин и 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-алкилмочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора и оптимизированы условия этой реакции. Установлено, что на выход целевых соединений существенное влияние оказывает структура исходных соединений. Наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевины или пиразол-5-она электроноакцепторных заместителей препятствует протеканию реакции и снижает выход 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов, в то время как наличие донорных, напротив, его увеличивает.

3. Разработаны оригинальные методы синтеза ранее неизвестных 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов, базирующиеся на кислотно-катализируемом взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов либо 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-онами. Обнаружено, что наличие электроноакцепторных заместителей в структуре исходного пиразол-5-она препятствует протеканию этих реакции.

4. Взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с насыщенным аналогом пиразол-5-онов – 1-фенил-3-пиразолидоном (фенидоном) – получены первые представители 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов. Показано, что замещению подвергается преимущественно амидный атом азота 1-фенил-3-пиразолидона с образованием продуктов *N*-алкилирования.

5. Впервые осуществлён синтез различных 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием некоторых гетероциклических *C*-нуклеофилов (4-гидроксикумарин, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он) с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином в присутствии трифторуксусной кислоты.

6. Обнаружена новая реакция – взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном в присутствии трифторуксусной кислоты, приводящая к образованию конденсированных гетероциклических соединений – производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она.

7. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений эффективно подавляют рост и формирование бактериальных биопленок штаммами *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353 в диапазоне концентраций $1x10^{-7}$ – $1x10^{-9}$ М.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМАА	1,3-Диметиламиламин
ДМСО	Диметилсульфоксид
ТГФ	Тетрагидрофуран
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
ИК	Инфракрасная спектроскопия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
MALDI TOF	Matrix Assisted Laser Desorbtion/Ionization Time of Flight
ESI-TOF	Electrospray Ionization Time-of-Flight
РСА	Рентгеноструктурный анализ
Т.пл.	Температура плавления
COSY	Correlation Spectroscopy
HSQS	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
ee	энантиомерный избыток
dr	диастереомерный избыток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Haria, M. Levetiracetam / M. Haria, J.A. Balfour // CNS Drugs. - 1997. - V.7, № 2. - P.159–164.

[2] Nature Helps... / H. Mehlhorn (ed.). - Berlin, Heidelberg, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011.

[3] Dictionary of Alkaloids, Second Edition with CD-ROM / J. Buckingham, K. Baggaley, A. Roberts, L. Szabó (eds.). - CRC Press, 2010.

[4] Bourlière, M. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection / M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Lédinghen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K. V Kowdley, S. Zeuzem // N. Engl. J. Med. - 2017. - V.376, № 22. - P.2134–2146.

[5] Smith, M.A. Daclatasvir / M.A. Smith, R.E. Regal, R.A. Mohammad // Ann. Pharmacother. - 2016. - V.50, № 1. - P.39–46.

[6] Byrd, J.C. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / J.C. Byrd, B. Harrington, S. O'Brien, J.A. Jones, A. Schuh, S. Devereux, J. Chaves, W.G. Wierda, F.T. Awan, J.R. Brown, P. Hillmen, D.M. Stephens, P. Ghia, J.C. Barrientos, J.M. Pagel, J. Woyach, D. Johnson, J. Huang, X. Wang, A. Kaptein, B.J. Lannutti, T. Covey, M. Fardis, J. McGreivy, A. Hamdy, W. Rothbaum, R. Izumi, T.G. Diacovo, A.J. Johnson, R.R. Furman // N. Engl. J. Med. - 2016. - V.374, № 4. - P.323–332.

[7] Drilon, A. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children / A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar, S.G. DuBois, U.N. Lassen, G.D. Demetri, M. Nathenson, R.C. Doebele, A.F. Farago, A.S. Pappo, B. Turpin, A. Dowlati, M.S. Brose, L. Mascarenhas, N. Federman, J. Berlin, W.S. El-Deiry, C. Baik, J. Deeken, V. Boni, R. Nagasubramanian, M. Taylor, E.R. Rudzinski, F. Meric-Bernstam, D.P.S. Sohal, P.C. Ma, L.E. Raez, J.F. Hechtman, R. Benayed, M. Ladanyi, B.B. Tuch, K. Ebata, S. Cruickshank, N.C. Ku, M.C. Cox, D.S. Hawkins, D.S. Hong, D.M. Hyman // N. Engl. J. Med. - 2018. - V.378, № 8. - P.731–739.

[8] Le, C. Selective Sp3 C–H Alkylation via Polarity-Match-Based Cross-Coupling / C. Le,

Y. Liang, R.W. Evans, X. Li, D.W.C. MacMillan // Nature. - 2017. - V.547, № 7661. - P.79–83.

[9] Deng, X. Copper-Catalyzed Cross-Dehydrogenative N 2 -Coupling of NH -1,2,3-Triazoles with N , N -Dialkylamides: N -Amidoalkylation of NH -1,2,3-Triazoles / X. Deng, X. Lei, G. Nie, L. Jia, Y. Li, Y. Chen // J. Org. Chem. - 2017. - V.82, № 12. - P.6163–6171.

[10] Barlaam, B. Discovery of a Series of 8-(1-Phenylpyrrolidin-2-Yl)-6-Carboxamide-2-Morpholino-4H-Chromen-4-One as PI3Kβ/δ Inhibitors for the Treatment of PTEN-Deficient Tumours / B. Barlaam, S. Cosulich, S. Degorce, R. Ellston, M. Fitzek, S. Green, U. Hancox, C. Lambert-van der Brempt, J.-J. Lohmann, M. Maudet, R. Morgentin, P. Plé, L. Ward, N. Warin // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2017. - V.27, № 9. - P.1949–1954.

[11] Mu, X. Control of Vicinal Stereocenters through Nickel-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Coupling / X. Mu, Y. Shibata, Y. Makida, G.C. Fu // Angew. Chemie Int. Ed. - 2017. - V.56, № 21. - P.5821–5824.

[12] Park, Y. Enantioselective Aza-Sakurai Cyclizations: Dual Role of Thiourea as H-Bond Donor and Lewis Base / Y. Park, C.S. Schindler, E.N. Jacobsen // J. Am. Chem. Soc. - 2016. - V.138, № 45. - P.14848–14851.

[13] He, J. Iron Nanoparticles Embedded in Graphitic Carbon Matrix as Heterogeneous Catalysts for the Oxidative C−N Coupling of Aromatic N−H Compounds and Amides / J. He, A. Dhakshinamoorthy, A. Primo, H. Garcia // ChemCatChem. - 2017. - V.9, № 15. - P.3003–3012.

[14] Dian, L. Transition Metal-Free Oxidative Cross-Coupling C(Sp 2)-C(Sp 3) Bond Formation: Regioselective C-3 Alkylation of Coumarins with Tertiary Amines / L. Dian, D. Zhang-Negrerie, Y. Du // Adv. Synth. Catal. - 2017. - V.359, № 18. - P.3090–3094.

[15] Panda, S. Synthesis and Utility of Dihydropyridine Boronic Esters / S. Panda, A. Coffin, Q.N. Nguyen, D.J. Tantillo, J.M. Ready // Angew. Chemie Int. Ed. - 2016. - V.55, № 6. - P.2205–2209.

[16] Xie, J. Photoredox-Controlled Mono- and Di-Multifluoroarylation of C(Sp 3)−H Bonds with Aryl Fluorides / J. Xie, M. Rudolph, F. Rominger, A.S.K. Hashmi // Angew. Chemie Int. Ed. - 2017. - V.56, № 25. - P.7266–7270.

[17] Kamijo, S. Synthesis of Alkylated Pyrimidines via Photoinduced Coupling Using Benzophenone as a Mediator / S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji // J. Org. Chem. - 2017.

- V.82, № 5. - P.2664–2671.

[18] Vega, J.A. Continuous Flow α-Arylation of N , N -Dialkylhydrazones under Visible-Light Photoredox Catalysis / J.A. Vega, J.M. Alonso, G. Méndez, M. Ciordia, F. Delgado, A.A. Trabanco // Org. Lett. - 2017. - V.19, № 4. - P.938–941.

[19] Ahneman, D.T. C–H Functionalization of Amines with Aryl Halides by Nickel-Photoredox Catalysis / D.T. Ahneman, A.G. Doyle // Chem. Sci. - 2016. - V.7, № 12. - P.7002–7006.

[20] Shaw, M.H. Native Functionality in Triple Catalytic Cross-Coupling: Sp3 C-H Bonds as Latent Nucleophiles / M.H. Shaw, V.W. Shurtleff, J.A. Terrett, J.D. Cuthbertson, D.W.C. MacMillan // Science (80-.). - 2016. - V.352, № 6291. - P.1304–1308.

[21] Shih, Y.-C. Identification of Reactive Intermediates for the Decarbonylative Reaction of 1-Alkylprolines / Y.-C. Shih, J.-S. Wang, C.-C. Hsu, P.-H. Tsai, T.-C. Chien // Synlett. - 2016. - V.27, № 20. - P.2841–2845.

[22] Cheng, W.-M. Photoredox/Brønsted Acid Co-Catalysis Enabling Decarboxylative Coupling of Amino Acid and Peptide Redox-Active Esters with N-Heteroarenes / W.-M. Cheng, R. Shang, Y. Fu // ACS Catal. - 2017. - V.7, № 1. - P.907–911.

[23] Lipp, B. Transition-Metal-Free Decarboxylative Photoredox Coupling of Carboxylic Acids and Alcohols with Aromatic Nitriles / B. Lipp, A.M. Nauth, T. Opatz // J. Org. Chem. - 2016. - V.81, № 15. - P.6875–6882.

[24] Luo, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(Sp 3)–C(Sp 2) Cross-Coupling / J. Luo, J. Zhang // ACS Catal. - 2016. - V.6, № 2. - P.873–877.

[25] Lovett, G.H. Decarboxylative Anti-Michael Addition to Olefins Mediated by Photoredox Catalysis / G.H. Lovett, B.A. Sparling // Org. Lett. - 2016. - V.18, № 14. - P.3494–3497.

[26] Baudelet, D. Impact of Functional Groups on the Copper-Initiated N-Arylation of 5-Functionalized Pyrrolidin-2-Ones and Their Vinylogues / D. Baudelet, A. Daïch, B. Rigo, E. Lipka, P. Gautret, G. Homerin, C. Claverie, J. Rousseau, C.-M. Abuhaie, A. Ghinet // Synthesis (Stuttg). - 2016. - V.48, № 14. - P.2226–2244.

[27] Yamashita, Y. Chiral Silver Amides as Effective Catalysts for Enantioselective [3+2] Cycloaddition Reactions / Y. Yamashita, T. Imaizumi, X.-X. Guo, S. Kobayashi // Chem. - An Asian J. - 2011. - V.6, № 9. - P.2550–2559.

[28] Yamashita, Y. Catalytic Asymmetric Endo-Selective [3+2] Cycloaddition Reactions of

Schiff Bases of α-Aminophosphonates with Olefins Using Chiral Metal Amides. / Y. Yamashita, L.C. Nam, M.J. Dutton, S. Yoshimoto, S. Kobayashi // Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom). - 2015. - V.51, № 96. - P.17064–17067.

[29] Yamashita, Y. Chiral Silver Amide-Catalyzed Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of α-Aminophosphonates with Olefins / Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi // J. Am. Chem. Soc. - 2010. - V.132, № 10. - P.3262–3263.

[30] Dondas, H.A. XYZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part 62: 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Metallo-Azomethine Ylides Derived from α-Iminophosphonates / H.A. Dondas, Y. Durust, R. Grigg, M.J. Slater, M.A.B. Sarker // Tetrahedron. - 2005. - V.61, № 45. - P.10667–10682.

[31] Feng, B. A Highly Enantioselective Copper/Phosphoramidite-Thioether-Catalyzed Diastereodivergent 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Nitroalkenes / B. Feng, J.-R. Chen, Y.-F. Yang, B. Lu, W.-J. Xiao // Chem. - A Eur. J. - 2018. - V.24, № 7. - P.1714–1719.

[32] Pelletier, S.M.-C. Nitro-Mannich/Lactamization Cascades for the Direct Stereoselective Synthesis of Pyrrolidin-2-Ones / S.M.-C. Pelletier, P.C. Ray, D.J. Dixon // Org. Lett. - 2009. - V.11, № 20. - P.4512–4515.

[33] Luescher, M.U. SnAP-EX Reagents for the Synthesis of Exocyclic 3-Amino- and 3-Alkoxypyrrolidines and Piperidines from Aldehydes / M.U. Luescher, J.W. Bode // Org. Lett. - 2016. - V.18, № 11. - P.2652–2655.

[34] Gazizov, A.S. Interaction of 2-Naphthol with γ-Ureidoacetals. A New Method for the Synthesis of 2-Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Chem. Heterocycl. Compd. - 2014. - V.50, № 5. - P.707–714.

[35] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Ring Opening in 2-(2-Hydroxynaphthalene-1-Yl)-Pyrrolidine-1-Carboxamides: Formation of Dibenzoxanthenes, Diarylmethanes, and Calixarenes / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2015. - V.71, № 3. - P.445–450.

[36] Gazizov, A.S. Facile Synthesis of 2-(2-Arylpyrrolidin-1-Yl)Pyrimidines via Acid-Catalyzed Reaction of N-(4,4-Diethoxybutyl)Pyrimidin-2-Amine with Phenols / A.S. Gazizov, N.I. Kharitonova, A. V. Smolobochkin, V. V. Syakaev, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Monat. Chem. - 2015. - V.146, № 11. - P.1845–1849.

[37] Gazizov, A.S. Reactions of Polyhydric Phenols with Nitrogen-Containing Acetals in the

Synthesis of Polyphenols and Heterocyclic Compounds / A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russ. Chem. Bull. - 2016. - V.65, № 9. - P.2143–2150.

[38] Smolobochkin, A. V. Synthesis of 2-Arylpyrrolidine-1-Carboxamides via Acid-Catalyzed Reaction of (4,4-Diethoxybutyl)Ureas with 3-Aminophenol / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, V. V. Syakaev, E.A. Anikina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Monat. Chem. - 2017. - V.148, № 8. - P.1433–1438.

[39] Smolobochkin, A. V. Acid-Catalyzed Reaction of Phenols with N-(4,4-Diethoxybutyl)Sulfonamides – a New Method for the Synthesis of 2-Aryl-1-Sulfonylpyrrolidines / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Anikina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Chem. Heterocycl. Compd. - 2017. - V.53, № 2. - P.161–166.

[40] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Intramolecular Cyclization of N-(4,4-Diethoxybutyl)Sulfonamides as a Novel Approach to the 1-Sulfonyl-2-Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, E.A. Anikina, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synth. Commun. - 2017. - V.47, № 1. - P.44–52.

[41] Smolobochkin, A. V. Synthesis of Functionalized Diarylbutane Derivatives by the Reaction of 2-Methylresorcinol with γ-Ureidoacetals / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russ. J. Gen. Chem. - 2015. - V.85, № 7. - P.1779–1782.

[42] Bi, H.-P. A Novel Iron-Catalyzed Decarboxylative Csp 3 −Csp 2 Coupling of Proline Derivatives and Naphthol / H.-P. Bi, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, C.-J. Li // Org. Lett. - 2009. - V.11, № 15. - P.3246–3249.

[43] Bi, H.-P. The Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of the Sp 3 -Hybridized Carbon Atoms of α-Amino Acids / H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li // Angew. Chemie Int. Ed. - 2009. - V.48, № 4. - P.792–795.

[44] Zhang, C. Nontraditional Reactions of Azomethine Ylides: Decarboxylative Three-Component Couplings of α-Amino Acids / C. Zhang, D. Seidel // J. Am. Chem. Soc. - 2010. - V.132, № 6. - P.1798–1799.

[45] Chen, W. Redox-Neutral α-Arylation of Amines / W. Chen, R.G. Wilde, D. Seidel // Org. Lett. - 2014. - V.16, № 3. - P.730–732.

[46] Shih, Y.-C. Biomimetic Approach toward the Total Synthesis of Rac -2-(Acylmethylene)Pyrrolidine Alkaloids / Y.-C. Shih, P.-H. Tsai, C.-C. Hsu, C.-W. Chang, Y. Jhong, Y.-C. Chen, T.-C. Chien // J. Org. Chem. - 2015. - V.80, № 13. - P.6669–6678.

[47] Spangler, J.E. α-Arylation of Saturated Azacycles and N -Methylamines via Palladium(II)-Catalyzed C(Sp 3)–H Coupling / J.E. Spangler, Y. Kobayashi, P. Verma, D.-H. Wang, J.-Q. Yu // J. Am. Chem. Soc. - 2015. - V.137, № 37. - P.11876–11879.

[48] Pastine, S.J. Sp 3 C−H Bond Arylation Directed by Amidine Protecting Group: α-Arylation of Pyrrolidines and Piperidines / S.J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames // J. Am. Chem. Soc. - 2006. - V.128, № 44. - P.14220–14221.

[49] Sarkar, S. De. Ruthenium(II) Biscarboxylate-Catalyzed Borylations of C(Sp 2)−H and C(Sp 3)−H Bonds / S. De Sarkar, N.Y.P. Kumar, L. Ackermann // Chem. - A Eur. J. - 2017. - V.23, № 1. - P.84–87.

[50] Bosset, C. Minisci-Photoredox-Mediated α-Heteroarylation of N-Protected Secondary Amines: Remarkable Selectivity of Azetidines / C. Bosset, H. Beucher, G. Bretel, E. Pasquier, L. Queguiner, C. Henry, A. Vos, J.P. Edwards, L. Meerpoel, D. Berthelot // Org. Lett. - 2018. - V.20, № 19. - P.6003–6006.

[51] Wu, J. Electro-Oxidative C(Sp3)–H Amination of Azoles via Intermolecular Oxidative C(Sp3)–H/N–H Cross-Coupling / J. Wu, Y. Zhou, Y. Zhou, C.-W. Chiang, A. Lei // ACS Catal. - 2017. - V.7, № 12. - P.8320–8323.

[52] Campos, K.R. Enantioselective, Palladium-Catalyzed α-Arylation of N -Boc-Pyrrolidine / K.R. Campos, A. Klapars, J.H. Waldman, P.G. Dormer, C. Chen // J. Am. Chem. Soc. - 2006. - V.128, № 11. - P.3538–3539.

[53] Cordier, C.J. Enantioconvergent Cross-Couplings of Racemic Alkylmetal Reagents with Unactivated Secondary Alkyl Electrophiles: Catalytic Asymmetric Negishi α-Alkylations of N -Boc-Pyrrolidine / C.J. Cordier, R.J. Lundgren, G.C. Fu // J. Am. Chem. Soc. - 2013. - V.135, № 30. - P.10946–10949.

[54] McNally, A. Discovery of an -Amino C-H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity / A. McNally, C.K. Prier, D.W.C. MacMillan // Science (80-.). - 2011. - V.334, № 6059. - P.1114–1117.

[55] Dong, J. Photoredox-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroarenes and Amines / J. Dong, Q. Xia, X. Lv, C. Yan, H. Song, Y. Liu, Q. Wang // Org. Lett. - 2018. - V.20, № 18. - P.5661–5665.

[56] Okugawa, N. Introduction of Quinolines and Isoquinolines onto Nonactivated α-C–H Bond of Tertiary Amides through a Radical Pathway / N. Okugawa, K. Moriyama, H. Togo // J. Org. Chem. - 2017. - V.82, № 1. - P.170–178.

[57] Lipp, A. Light Induced C–C Coupling of 2-Chlorobenzazoles with Carbamates, Alcohols, and Ethers / A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz // J. Org. Chem. - 2016. - V.81, № 11. - P.4890–4897.

[58] Ueno, R. Tert -Butoxy-Radical-Promoted α-Arylation of Alkylamines with Aryl Halides / R. Ueno, Y. Ikeda, E. Shirakawa // European J. Org. Chem. - 2017. - V.2017, № 28. - P.4188–4193.

[59] Pandey, G. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S.R. Gadre // Chem. Rev. - 2006. - V.106, № 11. - P.4484–4517.

[60] Coldham, I. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides / I. Coldham, R. Hufton // Chem. Rev. - 2005. - V.105, № 7. - P.2765–2810.

[61] Cardoso, A.L. Aziridines in Formal [3+2] Cycloadditions: Synthesis of Five-Membered Heterocycles / A.L. Cardoso, T.M.V.D. Pinho e Melo // European J. Org. Chem. - 2012. - V.2012, № 33. - P.6479–6501.

[62] Smolobochkin, A. V. Synthesis of 1-Sulfonylpyrrolidines via Cycloaddition Reactions / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Muraveva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Curr. Org. Chem. - 2018. - V.22, № 21. - P.2085–2094.

[63] Kudryavtsev, K. V. Synthesis of Novel Bridged Dinitrogen Heterocycles and Their Evaluation as Potential Fragments for the Design of Biologically Active Compounds / K. V. Kudryavtsev, D.A. Shulga, V.I. Chupakhin, E.I. Sinauridze, F.I. Ataullakhanov, S.Z. Vatsadze // Tetrahedron. - 2014. - V.70, № 43. - P.7854–7864.

[64] Kudryavtsev, K. V. Highly Diastereoselactive Synthesis of Chimeras of Proline and Glutamate / K. V. Kudryavtsev, M.Y. Tsentalovich, A.S. Yegorov, E.L. Kolychev // J. Heterocycl. Chem. - 2006. - V.43, № 6. - P.1461–1466.

[65] Kudryavtsev, K. V. Stereoselective Synthesis of Functional Derivatives of 2-(2-Carboxyethyl)Pyrrolidine-2-Carboxylic Acid / K. V. Kudryavtsev, N. V. Nukolova, O. V. Kokoreva, E.S. Smolin // Russ. J. Org. Chem. - 2006. - V.42, № 3. - P.412–422.

[66] Kudryavtsev, K. V. Probing of the Cis-5-Phenyl Proline Scaffold as a Platform for the Synthesis of Mechanism-Based Inhibitors of the Staphylococcus Aureus Sortase SrtA Isoform / K. V. Kudryavtsev, M.L. Bentley, D.G. McCafferty // Bioorg. Med. Chem. - 2009. - V.17, № 7. - P.2886–2893.

[67] López-Pérez, A. The Phenylsulfonyl Group as a Temporal Regiochemical Controller in

the Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides / A. López-Pérez, J. Adrio, J.C. Carretero // Angew. Chemie Int. Ed. - 2009. - V.48, № 2. - P.340–343.

[68] Ray, S.K. (R)-DM-SEGPHOS–Ag(I)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Pyrrolidines and Pyrrolizidines via (1,3)- and Double (1,3)-Dipolar Cycloaddition Reactions / S.K. Ray, R.G. Biswas, A. Suneja, M.M. Sadhu, V.K. Singh // J. Org. Chem. - 2018. - V.83, № 4. - P.2293–2308.

[69] Chaulagain, M.R. A Diastereoselective Three-Component Coupling Approach to Highly Substituted Pyrrolidines / M.R. Chaulagain, Z.D. Aron // J. Org. Chem. - 2010. - V.75, № 23. - P.8271–8274.

[70] Chaulagain, M.R. Diastereo- and Enantioselective Three-Component Coupling Approach to Highly Substituted Pyrrolidines / M.R. Chaulagain, A.E. Felten, K. Gilbert, Z.D. Aron // J. Org. Chem. - 2013. - V.78, № 18. - P.9471–9476.

[71] Ahari, M. Access to Optically Pure Nitrogen Heterocycles Based on Hydrozirconation of Unsaturated Secondary Amines / M. Ahari, A. Joosten, J.-L. Vasse, J. Szymoniak // Synthesis (Stuttg). - 2008. - V.2008, № 1. - P.61–68.

[72] Delaye, P.-O. A Straightforward Access to Pyrrolidine-Based Ligands for Asymmetric Synthesis / P.-O. Delaye, M. Ahari, J.-L. Vasse, J. Szymoniak // Tetrahedron: Asymmetry. - 2010. - V.21, № 20. - P.2505–2511.

[73] Vasse, J.-L. Stereoselective Synthesis of Pyrrolidines from N -Allyl Oxazolidines via Hydrozirconation−Cyclization / J.-L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak // Org. Lett. - 2005. - V.7, № 22. - P.4887–4889.

[74] Drège, E. Microwave-Assisted Telescoped Cross Metathesis-Ring Closing Aza-Michael Reaction Sequence: Step-Economical Access to Nicotine–Lobeline Hybrid Analogues / E. Drège, J. Oko, P.-E. Venot, N. Gigant, D. Joseph // RSC Adv. - 2015. - V.5, № 117. - P.96720–96724.

[75] Craven, P. Design, Synthesis and Decoration of Molecular Scaffolds for Exploitation in the Production of Alkaloid-like Libraries / P. Craven, A. Aimon, M. Dow, N. Fleury-Bregeot, R. Guilleux, R. Morgentin, D. Roche, T. Kalliokoski, R. Foster, S.P. Marsden, A. Nelson // Bioorganic Med. Chem. - 2015. - V.23, № 11. - P.2629–2635.

[76] Hama Salih, M.A. γ-Lactams and Furan Bispyrrolidines via Iodine Mediated Cyclisation of Homoallylamines / M.A. Hama Salih, L. Male, N. Spencer, J.S. Fossey // Org. Chem.

Front. - 2015. - V.2, № 11. - P.1445–1449.

[77] Vemula, R. A New, Short, and Stereocontrolled Synthesis of C 2 -Symmetric 1,2-Diamines / R. Vemula, N.C. Wilde, R. Goreti, E.J. Corey // Org. Lett. - 2017. - V.19, № 14. - P.3883–3886.

[78] Kotsuki, H. New Convenient, Enantiospecific Synthesis of (S,S)- and (R,R)-2,2′-Bipyrrolidine Derivatives / H. Kotsuki, H. Kuzume, T. Gohda, M. Fukuhara, M. Ochi, T. Oishi, M. Hirama, M. Shiro // Tetrahedron: Asymmetry. - 1995. - V.6, № 9. - P.2227–2236.

[79] Gresser, M.J. A New Strategy for the Stereoselective Synthesis of 2,2′-Bipyrrolidines / M.J. Gresser, P.A. Keller, S.M. Wales // Tetrahedron Lett. - 2009. - V.50, № 34. - P.4899–4902.

[80] Song, X.-N. Short Asymmetric Synthesis of (S,S)-PDP Using l-Prolinol Derivative as Economic Starting Material / X.-N. Song, Z.-J. Yao // Tetrahedron. - 2010. - V.66, № 14. - P.2589–2593.

[81] Marriner, G.A. An Improved Synthesis of (±)- N ′-Nitrosonornicotine 5′-Acetate / G.A. Marriner, S.M. Kerwin // J. Org. Chem. - 2009. - V.74, № 7. - P.2891–2892.

[82] Komnatnyy, V. V. Synthesis of Substituted γ- and δ-Lactams through Mannich-Type Reactions of Solid-Supported N -Acyliminium Ions / V. V. Komnatnyy, K.M. Taveras, N.S. Nandurkar, S.T. Le Quement, M. Givskov, T.E. Nielsen // European J. Org. Chem. - 2015. - V.2015, № 16. - P.3524–3530.

[83] Swango, J.H. A Novel Enantioselective Synthesis of (S)-(?)- And (R)-(+)-Nornicotine via Alkylation of a Chiral 2-Hydroxy-3-Pinanone Ketimine Template / J.H. Swango, B.S. Bhatti, M.M. Qureshi, P.A. Crooks // Chirality. - 1999. - V.11, № 4. - P.316–318.

[84] Qian, X. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Generation and Asymmetric Allylation of α-Imino Anions / X. Qian, P. Ji, C. He, J.-O. Zirimwabagabo, M.M. Archibald, A.A. Yeagley, J.J. Chruma // Org. Lett. - 2014. - V.16, № 19. - P.5228–5231.

[85] Alexakis, A. A New Efficient Synthesis of (R,R)-2,2′-Bipyrrolidine: An Interesting Chiral 1,2-Diamine WithC2 Symmetry / A. Alexakis, A. Tomassini, C. Chouillet, S. Roland, P. Mangeney, G. Bernardinelli // Angew. Chemie. - 2000. - V.112, № 22. - P.4259–4261.

[86] Ma, Y. Highly Active Asymmetric Diels–Alder Reactions Catalyzed by C2-Symmetric Bipyrrolidines: Catalyst Recycling in Water Medium and Insight into the Catalytic Mode / Y. Ma, S. Jin, Y. Kan, Y.J. Zhang, W. Zhang // Tetrahedron. - 2010. - V.66, № 21. -

P.3849–3854.

[87] Huang, K. Highly Enantioselective Borane Reduction of Heteroaryl and Heterocyclic Ketoxime Ethers Catalyzed by Novel Spiroborate Ester Derived from Diphenylvalinol: Application to the Synthesis of Nicotine Analogues / K. Huang, F.G. Merced, M. Ortiz-Marciales, H.J. Meléndez, W. Correa, M. De Jesús // J. Org. Chem. - 2008. - V.73, № 11. - P.4017–4026.

[88] Márquez, F. Studies on the Diastereoselective Allylation of Aldehydes with Enantiopure 2-Sulfinylallyl Building Blocks / F. Márquez, A. Llebaria, A. Delgado // Tetrahedron: Asymmetry. - 2001. - V.12, № 11. - P.1625–1634.

[89] Ivanov, K.L. Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes with the Azide Ion: A Tool for Construction of N-Heterocycles / K.L. Ivanov, E. V. Villemson, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, I. V. Trushkov, M.Y. Melnikov // Chem. - A Eur. J. - 2015. - V.21, № 13. - P.4975–4987.

[90] Pavlova, A.S. Domino Staudinger/ Aza -Wittig/Mannich Reaction: An Approach to Diversity of Di- and Tetrahydropyrrole Scaffolds / A.S. Pavlova, O.A. Ivanova, A.O. Chagarovskiy, N.S. Stebunov, N. V. Orlov, A.N. Shumsky, E.M. Budynina, V.B. Rybakov, I. V. Trushkov // Chem. - A Eur. J. - 2016. - V.22, № 50. - P.17967–17971.

[91] Jaehne, A. Effects of Nicotine on Sleep during Consumption, Withdrawal and Replacement Therapy / A. Jaehne, B. Loessl, Z. Bárkai, D. Riemann, M. Hornyak // Sleep Med. Rev. - 2009. - V.13, № 5. - P.363–377.

[92] Domino, E.F. The Nicotine Content of Common Vegetables / E.F. Domino, E. Hornbach, T. Demana // N. Engl. J. Med. - 1993. - V.329, № 6. - P.437–437.

[93] Majdi, A. Revisiting Nicotine's Role in the Ageing Brain and Cognitive Impairment / A. Majdi, F. Kamari, M.S. Vafaee, S. Sadigh-Eteghad // Rev. Neurosci. - 2017. - V.28, № 7.

[94] Quik, M. Nicotine and Parkinson's Disease: Implications for Therapy / M. Quik, K. O'Leary, C.M. Tanner // Mov. Disord. - 2008. - V.23, № 12. - P.1641–1652.

[95] Cardinale, A. Nicotine: Specific Role in Angiogenesis, Proliferation and Apoptosis / A. Cardinale, C. Nastrucci, A. Cesario, P. Russo // Crit. Rev. Toxicol. - 2012. - V.42, № 1. - P.68–89.

[96] Spangenberg, T. Hydroformylation of Homoallylic Azides: A Rapid Approach toward Alkaloids / T. Spangenberg, B. Breit, A. Mann // Org. Lett. - 2009. - V.11, № 2. - P.261–264.

[97] Shing, K.-P. N-Heterocyclic Carbene Iron(III) Porphyrin-Catalyzed Intramolecular C(Sp 3)-H Amination of Alkyl Azides / K.-P. Shing, Y. Liu, B. Cao, X.-Y. Chang, T. You, C.-M. Che // Angew. Chemie Int. Ed. - 2018. - V.57, № 37. - P.11947–11951.

[98] Wang, Y. Enantioselective Radical Cyclization for Construction of 5-Membered Ring Structures by Metalloradical C–H Alkylation / Y. Wang, X. Wen, X. Cui, X.P. Zhang // J. Am. Chem. Soc. - 2018. - V.140, № 14. - P.4792–4796.

[99] Polindara-García, L.A. An Efficient Microwave-Assisted Synthesis of Cotinine and Iso-Cotinine Analogs from an Ugi-4CR Approach / L.A. Polindara-García, D. Montesinos-Miguel, A. Vazquez // Org. Biomol. Chem. - 2015. - V.13, № 34. - P.9065–9071.

[100] Polindara-García, L.A. Combinatorial Synthesis of Nicotine Analogs Using an Ugi 4-CR/Cyclization-Reduction Strategy / L.A. Polindara-García, A. Vazquez // Org. Biomol. Chem. - 2014. - V.12, № 36. - P.7068.

[101] Collier, P.N. Hydroboration-Suzuki Cross Coupling of Unsaturated Amino Acids; the Synthesis of Pyrimine Derivatives. / P.N. Collier, A.D. Campbell, I. Patel, R.J.K. Taylor // Tetrahedron. - 2002. - V.58, № 30. - P.6117–6125.

[102] Massaro, A. A New Sequential Intramolecular Cyclization Based on the Boekelheide Rearrangement / A. Massaro, A. Mordini, A. Mingardi, J. Klein, D. Andreotti // European J. Org. Chem. - 2011. - V.2011, № 2. - P.271–279.

[103] Ponce, A. Stereoselective Ag-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Activated Trifluoromethyl-Substituted Azomethine Ylides / A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J.C. Carretero // Chem. - A Eur. J. - 2016. - V.22, № 14. - P.4952–4959.

[104] Liu, S. Pyrazolone: A Powerful Synthon for Asymmetric Diverse Derivatizations / S. Liu, X. Bao, B. Wang // Chem. Commun. - 2018. - V.54, № 82. - P.11515–11529.

[105] Fan, X. A Pyrimidine–Pyrazolone Nucleoside Chimera with Potent in Vitro Anti-Orthopoxvirus Activity / X. Fan, X. Zhang, L. Zhou, K.A. Keith, E.R. Kern, P.F. Torrence // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006. - V.16, № 12. - P.3224–3228.

[106] Vafaee, A. A Rapid, Efficient, and High-Yielding Synthesis of 4,4′-(Arylmethylene)Bis(3-Methyl-1H-Pyrazol-5-Ol) Derivatives Catalyzed by 12-Tungstophosphoric Acid (H3PW12O40) / A. Vafaee, A. Davoodnia, M. Pordel // Res. Chem. Intermed. - 2015. - V.41, № 11. - P.8343–8354.

[107] Wang, W. Reaction of Aldehydes and Pyrazolones in the Presence of Sodium Dodecyl Sulfate in Aqueous Media / W. Wang, S. Wang, X. Qin, J. Li // Synth. Commun. - 2005.

- V.35, № 9. - P.1263–1269.

[108] Elinson, M.N. Catalyst-Free Tandem Knoevenagel-Michael Reaction of Aldehydes and Pyrazolin-5-One: Fast and Convenient Approach to Medicinally Relevant 4,4′-(Arylmethylene)Bis(1H-Pyrazol-5-Ol)S / M.N. Elinson, O.O. Sokolova, R.F. Nasybullin // Heterocycl. Commun. - 2015. - V.21, № 2.

[109] Sobhani, S. Tandem Knoevenagel–Michael Reaction of 1-Phenyl-3-Methyl-5-Pyrazolone with Aldehydes Using 3-Aminopropylated Silica Gel as an Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst / S. Sobhani, A.-R. Hasaninejad, M.F. Maleki, Z.P. Parizi // Synth. Commun. - 2012. - V.42, № 15. - P.2245–2255.

[110] Khan, K.M. Rapid Cesium Fluoride-Catalyzed Knoevenagel Condensation for the Synthesis of Highly Functionalized 4,4′-(Arylmethylene)Bis(1H-Pyrazol-5-Ol) Derivatives / K.M. Khan, M.T. Muhammad, I. Khan, S. Perveen, W. Voelter // Monat. Chem. - 2015. - V.146, № 9. - P.1587–1590.

[111] Sobhani, S. An Eco-Friendly Procedure for the Efficient Synthesis of Bis(Indolyl)Methanes in Aqueous Media / S. Sobhani, E. Safaei, A.-R. Hasaninejad, S. Rezazadeh // J. Organomet. Chem. - 2009. - V.694, № 18. - P.3027–3031.

[112] Barge, M. Aqueous Extract of Balanites Roxburghii Fruit: A Green Dispersant for C–C Bond Formation / M. Barge, R. Salunkhe // RSC Adv. - 2014. - V.4, № 59. - P.31177–31183.

[113] Sujatha, K. Synthesis and Antiviral Activity of 4,4′-(Arylmethylene)Bis(1H-Pyrazol-5-Ols) against Peste Des Petits Ruminant Virus (PPRV) / K. Sujatha, G. Shanthi, N.P. Selvam, S. Manoharan, P.T. Perumal, M. Rajendran // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2009. - V.19, № 15. - P.4501–4503.

[114] Naim, M. Current Status of Pyrazole and Its Biological Activities / M. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M.J. Alam, P. Alam // J. Pharm. Bioallied Sci. - 2016. - V.8, № 1. - P.2.

[115] Ansari, A. Review: Biologically Active Pyrazole Derivatives / A. Ansari, A. Ali, M. Asif, S. Shamsuzzaman // New J. Chem. - 2017. - V.41, № 1. - P.16–41.

[116] Metwally, M.A. ChemInform Abstract: Pyrazol-5-Ones: Tautomerism, Synthesis and Reactions / M.A. Metwally, S.A. Bondock, S.I. El-Desouky, M.M. Abdou // ChemInform. - 2013. - V.44, № 17. - P.no-no.

[117] Elattar, K.M. Chemistry of Antipyrine / K.M. Elattar, A.A. Fadda // Synth. Commun. - 2016. - V.46, № 19. - P.1567–1594.

[118] Смолобочкин, А.В. Циклизация 1-(4,4 диэтоксибутил)-3-арил(тио)мочевин в 2-арилпирролидины и производные 2,3’-бипиррола. / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Ю.К. Воронина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Изв. АН. Сер. хим. - 2016. - Т., № 3. - С.731–734.

[119] Smolobochkin, A. V. Acid-Catalyzed Intramolecular Imination / Nucleophilic Trapping of 4-Aminobutanal Derivatives: One-Pot Access to 2-(Pyrazolyl)Pyrrolidines / A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.B. Dobrynin, A. V. Gildebrant, A.G. Strelnik, I.S. Sazykin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, M.A. Sazykina // European J. Org. Chem. - 2019. - V.2019, № 33. - P.5709–5719.

[120] Smolobochkin, A. V. Acid-Catalyzed Reaction of N-(4,4-Diethoxybutyl)Ureas with Pyrazol-5-Ones. Synthesis of 2-Pyrazolylpyrrolidines / A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbaeva, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Russ. J. Org. Chem. - 2018. - V.54, № 3. - P.506–508.

[121] Smolobochkin, A. V. Acid□Catalyzed Cascade Reaction of 4□Aminobutanal Derivatives with (Hetero)Aromatic Nucleophiles: A Versatile One□Pot Access to 2□(Hetero)Arylpyrrolidines. / A. V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, A.S. Melyashova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin, A.S. Gazizov // ChemistrySelect. - 2019. - V.4, № 32. - P.9322–9330.

[122] Sun, B. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Amide Imidazole Derivatives as Novel Metabolic Enzyme CYP26A1 Inhibitors / B. Sun, K. Liu, J. Han, L. Zhao, X. Su, B. Lin, D.-M. Zhao, M.-S. Cheng // Bioorg. Med. Chem. - 2015. - V.23, № 20. - P.6763–6773.

[123] Noguchi, T. Indoline Derivatives I: Synthesis and Factor Xa (FXa) Inhibitory Activities / T. Noguchi, N. Tanaka, T. Nishimata, R. Goto, M. Hayakawa, A. Sugidachi, T. Ogawa, F. Asai, K. Fujimoto, Y. Matsui, K. Fujimoto // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). - 2006. - V.55, № March. - P.1494–1504.

[124] Vincent, M. 1-Sulfonyl Pyrrolidine Derivatives / M. Vincent, W. Jürgen // Международн. пат. US2003212066. - 2013.

[125] Vincent, M. 1-Arenesulfonyl-2-Aryl-Pyrrolidine and Pyridine Derivatives / M. Vincent, V. Eric, W. Jürgen // Международн. пат. US6284785. - 2001.

[126] Guo, T. Design, Synthesis, and Evaluation of Tetrahydroquinoline and Pyrrolidine Sulfonamide Carbamates as γ-Secretase Inhibitors / T. Guo, H. Gu, D.W. Hobbs, L.L.

Rokosz, T.M. Stauffer, B. Jacob, J.W. Clader // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2007. - V.17, № 11. - P.3010–3013.

[127] Cheng, X.-C. Synthesis of New Sulfonyl Pyrrolidine Derivatives as Matrix Metalloproteinase Inhibitors / X.-C. Cheng, Q. Wang, H. Fang, W. Tang, W.-F. Xu // Bioorg. Med. Chem. - 2008. - V.16, № 17. - P.7932–7938.

[128] Huynh, T.H.V. New 4-Functionalized Glutamate Analogues Are Selective Agonists at Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 or Selective Agonists at Metabotropic Glutamate Receptor Group III / T.H.V. Huynh, M.N. Erichsen, A.S. Tora, C. Goudet, E. Sagot, Z. Assaf, C. Thomsen, R. Brodbeck, T.B. Stensbøl, W.E. Bjørn-Yoshimoto, B. Nielsen, J.P. Pin, T. Gefflaut, L. Bunch // J. Med. Chem. - 2016. - V.59, № 3. - P.914–924.

[129] Chan, J.Z. Direct Mannich-Type Reactions Promoted by Frustrated Lewis Acid/Brønsted Base Catalysts / J.Z. Chan, W. Yao, B.T. Hastings, C.K. Lok, M. Wasa // Angew. Chemie Int. Ed. - 2016. - V.55, № 44. - P.13877–13881.

[130] Kobayashi, S. Catalytic Silicon-Mediated Carbon−Carbon Bond-Forming Reactions of Unactivated Amides / S. Kobayashi, H. Kiyohara, M. Yamaguchi // J. Am. Chem. Soc. - 2011. - V.133, № 4. - P.708–711.

[131] Jain, K. Biological and Medicinal Significance of Pyrimidines / K. Jain, T. Chitre, P. Miniyar, K. Muthu, V.S. Bendre, V. Veer, S. Shahane, C. Shishoo // Curr. Sci. - 2006. - V.90, № 6. - P.793–803.

[132] Kuethe, J.T. Development of a Multikilogram Scale Synthesis of a TRPV1 Antagonist / J.T. Kuethe, M. Journet, Z. Peng, D. Zhao, A. McKeown, G.R. Humphrey // Org. Process Res. Dev. - 2016. - V.20, № 2. - P.227–232.

[133] Kumar, C.V. Development of an Efficient, Scalable Route for the Preparation of a Novel Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Modulator / C.V. Kumar, S. Kavitake, S.S. Kumar, P. Cornwall, M. Ashok, S. Bhagat, S.G. Manjunatha, S. Nambiar // Org. Process Res. Dev. - 2012. - V.16, № 8. - P.1416–1421.

[134] Sakamoto, T. The Discovery of Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Novel Pyrimidine-5-Carboxamide Derivative as a Potent and Highly Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitor / T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, M. Murakami, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto, K. Yamada // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2014. - V.24, № 23. - P.5460–5465.

[135] Sakamoto, T. 8-(3-Chloro-4-Methoxybenzyl)-8H-Pyrido[2,3-d]Pyrimidin-7-One Derivatives as Potent and Selective Phosphodiesterase 5 Inhibitors / T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, H. Mochida, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto, K. Yamada // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2015. - V.25, № 7. - P.1431–1435.

[136] Zheng, Q. Discovery and Structure-Activity-Relationship Study of Novel Conformationally Restricted Indane Analogues for Mutant Isocitric Dehydrogenase 1 (IDH1) Inhibitors / Q. Zheng, S. Tang, X. Fu, Z. Chen, Y. Ye, X. Lan, L. Jiang, Y. Huang, J. Ding, M. Geng, M. Huang, H. Wan // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2017. - V.27, № 23. - P.5262–5266.

[137] Popovici-Muller, J. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers / J. Popovici-Muller, R.M. Lemieux, E. Artin, J.O. Saunders, F.G. Salituro, J. Travins, G. Cianchetta, Z. Cai, D. Zhou, D. Cui, P. Chen, K. Straley, E. Tobin, F. Wang, M.D. David, V. Penard-Lacronique, C. Quivoron, V. Saada, S. de Botton, S. Gross, L. Dang, H. Yang, L. Utley, Y. Chen, H. Kim, S. Jin, Z. Gu, G. Yao, Z. Luo, X. Lv, C. Fang, L. Yan, A. Olaharski, L. Silverman, S. Biller, S.-S.M. Su, K. Yen // ACS Med. Chem. Lett. - 2018. - V.9, № 4. - P.300–305.

[138] Berger, Y. Endothelin-Converting Enzyme-1 Inhibition and Growth of Human Glioblastoma Cells / Y. Berger, H. Dehmlow, D. Blum-Kaelin, E.A. Kitas, B.M. Löffler, J.D. Aebi, L. Juillerat-Jeanneret // J. Med. Chem. - 2005. - V.48, № 2. - P.483–498.

[139] Yamaki, S. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Glycine Amide Derivatives as Novel Vascular Adhesion Protein-1 Inhibitors without CYP3A4 and CYP2C19 Inhibition / S. Yamaki, Y. Koga, A. Nagashima, M. Kondo, Y. Shimada, K. Kadono, A. Moritomo, K. Yoshihara // Bioorg. Med. Chem. - 2017. - V.25, № 15. - P.4110–4122.

[140] Kawada, H. Orally Bioavailable Metal Chelators and Radical Scavengers: Multifunctional Antioxidants for the Coadjutant Treatment of Neurodegenerative Diseases / H. Kawada, P.F. Kador // J. Med. Chem. - 2015. - V.58, № 22. - P.8796–8805.

[141] Becker, I. Preparation of Pyrrole and Pyrrolidine Derivatives of Pyrimidine. 1-(2-Pyrimidinyl)Pyrrole - an Inhibitor of X. Phaseoli and X. Malvacearum / I. Becker // J. Heterocycl. Chem. - 2004. - V.41, № 3. - P.343–348.

[142] Vasilevich, N.I. A Re-Examination of the MDM2/P53 Interaction Leads to Revised Design Criteria for Novel Inhibitors / N.I. Vasilevich, I.I. Afanasyev, D.A. Kovalskiy, D.

V. Genis, V.S. Kochubey // Chem. Biol. Drug Des. - 2014. - V.84, № 5. - P.585–592.

[143] Walsh, K. Amination of Heteroaryl Chlorides: Palladium Catalysis or S N Ar in Green Solvents? / K. Walsh, H.F. Sneddon, C.J. Moody // ChemSusChem. - 2013. - V.6, № 8. - P.1455–1460.

[144] Narayan, S. Microwave Assisted Solvent Free Amination of Halo-(Pyridine or Pyrimidine) without Transition Metal Catalyst / S. Narayan, T. Seelhammer, R.E. Gawley // Tetrahedron Lett. - 2004. - V.45, № 4. - P.757–759.

[145] Ho, L.A. Transition-Metal-Free Cross-Coupling Reactions in Dynamic Thin Films To Access Pyrimidine and Quinoxaline Analogues / L.A. Ho, C.L. Raston, K.A. Stubbs // European J. Org. Chem. - 2016. - V.2016, № 36. - P.5957–5963.

[146] McManus, J.B. Generation and Alkylation of α-Carbamyl Radicals via Organic Photoredox Catalysis / J.B. McManus, N.P.R. Onuska, D.A. Nicewicz // J. Am. Chem. Soc. - 2018. - V.140, № 29. - P.9056–9060.

[147] Chatani, N. Ru 3 (CO) 12 -Catalyzed Coupling Reaction of Sp 3 C−H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom in Alkylamines with Alkenes / N. Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai // J. Am. Chem. Soc. - 2001. - V.123, № 44. - P.10935–10941.

[148] Jin, J.-K. Synthesis of Diverse Boron-Handled N-Heterocycles via Radical Borylative Cyclization of N -Allylcyanamides / J.-K. Jin, F.-L. Zhang, Q. Zhao, J.-A. Lu, Y.-F. Wang // Org. Lett. - 2018. - V.20, № 23. - P.7558–7562.

[149] Ghelfi, F. Preparation of the Maleic Anhydride Nucleus from Dichloro γ-Lactams: Focus on the Role of the N-Substituent in the Functional Rearrangement and in the Hydrolytic Steps / F. Ghelfi, M. Pattarozzi, F. Roncaglia, A. Parsons, F. Felluga, U. Pagnoni, E. Valentin, A. Mucci, F. Bellesia // Synthesis (Stuttg). - 2008. - V.2008, № 19. - P.3131–3141.

[150] Danagulyan, G.G. Synthesis of (2-Oxo-1-Pyrrolidinyl)Pyrimidines / G.G. Danagulyan, N.G. Balasanyan, M.G. Zalinyan // Chem. Heterocycl. Compd. - 1993. - V.29, № 11. - P.1328–1331.

[151] Zhang, M.-Z. Microwave-Assisted Synthesis and Antifungal Activity of Novel Fused Osthole Derivatives / M.-Z. Zhang, R.-R. Zhang, J.-Q. Wang, X. Yu, Y.-L. Zhang, Q.-Q. Wang, W.-H. Zhang // Eur. J. Med. Chem. - 2016. - V.124. - P.10–16.

[152] Wang, Z.-C. Sulfonamides Containing Coumarin Moieties Selectively and Potently

Inhibit Carbonic Anhydrases II and IX: Design, Synthesis, Inhibitory Activity and 3D-QSAR Analysis / Z.-C. Wang, Y.-J. Qin, P.-F. Wang, Y.-A. Yang, Q. Wen, X. Zhang, H.-Y. Qiu, Y.-T. Duan, Y.-T. Wang, Y.-L. Sang, H.-L. Zhu // Eur. J. Med. Chem. - 2013. - V.66. - P.1–11.

[153] Kumar, J.A. Synthesis, Anticancer Activity and Photophysical Properties of Novel Substituted 2-Oxo-2H-Chromenylpyrazolecarboxylates / J.A. Kumar, G. Saidachary, G. Mallesham, B. Sridhar, N. Jain, S.V. Kalivendi, V.J. Rao, B.C. Raju // Eur. J. Med. Chem. - 2013. - V.65. - P.389–402.

[154] Molodtsov, V. X-Ray Crystal Structures of Escherichia Coli RNA Polymerase with Switch Region Binding Inhibitors Enable Rational Design of Squaramides with an Improved Fraction Unbound to Human Plasma Protein / V. Molodtsov, P.R. Fleming, C.J. Eyermann, A.D. Ferguson, M.A. Foulk, D.C. McKinney, C.E. Masse, E.T. Buurman, K.S. Murakami // J. Med. Chem. - 2015. - V.58, № 7. - P.3156–3171.

[155] Cook, L. Inhibition of Human Sputum Elastase by Substituted 2-Pyrones. 2 / L. Cook, B. Ternai, P. Ghosh // J. Med. Chem. - 1987. - V.30, № 6. - P.1017–1023.

[156] Spencer, R.W. Inhibition of Human Leukocyte Elastase, Porcine Pancreatic Elastase, and Chymotrypsin by Elasnin and Other 4-Hydroxy-2-Pyrones / R.W. Spencer, L.J. Copp, J.R. Pfister // J. Med. Chem. - 1985. - V.28, № 12. - P.1828–1832.

[157] Fang, Z. Synthesis and Biological Evaluation of Polyenylpyrrole Derivatives as Anticancer Agents Acting through Caspases-Dependent Apoptosis / Z. Fang, P.-C. Liao, Y.-L. Yang, F.-L. Yang, Y.-L. Chen, Y. Lam, K.-F. Hua, S.-H. Wu // J. Med. Chem. - 2010. - V.53, № 22. - P.7967–7978.

[158] Doundoulakis, T. Myxopyronin B Analogs as Inhibitors of RNA Polymerase, Synthesis and Biological Evaluation / T. Doundoulakis, A.X. Xiang, R. Lira, K.A. Agrios, S.E. Webber, W. Sisson, R.M. Aust, A.M. Shah, R.E. Showalter, J.R. Appleman, K.B. Simonsen // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2004. - V.14, № 22. - P.5667–5672.

[159] Смолобочкин, А.В. Синтез 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием N-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с (гетеро)ароматическими C-нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, Т.С. Ризбаева, А.С. Газизов, Ю.К. Воронина, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.О. Аппазов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Химия гетероциклических соединений. - 2019. - Т.55, № 6. - С.523–528.

[160] Manpadi, M. Three-Component Synthesis and Anticancer Evaluation of Polycyclic

Indenopyridines Lead to the Discovery of a Novel Indenoheterocycle with Potent Apoptosis Inducing Properties / M. Manpadi, P.Y. Uglinskii, S.K. Rastogi, K.M. Cotter, Y.-S.C. Wong, L.A. Anderson, A.J. Ortega, S. Van slambrouck, W.F.A. Steelant, S. Rogelj, P. Tongwa, M.Y. Antipin, I. V. Magedov, A. Kornienko // Org. Biomol. Chem. - 2007. - V.5, № 23. - P.3865.

[161] Li, Y. N -(3-Ethynyl-2,4-Difluorophenyl)Sulfonamide Derivatives as Selective Raf Inhibitors / Y. Li, H. Cheng, Z. Zhang, X. Zhuang, J. Luo, H. Long, Y. Zhou, Y. Xu, R. Taghipouran, D. Li, A. Patterson, J. Smaill, Z. Tu, D. Wu, X. Ren, K. Ding // ACS Med. Chem. Lett. - 2015. - V.6, № 5. - P.543–547.

[162] Ren, X. Identification of GZD824 as an Orally Bioavailable Inhibitor That Targets Phosphorylated and Nonphosphorylated Breakpoint Cluster Region–Abelson (Bcr-Abl) Kinase and Overcomes Clinically Acquired Mutation-Induced Resistance against Imatinib / X. Ren, X. Pan, Z. Zhang, D. Wang, X. Lu, Y. Li, D. Wen, H. Long, J. Luo, Y. Feng, X. Zhuang, F. Zhang, J. Liu, F. Leng, X. Lang, Y. Bai, M. She, Z. Tu, J. Pan, K. Ding // J. Med. Chem. - 2013. - V.56, № 3. - P.879–894.

[163] Chen, C. Discovery of 3,6-Diaryl-1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridines as Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors / C. Chen, P. Pan, Z. Deng, D. Wang, Q. Wu, L. Xu, T. Hou, S. Cui // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2019. - V.29, № 7. - P.912–916.

[164] Cherukupalli, S. Synthesis of 4,6-Disubstituted Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine Analogues: Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2) Inhibition, Molecular Docking and Anticancer Evaluation / S. Cherukupalli, B. Chandrasekaran, R.R. Aleti, N. Sayyad, G.A. Hampannavar, S.R. Merugu, H.R. Rachamalla, R. Banerjee, R. Karpoormath // J. Mol. Struct. - 2019. - V.1176. - P.538–551.

[165] Ravi Kumar, N. Synthesis of Novel Ethyl 2,4-Disubstituted 8-(Trifluoromethyl)Pyrido[2′,3′:3,4]Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidine-9-Carboxylate Derivatives as Promising Anticancer Agents / N. Ravi Kumar, Y. Poornachandra, D. Krishna Swaroop, G. Jitender Dev, C. Ganesh Kumar, B. Narsaiah // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2016. - V.26, № 21. - P.5203–5206.

[166] Chavva, K. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Alkyl Amide Functionalized Trifluoromethyl Substituted Pyrazolo[3,4-b]Pyridine Derivatives as Potential Anticancer Agents / K. Chavva, S. Pillalamarri, V. Banda, S. Gautham, J. Gaddamedi, P. Yedla, C.G. Kumar, N. Banda // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2013. - V.23, № 21. - P.5893–5895.

[167] El-borai, M.A. Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines under Microwave Irradiation in Multi-Component Reactions and Their Antitumor and Antimicrobial Activities – Part 1 / M.A. El-borai, H.F. Rizk, M.F. Abd-Aal, I.Y. El-Deeb // Eur. J. Med. Chem. - 2012. - V.48. - P.92–96.

[168] Nagender, P. Synthesis, Cytotoxicity, Antimicrobial and Anti-Biofilm Activities of Novel Pyrazolo[3,4-b]Pyridine and Pyrimidine Functionalized 1,2,3-Triazole Derivatives / P. Nagender, G. Malla Reddy, R. Naresh Kumar, Y. Poornachandra, C. Ganesh Kumar, B. Narsaiah // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2014. - V.24, № 13. - P.2905–2908.

[169] Abdel-latif, E. Synthesis and Antitumor Activity of Some New Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine and Pyrazolo[3,4-b]Pyridine Derivatives / E. Abdel-latif, S. Abdel-fattah, H.E. Gaffer, H.A. Etman // Egypt. J. Basic Appl. Sci. - 2016. - V.3, № 1. - P.118–124.

[170] Jian, X.-E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pyrazolo[3,4-b]Pyridines as Cis-Restricted Combretastatin A-4 Analogues / X.-E. Jian, F. Yang, C.-S. Jiang, W.-W. You, P.-L. Zhao // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2020. - P.127025.

[171] Zhai, M. 3,5-Diaryl-1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridines as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors: Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation / M. Zhai, S. Liu, M. Gao, L. Wang, J. Sun, J. Du, Q. Guan, K. Bao, D. Zuo, Y. Wu, W. Zhang // Eur. J. Med. Chem. - 2019. - V.168. - P.426–435.

[172] Meiners, B.A. Enhancement of Benzodiazepine and GABA Binding by the Novel Anxiolytic, Tracazolate / B.A. Meiners, A.I. Salama // Eur. J. Pharmacol. - 1982. - V.78, № 3. - P.315–322.

[173] El-Dean, A.M.K. Synthesis of Some Pyrazolopyridine Sulphonamide Derivatives / A.M.K. El-Dean, A.A. Atalla, T.A. Mohamed, A.A. Geies // Zeitschrift für Naturforsch. B. - 1991. - V.46, № 4. - P.541–546.

[174] Erian, A.W. ChemInform Abstract: A Novel Synthesis of Fused Pyrazole Systems as Antimicrobial Agents. / A.W. Erian, S. El-Gohary, F.M. Manhi, F.A. Ali // ChemInform. - 2010. - V.30, № 9. - P.no-no.

[175] Tageldin, G.N. Synthesis, Modeling and Biological Evaluation of Some Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidinones and Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]Triazolo[4,3-a]Pyrimidinones as Anti-Inflammatory Agents / G.N. Tageldin, T.M. Ibrahim, S.M. Fahmy, H.M. Ashour, M.A. Khalil, R.A. Nassra, I.M. Labouta // Bioorg. Chem. - 2019. - V.90. - P.102844.

[176] Ghofrani, H.-A. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary

Hypertension / H.-A. Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger, M.M. Hoeper, P. Jansa, N.H. Kim, E. Mayer, G. Simonneau, M.R. Wilkins, A. Fritsch, D. Neuser, G. Weimann, C. Wang // N. Engl. J. Med. - 2013. - V.369, № 4. - P.319–329.

[177] Mittendorf, J. Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension / J. Mittendorf, S. Weigand, C. Alonso-Alija, E. Bischoff, A. Feurer, M. Gerisch, A. Kern, A. Knorr, D. Lang, K. Muenter, M. Radtke, H. Schirok, K.-H. Schlemmer, E. Stahl, A. Straub, F. Wunder, J.-P. Stasch // ChemMedChem. - 2009. - V.4, № 5. - P.853–865.

[178] Hoehn, H. Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo[3,4-b]Pyridines / H. Hoehn, I. Polacek, E. Schulze // J. Med. Chem. - 1973. - V.16, № 12. - P.1340–1346.

[179] Williams, M. Adenosine Antagonists as Potential Therapeutic Agents / M. Williams, M.F. Jarvis // Pharmacol. Biochem. Behav. - 1988. - V.29, № 2. - P.433–441.

[180] Patel, J.B. Pharmacological Properties of Tracazolate: A New Non-Benzodiazepine Anxiolytic Agent / J.B. Patel, J.B. Malick // Eur. J. Pharmacol. - 1982. - V.78, № 3. - P.323–333.

[181] Kripalani, K.J. Biotransformation in the Monkey of Cartazolate (SQ 65,396), a Substituted Pyrazolopyridine Having Anxiolytic Activity / K.J. Kripalani, J. Dreyfuss, J. Nemec, A.I. Cohen, F. Meeker, P. Egli // Xenobiotica. - 1981. - V.11, № 7. - P.481–488.

[182] Chang, Y. Structure Based Design of N -(3-((1 H -Pyrazolo[3,4- b]Pyridin-5-Yl)Ethynyl)Benzenesulfonamides as Selective Leucine-Zipper and Sterile-α Motif Kinase (ZAK) Inhibitors / Y. Chang, X. Lu, M.A. Shibu, Y.-B. Dai, J. Luo, Y. Zhang, Y. Li, P. Zhao, Z. Zhang, Y. Xu, Z.-C. Tu, Q.-W. Zhang, C.-H. Yun, C.-Y. Huang, K. Ding // J. Med. Chem. - 2017. - V.60, № 13. - P.5927–5932.

[183] Cappelli, A. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of AT 1 Angiotensin II Receptor Antagonists Based on the Pyrazolo[3,4- b]Pyridine and Related Heteroaromatic Bicyclic Systems / A. Cappelli, C. Nannicini, A. Gallelli, G. Giuliani, S. Valenti, G. l. P. Mohr, M. Anzini, L. Mennuni, F. Ferrari, G. Caselli, A. Giordani, W. Peris, F. Makovec, G. Giorgi, S. Vomero // J. Med. Chem. - 2008. - V.51, № 7. - P.2137–2146.

[184] Tanimori, S. Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Indazoles from 2-Chloroarenes at Low Catalyst-Loading / S. Tanimori, Y. Kobayashi, Y. Iesaki, Y. Ozaki, M. Kirihata // Org. Biomol. Chem. - 2012. - V.10, № 7. - P.1381–1387.

[185] Al-Mousawi, S.M. Synthesis of New Pyrazolo[1,5- a]Pyrimidines and Pyrazolo[3,4- b

]Pyridines / S.M. Al-Mousawi, M.A. Mohammad, M.H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. - 2001. - V.38, № 4. - P.989–991.

[186] Iaroshenko, V.O. 2,3-Unsubstituted Chromones and Their Enaminone Precursors as Versatile Reagents for the Synthesis of Fused Pyridines / V.O. Iaroshenko, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, M. Miliutina, A. Villinger, D. Volochnyuk, V.Y. Sosnovskikh, P. Langer // Org. Biomol. Chem. - 2012. - V.10, № 4. - P.890–894.

[187] Galayev, O. Synthesis and Anticancer Activity of 6-Heteroarylcoumarins / O. Galayev, Y. Garazd, M. Garazd, R. Lesyk // Eur. J. Med. Chem. - 2015. - V.105. - P.171–181.

[188] Xu, S. A Facile and Efficient Reaction of α,β-Unsaturated Ketones and 3-Amino-1-Phenyl-1H-Pyrazol-5(4H)-One in Aqueous and Acetonitrile Medium / S. Xu, Z. Wang, X. Li, L. Rong, S.-J. Tu // Tetrahedron. - 2016. - V.72, № 38. - P.5754–5761.

[189] Supe, L. Deazapurine Analogues Bearing a 1 H -Pyrazolo[3,4- b]Pyridin-3(2 H)-One Core: Synthesis and Biological Activity / L. Supe, S. Afzal, A. Mahmood, S.A. Ejaz, M. Hein, V.O. Iaroshenko, A. Villinger, J. Lecka, J. Sévigny, J. Iqbal, P. Langer // European J. Org. Chem. - 2018. - V.2018, № 20–21. - P.2629–2644.

[190] Quiroga, J. Synthesis of 5-Cyano-4,7-Dihydropyrazolo[3,4-b]Pyridin-4-Ones and 5-Cyanopyrazolo[3,4-B|pyridin-4-Ones in One-Step by the Reaction of 5-Amino Pyrazolone with Benz Aldehyde and Benzoylacetonitrile in Ethanol and by Microwave Radiation in Dry Media / J. Quiroga, S. Cruz, B. Insuasty, R. Abonia // Heterocycl. Commun. - 2000. - V.6, № 3.

[191] Hill, M. A Multicomponent Approach to Highly Substituted 1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridines / M. Hill // Synthesis (Stuttg). - 2016. - V.48, № 14. - P.2201–2204.

[192] Gazizov, A.S. Acid-Mediated C–N Bond Cleavage in 1-Sulfonylpyrrolidines: An Efficient Route towards Dibenzoxanthenes, Diarylmethanes, and Resorcinarenes / A.S. Gazizov, A. V Smolobochkin, E.A. Anikina, A.G. Strelnik, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synlett. - 2018. - V.29, № 04. - P.467–472.

[193] Смолобочкин, А.В. Кислотно-катализируемая реакция (4,4-диэтоксибутил)мочевин с 5-пиразолонами. Синтез 2-пиразолилпирролидинов. / А.В. Смолобочкин, Т.С. Ризбаева, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Журнал органической химии. - 2018. - Т.54, № 3. - С.499–501.

[194] Pathak, S. Synthesis of Biologically Important Phthalazinones, 2,3-Benzoxazin-1-Ones and Isoindolinones from Ninhydrin and Their Antimicrobial Activity / S. Pathak, K.

Debnath, S.T. Hossain, S.K. Mukherjee, A. Pramanik // Tetrahedron Lett. - 2013. - V.54, № 24. - P.3137–3143.

[195] Lichitskii, B. V. Multicomponent Condensation of 1,2-Dihydropyrazol-3-One Derivatives with Carbonyl Compounds and Meldrum´s Acid / B. V. Lichitskii, A.O. Osipov, A.N. Komogortsev, A.A. Dudinov, M.M. Krayushkin // Russ. Chem. Bull. - 2015. - V.64, № 5. - P.1083–1088.

[196] Sun, S. From Waste Biomass to Solid Support: Lignosulfonate as a Cost-Effective and Renewable Supporting Material for Catalysis / S. Sun, R. Bai, Y. Gu // Chem. - A Eur. J. - 2014. - V.20, № 2. - P.549–558.

[197] Zasloff, M. Antimicrobial Peptides of Multicellular Organisms / M. Zasloff // Nature. - 2002. - V.415, № 6870. - P.389–395.

[198] Theuretzbacher, U. Accelerating Resistance, Inadequate Antibacterial Drug Pipelines and International Responses / U. Theuretzbacher // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2012. - V.39, № 4. - P.295–299.

[199] Flemming, H.-C. Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life / H.-C. Flemming, J. Wingender, U. Szewzyk, P. Steinberg, S.A. Rice, S. Kjelleberg // Nat. Rev. Microbiol. - 2016. - V.14, № 9. - P.563–575.

[200] Rabin, N. Biofilm Formation Mechanisms and Targets for Developing Antibiofilm Agents / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H.O. Sintim // Future Med. Chem. - 2015. - V.7, № 4. - P.493–512.

[201] Rittmann, B.E. Biofilms, Active Substrata, and Me / B.E. Rittmann // Water Res. - 2018. - V.132. - P.135–145.

[202] Hobley, L. Giving Structure to the Biofilm Matrix: An Overview of Individual Strategies and Emerging Common Themes / L. Hobley, C. Harkins, C.E. MacPhee, N.R. Stanley-Wall // FEMS Microbiol. Rev. - 2015. - V.39, № 5. - P.649–669.

[203] Hall, M.R. Biofilm: Basic Principles, Pathophysiology, and Implications for Clinicians / M.R. Hall, E. McGillicuddy, L.J. Kaplan // Surg. Infect. (Larchmt). - 2014. - V.15, № 1. - P.1–7.

[204] Jamal, M. Bacterial Biofilm and Associated Infections / M. Jamal, W. Ahmad, S. Andleeb, F. Jalil, M. Imran, M.A. Nawaz, T. Hussain, M. Ali, M. Rafiq, M.A. Kamil // J. Chinese Med. Assoc. - 2018. - V.81, № 1. - P.7–11.

[205] Peng, J.-S. Inactivation and Removal of Bacillus Cereus by Sanitizer and Detergent / J.-

S. Peng, W.-C. Tsai, C.-C. Chou // Int. J. Food Microbiol. - 2002. - V.77, № 1–2. - P.11–18.

[206] Goldberg, J. Biofilms and Antibiotic Resistance: A Genetic Linkage / J. Goldberg // Trends Microbiol. - 2002. - V.10, № 6. - P.264.

[207] Stepanović, S. A Modified Microtiter-Plate Test for Quantification of Staphylococcal Biofilm Formation / S. Stepanović, D. Vuković, I. Dakić, B. Savić, M. Švabić-Vlahović, S. Stepanovic, D. Vukovic, I. Dakic, B. Savic, M. Svabic-Vlahovic // J. Microbiol. Methods. - 2000. - V.40, № 2. - P.175–179.

[208] Smolobochkin, A. V. Synthesis and Evaluation of Water-Soluble 2-Aryl-1-Sulfonylpyrrolidine Derivatives as Bacterial Biofilm Formation Inhibitors / A. V. Smolobochkin, E.A. Muravyeva, L.I. Vagapova, I.R. Knyazeva, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A. V. Gildebrant, I.S. Sazykin, M.A. Sazykina, A.S. Gazizov // Chem. Biodivers. - 2019. - V.16, № 1. - P.e1800490.

[209] Salari, S. Evaluation of Biofilm Formation Ability in Different Candida Strains and Anti-Biofilm Effects of Fe 3 O 4 -NPs Compared with Fluconazole: An in Vitro Study / S. Salari, N. Sadat Seddighi, P. Ghasemi Nejad Almani // J. Mycol. Med. - 2018. - V.28, № 1. - P.23–28.

[210] Гордон, А. Спутник Химика / А. Гордон, Р. Форд. - Москва: Мир, 1976. - 545 p.

[211] Maniatis, T. Molecular Cloning : A Laboratory Manual / T. Maniatis, E.F.F. Fritsch, J. Sambrook, E.F.F. Fritsch, T. Maniatis. - New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1982. - 545 p.

[212] Smolobochkin, A. Synthesis of Novel 2-(Het)Arylpyrrolidine Derivatives and Evaluation of Their Anticancer and Anti-Biofilm Activity / A. Smolobochkin, A. Gazizov, M. Sazykina, N. Akylbekov, E. Chugunova, I. Sazykin, A. Gildebrant, J. Voronina, A. Burilov, S. Karchava, M. Klimova, A. Voloshina, A. Sapunova, E. Klimanova, T. Sashenkova, U. Allayarova, A. Balakina, D. Mishchenko // Molecules. - 2019. - V.24, № 17. - P.3086.

[213] Герхардт, Ф. Методы общей бактериологии. Том 3. / Ф. Герхардт. - Москва: Мир, 1984. - 264 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

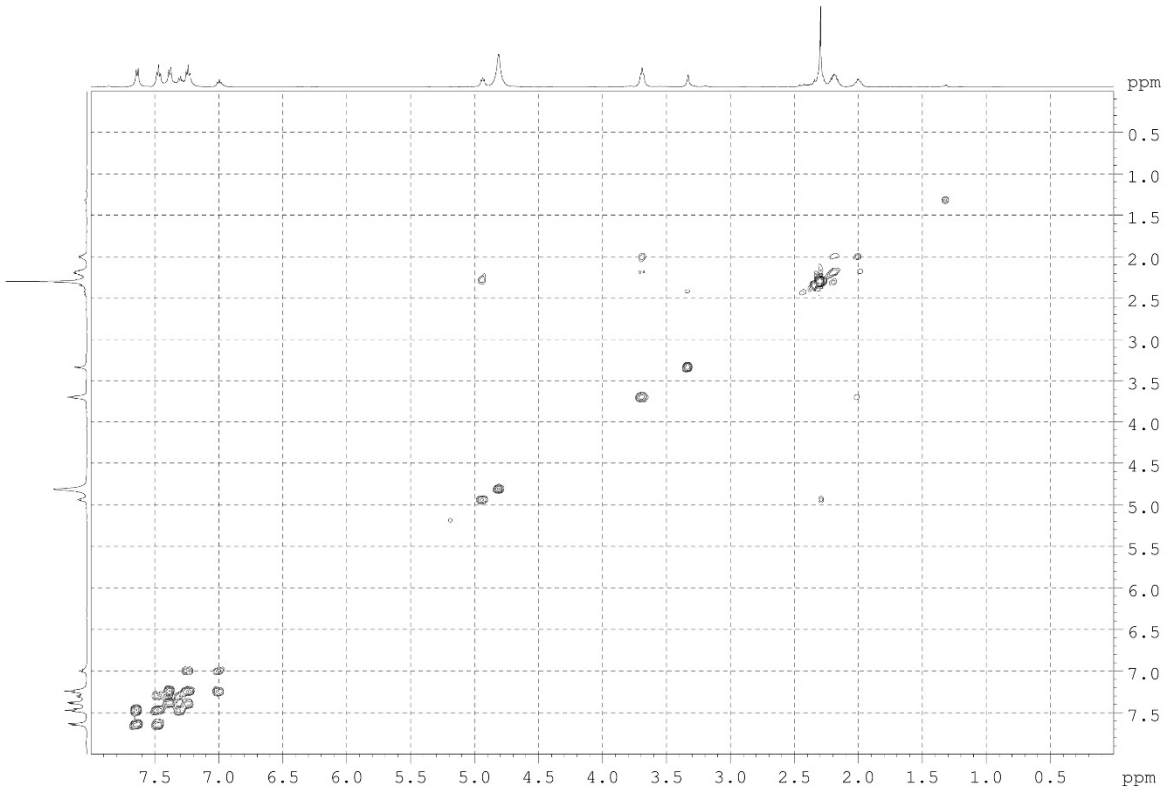


Рисунок П.1. Спектр ЯМР COSY(^{1}H-^{1}H) соединения **6a** ($(CD_3)_2CO$, 303 K).

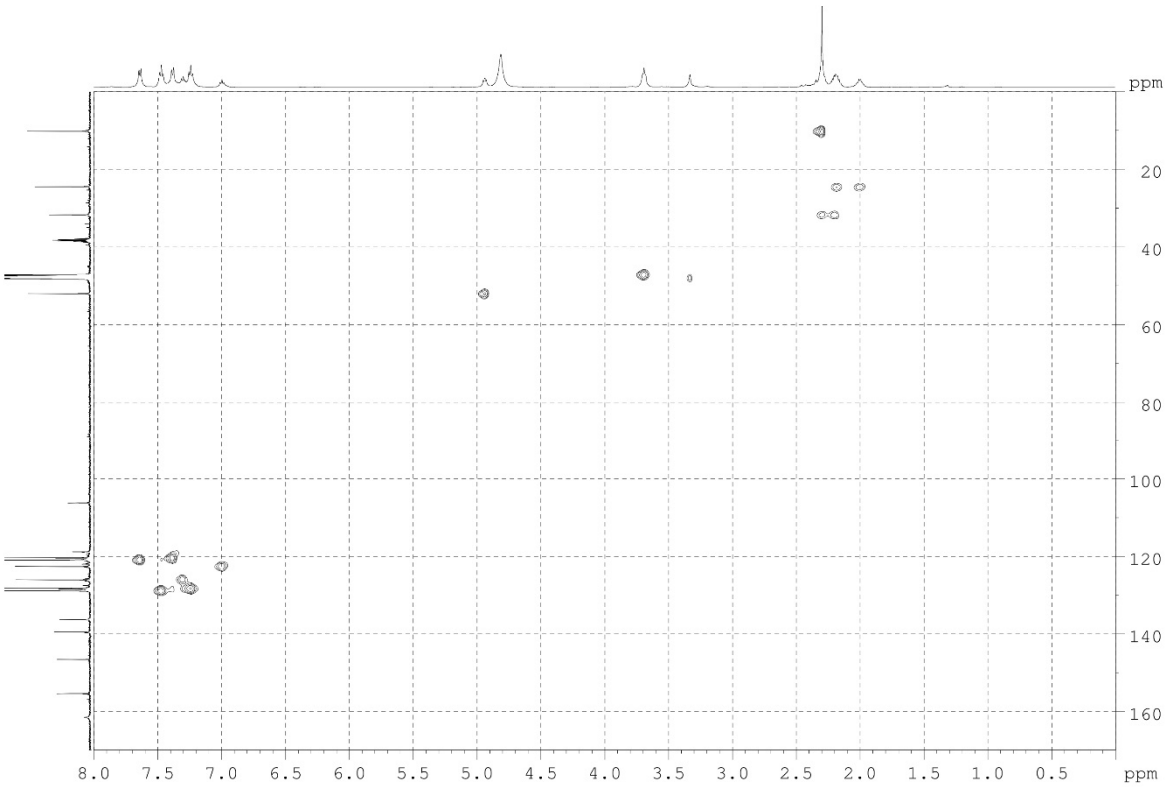


Рисунок П.2. Спектр ЯМР HSQC(^{1}H-^{13}C) соединения **6a** ($(CD_3)_2CO$, 303 K).

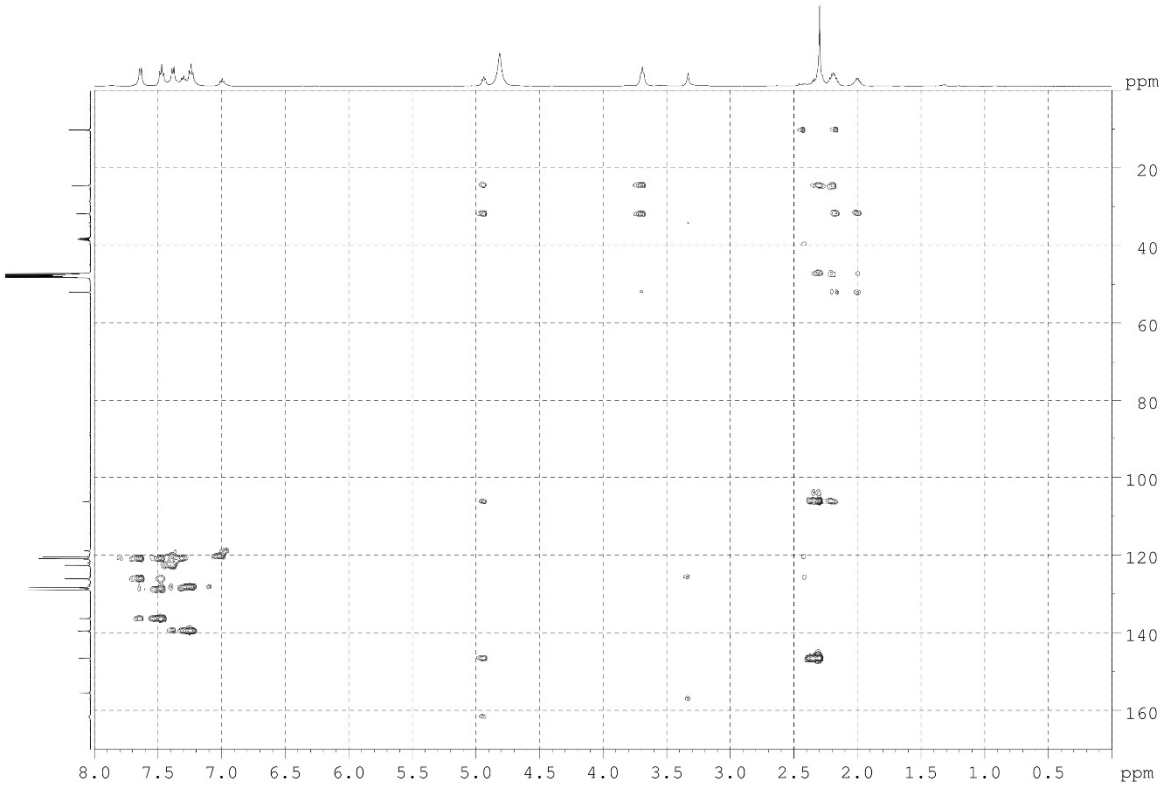


Рисунок П.3. Спектр ЯМР HMBC(^{1}H-^{13}C) соединения **6а** ($(CD_3)_2CO$, 303 K).

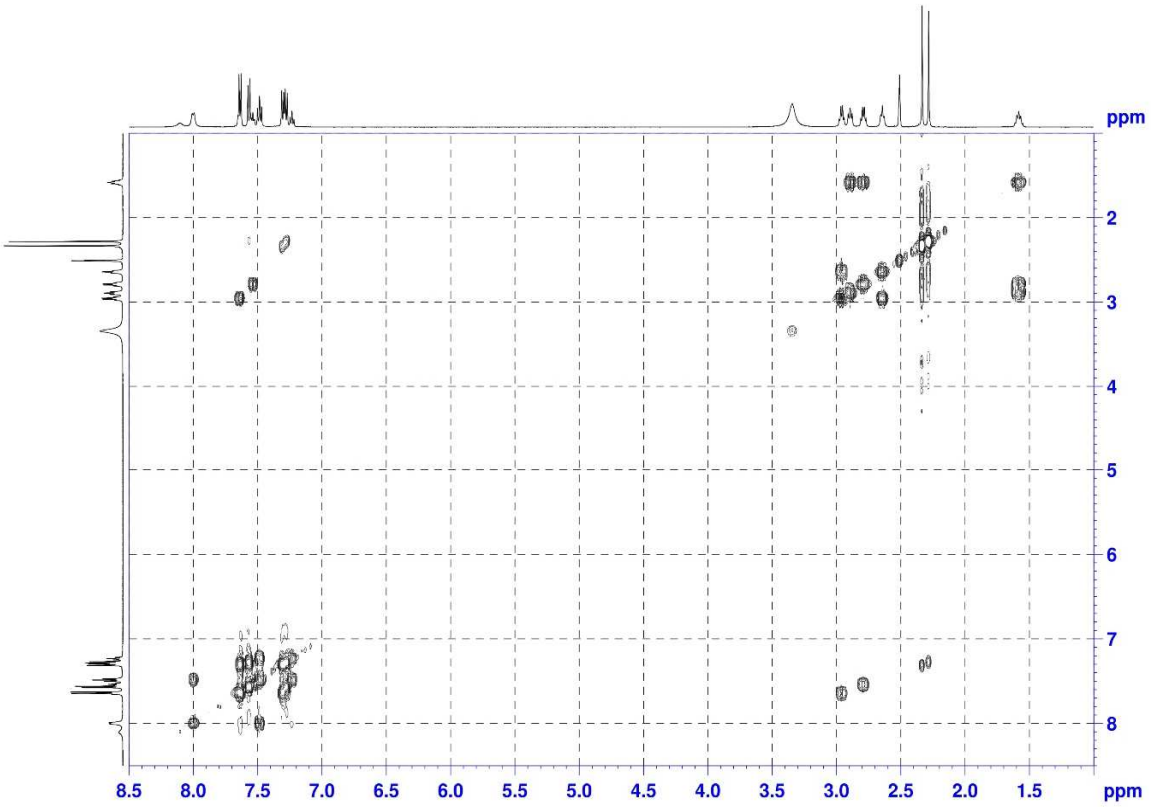


Рисунок П.4. Спектр ЯМР COSY(^{1}H-^{1}H) соединения **16б** (ДМСО-d6, 303 K).

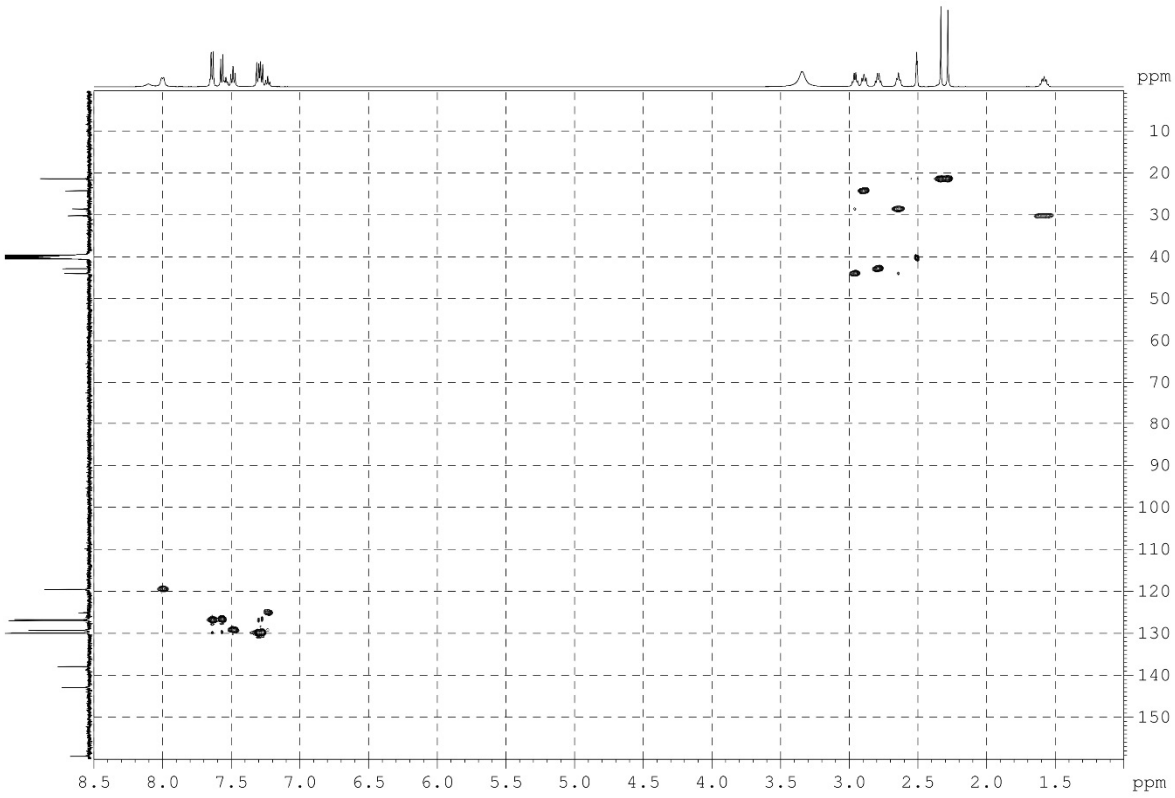


Рисунок П.5. Спектр ЯМР HSQC(^{1}H-^{13}C) соединения **16б** (ДМСО-d6, 303 K).

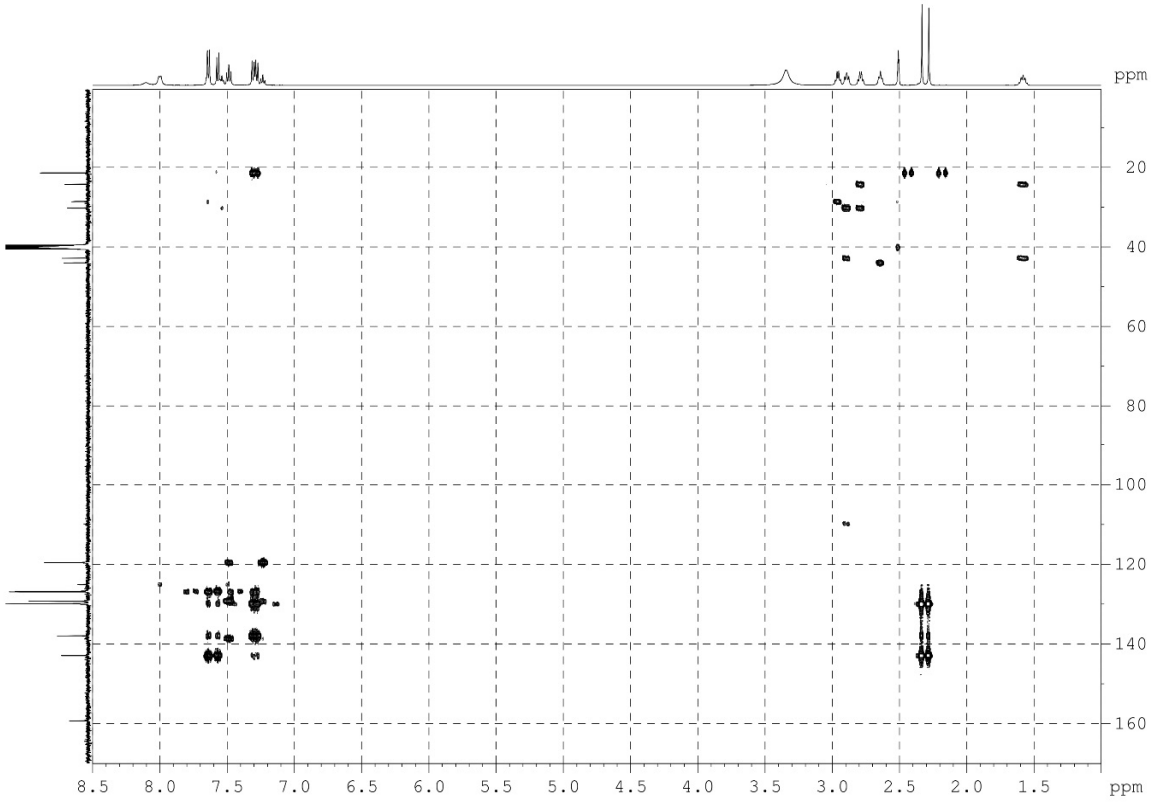


Рисунок П.6. Спектр ЯМР HMBC(^{1}H-^{13}C) соединения **16б** (ДМСО-d6, 303 K).

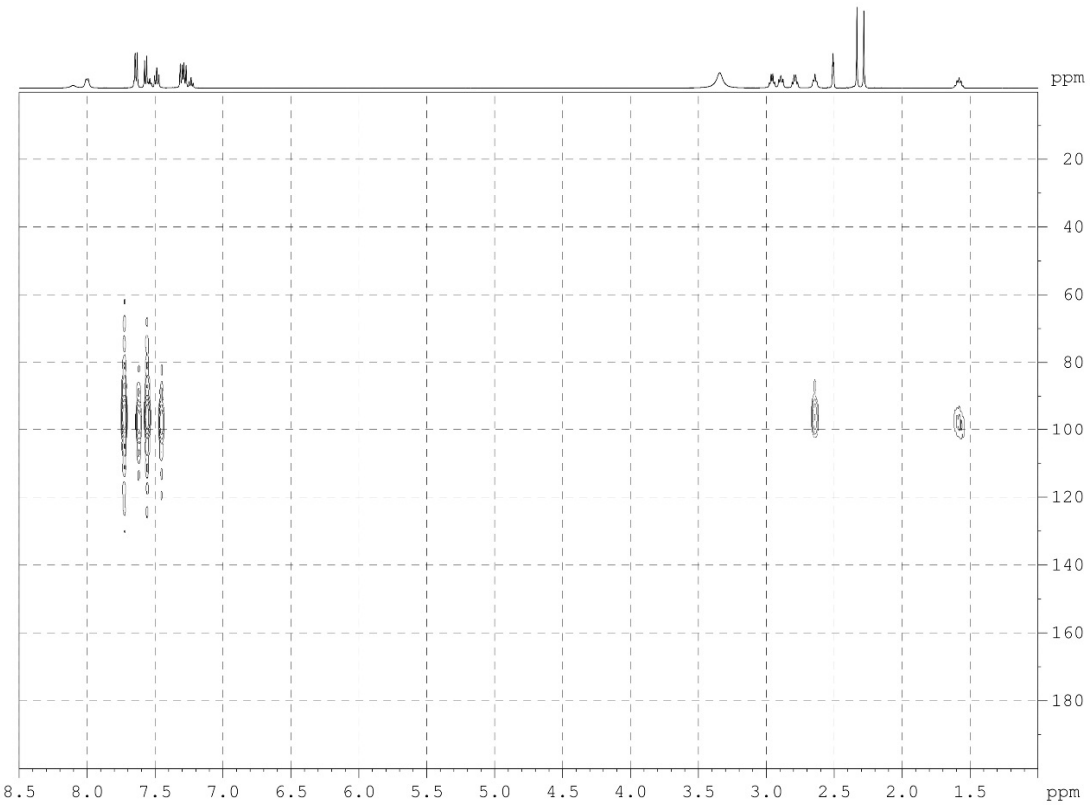


Рисунок П.7. Спектр ЯМР HMBC(^{1}H-^{15}N) соединения **16б** (ДМСО-d6, 303 K).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

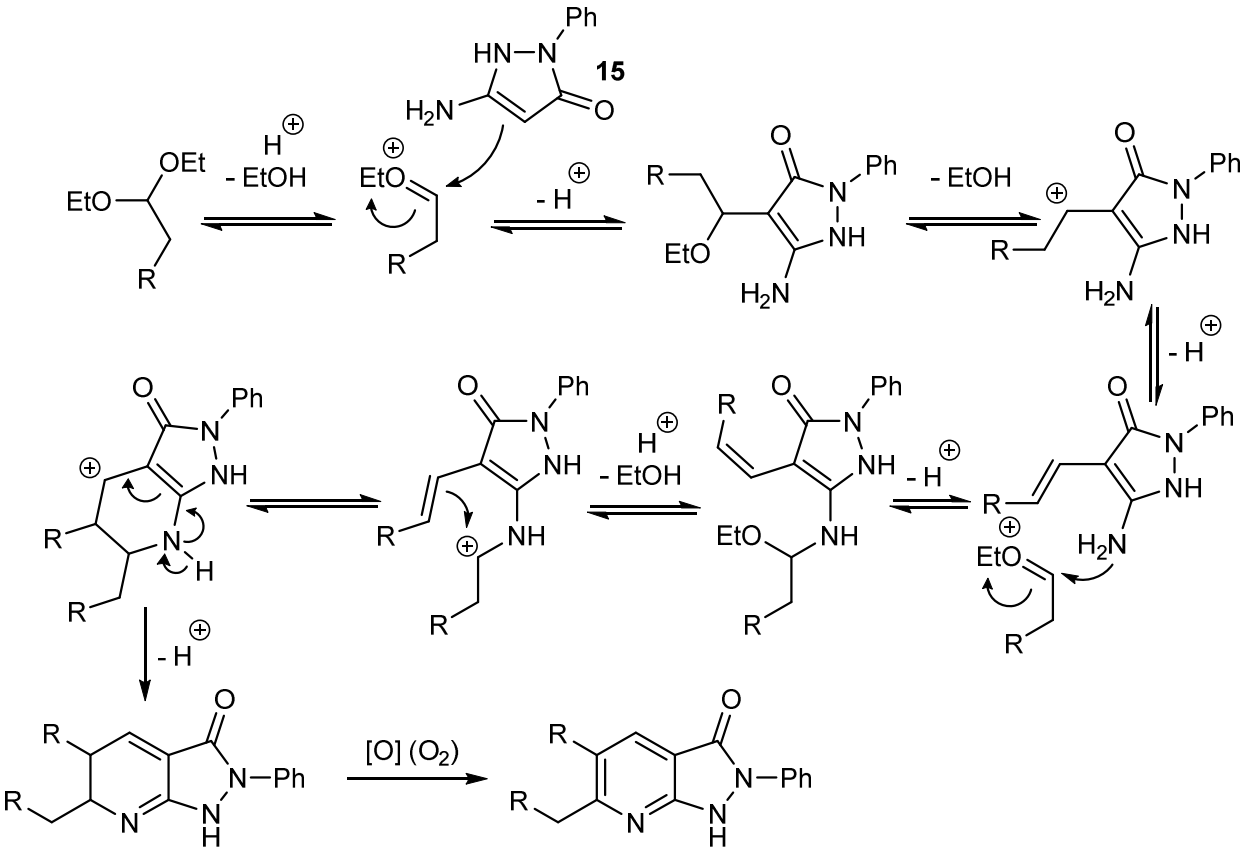


Схема П.1. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном с образованием 5,6-диалкилтетрагидро-3*H*-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-онов.