

**SYNTEZY POCHODNYCH UKŁADU
PIRAZOLO[4,3-*c*]HETEROCYKLICZNEGO**
SYNTHESIS OF PYRAZOLO[4,3-*c*]HETEROCYCLIC
DERIVATIVES

Anna Wójcicka

*Katedra i Zakład Technologii Leków,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
e-mail: anna.wojcicka@umed.wroc.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]pirydyny
 - 1.1. z pochodnychpirydyny
 - 1.2. z pochodnychpirazolu
2. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]chinoliny
 - 2.1. z pochodnychchinoliny
 - 2.2. z pochodnychpirazolu
 - 2.3. z innych substratów
3. Syntezy innych układów pirazolo[4,3-*c*]heterocyklicznych
 - 3.1. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]izochinoliny
 - 3.2. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]naftyrydyny
 - 3.3. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]tiazyny
 - 3.4. Syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]cynnoliny
 - 3.5. Syntezy innych pochodnych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Anna Wójcicka ukończyła biotechnologię na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej. Pracuje na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2009 roku na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą pochodnych 2,7-naftyrydyny oraz pirolo[3,4-*c*]pirydyny o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

The broad spectrum of biological activity of pyrazolo[4,3-*c*]heterocyclic derivatives is the main of reason for the preparation of new compounds containing this scaffold. This review presents most of the literature data on the synthesis of pyrazolo[4,3-*c*]heterocyclic derivatives. This isomer system containing pyrazole moiety condensed with a heterocyclic ring can be synthesized from a different substrates, but that synthesis may be classified into two main categories: annulation of the pyrazole ring onto heterocyclic derivatives or annulation of the heterocyclic ring onto pyrazole analogs. The main goal of this study is the presentation of various methods for the preparation of the pyrazolo[4,3-*c*]pyridine (Rys. 2) [1–15], pyrazolo[4,3-*c*]quinoline (Rys. 3) [16–63], pyrazolo[4,3-*c*]isoquinoline [64, 65], pyrazolo[4,3-*c*]naphththyridine [66–68], pyrazolo[4,3-*c*]thiazine [69–72], pyrazolo[4,3-*c*]cinnoline [73, 74], pyrazolo[4,3-*c*]quinolizine [75], and pyrazolo[4,3-*c*]pyridazine [76] derivatives.

Keywords: pyrazolo[4,3-*c*]heterocyclic derivatives, pyrazolo[4,3-*c*]pyridine, pyrazolo[4,3-*c*]quinoline, pyrazolo[4,3-*c*]naphththyridine, synthesis

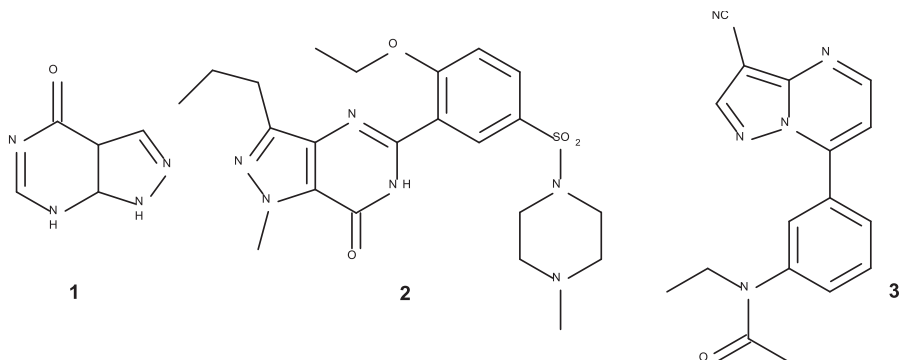
Słowa kluczowe: pochodne pirazolo[4,3-*c*]heterocykliczne, pirazolo[4,3-*c*]pirydyny, pirazolo[4,3-*c*]chinoliny, pirazolo[4,3-*c*]naftyrydyny, synteza

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ar	- aromat (ang. <i>aromate</i>)
Bu	- butyl (ang. <i>butyl</i>)
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid (ang. <i>N,N-dimethylformamide</i>)
DMSO	- dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethyl sulfoxide</i>)
DTBMP	- 2,6-di- <i>t</i> -butylo-4-metylopirydyna (ang. <i>2,6-di-t-butyl-4-methylpyridine</i>)
Et	- etyl (ang. <i>ethyl</i>)
Me	- metyl (ang. <i>methyl</i>)
MW	- mikrofała (ang. <i>microwave</i>)
Ph	- fenyl (ang. <i>phenyl</i>)
PIFA	- bis(trifluorooctan) fenylojodyny III (ang. <i>phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate)</i>)
TFA	- kwas trifluorooctowy (ang. <i>trifluoroacetic acid</i>)
TEO	- trietyloortomrówczan (ang. <i>triethyloortoformate</i>)
Tf	- trifluorometanosulfonian CF_3SO_3^- (ang. <i>trifluoromethanesulfonate</i>)
Ts	- <i>p</i> -toluenosulfonian (ang. <i>p-toluenesulfonyl</i>)

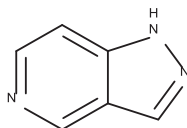
WPROWADZENIE

W ostatnich kilkudziesięciu latach wzrasta zainteresowanie naukowców pochodnymi zawierającymi pierścień pirazolu skondensowany z innym układem heterocyklicznym, ze względu na ich szerokie spektrum aktywności biologicznej. Przykładem takich związków wprowadzonych do lecznictwa są: stosowany w leczeniu dny moczanej allopurinol **1**, inhibitor fosfodiesterazy – sildenafilil **2** czy nasenny zaleplon **3** (Rys. 1) [1].



Rysunek 1. Heterocykliczne pochodne pirazolu stosowane w lecznictwie
Figure 1. Heterocyclic pyrazole derivatives used in medical treatment

W niniejszej pracy przedstawiono dotychczas poznane i opisane w piśmiennictwie chemicznym metody syntezy pochodnych układu pirazolo[4,3-*c*]heterocyklicznego.

1. SYNTEZY UKŁADU PIRAZOLO[4,3-*C*]PIRYDYNY

4

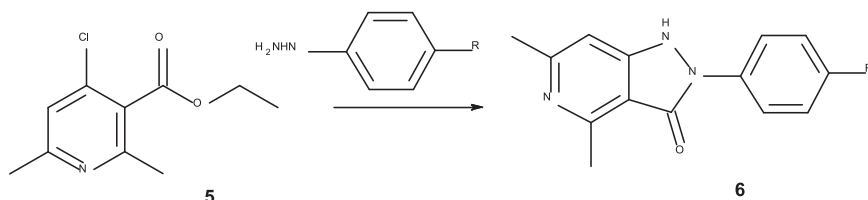
Rysunek 2. Izomer pirazolo[4,3-*c*]pirydyny
Figure 2. The pyrazolo[4,3-*c*]pyridine isomer

Układ pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **4** (Rys. 2) można otrzymać w wyniku dobudowania pierścienia pirazolu do pochodnej pirydyny lub wychodząc z pochodnej pirazolu, dobudować skondensowany z nim pierścień pirydyny

1.1. Z POCHODNYCH PIRYDINY

Najczęściej opisywaną metodą syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]pirydyny jest reakcja addycji nukleofilowej hydrazyny do pochodnych pirydyny zawierających ugrupowanie estrowe lub pochodnych pirydynonu.

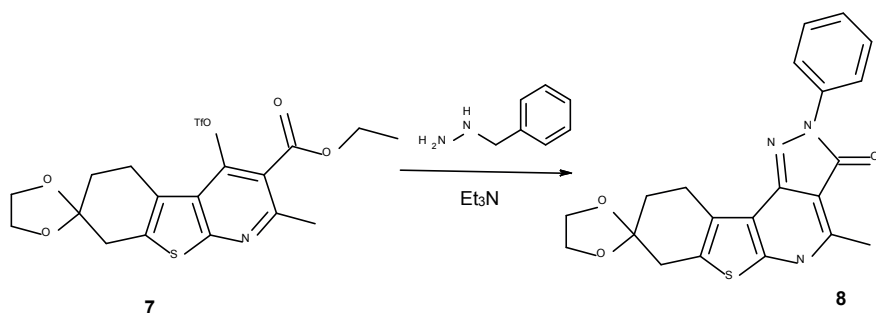
Ester etylowy kwasu 4-chloro-2,6-dimetylonikotynowego (**5**) w reakcji z pochodnymi fenylhydrazyny ulega cyklokondensacji do odpowiednich pochodnych 4,6-dimetylo-(2-fenyleno)pirazolo[4,3-*c*]pirydyn-3-onu **6** (Schemat 1) [2].



Schemat 1

Scheme 1

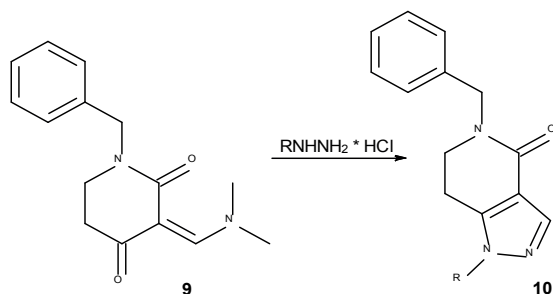
Spiropochodna estru benzotiofeno[2,3-*b*]pirydyny **7** w reakcji cyklizacji z benzylhydrazyną wobec trietyloaminy daje odpowiednią pochodną pirazolo[4,3-*c*]benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirydyny **8** (Schemat 2) [3].



Schemat 2

Scheme 2

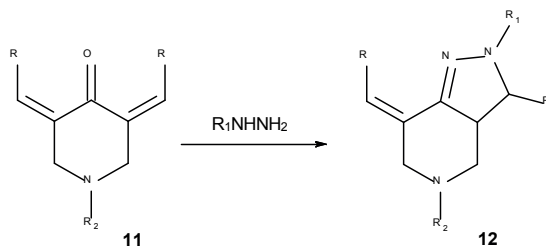
W reakcji cyklokondensacji 1-benzyl-3-[(dimetyloamino)metylideno]piperidyno-2,4-dionu (**9**) z pochodnymi hydrazyny otrzymuje się pochodne 5-benzyl-6,7-dihydropirazolo[4,3-*c*]pirydyn-4-onu **10** (Schemat 3) [4].



Schemat 3

Scheme 3

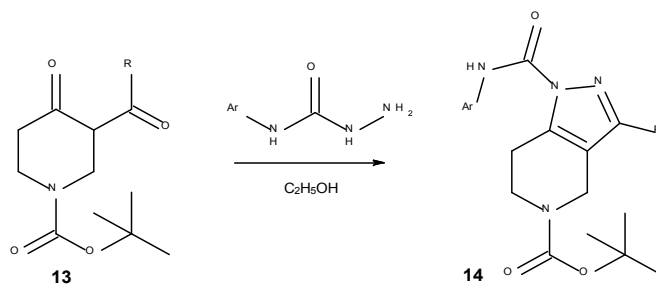
Pochodne piperidynonu **11** poddane reakcji z pochodnymi hydrazyny wobec etoksyłanu lub bezwodnika octowego i katalizatora cyklizują do odpowiednich pochodnych pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **12** (Schemat 4) [5–7].



Schemat 4

Scheme 4

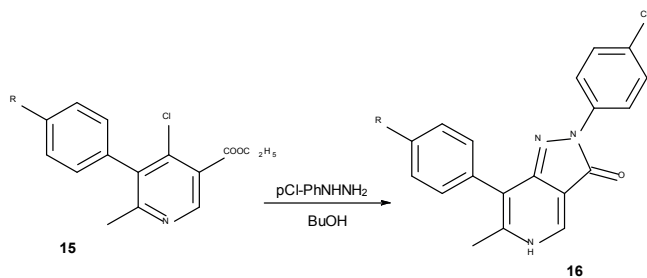
Ketopochodne piperidynonu **13** ulegają cyklocondensacji z semikarbazydami do karbamoiłopochodnych pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **14** (Schemat 5) [8].



Schemat 5

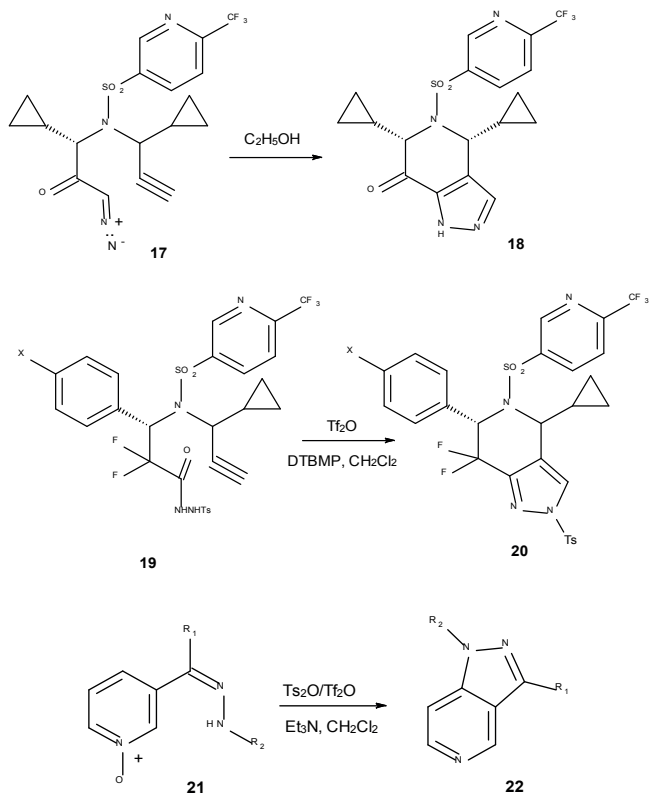
Scheme 5

W reakcji cyklocondensacji pochodnych estru kwasu 4-chloropirydyno-3-karboksylowego **15** z chlorofenylhydrazyną powstają pochodne pirazolo[4,3-*c*]pirydyny-3-ony **16** (Schemat 6) [9].



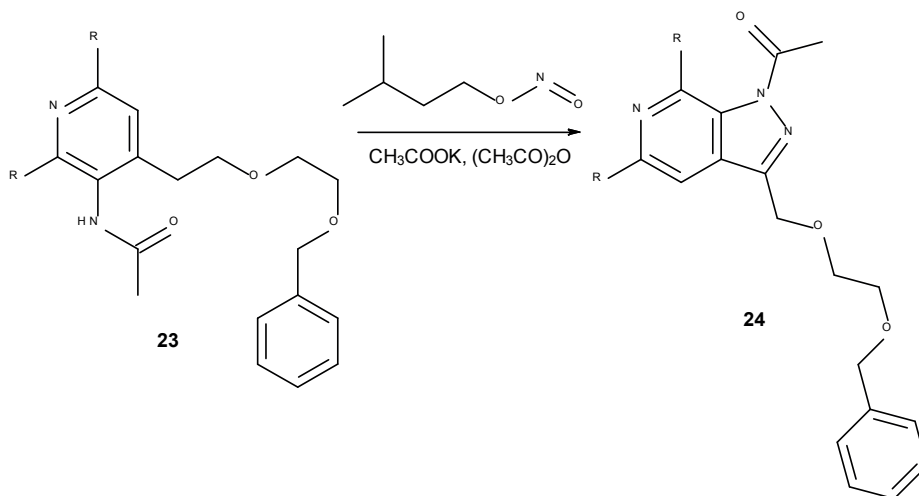
Schemat 6
Scheme 6

Układ pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **18**, **20**, **22** można otrzymać w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji diazoketonu **17** [10] lub hydrazonów **19** [10] i **21** (Schemat 7) [11].



Schemat 7
Scheme 7

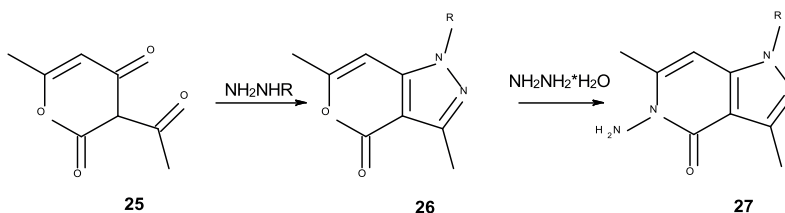
Pochodne acetyloaminopirydyny **23** w reakcji z azotym tertbutylu wobec metoksylanu potasu i bezwodnika octowego cyklizują do odpowiednich ketopochodnych pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **24** (Schemat 8) [12].



Schemat 8
Scheme 8

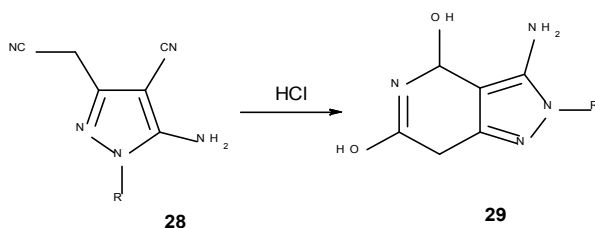
1.2. Z POCHODNYCH PIRAZOLU

3-Acetylo-6-metylopirano-2,4-diol (**25**) w reakcji cyklocondensacji z pochodnymi hydrazyny daje pochodne pirano[4,3-*c*]pirazol-4-onu **26**, które wobec wodzianu hydrazyny ulegają przegrupowaniu do odpowiednich pochodnych pirazolo[4,3-*c*]pirydyny **27** (Schemat 9) [13].



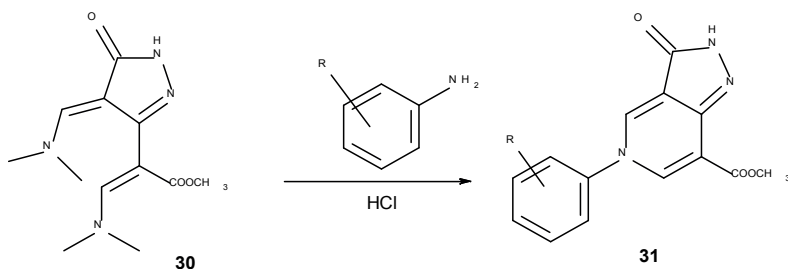
Schemat 9
Scheme 9

W wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pochodnych 5-amino-3-cyano-metylopirazolo-4-karbonitrylu **28** w kwasie solnym powstają *N*-pochodne 3-amino-4,7-dihydropirazolo[4,3-*c*]pirydyno-4,6-diolu **29** (Schemat 10) [14].



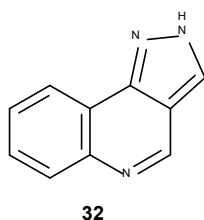
Schemat 10
Scheme 10

Diaminopochodna pirazol-3-onu **30** w reakcji kondensacji z pochodnymi aniliny daje odpowiednie pochodne pirazolo[4,3-*c*]pirydyn-3-onu **31** (Schemat 11) [15].



Schemat 11
Scheme 11

2. SYNTEZY UKŁADU PIRAZOLO[4,3-*C*]CHINOLINY

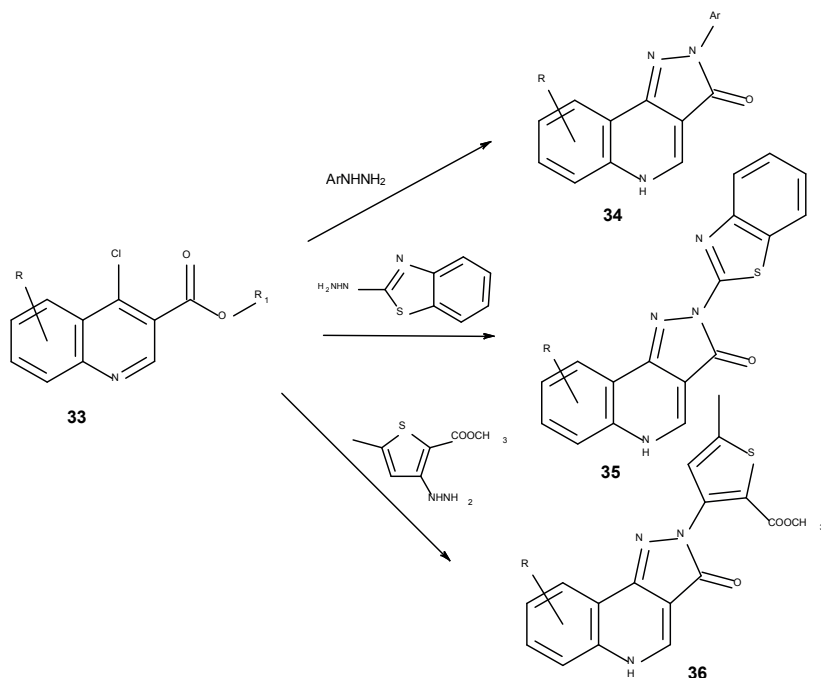


Rysunek 3. Izomer pirazolo[4,3-*c*]chinoliny
Figure 3. The pyrazolo[4,3-*c*]quinoline isomer

Najwięcej publikacji naukowych opisujących syntezy izomeru pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **32** (Rys. 3) dotyczy dobudowania pierścienia pirazolu do pochodnej chinoliny. Pochodne tego układu można również otrzymać z pochodnych pirazolu lub w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklokondensacji innych substratów.

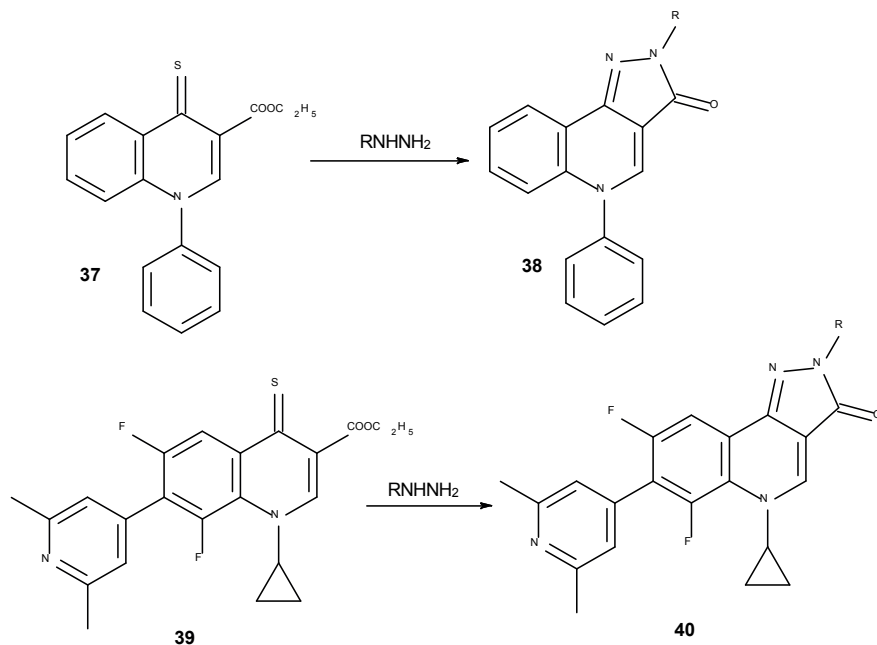
2.1. Z POCHODNYCH CHINOLINY

Najczęściej wykorzystywaną metodą syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]chinolin-3-onu **34–36** jest cyklokondensacja pochodnych estru kwasu chinolino-3-karboksylowego zawierającego w pozycji 4 chlorowic **33** z pochodnymi fenylhydrazyny w etanolu, Dowtherm A, ksylenie [16–24], DMF [25] lub z hydrazynobenzotiazolem w toluenie [26] czy z karboksylanem hydrazynotiofenu (Schemat 12) [27, 28].



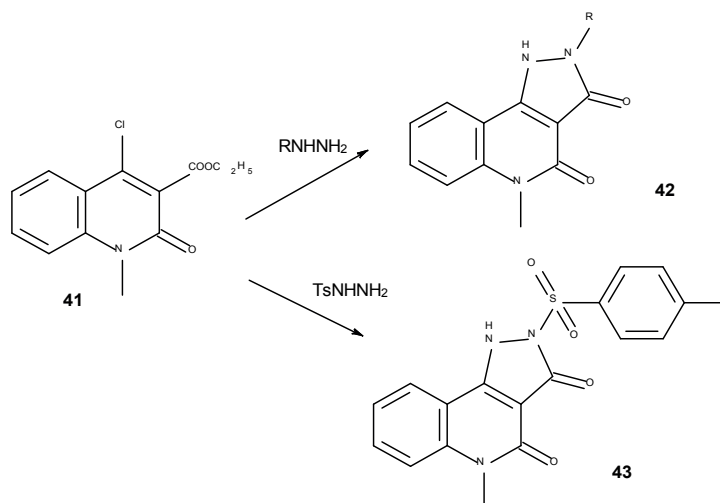
Schemat 12
Scheme 12

Analogicznej reakcji (Schemat 13) ulegają tiopochodne estru kwasu chinolino-3-karboksylowego **37** i **39** dając odpowiednie N-podstawione pochodne pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **38** [29] i **40** [30].



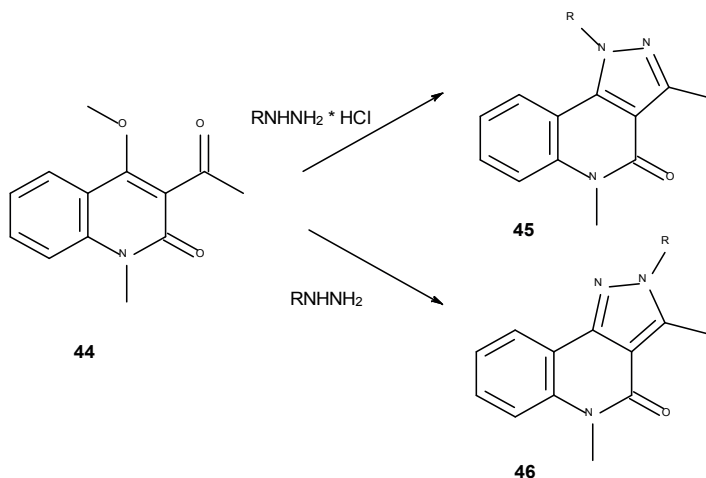
Schemat 12
Scheme 12

Ester etylowy kwasu 4-chloro-1-metylo-2-okso-1,2-dihydrochinolino-3-karboksylowego (41) poddany reakcji cyklokondensacji z pochodnymi hydrazyny w etoksyetanolu daje odpowiednie pochodne pirazolo[4,3-*c*]chinolino-3,4-dionu 42, natomiast z *p*-tolueno-sulfonylohydrazidem w DMSO daje 5-metylo-2-(tolueno-4-sulfonylo)-1,2-dihydro-5H-pirazolo[4,3-*c*]chinolino-3,4-dion (43) (Schemat 14) [31].



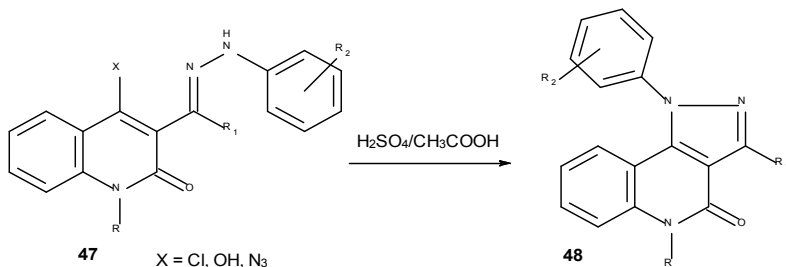
Schemat 14
Scheme 14

Udowodniono, że w wyniku cyklokondensacji 3-acylo-4-metoksy-1-metylochinolin-2-onu (**44**) z pochodnymi hydrazyny mogą powstać dwa regioizomery 1,3-dipodstawiona pochodna i 2,3-dipodstawiona pochodna pirazolo[4,3-c]chinoliny w zależności od zastosowanych reagentów (Schemat 15). W reakcji z chlorowodorkami hydrazyny powstaje głównie 1,3-dipodstawiona pochodna **45** a z wolnymi hydrazynami pochodna 2,3-dipodstawiona **46** [32].



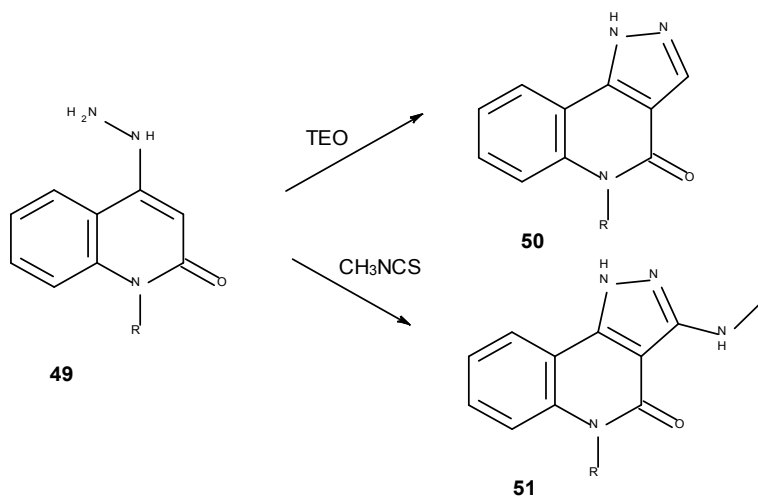
Schemat 15
Scheme 15

Pochodne 4-chloro, 4-azydo lub 4-hydroksy-3-hydrazonochinolin-2-onu **47** ulegają wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji wobec mieszaniny kwasu octowego i siarkowego do odpowiednich pochodnych pirazolo[4,3-*c*]chinolin-4-onu **48** (Schemat 16) [33, 34].



Schemat 16
Scheme 16

Układ pirazolo[4,3-*c*]chinolin-4-onu **50-51** można otrzymać w wyniku cyklo-kondensacji pochodnych 4-hydrazynochinolin-2-onu **49** (Schemat 17) z trietylo-ortomrówczanem w glikolu etylenowym [35] lub z metyloizotiocyjanianem [36].

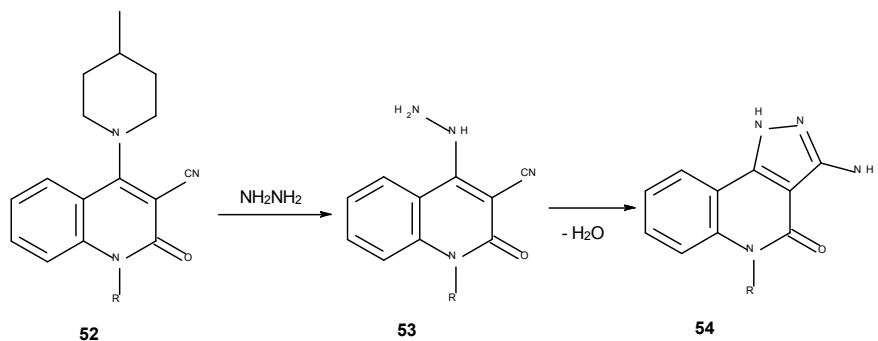


Schemat 17
Scheme 17

Pochodne 3-aminopirazolo[4,3-*c*]chinoliny otrzymać można w reakcjach pochodnych chinolino-3-karbonitryli zawierających w pozycji 4 rodnik chlorkowy lub aminowy.

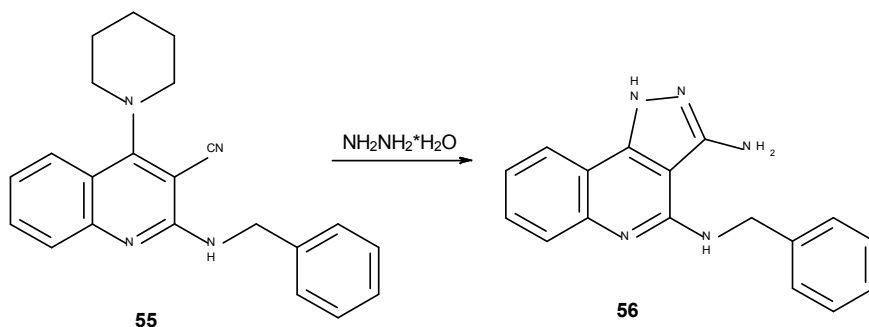
W wyniku reakcji pochodnych 2-okso-4-piperidynochinolino-3-karbonitrylu **52** z hydrazyną otrzymuje się 4-hydrazynopochodną **53**, która ulega wewnątrzcząst-

teczkowej cyklizacji dając odpowiednie 3-aminopochodne pirazolo[4,3-c]chinolino-4-onu **54** (Schemat 18) [37, 38].



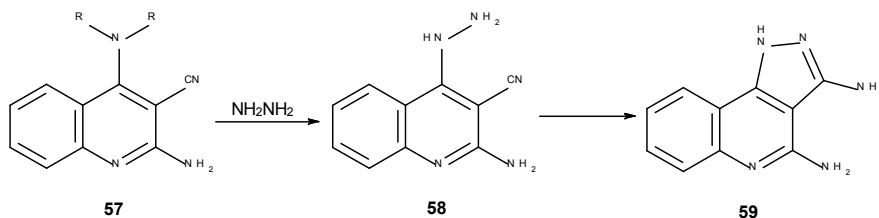
Schemat 18
Scheme 18

2-Benzyloamino-4-(piperydyn-1-ylo)chinolino-3-karbonitryl (**55**) w analogicznej reakcji daje N-benzylo-1H-pirazolo[4,3-c]chinolino-3,4-diaminę (**56**) (Schemat 19) [37].



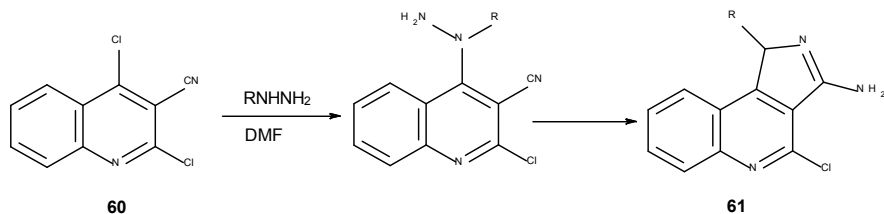
Schemat 19
Scheme 19

Pochodne 2,4-diaminochinolino-3-karbonitrylu **57** w reakcji z hydrazyną tworzą pochodną hydrazyny **58**, która następnie cyklizuje do 3,4-diamino-1H-pirazolo[4,3-c]chinoliny (**59**) (Schemat 20) [39].



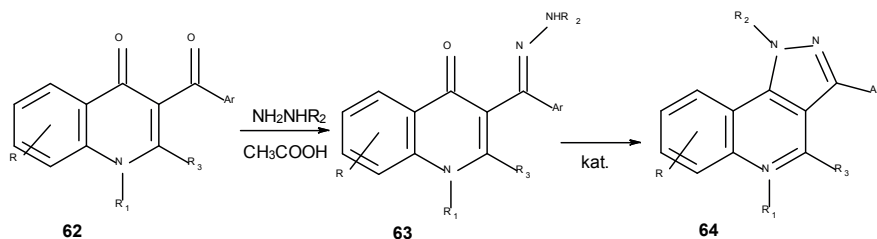
Schemat 20
Scheme 20

2,4-Dichlorochinolino-3-karbonitryl (**60**) w reakcji z pochodnymi hydrazyny, według opisanego poprzednio mechanizmu ulega cyklizacji do pochodnych 3-amino-4-chloropirazolo[4,3-*c*]chinoliny **61** (Schemat 21) [40, 41].



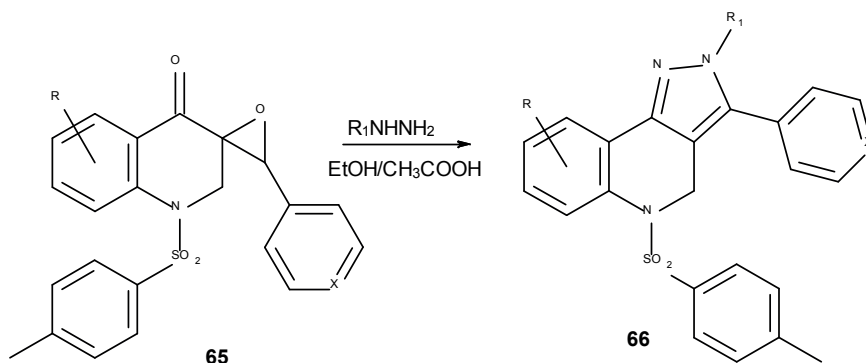
Schemat 21
Scheme 21

Pochodne chinolin-4-onu **62**, **65** są również wykorzystywane w reakcjach kondensacji z hydrazynami w celu uzyskania pochodnych pirazolo[4,3-*c*]chinoliny. Najczęściej 3-karbonyloprochodne chinolin-4-onu **62** w reakcji z hydrazynami w środowisku kwaśnym tworzą odpowiednie hydrazony **63**, które cyklizują z grupą karbonylową wobec pirydyny lub katalizatora jonowymiennego (Amberlyst) do pochodnych pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **64** (Schemat 22) [42–45].



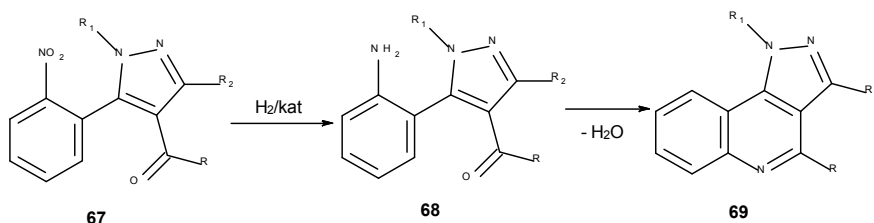
Schemat 22
Scheme 22

Pochodne 3-oksychinolin-4-onu **65** ulegają cyklocondensacji z pochodnymi hydrazyny w absolutnym etanolu wobec katalitycznej ilości lodowatego kwasu octowego do odpowiednich pochodnych pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **66** (Schemat 23) [46].

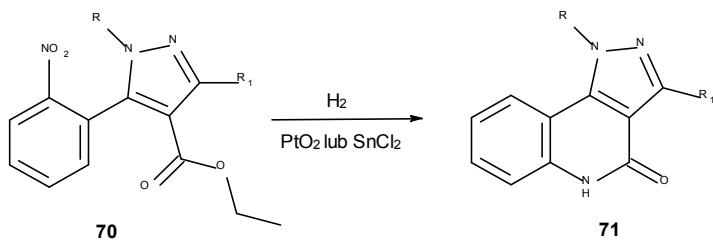
Schemat 23
Scheme 23

2.2. Z POCHODNYCH PIRAZOLU

Najczęściej opisywaną metodą syntezy układu pirazolo[4,3-*c*]chinoliny z pochodnych pirazolu jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja cyklizacji między grupą aminową w pierścieniu fenylowym i karbonylową w pierścieniu pirazolu. Substratem są pochodne 4-karbonylo-5-(2-nitrofenylo)-pirazolu **67**, które poddane katalitycznej redukcji do pochodnych 4-karbonylo-5-(2-aminofenylo)-pirazolu **68** cyklizują z utworzeniem sześciocząłowego pierścienia pirydyny skondensowanego z pirazolem i pierścieniem fenylowym (Schemat 24), dając układ pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **69** [46–48].

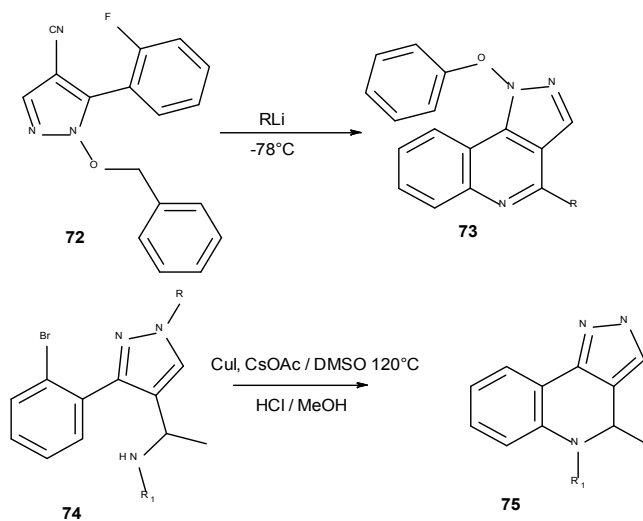
Schemat 24
Scheme 24

Gdy substratem jest pochodna 5-(2-nitrofenylo)-pirazolo-4-karboksylanu **70** powstają odpowiednie pochodne pirazolo[4,3-*c*]chinolin-4-onu **71** (Schemat 25) [49–53].



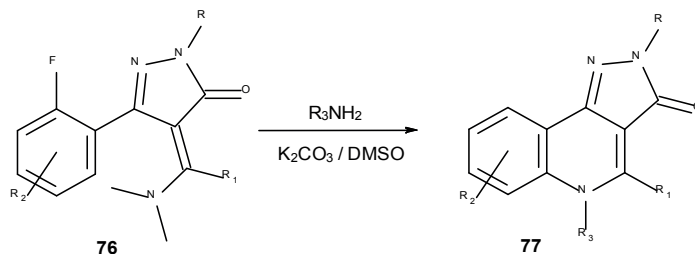
Schemat 25
Scheme 25

Pochodne 5-(2-halogenofenylo)-pirazolu podstawione w pozycji 4 grupą aminową **72** lub nitrylową **74** cyklizują odpowiednio do pochodnych pirazolo[4,3-*c*]chinoliny **73** i **75** (Schemat 26) [54, 55].



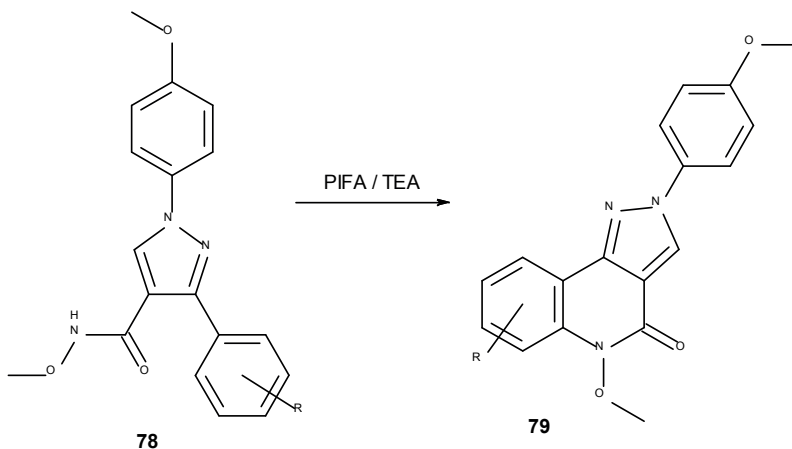
Schemat 26
Scheme 26

W wyniku cyklizacji pochodnych 5-(2-fluorofenylo)-pirazol-3-onu **76** powstają pochodne pirazolo[4,3-*c*]chinolin-3-onu **77** (Schemat 27) [56].



Schemat 27
Scheme 27

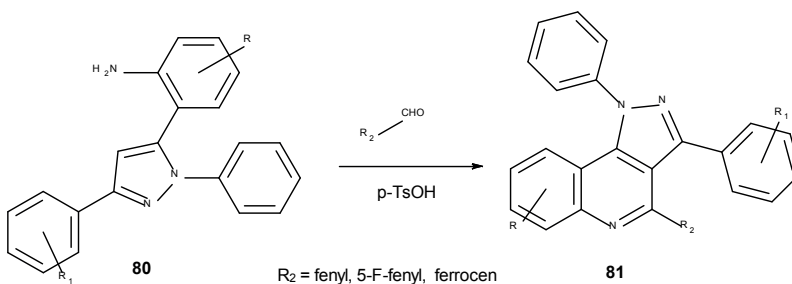
Pochodne pirazolo[4,3-*c*]chinolin-4-onu **79** powstają w wyniku wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pochodnych 3-fenylopirazolo-4-karboksyamidu **78** pod wpływem bis(trifluoroocetanu)fenylojodyny III i kwasu trifluoroocetowego w chlorku metylenu (schemat 28) [57].



Schemat 28
Scheme 28

Układ pirazolochinoliny otrzymywany jest również w reakcjach Pictet-Spenglera, gdzie substratem wyjściowym jest pochodna pirazolu podstawionego pochodną aniliny.

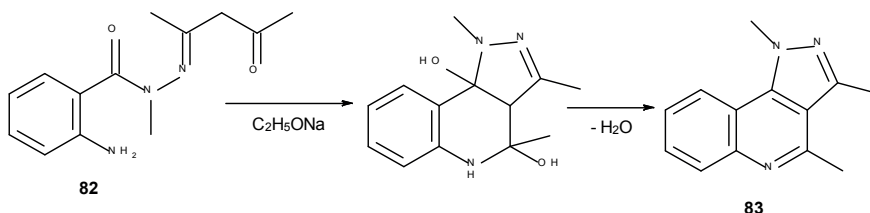
Pochodne 2-(2,5-difenylopirazol-3-yl)aniliny **80** w reakcji cyklokondensacji z aldehydami aromatycznymi lub ferrocenokarboksyaldehydem wobec kwasu *p*-toluenosulfonowego dają pochodne 1,3,4-trifenylopirazolo[4,3-*c*]chinoliny **81** (Schemat 29) [58, 59].



Schemat 29
Scheme 29

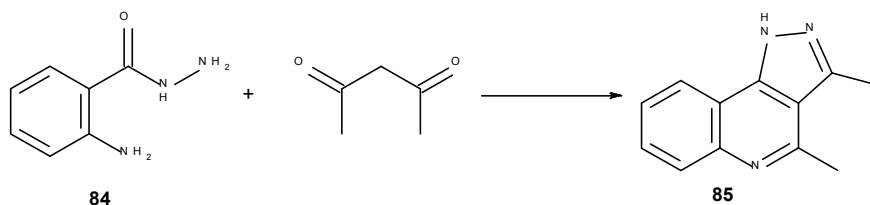
2.3. Z INNYCH SUBSTRATÓW

Substratem wyjściowym w syntezie układu pirazolo[4,3-*c*]chinoliny są również pochodne aniliny. W reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pochodnej 2-aminobenzenoamidu **82** wobec etoksydanu powstaje 1,3,4-trimetylopirazolo[4,3-*c*]chinolina (**83**) (Schemat 30) [60, 61].



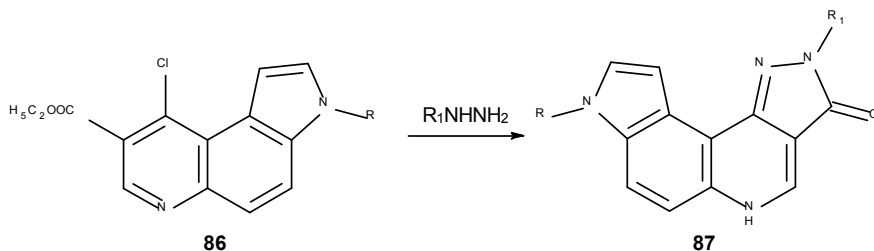
Schemat 30
Scheme 30

Cyklocondensacja 2-aminobenzohydrazynu (**84**) z pentano-2,4-dionem w ksylenie prowadzi do 3,4-dimetylo-1H-pirazolo[4,3-*c*]chinoliny (**85**) (Schemat 31) [62].



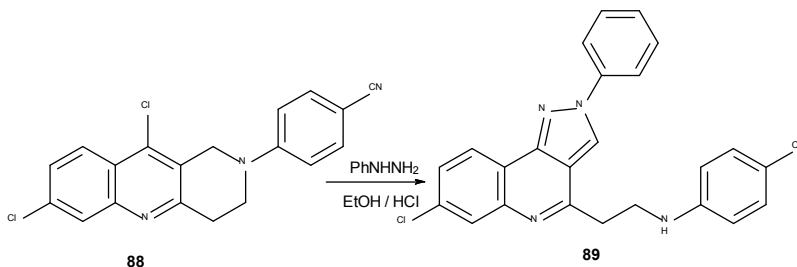
Schemat 31
Scheme 31

Pochodne estru etylowego kwasu 9-chloro-3H-pirol[3,2-*f*]chinolino-8-karboksylowego **86** ulegają cyklocondensacji z pochodnymi hydrazyny wobec trietyloaminy w ksylenie do pochodnych pirazolo[4,3-*c*]pirol[3,2-*f*]chinolin-3-onu **87** (Schemat 32) [63].



Schemat 32
Scheme 32

4-(7,10-Dichloro-3,4-dihydro-1H-benzo[b][1,6]naftyrydyn-2-ylo)benzonitryl (**88**) ulega reakcji przegrupowania i cyklokondensacji z fenylohydrazyną wobec HCl do 4-[2-(7-chloro-2-fenylpirazolo[4,3-c]chinolin-4-ylo)etyloamino]benzonitrylu (**89**) (Schemat 33) [1].

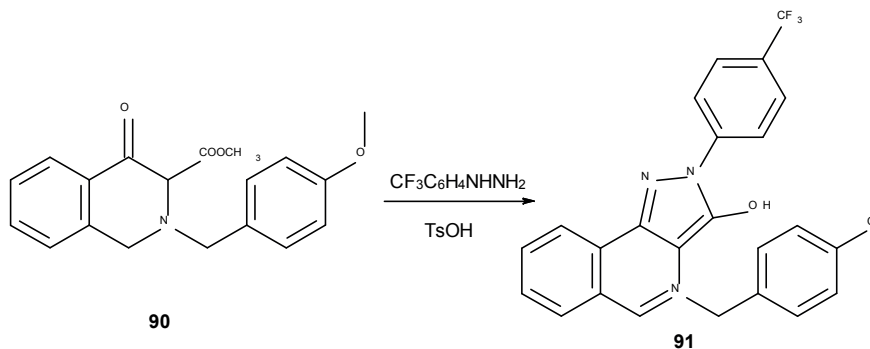


Schemat 33
Scheme 33

3. SYNTEZY INNYCH UKŁADÓW PIRAZOLO[4,3-c]HETEROCYKLICZNYCH

3.1. SYNTEZY UKŁADU PIRAZOLO[4,3-c]IZOCHINOLINY

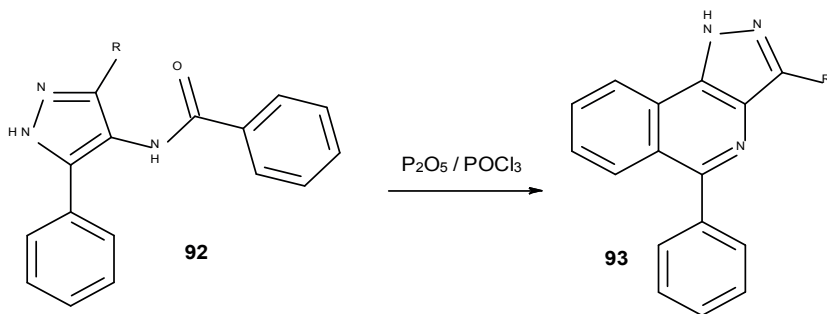
Ester metylowy kwasu 1,2,3,4-tetrahydro-2-(4-metoksyfenyl)metylo-4-oksoizochinolino-3-karboxylowego (**90**) w reakcji cyklokondensacji z trifluorometylofenylohydrazyną daje 3-hydroksy-4-[(4-metoksyfenyl)metylo]-2-(4-trifluorometylofenyl)-2H-pirazolo[4,3-c]izochinolinę (**91**) (Schemat 34) [64].



Schemat 34
Scheme 34

Pochodne 4-benzamido-3-fenylpirazolu **92** ulegają wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pod wpływem mieszaniny pięcio- i trójtlenku fosforu wobec dietyloani-

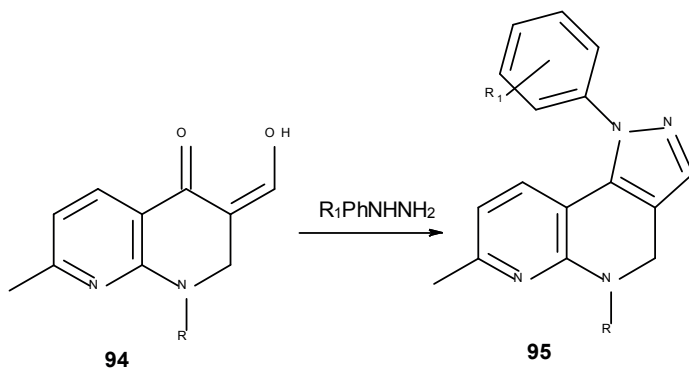
liny do odpowiednich pochodnych 5-fenylopirazolo[4,3-*c*]izochinoliny **93** (Schemat 35) [65].



Schemat 35
Scheme 35

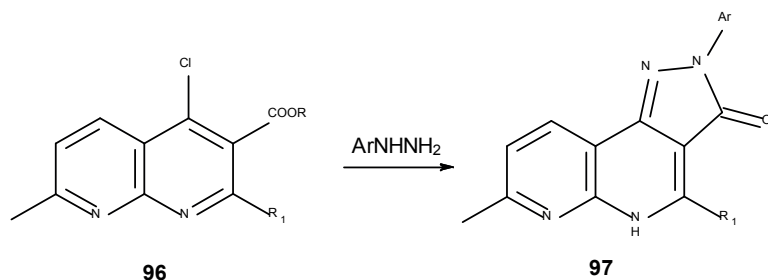
3.2. SYNTEZY UKŁADU PIRAZOLO[4,3-*C*]NAFTYRYDYN

Pochodna 3-hydroksymetyleno-1,8-naftyrydyn-4-onu **94** w reakcji z pochodnymi fenylohydrazyny daje odpowiednie pochodne pirazolo[4,3-*c*][1,8]naftyrydyny **95** (Schemat 36) [66].



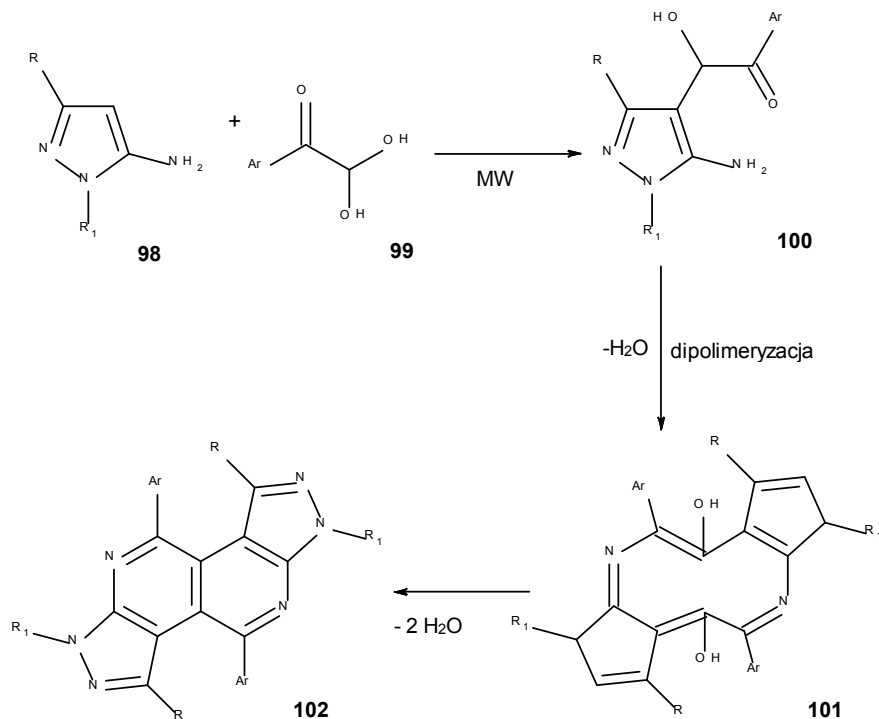
Schemat 36
Scheme 36

Reakcji cyklokondensacji z pochodnymi fenylohydrazyny ulegają również pochodne estru kwasu 4-chloro-1,8-naftyrydyno-3-karboksyowego **96** dając pochodne pirazolo[4,3-*c*][1,8]naftyrydyn-3-onu **97** (Schemat 37) [67].



Schemat 37
Scheme 37

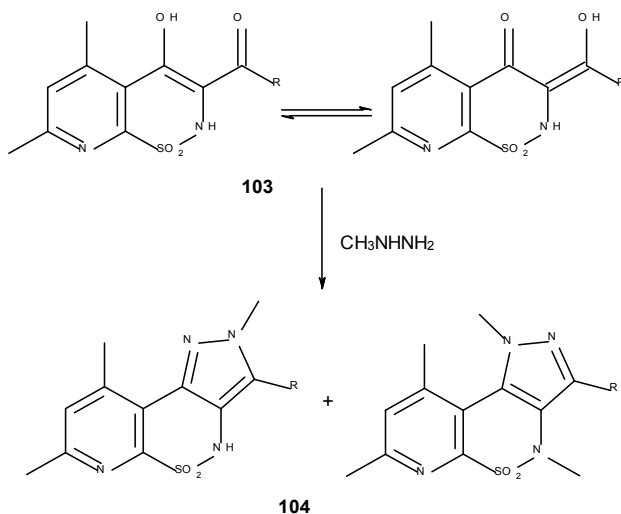
Powstała w reakcji kondensacji pochodnych 5-aminopirazolu **98** i 2,2-dihydroksy-1-aryloetanonu **99** pochodna pirazolu **100** dipolimeryzuje do cyklicznego związku pośredniego **101**, który następnie ulega wewnątrzcząsteczkowej elektrocyklizacji do pochodnej dipirazolo[4,3-c][2,6]naftyrydyny **102**. Jest to synteza typu „one pot” prowadzona w reaktorze mikrofalowym wobec kwasu masłowego (Schemat 38) [68].



Schemat 38
Scheme 38

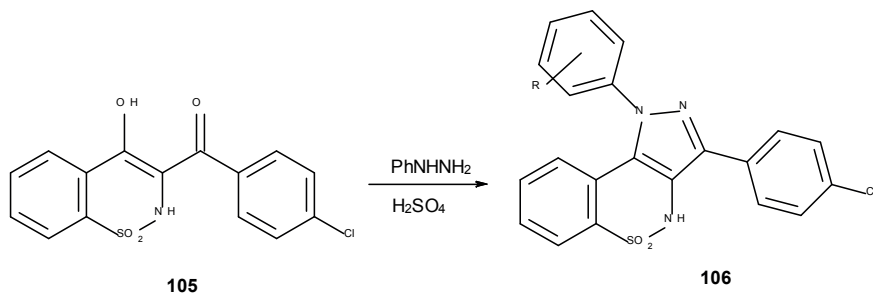
3.3. SYNTEZY POCHODNYCH PIRAZOLO[4,3-*c*]TIAZYNY

Pochodne 1,1-ditlenku pirydo[3,2-*e*]-1,2-tiazyny **103**, występujące w tautomerii keto-enolowej, ulegają cyklocondensacji z metylohydrazyną do odpowiednich pochodnych 5,5-ditlenku pirazolo[4,3-*c*]pirydo[3,2-*e*]-1,2-tiazyny **104** (Schemat 39) [69].



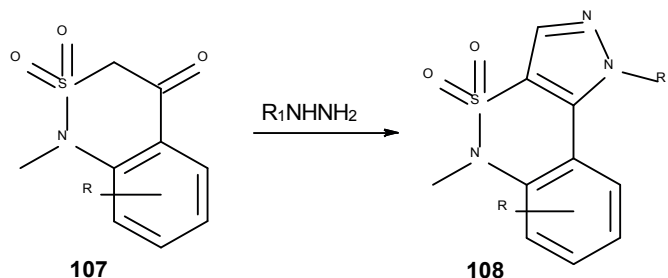
Schemat 39
Scheme 39

1,1-Ditlenek 4-chlorofenilo-(4-hydroksy-2H-1,2-benzotiazyn-3-ylo)metanonu (**105**) w reakcji cyklocondensacji z pochodnymi fenylhydrazyny w kwasie siarkowym daje odpowiednie pochodne 5,5-ditlenku 3-(4-chlorofenilo)pirazolo[4,3-*c*] [1,2]benzotiazyny **106** (Schemat 40) [70].



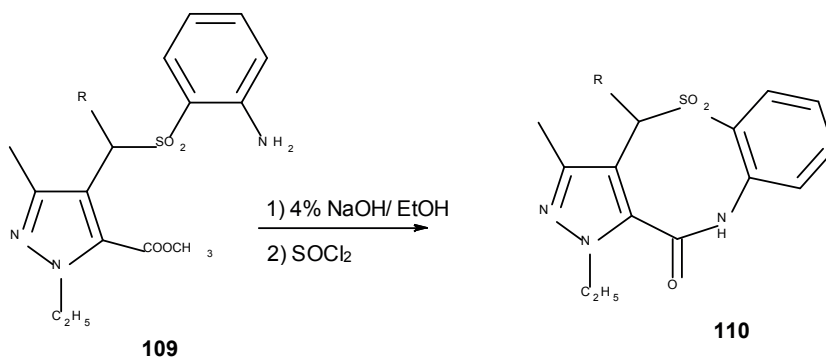
Schemat 40
Scheme 40

Pochodne 4,4-ditlenku pirazolo[4,3-*c*][2,1]benzotiazyny **108** otrzymuje się w wyniku cyklocondensacji pochodnych benzotiazyn-4-onu **107** z pochodnymi hydrazyny (Schemat 41) [71].



Schemat 41
Scheme 41

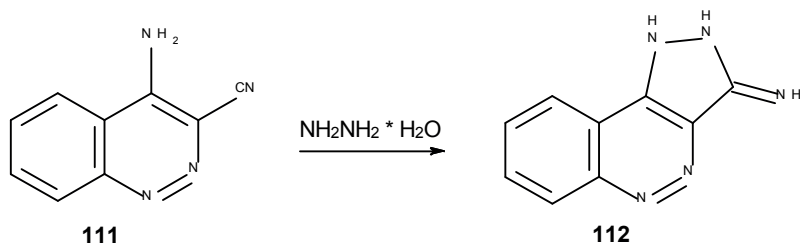
Pirazolopochodne sulfonyloaniliny **109** wobec $SOCl_2$ cyklizują do odpowiednich pochodnych dwutlenku pirazolo[4,3-*c*][1,2,6]benzotiadiazocyn-11-onu **110** (Schemat 42) [72].



Schemat 42
Scheme 42

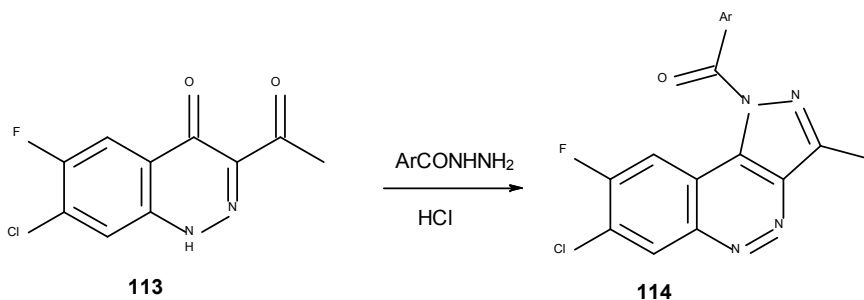
3.4. SYNTEZY UKŁADU PIRAZOLO[4,3-*c*]CYNNOLINY

W wyniku reakcji 4-amino-3-cyjanocynnoliny (**111**) z wodzianem hydrazyny, poprzez przejściowy amidrazon, następuje cyklizacja z odłączeniem cząsteczki amoniaku do 3-imino-1H-pirazolo[4,3-*c*]cynnoliny (**112**) (Schemat 43) [73].



Schemat 43
Scheme 43

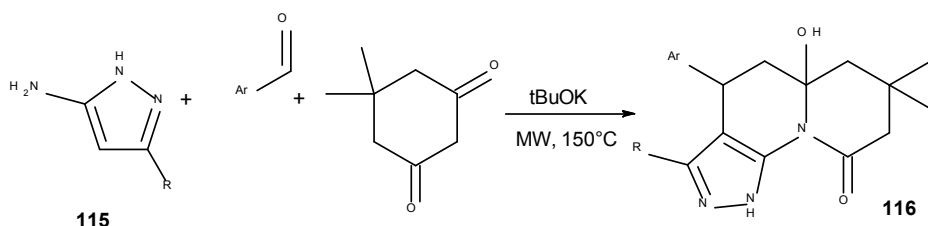
W reakcji cyklokondensacji 3-acetylo-7-chloro-6-fluoro-1H-cynnolin-4-onu (**113**) z hydrazydami kwasów aromatycznych wobec HCl w bezwodnym dioksanie powstają pochodne 7-chloro-8-fluoro-3-metylopirazolo[4,3-c]cynnoliny **114** (Schemat 44) [74].



Schemat 44
Scheme 44

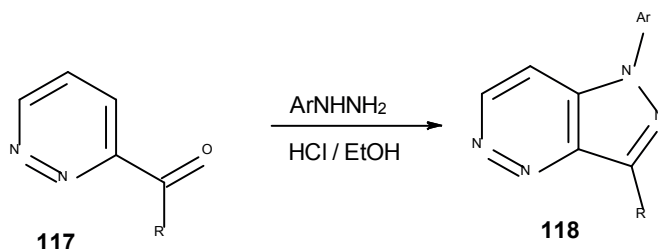
3.5. SYNTEZY INNYCH POCHODNYCH

W reakcji pochodnych 5-aminopirazolu **115** z cyklicznym diketonem i aldehydami aromatycznymi wobec tert-butanolanu potasu, prowadzonej w reaktorze mikrofalowym w wysokiej temperaturze, powstają pochodne pirazolo[4,3-c]chinnolizyn-9-onu **116** (Schemat 45) [75].



Schemat 45
Scheme 45

Pochodne ketonu pirydazyny **117** cyklokondensują z arylohydrazynami w środowisku kwaśnym dając odpowiednie pirazolo[4,3-*c*]pirydazyny **118** (Schemat 46) [76].



Schemat 46

Scheme 46

UWAGI KOŃCOWE

Związki zawierające pierścień pirazolu skondensowany z innym układem heterocyklicznym mogą występować w postaci kilku izomerów. W niniejszej pracy omówiono metody syntezy pochodnych izomeru pirazolo[4,3-*c*], z których najczęściej opisywanymi w piśmiennictwie chemicznym są pirazolo[4,3-*c*]pirydyny i pirazolo[4,3-*c*]chinoliny. Z przeglądu literatury naukowej wynika, iż układ pirazolo[4,3-*c*]heterocykliczny można otrzymać najczęściej w wyniku dobudowania pierścienia pirazolu do pochodnej heterocyklicznej lub gdy substratem jest pochodna pirazolu, poprzez cyklizację sprzężonego z nią układu heterocyklicznego.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] R.A. Mekheimer, E.A. Ahmed, K.U. Sadek, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 1637.
- [2] L.A. Zhmurenko, G.M. Molodavkin, T.A. Voronina, V.P. Lezina, *J. Pharm. Chem.*, 2012, **46**, 18.
- [3] C.D. Benham, T.P. Blackburn, A. Johns, N.R. Kotecha, R.T. Martin, D.R. Thomas, M. Thompson, R.W. Ward, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 2455.
- [4] D. Zerovnik, U. Groselj, D. Kralj, C. Malavasic, J. Bezensek, G. Dahmann, K. Stare, A. Meden, B. Stanovnik, J. Svete, *Synthesis*, 2010, **19**, 3363.
- [5] M.A. Al-Omar, K.M. Youssef, M.A. El-Sherbeny, A.A. Awadalla, H.I. El-Subbagh, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2005, **338**, 175.
- [6] S.A.F. Rostom, G.S. Hassan, H.I. El-Subbagh, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2009, **342**, 584.
- [7] S. Rostamizdeh, N. Shadjou, M. Azad, N. Jalali, *Catal. Comm.*, 2012, **26**, 218.
- [8] P. Yogeewari, M. Sharma, G. Samala, M. Gangadhar, S. Karthick, S. Mallipeddi, A. Semwal, D. Srinam, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **66**, 211.
- [9] W.P. Blackaby, J.R. Atack, F. Bromidge, R. Lewis, M.G.N. Russell, A. Smith, K. Wafford, R.M. McKernan, L.J. Street, J.L. Castro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 4998.
- [10] A.W. Garofalo, J.J. Jagodzinski, A.W. Konradi, R.A. Ng, C.M. Semko, H.L. Sham, M. Sun, X.M. Ye, *Chem. Pharm. Bull.*, 2012, **60**, 1063.

- [11] W.J. Lominac, M.L. D'Angelo, M.D. Smith, D.A. Ollison, J.M. Hanna Jr., *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 906.
- [12] N. Laugiakis, P. Marakos, N. Poul, J. Balzarini, *Chem. Pharm. Bull.*, 2008, **56**, 775.
- [13] H.M. Faidallah, S.A.F. Rostom, M.S. Al-Saadi, *JKAU: Sci.*, 2010, **22**, 177.
- [14] S. Kushwah, K. Prajapati, N. Darji, P. Soni, P. Shah, *IJPRBS*, 2012, **1**, 287.
- [15] J. Baskovc, D. Bevk, B. Stanovnik, J. Steve, *J. Comb. Chem.*, 2009, **11**, 500.
- [16] R.I. Fryer, P. Zhang, R. Rios, Z. Gu, A.S. Basile, P. Skolnick, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 1669.
- [17] L. Savini, L. Chiasserini, C. Pellerano, G. Biggio, E. Maciocco, M. Serra, N. Cinone, A. Carrieri, C. Altomare, A. Carotti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **9**, 431.
- [18] L. Savini, P. Massarelli, C. Nencini, C. Pellerano, G. Biggio, A. Maciocco, G. Tuligi, A. Carrieri, N. Cinone, A. Carotti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **6**, 389.
- [19] A. Carotti, C. Altomare, L. Savini, L. Chiasserini, C. Pellerano, M.P. Mascia, E. Maciocco, F. Busonero, M. Mameli, G. Biggio, E. Sanna, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **11**, 5259.
- [20] N. Yokoyama, B. Ritter, A.D. Neubert, *J. Med. Chem.*, 1982, **25**, 337.
- [21] L. Ismaili, B. Refouvet, F.J. Robert, *J. Heterocycl. Chem.*, 1999, **36**, 719.
- [22] B.K. Ghotekar, M.G. Ghagare, R.B. Toche, M.N. Jachak, *Monatsh. Chem.*, 2010, **141**, 169.
- [23] J. Karolak-Wojciechowska, J. Lange, W. Ksiazek, M. Gniewosz, S. Rump, *Farmaco*, 1993, **48**, 65.
- [24] C. Manera, M.G. Cascio, V. Benetti, M. Allara, T. Tuccinardi, A. Martinelli, G. Saccomanni, E. Vivoli, C. Ghelardini, V.D. Marzo, P.L. Ferrarini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 6505.
- [25] R.M.J. Lopez, E. L. Moyano, G.I. Yranzo, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 478.
- [26] R.R. Reis, E.C. Azevedo, M.C.B.V. de Souza, V.F. Ferreira, R.C. Montenegro, A.J. Araujo, C. Pessoa, L.V. Costa-Lotufó, M.O. de Moraes, J.D.B.M. Filho, A.M.T. de Souza, N.C. de Carvalho, H.C. Castro, C.R. Rodrigues, T.R.A. Vasconcelos, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 1448.
- [27] H. Budgaard, N.M. Nielsen, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 454.
- [28] S. Takada, H. Shindo, T. Sasatani, N. Chomei, A. Matsushita, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 1213.
- [29] I.M. Crespo, J. Gracia, C. Puig, A. Vega, J. Bou, J. Beleta, T. Domenech, H. Ryder, V. Segarra, J.M. Palacios, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 2661.
- [30] B. Baruah, K. Dasu, B. Vaitilingam, A. Vanguri, S.R. Casturi, K.R. Yeleswarapu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 445.
- [31] I.V. Ukrainets, A.A. Tkach, V.V. Kravtsova, A.V. Turov, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2009, **45**, 48.
- [32] S. Chimichi, M. Boccalini, A. Matteucci, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9275.
- [33] Th. Kappe, W. Stadlbauer, *Molecules*, 1996, **1**, 255.
- [34] W. Stadlbauer, G. Hojas, *J. Heterocyclic Chem.*, 2004, **41**, 681.
- [35] M. Abass, *Synth. Commun.*, 2000, **30**, 2735.
- [36] F. Suzuki, Y. Nakasato, K. Ohmori, T. Tamura, H. Hosoe, K. Kubo, I. Yoshitake, *Eur. Patent 476544*, 1992.
- [37] R. Mekheimer, E.Kh. Ahmed, A.F. Khattab, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, **66**, 2936.
- [38] A.R. Mekheimer, S.M. Refaey, K.U. Sadek, A.M. Abdel Hameed, M.A. Ibrahim, A. Shah, *J. Chem. Res.*, 2008, 735.
- [39] A.R. Mekheimer, E.Kh. Ahmed, H.A. El-Faham, L.H. Kamel, D. Doepp, *J. Chem. Res.*, 2003, 288.
- [40] R. Mekheimer, *Pharmazie*, 1994, **49**, 486.
- [41] R. Mekheimer, T. Kappe, *Heterocycl. Commun.*, 1998, **4**, 131.
- [42] M.X. Wang, Y. Liu, Z.T. Huang, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2553.
- [43] O.V. Silin, T.I. Savchenko, S.M. Kovalenko, V.M. Nikitchenko, A.V. Ivachtchenko, *Heterocycles*, 2004, **63**, 1883.
- [44] T.I. Savchenko, O.V. Silin, S.M. Kovalenko, V.I. Musatov, V.M. Nikitchenko, A.V. Ivachtchenko, *Synth. Commun.*, 2007, **37**, 1321.

- [45] G.D. Kalayanov, S.K. Kang, H.G. Cheon, S.G. Lee, E.K. Yum, S.S. Kim, J.K. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1998, **19**, 667.
- [46] K.N. Sangwan, M.P. Kelkar, N.S. Rastogi, N. Anand, *Indian J. Chem. Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 1985, **24B**, 639.
- [47] G.D. Kalayanov, J.K. Choi, *Heterocycles*, 1998, **48**, 1221.
- [48] J. Pawlas, P. Vedso, P. Jacobsen, P.O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 9001.
- [49] D. Sicker, D. Reifegerste, S. Hauptmann, H. Wilde, G. Mann, *Synthesis*, 1985, **3**, 331.
- [50] F. Melani, L. Cecchi, G. Palazzino, G. Filacchioni, C. Martini, E. Pennacchi, A. Lucacchini, *J. Pharm. Sci.*, 1986, **75**, 1175.
- [51] K. Makino, H.S. Kim, Y. Kurosawa, *J. Heterocycl. Chem.*, 1998, **35**, 489.
- [52] P.G. Baraldi, M.A. Tabrizi, D. Preti, A. Bovero, F. Fruttarolo, R. Romagnoli, N.A. Zaid, A.R. Moorman, K. Varani, P.A. Borea, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 5001.
- [53] B. Daou, M. Soufiaoui, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 3351.
- [54] J. Pawlas, P. Vedso, P. Jacobsen, P.O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4214.
- [55] A.P. Truong, D.L. Aubele, G.D. Probst, M.I. Neitzel, C.M. Semko, S. Bowers, D. Dressen, R.K. Hom, A.W. Konradi, H.L. Sham, A.W. Garofalo, P.S. Keim, J. Wu, M.S. Dappen, K. Wong, E. Goldbach, K.P. Quinn, J.M. Sauer, E.F. Brigham, W. Wallace, L. Nguyen, S.S. Hemphill, M.P. Bova, G. Basi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 4920.
- [56] D.C. Beshore, R. M. Dipardo, S.D. Kuduk, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 970.
- [57] M.S. Christodoulou, S. Liekens, K.M. Kasiotis, S.A. Haroutounian, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 4338.
- [58] S. Duggineni, D. Sawant, B. Saha, B. Kundu, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 3228.
- [59] G.T. Cin, S. Demirel, A. Cakici, *J. Organomet. Chem.*, 2011, **696**, 613.
- [60] M. Gal, O. Feher, E. Tihanyi, G. Horvath, G. Jerkovich, G. Argay, A. Kalman, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 1567.
- [61] M. Gal, O. Feher, E. Tihanyi, G. Horvath, G. Jerkovich, *Tetrahedron* 1982, **38**, 2933.
- [62] K.S. Phadtare, K.S. Kamat, T.G. Panse, *Indian J. Chem.*, 1983, **22B**, 499.
- [63] M.G. Ferlin, G. Chiarello, S. Dall'Acqua, E. Maciocco, M.P. Mascia, M.G. Pisu, G. Biggio, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 3531.
- [64] E.D. Philips, S.C. Hirst, M.W.D. Perry, J. Withnall, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 8700.
- [65] J. Mortier, R. Frederick, C. Ganef, C. Remouchamps, P. Talaga, L. Pochet, J. Wouters, J. Piette, E. Dejardin, B. Masereel, *Biochem. Pharm.*, 2010, **79**, 1462.
- [66] A. Da Settimo, G. Primafiore, F. Da Settimo, F. Simorini, *Drug Des. Disc.*, 1994, **11**, 307.
- [67] I.T. Forbes, C.N. Johnson, G.E. Jones, J. Loudon, J.M. Nicholass, M. Thompson, N. Upton, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2640.
- [68] W. Fan, Q. Ye, H-W. Xu, B. Jiang, S-L. Wang, S-J. Tu, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2258.
- [69] W. Malinka, *Il Farmaco*, 1995, **50**, 29.
- [70] S. Sabatini, F. Gosetto, S. Serritella, G. Manfroni, O. Tabarrini, N. Iraci, J.P. Brincat, E. Carosati, M. Villarini, G.W. Kaatz, V. Cecchetti, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 3568.
- [71] N. Tomita, Y. Hayashi, S. Suzuki, Y. Oomori, Y. Aramaki, Y. Matsushita, M. Iwatani, H. Iwata, A. Okabe, Y. Awazu, O. Isono, R.J. Skene, D.J. Hosfield, H. Miki, T. Kawamoto, A. Hori, A. Baba, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 1779.
- [72] O. Migliara, V. Spano, B. Parrino, C. Ciancimino, P. Diana, *Arkivoc*, 2012, **ii**, 41.
- [73] A.M. Amer, I.A.G. Attia, M. El-Mobayad, S. Asker, *Polish J. Chem.*, 2000, **74**, 681.
- [74] R.K. Tonk, S. Bawa, G. Chawla, G.S. Deora, S. Kumar, V. Rathore, N. Mulakayala, A. Rajaram, A.M. Kalle, O. Afzal, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **57**, 176.
- [75] V.A. Chebanov, V.E. Saraev, S.M. Desenko, V.N. Chernenko, I.V. Knyazeva, U. Groth, T.N. Glasnov, C.O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5110.

- [76] L. Filak, T.A. Rokob, G. A. Vasko, O. Egyed, A. Gomory, Z. Riedl, G. Hajos, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3900.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 września 2013