CZU: 544.142.3:547.77:615 https://doi.org/10.59295/mabt2026.41

PIRAZOLONELE: DE LA FARMACOLOGIA CLASICĂ LA SISTEME COORDINATIVE CU ACTIVITATE BIOLOGICĂ REMARCABILĂ

Andrei NEGUȚA

Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Rezumat.

Lucrarea prezintă o analiză detaliată a clasei pirazolonelor, explorând versatilitatea acestora de la descoperirea istorică a lui Ludwig Knorr (1883) până la aplicațiile contemporane în medicina de precizie și chimia coordinativă. Sunt evaluate proprietățile structurale și tautomeria nucleului heterociclic, evidențiind impactul acestora asupra farmacocineticii unor medicamente de referință precum metamizolul și edaravona. O secțiune centrală este dedicată tranziției de la pirazolonele clasice la 4-acil-5-pirazolone, utilizate ca liganzi în designul unor noi sisteme hibrizi de tip tiosemicarbazonă, care demonstrează că procesul de chelatare a acestor liganzi cu metale de tranziție (Cu,Ni,Co,V) amplifică semnificativ activitatea biologică. Rezultatele experimentale pe linia celulară de leucemie umană HL-60 indică o eficiență remarcabilă a complecșilor de cupru(II), cu valori IC_{50} de până la 0,24 μM, consolidând ipoteza că hibridizarea structurală a pirazolonelor reprezintă o strategie viabilă pentru dezvoltarea unor noi agenți antitumorali și antibacterieni de înaltă performanță.

Cuvinte-cheie: Pirazolone; 4-acil-5-pirazolone; tiosemicarbazone; chimie coordinativă; complecși metalici; activitate antitumorală.

PYRAZOLONES: FROM CLASSICAL PHARMACOLOGY TO COORDINATION SYSTEMS WITH REMARKABLE BIOLOGICAL ACTIVITY

Abstract

This paper presents a detailed analysis of the pyrazolone class, exploring its versatility from Ludwig Knorr's historical discovery in 1883 to contemporary applications in precision medicine and coordination chemistry. The structural properties and tautomerism of the heterocyclic core are evaluated, highlighting their impact on the pharmacokinetics of reference drugs such as metamizole and edaravone. A central section is dedicated to the transition from classical pyrazolones to 4-acyl-5-pyrazolones, utilized as ligands in the design of new thiosemicarbazone-type hybrid systems. These systems demonstrate that the chelation process of these ligands with transition metals (Cu,Ni,Co,V) significantly amplifies biological activity. Experimental results on the HL-60 human leukemia cell line indicate remarkable efficiency for copper(II) complexes, with IC_{50} values as low as 0.24 μM. These findings consolidate the hypothesis that the structural hybridization of pyrazolones represents a viable strategy for the development of high-performance antitumoral and antibacterial agents.

Keywords: Pyrazolones; 4-acyl-5-pyrazolones; thiosemicarbazones; coordination chemistry; metal complexes; antitumor activity.

Introducere

Pirazolonele reprezintă o clasă de compuși heterociclici cu cinci membri, ce se caracterizează prin prezența a doi atomi de azot adiacenți în inel (Fig.1).

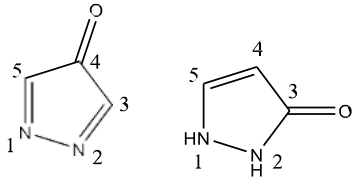


Figura 1. Structura inelului pirazolonic

Din punct de vedere structural, pirazolona este un derivat al pirazolului care posedă o grupare funcțională suplimentară, carbonil (C=O), fiind astfel o lactamă heterociclică. Configurația structurală a nucleului pirazolonic permite existența a trei izomeri de poziție fundamentali: 3-pirazolona, 4-pirazolona și 5-pirazolona. Este important de menționat că, în cazul compușilor nesubstituiți la atomii de azot, 3-pirazolona și 5-pirazolona reprezintă forme tautomerice între care există un echilibru dinamic. Acești izomeri se pot interconverti prin procese de tautomerie lactamă-lactim și imină-enamină (Fig.2). Aceste conversii moleculare sunt adesea asociate cu fenomenul de fotocromism (schimbarea reversibilă a culorii sub influența luminii).

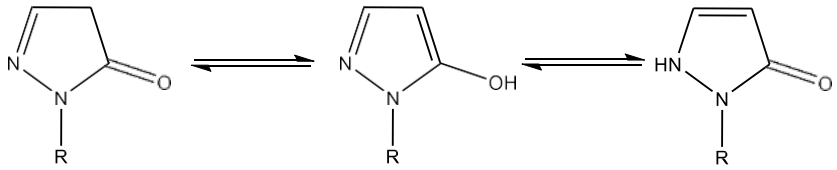


Figura 2. Tautomeria pirazalonelor

În cazul derivaților substituiți, echilibrul poate fi influențat prin factori structurali: de exemplu, forma 3-pirazolonă poate fi stabilizată prin introducerea unor substituenți de tip N-alchil sau N-aril.

Medicamente

Evoluția chimiei pirazolonelor a fost intrinsec legată de ascensiunea industriei chimice germane de la finele secolului al XIX-lea, având ca punct de plecare anul 1883, când Ludwig Knorr [1] a descris primul derivat prin condensarea fenilhidrazinei cu acetoacetatul de etil, numit fenazona (antipirina). Această metodologie, identificată ulterior în 1887 drept „sinteza Knorr", a devenit o referință standard în mediul academic și industrial, declanșând o eră de aur pentru farmacologie. Succesul inițial a fost marcat de lansarea unor agenți analgezici și antipiretici de referință (Fig.3) precum antipirina (1883), aminopirina (1897) și celebrul metamizol (1922), acesta din urmă rămânând și astăzi un pilon global în managementul durerii (Fig.3). Această descoperire nu a reprezentat doar succesul unei noi sinteze organice, ci a deschis calea către dezvoltarea unei întregi familii de substanțe farmacologic active, demonstrând că utilizarea hidrazinelor permite construirea unor catene azotate complexe, capabile de ciclizări regioselective care ar fi fost imposibil de realizat utilizând baze aminice clasice.

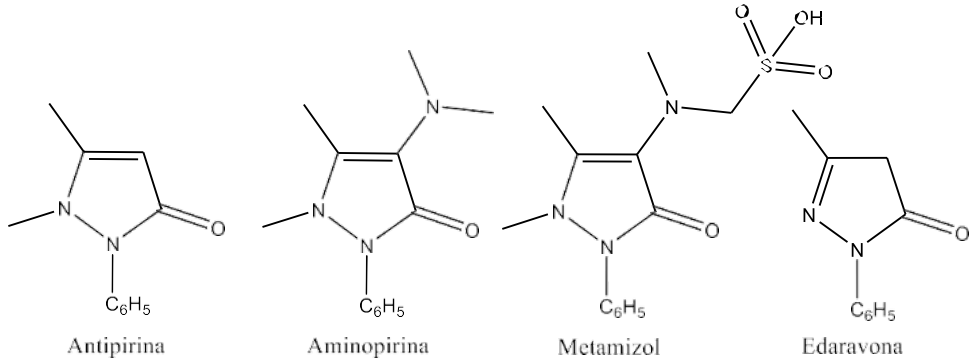


Figura 3. Pirazalone biologic active

Lucrarea lui Knorr rămâne, astfel, pilonul teoretic pe care s-a clădit ulterior chimia analgezicelor moderne, precum antipirina, care este un analgezic și antipiretic, fiind unul dintre

primele medicamente de sinteză utilizate pe scară largă. Deși clasificată retrospectiv ca antiinflamator nesteroidian (AINS), utilizarea sa sistemică a scăzut odată cu apariția aspirinei și a paracetamolului. În medicina modernă, aplicarea sa principală include: terapie topică - utilizată frecvent în picături otice (în combinație cu lidocaina) pentru tratamentul simptomatic al otitelor medii, datorită efectului analgezic rapid; marker metabolic - în farmacologie, este utilizată pentru determinarea activității enzimelor citocromului P450, servind drept indicator al capacității metabolice hepatice; farmacodinamică - acționează prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), reducând sinteza de prostaglandine, având un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore.

Aminofenazona (4-dimetilamino-fenazona) (Fig.3), cunoscută sub denumirea comercială Pyramidon, reprezintă un derivat de tip pirazolonă sintetizat la sfârșitul secolului al XIX-lea de către Friedrich Stolz și Ludwig Knorr [2], fiind utilizată decenii la rând ca un agent analgezic și antiinflamator eficient în special în terapia reumatismului. Deși s-a dovedit extrem de eficientă și accesibilă, utilizarea sa a fost sever restricționată sau interzisă în majoritatea statelor dezvoltate începând cu anii '70, din cauza riscului ridicat de inducere a agranulocitozei fatale, fiind înlocuită treptat de propifenazonă; totuși, molecula rămâne un instrument valoros în diagnosticul medical modern, fiind utilizată sub formă marcată (^{13}C) în testele respiratorii pentru evaluarea funcției metabolice a citocromului P450 sau pentru determinarea volumului total de apă din organism.

Metamizolul ([(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)metilamino]metansulfonat de sodiu) (Fig.3) cunoscut în nomenclatura internațională și sub numele de dipironă reprezintă cel mai eficient derivat din clasa pirazolonelor cu utilizare clinică extinsă. Sintetizat în 1920 de către Ludwig Knorr și introdus în terapeutică de compania Hoechst sub denumirea de Novalgin, acesta rămâne un subiect de dezbatere intensă în farmacovigilența globală, fiind privit diferit în funcție de regiunea geografică. Din punct de vedere etimologic și comercial, se observă o dihotomie geografică interesantă: în spațiul vestic (Europa Centrală, America Latină), compusul a fost consacrat sub branduri precum *Novalgin* sau *Dipirona*, fiind adesea supranumit informal „aspirina mexicană" în anumite regiuni americane, în timp ce în blocul estic (fostele state sovietice, India, China), s-a impus sub denumirea trivială de Analgin, devenind cel mai utilizat analgezic non-opioid din aceste jurisdicții [3]. Activitatea sa farmacologică este marcată de un profil multimodal, depășind simpla inhibare a ciclooxigenazei. Deși istoric a fost clasificat ca un antiinflamator nesteroidian (AINS), metamizolul posedă o activitate antiinflamatorie periferică slabă, dar un efect analgezic și antipiretic central potent. Mecanismul de acțiune implică inhibarea selectivă a COX-3 la nivel cerebral, interacțiunea cu sistemul canabinoid prin receptorii CB1 și, crucial, un efect spasmolitic marcat. Acesta din urmă se datorează inhibării eliberării de Ca^{2+} intracelular, ceea ce îl face medicamentul de elecție în tratamentul colicilor biliare, renale și gastrointestinale, unde AINS-urile clasice sunt adesea ineficiente [3, 4]. În ciuda eficacității sale, statutul legal al metamizolului rămâne polarizat. În timp ce unele țări precum SUA, Marea Britanie și Suedia l-au restricționat din cauza riscului de agranulocitoză, studii epidemiologice extinse desfășurate în Germania și Brazilia au demonstrat că acest risc este extrem de scăzut (<1 caz la un milion de utilizatori), fiind influențat mai degrabă de predispoziția genetică a populației (haplotipurile HLA) decât de toxicitatea intrinsecă a moleculei. Mai mult, metamizolul prezintă un profil de siguranță gastrointestinală și renală net superior aspirinei sau diclofenacului, nefiind asociat cu riscul crescut de sângerări digestive sau nefrotoxicitate la doze terapeutice [4].

Edaravona (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-onă) (Fig.3), cunoscută sub denumirile comerciale Radicava sau Radicut, reprezintă un derivat pirazolonic de o importanță majoră în medicina contemporană, fiind utilizată ca agent neuroprotector în tratamentul accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic și al sclerozei laterale amiotrofice (SLA). Sintetizată inițial la sfârșitul anilor '80, edaravona a fost aprobată pentru uz clinic în Japonia (2001) și ulterior de

către FDA în Statele Unite (2017), fiind clasificată drept un medicament „first-in-class” pentru gestionarea patologiilor neurodegenerative [5].

Din punct de vedere chimic, molecula păstrează nucleul de bază al pirazolonei, însă mecanismul său specific de acțiune este atribuit proprietăților sale antioxidante remarcabile. Edaravona acționează ca un agent de neutralizare al radicalilor liberi, reducând stresul oxidativ și prevenind peroxidarea lipidică, procese fundamentale în distrugerea neuronală și în leziunile de reperfuzie. Deși mecanismul său unic de eficacitate rămâne parțial elucidat, capacitatea sa de a suprima daunele oxidative o recomandă ca un model structural valoros pentru designul de noi liganzi organici cu potențial biologic [6]. Evoluția farmacologică a edaravonei a dus la diversificarea formelor de administrare, de la perfuzia intravenoasă la formulări orale moderne. Totuși, aplicabilitatea sa clinică rămâne un subiect de monitorizare riguroasă, meta-analizele recente indicând necesitatea unor studii suplimentare pentru a confirma reproducerea efectelor terapeutice în populații eterogene. De asemenea, au fost dezvoltate formulări combinate, precum edaravonă/dexborneol, care demonstrează un efect sinergic superior în tratamentul AVC ischemic. În contextul cercetării actuale, versatilitatea acestui derivat pirazolonic este explorată nu doar în neuroprotecție, ci și în potențiale terapii oncologice (cum ar fi glioblastomul), subliniind polivalența terapeutică a acestui schelet heterociclic [5, 7].

Pe lângă compușii enumerați, clasa pirazolonelor cuprinde o familie extinsă de substanțe cu structuri derivate, care au servit drept agenți terapeutici sau intermediari cheie în sinteza medicamentelor, multe dintre ele păstrându-și relevanța în cercetarea chimico-farmaceutică actuală. Printre aceștia se numără Propifenazona (4-izopropil-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-onă), utilizată pe scară largă ca succesor mai sigur al aminofenazonei în tratamentul cefaleei și stărilor febrile, și Fenilbutazona (4-butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dionă), un antiinflamator potent utilizat în prezent preponderent în medicina veterinară pentru afecțiuni osteoarticulare. În aceeași sferă a antiinflamatoarelor se regăsesc Oxifenbutazona (analogul hidroxilat al fenilbutazonei) și Feprazona (4-(3-metilbut-2-enil)-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dionă), substanțe cu activitate analgezică marcată, dar cu utilizare restricționată din cauza riscurilor hematologice. O importanță deosebită în chimia analitică și clinică o are Ampirona (4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-onă), folosită ca reactiv pentru determinarea activității enzimatice și ca precursor în sinteza altor liganzi. Alți derivați precum Azapropazona (3-dimetilamino-7-metil-1,2-(propilmalonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazină) și Sulfinpirazona (1,2-difenil-4-[2-(fenilsulfinil)etil]pirazolidin-3,5-dionă) au fost dezvoltați pentru proprietăți specifice, cea din urmă fiind utilizată istoric ca agent uricozuric în tratamentul gutei. Familia este completată de compuși cu utilizări de nișă sau hibrizi moleculari precum Clofezona (un amestec echimolar de clofebuzonă și fenilbutazonă), Difenamizolul (1,3-difenil-2-metil-4-dimetilaminopirazolin-5-onă) - utilizat pentru proprietățile sale analgezice - și Famprofazona (un promedicament care eliberează metamfetamină și un derivat pirazolonic), subliniind multifuncționalitate structurală enormă a nucleului pirazolonic în obținerea de molecule cu activitate biologică diversă, de la antipiretice clasice la agenți antispastici și antiagreganți.

Coloranți și Pigmenți

Nucleul pirazolonic joacă un rol esențial nu doar în farmacologie, ci și în industria chimică a coloranților, fiind un precursor fundamental pentru obținerea unei subfamilii importante de coloranți azoici, cunoscuți sub denumirea de azopirazolone. Acești compuși rezultă din combinarea grupărilor pirazolonice cu grupări azo, generând o paletă cromatică stabilă și intensă, utilizată pe scară industrială.

Printre cei mai întâlniți reprezentanți ai acestei clase se enumără Tartrazina (Acid Yellow 23), un colorant galben de referință utilizat pe scară largă, alături de alți compuși precum Orange B, Mordant Red 19 și Yellow 2G. Relevanța lor economică și tehnică este demonstrată de volumul masiv de producție, substanțe precum Acid Yellow 17 și Pigment Red 38 fiind

sintetizate anual la o scară de mii de tone [11]. Această utilizare extensivă subliniază stabilitatea chimică remarcabilă a scheletului pirazolonic și capacitatea sa de a funcționa ca un cromofor versatil în sinteza pigmenților și coloranților industriali. Pe lângă utilizarea în medicină, unele dihidropirazolone sunt utilizate în industrie ca pigmenți, cum ar fi Pigmentul Yellow 10, un derivat de dihidropirazolonă al 2,5-dicloranilinei, este utilizat în SUA pentru marcajele rutiere.

Liganzi

În analiza evoluției liganzilor polidentați cu arhitectură pirazalonică, lucrarea de sinteză semnată de Marchetti și col. [12] constituie un reper fundamental în chimia 4-acil-5-pirazolonelor. Autorii sistematizează proprietățile unei clase de compuși care, deși structural înrudiți cu β-diketonele clasice, prezintă avantaje nete datorate acidității mai pronunțate (valori pKa mai scăzute) și versatilității conferite de nucleul heterociclic. Acest studiu subliniază importanța metodologiei introduse de Jensen, care rămâne calea principală de obținere a acestor liganzi prin acilarea 1-fenil-3-metil-5-pirazolonei cu cloruri de acil în prezența calciului sau a altor baze, în mediu de dioxan, pentru a obține anionul 4-acilpirazolonat, capabil de o deprotonare facilă pentru a permite coordonarea metalică. În stare solidă și în soluție, 4-acil-5-pirazolonele pot exista în mai multe forme: ceto-ceto, ceto-enol și enol-enol. Această dinamică structurală dictează comportamentul lor de liganzi bidentați O,O-donatori. În prezența centrilor metalici, aceștia formează chelați stabili, ceea ce le conferă o aciditate mai pronunțată și o capacitate de chelatare superioară în comparație cu β-dicetonele clasice. Pirazolonele pot satisface necesitățile de coordinare ale unei game vaste de elemente, de la metalele alcaline până la lantanide și actinide. Acești liganzi modulează permeabilitatea celulară, conferind complecșilor de staniu și cupru o activitate biologică cu potențial antibacterian și antifungic.

Capacitatea 4-acil-5-pirazolonelor de a prezenta un echilibru tautomeric complex (keto-enol), a fost explorată de către Gulea A. și col. [9,10] unde 4-benzoil-5-pirazolona a fost condensată cu diferite tiosemicarbazide pentru a obține noi tiosemicarbazone cu inel pirazalonic. În cadrul eforturilor a fost studiată capacitatea de chelatare și profilul biologic al derivaților de pirazolonă. O atenție deosebită a fost acordată sintezei și caracterizării unui nou ligand de tip tiosemicarbazonă, identificat ca 1-fenil-3-metil-4-benzoil-5-pirazolonă 4-etil-tiosemicarbazonă (HL), și a complecșilor metalici rezultați prin interacțiunea acestuia cu ioni de Cu(II), V(V) și Ni(II).

Designul molecular al liganzilor (Fig.4) a urmărit obținerea unei structuri tridentate, capabile să stabilizeze centrii metalici prin intermediul atomilor de azot, sulf și oxigen. Analiza structurală prin difracție de raze X pe monocristal a confirmat versatilitatea acestui sistem, evidențiind formarea unor unități moleculare cu geometrii variate, de la plan-pătrată la piramidă pătrată distorsionată. Printre entitățile chimice sintetizate, se remarcă seriile de complecși de cupru(II), cu formula generală: $[Cu(L)(Cl)]\cdot C_2H_5OH$, $[Cu(L)_2]\cdot H_2O$, $[Cu(L)(NO_3)]\cdot 2C_2H_5OH$. Din perspectivă teoretică, cercetarea subliniază că procesul de chelatare induce o modificare substanțială a densității electronice la nivelul ligandului, fapt ce mărește semnificativ interacțiunea cu membranele biologice și țintele intracelulare. Evaluarea *in vitro* a demonstrat o superioritate netă a complecșilor metalici față de ligandul liber. În mod particular, complecșii de Cupru(II) au manifestat o activitate antibacteriană remarcabilă, depășind de până la 25 de ori eficacitatea furacilinei împotriva tulpinii *Salmonella abony*.

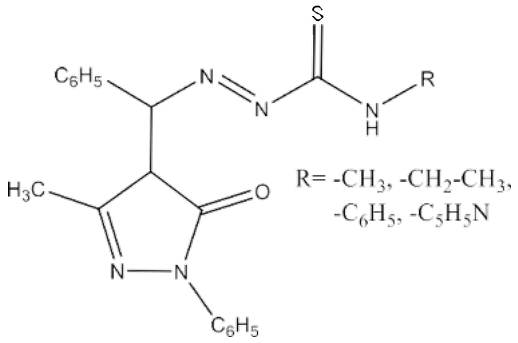


Figura 4. Structura liganzilor hibrizi

Efectul antibacterian s-a dovedit a fi dependent de natura anionului coordinat și de geometria sferei de coordinare, complecșii de tip $[Cu(L)(NO_3)]\cdot 2C_2H_5OH$ prezentând cele mai scăzute concentrații minime inhibitorii (CMI) față de bacteriile Gram-pozitive (*S. aureus* și *B. cereus*).

Dincolo de proprietățile antimicrobiene, studiul fundamentează potențialul antileucemic al acestor compuși. Investigarea citotoxicității pe linia celulară de leucemie umană HL-60 a revelat un pronunțat efect antiproliferativ. Acesta este atribuit capacității centrilor metalici de a modula procesele redox celulare și de a inhiba sinteza ADN-ului, consolidând astfel ipoteza că tiosemicarbazonele derivate de la pirazolonă reprezintă o clasă strategică de compuși în chimia farmaceutică modernă. Coordinarea metalică nu acționează doar ca un simplu suport structural, ci ca un catalizator al activității biologice, transformând un ligand organic într-un agent terapeutic multifuncțional.

În continuitatea cercetărilor orientate spre identificarea unor noi agenți terapeutici cu potențial antiproliferativ, studiile întreprinse de Gulea A. și col [10]. au adus contribuții semnificative în domeniul chimiei coordinative a derivaților de 4-benzoil-5-pirazolonă. Aceasta a vizat obținerea unor sisteme tridentate prin condensarea 1-fenil-3-metil-4-benzoil-5-pirazolonei cu diverse tiosemicarbazide substituite la azotul terminal (N4), unde substituenții R includ grupări metil (CH_3), fenil (C_6H_5) și piridinil (C_5H_4N). Acești liganzi au fost ulterior utilizați pentru a obține chelați noi de Cu(II), Ni(II), Co(II) și altele, rezultând un set de unsprezece complecși metalici noi.

Din punct de vedere structural, cercetarea evidențiază o diversitate impresionantă a geometriilor de coordinare, elucidate prin difracție de raze X pe monocristal, care definesc o serie de entități chimice reprezentative. În cadrul complecșilor de cupru(II), studiul a identificat structuri precum $[Cu(L_1)(Cl)]\cdot C_2H_5OH$, caracterizată printr-o geometrie plan-pătrată distorsionată, și $[Cu(L_2)(NO_3)]$, care prezintă o configurație de piramidă pătrată distorsionată. Această versatilitate se extinde și asupra complecșilor de nichel(II), unde structurile de tipul $[Ni(L_1)_2]\cdot 2DMF$ demonstrează o coordinare octaedrică ușor distorsionată prin intermediul unui set de donatori $O_2N_2S_2$, rezultat din participarea a două molecule de ligand deprotonat. În final, sinteza complexului de cobalt(II) $[Co(L_1)(Cl)(H_2O)_2]$ confirmă capacitatea remarcabilă a ligandului de a se adapta flexibil la cerințele specifice ale diferitelor sfere de coordonare metalice. Studiul proprietăților biologice a revelat faptul că procesul de complexare cu ioni metalici de tranziție amplifică substanțial activitatea inițială a liganzilor organici. Evaluarea activității antiproliferative *in vitro* pe linia celulară de leucemie umană HL-60 a evidențiat rezultate remarcabile pentru complecșii de cupru. În mod specific, complecșii ($[Cu(L_1)_2]$) și ($[Cu(L_2)_2]$) au prezentat valori deosebit de scăzute ale concentrației inhibitorii medii, cu IC_{50} de 0,24 μM și respectiv 0,36 μM.

Aceste date confirmă ipoteza conform căreia utilizarea tiosemicarbazonelor derivate de la pirazolonă ca agenți de chelatare reprezintă o strategie eficientă pentru dezvoltarea unor compuși metalici cu activitate antitumorală sporită. Studiul fundamentează importanța relației structură-activitate, demonstrând că natura centrului metalic și a substituenților de pe fragmentul tiosemicarbazonic modulează în mod direct eficacitatea biologică a acestor sisteme complexe.

Rezultatele studiului dat conduc la următoarele **concluzii** principale:

- utilizarea liganzilor derivați de la pirazolonă reprezintă o strategie eficientă în dezvoltarea de noi compuși antitumorali.
- eficacitatea biologică a compușior complecși este determinată de sinergia dintre centrul metalic și fragmentul organic.
- relația structură-activitate constituie pilonul central în optimizarea proprietăților terapeutice ale acestor compuși.

Referințe:

1. KNORR, L. Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. (I. Mittheilung). In: *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1883, vol. 16, nr. 2, pp. 2597-2599. DOI: https://doi.org/10.1002/cber.188301602194
2. SNEADER, W. *Drug Discovery: A History*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. 468 p. ISBN: 978-0-471-89980-8.
3. JASIECKA, A., MAŚLANKA, T., JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. In: *Polish Journal of Veterinary Sciences* 2014, vol. 17, nr. 1, pp. 207-214. DOI: https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030
4. SCHUG, S. A., MANOPAS, A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. In: *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2007, vol. 21, nr. 1, pp. 15-30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.12.002
5. KÖTTER, T., DA COSTA, B. R., FÄSSLER, M., BLOZIK, E., LINDE, K., JÜNI, P., REICHENBACH, S., SCHERER, M. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: PLOS ONE 2015, vol. 10, nr. 4, e0122918. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918
6. AL-CHALABI, A., ANDERSEN, P. M., CHANDRAN, S., CHIÓ, A., CORCIA, P., COURATIER, P., DANIELSSON, O., et al. July 2017 ENCALS statement on edaravone. In: *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017, vol. 18, nr. 7-8, pp. 1-4. DOI: https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1369125
7. KAWAI, H., NAKAI, H., SUGA, M., YUKI, S., WATANABE, T., SAITO, K.-I. Effects of a Novel Free Radical Scavenger, MCI-186, on Ischemic Brain Damage in the Rat Distal Middle Cerebral Artery Occlusion Model. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997, vol. 281, nr. 2, pp. 921-927. DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)36676-5
8. BAILLY, C., HECQUET, P.-E., KOUACH, M., THURU, X., GOOSSENS, J.-F. Chemical reactivity and uses of 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone (PMP), also known as edaravone. In: Bioorganic & Medicinal Chemistry 2020, vol. 28, nr. 10, pp. 115463. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115463
9. PAHONTU, E., JULEA, F., ROSU, T., PURCAREA, V., CHUMAKOV, Y., PETRENCO, P., GULEA, A. Antibacterial, antifungal and in vitro antileukaemia activity of metal complexes with thiosemicarbazones. In: Journal of Cellular and Molecular Medicine 2015, vol. 19, nr. 4, pp. 865-878. DOI: https://doi.org/10.1111/jcmm.12508
10. PAHONȚU, E., JULEA, F., CHUMAKOV, Y., PETRENCO, P., ROȘU, T., GULEA, A. Synthesis, characterization, crystal structure and antiproliferative activity studies of Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with 4-benzoyl-5-pyrazolones derived compounds. In: Journal of Organometallic Chemistry 2017, vol. 836-837, pp. 44-59. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.01.018
11. KORNIS, G. I. Pyrazoles, Pyrazolines, and Pyrazolones. In: *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000. DOI: https://doi.org/10.1002/0471238961.1625180111151814.a01

12. MARCHETTI, F., PETTINARI, C., PETTINARI, R. Acylpyrazolone ligands: Synthesis, structures, metal coordination chemistry and applications. In: *Coordination Chemistry Reviews,* 2005, vol. 249, nr. 24, pp. 2909-2945. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.03.013

Date despre autori:

Andrei NEGUȚA, cercetător științific, Institutul de Chimie, USM
e-mail: andrei.negutza@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9801-0765