

Н. В. Поліш¹, Н. Г. Марінцова¹, Л. Р. Журахівська¹, В. П. Новіков¹, М. В. Вовк²

¹Національний університет “Львівська політехніка”,

кафедра технології біологічно активних сполук,

фармації та біотехнології

²Інститут органічної хімії НАН України,

polishn@ukr.net

СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ N-ПОХІДНИХ НАФТОХІНОНУ

<https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.069>

З метою пошуку нових перспективних субстанцій із широким спектром біологічної активності було синтезовано гетероциклічні N-похідні 1,4-дихлоронафтохінону і визначено їх лікоподібні (“drug-like”) характеристики. Запропоновано зручні та ефективні методики синтезу нових амінопіразол похідних на основі дихлоронафтохінону. Здійснено фізико-хімічне дослідження та попереднє комп’ютерне прогнозування біологічної активності продуктів. Підтверджено будову одержаних нових гетероциклічних сполук та визначено їхні характеристики із використанням елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, аміни, піразол, реакція нуклеофільного заміщення, лікоподібні характеристики, параметри Ліпінського, *PASS Online*.

N. V. Polish¹, N. G. Marintsova¹, L. R. Zhurakhivska¹, V. P. Novikov¹, M. V. Vovk²

¹Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Compounds,

Pharmacy and Biotechnology

²Institute of Organic Chemistry, NAS of Ukraine

SYNTHESIS AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC N-DERIVATIVES NAPHTHOQUINONE

In order to find new promising substances with a wide spectrum of biological activity, heterocyclic N-derivatives of 1,4-dichloronaphthoquinone were synthesized. Convenient and effective methods of synthesis of new aminopyrazole derivatives based on dichloronaphthoquinone are proposed. The physical-chemical research and the previous computer forecasting of the biological activity of products are carried out. The structure of the obtained new heterocyclic compounds was confirmed and their characteristics are presented using elemental analysis, IR and NMR spectroscopy.

Key words: 1,4-naphthoquinone, amines, pirazole, nucleophilic substitution reaction, drug-like parameters, Lipinski's parameters, *PASS Online*.

Вступ

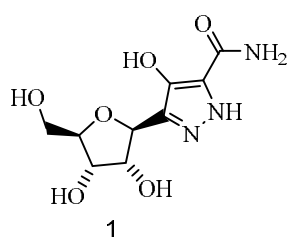
Надзвичайно актуальним завданням органічної та фармацевтичної хімії сьогодні є пошук нових біологічно активних сполук, які в подальшому можуть використовуватися як перспективні субстанції для розробки нових низькотоксичних високоефективних лікарських препаратів. Саме тому N-гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону, завдяки властивій їм

біологічній активності, є надзвичайно цікавими для вивчення [1, 2].

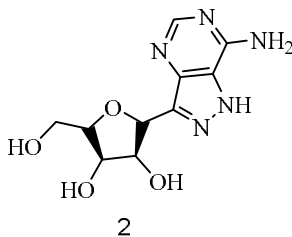
Як відомо з літературних джерел, сполуки з хіноїдним фрагментом у своїй структурі демонструють широкий спектр фармакологічної активності, зокрема, антибактеріальну, протигрибкову, протиракову, противірусну, протизапальну та регенеруючу [1–3, 9, 11]. Заміщені піразоли також проявляють широкий

спектр біологічної активності і тому є цікавими для вивчення та можуть бути використані для подальшого перетворення й одержання на їх основі нових сполук – перспективних біологічно активних речовин. Важливе місце серед похідних піразолів займають амінопіразоли. Наявність аміногрупи та інших функціональних груп у піразольному кільці уможлиблює подальшу модифікацію молекули, розроблення нових методик синтезу функціоналізованих похідних піразолу і дослідження їхніх властивостей [4–6, 10].

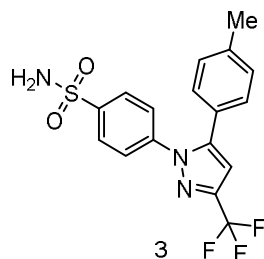
Практичне використання піразолу у фармацевтичному синтезі обумовлене його здатністю вступати в реакції електрофільного заміщення, при цьому місце електрофільного заміщення залежить від природи реагента та умов проведення реакції. Так, сполуки піразолу є основою багатьох високоефективних лікарських препаратів різної дії як природного, так і синтетичного походження. Серед них можна виділити рідкісну для піразолів природну сполуку – нуклеозидний антибіотик Піразофурин (1). Також заслуговує на увагу лантибіотик широкого спектра дії Форміцин (2), який був виділений із штаму *Bacillus paralicheniformis* APC 1576. Не можна не згадати такі дієві нестероїдні протизапальні препарати, як Целекоксиб (3) та Бутадіон (Фенілбутазон) (4). Окрім цього, похідні нітрогеновмісних піразолів є попередниками в отриманні Фомепізолу (5) – інгібітора алкогольдегідрогенази та селективного інгібітора 5сGMP-фосфордіестерази Сілденафілу (Віагри) (6).



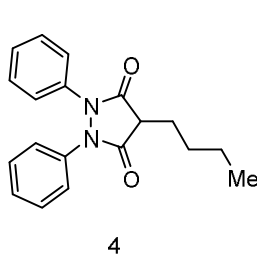
1
Піразофурин



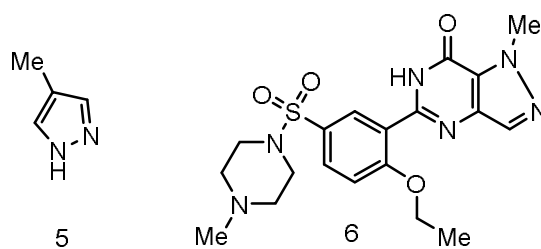
2
Форміцин



3
Целекоксиб



4
Фенілбутазон



5
Фомепізол

6
Сілденафіл

Також відомий лікарський засіб під назвою Римонабант, котрий функціонує як канабіноїдний рецептор та застосовується для лікування ожиріння. Проте через небезпечні ускладнення, пов'язані з порушенням психіки, у 2008 році цей препарат був заборонений до використання [12, 13].

Значну кількість похідних піразолу також використовують в агрохімії як високо-ефективні фунгіциди: Флукспіраксад, Біксафен, Седоксан, Ізопіразам, Боксалід тощо.

Отже, зважаючи на вищесказане, доцільним є синтез та подальше дослідження інших модифікованих сполук піразолу, які можуть бути безпечними та перспективними субстанціями для створення нових фармпрепаратів різного призначення.

Поєднання хіноїдного та гетероциклічного фрагментів у одній молекулі є надзвичайно привабливим. Великі можливості для отримання широкого спектра речовин з потенційною біологічною активністю пов'язані з поглибленим вивченням аміновмісних 1,4-нафтохінонів. У зв'язку з особливою цінністю нафтохінонів та амінопіразолів безумовний інтерес викликають дослідження щодо синтезу сполук, які містять одночасно піразольні цикли та хіноїдну систему зв'язків.

Мета роботи – розробка препаративних методик синтезу та проведення прогнозованого скринінгу біологічної активності нітрогеновмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону.

Обговорення результатів

Відомо, що 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон (ДХНХ) (7) вступає в реакцію нуклеофільного заміщення одного з атомів хлору на R-амінний залишок нуклеофільного реагента [1].

Зважаючи на домінуючий напрямок хімії хінонів та постійний інтерес до нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, нами було проведено синтез амінопіразолпохідних дихлорнафтохінону.

Нині обмаль інформації щодо попередніх досліджень в цьому напрямку. Так, єгипетські вчені Алая Хасан, Наср К. Мохамед та співр. [7] досліджували методи синтезу амінопіразол похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону (ДХНХ), 2,3-диціано-1,4-нафтохінону (ДЦНХ) та його ізомеру 2-(диціанометил)індан-1,3-діону (ДЦМД).

Згідно з описаною методикою [7] взаємодія ДХНХ (ДЦНХ чи ДЦМД) (0,2 ммоль) з амінопіразолом (8a) (0,1 ммоль), що проводилась в сухому етилацетаті при постійному перемішуванні за кімнатної температури протягом 2–5 діб, відбувалася за двома нуклеофільними центрами хінонів (Схема 1).

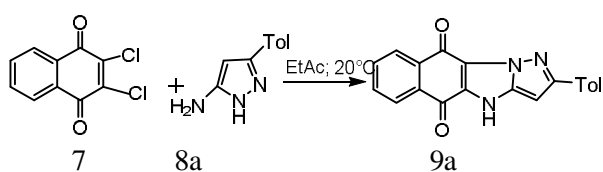


Схема 1

Згідно з описаною методикою, а саме при кімнатній температурі та в середовищі етилацетату реакція не відбулася [7]. При змінених умовах, в середовищі спирту, ДМФА чи ацетоні, при нагріванні та при постійному перемішуванні відбувалося заміщення першого атома хлору у дихлорнафтохіні з одержанням сполуки 9a.

Синтез амінопіразол похідних дихлорнафтохінону

Для одержання нових амінопіразол похідних дихлорнафтохінону проводилась реакція нуклеофільного заміщення атома Хлору у 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні піразольним фрагментом. Взаємодія еквімолярної кількості відповідного амінопіразол похідного (8a-8i) з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном (7) проводилась у різних розчинниках (EtOH, ацетон, ДМФА), протягом 2–4 год за різних температурних режимів, як основу використовували K_2CO_3 (Na_2CO_3) (Схема 2).

Отримано нові амінопіразол похідні дихлорнафтохінону: 2-хлоро-3-((1-метил-1H-піразол-4-іл) аміно) нафтален-1,4-діон (9b), 2-хлоро-3-((1-метил-1H-піразол-3-іл) аміно) нафтален-1,4-діон (9c), 2-хлоро-3-((3-(p-толіл)-1H-піразол-5-іл) аміно) нафтален-1,4-діон (9d) та етил-4-((3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл) аміно)-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат (9i).

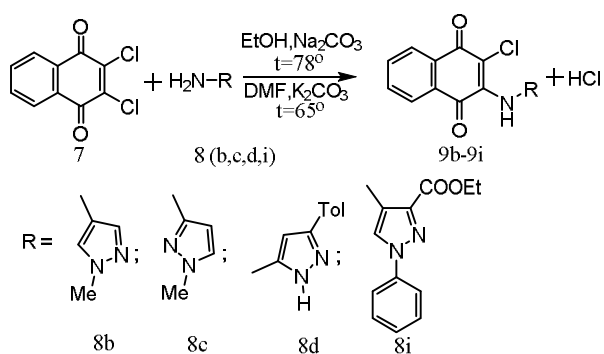


Схема 2

Встановлено, що під час проведення взаємодії у середовищі EtOH у присутності Na_2CO_3 при нагріванні до 78 °С та постійному перемішуванні протягом 2 год був зафіксований найвищий вихід кінцевих продуктів 9b (81,4 %), 9c (78 %), 9d (56 %). Найвищий вихід кінцевого продукту 9i (76,2 %) спостерігався під час проведення реакції у середовищі ДМФА в присутності K_2CO_3 при температурі 65 °С протягом 4 годин при постійному перемішуванні.

Будову одержаних амінопіразол похідних дихлорнафтохінону (9b-9i) підтверджено результатами елементного аналізу, ТШХ та спектральними даними. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (9b-9i) спостерігаються характерні смуги поглинання валентних коливань NH-групи при $\sim 3200\text{ cm}^{-1}$. Смуги при $1650\text{--}1672\text{ cm}^{-1}$ належать до поглинання карбонільних груп хінонового ядра, а в області близько 1600 cm^{-1} – валентні коливання спряжених –C=C– зв'язків. Інтенсивний пік при $\sim 680\text{ cm}^{-1}$ відповідає коливанням C–Cl зв'язку. У спектрах ЯМР зроблені віднесення сигналів протонів відповідають інтегральним інтенсивностям і запропонованій структурі.

Визначення критеріїв лікоподібності та прогнозування біологічної активності N-гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону за допомогою програми PASS

На початковому етапі пошуку біологічно активних сполук є надзвичайно важливим використання доекспериментальних методів *in silico*, попереднього комп'ютерного прогнозу за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), а також використання лікоподібних характеристик. Під час планування експерименту, для прогнозування ліко-

подібних властивостей сполук, спираються на емпіричні правила Ліпінського “правила п’яти”. Згідно з цими правилами вимагається, щоб лікарська субстанція мала молекулярну масу не більше ніж 500, ліпофільність $\log P < 5$, щоб у молекулі було не більше від п’яти донорів водневого зв’язку і не більше від 10 атомів нітрогену та кисню (оцінка числа акцепторів водневого зв’язку) [15]. Якщо, дві або більше вимог з цих правил не буде дотримано, то існує великий ризик низької біодоступності сполуки [5].

Для синтезованих речовин був проведений комп’ютерний біологічний скринінг за програмою PASS), яка ґрунтується на аналізі залежностей “структура–активність” для речо-

вин з базової вибірки, що містить понад 50000 різноманітних біологічно активних речовин. Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA-дескриптори мають універсальний характер і з доволі високою точністю описують різноманітні залежності “структура–властивість”, середня точність прогнозу під час ковзаючого контролю для неї становить понад 85 %.

Основні отримані результати прогнозування біологічної активності ($P_a > 0,4$) для синтезованих сполук є вагомою підставою для подальшого вивчення протестованих речовин (табл. 1).

Таблиця 1

Спрогнозована програмою PASS біологічна активність нових похідних 1,4-нафтохінону

Активність, P_a	Сполука	9b	9c	9d	9i
	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor	0.415	–	–	0.688
	Analgesic, non-opioid	–	–	–	0.587
	Gastrointestinal disorders treatment	–	–	–	0.567
	Antineoplastic (gastric cancer)	0.603	0.584	0.577	0.562
	Analgesic	–	–	–	0.573
	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor	–	–	–	0.487
	Antiparkinsonian	–	–	–	0.451
	Antineoplastic (sarcoma)	0.553	0.553	0.561	0.437
	Neurodegenerative diseases treatment	–	–	–	0.458
	Antineoplastic	0.853	0.836	0.861	0.479
	Membrane permeability inhibitor	–	–	–	0.515
	Diabetic neuropathy treatment	0.428	0.412	–	0.404
	CYP2C8 inhibitor	–	–	–	0.450
	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0.505	0.474	–	0.519
	Signal transduction pathways inhibitor	0.693	0.472	0.747	–
	Protein kinase inhibitor	0.497	0.548	0.597	–
	Antineoplastic (carcinoma)	0.470	0.495	0.505	–
	Platelet aggregation inhibitor	0.608	–	0.484	–
	CF transmembrane conductance regulator agonist	–	–	0.468	–
	Antineoplastic (pancreatic cancer)	–	–	0.430	–
	CYP2J substrate	0.518	–	0.532	–
	Endothelial growth factor antagonist	–	–	0.409	–
	Antineoplastic (multiple myeloma)	0.406	0.589	0.410	–
	CYP2J2 substrate	0.511	0.403	0.463	–
	Glutamyl endopeptidase II inhibitor	–	–	0.433	–
	Complement factor D inhibitor	0.427	0.436	0.415	–
	CYP2A8 substrate	0.590	0.549	–	–
	Angiogenesis inhibitor	0.458	–	–	–
	CDC25B inhibitor	0.421	–	–	–
	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	0.517	0.477	–	–
	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0.457	0.426	–	–
	Chloride peroxidase inhibitor	0.441	0.410	–	–

Результати біологічної активності амінопіразолів з хіноновим фрагментом, котрі були отримані за програмою PASS, показали, що синтезовані сполуки мають виражену протипухлинну активність, анальгетичну, антипаркінсонічну, антинейродегенеративну активності, активність проти діабетичної невропатії, а також можливості їх застосування як інгібіторів багатьох ферментів.

Аналізуючи отримані результати розрахунку критеріїв лікоподібності (табл. 2), можна стверджувати, що гетероциклічні похідні нафтохінону (9b-9i) не мають жодних відхилень від правил Ліпінського. А отже, доцільно проводити подальші експериментальні біологічні дослідження синтезованих сполук (9b-9i).

Таблиця 2

**Значення критеріїв лікоподібності
N-гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону**

Номер сполуки	9b	9c	9d	9i
1	2	3	4	5
Log P	2,57	2,77	4,82	4,49
Молекулярна полярна поверхня, Å ²	63,99	63,99	74,85	90,30
Кількість неводневих атомів	20	20	26	30
Молекулярна маса	287,71	287,71	363,80	421,84
Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	5	5	5	7
Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	1	1	2	1
Кількість зв'язків, що обертаються	2	2	3	6
Молекулярний об'єм, Å ³	233,70	233,70	304,73	349,88

Експериментальна частина

Вихідні речовини, допоміжні сполуки та розчинники, які були використані у роботі, отримували та очищали за стандартними

методиками. Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки, які були використані в роботі, надані професором Інституту органічної хімії НАН України Вовком Михайлом Володимировичом.

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "SPECORDM-80" у таблетках з KBr з діапазоном спектра 4000–400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР записані на спектрометрі "VarianVXR" (300 MHz) (DMSO-d₆, хімічні зсуви ¹H виражені у δ-шкалі щодо внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках "SilufolUV-254". Структуру одержаних сполук підтвердили даними мас-спектроскопії та ЯМР-спектроскопії. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою програми PASS [14].

Загальна методика синтезу сполук 9b – 9d

До 0,68 г (0,3 ммоль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в 50 мл етилового спирту додавали під час перемішування 0,6 г (0,3 ммоль) амінопіразолу у 20 мл етилового спирту. Реакцію проводили за температури 78 °С у присутності еквівалентної кількості Na₂CO₃ і за постійного перемішування. Тривалість реакції – 3 год. Після закінчення реакції відфільтровували осад з реакційної суміші, промивали водою та сушили. Отримували кристали червоного кольору.

2-хлоро-3-((1-метил-1H-піразол-4-іл) аміно) нафтален-1,4-діон (9b)

Вихід – (81,4 %), T_{пл}=167-169 °С. ІЧ (KBr, см⁻¹): 3300-3226 (-N-H-); 1676,1652 (C=O NQ); 1596-1587 (-C=C-); 1291,1250 (C-N); 1088 (C-O-C); 852 (C-H); 717 (C-Cl). ¹H ЯМР (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.09-7.77 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Обчислено: C₁₄H₁₀ClN₃O₂: C 58,45; H 3,50; Cl 12,32; N 14,61; O 11,12. Знайдено: C 58,32; H 3,40; Cl 12,24; N 14,50.

2-хлоро-3-((1-метил-1H-піразол-3-іл) аміно) нафтален-1,4-діон (9c)

Вихід – (78 %), T_{пл}= 215–217 °С. ІЧ (KBr, см⁻¹): 3200-3135 (-N-H-); 1680,1652 (C=O NQ); 1598-1574 (-C=C-); 1292,1262 (C-N); 1079 (C-O-C);

845 (C-H); 717 (C-Cl). ^1H ЯМР (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.01 – 8.00 (m, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). Обчислено: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C 58,45; H 3,50; Cl 12,32; N 14,61; O 11,12. Знайдено: C 58,30; H 3,42; Cl 12,21; N 14,50.

2-хлоро-3-((3-(*p*-толіл)-1H-піразол-5-іл) аміно) нафтаген-1,4-діон (9d)

Вихід – (56 %). $T_{\text{пл}}=238\text{--}240$ °C. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3500-3200 (-N-H-); 3296, 1530 (-N-H); 1672 (C=O NQ); 1600-1572 (-C=C-); 1296, 1244 (C-N); 1088 (C-O-C); 848 (C-H); 720 (C-Cl). ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.86 (dt, $J = 24.9, 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

Обчислено: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C 66,03; H 3,88; Cl 9,74; N 11,55; O 8,80. Знайдено: C 65,62; H 3,77; Cl 9,63; N 11,25.

Методика синтезу етил 4-((3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтаген-2-іл) аміно)-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат (9i)

До 0,27 г (0,1 ммоль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в 15 мл диметилформаміду під час інтенсивного перемішування додавали 0,35 г (0,1 ммоль) етил-4-аміно-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилату (2) в 10 мл ДМФА. Реакцію проводили за температури 65 °C у присутності еквівалентної кількості Na_2CO_3 . Контроль за перебігом реакції проводили методом ТШХ. Отриману реакційну суміш висаджували водою підкисленою соляною кислотою та відфільтровували. Отримали сполуку помаранчевого кольору.

Вихід – (76,2 %). $T_{\text{пл}}=162\text{--}165$ °C. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3300–3200 (-N-H-); 1712 (C=O фрагменту-COOH); 1676, 1652 (C=O NQ); 1604-1576 (-C=C-); 1292, 1248 (C-N); 1088 (C-O-C); 848 (C-H); 720 (C-Cl). ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 23.4, 7.7$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.06 (dq, $J = 16.1, 8.4, 7.9$ Hz, 2H), 1.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Обчислено: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$: C 62,64; H 3,83; Cl 8,40; N 9,96; O 15,17. Знайдено: C 62,35; H 3,71; Cl 8,29; N 9,85.

Висновки

Були отримані похідні амінопіразолу на основі дихлорнафтохінону. Структура та

властивості одержаних сполук підтверджена мас-спектрами, ЯМР-спектрами та фізико-хімічним аналізом. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності амінопіразол похідних нафтохінону з використанням програми PASS. Показники прогнозу ймовірної активності (0,4–0,6) є невисокими, а це вказує на відсутність аналогів цих структур через поєднання у одній молекулі відомих фрагментів – фармакофорів. Тобто синтезовані нами сполуки є новими оригінальними речовинами, з якими доцільно працювати.

Література

1. Phillips, R. M., Jaffar, M., Maitland, D. J., Loadman, P. M., Shnyder, S. D., Steans, G., & Stratford, I. J. (2004). Pharmacological and biological evaluation of a series of substituted 1, 4-naphthoquinone bioreductive drugs. *Biochemical pharmacology*, 68(11), 2107–2116.
2. Tandon, V. K., Singh, R. V., & Yadav, D. B. (2004). Synthesis and evaluation of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives as antiviral, antifungal and anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(11), 2901–2904.
3. Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Ibrahim, Y. R., & Mourad, A. F. E. (1993). Chemical Interactions between Aminopyrazoles and 2, 3. Dicyano-1, 4-naphthoquinone. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1993(6), 695–697.
4. Ibis, C., Tuyun, A. F., Bahar, H., Ayla, S. S., Stasevych, M. V., Musyanovych, R. Y., & Novikov, V. (2014). Nucleophilic substitution reactions of 1, 4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S, S-, N-, and N, S-substituted 1, 4-naphthoquinone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23(4), 2140–2149.
5. Al-Adiwish, W. M., Tahir, M. I. M., Siti-Noor-Adnalizawati, A., Hashim, S. F., Ibrahim, N., & Yaacob, W. A. (2013). Synthesis, antibacterial activity and cytotoxicity of new fused pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine and pyrazolo [5, 1-c][1, 2, 4] triazine derivatives from new 5-aminopyrazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 64, 464–476.
6. Nitulescu, G., Draghici, C., & Olaru, O. (2013). New potential antitumor pyrazole derivatives: Synthesis and cytotoxic evaluation. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21805–21818.
7. Heravi, M. M., & Talaei, B. (2015). Ketenes as privileged synthons in the syntheses of heterocyclic compounds Part 2: Five-membered heterocycles. In *Advances in heterocyclic chemistry* (Vol. 114, pp. 147-225). *Academic Press*.
8. qfb, s. d. n. f. (2014). naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivatives-a structured review/naftoquinonas: propiedades biológicas y síntesis de lawsona y derivados-una revisión estructurada. *Vitae*, 21(3), 248.

9. Wellington, K. W. (2015). Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones—a review. *RSC Advances*, 5(26), 20309-20338.
10. El-Najjar, N., Gali-Muhtasib, H., Ketola, R. A., Vuorela, P., Urtti, A., & Vuorela, H. (2011). The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. *Phytochemistry Reviews*, 10(3), 353.
11. Liu, F. (2012). Synthesis of natural products and small molecules using quinones.
12. Ansari, A., Ali, A., & Asif, M. (2017). biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry*, 41(1), 16-41.
13. Li, Y. R., Li, C., Liu, J. C., Guo, M., Zhang, T. Y., Sun, L. P., & Piao, H. R. (2015). Synthesis and biological evaluation of 1, 3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(22), 5052-5057.
14. Filimonov, D. A., Druzhilovskiy, D. S., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Dmitriev, A. V., & Poroikov, V. V. (2018). Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitations. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004-e00004.
15. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.