

О. М. Семененко<sup>1</sup>, В. В. Ліпсон<sup>1–3</sup>, В. В. Миронова<sup>3</sup>, Л. В. Будянська<sup>1</sup>,  
В. І. Мусатов<sup>1</sup>, Д. С. Софронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Україна

<sup>2</sup> Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України, Україна  
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10. E-mail: [lipson@ukr.net](mailto:lipson@ukr.net)

<sup>3</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

## Доміно-реакції 3-метил-5-амінопіразолу з 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегідами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном

**Мета.** Синтезувати 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегіди і встановити направленість їх взаємодії у трикомпонентній конденсації з 3-метил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном.

**Результати та їх обговорення.** Синтезовано ряд 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегідів формілюванням арилгідразонів за Вільсмейером–Хааком. Доміно-реакції цих альдегідів з 3-метил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридонових систем.

**Експериментальна частина.** Синтез 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегідів здійснено формілюванням арилгідразонів в умовах реакції Вільсмейера–Хаака з виходом 55–88%. Кип'ятінням у 2-пропанолі суміші еквімольних кількостей цих альдегідів, 3-метил-5-амінопіразолу та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону одержано 3-метил-4-(1',3'-діарилпіразол-4'-іл)тетрагідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6-они. Вихід цільових сполук – 48–75%. Структуру і склад усіх синтезованих речовин доведено даними <sup>1</sup>H ЯМР-, ІЧ-спектрів та елементним аналізом.

**Висновки.** Встановлено, що реакції 1,3-діарилзаміщених піразол-4-карбальдегідів з 3-метил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном є регіоселективними і завершуються утворенням виключно піразоло[3,4-*b*]піридин-6-онових систем. Така направленість процесу відповідає взаємодії β-вуглецевого атома ймовірного інтермедіату, який утворюється на першій стадії з діоксандіону та альдегіду, з вуглецевим нуклеофільним центром у молекулі аміноазолу, а атома вуглецю C=O групи діоксан-4,6-діону – з екзоциклічною аміногрупою гетериламіну.

**Ключові слова:** тетрагідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6-они; 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегіди; 3-метил-5-амінопіразол; 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон; доміно-реакції

**O. M. Semenenko<sup>1</sup>, V. V. Lipson<sup>1–3</sup>, V. V. Mironova<sup>3</sup>, L. V. Budianska<sup>1</sup>, V. I. Musatov<sup>1</sup>,  
D. S. Sofronov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

<sup>2</sup> V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine

<sup>3</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

### Domino-reactions of 3-methyl-5-aminopyrazole with 1-phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)pyrazole-4-carbaldehydes and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione

**Aim.** To synthesize 1-phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)pyrazole-4-carbaldehydes and determine the direction of their interaction in the three-component condensation with 3-methyl-5-aminopyrazole and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione.

**Results and discussion.** A series of 1-phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)pyrazole-4-carbaldehydes was synthesized from arylhydrazones by the Vilsmeier–Haack reaction. The domino-reactions of these aldehydes with 3-methyl-5-aminopyrazole and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione lead to pyrazolo[3,4-*b*]pyridone systems.

**Experimental part.** The synthesis of 1-phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)pyrazole-4-carbaldehyde was carried out by formylation of arylhydrazones under the conditions of the Vilsmeier–Haack reaction with the yield of 55–88%. Refluxing in 2-propanol equimolar amounts of these aldehydes, 3-methyl-5-aminopyrazole and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione gave 3-methyl-4-(1',3'-diarylpyrazol-4'-yl)tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones with the yield of 48–75%. The structure and composition of all substances synthesized were proven by <sup>1</sup>H NMR, IR-spectra and elemental analysis.

**Conclusions.** It has been found that the reactions of 1,3-diaryl substituted pyrazole-4-carbaldehydes with 3-methyl-5-aminopyrazole and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione are regioselective and lead to the formation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridone systems. This orientation of the process corresponds to the interaction of the β-carbon atom of the probable intermediate, which is formed at the first stage of the reaction from dioxandione and aldehyde, with the carbon nucleophilic center in the aminoazole molecule, and then the exocyclic amino group in the heterylamine attacks the C=O group in the dioxane-4,6-dione fragment.

**Key words:** pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones; 1-phenyl-3-(4-alkoxyphenyl)pyrazole-4-carbaldehydes; 3-methyl-5-aminopyrazole; 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione; domino-reaction

А. Н. Семененко<sup>1</sup>, В. В. Липсон<sup>1-3</sup>, В. В. Миронова<sup>3</sup>, Л. В. Будянская<sup>1</sup>, В. И. Мусатов<sup>1</sup>,  
Д. С. Софронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, Украина

<sup>2</sup> Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины, Украина

<sup>3</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

### Домино-реакции 3-метил-5-аминопиразола с 1-фенил-3-(4-алкоксифенил)пиразол-4-карбальдегидом и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом

**Цель.** Синтезировать 1-фенил-3-(4-алкоксифенил)пиразол-4-карбальдегиды и установить направленность их взаимодействия в трехкомпонентной конденсации с 3-метил-5-аминопиразолом и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом.

**Результаты и их обсуждение.** Формилированием арилгидразонов по Вильсмейеру–Хааку синтезирован ряд 1-фенил-3-(4-алкоксифенил)пиразол-4-карбальдегидов. Домино-реакции этих альдегидов с 3-метил-5-аминопиразолом и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом завершаются образованием пиразоло[3,4-*b*]-пиридиновых систем.

**Экспериментальная часть.** Синтез 1-фенил-3-(4-алкоксифенил)пиразол-4-карбальдегидов осуществлен формилированием арилгидразонов в условиях реакции Вильсмейера–Хаака с выходом 55–88%. Кипячением в 2-пропанолу эквимолярных количеств этих альдегидов, 3-метил-5-аминопиразола и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола получены 3-метил-4-(1',3'-диарилпиразол-4'-ил)тетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-оны. Выход целевых соединений – 48–75%. Строение и состав всех синтезированных веществ доказаны данными <sup>1</sup>H ЯМР-, ИК-спектров и элементным анализом.

**Выводы.** Установлено, что реакции 1,3-диарилзамещенных пиразол-4-карбальдегидов с 3-метил-5-аминопиразолом и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом региоселективны и завершаются образованием пиразоло[3,4-*b*]пиридиновых систем. Такая направленность процесса отвечает взаимодействию β-углеродного атома возможного интермедиата, образующегося на первой стадии из диоксандиона и альдегида, с углеродным нуклеофильным центром в молекуле аминазола, а атома углерода С=О группы диоксан-4,6-диола – с экзоциклической аминогруппой гетериламина.

**Ключевые слова:** тетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-оны; 1-фенил-3-(4-алкоксифенил)пиразол-4-карбальдегиды; 3-метил-5-аминопиразол; 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион; домино-реакции

Багатокомпонентні, каскадні та доміно-реакції є потужною стратегією у синтезі комбінаторних бібліотек сполук, призначених для молекулярного високопродуктивного скринінгу у клітинних і біохімічних системах [1]. Піразоло[3,4-*b*]пиридини належать до «привілейованої» групи біологічно активних гетероциклів завдяки притаманному їм широкому спектру фармакологічних властивостей. Серед них виявлено сполуки з вазодилаторною дією, опосередкованою як прямою NO-незалежною активацією розчинної гуанілатциклази [2, 3], так і гальмівним впливом щодо фосфодіестерази [4], інгібітори кінази [5–10], у тому числі глікогенсинтази кінази-3 (GSK-3), перспективні як потенційні засоби впливу на інсулінорезистентність [8, 9], антагоністи рилізінг-фактора кортикотропіну (CRF) [11], ефективні при стрес-індукованих розладах, депресії, хворобі Альцгеймера, психоанорексії, наркотичній та алкогольній залежності.

Існують дві принципові схеми синтезу частково гідрогенізованих 3,4-дизаміщених піразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онів: формування пиридинового кільця на основі 5-амінопіразолу та добування азольного фрагмента до вже існуючого пиридинового. Останній спосіб є синтетично обмеженим з причин низької доступності придатних для цього дигідроамінопиридинів. Перша схема є найбільш поширеною і ґрунтується на реакціях 3-заміщених 5-амінопіразолів з 1,3-біелектрофільними сполуками або їх синтетичними попередниками чи

еквівалентами. За останні два десятиріччя, у тому числі й нами, було вивчено каскадні перетворення за участю 5-амінопіразолів, 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону та ароматичних альдегідів, арилглюксалів і кетонів, які ведуть до 4-арил/ароїл/арилвініл або 4-спіропохідних піразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онів [12–18]. Але наявність у молекулі 3-заміщеного 5-амінопіразолу, окрім аміногрупи, ендоциклических N- та С<sup>4</sup>-нуклеофільних центрів уможливорює формування на його основі не лише піразоло[3,4-*b*]пиридинової, а й піразоло[1,5-*a*]пиримідинової систем. До того ж, у разі утворення на проміжній стадії доміно-реакції несиметричних біелектрофільних сполук виникає можливість одержати суміші 4- та 6-оксопіразоло[3,4-*b*]пиридинів або 5- та 7-оксопіразоло[1,5-*a*]пиримідинів [12–18]. Отже, актуальним є виявлення таких компонентів циклоконденсації, які б забезпечували регіоселективність у формуванні піразоло[3,4-*b*]пиридинової системи. Мета даної роботи полягає у синтезі 1-феніл-3-(4-алкоксифеніл)піразол-4-карбальдегідів і встановленні направленості їх взаємодії з 3-метил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-дионом (кислотою Мельдрума) у спиртовому середовищі.

Синтез піразол-4-карбальдегідів **4** здійснено за відомою методикою [19] формілюванням гідразонів **3** в умовах реакції Вільсмейера–Хаака (схема 1). Вибір замісників в арильному фрагменті обумовлений бажанням підвищити ліпофільність продуктів циклоконденсації цих альдегідів з 3-ме-

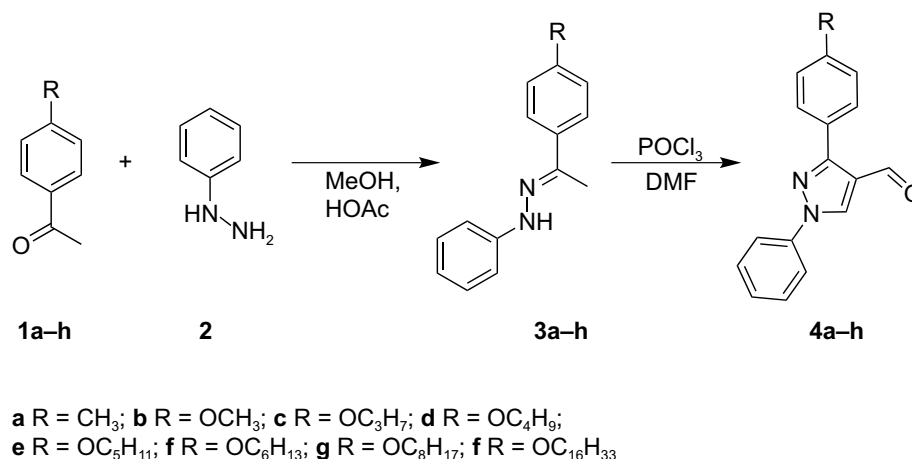


Схема 1

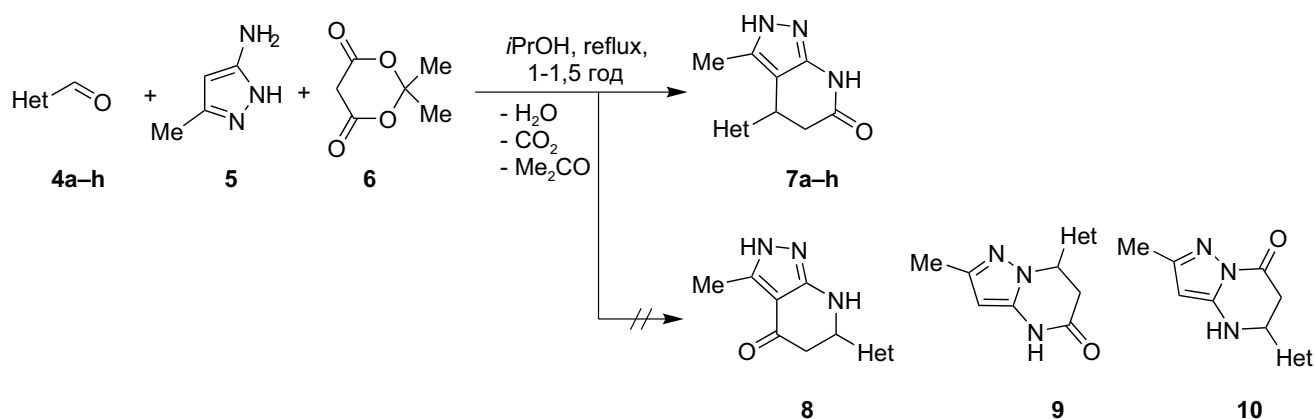


Схема 2

тил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном.

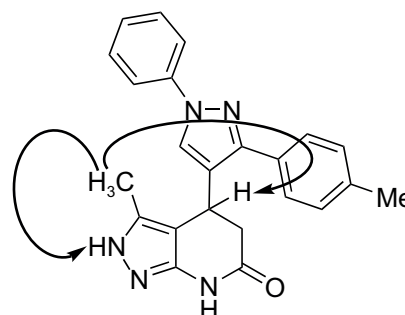
При кип'ятінні еквімолярних кількостей альдегідів **4a-h**, аміну **5** і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону **6** у 2-пропанолі впродовж 1–1,5 год одержано піразоло[3,4-*b*]піридини **7a-h** з високими виходами (схема 2). Сполуки ізомерної будови **8-10**, утворення яких можна було б очікувати виходячи з нееквівалентності реакційних центрів у молекулі аміноазолу **5** та продуктах конденсації діоксандіону **6** з піразолаальдегідами **4a-h**, в жодному з експериментів не зафіксовано.

Будову одержаних речовин **7a-h** доведено спектральними методами, склад підтверджено елементним аналізом. В ІЧ-спектрах сполук **7** присутній набір смуг поглинання в області 3234–3119 (NH, Н-зв'язана), 1665–1640 (C=O, смуга Амід I), 1531–1525 см<sup>-1</sup> (C–N, N–H, смуга Амід II), притаманних циклічним амідам, а також 1243–1248 см<sup>-1</sup> (C–O–C).

У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР піразолопіридонів **7** присутні у найбільш слабкому полі уширені синглети протонів двох NH-груп, мультиплет ароматичних протонів піразольного замісника, а в області резонансу аліфатичних протонів – сигнали метильної групи піразольного циклу та СН–СН<sub>2</sub>-фрагмента частково гідрогенізованого піридинового

кільця, які утворюють АВХ-систему. Ключовою для вибору на користь піразолопіридинової **7**, а не -піримідинових систем **9**, **10** є наявність у спектрах сигналів протонів NH-груп піразольного (11,79–11,80 м. ч.) та піридинового (10,26–10,28 м. ч.) циклів і відсутність сигналу метиного протона амінопіразольного фрагмента. У випадку утворення піразоло[3,4-*b*]піридин-4-онів **8** сигнал C<sup>6</sup>H протона мав би додаткове розщеплення за рахунок взаємодії з NH-групою піридинового кільця. Існування сполук **7** у N<sup>2</sup>H-таутомерній формі доведено виходячи з результатів NOE-експерименту на прикладі сполуки **7a** (рис. 1).

Опромінення протонів C<sup>3</sup>-Me групи при 1,78 м. ч. спричиняє відгук NH-протона піразольного циклу

Рис. 1. Результати NOE-експерименту для сполуки **7a**

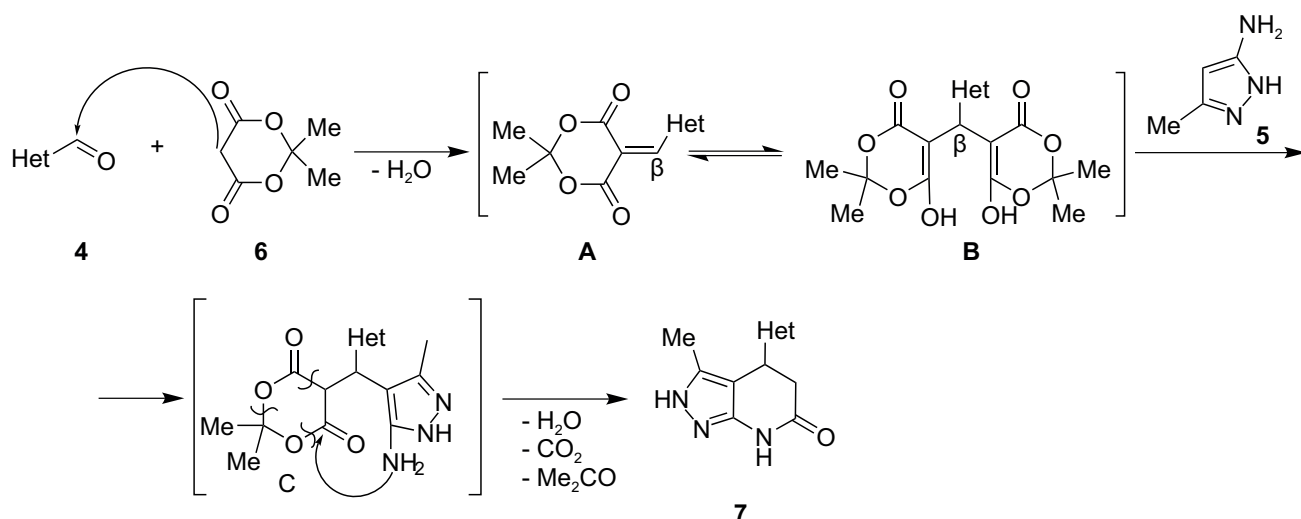


Схема 3

(11,79 м. ч.) та протона C<sup>4</sup>N піридинового кільця (4,32 м. ч.), що свідчить про їх просторову наближеність.

Це узгоджується з аналогічними даними для одержаних раніше частково гідрогенізованих 3-метилпіразолопіридинових систем, будову яких доведено рентгеноструктурним дослідженням [20].

Механізм розглянутої доміно-реакції можна представити таким чином (схема 3).

Отже, направленість процесу відповідає взаємодії β-вуглецевого атома ймовірного інтермедіату **A** (між **A** та **B** існує рівновага), який утворюється на першій стадії з діоксандіону **6** та альдегіду **4**, з вуглецевим нуклеофільним центром у молекулі аміноазолу (інтермедіат **C**), а атома вуглецю C=O групи діоксан-4,6-діону – з екзоциклічною аміногрупою аміноазолу.

Розрахункові значення log *P*, одержані за допомогою відкритого ресурсу [www.vcclab.org](http://www.vcclab.org), свідчать про суттєве підвищення ліпофільності сполук **7** у порівнянні з модельним піразоло[3,4-*b*]піридином **11**. Але лише для трьох речовин **7a–c**

величина log *P* відповідає «принципу лікоподібності» К. Ліпінські [22] (таблиця).

### Експериментальна частина

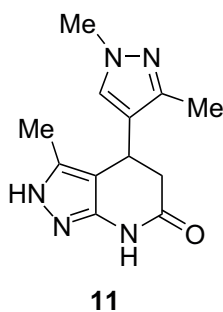
Повноту перебігу реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Alugram® Xtra SILG/UV254 у системі гексан-етилацетат (10:1). ІЧ-спектри реєстрували на приладі Perkin Elmer Spectrum One FTIR у таблетках KBr, спектри <sup>1</sup>H ЯМР одержано на спектрометрі Varian MR 400 (розчинник – DMSO-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – TMC). Елементний аналіз виконано на елементному аналізаторі EA 3000 Eurovektor (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначено за допомогою блоку Кофлера і не відкореговано.

#### 1-(4-(Гексадецилокси)феніл)етан-1-он **1h**.

Сполуку синтезовано за відомою методикою [22]. Вихід – 83%. Т. пл. 105–107°C. Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>, %: C 79,94, H 11,18. Знайдено, %: C 79,45, H 10,74. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 7,90 (2H, д, *J* = 8,0 Гц, Ar-H), 6,89 (2H, д, *J* = 8,0 Гц, Ar-H), 3,99

### Таблиця

Розраховані значення log *P* для тетрагідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів **7a–h** та модельної сполуки **11**

**11**

Сполука	<b>11</b>	<b>7a</b>	<b>7b</b>	<b>7c</b>	<b>7d</b>	<b>7e</b>	<b>7f</b>	<b>7g</b>	<b>7h</b>
log <i>P</i>	1.22	4.05	3.90	4.63	5.02	5.41	5.83	6.67	8.98

(2H, тд,  $J_1 = 6,5$  Гц,  $J_2 = 1,8$  Гц, OCH<sub>2</sub>), 2,53 (3H, с, –COCH<sub>3</sub>), 1,91–1,72 (2H, м, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,43 (2H, кв,  $J = 7,3$  Гц, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,15–1,24 (24H, с, –C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>–), 0,86 (3H, т,  $J = 8,0$  Гц, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2982 (CH<sub>3</sub>), 2891 (CH<sub>2</sub>), 1700 (C=O), 1254 (C–O–C).

Альдегіди **4a–h** синтезовано за відомою методикою [19].

**1'-Феніл-3'-(4-пентилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл карбальдегід 4e.** Вихід – 88%. Т. пл. 63–65°C. Розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, %: С 75,42, Н 6,63, N 8,38. Знайдено, %: С 75,08, Н 6,22, N 8,12. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 9,93 (1H, с, –CHO), 9,26 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,95 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,85 (2H, д,  $J = 8,7$  Гц, Ph), 7,53 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,38 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, Ph), 7,00 (2H, д,  $J = 8,8$  Гц, Ar-H), 3,98 (2H, т,  $J = 6,5$  Гц, –OCH<sub>2</sub>–), 1,70 (2H, т,  $J = 6,7$  Гц, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,47–1,19 (4H, м, –C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>–), 0,86 (3H, т,  $J = 7,0$  Гц, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2976 (CH<sub>3</sub>), 2900 (CH<sub>2</sub>), 1669 (C=O), 1254 (C–O–C).

**1'-Феніл-3'-(4-гексилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл карбальдегід 4f.** Вихід – 55%. Т. пл. 55–57°C. Розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, %: С 75,83, Н 6,94, N 8,04. Знайдено, %: С 75,42, Н 6,59, N 7,86. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 9,93 (1H, с, –CHO), 9,24 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,94 (2H, д,  $J = 7,9$  Гц, Ar-H), 7,85 (2H, д,  $J = 8,5$  Гц, Ph), 7,52 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,37 (1H, т,  $J = 7,3$  Гц, Ph), 6,99 (2H, д,  $J = 8,7$  Гц, Ar-H), 3,95 (2H, т,  $J = 6,5$  Гц, –OCH<sub>2</sub>–), 1,67 (2H, т,  $J = 7,4$  Гц, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,48–1,13 (6H, м, –C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>–), 0,92–0,73 (3H, м, CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2977 (CH<sub>3</sub>), 2893 (CH<sub>2</sub>), 1698 (C=O), 1252 (C–O–C).

**1'-Феніл-3'-(4-октилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл карбальдегід 4g.** Вихід – 74%. Т. пл. 60–62°C. Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, %: С 76,56, Н 7,50, N 7,44. Знайдено, %: С 76,59, Н 7,73, N 7,32. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 9,97 (1H, с, –CHO), 9,28 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,98 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,89 (2H, д,  $J = 8,5$  Гц, Ph), 7,56 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,41 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, Ph), 7,03 (2H, д,  $J = 8,7$  Гц, Ar-H), 4,00 (2H, т,  $J = 6,5$  Гц, –OCH<sub>2</sub>–), 1,71 (2H, кв,  $J = 6,9$  Гц, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,48–1,13 (10H, м, –C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>–), 0,93–0,77 (3H, м, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2991 (CH<sub>3</sub>), 2875 (CH<sub>2</sub>), 1696 (C=O), 1254 (C–O–C).

**1'-Феніл-3'-(4-цетилоксифеніл)-1H-піразол-4-іл карбальдегід 4h.** Вихід – 57%. Т. пл. 65–67°C. Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, %: С 78,65, Н 9,07, N 5,73. Знайдено, %: С 78,13, Н 8,82, N 5,61. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 10,03 (1H, с, –CHO), 8,50 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,78 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,75 (2H, д,  $J = 7,7$  Гц, Ph), 7,49 (2H, т,  $J = 7,5$  Гц, Ph), 7,37 (1H, т,  $J = 7,5$  Гц, Ph), 7,00 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 4,00 (2H, т,  $J = 6,6$  Гц, –OCH<sub>2</sub>–), 1,79 (2H, м, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,46 (2H, м, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 1,19–1,28 (24H, м, –C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>–), 0,86 (3H, т,  $J = 8,0$  Гц, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2988 (CH<sub>3</sub>), 2873 (CH<sub>2</sub>), 1700 (C=O), 1254 (C–O–C).

Загальна методика проведення трикомпонентної конденсації піразол-4-карбальдегідів

з **3-метил-5-амінопіразолом і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном.** Суміш еквімолярних кількостей альдегіду **4** (0,1 ммоль), аміноазолу **5** (0,1 ммоль) та кислоти Мельдрума **6** (0,1 ммоль) кип'ятили у 5 мл 2-пропанолу впродовж 1–1,5 год до утворення осаду, який відфільтрували після охолодження реакційної суміші і промивали на фільтрі 2-пропанолом. Сполуки **7a–h** не потребували додаткової очистки.

**3-Метил-4-(1-феніл-3-(4-толіл)-1H-піразол-4-іл)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-*b*]-піридин-6-он 7a.** Вихід – 72%. Т. пл. 57–59°C. Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O, %: С 72,04, Н 5,52, N 18,26. Знайдено, %: С 72,18, Н 5,22, N 18,01. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, с, –NH–), 10,26 (1H, с, –CONH–), 8,15 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,79 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,56 (2H, д,  $J = 7,7$  Гц, Ph), 7,44 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,27 (1H, т,  $J = 7,7$  Гц, Ph), 7,24 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 4,34 (1H, дд,  $J_1 = 6$  Гц,  $J_2 = 4,7$  Гц, –C<sup>4</sup>H<sub>x</sub>–), 2,63 (1H, д,  $J = 8$  Гц, –C<sup>5</sup>H<sub>B</sub>–), 2,51 (1H, C<sup>5</sup>H<sub>A</sub> перекрит ДМСО-d<sub>6</sub>), 2,32 (3H, с, –CH<sub>3</sub>), 1,78 (3H, с, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3193 (NH (ш)), 2934 (CH<sub>3</sub>), 2886 (CH<sub>2</sub>), 1650 (NHCO (I)), 1601 (Ar), 1531 (NHCO (II)), 1503 (CNR).

**4-(3-(4-Метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он 7b.** Вихід – 75%. Т. пл. 230–232°C. Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, %: С 69,16, Н 5,30, N 17,53. Знайдено, %: С 68,73, Н 5,61, N 17,64. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, с, –NH–), 10,28 (1H, с, –CONH–), 8,15 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,79 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,59 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ph), 7,44 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,24 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, Ph), 7,01 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ar-H), 4,32 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, –C<sup>4</sup>H–), 3,77 (3H, с, –OCH<sub>3</sub>), 2,64 (2H, д,  $J = 7,5$  Гц, –C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>–), 1,78 (3H, с, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3171 (NH (ш)), 2968 (CH<sub>3</sub>), 2891 (CH<sub>2</sub>), 1665 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1525 (NHCO (II)), 1504 (CNR), 1241 (C–O–C).

**3-Метил-4-(1-феніл-3-(4-пропоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он 7c.** Вихід – 64%. Т. пл. 95–97°C. Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, %: С 70,24, Н 5,89, N 16,38. Знайдено, %: С 70,11, Н 5,62, N 15,61. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, с, –NH–), 10,27 (1H, с, –CONH–), 8,14 (1H, с, CH<sub>pyr</sub>), 7,78 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,57 (2H, д,  $J = 8,3$  Гц, Ph), 7,44 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,24 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, Ph), 7,00 (2H, д,  $J = 8,3$  Гц, Ar-H), 4,40–4,26 (1H, м, –C<sup>4</sup>H–), 3,93 (2H, т,  $J = 6,6$  Гц, –OCH<sub>2</sub>–), 2,63 (2H, д,  $J = 7,6$  Гц, –C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>–), 1,77 (3H, с, –CH<sub>3</sub>), 1,71 (2H, кв,  $J = 6,9$  Гц, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–), 0,95 (3H, т,  $J = 7,4$  Гц, –CH<sub>3</sub>). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3119 (NH (ш)), 2990 (CH<sub>3</sub>), 2868 (CH<sub>2</sub>), 1667 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1524 (NHCO (II)), 1504 (CNR), 1246 (C–O–C).

**4-(3-(4-Бутоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-он 7d.** Вихід – 71%. Т. пл. 105–107°C. Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, %:

C 70,73, H 6,16, N 15,86. Знайдено, %: C 70,88, H 6,26, N 15,21.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, c, -NH-), 10,27 (1H, c, -CONH-), 8,14 (1H, c,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 7,78 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,57 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ph), 7,43 (2H, c, Ph), 7,24 (1H, c, Ph), 6,99 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ar-H), 4,41–4,28 (1H, м,  $-\text{C}^4\text{H}-$ ), 3,96 (2H, c,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2,63 (2H, д,  $J = 7,6$  Гц,  $-\text{C}^5\text{H}_2-$ ), 1,77 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ), 1,67 (3H, c,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,40 (2H, c,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,90 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3204 (NH (ш)), 2987 ( $\text{CH}_3$ ), 2877 ( $\text{CH}_2$ ), 1664 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1524 (NHCO (II)), 1503 (CNR), 1248 (C–O–C).

**3-Метил-4-(3-(4-(пентилокси)феніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он 7e.** Вихід – 70%. Т. пл. 91–93°C. Розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ , %: C 71,19, H 6,42, N 15,37. Знайдено, %: C 71,28; H 6,72; N 15,01.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11,80 (1H, c, -NH-), 10,28 (1H, c, -CONH-), 8,15 (1H, c,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 7,78 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,57 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ph), 7,43 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,24 (1H, т,  $J = 7,4$  Гц, Ph), 6,99 (2H, д,  $J = 8,3$  Гц, Ar-H), 4,42–4,23 (1H, м,  $-\text{C}^4\text{H}-$ ), 3,95 (2H, т,  $J = 6,5$  Гц,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2,64 (2H, д,  $J = 7,7$  Гц,  $-\text{C}^5\text{H}_2-$ ), 1,78 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ), 1,68 (2H, м,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,44–1,22 (4H, м,  $-\text{C}_2\text{H}_4-$ ), 0,85 (3H, т,  $J = 6,9$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3220 (NH (ш)), 2974 ( $\text{CH}_3$ ), 2850 ( $\text{CH}_2$ ), 1667 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1535 (NHCO (II)), 1504 (CNR), 1243 (C–O–C).

**4-(3-(4-(Гексилокси)феніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он 7f.** Вихід – 48%. Т. пл. 98–100°C. Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ , %: C 71,62, H 6,65, N 14,91. Знайдено, %: C 71,23, H 6,48, N 14,74.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, c, -NH-), 10,27 (1H, c, -CONH-), 8,14 (1H, c,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 7,78 (2H, д,  $J = 7,9$  Гц, Ar-H), 7,57 (2H, д,  $J = 8,3$  Гц, Ph), 7,43 (2H, т,  $J = 7,7$  Гц, Ph), 7,25 (1H, д,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 6,99 (2H, д,  $J = 8,1$  Гц, Ar-H), 4,31 (1H, c,  $-\text{C}^4\text{H}-$ ), 3,96 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2,63 (2H, д,  $J = 7,5$  Гц,  $-\text{C}^5\text{H}_2-$ ), 1,77 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ), 1,68 (2H, c,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,38–1,25 (6H, м,  $-\text{C}_3\text{H}_6-$ ), 0,83 (3H, т,  $J = 7,0$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3165 (NH (ш)), 2992 ( $\text{CH}_3$ ), 2873 ( $\text{CH}_2$ ), 1666 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1527 (NHCO (II)), 1504 (CNR), 1243 (C–O–C).

**3-Метил-4-(3-(4-(октилокси)феніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он 7g.** Вихід – 58%.

#### Перелік використаних джерел інформації

- Biggs-Houck, J.E.; Younai, A.; Shaw, J.T. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 371–372. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.003>
- Weigand, S.; Bischoff E. Derivatives of 2-(1-Benzyl-1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yl)-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidine amine and the use thereof as guanylate cyclase stimulators. 20030722593, 2003/05/05/Application date, 2005.
- Stasch, J.-P.; Muentz K. Derivatives of 2-(1-benzyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-yl)-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidine amine and the use thereof as guanylate cyclase stimulators. 2003EP04668, 2003/05/05/Application date, 2003.
- Yasushi, K.; Satoshi T. Pyrazolopyridine derivatives and phosphodiesterase (PDE) inhibitor containing the same as active ingredient. WO2007JP67267, 2007/09/05/Application date, 2008.
- Steinhagen, H.; Ritter, K.; Huber, J.; Pirard, B.; Bjergard, K.; Patek, M.; Smrcina, M.; Wei, L. Pyrazolopyridine derivatives as inhibitors of beta-adrenergic receptor kinase 1. PT20060754324T, 2006/06/13/Application date, 2006.
- Jimenez, J.-M.; Studley J. Tri-cyclic pyrazolopyridine kinase inhibitors. WO2009US51437, 2009/07/22/Application date, 2010.
- Almansa, R. C.; Virgili B. M. Pyrazolopyridine derivatives. 20080206289, 2008/09/08/Application date, 2009.

Т. пл. 85–87°C. Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$ , %: C 72,41, H 7,09, N 14,07. Знайдено, %: C 72,18, H 7,22, N 13,88.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11,80 (1H, c, -NH-), 10,28 (1H, c, -CONH-), 8,15 (1H, c,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 7,78 (2H, д,  $J = 8,1$  Гц, Ar-H), 7,57 (2H, д,  $J = 8,3$  Гц, Ph), 7,43 (2H, т,  $J = 7,8$  Гц, Ph), 7,24 (1H, т,  $J = 7,7$  Гц, Ph), 6,98 (2H, д,  $J = 8,2$  Гц, Ar-H), 4,42–4,26 (1H, м,  $-\text{C}^4\text{H}-$ ), 4,03–3,88 (2H, м,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2,63 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц,  $-\text{C}^5\text{H}_2-$ ), 1,77 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ), 1,73–1,60 (2H, м,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,47–1,10 (10H, м,  $-\text{C}_5\text{H}_{10}-$ ), 0,89 (3H, т,  $J = 8,0$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3223 (NH (ш)), 2988 ( $\text{CH}_3$ ), 2871 ( $\text{CH}_2$ ), 1667 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1521 (NHCO (II)), 1503 (CNR), 1244 (C–O–C).

**4-(3-(4-(Гексадецилокси)феніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-3-метил-2,4,5,7-тетрагідро-6H-піразоло[3,4-b]піридин-6-он 7h.** Вихід – 72%. Т. пл. 105–107°C. Розраховано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_2$ , %: C 74,84, H 8,43, N 11,48. Знайдено, %: C 74,26, H 8,72, N 11,21.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 11,79 (1H, c, -NH-), 10,27 (1H, c, -CONH-), 8,16 (1H, c,  $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ), 7,78 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 7,60 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ph), 7,46 (2H, т,  $J = 8,0$  Гц, Ph), 7,27 (1H, т,  $J = 8,0$  Гц, Ph), 7,01 (2H, д,  $J = 8,0$  Гц, Ar-H), 4,34 (1H, дд,  $J_1 = 8,0$  Гц,  $J_2 = 6,0$  Гц,  $-\text{C}^4\text{H}_x-$ ), 3,97 (2H, т,  $J = 6,0$  Гц,  $-\text{OCH}_2-$ ), 2,67 (1H, дд,  $J_1 = 8,0$  Гц,  $J_2 = 4,0$  Гц,  $-\text{C}^5\text{H}_B-$ ), 2,51 (1H,  $\text{C}^5\text{H}_A$ , перекрит ДМСО- $d_6$ ), 1,80 (3H, c,  $-\text{CH}_3$ ), 1,71 (2H, м,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,40 (2H, м,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,18–1,23 (24H, м,  $-\text{C}_{12}\text{H}_{24}-$ ), 0,83 (3H, т,  $J = 7,0$  Гц,  $-\text{CH}_3$ ). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3234 (NH (ш)), 2944 ( $\text{CH}_3$ ), 2839 ( $\text{CH}_2$ ), 1674 (NHCO (I)), 1600 (Ar), 1524 (NHCO (II)), 1504 (CNR), 1248 (C–O–C).

#### Висновки

Встановлено, що реакції 1,3-діарилзаміщених піразол-4-карбальдегідів з 3-метил-5-амінопіразолом та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном є регіо-селективними і завершуються утворенням виключно піразоло[3,4-b]піридин-6-онових систем. Така направленість процесу відповідає взаємодії  $\beta$ -вуглецевого атома ймовірного інтермедіату, який утворюється на першій стадії з діоксандіону та альдегіду, з вуглецевим нуклеофільним центром у молекулі аміноазолу, а атома вуглецю C=O групи діоксан-4,6-діону – з екзоциклічною аміногрупою гетериламіну.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

8. Wager T. Pyrazolo[3,4-b]pyridine-6-ones as GSK-3 inhibitors. 2004IB02026, 2004/06/14/Application date, 2005.
9. Witherington, J.; Bordas, V.; Gaiba, A.; Naylor, A.; Rawlings, A. D.; Slingsby, B. P.; Smith, D. G.; Takle, A. K.; Ward, R. W. 6-Heteroaryl-pyrazolo[3,4-b]pyridines: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (18), 3059-3062. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00646-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00646-2).
10. Schwede, W.; Kuenzer, H.; Ter Laak, A.; Bader, B.; Hillig, R.; Moening, U.; Schmitz, A.; Zopf, D. New 3-amino-pyrazolo(3,4b)pyridine derivatives are protein tyrosine kinases inhibitors useful e.g. for treating hyperproliferation of body cells, neurodegenerative disease, blood vessel disease and angiogenic disease. DE200410061288, 2004/12/14/Application date, 2004.
11. Chen, C.; Wilcoxon Keith, M.; Huang Charles, Q.; Hadduch, M.; McCarthy James, R. CRF antagonistic pyrazolo[4,3-b]pyridines. US20030650474, 2003/08/28/Application date, 2003.
12. Nam, N. L.; Grandberg, I. I.; Sorokin V. I. Condensation of 5-aminopyrazoles unsubstituted in position 1 with  $\beta$ -keto esters. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, *39* (9), 1210-1212. <https://doi.org/10.1023/b:cohc.000008268.94940.5c>
13. Quiroga, J.; Hormaza, A.; Insuasty, B.; Saitz, C.; Cañete, A.; Jullian, C. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines in the reaction of 5-amino-3-arylpyrazoles with methoxymethylene meldrum's acid derivatives and thermolysis of their pyrazolylaminomethylene derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35* (1), 61-64. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350112>.
14. Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. One hundred years of Meldrum's acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives. *Mol. Divers.* **2009**, *13* (4), 399-419. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9136-x>.
15. Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC* **2009**, *2009* (1), 198-250. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>
16. Ma, N.; Jiang, B.; Zhang, G.; Tu, S.-J.; Wever, W.; Li, G. New multicomponent domino reactions (MDRs) in water: highly chemo-, regio- and stereoselective synthesis of spiro{[1,3]dioxanopyridine}-4,6-diones and pyrazolo[3,4-b]pyridines. *Green Chem.* **2010**, *12* (8), 1357-1361. <https://doi.org/10.1039/C0GC00073F>.
17. Petrova, O. N.; Zamigajlo, L. L.; Gella, I. M.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Vashchenko, E. V.; Borisov, A. V.; Lipson, V. V. Three-Component Synthesis of 4-Aroyl-2(1),4,5,7-Tetrahydropyrazolo[3,4-b]Pyridin-6-Ones and Their Properties. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2014**, *50* (4), 514-527. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1502-7>.
18. Земляна, Н. І.; Карножицька, Т. М.; Павловська, Т. Л.; Мазепа, О. В.; Мусатов, В. І.; Липсон, В. В. Доміно-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2018**, *16* (4), 3-10. <https://doi.org/10.24959/orhpcj.18.950>.
19. Krishna, M. S.; Shripal, M. Ch.; Shanawaz, N. N. Anti-inflammatory, antitubercular screening of substituted{[3-(4-bromophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]methylene}-N-phenyl amine. *Organic Chemistry: An Indian Journal* **2009**, *5* (1), 88-94.
20. Lipson, V. V.; Borodina, V.V.; Zemlyanaya, N.I.; Shirobokova, M.G.; Musatov, V.I.; Shishkina S.V.; Sofronov D.S. Domino reactions of 3-methyl-5-amino-pyrazol with aryl(hetaryl)aldehydes, cyclopentanone, cyclopentane-1,3-dione and 1,3-indanedione. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*(5), 697-704 <https://doi.org/10.1134/S1070428015050206>.
21. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46* (1), 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0).
22. K. Lai, C.; Pang, Y.-S.; Tsai, C.-H. Preparation, characterization and mesomorphic properties of nickel and copper complexes derived from N,N'-bis[3-(3',4'-dialkoxyphenyl)-3-oxopropenyl]ethylenediamine. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8* (12), 2605-2610. <https://doi.org/10.1039/A803603I>.

Received: 13. 01. 2019

Revised: 31. 01. 2020

Accepted: 27. 02. 2020