

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**ГУРЕНКО  
Артем Олегович**

УДК 547.77+547.87

**ВЛАСТИВОСТІ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*][1,2,3]ТРИАЗИН-4-ОНІВ  
ТА ПРОДУКТІВ ЇХ ПЕРЕТВОРЕНЬ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

**Київ – 2015**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотомісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,**  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
завідувач відділу хімії біоактивних азотомісних  
гетероциклічних основ, заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**ВОВК Михайло Володимирович,**  
Інститут органічної хімії НАН України,  
завідувач відділу механізмів органічних реакцій,  
заступник директора з наукової роботи

доктор фармацевтичних наук, професор,  
**ДЕМЧЕНКО Анатолій Михайлович,**  
Інститут фармакології та токсикології НАМН України,  
завідувач відділу синтезу фізіологічно активних речовин

Захист дисертації відбудеться «30» жовтня 2015 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий «28» вересня 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Стійкий інтерес до азолоанельованих 1,2,3-триазинів обумовлений, передусім, їх структурною схожістю з нуклеїновими основами. У зв'язку з цією особливістю вони можуть бути ефективними противірусними, антибактеріальними і протипухлинними препаратами. Деякі з них використовують як гербіциди, пестициди та ліки. На основі біологічно активних похідних піразолу створено протизапальні та жарознижуючі препарати: анальгін, антипірін, бутадіон та ін. Серед них знайдено сполуки, які виявляють антимікробну, протипухлинну, фунгіцидну та інші види активності.

З огляду на це перспективним та актуальним є дослідження хімічних перетворень похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, як однієї з найменш вивчених азолоанельованих 1,2,3-триазинових систем, з метою синтезу на їх основі нових моноциклічних та конденсованих похідних піразолу та пошуку серед них біоактивних речовин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2011-2014 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Розвиток пріоритетних напрямів синтезу потенційних низькомолекулярних біорегуляторів і дослідження їх властивостей в модельних системах» (тема ЦНП 9.1-07, № держреєстрації 0107U002550), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягла у вивченні властивостей похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, а також застосування їх для отримання нових азотистих гетероциклів як потенційно біоактивних сполук. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати наступні завдання.

- 1) Дослідити реакції, які протікають із збереженням піразолотриазинової системи, а саме:
  - алкілювання;
  - ацилювання;
  - сульфонілювання.
- 2) Дослідити реакції, які супроводжуються руйнуванням біциклічної системи піразоло-триазин-4-ону з утворенням нових похідних піразолу під дією реагентів:
  - ізоціанатів та ізотіоціанатів;
  - тіонілхлориду;
  - пентаоксиду, пентасульфіді і хлорооксиду фосфору.
- 3) Проаналізувати зв'язок між структурою отриманих азагетероциклів та їх біологічною активністю в системах *in vitro*.

**Об'єкт дослідження** – похідні піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону.

**Предмет дослідження** – нові потенційні біоактивні сполуки циклічної природи, одержані на основі похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону і продуктів їх перетворень.

**Методи дослідження** – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), хромато-мас-спектрометрія (визначення чистоти та маси молекулярних іонів

ряду отриманих речовин), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови сполук).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше досліджено реакції 7-заміщених 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з алкілюючими агентами, формальдегідом, а також формальдегідом у присутності вторинних амінів, що протікають зі збереженням біциклічної структури. Проведена модифікація отриманих сполук, яка привела до потенційних біологічно активних речовин.

Розроблено препаративні методи ацилювання та сульфонілювання піразолотриазинової системи, які до наших досліджень не були вивчені.

Проведено перетворення піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онової системи у піразоло[3,4-*d*]піримідинову під дією ізоціанатів та ізотіоціанатів.

Досліджено взаємодію 7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону з тіонілхлоридом. Показано, що залежно від умов проведення реакції утворюються різні за будовою похідні піразолу, які були введені в реакцію з гідразингідратом з метою отримання нових потенційних біоактивних речовин.

Розроблено новий підхід до отримання піразоло[3',4':4,5]піримідино[1,2-*a*]азепінової системи на основі 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону.

Досліджено перетворення 7-арил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів під дією хлорооксиду, пентаоксиду та пентасульфиду фосфору і показано, що продукти, які при цьому утворюються, можуть бути використані для отримання різноманітних азагетероциклів.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин на противірусну, протипухлинну, рістстимулюючу активність, а також як інгібіторів ксантинооксидази.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових похідних піразолу як моноциклічних, так і конденсованих, які є потенційними біоактивними сполуками.

**Особистий внесок здобувача.** Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані разом з к. х. н. Е. Б. Русановим, двовимірні ЯМР дослідження виконані з м. н. с. О. М. Василенком. Експериментальне дослідження речовин як інгібіторів ксантинооксидази проведено разом з к. х. н. О. В. Музичкою. Тестування на рістстимулюючу активність проводились спільно з д. б. н. В. А. Циганковою. Противірусна активність вивчалась у Національному інституті алергічних та інфекційних хвороб США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA), а дослідження протипухлинної активності проведено разом з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program. Автор висловлює щирю подяку співробітникам відділу к. х. н. Хутовій Б. М., к. х. н. Ключко С. В. та к. х. н. Шабликіну О. В. за допомогу та творчу співпрацю у виконанні роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на V всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012); VI міжнародній конференції «Chemistry Of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)»

(Харків, 2012); II міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (Ніжин, 2013); XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченій 95-річчю заснування НАН України (Чернівці, 2013); XXIX науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2014); всеукраїнській науково-практичній конференції «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті», присвяченій 75-річчю хіміко-біологічного факультету ТНПУ імені Володимира Гнатюка (Тернопіль, 2015); XVI міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2015); VI всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2015» (Чернівці, 2015).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 14 праць, з них 5 статей у провідних фахових журналах та 9 тез наукових доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 148 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезу та властивостей азола[1,2,3]-триазинів, а також розглянуті відомі біологічно активні сполуки на їх основі. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В четвертому розділі подані дані щодо біологічних досліджень синтезованих сполук.

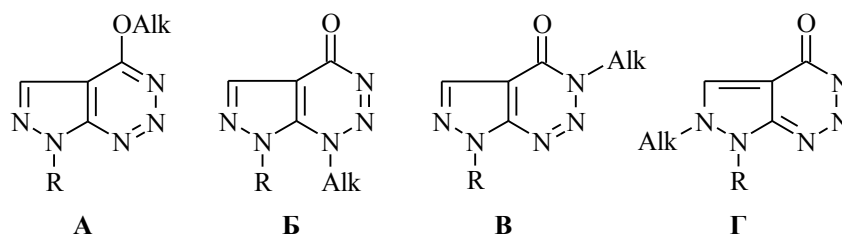
Дисертаційна робота викладена на 135 сторінках машинопису і містить 33 таблиці, 79 схем та 7 рисунків.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

В літературі описано декілька шляхів отримання похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та майже не досліджені реакції на їх основі. Суть нашої роботи полягає у більш детальному вивченні реакційної здатності похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та продуктів їх перетворень, а також пошуку серед них біорегуляторів різної дії. Нами показано, що реакції, в які вступають піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они, можуть протікати як із збереженням піразоло-триазинової системи, так і з розкриттям триазинового циклу. До першого типу реакцій належать реакції алкілювання, ацилювання і сульфонілювання триазинового кільця. Реакції алкілювання в літературі представлені лише двома прикладами, ацилювання та сульфонілювання до наших досліджень проведено не було. До другого типу реакцій відносяться реакції, які супроводжуються руйнуванням біциклічної системи піразолотриазин-4-ону. Такі реакції відбуваються при дії ізоціанатів, ізотіоціанатів, тіонілхлориду, хлороксиду фосфору, пентаоксиду фосфору і пентасульфїду фосфору.

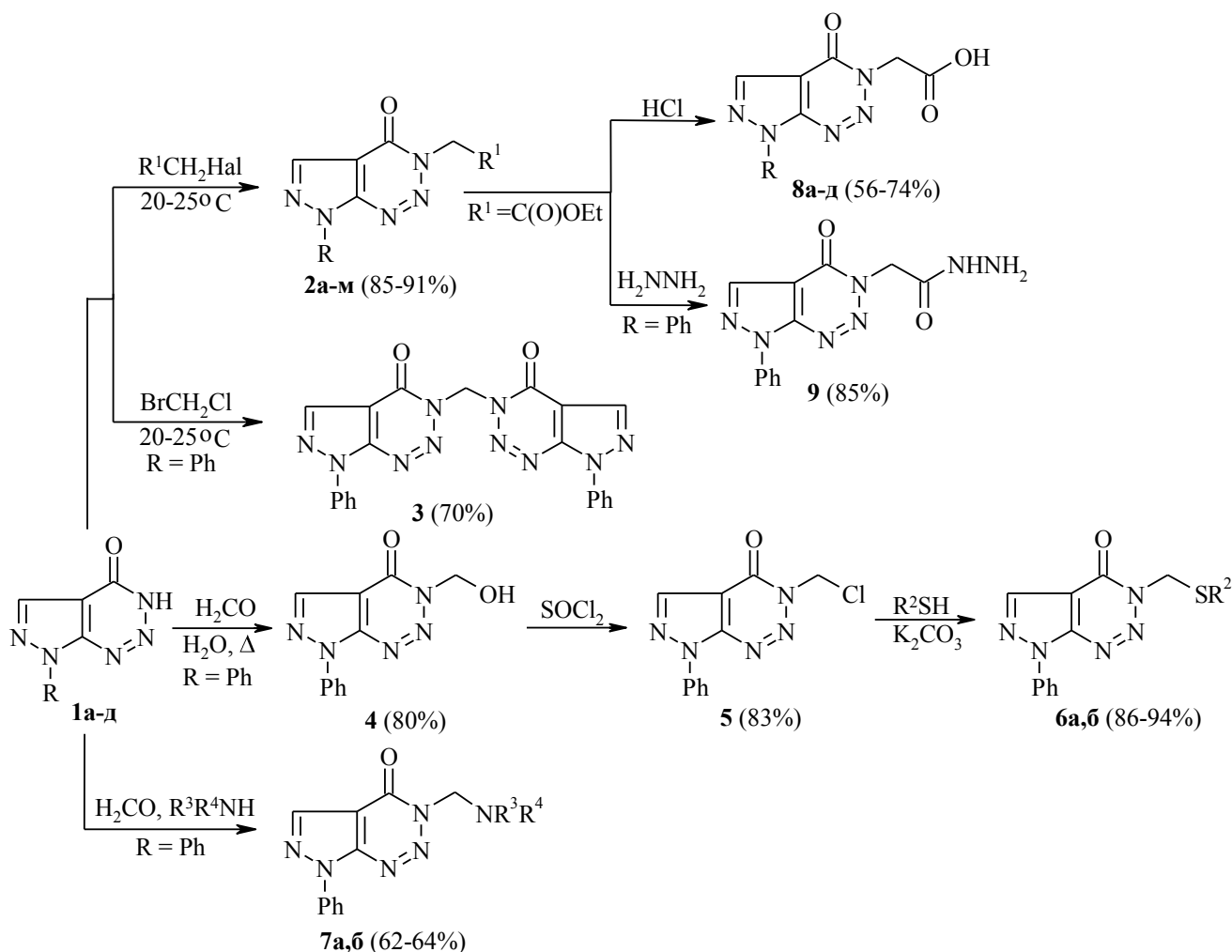
### 1. Реакції піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, які протікають із збереженням гетероциклічної системи

В реакціях алкілювання піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, по аналогії з літературними даними щодо їх бензоаналогів, можна очікувати утворення трьох структур **A-B**, як продуктів алкілювання по атомах кисню, азоту N-1 та N-3, а також структури **Г**, як результат алкілювання по атому азота піразольного кільця (схема 1).



Насправді виявилося, що *3H,4H,7H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они **1a-d** в м'яких умовах ( $K_2CO_3$ , ДМФА, 20-25 °С) регіоселективно алкілюються по центру N-3 з утворенням сполук **2a-m** (схема 2), що було підтверджено за допомогою комплексного ЯМР аналізу (рис. 1). При взаємодії сполуки **1a** з бромохлорометаном реакція не зупиняється на стадії моноалкілювання, відбувається зшивання двох піразолотриазинових фрагментів з утворенням структури **3**.

Схема 2



**1 a** R = Ph, **б** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **в** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **г** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **д** R = Me.

**2 a, e, i** R = Ph; **б, є, і** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **в, ж, й** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **г, з, к** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **д, и, л, м** R = Me;

**a-d** R<sup>1</sup> = Me; **e-и** R<sup>1</sup> = Ph; **i-л** R<sup>1</sup> = C(O)OEt; **м** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

**6 a** R<sup>2</sup> = 1,3-бензоксазол-2-іл, **б** R<sup>2</sup> = 1-метил-4H-1,2,4-триазол-2-іл.

**7 a** R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>N = Me<sub>2</sub>N, **б** R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>N = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N.

**8 a** R = Ph, **б** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **в** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **г** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **д** R = Me.

При кип'ятінні сполуки **1a** з надлишком 37 % водного розчину формальдегіду з виходом 80 % отриманий 3-гідроксиметил-7-феніл-*3H,4H,7H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он **4**.

Останній при взаємодії з тіонілхлоридом дає хлорометильне похідне **5**, яке в результаті нуклеофільного заміщення атома хлору на гетероциклічні тіоли дає продукти **6а,б**.

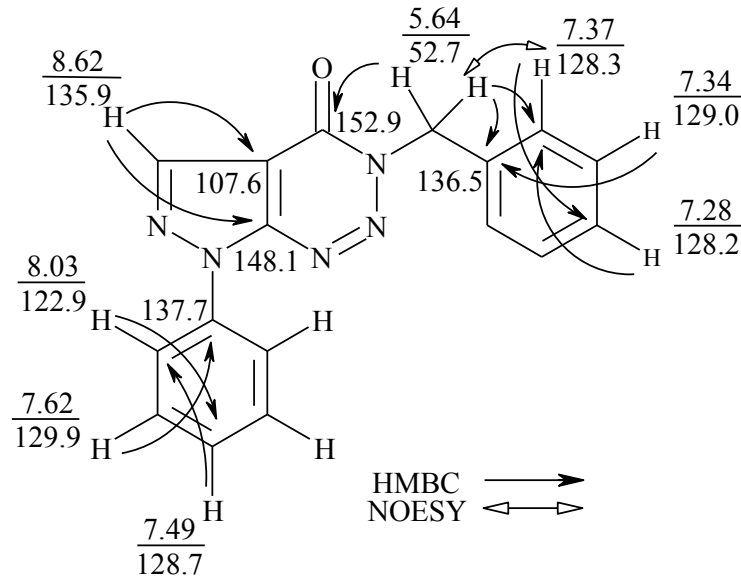
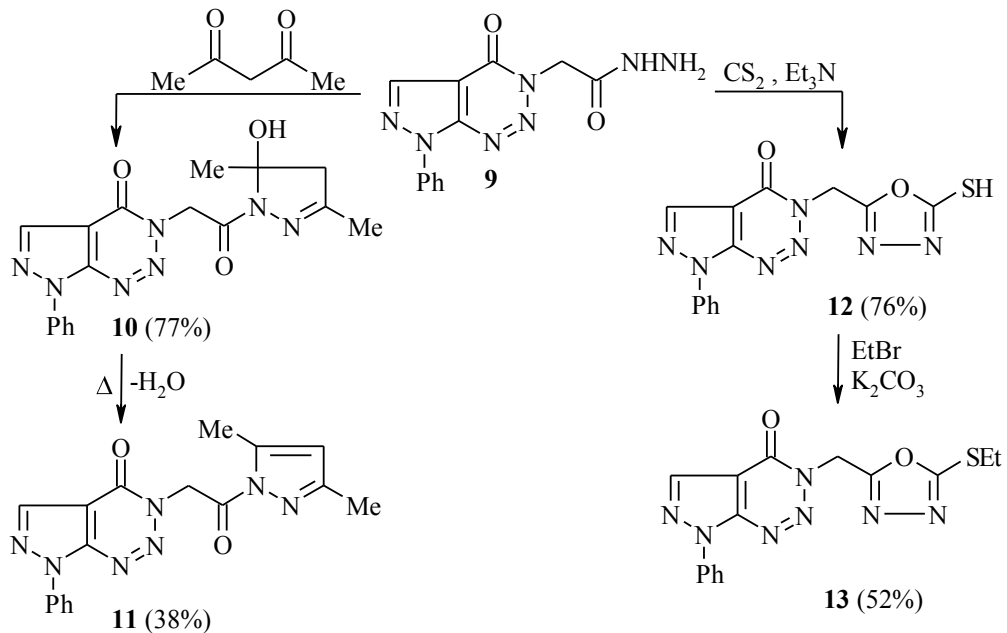


Рис. 1. Основні кореляції і віднесення сигналів (м. ч.) у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  сполуки **2e**.

Для введення амінометильних фрагментів до атома N-3 сполуки **1a** нами проведено її взаємодію з вторинними амінами (диметиламіном і піперидином) у присутності надлишку 37 % водного розчину формальдегіду, при цьому отримані 3-амінометил-7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они **7a,б** з виходами 62-64 %.

Серед N-алкілованих похідних піразолотриазину особливий інтерес представляють етилові естери 2-(4-оксо-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-іл)оцтової кислоти **2i-л**, так як наявність естерної групи дозволяє модифікувати структуру цих сполук. Так, вони легко при гідролізі дають кислоти **8a-д**, а також взаємодіють з гідразингідратом з утворенням (у випадку R=Ph) 2-(4-оксо-7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-іл)ацетогідрозиду **9** з виходом 85 % (схема 2). Останній з ацетилацетоном утворює спочатку сполуку **10** з піразоліновим фрагментом, яка при нагріванні відщеплює молекулу води і перетворюється у похідне піразолу **11** (схема 3).

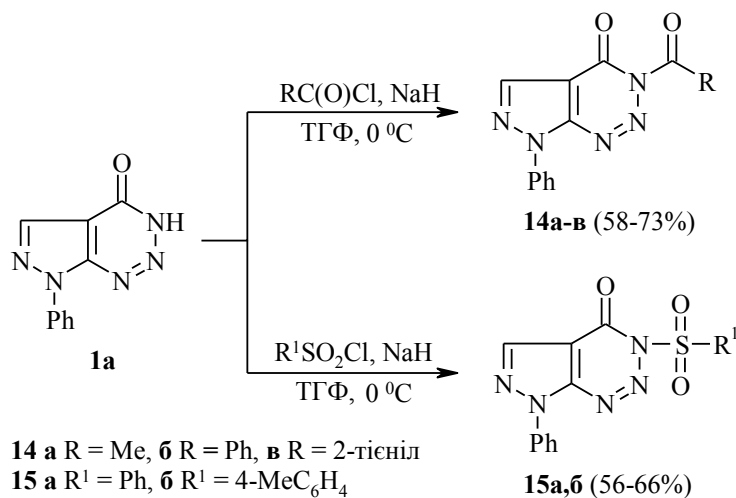
Схема 3



Гідразид **9** в реакції з сірковуглецем був використаний нами для отримання піразоло-триазину **12**, що містить біля атома N-3 (5-сульфаніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метильний фрагмент. Про протікання циклізацій **9**→**10** та **9**→**12** свідчать зникнення в спектрах ІЧ смуг поглинання групи  $\text{NHNH}_2$  при  $3323$  та  $3170 \text{ см}^{-1}$  і поява слабкої смуги поглинання валентних коливань групи  $\text{SH}$  при  $2738 \text{ см}^{-1}$  (сполука **12**). Крім того, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **10**, **11** і **12** відсутні сигнали протонів фрагмента  $\text{NHNH}_2$  при  $4.33$  і  $9.41$  м. ч., характерних для гідразиду **8**, з'являються сигнали протонів двох метильних груп (сполуки **10**, **11**) і сигнал протона групи  $\text{SH}$  у вигляді широкого синглету при  $14.48$  м. ч. (сполука **12**). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продукту **10** протони метиленової групи дають два несиметричних дублетних сигнали, що відповідають АВ-системі, сумарна інтенсивність яких відповідає двом протонам. Сигнал при  $6.57$  м. ч., що відповідає протону гідроксильної групи, зникає при додаванні  $\text{D}_2\text{O}$ . Дані сигнали зникають в процесі перетворення **10**→**11** і з'являється синглетний сигнал  $\text{C}^4\text{-H}$  піразольного кільця при  $6.35$  м. ч. Алкілювання оксадіазолу **12** етилбромідом проводили у ДМФА у присутності  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$  і отримували 7-феніл-3-[(5-етилсульфаніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4-он **13** з виходом 52 %.

Ацилювання та сульфонілювання піразолотриазину **1a**, які до нашої роботи для даної системи взагалі не досліджувалися, також протікають регіоселективно по центру N-3 з утворенням похідних **14** та **15** відповідно (схема 4). Реакції проводили у розчині ТГФ при охолодженні та присутності гідриду натрію.

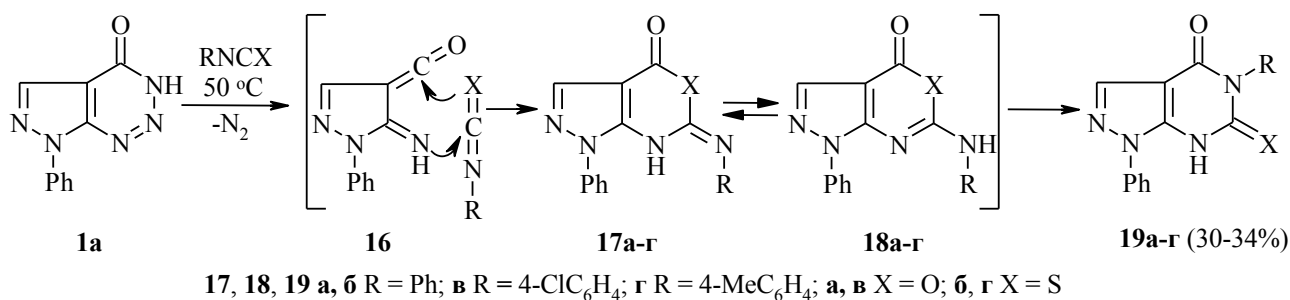
Схема 4



## 2. Реакції піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, які протікають із розкриттям триазинового циклу

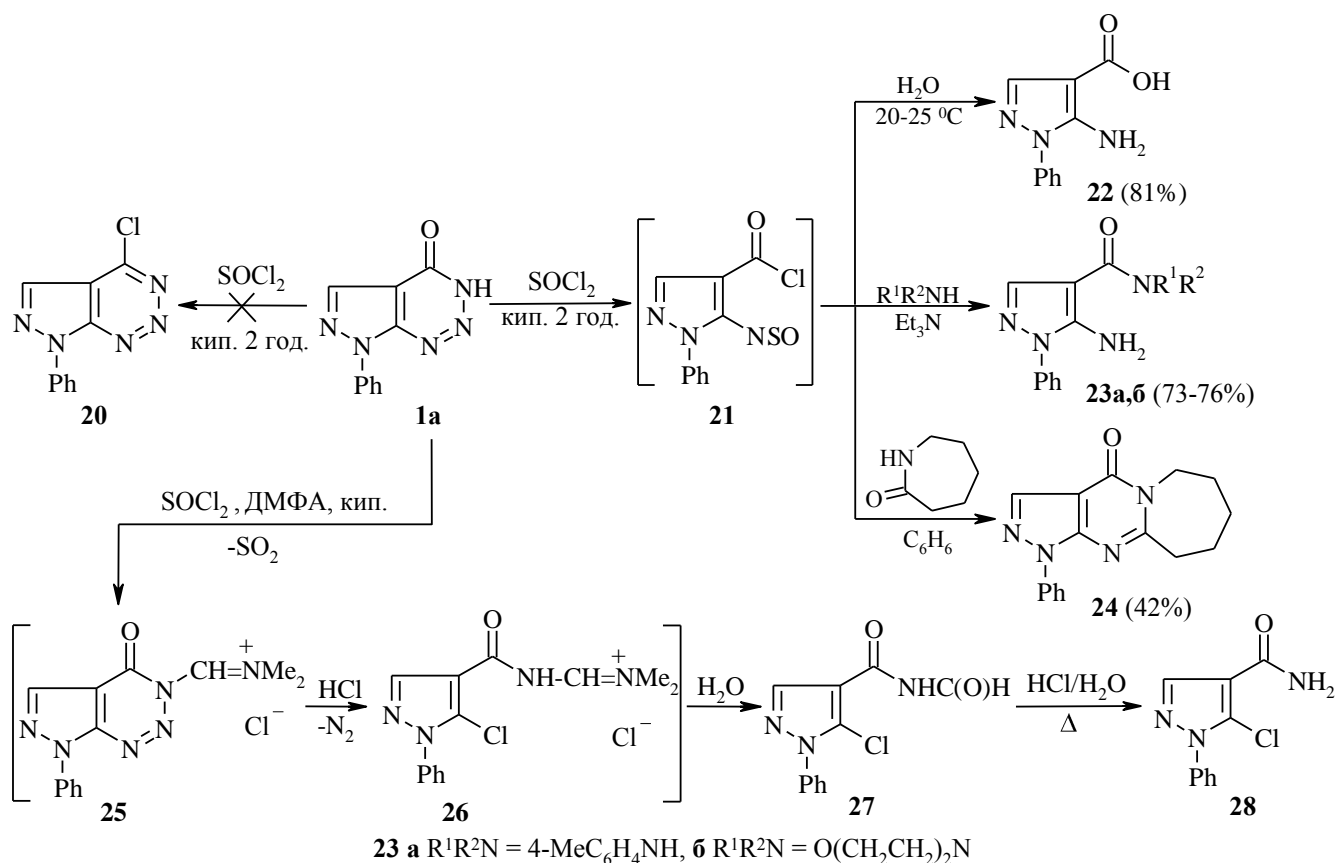
При нагріванні піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону **1a** з ізоціанатами відбувається руйнування триазинового циклу з виділенням молекули азоту та утворенням проміжного кетену **16**, який приєднується до ізоціанатів, що дає оксазини **17a,в**, котрі через проміжні продукти **18a,в** ізомеризуються у заміщені 1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-діони **19a,в**. Схожий механізм був раніше запропонований для реакції бензотриазину з фенілізоціанатом (*Herlinger H. – Angew. Chem. – 1964. – 10. – 437*). Реакція з ізотіоціанатами протікає подібним чином, приводячи до відповідних піразолотіопіримідинів **19б,г** (схема 5).





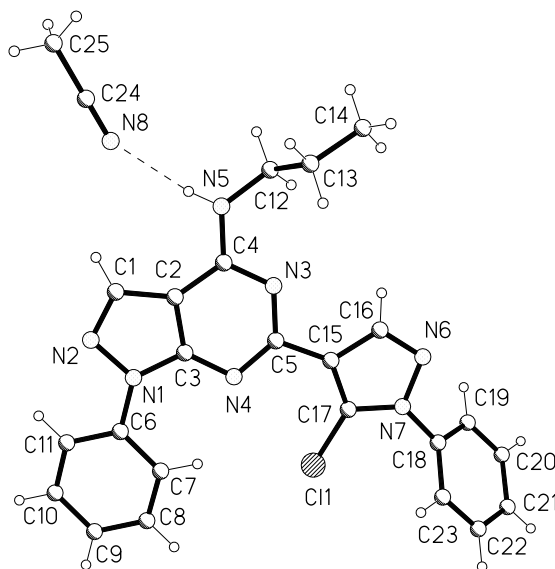
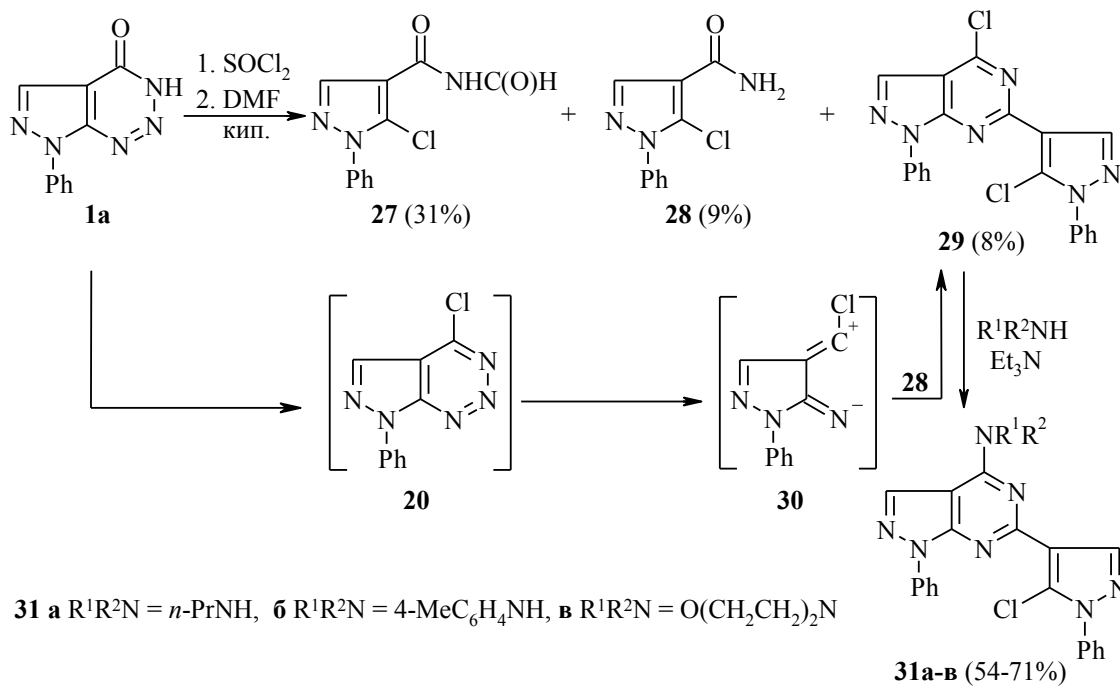
При спробі заміни у піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-оні **1a** атома кисню на атом хлору дією хлористого тіонілу з метою одержання хлоропохідного **20** виявилось, що реакція протікає неоднозначно і залежить від умов проведення (схема 6). Так, при змішуванні реагентів при кімнатній температурі реакція не відбувається. Однак, при нагріванні відбувається руйнування триазинового циклу, що дає сполуку **21**, яка не була виділена в індивідуальному стані, але при обробці її водою утворюється кислота **22**, а при взаємодії з амінами – заміщені аміді **23**, один з яких був раніше описаний у літературі. Цікавою виявилася взаємодія сполуки **21** з капролактамом, яка привела до трициклічної системи піразоло[3',4':4,5]піримідино[1,2-*a*]азепін-4-ону **24**.

Нами вивчено також взаємодію сполуки **1a** з тіонілхлоридом у присутності диметилформаміду. Так, при змішуванні триазинону **1a**, SOCl<sub>2</sub> і ДМФА при кімнатній температурі з наступним кип'ятінням реакційної суміші був виділений з виходом 76 % 1-феніл-*N*-форміл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбоксамід **27**. Його утворення можна представити через проміжні структури **25** та **26**. Гідроліз сполуки **27** при кип'ятінні у розведеної соляній кислоті дає невідомий раніше 5-хлоро-4-карбоксамід **28**.



Реакція протікає більш складно, якщо спочатку сполуку **1a** кип'ятити з  $\text{SOCl}_2$  10 хв, а потім додати ДМФА з подальшим кип'ятінням реакційної суміші 2 год. Одержана суміш продуктів **27-29** (схема 7), яка була розділена на індивідуальні речовини за допомогою дробної кристалізації. Утворення сполуки **29** є, ймовірно, результатом циклоконденсації інтермедиату **30** (утвореного розкладом хлоропохідного **20**) і амідів **28**. Будова сполуки **29** була підтверджена перетворенням в амінопохідні **31**, для одного з яких було проведено рентгеноструктурне дослідження (рис. 2).

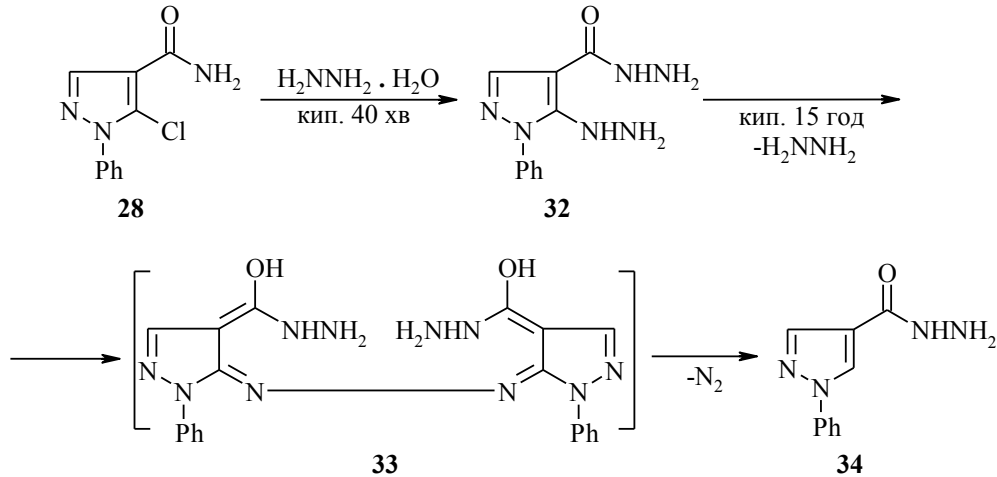
Схема 7

Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки **31a** за даними РСД

1-Феніл-5-хлоро-1H-піразол-4-карбоксамід **28** з метою отримання нових похідних піразолу, як потенційних біоактивних речовин, був введений в реакцію з гідразингідратом. Встановлено, що при нетривалому (40 хв) кип'ятінні сполуки **28** з гідразингідратом утворюється з виходом 50 % невідомий раніше 5-гідразиніл-1-феніл-1H-піразол-4-карбогідразид **32** (схема 8). Склад та будова його підтверджена результатами елементного аналізу, даними ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів. Зокрема, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  характеризується синглетним сигналом протона С-3 піразольного фраг-

мента при 7.92 м. ч., а також уширеним сигналом протонів двох NH<sub>2</sub> груп при 4.30 м. ч. Сигнал NH протона фрагмента C(O)NHNH<sub>2</sub> знаходиться при 9.54 м. ч., а протона фрагмента NHNH<sub>2</sub> потрапляє в область сигналів протонів фенільного кільця. В ІЧ спектрі смуга при 1658 см<sup>-1</sup> відповідає валентним коливанням C=O групи, а смуги при 3164-3370 см<sup>-1</sup> – двом NHNH<sub>2</sub> фрагментам. Подальше (15 год) кип'ятіння продукту **32** з гідразингідратом несподівано приводить до 5-незаміщеного піразолу **34**. Утворення 1-феніл-1*H*-піразол-4-карбогідразиду **34** можна представити через димер **33** в результаті відщеплення гідразину від сполуки **32**, подальше елімінування молекули азоту, що дає 5-незаміщений піразол **34**. Подібний розклад гідразидів ароматичних сполук описаний у літературі (Staudinger H. et al. – Chem. Ber. – 1911. – 44. – 2197).

Схема 8



Для однозначного доказу будови піразола **34** проведено комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Результати віднесення сигналів <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C представлені на рис. 3. Наявність крос-пиків у спектрах NOESY 8.86↔7.82, COSY 8.86↔8.07, а також у спектрах HMBC 8.07→118.97; 8.86→118.97; 8.86→139.77 і 7.49→139.77 підтверджують структуру сполуки **34**.

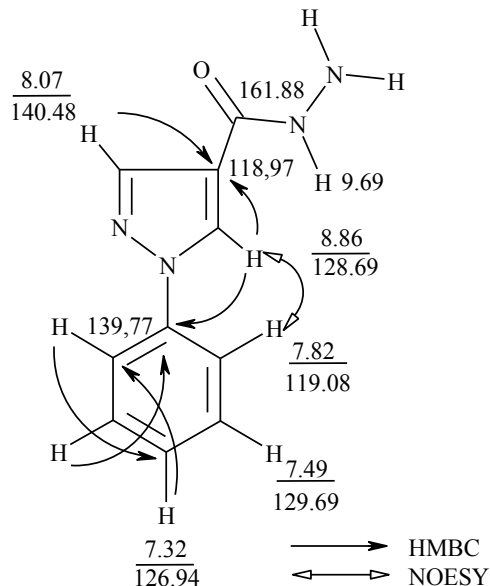
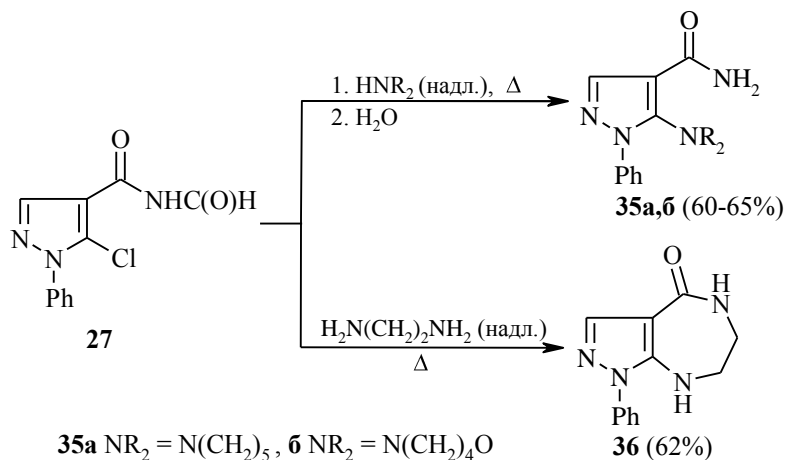


Рис. 3. Основні кореляції і віднесення сигналів (м. ч.) у спектрах <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C сполуки **34**.

При послідовній обробці сполуки **27** вторинними амінами та водою відбувається заміщення атома хлору в положенні 5 на залишки амінів та зняття формільного захисту, що приводить до утворення піразолів **35**. Цікавою виявилася взаємодія 1-феніл-*N*-форміл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбоксаміду **27** з етилендіаміном. При цьому відбувається не лише заміщення

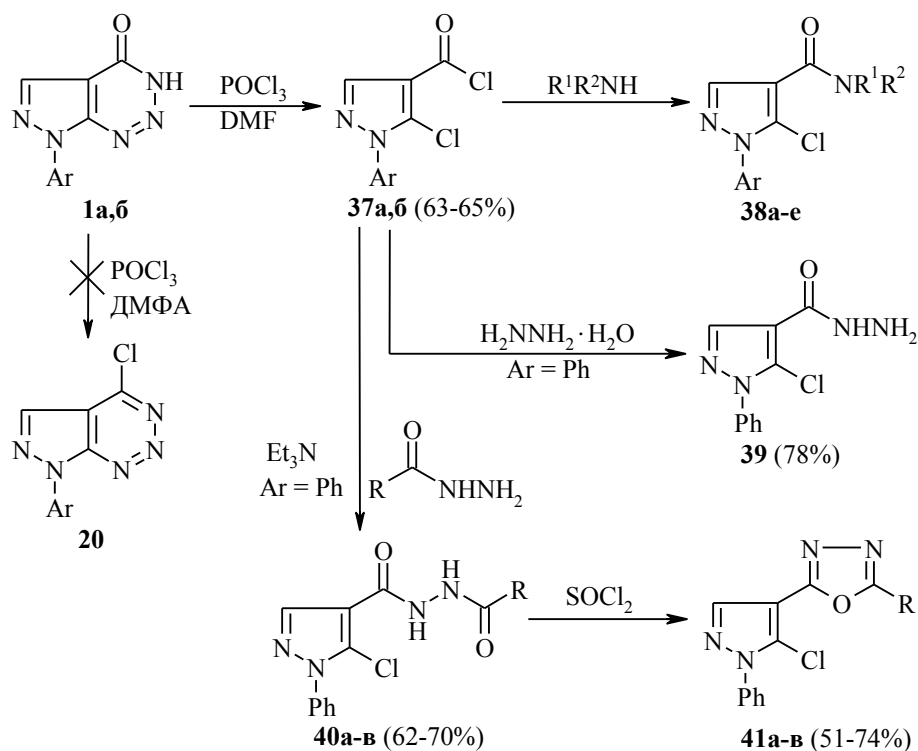
атома хлору, але й циклізація, яка супроводжується елімінуванням формаміду з утворенням 1-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-ону **36** (схема 9), який був синтезований раніше, але більш складним методом (Большут А. В. і др. – ЖОХ. – 2012. – 48. – 994).

Схема 9



Взаємодія 7-арил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів **1a,b** з хлорокислом фосфору не дає відповідні 4-хлоропохідні **20**. Натомість отримані 1-арил-5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбонілхлориди **37a,b** (схема 10). При реакції хлорангідридів **37a,b** з амінами утворюються аміди піразолілкарбонових кислот **38a-e**. 1-Феніл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбонілхлорид **37a** при взаємодії з гідразингідратом дає гідразид **39**. Хлорангідрид **37a** в реакції з гідразидами був перетворений у сполуки **40a-в**, а потім в 1,3,4-оксадіазоли **41a-в**. Для останніх у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характерні сигнали протону біля атома вуглецю С-3 піразольного фрагменту в області 8.20-8.55 м. ч.

Схема 10



**1, 37a** Ar = Ph, **б** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**38 a-в** Ar = Ph, **г-е** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **а,г** NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = *n*-PrNH; **б,д** NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = Me<sub>2</sub>N; **в,е** NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH

**40, 41a** R = Ph, **б** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **в** R = 2-тієніл

Для доказу будови 2-(5-хлоро-1*H*-піразол-4-іл)-5-феніл-1,3,4-оксадіазолів **41а-в** нами проведено рентгеноструктурне дослідження одного з них (рис. 4).

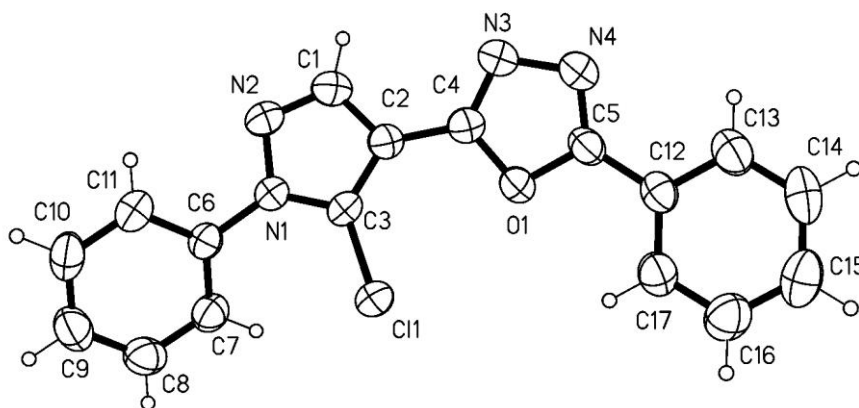
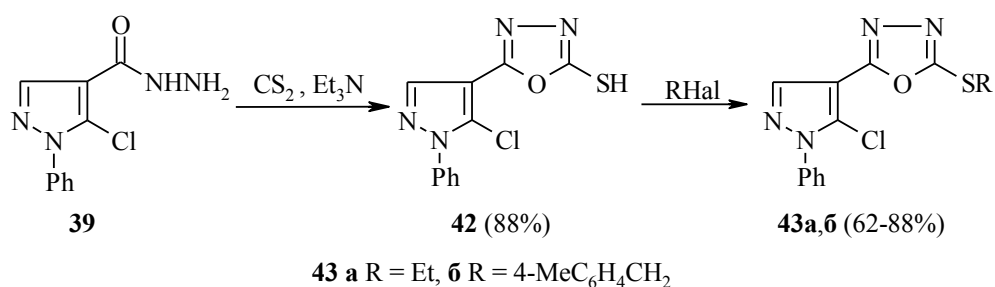


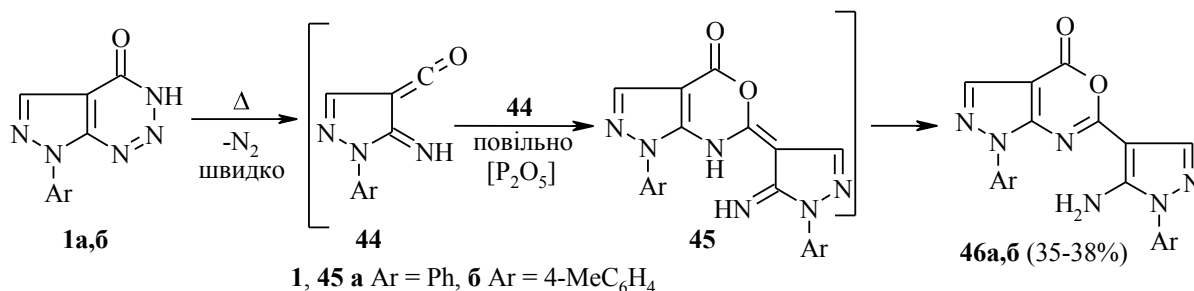
Рис. 4. Загальний вигляд молекули сполуки **41а** за даними РСД

1-Феніл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбогідразид **39** був використаний нами для отримання 5-(1-феніл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу **42** (схема 11). На користь циклізації **39**→**42** свідчить зникнення в спектрах ІЧ смуг поглинання С=О групи при 1655 см<sup>-1</sup> і NHNH<sub>2</sub> фрагменту при 3212-3286 см<sup>-1</sup> і поява слабкої смуги поглинання валентних коливань групи SH при 2782 см<sup>-1</sup>. Крім того, в спектрі ЯМР <sup>1</sup>Н оксадіазолу **42** відсутні сигнали протонів фрагменту NHNH<sub>2</sub> при 4.46 і 9.53 м. ч., характерні для гідразиду **39**, і з'являється сигнал протону групи SH у вигляді уширеного синглету при 14.70 м. ч. Алкілювання тіопохідного **42** етилийодидом проводили в ДМФА у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 20-25 °С, а алкілювання *n*-метилбензилхлоридом – при кип'ятінні в EtOH у присутності Et<sub>3</sub>N. При цьому піразоли **43а,б** виділені з виходами 88 % і 62 % відповідно. Слід зазначити, що подібні сполуки, які містять 1,3,4-оксадіазольний гетероцикл у положенні 4 5-хлоро-1*H*-піразольного фрагменту, раніше не були відомі. Вони можуть представляти інтерес як біологічно активні речовини.

Схема 11



Кип'ятіння діоксанового розчину піразолотриазинонів **1а,б** з пентаоксидом фосфору і подальша обробка водним *i*-PrOH приводить до утворення заміщених піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-4-онів **46а,б** з виходами 35-38 % (схема 12). Утворення оксазинів **46а,б** можна представити як результат протікання ряду послідовних процесів: швидке відщеплення молекули азоту з утворенням кетенів **44**, які повільно димеризуються у інтермедіати **45** внаслідок [4+2]-циклопрієднання та подальшої прототропної ізомеризації.



Будова піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-4-онів **46а,б** доведена за допомогою спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, а також комплексного ЯМР аналізу (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Для сполуки **46б** сигнали 2D-спектроскопії NOESY 7.45 (H-2'',6'') ↔ 6.78 (NH<sub>2</sub>), 7.75 (H-2''',6''') ↔ 6.78 (NH<sub>2</sub>) і HMBC 7.94 (H-3') → 95.0 (C-4'), 7.94 (H-3') → 154.7 (C-5'), 8.32 (H-3) → 100.0 (C-3a), 8.32 (H-3) → 149.5 м. ч. (C-7a) узгоджуються з запропонованою структурою (рис. 5).

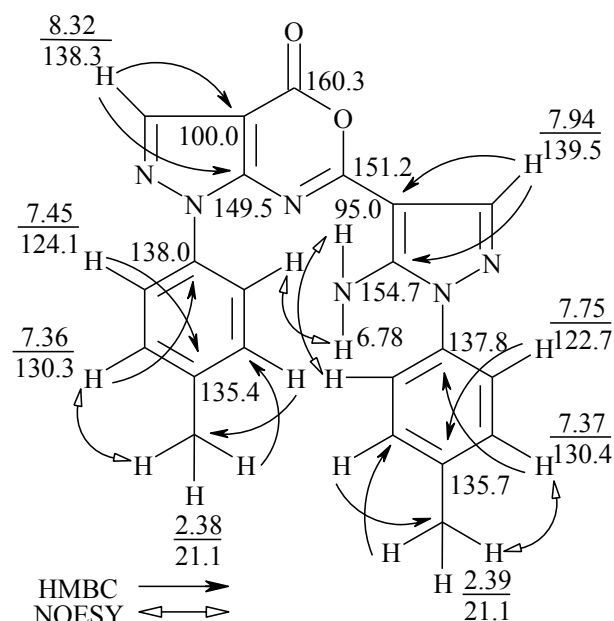


Рис. 5. Основні кореляції і віднесення сигналів (м. ч.) у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C сполуки **46б**

Для сполуки **46б** було проведено також рентгеноструктурне дослідження (рис. 6), що не залишає сумніву в будові цих продуктів.

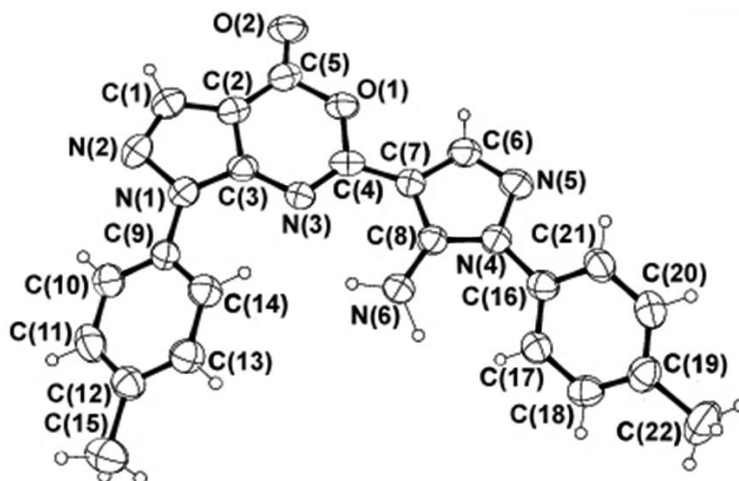
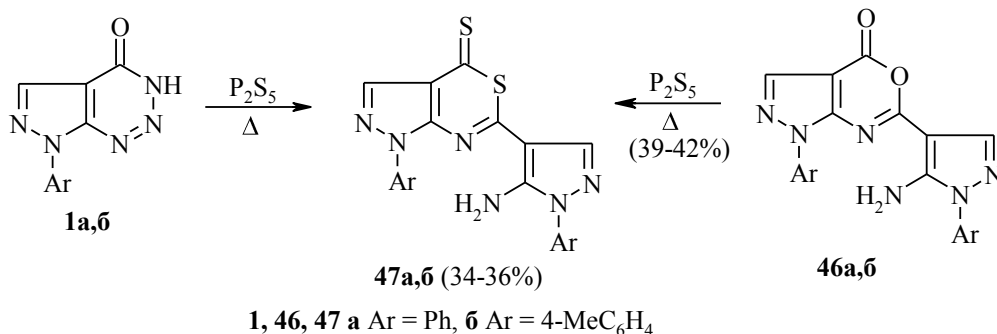


Рис. 6. Загальний вигляд молекули сполуки **46б** за даними РСД

Аналогічно протікає реакція піразолотриазинонів **1a,б** і з пентасульфідом фосфору, в результаті одержані 6-(5-аміно-1-арил-1*H*-піразол-4-іл)-1-арилпіразоло[3,4-*d*][1,3]тіазин-4-(1*H*)-тіони **47a,б** з виходами 34-36 %.

Схема 13



Ймовірно, що спочатку утворюються сполуки **46a,б**, які потім під дією пентасульфіда фосфору перетворюються в тіазини **47a,б**. Це було підтверджено безпосереднім перетворенням оксазинонів **46a,б** у тіазинтіони **47a,б** під дією P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>. Подібні трансформації бензооксазинів у бензотіазини описані у літературі (*Dash B. et al. – Heterocycles. – 1982. – 19. – 2093; Wasfy A. A. F. – Phosphorus, Sulfur, Silicon. – 2003. – 178. – 1901*). Порівняння спектрів ЯМР <sup>13</sup>C сполук **46a,б** та **47a,б** свідчить про наявність в останніх C=S групи (197.7 та 194.6 м. ч. для сполук **47a** и **47б** відповідно). Крім того, для сполуки **47a** був проведений комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) (рис. 7). Сигнали NOESY 7.79 (H-2",6") ↔ 7.19 (NH<sub>2</sub>) та HMBC 8.06 (H-3') → 100.9 (C-4'), 8.42 (H-3) → 117.2 (C-3a), 8.42 (H-3) → 146.6 м. ч. (C-7a) подібні сигналам оксазину **46a**, що однозначно доводить будову сполук **47a,б**.

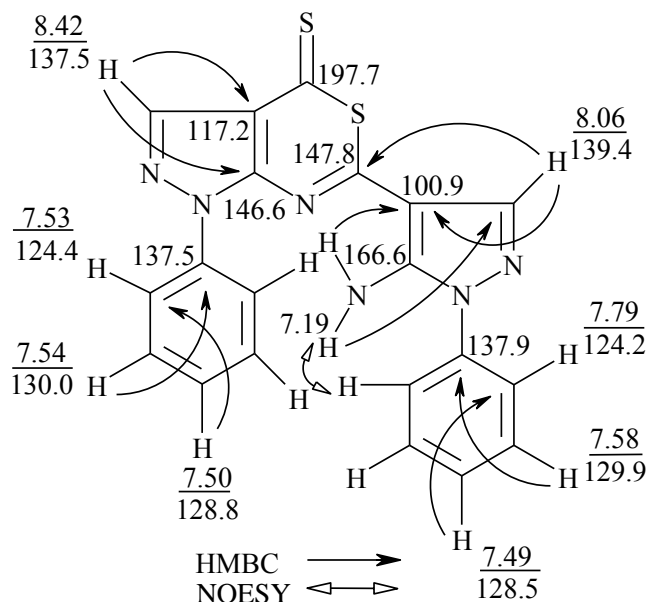
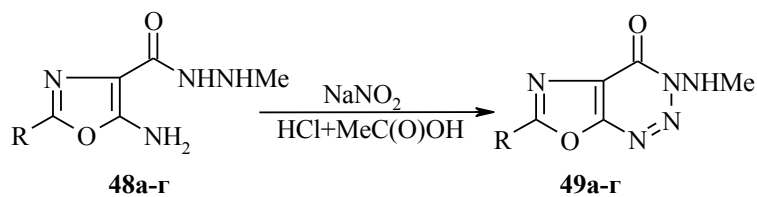


Рис. 7. Основні кореляції і віднесення сигналів (м. ч.) в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C сполуки **47a**

Для порівняння властивостей 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]тріазин-4-онів з іншими азолотриазинами, зокрема, з невідомими оксазольними аналогами, нами вперше синтезовано біциклічну систему оксазоло[5,4-*d*][1,2,3]тріазин-4-ону **49** діазотуванням реагентів **48a-г** (схема 14)

та нову гетероциклічну систему 7,8-дигідроімідазо[1,2-с][1,3]оксазол[4,5-е][1,2,3]триазину **52**, виходячи із похідних імідазолідину **50а-в** через проміжні сполуки **51а-в** (схема 15).

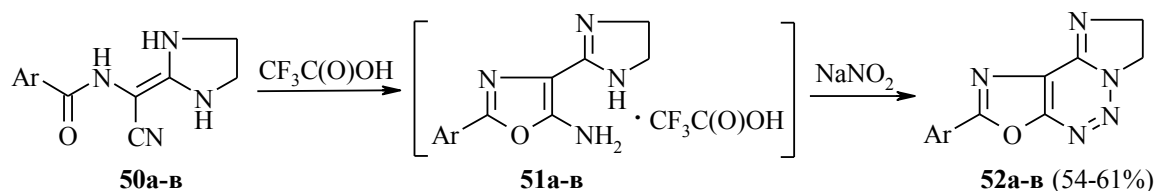
Схема 14



**48,49 а** R = Ph, **б** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **в** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **г** R = 2-тієніл

Виявилось, що на відміну від *N*-3-заміщених піразолотриазинонів сполуки **49а-г** є нестійкими, вони навіть при незначному нагріванні розкладаються з виділенням молекули азоту і перетворюються у 5-незаміщені 1,3-оксазол-4-карбогідразиди. Проте, трициклічна система **52**, яка містить у своєму складі оксазолотриазиновий фрагмент, виявилася стійкою.

Схема 15



**50-52 а** Ar = Ph, **б** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **в** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Склад і будова сполук **49а-г** та **52а-в** узгоджується з даними елементного аналізу, хромато-мас-спектрів, а також даними спектрів ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C.

### 3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Порівняння структури синтезованих нами сполук із відомими біорегуляторами показало перспективність пошуку серед них біологічно активних сполук. Деякі з отриманих нами речовин були протестовані як антивірусні, протипухлинні препарати, інгібітори ферментів, а також регулятори росту рослин.

**3.1 Протівірусна активність** синтезованих сполук вивчалась у співпраці з Національним інститутом алергічних та інфекційних хвороб в рамках міжнародної програми AACF Південного наукового центру США. При дослідженні визначали індекси інгібування вірусної реплікації (EC<sub>50</sub>) та цитотоксичну дозу для незараженої клітини (CC<sub>50</sub>). Протівірусна активність кожної протестованої сполуки виражалась хімотерапевтичним індексом (SI<sub>50</sub>) як відношення CC<sub>50</sub> до EC<sub>50</sub>. Активність перевірялась по відношенню до *Human papillomavirus* (Cell Line: HEK 293). Проведений аналіз структура-активність показав, що найбільш виражену дію по відношенню до *Human papillomavirus* (Cell Line: HEK 293) продемонстрували 3-гідроксиметил-7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он **4** (EC<sub>50</sub> = 37.91 мкг/мл, CC<sub>50</sub> > 100.00 мкг/мл, SI<sub>50</sub> > 3) та 3-[(5-сульфаніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-метил]-7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он **12** (EC<sub>50</sub> = 74.54 мкг/мл, CC<sub>50</sub> > 100.00 мкг/мл, SI<sub>50</sub> > 1), що перевищують референс-препарат *Cidofovir* (EC<sub>50</sub> = 148.00 мкг/мл, CC<sub>50</sub> > 200.00 мкг/мл, SI<sub>50</sub> > 1).



**3.2 Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук** здійснювалося у співпраці з Національним інститутом раку США. Скринінгові дослідження проводились *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, нирок, простати, центральної нервової системи, товстого кишечника, а також ліній лейкемії та меланому) при дії речовини в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л і визначенні відсотку росту клітин порівняно з контролем. Серед похідних піразолу найбільш активними виявилися 5-(3-метилфеніл)-2-(1-феніл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол **41б** та 5-(2-тієніл)-2-(1-феніл-5-хлоро-1*H*-піразол-4-іл)-1,3,4-оксадіазол **41в**. Результати скринінгу показали, що для сполуки **41б** характерним є інгібування ліній клітин лейкемії RPMI-8226 (GI = 29.23 %), SR (GI = 24.16 %), недрібноклітинного раку легень NCI-H522 (GI = 23.30 %) та раку простати PC-3 (GI = 17.36 %). Сполука **41в** також виявилася активною проти лейкемії (RPMI-8226, GI = 21.93 % та SR, GI = 22.79 %), недрібноклітинного раку легень (EKVX, GI = 23.84 %) та молочної залози (MDA-MD-468, GI = 32.23 %). Отримані результати стимулюють інтерес до подальшої модифікації таких структур з метою пошуку серед них більш активних протипухлинних препаратів.

**3.3 Інгібування ксантиноксидази.** В модельних експериментальних системах проаналізовано властивості ряду нових похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів як інгібіторів ксантиноксидази. Для визначення значень  $IC_{50}$  використовували залежність проценту інгібування ксантиноксидази від концентрації інгібітора. Отримані експериментальні дані свідчать про те, що наявність полярного замісника у положенні 7 та його об'єм є важливими факторами для ефективності інгібування ксантиноксидази. Високу інгібуючу здатність виявили піразолотриазини, які мають у положенні 7 наступні замісники: біфеніл-4-іл, біфеніл-4-іл-4'-сульфо кислота, ізохінолін-6-іл-1(2*H*)-он. При цьому введення замісника в положення 3 суттєво знижувало інгібуючу активність. Отримані результати свідчать про перспективність подальшого вивчення похідних піразолотриазину як потенційних інгібіторів ксантиноксидази, що може бути важливим для створення нових ефективних лікарських засобів на їх основі.

**3.4 Рістстимулююча активність.** Встановлено, що у проростків кукурудзи (*Zea mays*), які оброблялись сполуками **2д,л** та **32** у діапазоні концентрацій від  $10^{-5}$  до  $10^{-10}$  М, спостерігалось значне прискорення процесів проростання насіння, росту рослин у висоту (34-58 %), збільшення товщини стебла (63-75 %) та кількості коренів (33-35 %) порівняно з контрольними рослинами, вирощеними на дистильованій воді, а також були близькими або перевищували деякі показники рослин, вирощених у присутності природного ауксину – індолілоцтової кислоти та синтетичного ауксину – нафтилоцтової кислоти.

## ВИСНОВКИ

Узагальнення результатів дисертаційної роботи свідчить про синтетичну цінність похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону для препаративного отримання нових моноциклічних та конденсованих похідних піразолу, що відкриває широкі можливості для пошуку серед них біологічно активних речовин різної дії.

1. Показано, що взаємодія 7-заміщених 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з алкілгалогенідами, формальдегідом, а також з ацилюючими та сульфонілюючими агентами відбувається регіоселективно по центру N-3 із збереженням піразолотриазинової структури.

2. Знайдено, що при дії на піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они ізоціанатів та ізотіоціанатів утворюються піразоло[3,4-*d*]піримідини.

3. Показано, що при взаємодії піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з тіонілхлоридом в залежності від умов проведення реакції утворюються різні за будовою похідні піразолу, які було використано для синтезу інших гетероциклічних систем.

4. Дослідження взаємодії піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з хлороксидом фосфору привело до одержання 5-хлоро-1*H*-піразол-4-карбонілхлоридів, на основі яких синтезовані відповідні аміді, гідразиди та заміщені 1,3,4-оксадіазоли.

5. Вияснено, що при дії на піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они пентаоксиду та пентасульфиду фосфору відбувається рециклізація триазинового фрагменту з утворенням похідних піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазину та піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазину.

6. Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин. Серед них знайдено сполуки, які проявляють противірусну, протипухлинну, рістстимулюючу активність, а також виступають як інгібітори ксантинооксидази.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хутова Б. М. Превращения 7-арил-7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олов под действием пентаоксида, пентасульфида и хлороксида фосфора / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, А. Н. Василенко, А. Г. Баля, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец // ХГС. – 2012. – №8. – С. 1344-1355.
2. Гуренко А. О. Синтез новой гетероциклической системы 7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*]-[1,3]оксазоло[4,5-*e*][1,2,3]триазина / А. О. Гуренко, О. В. Шаблыкин, А. П. Козаченко, В. С. Броварец // ХГС. – 2012. – №9. – С. 1524-1525.
3. Хутова Б. М. Взаимодействие 7-фенил-7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ола с тионилхлоридом / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, А. Н. Василенко, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец // ХГС. – 2013. – №6. – С. 987-994.

4. Гуренко А. О. Взаимодействие 1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды и 1-фенил-*N*-формил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды с гидразингидратом / А. О. Гуренко, Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. Н. Василенко, В. С. Броварец // Журн. орган. та фарм. хім. – 2014. – №1. – С. 56-59.
5. Гуренко А. О. Синтез новых производных пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазина / А. О. Гуренко, Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. Н. Василенко, В. С. Броварец // ХГС. – 2014. – №4. – С. 577-585.
6. Хутова Б. М. Зручний метод синтезу похідних піразол-4-карбонової кислоти та деякі їх перетворення / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, В. С. Броварець // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання - 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 61.
7. Gurenko A.O. Application of 2-(acylamino-cyanomethylene)imidazolidines for syntheses of new tricyclic nitrogen containing heterocyclic systems / A. O. Gurenko, A. P. Kozachenko, O. V. Shablykin, V. S. Brovarets // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012. – Kharkiv. – 2012. – P. 55.
8. Хутова Б. М. Синтез похідних піразолу взаємодією 7-феніл-7*H*-піразоло[3,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4-олу з тіонілхлоридом / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, В. С. Броварець // II Міжнародна науково-практична конференція «Координаційні сполуки: синтез і властивості». – Ніжин. – 2013. – С. 89-90.
9. Хутова Б. М. Взаємодія 7-арил-7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-олів з галоїдними алкілами та формальдегідом / Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, В. С. Броварець // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю заснування НАН України. – Чернівці. – 2013. – С. 78.
10. Гуренко А. О. Синтез нової гетероциклічної системи 6-арил[1,3]оксазоло[5,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4(3*H*)-ону / А. О. Гуренко, О. В. Шаблыкин, В. С. Броварец // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю заснування НАН України. – Чернівці. – 2013. – С. 47.
11. Gurenko A. O. Properties of pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones and products of their transformation / A. O. Gurenko, B. M. Khytova, S. V. Klyuchko, V. S. Brovarets // Катализ и нефтехимия. – 2014. – № 23. – С. 98.
12. Гуренко А. О. Синтези азагетероциклів на основі піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів / А. О. Гуренко, С. В. Ключко, В. С. Броварець // Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті». – Тернопіль. – 2015. – С. 108-109.
13. Гуренко А. О. Властивості піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів / А. О. Гуренко, С. В. Ключко, В. С. Броварець // XVI Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – Київ. – 2015. – С. 40.
14. Гуренко А. О. Піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-они та продукти їх перетворень: синтез та властивості / А. О. Гуренко, С. В. Ключко, В. С. Броварець // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2015». – Чернівці. – 2015. – С. Д7.

## АНОТАЦІЯ

**Гуренко А. О. Властивості піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та продуктів їх перетворень.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2015.

Дисертація присвячена вивченню реакційної здатності похідних піразоло[3,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4-онів. Вивчено реакційну здатність отриманих сполук, досліджено можливості їх подальшої модифікації. Показано, що реакції піразоло[3,4-*d*][1,2,3]-триазин-4-онів з алкілюючими агентами, формальдегідом, а також формальдегідом у присутності вторинних амінів протікають із збереженням біциклічної структури. Проведена модифікація отриманих сполук.

Досліджено реакції ацилювання та сульфонування піразолотриазинової системи, які відбуваються селективно по центру N-3, без розкриття триазинового циклу.

Показано, що перетворення піразолотриазинової системи в піразолопіримідинову під дією ізоціанатів та ізотіоціанатів проходить аналогічно описаним раніше перетворенням бензотриазинової системи.

Знайдено, що при взаємодії піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з тіонілхлоридом залежно від умов проведення реакції утворюються різні за будовою похідні піразолу, які з метою отримання нових потенційних біоактивних речовин були введені в реакцію з гідразингідратом.

Розроблено новий підхід до отримання піразоло[3',4':4,5]піримідино[1,2-*a*]азепінової системи з використанням 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону.

Досліджено деякі перетворення 7-арил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів під дією хлорооксиду, пентаоксиду та пентасульфіді фосфору і показано, що продукти, які при цьому утворюються, можуть бути використані для отримання різноманітних гетероциклічних сполук. Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих речовин. Серед них знайдено сполуки, які проявляють протівірусну, протипухлинну, рістстимулюючу активність, а також є інгібіторами ксантинооксидази.

**Ключові слова:** похідні 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону, піразол, 1,3,4-оксадіазол, піразолопіримідин, піразолотіопіримідин, піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін, піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин, піразоло[3,4-*d*][1,3]тіазин, інгібітори ферментів, протівірусна, протипухлинна, рістстимулююча активність.

## АННОТАЦИЯ

**Гуренко А. О. Свойства пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов и продуктов их превращений.** – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена изучению реакционной способности производных пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов. Изучена реакционная способность полученных соединений, исследована возможность их дальнейшей модификации. Показано, что реакции 3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов с алкилирующими агентами, формальдегидом, а также формальдегидом в присутствии вторичных аминов протекают с сохранением бициклической структуры. Проведена модификация полученных соединений. Этиловый эфир 2-(4-оксо-7-фенил-3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)уксусной кислоты взаимодействуют с гидразингидратом, образуя 2-(4-оксо-7-фенил-3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)ацетогидразид. Последний был введён в реакцию с ацетилацетоном и сероуглеродом, что позволило получить пиразоло-триазин, содержащий в боковой цепи пиразольный и 1,3,4-оксадиазольный циклы.

Исследованы реакции ацилирования и сульфонилирования пиразолотриазинового цикла, которые протекают селективно по центру N-3, без раскрытия триазинового цикла.

Показано, что взаимодействие пиразолотриазинового цикла с изоцианатами и изотиоцианатами протекает с разрушением триазинового цикла, выделением молекулы азота и образованием 1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4,6-дионов и 1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4,6-тионов соответственно.

Выяснено, что при взаимодействии 3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов с тионилхлоридом в зависимости от условий проведения реакции образуются различные по строению производные пиразола, которые с целью получения новых потенциально биоактивных веществ были введены в реакцию с гидразингидратом.

Разработан новый подход к получению пиразоло[3',4':4,5]пиримидино[1,2-*a*]-азепиновой системы с использованием 3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она.

Исследованы некоторые превращения 7-арил-3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов под действием хлороксида, пентаоксида и пентасульфида фосфора. Показано, что продукты, которые при этом образуются, могут быть использованы для получения различных гетероциклических соединений, в частности, 2-(5-хлор-1*H*-пиразол-4-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазола, 5-(1-фенил-5-хлор-1*H*-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола, замещённых пиразоло[3,4-*d*][1,3]-оксазин-4-онов и 6-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-арилпиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин-4-(1*H*)-тионов.

Проведены первичные биологические исследования ряда синтезированных веществ. Среди них найдены соединения, которые проявляют противовирусную, противоопухолевую, ростстимулирующую активность, а также выступают в качестве ингибиторов ксантинооксидазы.

*Ключевые слова:* производные 3*H*,4*H*,7*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она, пиразол, 1,3,4-оксадиазол, пиразолопиримидин, пиразолотиопиримидин, пиразоло[3,4-*e*][1,4]дiazепин, пиразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин, пиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазин, ингибиторы ферментов, противовирусная, противоопухолевая, ростстимулирующая активность.

## ANNOTATION

**Gurenko A. O. *Properties of pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones and products of their transformation.*** – A manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.10 – Bioorganic Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2015.

The thesis is devoted to study of reactivity of the derivatives of 3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones. Investigated the reactivity of compounds derived investigated the possibility of further modification. It was shown that reaction, 3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones with alkylating agents, formaldehyde, and formaldehyde in the presence of secondary amines occurs with the retention of the bicyclic structure. Modification of the compounds obtained.

Acylation and sulfonylation reaction of pyrazolotriazin systems were studied, that occur selectively at centre N-3 without disclosure triazine cycle.

It is shown that a transformation of pyrazolotriazine system in to a pyrazolopyrimidine on under action isocyanates and isothiocyanates proceeds similar to previously described transformation of a benzotriazine system.

We found that interaction of 3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones with thionyl chloride, depending on conditions of the reaction, leads to different in structure pyrazole derivatives, which were reacted with hydrazine hydrate to obtain new potential bioactive substances.

A new approach to pyrazolo[3',4':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepine system using 3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-on.

Some conversions of 7-aryl-3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-ones under action of phosphorus oxychloride, pentoxide and pentasulfide were studied, and the products were shown to be used to obtain various heterocyclic compounds.

An preliminary biological studies of a number of synthesized substances were performed, and compounds were found wich exhibit antiviral, anticancer, augmentor and xanthine oxidase inhibition activities.

**Keywords:** derivatives 3*H*,4*H*,7*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazin-4-one, pyrazole, 1,3,4-oxa-diazole, pyrazolopyrimidine, pirazolotiopyrimidine pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin, pyrazolo[3,4-*d*][1,3]oxazine, pyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazine, enzyme inhibitors, antiviral, antitumor, growth-stimulating activity.