

BAZI PİRAZOL-3-KARBOKSİLİK ASİTLERİN ÇEŞİTLİ DİAMİN VE DİOLLERLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Makbule MADEN^a, Samet MERT^a, Rahmi KASIMOĞULLARI^{a*}

^aDumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 43100, Kütahya,
rahmikasimoglu@hotmail.com

ÖZET

Bu çalışmada pirazol karboksilik asit türevleri olan 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (1) ve 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit (2) bileşiklerinin bazı yeni türevleri sentezlendi. Öncelikle 1 ve 2 bileşikleri SOCl₂ ile etkileştirilerek açıl klorürlerine (3, 4) dönüştürüldü. 3 ve 4'ün çeşitli diaminlerle reaksiyonlarından yeni bis-karboksamid türevlerine (5-8) geçildi. Ayrıca 3'ün etilen glikol ile reaksiyonundan ise bir β-hidroksi ester türevi (9) elde edildi. FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: pirazol-3-karboksilik asit, bis-karboksamid, ester, diamin, diol

THE INVESTIGATION OF THE REACTIONS OF SOME PYRAZOLE-3- CARBOXYLIC ACIDS WITH VARIOUS DIAMINES AND DIOLS

ABSTRACT

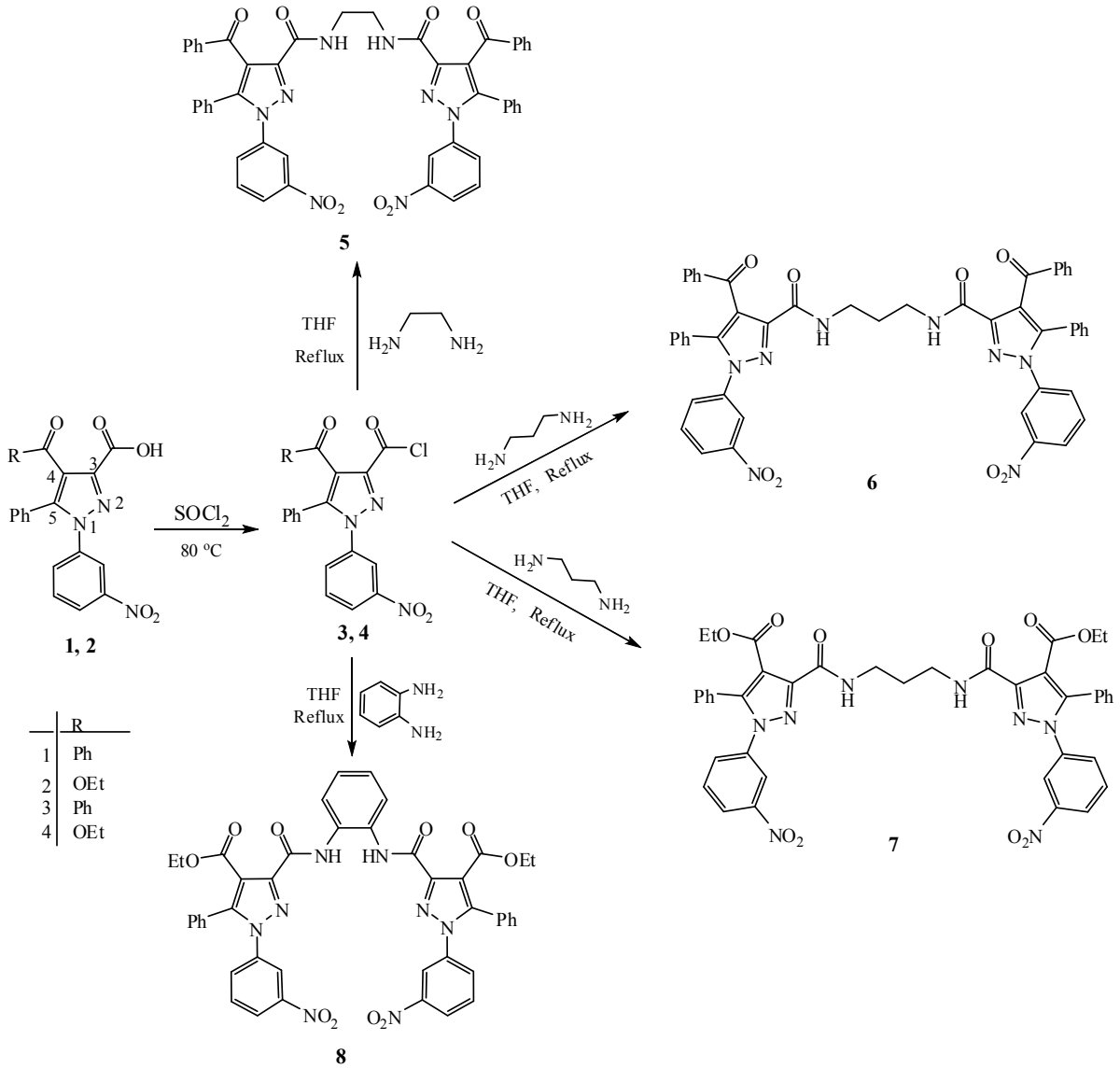
In this study, some new derivatives were synthesized of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (1) and 4-(ethoxycarbonyl)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (2) that they were pyrazole carboxylic acid derivatives. Firstly, 1 and 2 reacted with SOCl₂ to transform them into acyl chlorides (3, 4). Then various bis-carboxamide derivatives (5-8) were obtained from the reaction of 3 and 4 with various diamines and also a β-hydroxy ester (9) derivative was obtained from the reaction of 3 with ethylene glycol. The structures of synthesized compounds were elucidated with using FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis methods.

Keywords: pyrazole-3-carboxylic acid, bis-carboxamide, ester, diamine, diol

1. GİRİŞ

Pirazol türevleri; önemli biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle farmasötik kimyada, üzerinde en fazla araştırma yapılan bileşik grupları arasına girmektedir. Antiinflamatuvar, analjezik, antioksidan, herbisidal, antiviral ve antimikrobiyal gibi geniş bir aktiviteye sahip olan pirazol bileşikleri hem teşhis hem de tedaviye yönelik ilaçların yapımında kullanılmaktadırlar [1–7]. Ayrıca pirazol türevlerinin potansiyel biyolojik aktivitelerinden birisi de, cannabionid tipi 1 (CB1) reseptörlerin antagonisti oldukları yönündedir [8,9]. Cannabionid tipi 1 (CB1) reseptörler vücudtaki enerji dengesinin kurulmasında etkili bir role

sahiptir [9,10]. Özellikle obezite durumlarında, CB1 in bloke edilmesi, artan enerji gereksinimine karşı yiyecek alımını azaltarak vücut ağırlığının kaybedilmesini sağlar [11]. Obezitenin ileride pirazol türevleri ile tedavi edilebileceği ümit edilerek, biyolojik aktivite gösteren yeni pirazolkarboksamid türevlerinin sentezi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır [12–14]. Son yıllarda pirazol türevlerinin antiglokom aktiviteleri de araştırılmıştır. Bu amaçla sülfonamid grubu içeren pirazol türevlerinin insan karbonik anhidraz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri (*in vitro*) grubumuzca incelenmiş ve oldukça etkili sonuçlar elde edilmiştir [15–17].



Şekil 1. 5-8 Bileşiklerinin Sentezi

Bu araştırmada, önceki çalışmalarımızın devamı olarak, pirazol-3-karboksilik asitlerin literatürde bulunmayan bazı yeni bis yapılı karboksamit ve ester türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlandı. Bunun için başlangıç maddelerimiz olan **1** ve **2** bileşikleri, literatüre uygun olarak sentezlendi [18,19]. Karboksil grupları SOCl₂ ile etkileştirilerek açıl klorürlerine (**3**, **4**) dönüştürüldü. Sonra **3** bileşiğinin 1,2-etilendiamin ve 1,3-propandiamin ile reaksiyonundan sırasıyla **5** ve **6** bileşikleri sentezlendi. **4** bileşiği ise, 1,3-propandiamin ve o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak sırasıyla **7** ve **8** bileşikleri elde edildi (Şekil 1). Diğer taraftan **3** bileşiğinin piridin katalizörlüğünde etilen glikol ile reaksiyonu, beklenenin aksine bis yapılı bir ester türevi oluşturmayıp, ilginç bir şekilde bir mono-ester türevi olan **9** bileşiğini verdi. (Şekil 2). Sentezlenen tüm bu bileşiklere ait spektroskopik veriler deneysel çalışmalar kısmında verildi.

2. MATERYAL ve METOD

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal reaktif ve çözücüler genel olarak Aldrich, Fluka ve Merck firmalarından temin edildi. Çözücüler uygun kurutucular kullanılarak ve destilasyon işlemleri ile tekrar saflaştırıldı. Reaksiyonların takibi ve ürünlerin saflık kontrolü için rutin olarak ince tabaka kromatografi yönteminden (TLC) yararlanıldı ve bu işlemler için Merck DC Alufolien Kiesegel 60F/254 marka TLC plakaları kullanıldı. Erime noktaları Electrothermal 9200 marka erime noktası cihazı ile tayin edildi. IR spektrumları BRUKER VERTEX 70 marka cihaz ile ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları ise Varian Gemini-400 marka NMR cihazı ile kaydedildi. Element analizleri LECO CHNS-932 cihazıyla yapıldı.

3. DENEYSEL ÇALIşMALAR

3.1. Bis amit türevlerinin (5-8) sentezi için genel prosedür

3 ve **4** bileşiklerinin 2 mmolü 30 ml THF içerisinde çözüldü. Üzerine alifatik veya aromatik diamin bileşiklerinin 1 mmolü ilave edildi. Karışıma 2 damla piridin eklenerek 2 saat reflux edildi (**7** ve **8** için 3 saat). Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımına %12 lik HCl ilavesiyle çöktürülen ham ürün süzüldü ve uygun çözücüden kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.2. N,N'-(etan-1,2-diil)bis(4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksamit) (5)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm⁻¹): 3359 (NH), 3022 (Ar CH), 2968 (alifatik CH), 1741 (benzoil C=O), 1664 (amit C=O), 1593-1450 (Ar C=C ve C=N),

1349 (N-O gerilme bandı); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.66 (s, 2H, CONH), 8.34-7.20 (m, 28H, ArH), 3.22 (t, J = 8.8 Hz, 4H, 2 NHCH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 191.26 (benzoil C=O), 160.95 (amit C=O), 148.48 (=C-NO₂), 146.58 (pirazol C-3), 143.92 (pirazol C-5), 121.30 (pirazol C-4), 39.09 (NHCH₂), 140.00, 138.41, 133.89, 132.41, 131.18, 130.39, 130.24, 129.68, 129.33, 129.11, 128.11, 123.90, 122.64.

3.3. N,N'-(propan-1,3-diil)bis(4-benzoil-1-(3-nitro fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksamit) (6)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün bütanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm⁻¹): 3332 (NH), 3024 (Ar CH), 2945 (alifatik CH), 1740 (benzoil C=O), 1663 (amit C=O), 1583-1445 (Ar C=C ve C=N), 1348 (N-O gerilme bandı); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.54 (s, 2H, CONH), 8.33-7.22 (m, 28H, ArH), 3.13 (t, J = 6.2 Hz, 4H, 2 NHCH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 191.28 (benzoil C=O), 160.74 (amit C=O), 148.47 (=C-NO₂), 146.83 (pirazol C-3), 144.00 (pirazol C-5), 121.37 (pirazol C-4), 36.79 (NHCH₂), 29.87 (CH₂CH₂CH₂), 140.03, 138.49, 133.88, 132.48, 131.15, 130.44, 130.21, 129.66, 129.30, 129.12, 128.14, 123.88, 122.58.

3.4. Dietil 3,3'-(propan-1,3-diilbis (azanedil)) bis (oksometilen) bis (1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat) (7)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm⁻¹): 3280 (NH), 3017 (Ar CH), 2970 (alifatik CH), 1735 (ester C=O), 1663 (amit C=O), 1606-1436 (Ar C=C ve C=N), 1352 (N-O gerilme bandı), 1222 ve 1080 (sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.66 (s, 2H, CONH), 8.20-7.34 (m, 18H, ArH), 4.08 (q, J = 6.6 Hz, 4H, 2 OCH₂), 3.33 (t, J = 6.2 Hz, 4H, 2 NHCH₂), 1.78 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1.04 (t, J = 6.6 Hz, 6H, 2 CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 162.96 (ester C=O), 161.62 (amit C=O), 148.66 (=C-NO₂), 148.47 (pirazol C-3), 145.52 (pirazol C-5), 121.10 (pirazol C-4), 61.12 (OCH₂), 37.29 (NHCH₂), 29.82 (CH₂CH₂CH₂), 14.33 (CH₃), 139.81, 132.31, 131.21, 130.78, 130.37, 129.14, 128.78, 128.22, 123.86.

3.5. Dietil 3,3'-(1,2-fenilenbis (azanedil)) bis (oksometilen) bis (1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-4-karboksilat) (8)

Genel prosedüre göre elde edilen ürün metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm⁻¹): 3254 (NH), 3019 (Ar CH), 2972 (alifatik CH), 1735 (ester C=O), 1682 (amit C=O), 1603-1441 (Ar C=C ve C=N), 1351 (N-O gerilme bandı), 1220 ve 1071 (sırasıyla C-O-C asimetrik ve

simetrik gerilmeleri); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.35 (*s*, 2H, 2CONH), 8.17–7.26 (*m*, 22H, ArH), 4.02 (*q*, *J* = 6.6 Hz, 4H, 2OCH₂), 0.96 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 162.86 (ester C=O), 160.30 (amit C=O), 148.37 (=C–NO₂), 147.69 (pirazol C-3), 145.87 (pirazol C-5), 120.95 (pirazol C-4), 61.28 (OCH₂), 14.25 (CH₃), 139.62, 132.16, 131.21, 130.96, 130.74, 130.52, 129.21, 128.03, 126.48, 125.94, 123.95, 115.28.

3.6. 2-Hidroksietil 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilat (9)

0.431 g (1 mmol) **3** bileşiği yaklaşık 20 ml THF içerisinde çözüldü. Üzerine 1/1 mol oranında etilenglikol ve 2 damla piridin ilave edilen çözelti 2 saat reflux edildi. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma, ortam asidik oluncaya kadar karıştırılarak %12' lik HCl ilave edildi. Çöken ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. IR(KBr) (ν , cm⁻¹): 3589 (OH), 3023 (Ar CH), 2969 (alifatik CH), 1725 (C=O), 1595–1455 (Ar C=C ve C=N), 1346 (N-O gerilme bandı), 1221 ve 1077 (sırasıyla C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.17–7.32 (*m*, 14H, ArH), 4.66 (*s* (yayvan), 1H, OH), 4.06 (*t*, *J* = 5.1 Hz, 2H, COOCH₂), 3.41 (*q*, *J* = 5.5 Hz, 2H, OCH₂CH₂OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 190.93 (benzoil C=O), 161.46 (ester C=O), 148.47 (=C–NO₂), 144.43 (pirazol C-3), 142.70 (pirazol C-5), 121.54 (pirazol C-4), 67.10 (COOCH₂), 59.21 (CH₂-OH), 139.89, 138.25, 134.29, 132.64, 131.31, 130.52, 130.36, 129.77, 129.34, 129.31, 127.78, 124.22, 123.90.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 4-benzoil-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit (**1**) ve 4-(etoksikarbonil)-1-(3-nitrofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksilik asit'in (**2**) ileri kademe reaksiyonları yapılarak çeşitli pirazol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi, Fourier-Transform Infrared Spektroskopisi ve Elementel Analiz teknikleri kullanıldı. Sentezlenen bileşikler için önerilen yapılar Şekil 1 ve Şekil 2 de, elementel analiz değerleri Tablo 1 bazı fiziksel özellikler ise Tablo 2 de verildi.

Sentezlerde ilk olarak pirazol karboksilik asitler (**1** ve **2**), karboksil gruplarının aktifleştirilmesi amacı ile çözücüsü ortamda SOCl₂ ile etkileştirilerek birer açıl klorür türevi olan **3** ve **4** bileşikleri elde edildi. Daha sonra bu bileşiklerin de piridin katalizörlüğünde çeşitli diaminler ve etilen glikol ile etkileştirilmesi sonucunda yeni pirazol-3-karboksamit ve karboksilat türevleri (**5–9**) sentezlendi. NMR sonuçları,

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları

hedeflenen moleküllerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini açıkça göstermektedir. Bileşiklere ait ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, aromatik hidrojenlerin genel olarak 8.34–7.20 ppm aralığında sinyal verdiği görülmektedir. **3** ve **4** bileşiklerinin, alifatik aminlerle olan reaksiyonlarından elde edilen amirlere (**5–7**) ait NH grupları (O=C–NH–R), alkil gruplarının indüktif etki ile elektron sağlamasından dolayı, elektron yoğunluğu artmakta olup daha fazla perdelenmekte ve daha düşük frekansta (8.66–8.54 ppm aralığında) sinyal vermektedirler. Aromatik aminle elde edilen **8** bileşiğine ait NH grubu ise, mezomer etki ile komşu aromatik halkaya elektron sağladığından dolayı üzerindeki elektron yoğunluğu azalmakta, dolayısıyla daha az perdelenmekte ve diğerlerinden farklı olarak daha yüksek frekansta (10.35 ppm) rezonans sinyali vermektedir. Söz konusu bileşiklerdeki alkil gruplarına ait sinyaller deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Bileşiklere ait ¹³C NMR spektrumlarına bakıldığında benzoil, ester ve amit karbonlarına ait sinyallerin sırasıyla 190 ppm, 163 ppm ve 161 ppm civarında gözlenmesi yapılarla uyum içindedir. Diğer taraftan **5–7** bileşiklerinde, azota bağlı metilenik karbonlar (NH–CH₂-) 39.09–36.79 ppm aralığında sinyal vererek yapıları doğrulamaktadır. **3** bileşiğinin, etilen glikol ile reaksiyonundan elde edilen **9** bileşiğinin NMR spektrumlarını incelediğimizde, etoksi grubunun farklı iki sinyal verdiği görülmektedir. 67.10 ppm de gözlenen sinyalin karboksil oksijenine komşu karbona (**a**), 59.21 ppm de gözlenen sinyalin ise hidroksil grubuna komşu karbona (**b**) ait olduğu açıktır (bkz. Şekil 2). Ayrıca ¹H NMR spektrumuna bakıldığında, söz konusu karbonlara (**a**, **b**) ait hidrojenlerin sırasıyla 4.06 ppm ve 3.41 ppm de sinyal verdiği görülmektedir. Diğer taraftan 4.66 ppm de gözlenen 1H hık yayvan singlet ve IR spektrumunda 3589 cm⁻¹ deki titreşim sinyali molekülün bir hidroksil (OH) grubu içerdiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu bileşiğin, diğer bileşiklerdeki gibi simetrik yapı (bis yapı) bir türev oluşturmadığı, aksine bir β -hidroksi ester türevi oluşturduğu anlaşılmaktadır (Şekil 2).

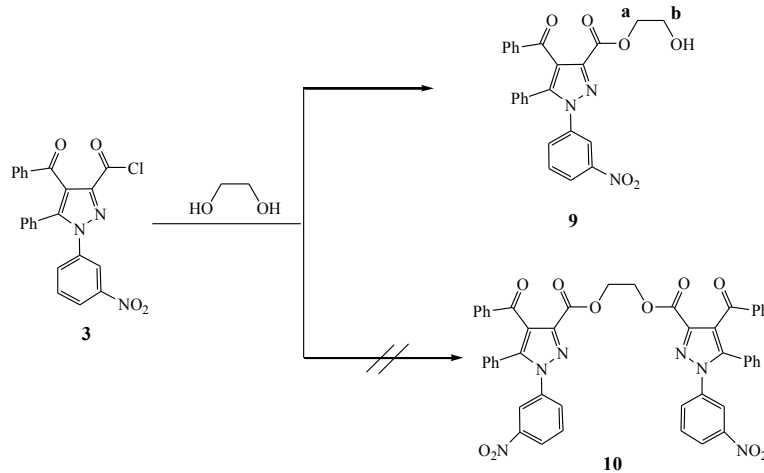
TEŞEKKÜR

Bu çalışmada maddi katkılarından dolayı Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, sentezlenen bileşiklerin spektral analizlerinin yapılmasında katkısı olan Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü ve Dumlupınar Üniversitesi Fizik Bölümü'ne teşekkür ederiz.

Bileşik	Kapalı Formül	% Deneysel / % Teorik		
		C	H	N
5	C ₄₈ H ₃₄ N ₈ O ₈	67.43/67.76	4.15/4.03	12.85/13.17
6	C ₄₉ H ₃₆ N ₈ O ₈	67.95/68.05	4.40/4.20	12.67/12.96
7	C ₄₁ H ₃₆ N ₈ O ₁₀	61.21/61.50	4.57/4.53	13.84/13.99
8	C ₄₄ H ₃₄ N ₈ O ₁₀	62.99/63.31	4.20/4.11	13.05/13.42
9	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₆	65.45/65.64	4.26/4.19	9.21/9.19

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül	Molekül Kütlesi (gr/mol)	Erime Noktası (°C)	Ürün miktarı (mg)	Verim (%)
5	C ₄₈ H ₃₄ N ₈ O ₈	850	240–241	655	77
6	C ₄₉ H ₃₆ N ₈ O ₈	864	199–200	562	65
7	C ₄₁ H ₃₆ N ₈ O ₁₀	800	117–118	488	61
8	C ₄₄ H ₃₄ N ₈ O ₁₀	835	120–122	651	78
9	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₆	457	129–131	338	74



Şekil 2. 9 Bileşiğinin Sentezi

KAYNAKLAR

- [1] Smith, S.R., Denhardt, G., Terminelli, C. The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models, *European Journal of Pharmacology*, 432 (1), 107–119, 2001.
- [2] Ochi, T., Yamane-Sugiyama, A., Ohkubo, Y., Sakane, K., Tanaka, H. The anti-inflammatory effect of FR188582, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, with an ulcerogenic sparing effect in rats, *Japanese Journal of Pharmacology*, 85 (2), 175–182, 2001.
- [3] Maggio, B., Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Mantione, L., Cutuli, V.M.C., Mangano, N.G., Caruso, A. Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-(substituted 3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (9), 737–742, 2001.
- [4] Umesha, K.B., Rai, K.M.L., Nayaka, M.A.H. Antioxidant and Antimicrobial Activity of 5-methyl-2-(5-methyl-1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one, *International Journal of Biomedical Science*, 5 (4), 359–368, 2009.

- [5] Abdel-Hafez, E.S.M.N., Abuo-Rahma, G.E.D.A.A., Abdel-Aziz, M., Radwan, M.F., Farag, H.H. Design, synthesis and biological investigation of certain pyrazole-3-carboxylic acid derivatives as novel carriers for nitric oxide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (11), 3829–3837, 2009.
- [6] Vicentini, C.B., Manfrini, M., Mazzanti, M., Scatturin, A., Romagnoli, C., Mares, D. Synthesis of a novel series of imidazo[4,5-*c*]pyrazole derivatives and their evaluation as herbicidal agents, *Archiv der Pharmazie*, 332 (10), 337–342, 1999.
- [7] Storer, R., Ashton, C.J., Baxter, A.D., Hann, M.M., Marr, C.L.P., Mason, A.M., Mo, C.L., Myers, P.L., Noble, S.A., Penn, C.R., Weir, N.G., Woods, J.M., Coe, P.L. The synthesis and antiviral activity of 4-fluoro-1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide, *Nucleosides & Nucleotides*, 18 (2), 203–216, 1999.
- [8] Zhang, Y., Burges, J.P., Brackeen, M., Gilliam, A., Mascarella, S.W., Page, K., Seltzman, H.H., Thomas, B.F. Conformationally constrained analogues of *N*-(piperidinyl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (SR141716): Design, synthesis, computational analysis, and biological evaluations, *Journal of Medicinal Chemistry*, 51 (12), 3526–3539, 2008.
- [9] Srivastava, B.K., Joharapurkar, A., Raval, S., Patel, J.Z., Soni, R., Raval, P., Gite, A., Goswami, A., Sadhwani, N., Gandhi, N., Patel, H., Mishra, B., Solanki, M., Pandey, B., Jain, M.R., Patel, P.R. Diaryl dihydropyrazole-3-carboxamides with significant in vivo antiobesity activity related to CB1 receptor antagonism: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling in the homology model, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (24), 5951–5966, 2007.
- [10] Sasmal, P.K., Reddy, D.S., Talwar, R., Venkatesham, B., Balasubrahmanyam, D., Kannan, M., Srinivas, P., Kumar, K.S., Devi, B.N., Jadhav, V.P., Khan, S.K., Mohan, P., Chaudhury, H., Bhuniya, D., Iqbal, J., Chakrabarti, R.. Novel pyrazole-3-carboxamide derivatives as cannabinoid-1 (CB1) antagonists: Journey from non-polar to polar amides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (1), 562–568, 2011.
- [11] Jbilo, O., Ravinaet-Trillou, C., Arnone, M., Buisson, I., Bribes, E., Péleraux, A., Pénariet, G., Soubrié, P., Le Fur, G., Galiègue, S., Casellas, P. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance, *The FASEB Journal*, 19 (11), 1567–1569, 2005.
- [12] Srivastava, B.K., Soni, R., Patel, J.Z., Jha, S., Shedage, S.A., Gandhi, N., Sairam, K.V.V.M., Pawar, V., Sadhwani, N., Mitra, P., Jain, M.R., Patel, P.R. Facile synthesis, ex-vivo and in vitro screening of 3-sulfonamide derivative of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (SR141716) a potent CB1 receptor antagonist, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (14), 3882–3886, 2008.
- [13] Murineddu, G., Ruiu, S., Loriga, G., Manca, I., Lazzari, P., Reali, R., Pani, L., Toma, L., Pinna, G.A. Tricyclic pyrazoles. 3. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of analogues of the cannabinoid antagonist 8-chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)-*N*-piperidin-1-yl-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-*c*]pyrazole-3-carboxamide, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48 (23), 7351–7362, 2005.
- [14] Szabo, G., Varga, B., Payer-Lengyel, D., Szemzo, A., Erdelyi, P., Vukics, K., Szikra, J., Hegyi, E., Vastag, M., Kiss, B., Laszy, J., Gyertyan, I., Fischer, J. Chemical and biological investigation of cyclopropyl containing diaryl-pyrazole-3-carboxamides as novel and potent cannabinoid type 1 receptor antagonists, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (14), 4329–4337, 2009.
- [15] Kasimogullari, R., Bulbul, M., Arslan, B.S. and Gokce, B. Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (11), 4769–4773, 2010.
- [16] Kasimogullari, R., Bulbul, M., Mert, S. and Guleryuz, H. Synthesis of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isozymes, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26 (2), 231–237, 2011.
- [17] Kasimogullari, R., Bulbul, M., Gunhan, H. and Guleryuz, H. Effects of new 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives on human carbonic anhydrase isozymes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (9), 3295–3301, 2009.
- [18] Sener, A., Kasimogullari, R., Sener, M.K., Bildirici, I., Akcamur, Y. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones II [1]: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39 (5), 869–875, 2002.
- [19] Kasimogullari R. and Arslan, B.S. Synthesis and characterization of some pyrazole derivatives of 1,5-diphenyl-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylic acid, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47 (5), 1040–1048, 2010.