

Воронежский государственный университет

На правах рукописи

Кошелева Евгения Андреевна

**НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИЙ НА ОСНОВЕ ОРТО-
ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО-1-АРИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛОВ И ИХ
ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук,

профессор Шихалиев Х.С.

Воронеж – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПИРАЗОЛО[3,4- <i>d</i>]ПИРИМИДИНАМ, ПИРАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПИРИМИДИНАМ, ПИРАЗОЛО[3,4- <i>b</i>]ПИРИДИНАМ И КОНДЕНСИРОВАННЫМ СИСТЕМАМ С ИХ ФРАГМЕНТОМ.....	8
I.1. Методы синтеза производных 5-аминопиразол-4-карбонитрила	9
I.2. Гетероциклизация на основе производных 5-аминопиразол-4-карбонитрила	13
I.2.1. Циклизации по эндо- и экзо-атомам азота	13
I.2.2. Циклизации по амино- (сложноэфирной, амидной) и нитрильной группам.....	20
I.3. Превращения пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидинов	31
I.3.1. Реакции без циклизации	31
I.3.2. Реакции циклизации	36
I.4. Практическая значимость пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидинов	42
ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	46
II.1. Синтез исходных производных 5-амино-1-арил-1 <i>H</i> -пиразолов	47
II.2. Взаимодействие производных 5-амино-1-фенил-1 <i>H</i> -пиразола с <i>N</i> -замещенными изатинами и их гетероциклическими аналогами	51
II.3. Взаимодействие <i>N</i> '-(4-циано-2-фенил-2 <i>H</i> -пиразол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилформамина с гидразидами карбоновых кислот	69
II.4. Взаимодействие <i>N</i> '-(4-циано-2-фенил-2 <i>H</i> -пиразол-3-ил)- <i>N,N</i> -диметилформамина с замещенными анилинами	80

II.5. Взаимодействие 5-амино-1-арил-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбонитрилов с метиленактивными карбонильными соединениями	97
II.6. Синтез и некоторые превращения [1-(арил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]-гидразинов	115
II.6.1. Синтез [1-(арил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]-гидразинов.....	115
II.6.2. Взаимодействие [1-(арил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>d</i>]пиримидин-4-ил]-гидразинов с одноатомными циклизующими агентами.	123
II.7. Исследование биологической активности синтезированных соединений .	138
Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	143
ВЫВОДЫ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Среди функционально замещенных пятичленных азаетероциклов особого внимания заслуживают производные орто-замещенных 5-аминопиразолов. Данные соединения являются хорошими исходными реагентами для синтеза физиологически активных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и конденсированных систем с их фрагментом. Выявлено, что структуры пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов аналогичны пуринам, обладающим потенциальной противоопухолевой активностью. Кроме того, они являются фармакологически значимыми в качестве гепатопротекторных, бронхолитических, спазмолитических, противовоспалительных, антигипергликемических, сосудорасширяющих, противоаллергических и антигипертензивных веществ, а также применяются в качестве пестицидов и красителей. Производные пиразолопиримидинов, пиразолопиридинов, содержащие функциональные группы, представляют интерес также как синтоны для синтеза других конденсированных и линейно связанных полигетероциклических систем. В связи с практической значимостью вышеупомянутых гетероциклических систем, разработка высокоселективных методов синтеза их производных, исследование механизмов реакций, строения продуктов является актуальной задачей.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы по проекту № 4.2100.2014/К.

Цель настоящего исследования заключалась в исследовании возможности построения новых гетероциклических систем на основе производных орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов, а именно пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов и конденсированных систем с их фрагментом; выявлении особенностей протекания изучаемых превращений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

-исследовать особенности взаимодействия орто-замещенных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов с *N*-замещенными изатинами;

-предложить вероятные маршруты реакций *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина с гидразидами карбоновых кислот и замещенными анилинами;

-разработать новые методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и пиразоло[3,4-*b*]хинолинов;

-изучить строение продуктов реакций [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов с одноатомными циклизующими агентами.

Научная новизна. В результате проведенных исследований разработан новый тип каскадной реакции 5-амино-1-арил-пиразол-4-карбонитрилов с *N*-замещенными изатинами и с пирролохинолиндионами, предложен возможный маршрут реакций такого типа. Показано, что взаимодействие 5-аминопиразол-4-карбонитрила и 5-аминопиразол-4-карбоксамиды с *N*-замещенными изатинами происходит с образованием продуктов различного строения.

Изучена возможность применения *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина в реакциях с гидразидами карбоновых кислот для оперот синтеза пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов, предложено использование микроволнового инициирования для оптимизирования условий данных реакций, а также доказан их вероятный маршрут с помощью LCMS-анализа.

Найдено, что синтез пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов в результате циклизации *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина с замещенными анилинами, происходит через перегруппировку Димрота, доказан предполагаемый маршрут данной реакции с помощью LCMS-анализа. Кроме того, впервые применены условия микроволнового инициирования для изучаемой реакции.

Разработан новый способ получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и пиразоло[3,4-*b*]хинолинов взаимодействием 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с алифатическими и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии хлорида олова (IV).

Получены новые пиразолил-1,2,4-триазолы в результате реакций [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов с одноатомными циклизующими агентами, найдены предполагаемые маршруты синтезов и доказаны методом LCMS-анализа.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов с потенциальной фармакологической активностью. Проведен первичный скрининг *in vitro* синтезированных спироиндол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и *N*-R-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинов на ингибирование серин-треониновых киназ, выявлено, что последние селективно ингибируют киназы JAK2 и JAK3 с коэффициентом ингибирования 42-49%.

Положения, выносимые на защиту:

-взаимодействие 5-аминопиразол-4-карбонитрила с *N*-замещенными изатинами происходит по типу каскадной реакции через образование и раскрытие спиропродуктов и приводит к *N*-R-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинам;

-LCMS-анализ является удобным методом исследования вероятных маршрутов каскадных реакций 5-аминопиразол-4-карбонитрилов.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на V Всероссийской научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2013); III Всероссийской научной конференции (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014); VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015); VI Международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2016); X Международной научно-практической конференции для молодых учёных «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (Астрахань, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ: 4 статьи в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования научных результатов, 6 материалов и тезисов докладов симпозиумов и конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, включая введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы, содержит 41 рисунков, 23 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, д.х.н., проф. Шихалиеву Х. С., за руководство и помощь в планировании исследований и при написании работы, к.х.н., асс. Пономаревой Л.Ф., д.х.н., доц. Потапову А.Ю., к.х.н. Фалалееву А. В. за научные консультации.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНАМ, ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНАМ, ПИРАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИНАМ И КОНДЕНСИРОВАННЫМ СИСТЕМАМ С ИХ ФРАГМЕНТОМ

Производные 5-аминопиразола способны вступать в реакции гетероциклизации по многим направлениям, что обусловлено наличием в их структуре нескольких реакционных центров. Для данных соединений характерны превращения по эндо- и экзо- атомам азота, по амино- (сложноэфирной) и нитрильной группам с образованием пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и конденсированных систем с их фрагментом. Поэтому производные 5-аминопиразола широко используются в органическом синтезе как удобные исходные реагенты для получения новых аннелированных гетероциклов, содержащих наряду с пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновым, другие гетероциклические фрагменты, которые могут быть интересны в качестве потенциально физиологически активных соединений.

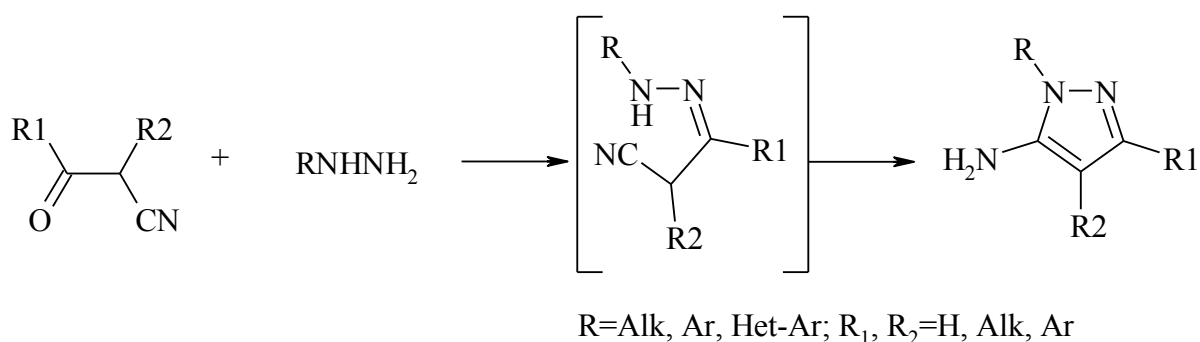
Так как в последнее время накопилось достаточно много информации по химии производных 5-аминопиразолов, настоящий литературный обзор содержит сведения за последние 15 лет.

В литературном обзоре данной работы обобщены экспериментальные данные по методам получения, а также синтетическим возможностям 5-аминопиразолов и их функциональных производных. Особое внимание уделено реакциям гетероциклизации на их основе, а также различным подходам к синтезу пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов и конденсированных систем с их фрагментами.

I.1. Методы синтеза производных 5-аминопиразол-4-карбонитрила

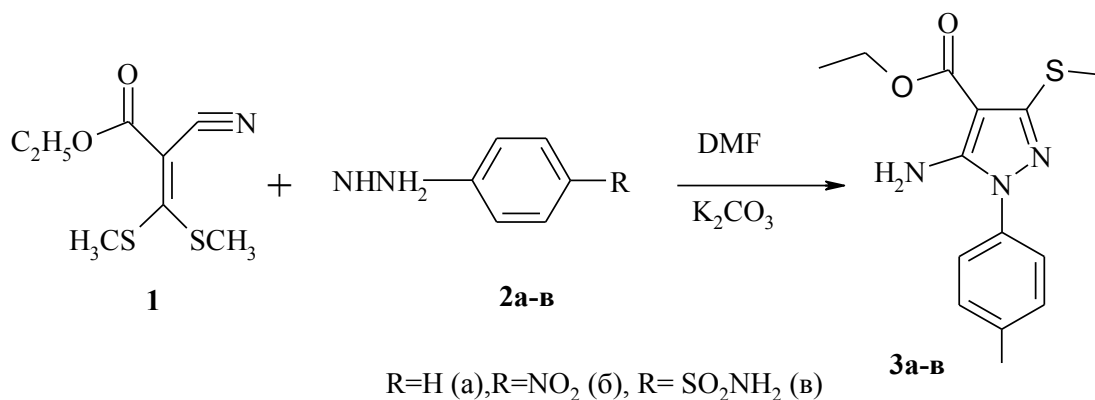
Разнообразные практически полезные свойства производных 5-аминопиразола побудили ученых к тщательным исследованиям за последние столетия, направленным на изучение путей синтеза этих гетероциклов. Их химия была рассмотрена в двух монографиях, вышедших в 1964 году [1] и в 1967 году [2]. До настоящего времени разработаны различные методы получения производных 5-аминопиразола. Описаны, в частности, реакции β -кетонитрилов, малонитрила, алкилиденмалонитрила и их производных с гидразинами, а также некоторые новые методы.

Наиболее универсальным методом синтеза производных 5-аминопиразола является конденсация β -кетонитрилов с гидразинами. Реакция включает нуклеофильную атаку терминального атома азота гидразина на атом углерода карбонильной группы с образованием гидразонов, которые затем подвергаются циклизации путем нуклеофильной атаки другого атома азота на углерод нитрильной группы до образования 5-аминопиразолов.

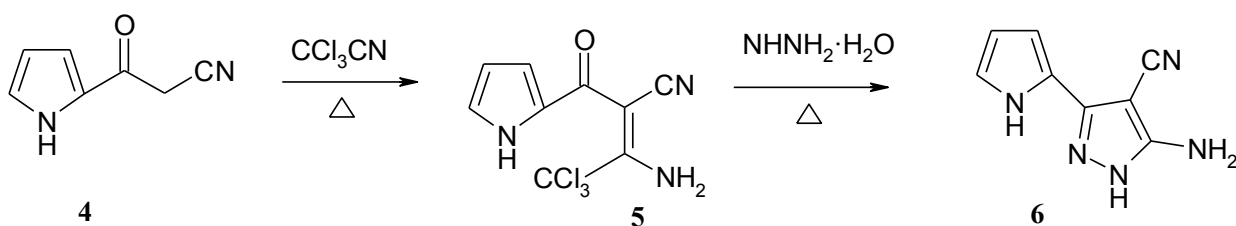


В работе [3] описан способ получения этил-(5-амино-3-(метилсульфанил)-1-(4-арил)-1*H*-пиразол-4)-карбоксилатов **3а-в** взаимодействием этилбисметилтио-2-цианоакрилата **1** с ароматическими гидразинами **2а-в**. Реакция проводилась при

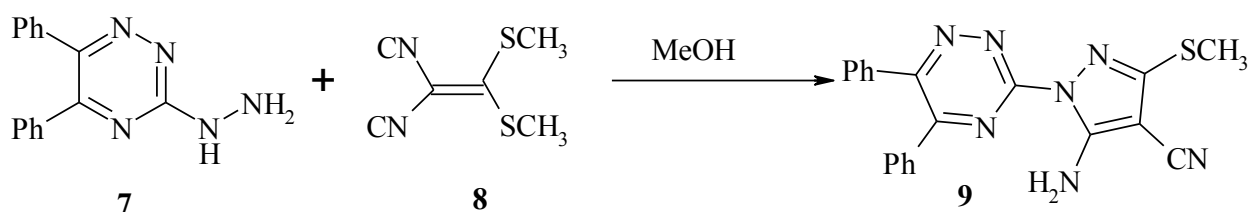
кипячении в диметилформамиде в присутствии каталитического количества безводного карбоната калия.



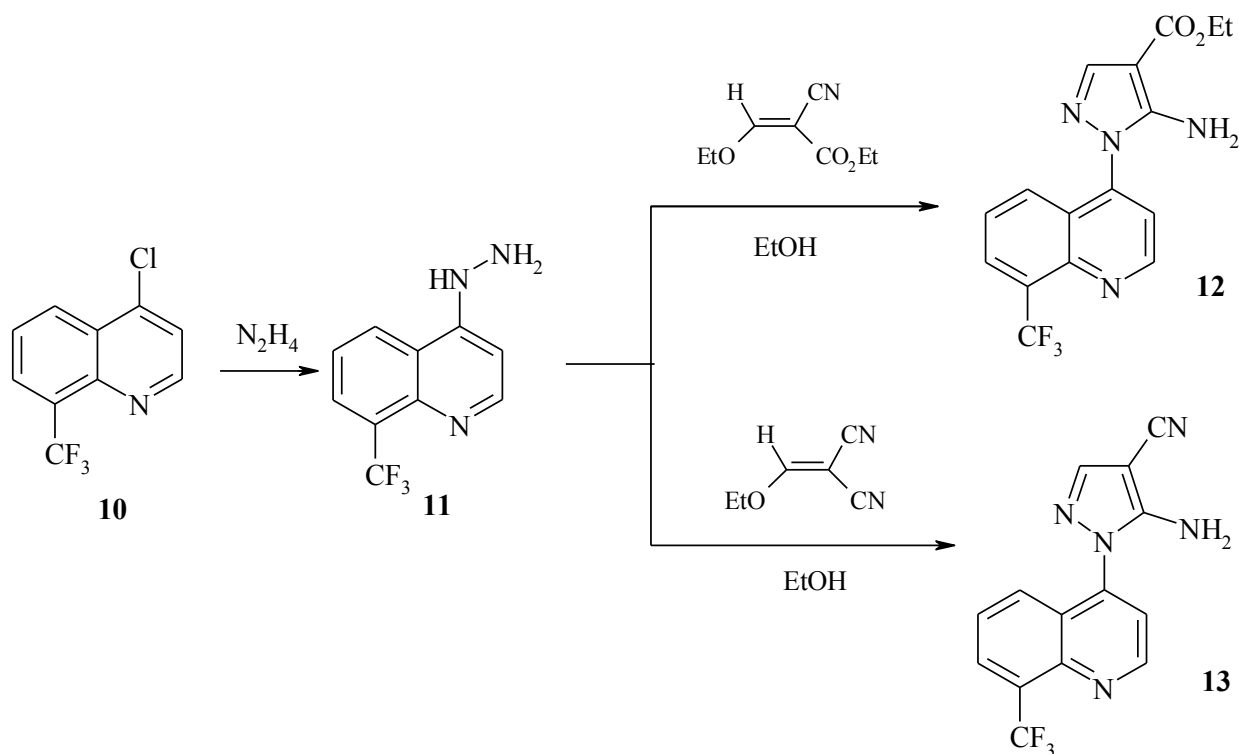
Реакционная способность метиленовой группы в соединении **4** была использована при взаимодействии его с трихлорацетонитрилом в этаноле в присутствии ацетата натрия. Выделенный в результате этого новый енамин **5** был введен в реакцию с гидразин-гидратом, что привело к получению замещенного 5-аминопиразола **6** [4].



Малонитрил и его производные гладко реагируют с гидразинами с образованием производных 5-аминопиразолов. В работе [5] приведен синтез 5-амино-1-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-(метилтио)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **9** при взаимодействии 5,6-дифенил-3-гидразино-1,2,4-триазина **7** и [бис(метилтио)метилен]малонитрила **8** в условиях кипячения в метаноле.

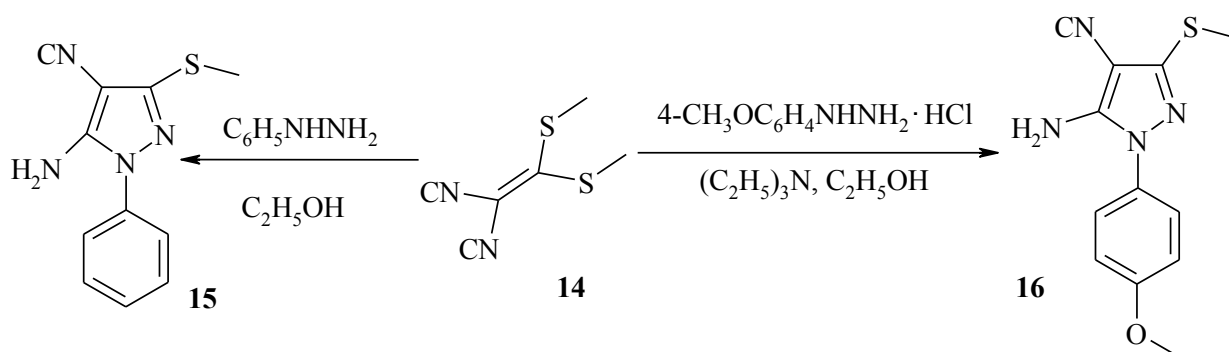


Существуют данные о двухстадийном синтезе этил-5-аминопиразол-4-карбоксилата **12** и 5-аминопиразол-4-карбонитрила **13** [6]. На первой стадии взаимодействия 4-хлор-8-трифторметилхинолина **10** с гидразин-гидратом получен 4-гидразин-8-(трифторметил)хинолин **11**, далее в результате конденсации которого с этоксиметиленцианоацетатом и этоксиметиленмалононитрилом, соответственно, выделены производные 5-аминопиразола **12** и **13**.

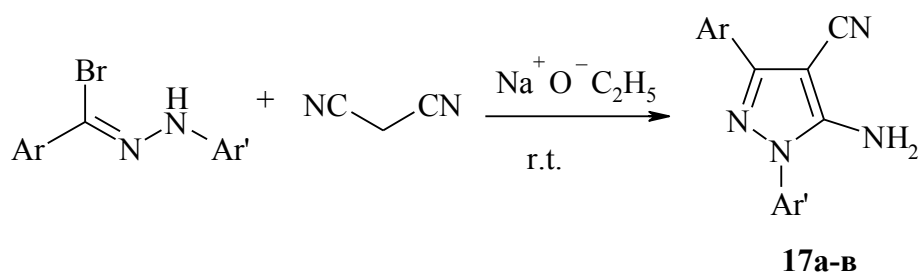


Авторами работы [7] получены 4-изоциано-3-(метилсульфанил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амин **15** и 4-изоциано-1-(4-метоксифенил)-3-(метилсульфанил)-1*H*-пиразол-5-амин **16** при взаимодействии бис(метилсульфанил)метиленмалононитрила **14** с фенилгидразином и с 4-

метоксифенилгидразином, соответственно, кипячением исходных реагентов в абсолютном этаноле.

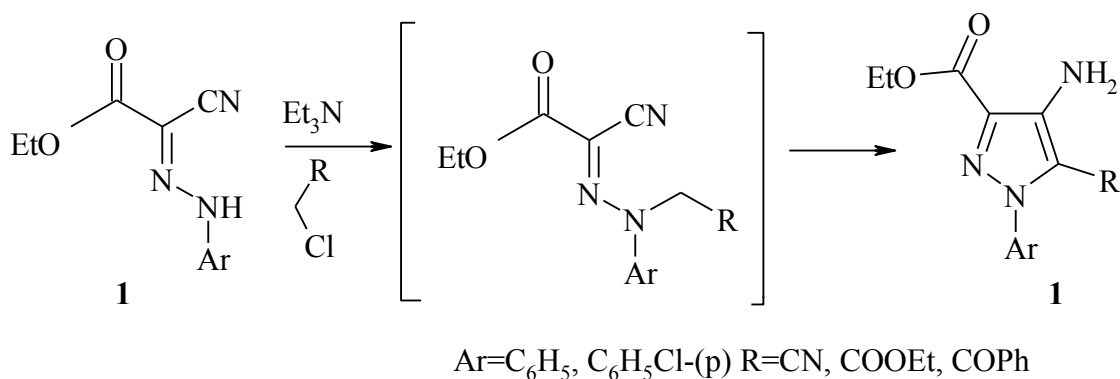


Помимо способов получения 5-аминопиразола с помощью реакций гидразина и β -кетонитрилов, а также малононитрила и его производных, существует ряд других. При нагревании гидрозонилбромидов с малононитрилом в присутствии этилата натрия получены 5-аминопиразол-4-карбонитрил производные **17а-в** [8].



$Ar = a, 4-FC_6H_4$; б, $2,4-Cl_2C_6H_3$; в, $Ar', 4-NO_2C_6H_4$

Алкилирование гидразона **18** различными алкилирующими агентами в присутствии триэтиламина приводит к образованию этил-4-амно-5-замещенных-1-арил-1H-пиразол-3-каброксилатов **19** [9].



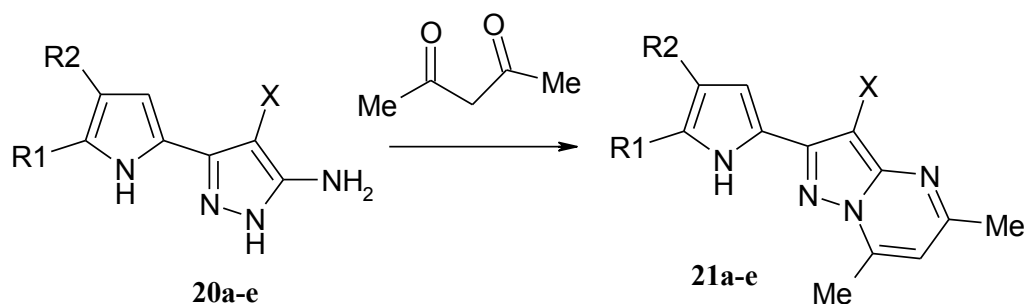
I.2. Гетероциклизация на основе производных 5-аминопиразол-4-карбонитрила

I.2.1. Циклизации по эндо- и экзо-атомам азота

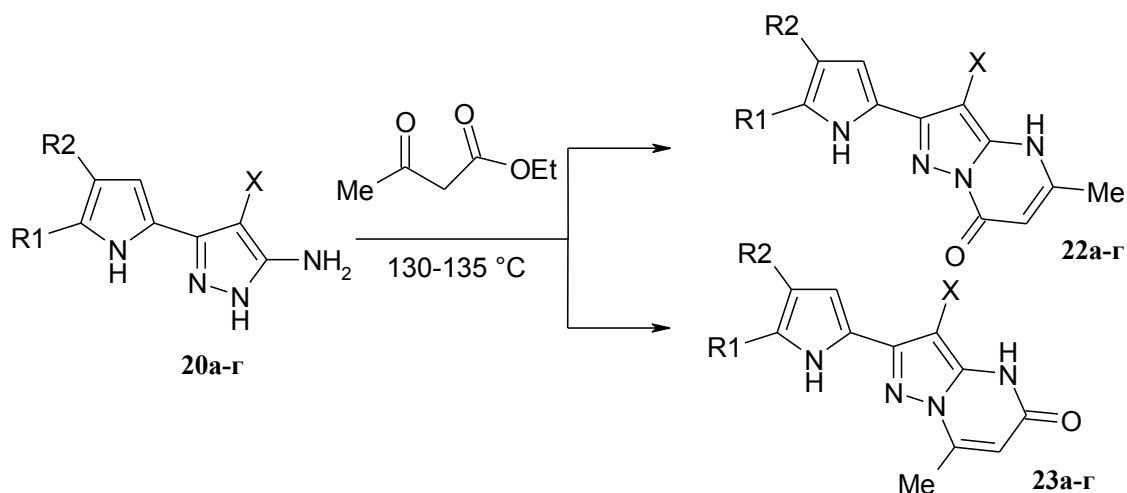
Циклизация по эндо- и экзо-атомам азота замещенных 5-аминопиразолов в большинстве случаев приводит к образованию пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. В литературе описаны реакции гетероциклизации 5-аминопиразолов с 1,3-дикарбонильными соединениями и другими их аналогами, содержащими группировку $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$. Эти соединения представляют собой биелектрофильные реагенты. Если используется несимметричный диэлектрофил, то образуется смесь двух региоизомерных продуктов, что связано с сопоставимой реакционной способностью его двух электрофильных центров. Подбирая условия и реагенты, можно добиться региоспецифичности и получить тот или иной изомер.

Так, в результате конденсации 5-амино-3-(2-пирролил)пиразолов **20a-e** с дикарбонильными соединениями – ацетилацетоном и этилацетоацетатом, были получены пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **21a-e** и **22a-г**, соответственно. В качестве

растворителя для реакции аминопиразолов **20а-е** с ацетилацетоном был выбран абсолютный этанол с добавлением каталитического количества уксусной кислоты. Условиями реакции аминопиразолов **20а-г** с этилацетоацетатом было нагревание без растворителя при температуре 130-135°C. Данные ЯМР ^1H спектроскопии не привели достоверной информации о строении продуктов **22а-г**, но с другой стороны показали, что формируется не смесь **22а-г** и **23а-г**, а только один из возможных изомеров. Принимая во внимание высокую нуклеофильность первичной аминогруппы по отношению к эндоциклическому пиразольному атому азота, а также литературные данные, продуктам конденсации авторами были присвоены структуры **22а-г** [10].

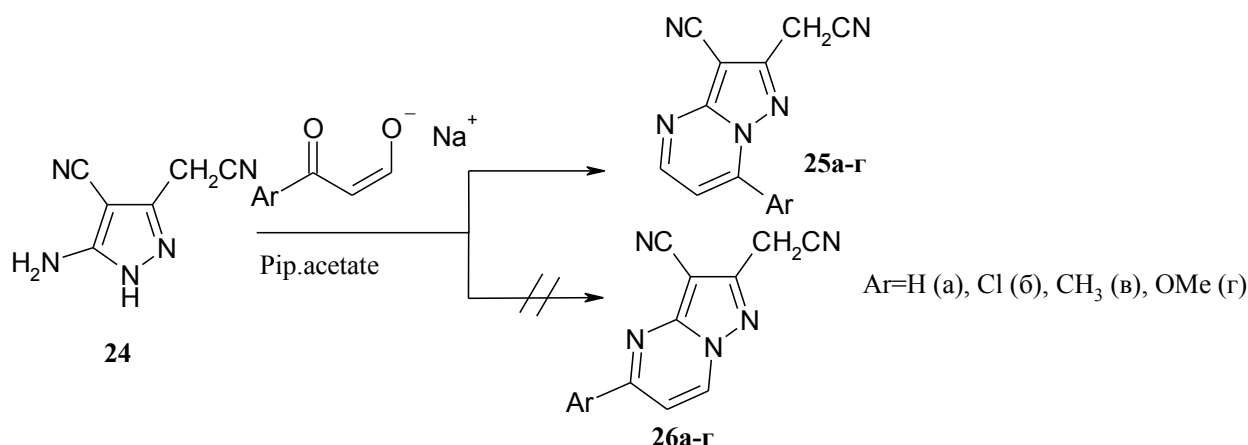


20,21, $R_1 = \text{Pr}$, $R_2 = \text{Et}$, $X = \text{CONH}_2$ (а); $R_1 = \text{Bu}$, $R_2 = \text{Pr}$, $X = \text{CONH}_2$ (б); $R_1 R_2 = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CN}$ (в); $R_1 R_2 = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CONH}_2$ (г); $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{CN}$ (д); $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{CONH}_2$ (е)

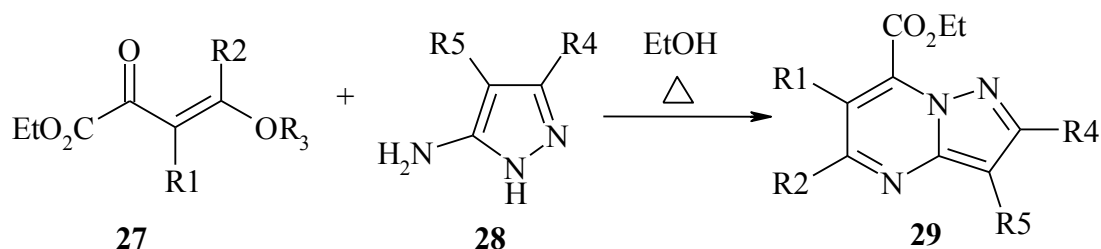


22, 23 $R_1 = \text{Pr}$, $R_2 = \text{Et}$, $X = \text{CONH}_2$ (а); $R_1 = \text{Bu}$, $R_2 = \text{Pr}$, $X = \text{CONH}_2$ (б); $R_1 R_2 = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CN}$ (в); $R_1 R_2 = (\text{CH}_2)_4$, $X = \text{CONH}_2$ (г)

При нагревании 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **24** с 3-арилпроп-3-оксо-1-ен-1-олятом натрия в присутствии пиперидин ацетата могут быть образованы 7-арил-2-(цианометил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил **25** или изомерный 5-арил-2-(цианометил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил **26**. С помощью метода ЯМР ^1H спектроскопии и элементного анализа было доказано образование именно изомера **25** [11].

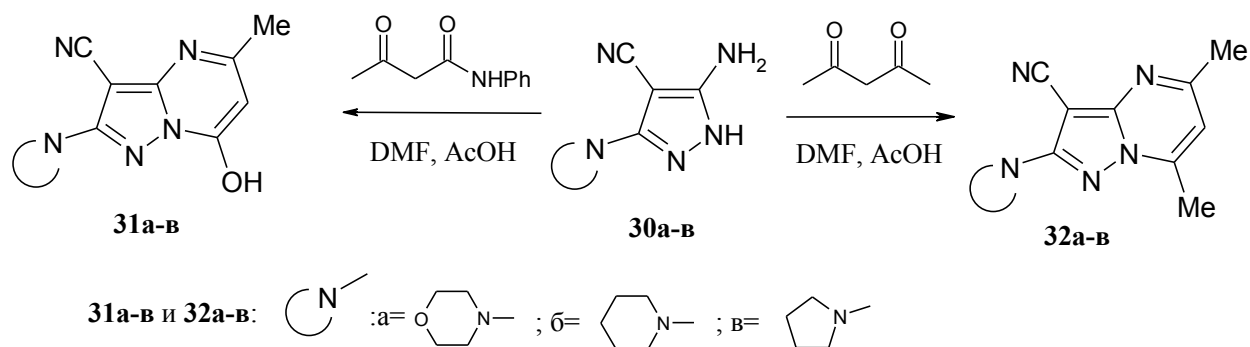


В работе [12] было показано, что кипячение в этаноле 1-замещенных 5-аминопиразолов **28** и эфиров **27** приводит к региоселективному формированию соответствующих пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **29** с хорошими выходами. Взаимодействие β-алкоксиенонов **27** с 5-аминопиразолами **28** – яркий пример региоселективной циклизации по сравнению с таким же взаимодействием других 1,3-диэлектрофилов – 1,3-дикарбонильных соединений, которое обычно протекает с низкой региоселективностью.

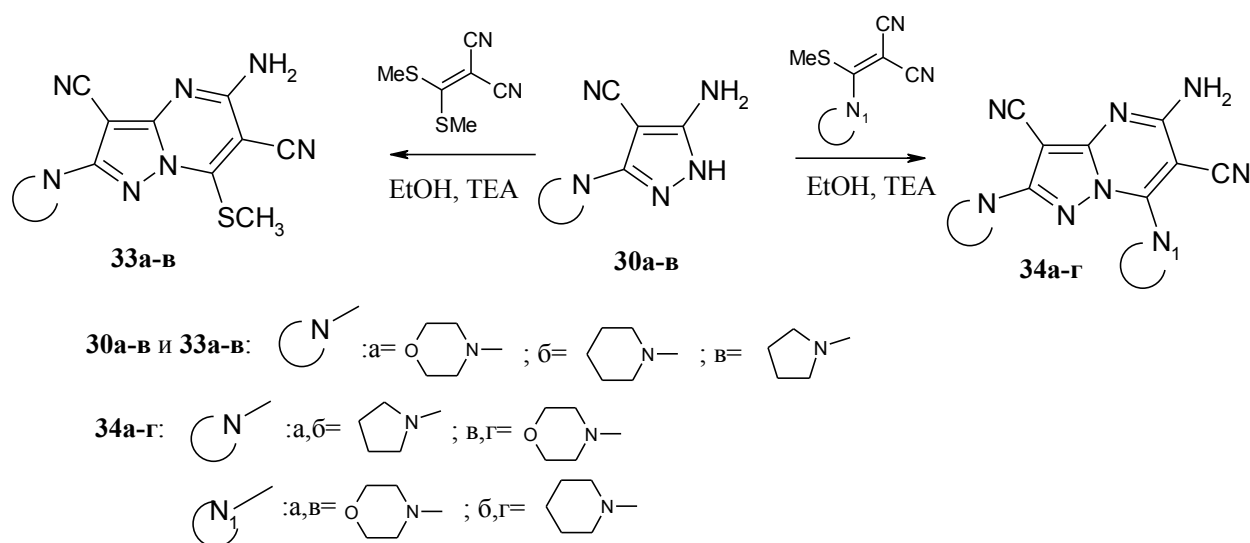


Авторами работы [13] синтезированы пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **31а-в** и **32а-в** при нагревании 5-аминопиразолов **30а-в** с соответствующими 1,3-

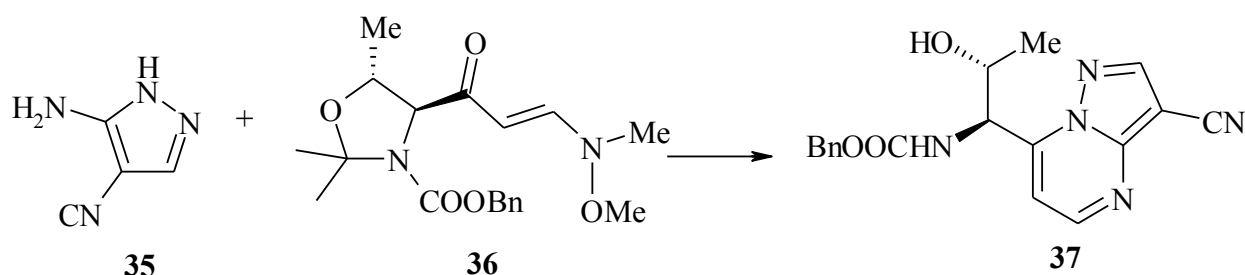
дикарбонильными соединениями, а именно, ацетоацетанилидом и пентан-2,4-дионом, в кипящем диметилформамиде, содержащем каталитическое количество ледяной уксусной кислоты.



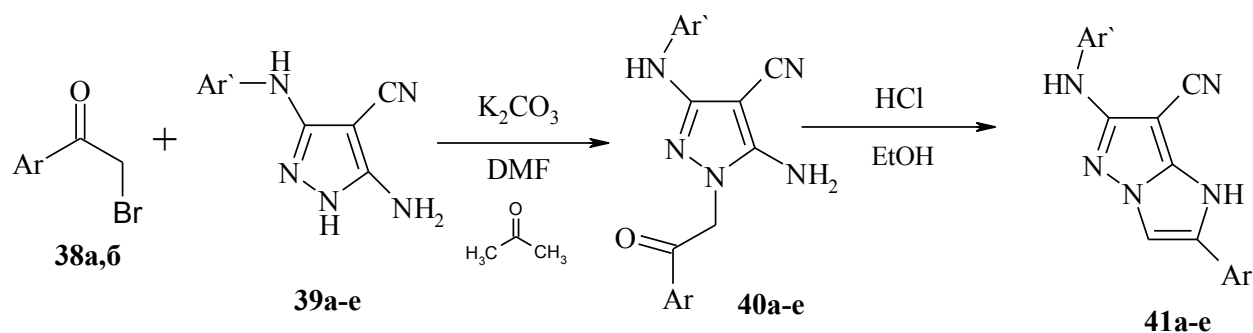
Замещенные 5-амино-пиразолы могут образовывать пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновые системы не только при взаимодействии с 1,3-дикарбонильными соединениями, но и с участием других реагентов. Конденсация 5-амино-3-замещенных-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **30a-в** с α,α -дицианокетен-*S,S*-ацеталем — 2-[бис(метилтио)метил]малонитрилом при кипячении в этаноле, содержащем каталитическое количество триэтиламина, привела к образованию соответствующих пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **33a-в**. Продуктами реакции аминопиразолов **30a-в** с α,α -дицианокетен-*S,N*-ацеталями в аналогичных условиях являются **34a-г** [13].



В работе [14] получен (S)-1-амино-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)пропан-2-ол **37** взаимодействием 5-амино-1-*H*-пиразол-4-карбонитрила **35** и енаминона **36**, как 1,3-динуклеофила, в этиловом спирте в присутствии 37% соляной кислоты.



Взаимодействие α -бромацетофенонов **38a,б** с производными пиразола **39a-e** приводит к образованию соответствующих интермедиатов пиразола **40a-e**. Далее, циклоконденсация полученных соединений **40a-e** при кипячении в этаноле в присутствии соляной кислоты дает 2-арил-6-(ариламино)-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-7-карбонитрилы **41a-e** с выходами 78-93% [15].

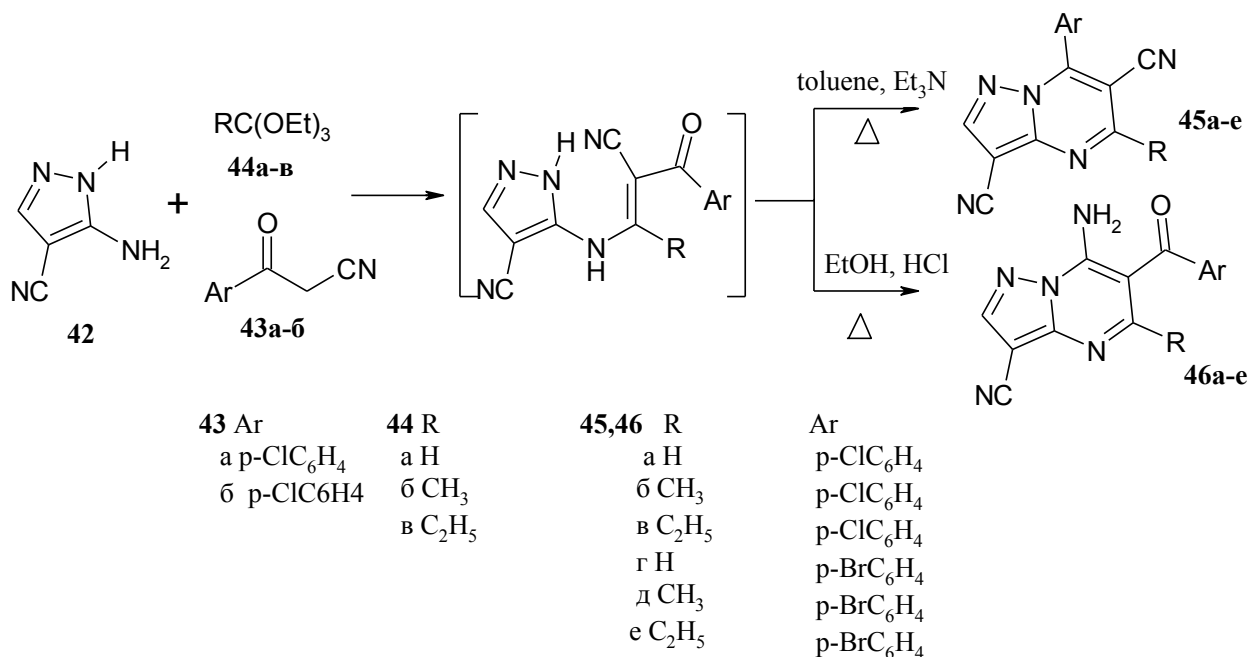


Ar= Ph (a), 4-MeOC₆H₄(б)

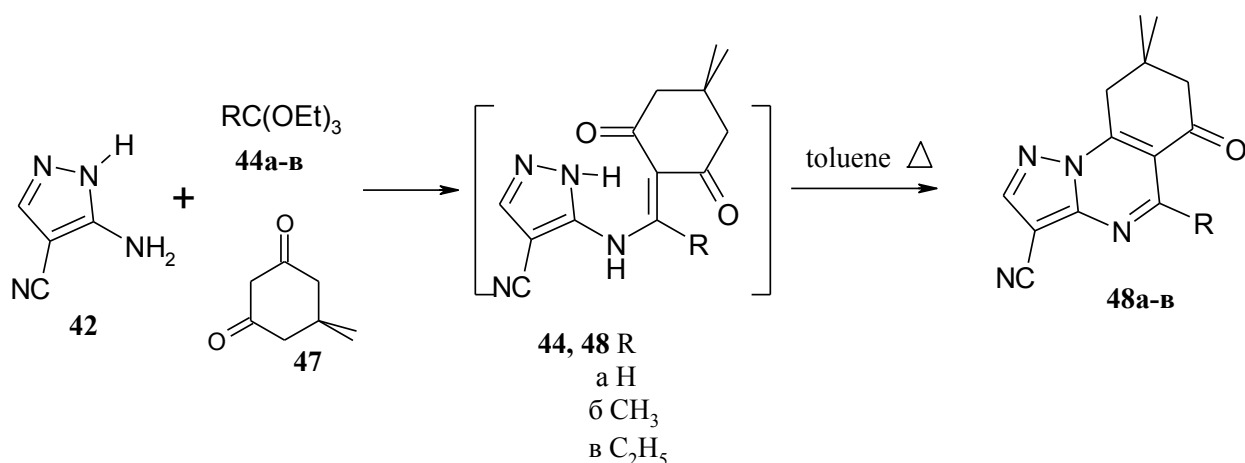
Ar'= Ph (a), 2-BrC₆H₄ (б), 3-BrC₆H₄ (в), 4-O₂NC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 2-Me-3-ClC₆H₃ (е)

Циклоконденсацией 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **42**, пара-замещенных бензоилацетонитрилов **43a-б** и триэтилортоэфиров **44a-в** при кипячении в толуоле, содержащем каталитическое количество триэтиламина, в

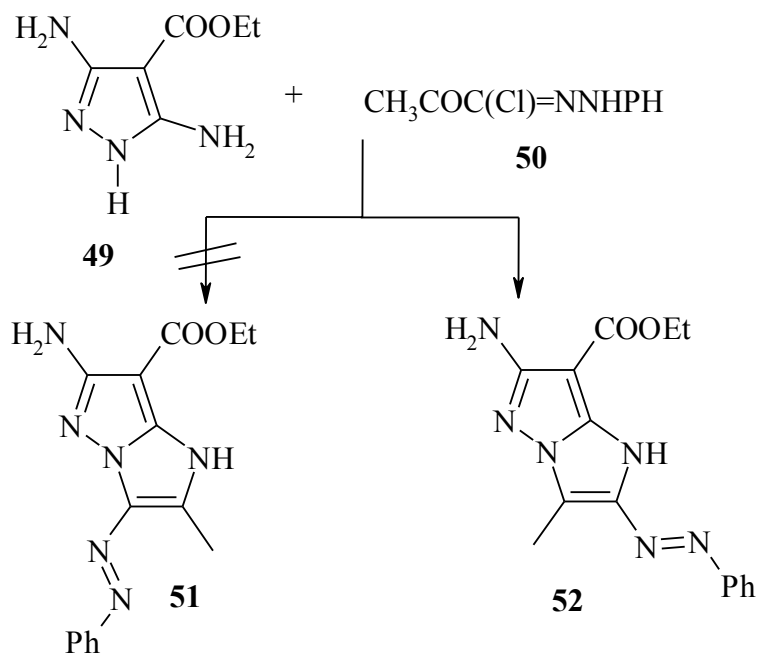
течение двух часов авторами работы [16] с хорошими выходами получены пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **45а-е**. Аналогично, циклоконденсацией 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **42**, пара-замещенных бензоилацетонитрилов **43а-б** и триэтилортоэфиров **44а-в** при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества соляной кислоты в течение двух часов выделены пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **46а-е**. Интересно отметить, что реакция в щелочной среде при pH=9-10 приводит к образованию 7-(4-арил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3,6-дикарбонитрилов **45а-е**, когда имеет место циклизация по карбонильному атому углерода, в то время как продуктами аналогичной реакции в кислой среде при pH=3-4 являются 7-амино-6-(4-арил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрилы **46а-е**, когда происходит циклизация по нитрильному атому углерода.



Синтез пиразоло[1,5-*a*]хиназолинов **48 а-в** был также осуществлен в одну стадию циклоконденсацией 5-аминопиразола **42**, димедона **47** и триэтилортоэфиров **44а-в** при кипячении в толуоле в течение 3 часов с выходом 75-80 %.

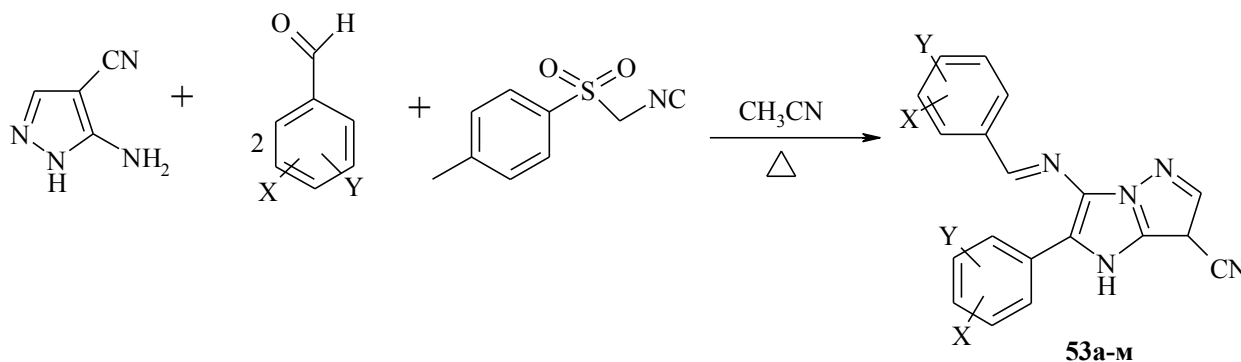


В работе [17] сообщается, что в реакции этилового эфира 3,5-диаминопиразол-4-карбоновой кислоты **49** с 2-оксoproпангидразоноил хлоридом **50** единственным продуктом является 2-фенилазопроизводное **52**, не ожидаемое 3-фенилазопроизводное **51**. Продуктом такой реакции по литературным данным должен являться последний изомер **51**, т.к. пиразольная NH-группа является более основной, чем экзоциклическая 5-аминогруппа, таким образом, полученная структура **52** в данной реакции требует дальнейших исследований.



Авторами работы [18] изучена четырехкомпонентная конденсация 5-амино-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила, ароматических альдегидов и толуол-4-

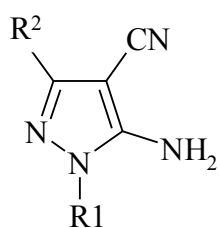
сульфометилизоцианида, которая является прямым и эффективным подходом к синтезу новой серии 3-(бензилиденеамино)-2-фенил-5*H*-имидазоло[1,2-*b*]пиразол-7-карбонитрилов **53а-м**. Реакция проводилась в ацетонитриле, в качестве катализатора использовалась толуолсульфо кислота.



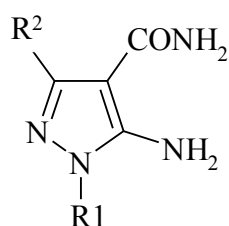
53а, X=H, Y=H; **53б**, X=4-CH₃, Y=H; **53в**, X=4-iso-Pr, Y=H; **53г**, X=4-OCH₃, Y=H;
53д, X=3-OCH₃, Y=H; **53е**, X=2-OH, Y=H; **53ж**, X=2-OCH₃, Y=4-OCH₃; **53з**, X=3-OCH₃,
 Y=4-OCH₃; **53и**, X=4-Cl, Y=H; **53к**, X=3-Br, Y=H; **53л**, X=3-NO₂, Y=H; **53м**, X=2-Cl, Y=4-Cl

1.2.2. Циклизации по амино- (сложноэфирной, амидной) и нитрильной группам

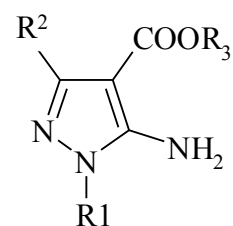
Циклизация по амино- (сложноэфирной, амидной) и нитрильной группам производных 5-аминопиразола обычно происходит с образованием пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновых и пиразоло[3,4-*b*]пиридиновых систем. Для построения пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновых систем чаще применяют превращения нитрилов **54**, амидов **55** и сложных эфиров **56** 5-аминопиразол-4-карбоновых кислот под действием производных угольной, карбаминовой или карбоновой кислот.



54

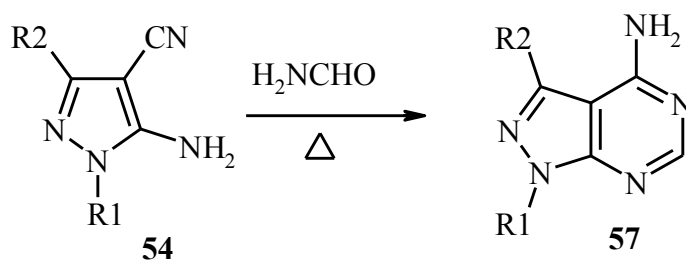


55

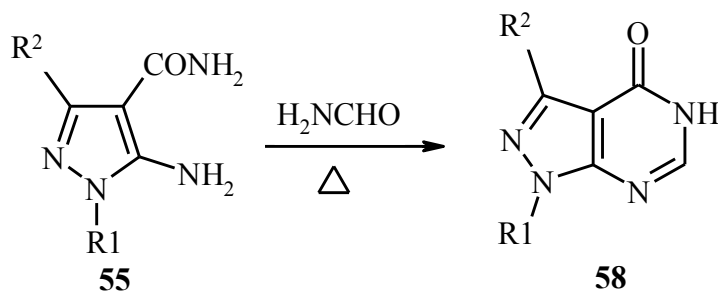


56

При использовании в качестве циклизующего реагента формамида с 5-аминопиразол-4-карбонитрилами **54** были получены 4-амино[3,4-*d*]пиримидины **57** [19], а с 5-аминопиразол-4-карбоксамидами **55** - 4-оксопиразоло[3,4-*d*]пиримидины **58** [20-25] с выходами, близкими к 70%.



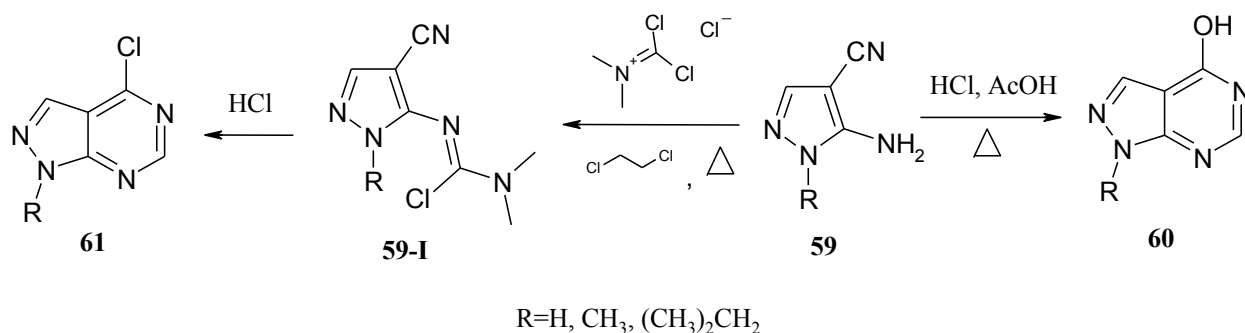
$R_1 = \text{H, Alk, Ar}; R_2 = \text{H, Alk, Ar}$.



$R_1 = \text{H, Alk, Ar}; R_2 = \text{H, Alk, Ar}$.

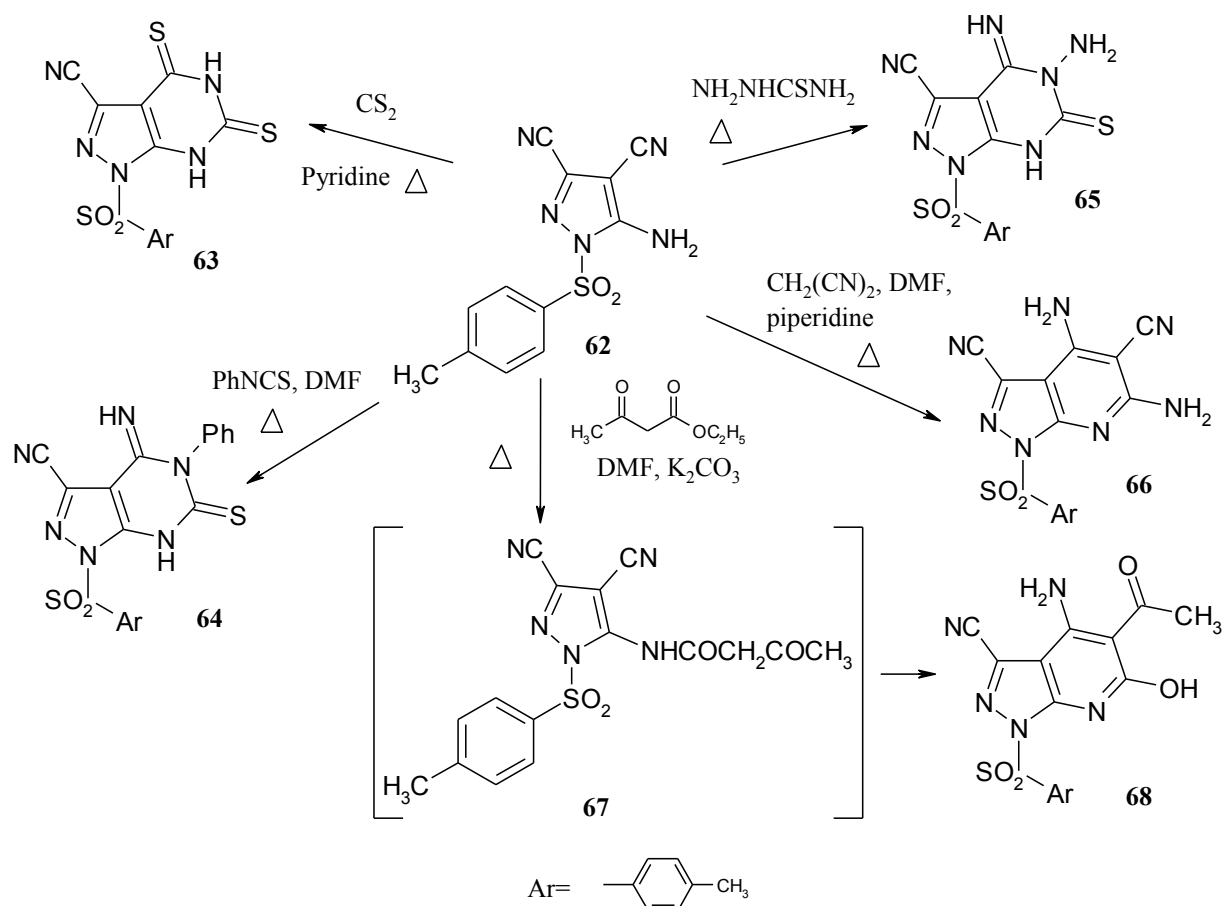
В работе [26] сообщалось, что при нагревании 5-аминопиразол-4-карбонитрила **59** в смеси соляной и уксусной кислот образуются пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-оны **60**. В литературе [27] приведен способ получения 4-хлор-1-замещенных-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **61**. В результате взаимодействия **59** с хлоридом *N,N*-диметилфосгенимина при кипячении в дихлорэтано

синтезированы соответствующие производные **59-I**, которые затем циклизируются в результате нагревания в соляной кислоте до **61**.

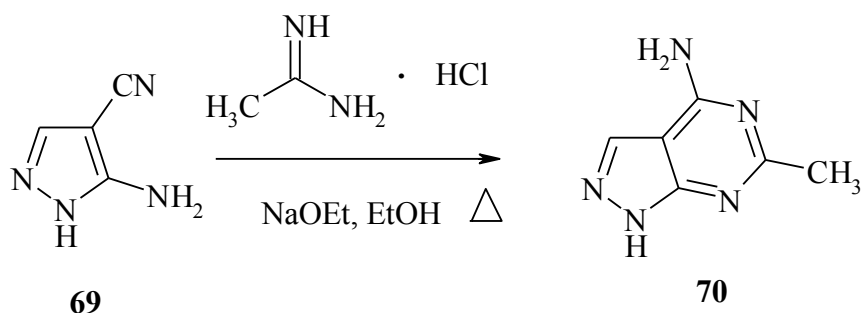


Для синтеза производных 3-циано-1-тозил-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина и 3-циано-1-тозил-пиразоло[3,4-*b*]пиридина были выбраны сероуглерод, фенилизотицианат, тиосемикарбазид, этилацетоацетат. При нагревании аминопиразола **62** с сероуглеродом в пиридине в течение 12 часов получены производные 4,6-дитиоксо-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **63** с хорошим выходом. Реакция аминопиразола **62** с фенилизотицианатом протекала при нагревании в диметилформамиде, в результате чего образованы соответствующие производные 4-имино-5-фенил-6-тиоксо-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **64**. Производные 4,5-диамино-6-тиоксо-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **65** синтезированы путем взаимодействия исходного соединения **62** и тиосемикарбазида. Нагреванием ортоаминонитрила **62** с малонитрилом в ДМФА, содержащем пиперидин, образован единственный продукт 4,6-диамино-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3,5-дикарбонитрил **66** с выходом 67%. Предположительно, ионизированный малонитрил атакует цианогруппу **62** до того, как аминогруппа **62** действует на одну из нитрильных групп малонитрила. В результате нагревания аминопиразола **62** с этилацетоацетатом в диметилформамиде в присутствии эквимолярного количества карбоната калия получен 5-ацетил-4-амино-6-гидрокси-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил **68**, формирование которого происходит через гетероциклизацию

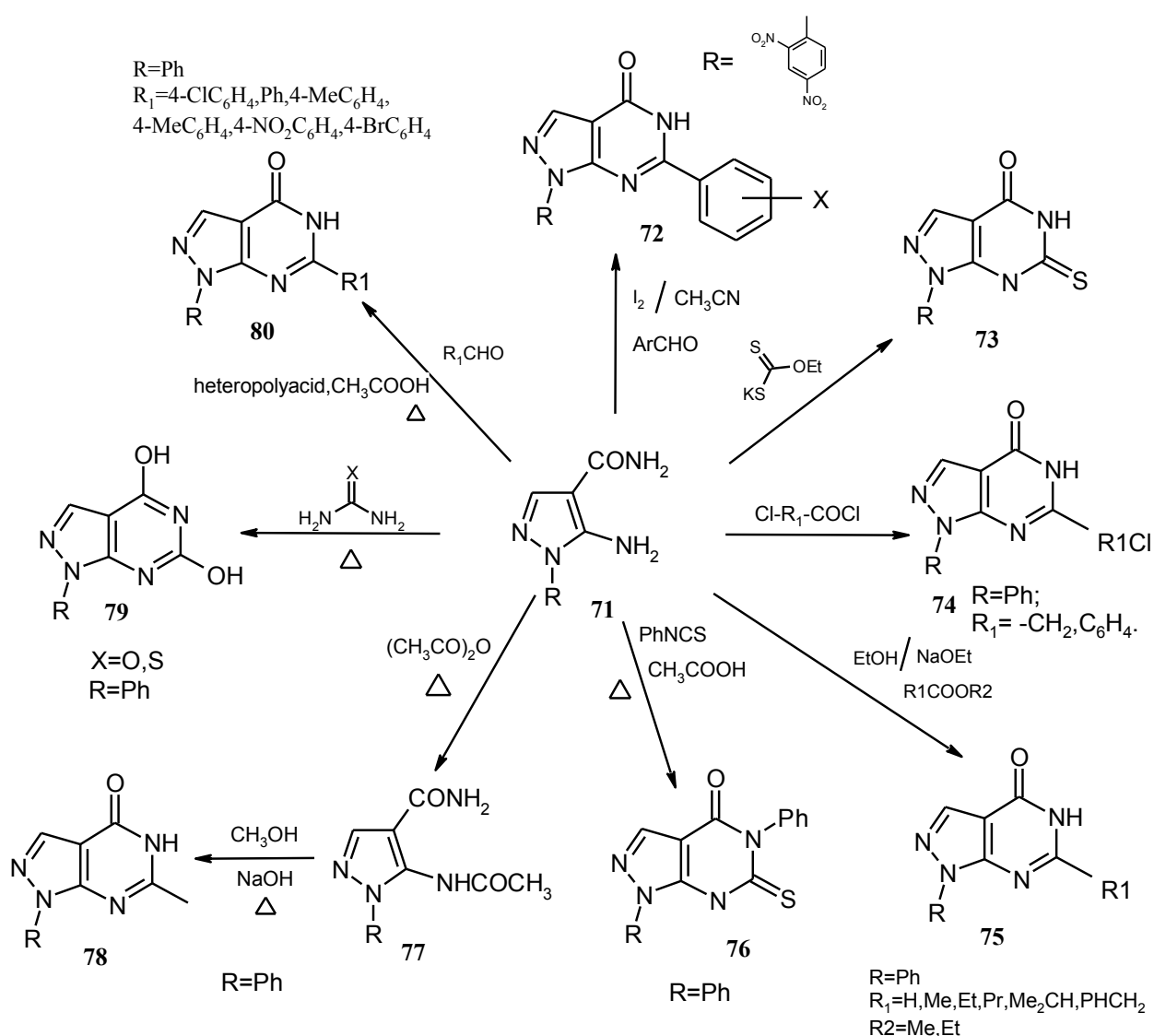
ожидаемого промежуточного продукта 5-ацетил-4-амино-6-гидрокси-1-тозил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-3-карбонитрила **67** [28].



Ещё один метод получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновых систем за счет циклизации по amino- и нитрильной группам 5-аминопиразола описан в работе [29]. В результате действия ацетамидин гидрохлорида на ортоаминонитрил **69** образуется 6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин **70**. Как утверждают авторы, ацетамидин гидрохлорид используется в данной работе впервые в качестве имидинового прекурсора для построения пиримидинового цикла. Ацетамидин гидрохлорид превращается в ацетамидин при растворении в этанольном растворе этоксида натрия. Имидиновая группа ацетамидина выступает в качестве нуклеофильного агента, атакует атом углерода цианогруппы с последующей циклизацией с выделением аммиака, образуя пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин **70** с выходом 82%.

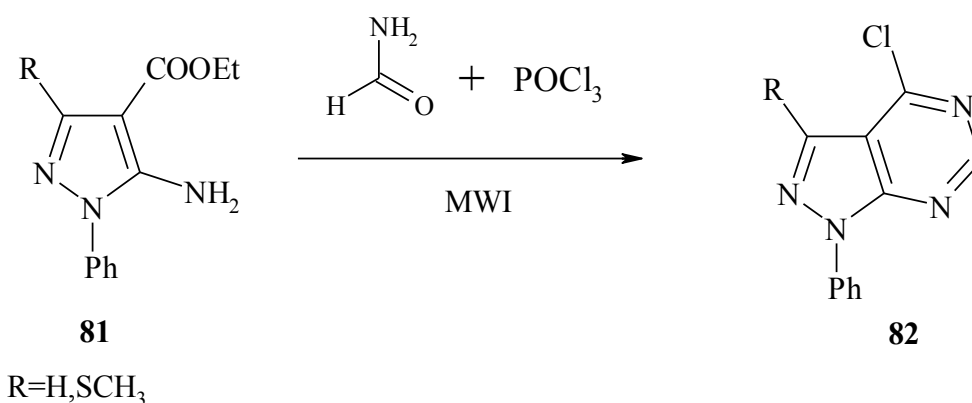


При циклизации 5-аминопиразол-4-карбоксамида **71** с различными замещенными ароматическими альдегидами в присутствии молекулярного йода в качестве мягкой кислоты Льюиса и окислителя в ацетонитриле получена новая серия пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **72** [30]. При действии этилксантогената калия на 5-аминопиразол **71** были получены пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он-6-тионы **73** [19]. Ацилирование 5-аминопиразол-4-карбоксамида **71** хлорацетил хлоридом привело к образованию 6-хлорметил-1-фенил пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4[5*H*]-она **74**. Продуктами реакции амида **71** с производными сложных эфиров в этиловом спирте в присутствии этилата натрия являются пиразолопиримидиноны **75**. При кипячении **71** с фенилизотиоцианатом в уксусной кислоте получены производные пиразолинона **76**. При нагревании **71** с мочевиной или тиомочевиной образуется пиразоло[3,4-*d*]пиримидины **79**. При взаимодействии амида **71** с ароматическими альдегидами в присутствии гетерополикислот $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ и $\text{H}_{14} [\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}]$ получен 6-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4[5*H*]-он **80** [20].

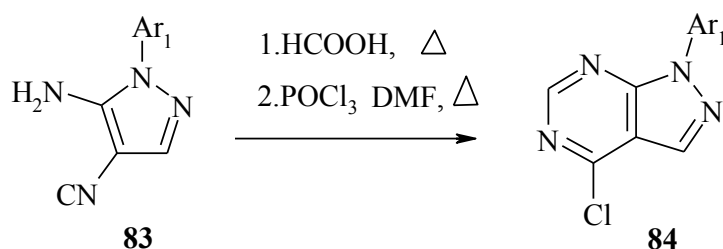


В работах [20,31,32] изучена реакция получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинона **78** из амида **71**, которая протекает в две стадии. На первой стадии амид **71** взаимодействует с уксусным ангидридом с образованием ацетильного производного **77**, который далее циклизуется под действием метилового спирта в присутствии щелочи с образованием **78**.

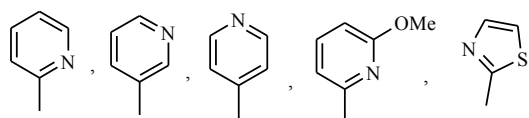
В результате циклоконденсации аминопиразола **81** с формамидом при микроволновом иницировании образуется *N*-4-гидрокси-пиримидин, который далее реагирует с оксихлоридом фосфора с образованием 4-хлорпиразолопиримидина **82** [33].



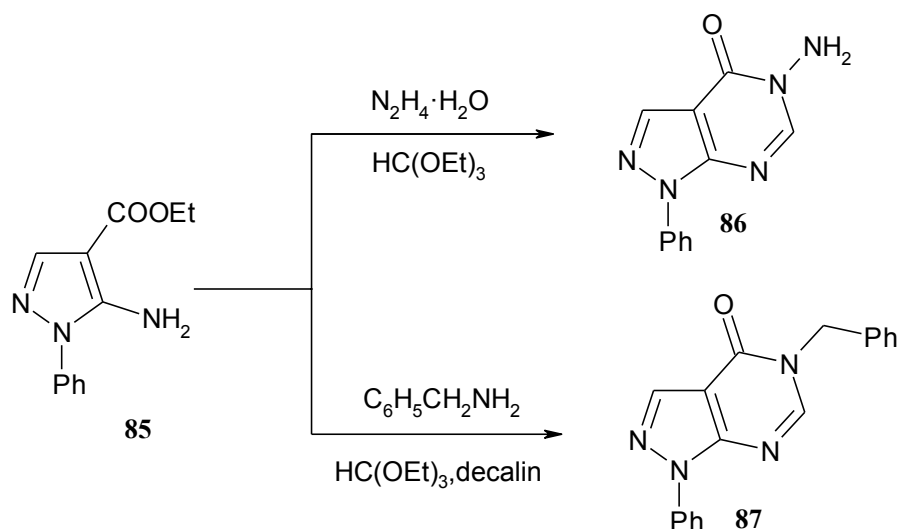
Также известна конденсация 1-арил-4-циано-5-аминопиразола **83** с водным раствором муравьиной кислоты и последующей обработкой фосфорилхлоридом при нагревании в ДМФА до образования хлорпиразолопиримидина **84**. Модификация внутренних арильных колец (Ar₁) определяет большое разнообразие вариаций, которые могут быть включены в гидразон-арилзамещенное кольцо [5].



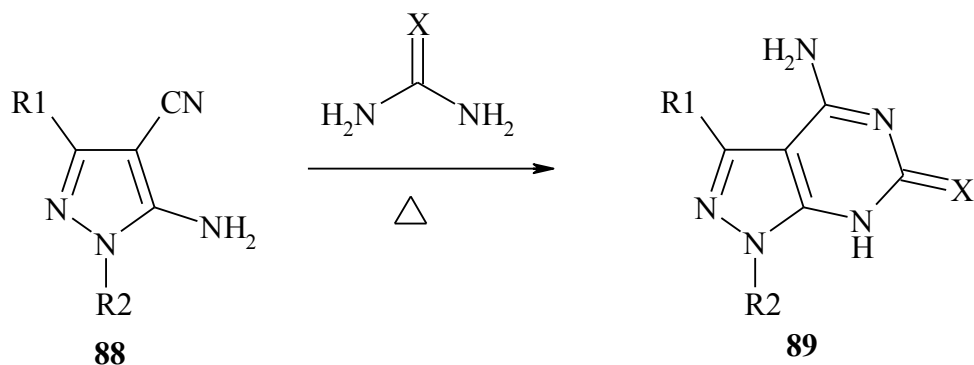
Ar₁ = *o*-Me, *m*-Me, *p*-Me, *o*-OMe, *m*-OMe, *p*-OMe, *m*-OEt, *m*-OCF₃, *m*-NH*n*Pr, *m*-NH(CH₂), *m*-NHAc, *m*-NH(CO)*n*Pr, *m*-F, *m*-Br, *m*-NO₂,



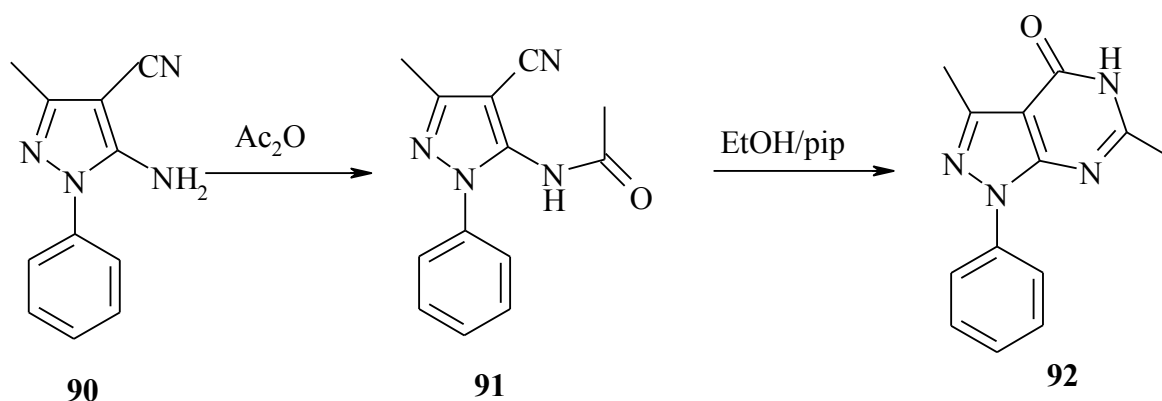
В работе [34] описан способ получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **86** и **87** в результате взаимодействия этилового эфира 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты **85** с гидразин гидратом и бензиламином, соответственно, в присутствии триэтилортоформиата.



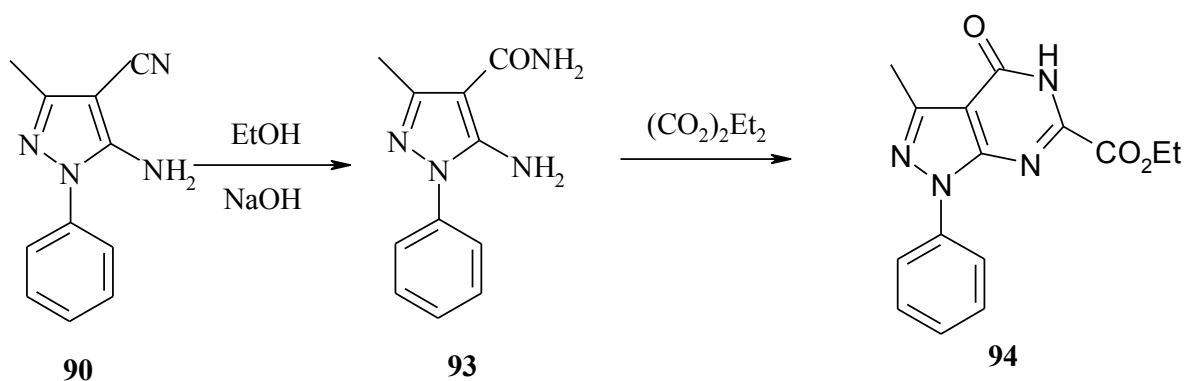
Один из первых методов, который применялся для синтеза пиразолопиримидинов с гетероатомом (O, N, S) в положении 6, был основан на взаимодействии 4-замещенных аминопиразолов с мочевиной, тиомочевиной или гуанидином при высокой температуре. При этом в случае из 5-амино-4-цианопиразолов **88** образовывались 4-аминопроизводные **89** [19].



Из работы [35] известен способ получения пиразолопиримидинона **92**. В результате нагревания 5-аминопиразол-4-карбонитрила **90** в уксусном ангидриде получен *N*-(4-циано-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)ацетамид **91**, который далее при внутримолекулярной циклизации в присутствии пиперидина в этаноле переходит в **92**.

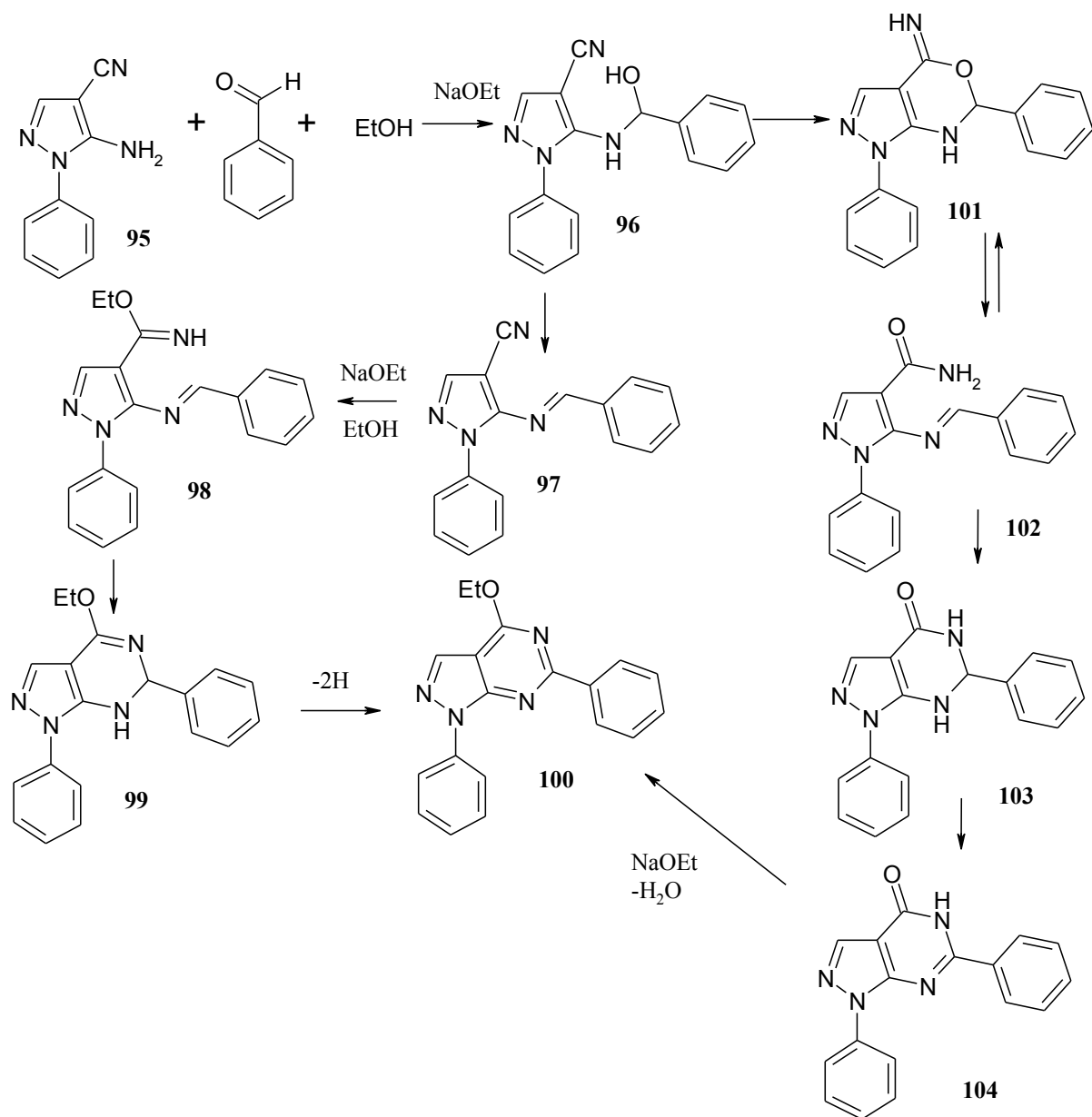


При нагревании аминопиразола **90** в этаноле в присутствии щелочи с выходом 80% получен 5-амино-1-фенил-пиразол-4-карбоксамид **93**, который при аккуратном нагревании с диэтилоксалатом дает пиразолопиримидинон **94**.



Китайскими химиками был подробно изучен трехкомпонентный синтез пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **100** [36]. Исходными реагентами были выбраны 5-аминопиразол-4-карбонитрил **95**, бензальдегид и этанол. В результате нуклеофильной атаки аминогруппы 5-аминопиразола **95** на карбонильную группу альдегида образуется **96**, который далее может давать целевой продукт с помощью двух различных путей реакции. Авторами предложен первый маршрут, по которому **96** теряет молекулу воды и переходит в основание Шиффа **97**. Затем **97** вступает в реакцию Пиннера с формированием имина **98**, который превращается в **99** в результате внутримолекулярной циклизации. И, наконец, **99** окисляется с образованием пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **100**. Представлен еще один маршрут, согласно которому вначале происходит внутримолекулярная реакция Пиннера с образованием **101**, который далее превращается в

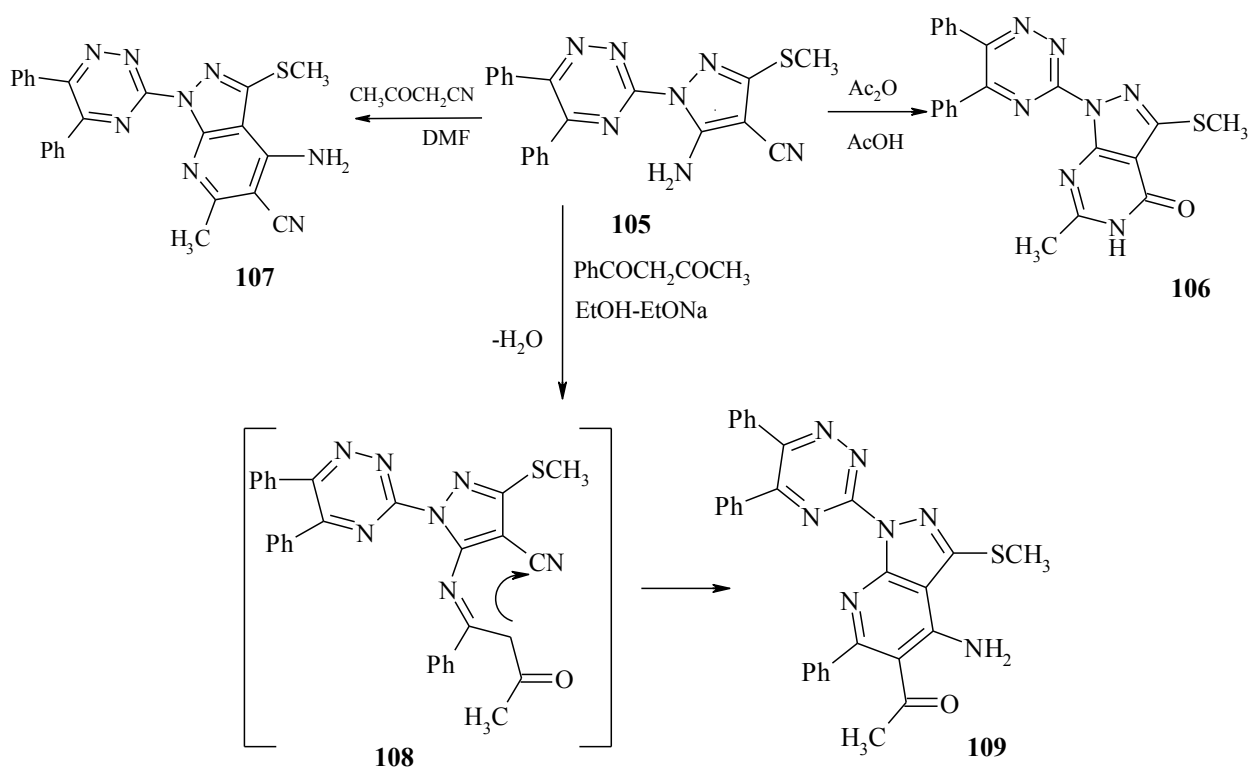
дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он **103** через перегруппировку Димрота, и окисляется до **104** [37]. И, наконец, происходит нуклеофильное присоединение с выделением молекулы воды до образования конечного продукта **100**.



В работе [38] были успешно синтезированы новые пиразоло[3,4-*d*]пиримидины и пиразоло[3,4-*b*]пиримидины, конденсированные с азотсодержащими гетероциклами, содержащие 5,6-дифенил-1,2,4-триазиновый фрагмент.

При кипячении 5-амино-1-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)-3-(метилтио)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **105** в уксусном ангидриде в присутствии уксусной кислоты получен пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он **106**. При

взаимодействии аминопиразола **105** с цианоацетоном в абсолютном ДМФА выделено производное пиразоло[3,4-*b*] пиридина **107**. Образование замещенного пиразоло[3,4-*b*]пиридина **109** происходит в результате взаимодействия аминопиразола **105** с бензоацетоном в основной среде. При конденсации бензоильной группы бензоацетона и аминогруппы пиразола формируется промежуточный арилидин **108**, который циклизуется до **109** через присоединение активной CH_2CO -группы к нитрильной группе.

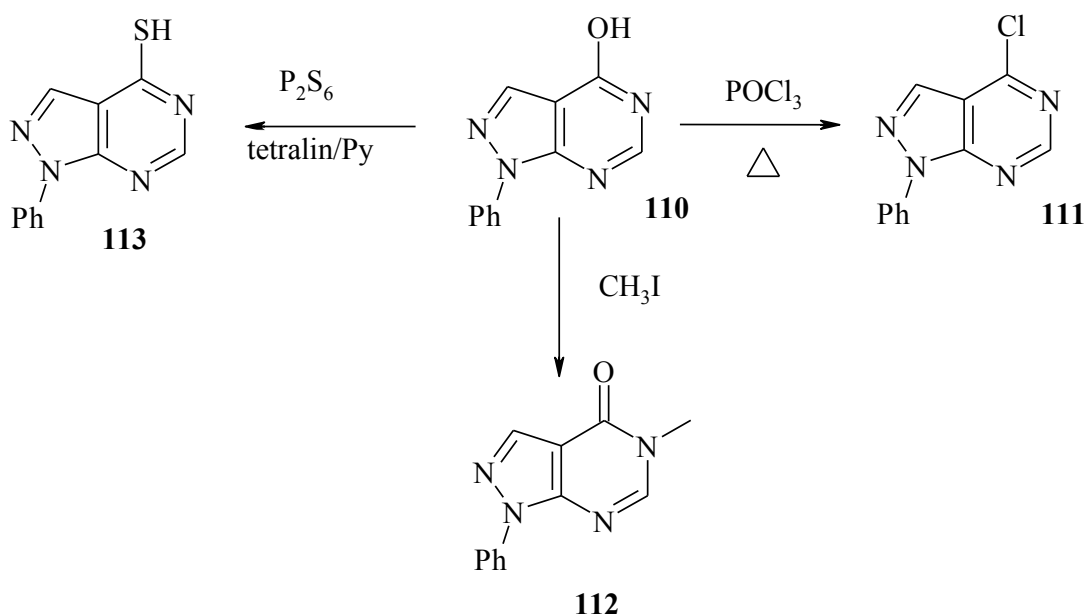


1.3. Превращения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов

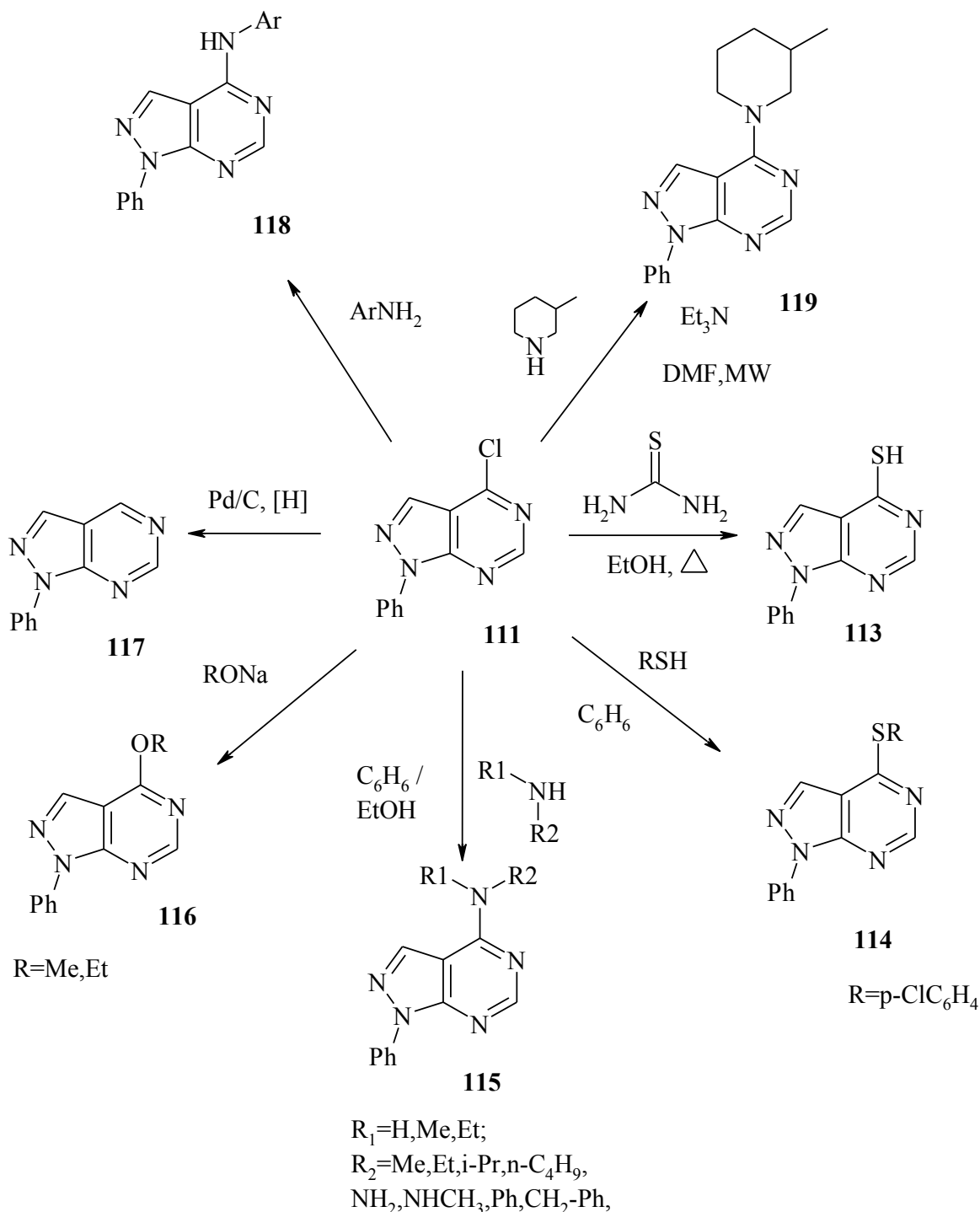
1.3.1. Реакции без циклизации

Пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновый цикл является ароматической системой, для которой характерны реакции замещения и модификации имеющихся функциональных групп, которые протекают без существенных изменений в гетероциклическом скелете.

В результате замещения гидроксильной группы пиразолопиримидина **110** на атом хлора под действием оксихлорида фосфора происходит образование соответствующего хлорпроизводного пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **111** [20,23,24,33]. Также гидроксигруппа может замещаться на меркаптогруппу в результате взаимодействия с пентасульфидом фосфора при использовании в качестве растворителя тетралина или пиридина с выделением 1-фенил-4-меркаптопиразоло[3,4-*d*]пиримидина **113**. Метилирование 1-фенил-4-гидроксипиразоло[3,4-*d*]пиримидина **110** происходит по атому азота в 5 положении и дает пиразоло[3,4-*d*]пиримидинон **112** [20].

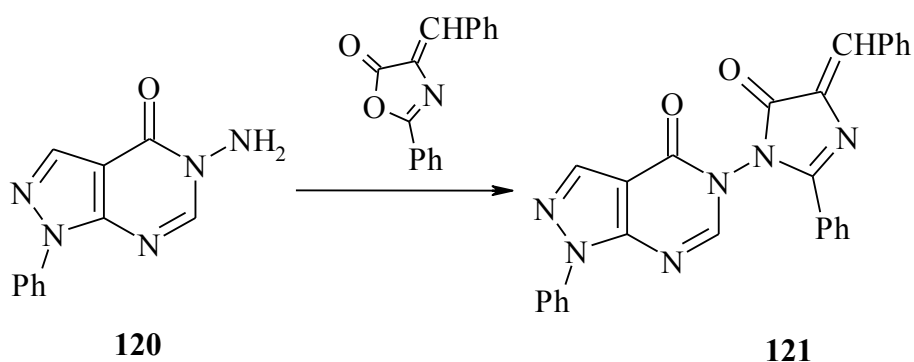


Существуют различные способы замещения атома хлора в 4 положении пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **111**. При нагревании в этаноле **111** с тиомочевинной происходит замещение на меркапто-группу с образованием соединения **113**. Также аналогичная реакция протекает в результате взаимодействия **111** и *p*-хлортиофенола с образованием пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **114**.



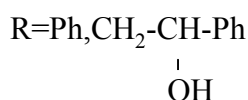
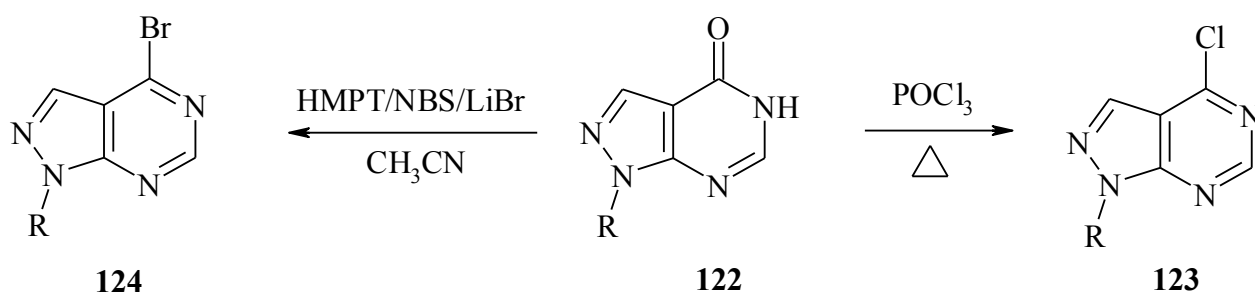
Авторами были синтезированы многочисленные *N*-замещенные производные пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **115** реакцией **111** с различными первичными и вторичными аминами при нагревании в спиртовом растворе или бензоле. Замещение атома хлора в 4 положении пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **111** на алкокси-группу с образованием 4-алкокси-производных **116** может происходить при взаимодействии с алкоголятом натрия. 1-фенилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин **117** получен путем каталитического дегалогенирования **111** с использованием катализатора «палладий-на-угле» [20]. В литературе имеется несколько способов получения аминопроизводных **118** в зависимости от условий реакции. В работе [33] описано получение продукта **118** из пиразолопиримидина **111** в результате реакции с ароматическими аминами в условиях микроволнового инициирования. Авторы [24] проводили такую реакцию в спиртовом растворе при нагревании в течение 1,5 часов. В работе [23] выбраны другие условия, согласно которым пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **111** взаимодействовал с 3-метилпиперидином в ДМФА в присутствии триэтиламина при микроволновом инициировании, образуя продукт **119** с выходом 84%.

Авторы работы [34] взаимодействием пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **120** с производным оксазолон в абсолютном пиридине ввели имидазолоновый заместитель в 5 положение пиримидинового цикла с выделением производного **121**.

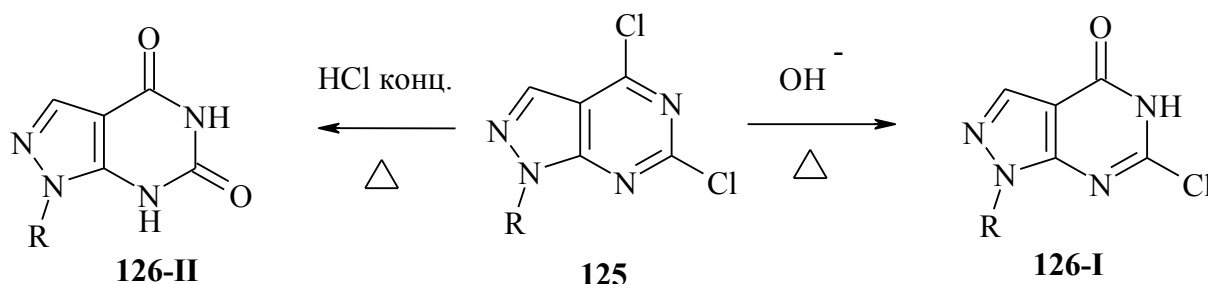


В литературе [21,39,40] описана известная реакция пиразолопиримидона **122** с оксихлоридом фосфора, в результате происходит замещение атома

кислорода карбонильной группы на атом хлора с образованием 4-хлор-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **123**. Также авторы [21] замещали карбонильную группу на атом галогена после обработки пиразолопиримидина **122** смесью триамида гексаметилфосфорной кислоты и *N*-бромсукцинимид в ацетонитриле при $t = -20^\circ\text{C}$ с последующим добавлением LiBr. Таким образом был синтезирован 4-бromo-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **124** с выходом 44%.

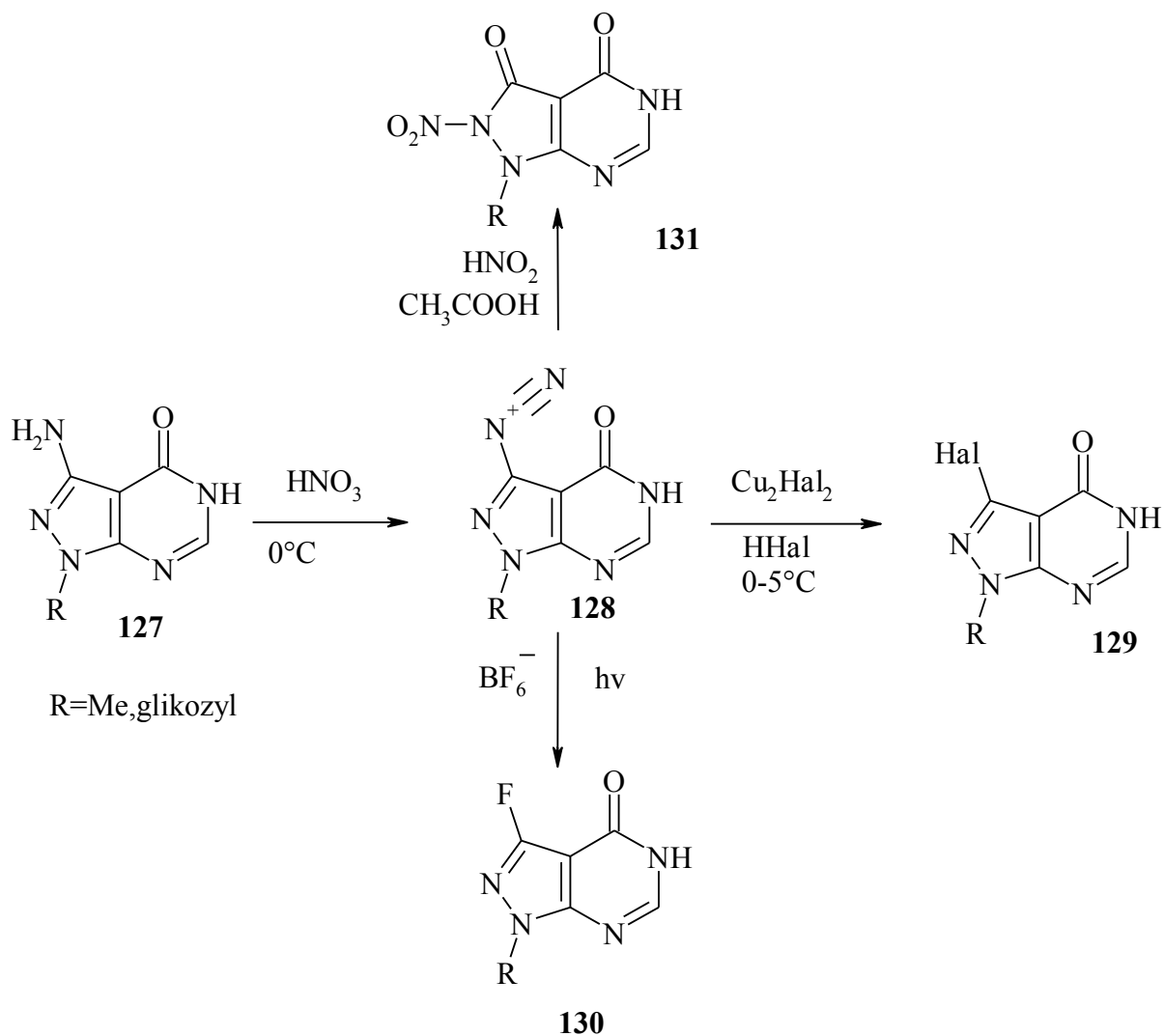


Гидролиз 4,6-дихлоропиразолопиримидинов **125** в избытке водного раствора щелочи проходит по положению 4 и дает монохлорпроизводные **126-I** с выходами, близкими к 90% [19]. При проведении кислотного гидролиза нагреванием в концентрированной соляной кислоте реакция протекает сразу по двум атомам хлора с образованием производных **126-II**.

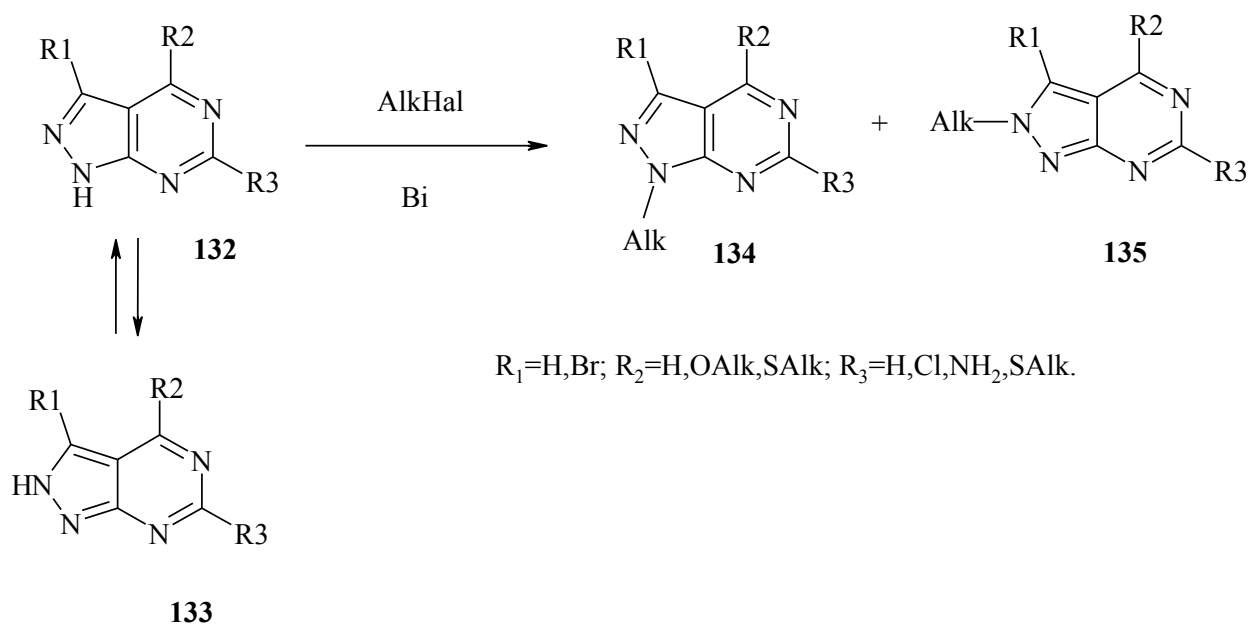


Атомы галогенов можно вводить в положение 3 пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов также замещением аминогруппы в соединениях **127** реакцией Зандмейера и Шимана. Таким образом авторами работы [19] были синтезированы

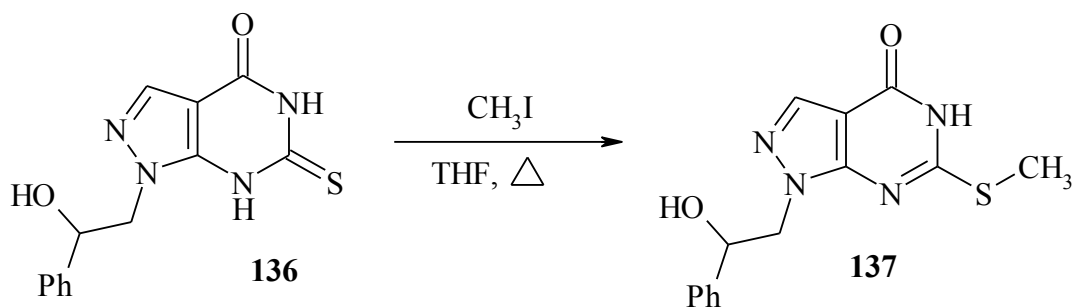
3-галогензамещенные пиразоло[3,4-*d*]пиримидины **129** и **130**. Обработка диазониевой соли **128** избытком азотистой кислоты в отсутствие галогенид-анионов приводит к образованию 2-нитрозо-пиразолонопиримидинов **131**.



В случае 1(2)*H*-пиразол[3,4-*d*]пиримидинов **132** и **133**, для которых типична прототропная таутомерия, алкилирование, как правило, приводит к получению изомерных продуктов **134** и **135** в соотношении 1:1. Отмечено, что проведение процесса в присутствии сильных оснований (гидроксиды щелочных металлов) позволяло направить процесс в сторону образования единственных продуктов **134**, выходы которых не превышают 50% [19].



Алкилирование пиразол[3,4-*d*]пиримидинтиона **136** метил-йодидом в ТГФ происходит селективно по атому серы и дает 6-метилтиопроизводное **137** [39].



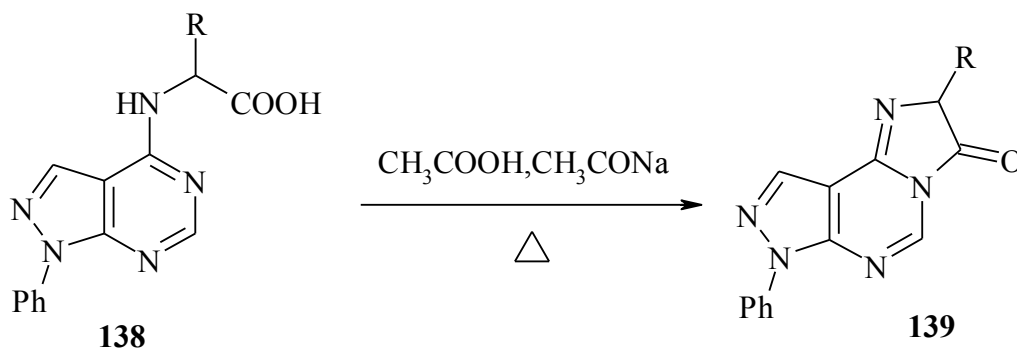
1.3.2. Реакции циклизации

Из всех теоретически возможных способов образования нового ядра в пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновой системе в настоящее время в литературе описаны

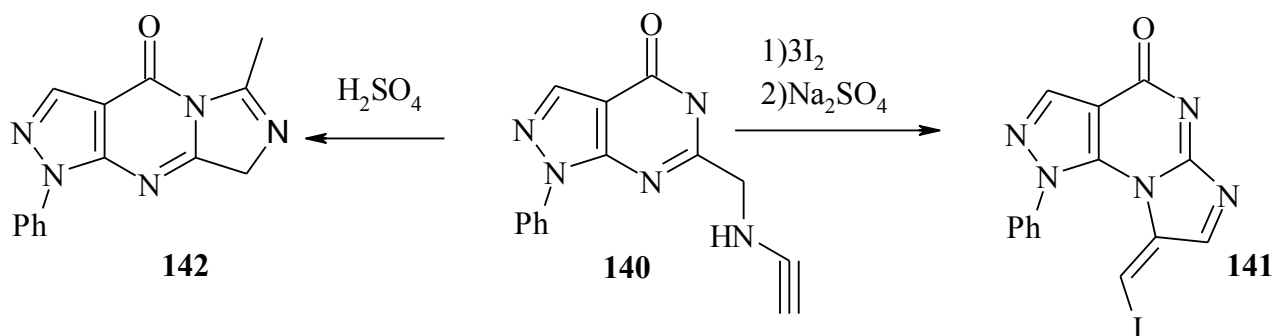
методы синтеза соединений, в которых новое гетероциклическое ядро включает в себя атомы N²-C³, C³-C^{3a}-C⁴, C⁴-N⁵, N⁵-C⁶ и C⁶-N⁷.

В литературе описаны методы образования имидазольного цикла в имеющейся пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновой системе по граням C4-N5, N5-C6 и C6-N7. В подавляющем большинстве случаев образование цикла происходит за счет внутримолекулярной конденсации, хотя известны примеры использования и реакций электрофильной циклизации.

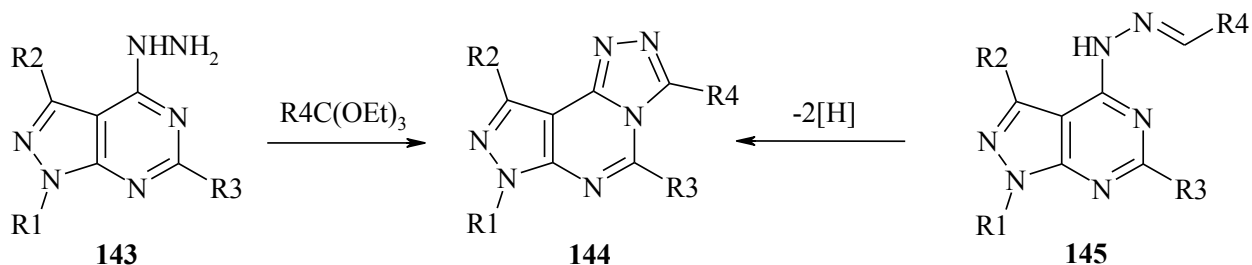
Циклоконденсация пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **138**, функционализованных по положению 4 α-аминокарбоновыми кислотами, является удобным способом образования имидазолинонового цикла по грани f пиримидинового ядра **139** [41, 42].



Авторами работы [43] была проведена реакция йодоциклизации 6-пропаргиламинозамещенного субстрата **140**, которая приводит к образованию продукта **141**. При обработке концентрированной серной кислотой пиразол[3,4-*d*]пиримидина **140** был получен 1,8-дигидро-4*H*-имидазо[1,2-*a*]пиразол[3,4-*d*]пиримидин-4-он **142** линейного строения.

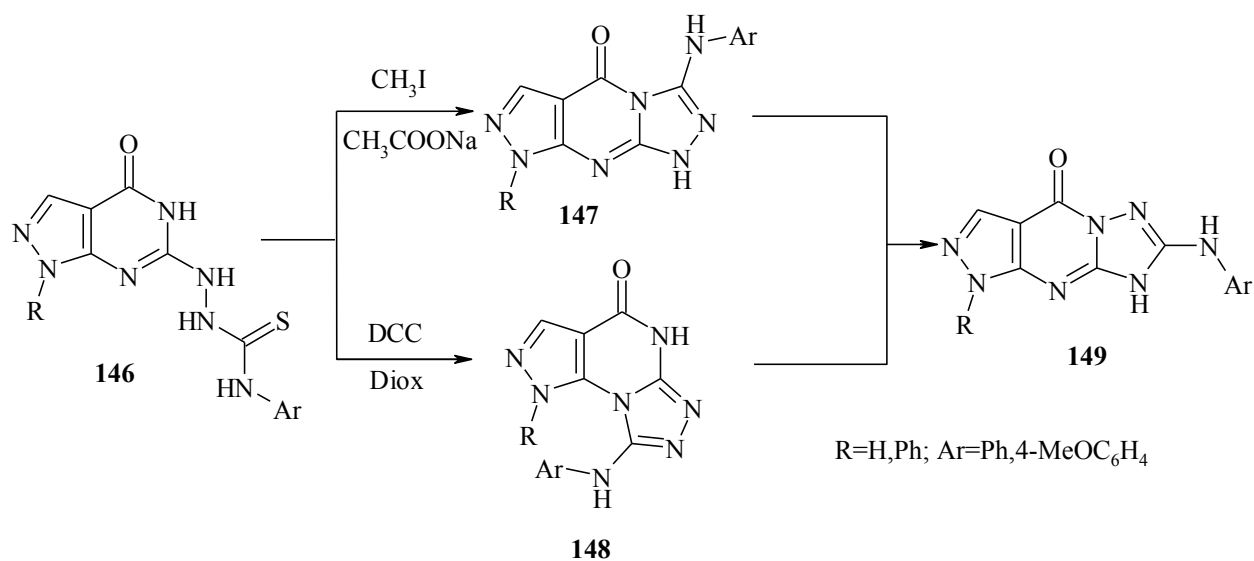


Циклизация **143** под действием ортоэфиров при невысоких температурах или в отсутствие кислот или оснований может происходить без перегруппировки Димрота и приводит к образованию трициклических соединений **144** с высокими выходами [40,44]. Аналогичная реакция характерна также для 3- [5] и 6-гидразин-замещенных-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов [45]. Соединения **144** были также синтезированы действием на основания Шиффа **145** окислителей или дегидрирующих агентов [46,47].



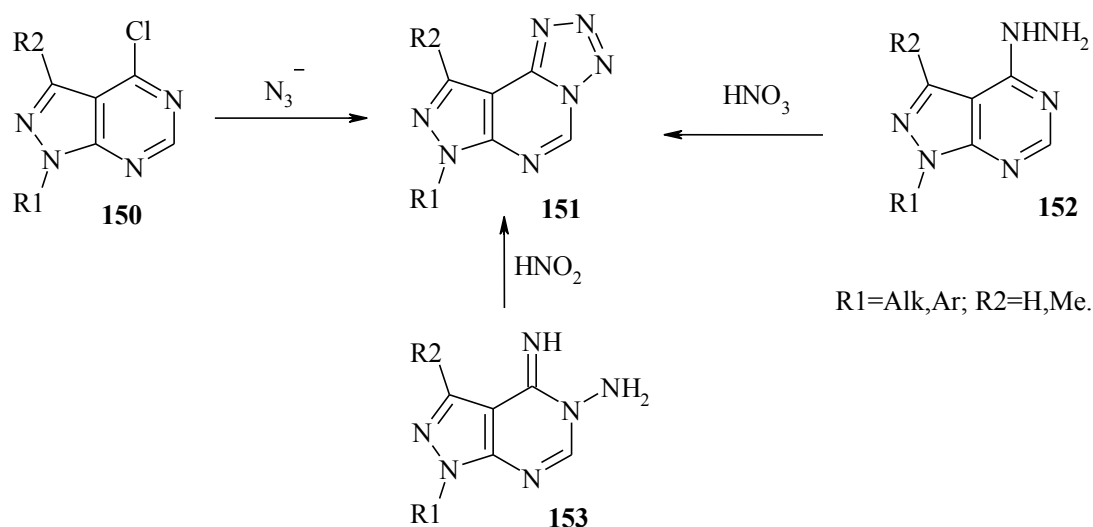
$\text{R}_1, \text{R}_4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{R}_2 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}_3 = \text{H}, \text{Me}, \text{OH}$.

Авторами работы [48] была успешно изучена внутримолекулярная циклизация тиосемикарбазидов **146**, в результате которой были синтезированы как линейные, так и ангулярные пиразолотриазолопиримидины. Найдено, что действие на субстрат **146** иодистым метилом в присутствии ацетата натрия приводит к образованию 1,8-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-онов **147** линейного строения с выходами 77-98%.

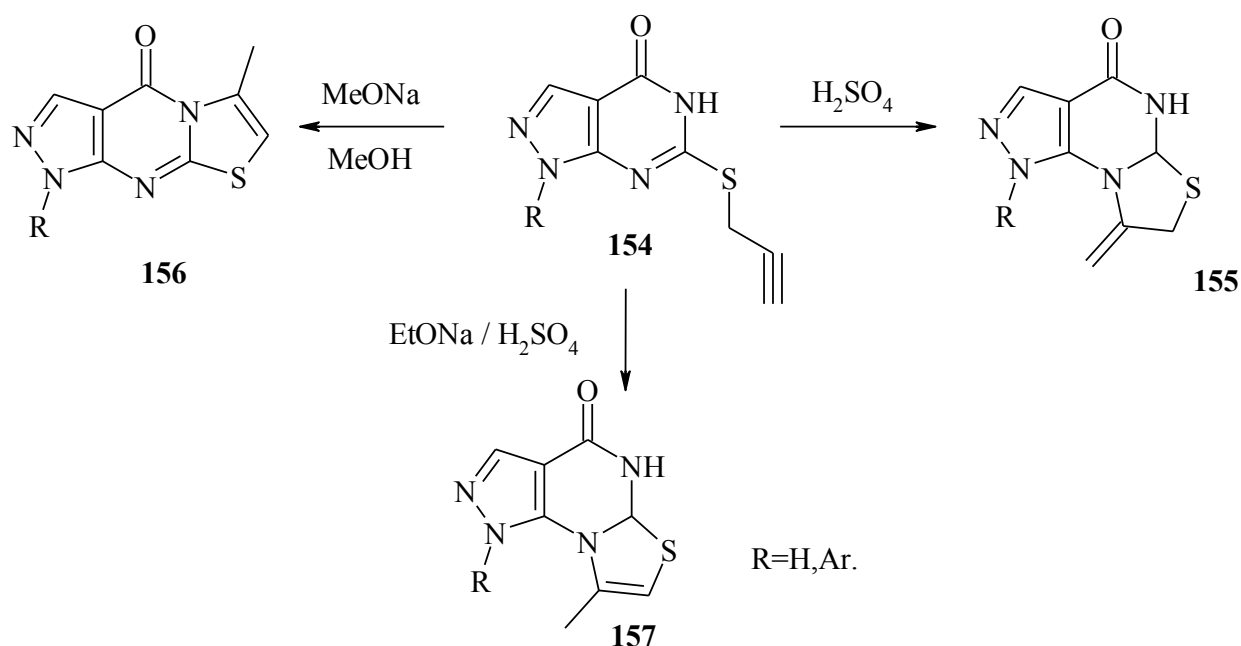


При использовании дициклогексилкарбодиимида (DCC) авторами получена смесь линейного **147** (15-40%) и ангулярного **148** (37-60%) продуктов. Стоит отметить, что как линейные, так и ангулярные системы при нагревании выше температуры плавления претерпевают перегруппировку Димрота с образованием 1,8-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-4-онов **149**.

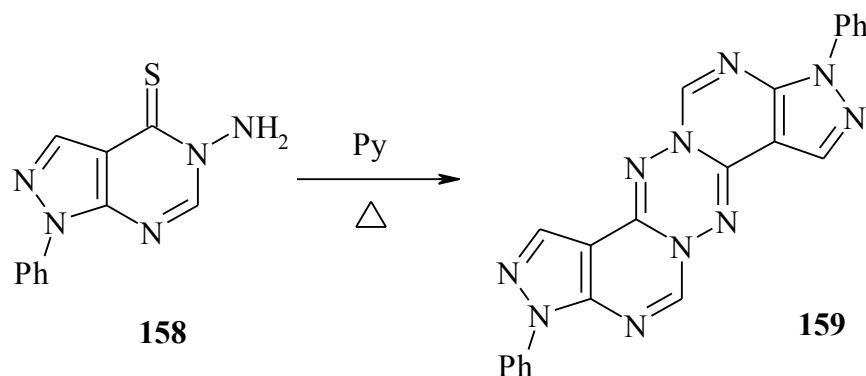
Сообщается [44], что образование тетразольного ядра **151** в пиразолопиримидиновых системах легко осуществляется при действии на 4-хлорпроизводное **150** азид-аниона или взаимодействием субстратов **152** и **153** с азотистой кислотой.



Циклизация 6-пропаргилтиопиразолопиримидинив **154** в зависимости от природы заместителей и циклизующего агента приводит к образованию ангулярных **155**, **157** или линейного **156** соединений [49].

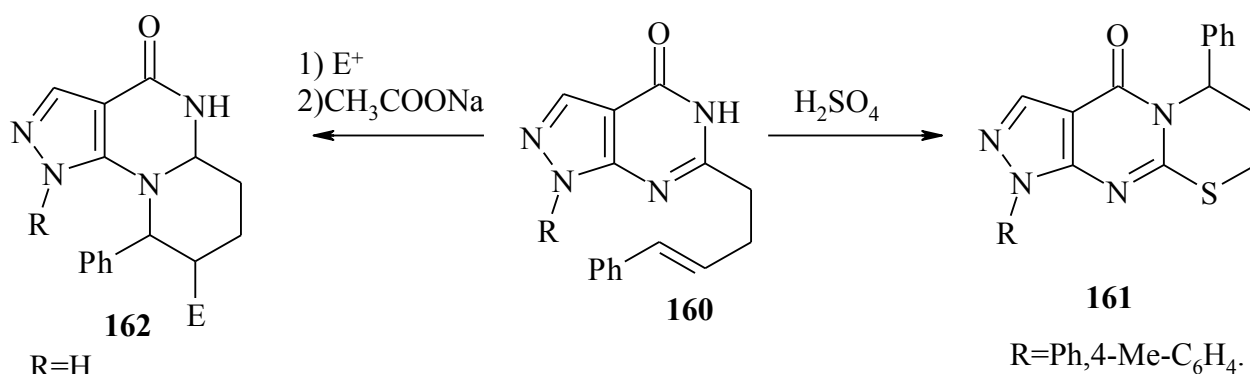


Примером образования тетразинового цикла **159** в пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновой системе является димеризация 5-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-тиона **158** при нагревании в пиридине [34].

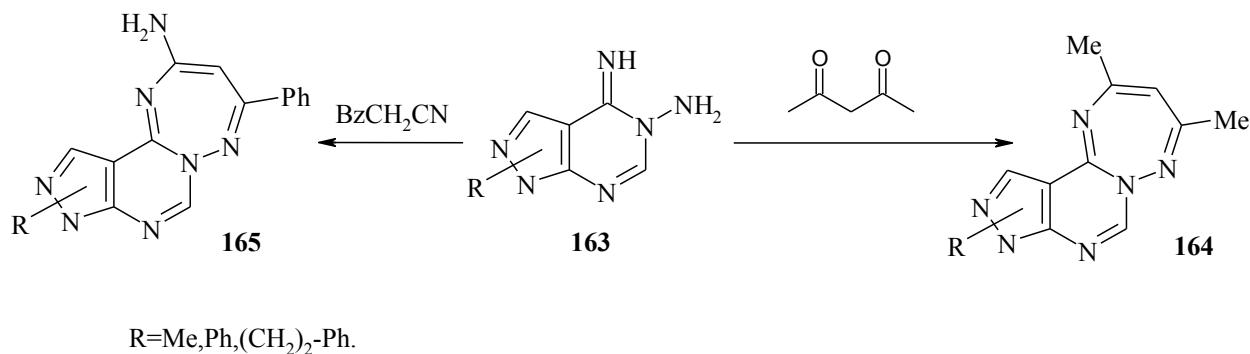


Линейные пиразолопиримидотиазины **161** были получены циклизацией 6-цинамилтиопиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **160** в присутствии концентрированной серной кислоты. При использовании йода или арилсульфенилхлоридов в качестве

электрофильных реагентов меняется региоселективность процесса, что приводит к формированию 8,9-дигидро-7*H*-пиразоло[4',3':5,6]пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-4(1*H*)-онов **162** с выходами 65-75% [49].



В работе [50] показано, что взаимодействие 4-имино-5-аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **163** с производными β -дикарбонильных соединений или β -кетонитрилов приводит к формированию редких семичленных триазепиновых циклов **164** и **165**, соответственно, по грани C4-N5.



I.4. Практическая значимость пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов

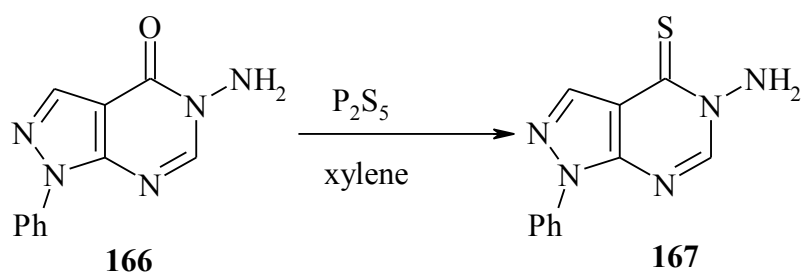
Пиразоло[3,4-*d*]пиримидины и их производные постоянно находятся в поле зрения химиков-синтетиков и фармацевтов. Среди производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидина найдены соединения, которые являются антагонистами аденозиновых рецепторов, а также проявляют антибактериальное действие [51,52]. Не менее важными в биологическом значении являются полициклические системы с пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновым фрагментом, среди которых выявлены эффективные блокаторы кальциевых каналов и соединения с высоким противовоспалительным действием [53-55].

Пиразоло[3,4-*d*]пиримидины являются изомерными аналогами пуринов, так как нет большого отличия в базовой структуре пиразолопиримидинов, в которых кольцо пиразола замещает имидазольное кольцо пуринов, поэтому имеют большое химическое и фармакологическое значение [56,57].

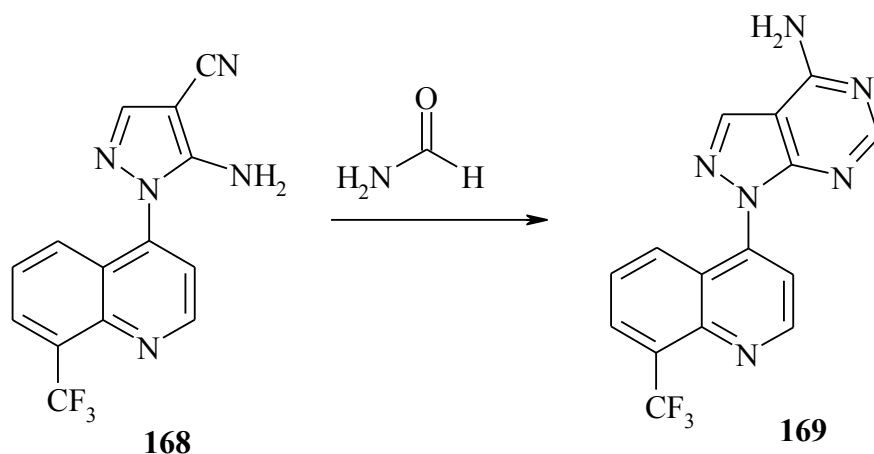
В литературе описаны многочисленные методы синтеза замещенных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, которые обладают противоопухолевой активностью [58-61]. Несмотря на многообещающее будущее, эти молекулы показали плохую растворимость в воде. Эта проблема может служить угрозой дальнейшего развития пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов в качестве клинических кандидатов в лекарственные препараты. Но несмотря на это с целью улучшения их растворимости и фармакокинетических свойств, ученые [62] разработали липосомные наночастицы для некоторых отобранных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Наиболее перспективной оказалась наносистема LP-2, которая и была выбрана для проведения дальнейших исследований: конфокальной микроскопии, стабильности и высвобождения лекарственного средства в физиологических условиях и биологического распределения. В целом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что инкапсуляция

пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов в липосомы представляет собой эффективный метод для преодоления плохой растворимости данных веществ в воде.

Производные пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов были зарегистрированы [34] в качестве ингибиторов циклин зависимой киназы, ингибиторов тирозинкиназы, мощных ингибиторов ксантиноксидазы. В результате замещения атома кислорода на атом серы в положении 4 5-аминопроизводного пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **166** путем обработки пентасульфидом фосфора в ксилене образуется монотиопроизводное **167**, которое обладает защитным действием от радиоактивного излучения.

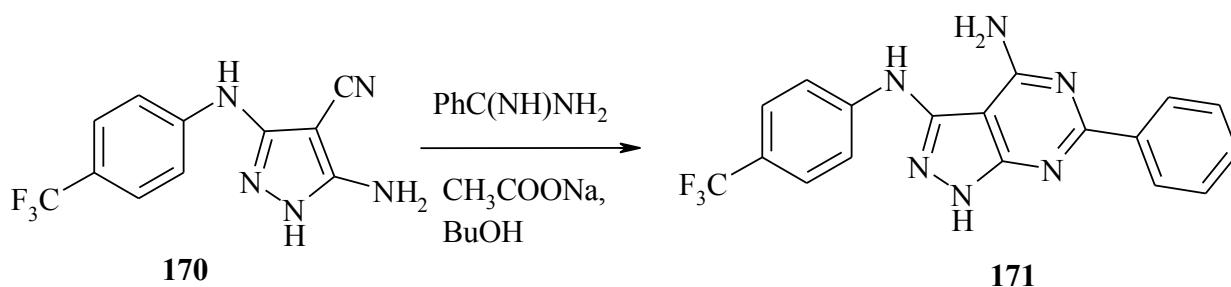


Известно, что пиразолопиримидины и конденсированные гетероциклы на их основе обладают такими фармакологическими свойствами, как противотуберкулезная активность, являются антидепрессантами ЦНС, нейролептиками [6]. Также авторы указывают, что пиразолопиримидины обладают антипролиферативным, противовирусным, противогрибковым, противоопухолевым и противовоспалительным действием, демонстрируют такую активность, как ингибирование фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), ингибирование роста грамположительных бактерий (R+). В данной работе был синтезирован пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **169**, который демонстрирует очень хорошую противогрибковую активность, в результате взаимодействия 5-аминопиазола **168** с формамидом.



Кроме того, учеными было найдено, что замена атома водорода в первом положении пиразольного ядра пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновой системы другими биоактивными фрагментами показывает хорошие фармакологические свойства. Так же полученные в результате таких реакций соединения обладают значительным сосудорасширяющим, фунгицидным, гербицидным действием [31].

В работе [63] приведены данные о том, что пиразолопиримидины представляют собой новый класс соединений, влияющих на капсиды клинически важных риновирусов и энтеровирусов. Следует отметить, что 3-(4-трифторметилфенил)амино-6-фенилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин **171** угнетает риновирусы и энтеровирусы широкого спектра действия, помогает преодолеть повторное сопротивление известных ингибиторов капсидов вирусов, и не влияет на соответствующие цитохромные изоформы. Благоприятные фармакокинетический, токсикологический и фармакодинамический профили эффективности и безопасности **171** при исследовании на мышах делают его весьма перспективным кандидатом в противовирусный препарат.



В заключение следует отметить, что способы получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов связаны в основном с циклоконденсацией соответствующе функционализированных пиримидинов или пиразолов с разными электрофилами и нуклеофилами. Тем не менее, большинство из этих реакций имеют значительные недостатки, такие как длительное время, низкие выходы продуктов, жесткие условия реакции и использование дорогих катализаторов и реагентов.

Таким образом, развитие простых, эффективных и продуктивных методов с использованием новых катализаторов для синтеза производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов по-прежнему является весьма актуальным и перспективным.

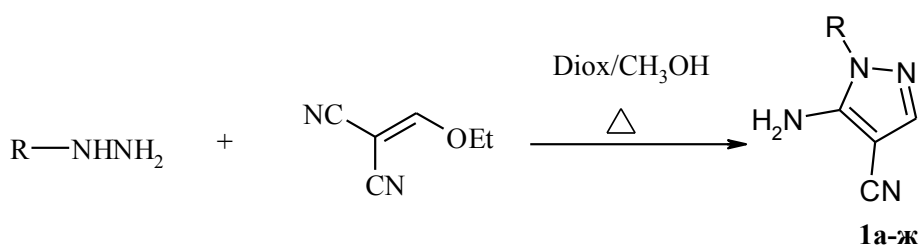
ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ литературного обзора в области способов синтеза и изучения свойств производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов сводится к тому, что данные гетероциклические системы достаточно обширно изучены, но и в настоящее время не перестают привлекать внимание зарубежных и отечественных исследователей. Это, в первую очередь, связано с большой практической значимостью данных соединений. Установлена аналогия структуры пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов с пуринами, обладающими потенциальной противоопухолевой активностью. Также существует большое количество красителей, содержащих в молекуле пиразольный цикл, которые создаются в промышленном масштабе. Кроме этого, огромное количество веществ со структурой, содержащей пиразоло[3,4-*d*]пиримидиновый фрагмент, имеют значительный фармакологический потенциал в качестве противовирусных, антимикробных, кокцидиостатических, гербицидных, противолейкимических, туберкулостатических, радиозащитных средств. Несмотря на колоссальный объем научного материала в области синтеза пиразолопиримидиновых систем, достаточно важные вопросы, такие как выбор правильных условий реакций гетероциклизации, новые методы функционализации, селективность, вероятные маршруты превращений, представлены в литературе недостаточно. Несомненно, развитие оперативных, экономичных, и одновременно простых методов синтеза производных пиразолопиримидинов, имеющих интересные биологические свойства, на сегодняшний день является весьма актуальным.

II.1. Синтез исходных производных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов

Для синтеза 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов-4-карбонитрилов использовались и усовершенствовались известные литературные методики. В качестве исходных реагентов использовались коммерчески доступные замещенные фенилгидразины и этоксиметиленмалононитрил, в качестве растворителя - абсолютный диоксан и метанол (схема 1). Очистку выделенных орто-аминонитрилов **1а-ж** осуществляли перекристаллизацией из изопропилового спирта. По температуре плавления и данным ТСХ синтезированные 5-амино-1-арил-пиразолы **1а-ж** идентичны описанным в литературе [64-67], представляют собой кристаллические вещества от светло-бежевого до коричневого цвета.

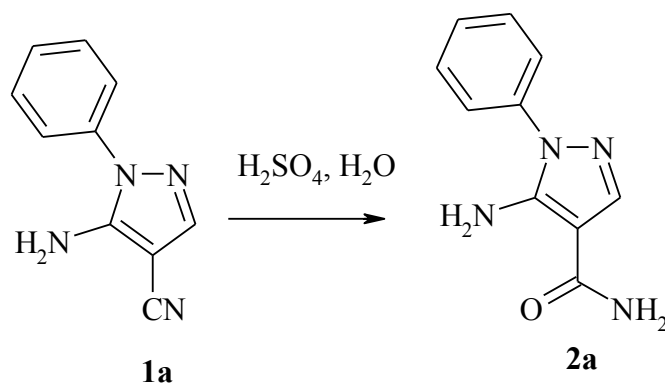
Схема 1.



R= Ph (а), 4-CH₃O-C₆H₄ (б), 4-F-C₆H₄ (в), 4-Cl-C₆H₄ (г), 3-F-C₆H₄ (д), 4-CH₃C₆H₄ (е), 3,4-CH₃C₆H₃ (ж)

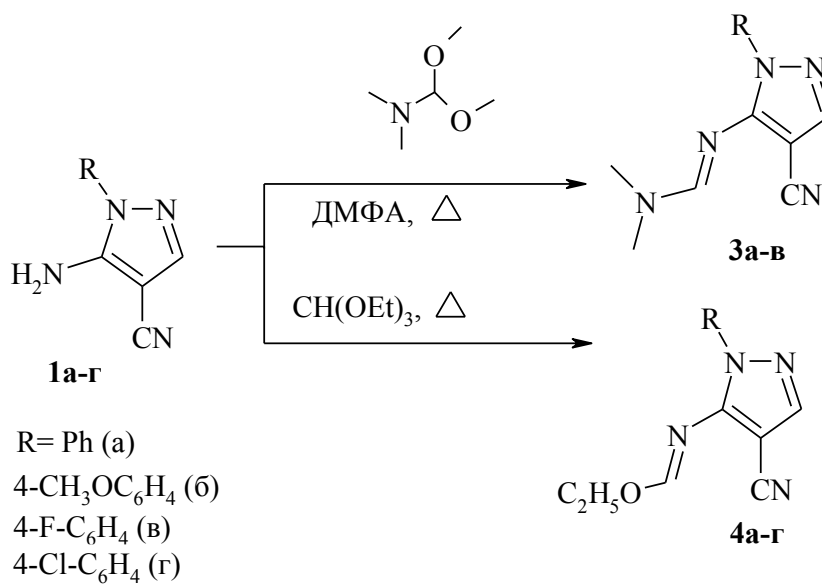
Амид 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбоновой кислоты **2а** синтезировали кислотным гидролизом орто-аминонитрила **1а** по методике [64] (схема 2), продукт представляет собой светло-коричневое кристаллическое вещество с T_{пл.эксп.}=170-172°C (T_{пл.лит.}=172°C).

Схема 2.



Для получения N' -(4-циано-2-арил-2*H*-пиразол-3-ил)- N,N -диметилформамидинов **3а-в** проводили реакцию аминопиразолов **1а-в** с N,N -диметилацеталем диметилформаида при кипячении в ДМФА [68]. Взаимодействием аминопиразолов **1а-г** с триэтилортоформиатом при кипячении с водоотнимающим реагентом выделены синтетические аналоги N' -(4-циано-2-арил-2*H*-пиразол-3-ил)- N,N -диметилформаидинов — этоксиметиленаминопроизводные **4а-г** [69].

Схема 3.



Характеристики и выходы полученных производных 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолов представлены в таблице 1. Все структуры доказаны методом ЯМР¹H спектроскопии (таблица 2).

Таблица 1. Характеристики соединений **1а-д, 2а, 3а,в,г, 4а,в,г,д.**

Соединение	Брутто-формула	M _r	T _{пл} , °C	Найдено/вычислено, %			Выход, %
				C	H	N	
1а	C ₁₀ H ₈ N ₄	184,20	138-140	<u>65.21</u>	<u>4.38</u>	<u>30.41</u>	93
				65.13	4.30	30.37	
1б	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O	214,23	145-146	<u>61.67</u>	<u>4.71</u>	<u>26.15</u>	65
				61.61	4.65	26.11	
1в	C ₁₀ H ₇ FN ₄	202,19	175-177	<u>59.40</u>	<u>3.49</u>	<u>27.71</u>	97
				59.32	3.41	27.62	
1г	C ₁₀ H ₇ ClN ₄	218,65	165-167	<u>54,39</u>	<u>3,23</u>	<u>25,62</u>	78
				54,30	3,18	25,54	
1д	C ₁₀ H ₇ FN ₄	202,19	142-144	<u>59.40</u>	<u>3.49</u>	<u>27.71</u>	74
				59.34	3.40	27.66	
1е	C ₁₁ H ₁₀ N ₄	198,23	156-158	<u>66.65</u>	<u>5.08</u>	<u>28.26</u>	65
				66.53	5.12	28.14	
1ж	C ₁₂ H ₁₂ N ₄	212,26	133-135	<u>67.91</u>	<u>5.70</u>	<u>26.40</u>	68
				67.91	5.70	26.40	
2а	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	202,22	170-172	<u>59,40</u>	<u>4,98</u>	<u>27,71</u>	85
				59,34	4,92	27,64	
3а	C ₁₃ H ₁₃ N ₅	239,28	94-95	<u>65,26</u>	<u>5,48</u>	<u>29,27</u>	90
				65,20	5,41	29,22	
3б	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O	269,31	84-86	<u>62,44</u>	<u>5,61</u>	<u>26,00</u>	81
				62,38	5,56	25,93	

3в	$C_{13}H_{12}FN_5$	257,27	89-91	<u>60,69</u>	<u>4,70</u>	<u>27,22</u>	79
				60,61	4,63	27,17	
4а	$C_{13}H_{12}N_4O$	240,27	54-56	<u>64,99</u>	<u>5,03</u>	<u>23,32</u>	72
				64,72	4,98	23,24	
4б	$C_{14}H_{14}N_4O_2$	270,29	68-70	<u>62,21</u>	<u>5,22</u>	<u>20,73</u>	68
				62,18	5,15	20,64	
4в	$C_{13}H_{11}FN_4O$	258,26	63-65	<u>60,46</u>	<u>4,29</u>	<u>21,69</u>	69
				60,35	4,16	21,58	
4г	$C_{13}H_{12}ClN_4O$	275,72	58-61	<u>56,63</u>	<u>4,39</u>	<u>20,32</u>	73
				56,58	4,27	20,27	

Таблица 2. Данные ЯМР 1H -спектроскопии соединений **1а-г**, **2а**, **3б**, **4а,г**.

Соединение	Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц)
1а	4,72(с,2H); 7,45-7,54 (м,5H); 7,63 (с,1H)
1б	3,70(с,3H,CH ₃ O); 6,51(с,2H,NH ₂);7,11-7,43 (м,4H,C ₆ H ₄);7,17(с,1H,CH(пираз)).
1в	7,41-7,62(м,2H,C ₆ H ₄); 7,91(д,1H,CH(тиаз));8,05(с,2H,C ₆ H ₄);8,12(т,1H,CH(пираз));8,33(с,2H,NH ₂)
1г	6,71 (с,2H,NH ₂); 7,55 (д,2H, CH _{аром}); 7,62 (д,2H,CH _{аром}); 7,83 (с,1H,CH _{пираз})
2а	2,57 (с, 2H, NH ₂ амин.); 6,21 (с, 2H, NH ₂ амид.); 7,23-7,64 (м, 5H,C ₆ H ₅)
3б	2,94 (с,3H,N-CH ₃); 3,09 (с,3H, N-CH ₃); 3,79 (с,1H,OCH ₃); 7,00-7,60 (м,4H,4-CH-Ar); 7,93 (с,1H,N-CH=N); 8,23 (с,1H,CH-Het)
4а	1,37 (т,3H,CH ₃); 4,45 (к,2H,CH ₂); 7,47-7,63 (м,5H,Ar=H); 7,83 (с,1H, пиразол-Н); 8,39 (с,1H,HC=N)
4г	1,31 (т,3H,CH ₃); 4,32 (к,2H,CH ₂); 7,63 (д,2H,CH _{аром}); 7,77 (д,2H,CH _{аром}) 8,39 (с,1H,HC=N); 8,53 (с,1H,пиразол.)

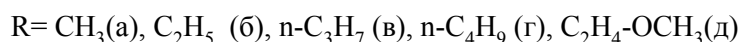
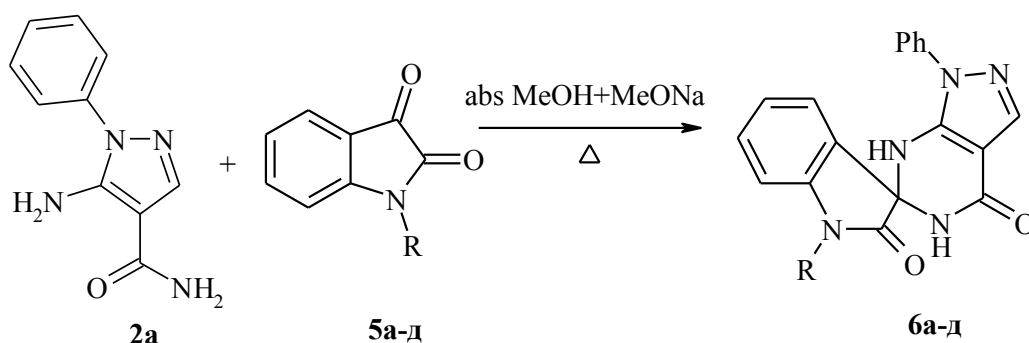
II.2. Взаимодействие производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразола с *N*-замещенными изатинами и их гетероциклическими аналогами

Один из наиболее оптимальных подходов к синтезу производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, основанный на циклоконденсации замещенных 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксамидов с производными карбоновых кислот [64,70] или с альдегидами [71,72], разработан достаточно давно. Несмотря на это сведения о взаимодействии 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксамидов с кетонами и гетероциклическими карбонильными соединениями до сих пор отсутствуют. В то же время известно, что антраниламид вступает в подобную циклоконденсацию с образованием замещенных во втором положении 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов не только с альдегидами [73], но и с кетонами [74,75] и гетероциклическими карбонильными соединениями [76], в частности с изатином [73,77,78]. В последнем случае продукт представляет собой спирогетероцикл, в котором сочленены фрагменты 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она и 2-оксиндола. Следует отметить, что большую ценность представляют структурные аналоги оксиндольных алкалоидов, в которых индолиноновый фрагмент спиросочленен с другими гетероциклами [79]. Подобные соединения широко распространены не только среди природных веществ, но и среди лекарственных препаратов [80-82]. В связи с этим актуальна разработка новых подходов к синтезу спирогетероциклов ряда пиразоло[3,4-*d*]пиримидина, в частности взаимодействием производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразола с *N*-замещенными изатинами.

Известно, что наиболее оптимальными условиями для взаимодействия 5-амино-пиразол-4-карбоксамидов с эфирами карбоновых кислот, приводящего к получению пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов, является кипячение реагентов в спиртовой среде в присутствии избытка алкоголята натрия [70]. Поэтому в данной работе реакция 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоксамиды **2a** с *N*-

замещенными изатинами **5а-д** проводилась при кипячении эквимольных количеств реагентов в метаноле в присутствии двукратного мольного избытка метилата натрия. Установлено, что в течение 3-5 ч. протекает циклоконденсация, приводящая к образованию ранее неописанных 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионов **6а-д** (схема 4). При этом важно отметить, что раскрытия пиррольного цикла, возможного для производных спироциклических оксиндолов в основной среде [84], не происходит даже при продолжительном (до 100 ч.) кипячении в этих условиях спиропродуктов **6а-д**.

Схема 4.



Строение спироиндол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **6а-д** доказано с помощью данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **6а-д** наряду с сигналами протонов замещенных оксиндольного и пиразольного фрагментов присутствуют сигналы двух протонов двух NH-групп в виде уширенных синглетов в области 7.6-8.0 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **6а-д** наблюдаются сигналы двух карбонильных атомов углерода в районе 161-173 ppm и характеристичный сигнал атома углерода в спиро-позиции при 72.2-72.6 ppm.

Имеются сведения [84,85] о том, что циклоконденсация различных *o*-аминонитрилов с циклогексаноном, приводящая к образованию спиропиримидинов, легко протекает в спиртовой среде в присутствии алкоголята натрия, процесс протекает через образование соответствующих промежуточных амидов. Нами в подобное взаимодействие с изатинами **5a-d** был вовлечен 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **1a**. Реакцию проводили при кипячении эквимольных количеств реагентов в системе MeOH / MeONa. По данным ТСХ (на примере реакции карбонитрила **1a** с изатином **5a** установлено, что в течение 3 ч происходит полная конверсия исходных веществ, но на хроматограмме присутствуют пятна двух основных продуктов с $R_f = 0.21$ и $R_f = 0.86$, отличающихся от пятна спироиндолпиразоло[3,4-*d*]пиримидина **6a** $R_f = 0.31$.

Причем пятно с $R_f = 0.21$, также как и пятна спироиндолпиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **6a-d**, не окрашено, а пятно с $R_f = 0.86$ – ярко-желтое. При дальнейшем кипячении размеры пятен меняются: через 10 ч в реакционной смеси преобладает окрашенный продукт, который после охлаждения реакционной смеси выпадал в осадок, был выделен и методами ЯМР-спектроскопии и LCMS-анализа охарактеризован как *N*-метил-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилин **7a**. Таким образом, вместо ожидаемых спиропродуктов **6a-г** с выходами достигающими до 75% были получены *N*-*R*-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилины **7a-г** (схема 5).

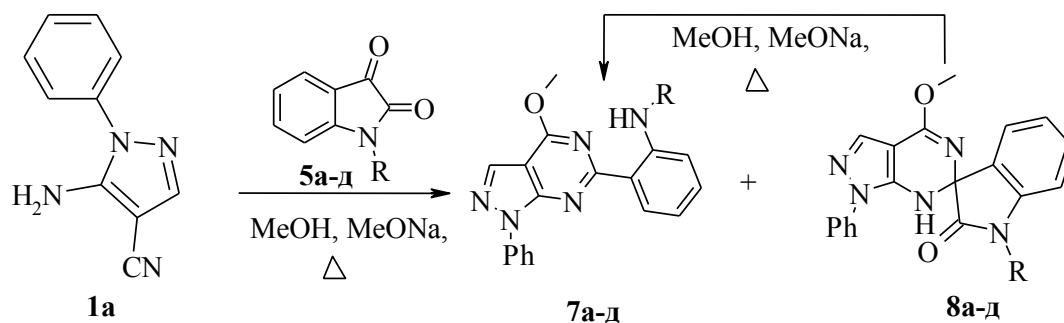
При проведении взаимодействия в более мягких условиях (при комнатной температуре или умеренном нагревании, при меньшей концентрации MeONa) не происходит полной конверсии исходных веществ и промежуточных продуктов в течение 20 ч, а соотношение продуктов существенно не меняется.

Для выделения второго продукта реакции аминокарбонитрила **1a** с изатином **5a** провели хроматографическое разделение реакционной массы после 3 ч кипячения. С помощью колоночной хроматографии из реакционной массы

наряду с анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидином **7a** (выход 37%) был выделен 1-метил-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-он **8a** (выход 38%) (схема 5).

Было установлено, что полученный спироиндолопиразоло[3,4-*d*]пиримидин **8a** при кипячении в течение 6 ч в системе MeOH / MeONa с выходом 78 % превращается в анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидин **7a**.

Схема 5.



Строение полученных продуктов **7a-г** и **8a** определено на основании совокупности данных ЯМР-спектроскопии, LCMS-анализа и ИК-спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7a-г** и **8a,д** присутствуют сигналы метоксигруппы в виде синглета в области 4.2-4.3 м.д. и 3,6 м.д. соответственно, а также сигналы протона вторичной аминогруппы в виде уширенного синглета для спиропродуктов **8a,д** (7.62-7,63 м.д.), квартета (9.00 м.д.) – для анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидина **7a** и триплета (8.7-8.8 или 7.53 м.д.) – для соединений **7б-г**. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **8a**, подобно спектрам спирособъединений **6a-д**, имеются сигналы атома углерода в спиро-позиции при 77.9 ppm и атома углерода карбонильной группы (173.9 ppm), отсутствующие в спектрах анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **7a-г**. В ИК спектрах (KBr) продуктов **6a-д** зафиксированы интенсивные полосы поглощения карбонильной

группы пиримидинового цикла при $\nu_{\max} \sim 1700 \text{ см}^{-1}$, двух NH пиримидинового цикла при $\nu_{\max} \sim 3350$ и 3250 см^{-1} , а также NR пиразольного цикла при $\nu_{\max} \sim 1650 \text{ см}^{-1}$. В ИК спектрах (KBr) пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **7а-г** присутствует интенсивная полоса поглощения группы Ar-NH-Alk при $\nu_{\max} \sim 3300 \text{ см}^{-1}$.

С целью установления маршрута каскадной реакции изатинов **5а-д** и 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1а** был проведен LC-ESI-MS-анализ в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной массы на примере взаимодействия последнего с изатином **5д** через 5 мин и 1 ч после начала реакции (рис.1,2.). Идентификация компонентов в реакционной смеси, отражающихся виде пиков на хроматограмме, проводилась на основе анализа масс-спектров каждого из них [86,87]. В результате анализа полученных данных LCMS установлено, что помимо различных побочных продуктов обнаружены нужные интермедиаты и продукты реакции. Через 5 мин в реакционной смеси присутствует исходные аминонитрил **1а** (здесь и далее: m/z для $[M+H]^+$, вычислено 185.0822 / найдено 185.1973), и изатин **5д** (m/z 206.0812 / 206.1729), а также соединения с m/z 390.4339, 372.4115, 404.4601, 376.4392. При более длительном нагревании (анализ через 1 ч) в реакционной среде исчезают исходный аминопиразол **1а** и изатин **5д**. Как видно на рис.1 и 2, количество спиропродукта **8д** преобладает над количеством **7д**. Это связано с тем, что основное вещество **7д**, обладая низкой растворимостью в метиловом спирте, начинает выпадать в осадок уже через 30 минут кипячения. Через 2 часа кипячения, образовавшийся осадок был отфильтрован и проанализирован. На рисунке 3 приведен масс-спектр конечного продукта реакции **7д** при 14.885 мин ($[M+H]^+=376.3275$ (рис. 3).

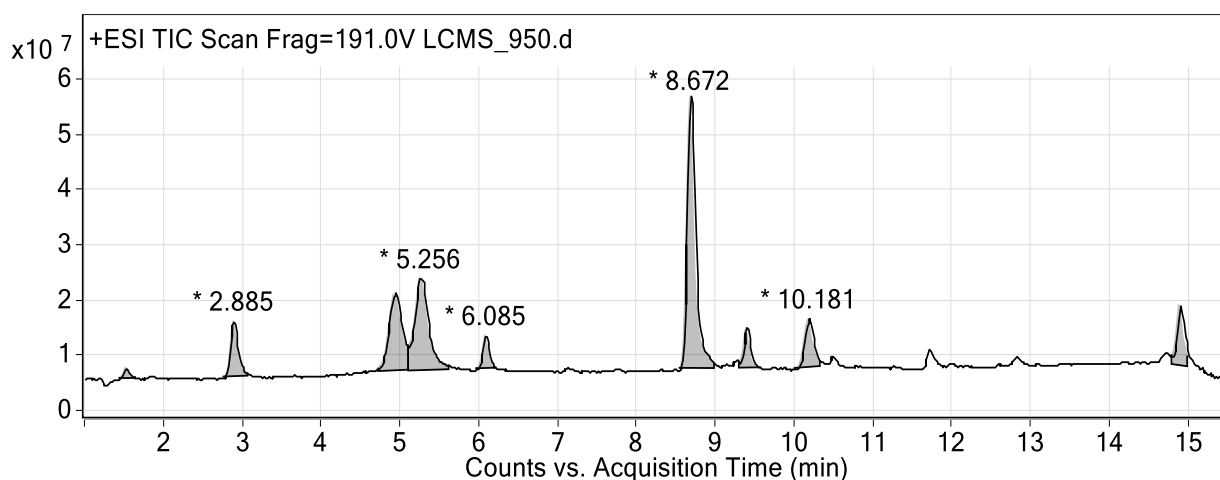


Рис 1. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 5 минут

4.941 мин – аминопиразол **1a** ($[M+H]^+ = 185.2126$).

5.256 мин – изатин **5д** ($[M+H]^+ = 206.0812$).

6.085 мин – интермедиат **Id** ($[M+H]^+ = 390.4339$).

8.672 мин – спиропродукт **8д** ($[M+H]^+ = 404.4601$).

10.181 мин – интермедиат **Ид** ($[M+H]^+ = 372.4115$).

14.874 мин – продукт **7д** ($[M+H]^+ = 376.4392$).

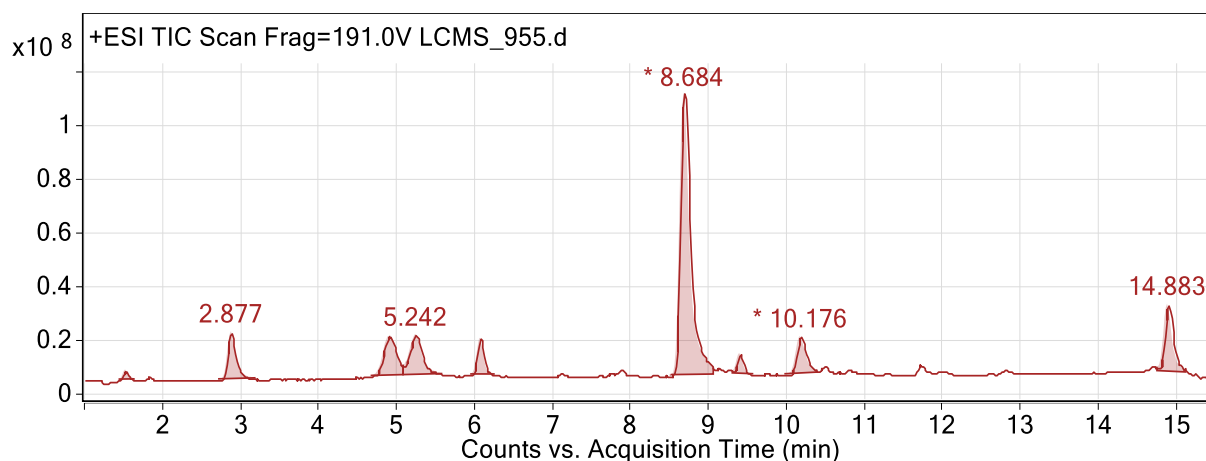


Рис 2. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 60 минут

6.064 мин – интермедиат **Id** ($[M+H]^+ = 390.2915$).

8.684 мин – спиропродукт **8д** ($[M+H]^+ = 404.3149$).

10.176 мин – интермедиат **Ид** ($[M+H]^+ = 372.2823$).

14.883 мин – продукт **7д** ($[M+H]^+ = 376.3275$).

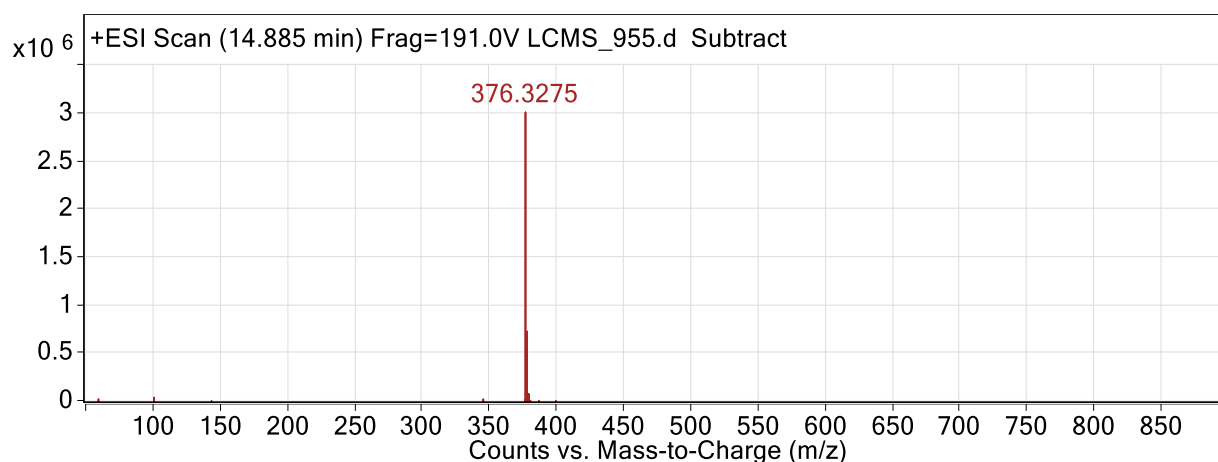
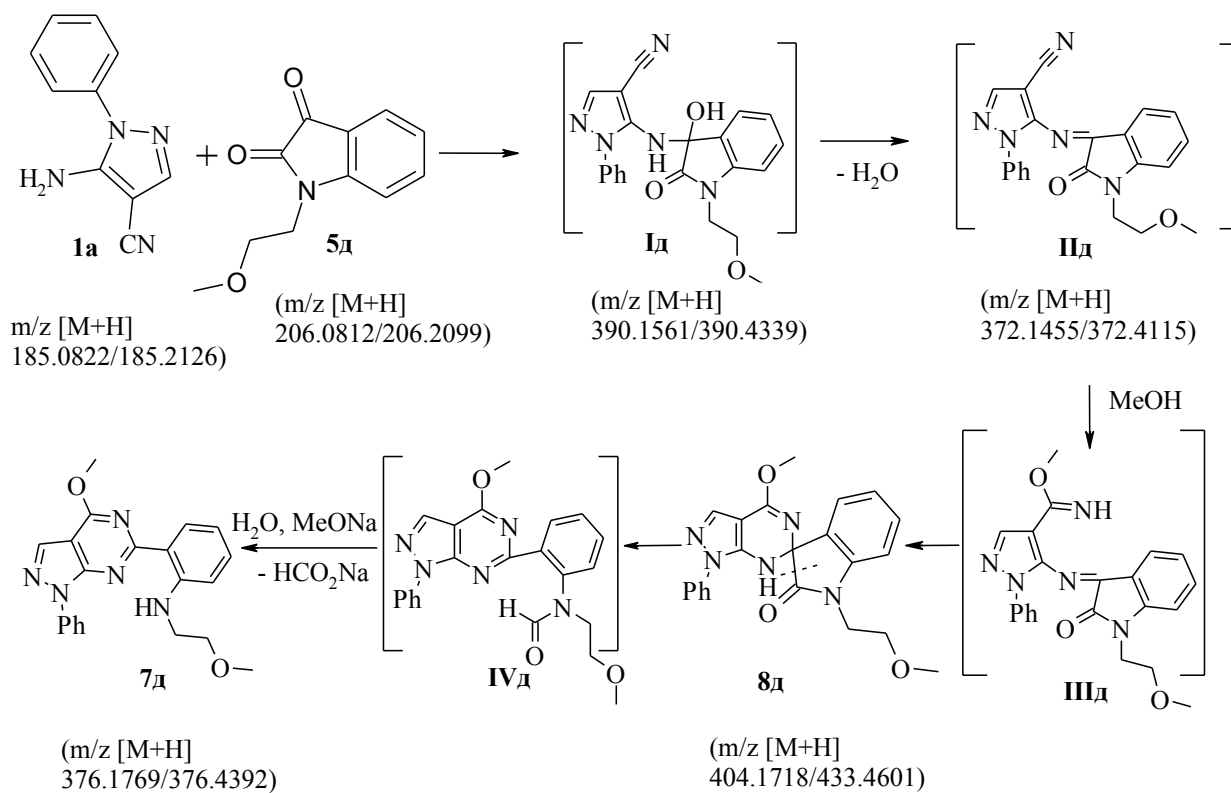


Рис 3. Масс-спектр *N*-[2-(метокси)этил]-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилина **7д** с характерным базовым пиком – 376 *m/z*.

Исходя из полученных данных, можно предложить следующий предполагаемый маршрут этой каскадной реакции (схема 6).

Схема 6.



Очевидно, что на первом этапе происходит атака β -карбонильной группы изатина **5** аминогруппой пиразола **1a**, с последовательным образованием

промежуточных соединений **I** и **II**, алкоголиз нитрильной группы последнего дает структуру **III**, которая циклизуется в спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **8**. Полученный спиропродукт **8** в присутствии основания, подобно спироиндол-3,2'-хиназолину [84], претерпевает раскрытие пиррольного цикла, что приводит к неустойчивому интермедиату **IV**, при гидролизе которого образуется соединение **7**.

Полученные 4,6-дизамещенные пиразоло[3,4-*d*]пиримидины **7а-г** представляют интерес с точки зрения фармакологии, так как подобные соединения, по сведениям [88,89], являются ингибиторами серин-треониновых киназ, обладают антипролиферативной, противовоспалительной и антидиабетической активностями. Для получения производных этих соединений до сих пор были известны только многостадийные синтезы [88-92].

Нами был проведен первичный скрининг *in vitro* спироиндол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **6а,г,д**, *N*-пропил-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилина **7в** и 1-[2-(метокси)этил]-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-она **8д** на ингибирование серин-треониновых киназ методом иммуноферментного (ELISA) и гомогенного флуоресцентного анализа (HTRF). В результате проведенного эксперимента установлено, что из исследуемой панели серин-треониновых киназ соединения **7в** и **8д** селективно ингибируют киназы JAK2 и JAK3 с коэффициентом ингибирования 42-49% (таблица 3.).

Таблица 3. Результаты скрининга *in vitro* на ингибирование серин-треониновых киназ.

		6а	6г	6д	7в	8д
Среднее ингибирование при 10μМ	NPM1-ALK	9	4	23	23	22
	ALK	2	1	4	11	-16
	EGFR[L858R][T790]	0	0	0	15	-4

	cRAF[Y340D][Y341D]	-6	4	-14	-3	-15	
	JAK2	-7	-3	18	1	-2	
	JAK3	-4	-5	-7	-42	-3	
Ингибирование при 10μМ	<i>NPM1-ALK</i>	8	1	22	20	28	
		10	7	24	26	16	
	<i>ALK</i>	-1	3	7	13	-25	
		4	-1	2	10	-7	
	<i>EGFR[L858R][T790]</i>	-2	-2	-3	17	-5	
		2	1	3	14	-2	
	<i>cRAF[Y340D][Y341D]</i>	-2	11	-14	-1	-14	
		-9	-4	-13	-5	-15	
		<i>JAK2</i>	-7	-3	31	3	2
			-6	-4	6	-1	-6
<i>JAK3</i>		-3	-3	-5	-49	-4	
		-4	-7	-9	-35	-2	

Характеристики полученных соединений **6а-д**, **7а-г**, **8а,д** приведены в таблицах 4,5.

Таблица 4. Характеристики соединений **6а-д**, **7а-г**, **8а,д**.

Соединение	Брутто-формула	M _r	Тпл., °С	Содержание, %			Выход, %
				С	Н	Н	
6а	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	345,36	256-258	<u>66,08</u>	<u>4,38</u>	<u>20,28</u>	73
				66,12	4,49	20,16	
6б	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₂	359,13	241-243	<u>66,84</u>	<u>4,77</u>	<u>19,49</u>	71
				66,78	4,82	19,52	
6в	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂	373,15	246-248	<u>67,55</u>	<u>5,13</u>	<u>18,76</u>	68

				67,68	5,24	18,63	
6г	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	387,44	235-237	<u>68,20</u>	<u>5,46</u>	<u>18,08</u>	77
				68,36	5,59	18,13	
6д	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₃	389,42	247-249	<u>64,77</u>	<u>4,92</u>	<u>17,98</u>	74
				64,66	4,99	17,79	
7а	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O	331,14	141-143	<u>68,87</u>	<u>5,17</u>	<u>21,13</u>	75
				68,93	5,27	21,08	
7б	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	345,16	185-187	<u>69,55</u>	<u>5,54</u>	<u>20,28</u>	58
				69,73	5,61	20,29	
7в	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O	359,43	125-127	<u>70,17</u>	<u>5,89</u>	<u>19,48</u>	59
				70,35	5,97	19,35	
7г	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O	373,46	121-123	<u>70,76</u>	<u>6,21</u>	<u>18,75</u>	63
				70,84	6,15	18,79	
8а	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₂	359,13	216-218	<u>66,84</u>	<u>4,77</u>	<u>19,49</u>	38
				66,78	4,69	19,54	
8д	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₃	403,44	204-206	<u>65,50</u>	<u>5,25</u>	<u>17,36</u>	41
				65,60	5,13	17,41	

Таблица 5. Спектральные характеристики соединений **6а-д, 7а-г, 8а,д.**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (<i>J</i> , Гц), спектр ЯМР ¹³ C, δ, м. д., ИК-спектр, масс-спектр
6а	<p>Спектр ЯМР ¹H: 3.05 (3H, с, CH₃); 7.02 (1H, д, <i>J</i>=7.7, H-Ar); 7.11 (1H, т, <i>J</i>=7.4, H-Ar); 7.35 (1H, т, <i>J</i>=7.4, H-Ar); 7.41 (1H, т, <i>J</i>=7.7, H-Ar); 7.46-7.53 (5H, м, H-Ar); 7.76 (1H, с, CH); 7.78 (1H, уш. с, NH); 7.80 (1H, уш. с, NHCO).</p> <p>Спектр ЯМР ¹³C: 26.0, 72.6, 99.1, 108.9, 122.5, 122.8, 124.8, 127.2, 128.6, 129.4, 130.9, 137.8, 137.9, 143.6, 148.1, 161.9, 173.5.</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3097, 3186 (NH); 1726 (NCO); 1660 (NR).</p> <p>Найдено, m/z: 346.1465 [M+H]⁺. C₁₉H₁₅N₅O₂+H⁺. Вычислено, m/z: 346.1299.</p>

6б	<p>Спектр ЯМР ^1H: 1.14 (3H, т, $J=7.1$, CH_3); 3.56-3.64 (2H, м, CH_2N); 7.06-7.12 (2H, м, H-Ar); 7.31-7.41 (2H, м, H-Ar); 7.46-7.55 (5H, м, H-Ar); 7.77 (1H, с, CH); 7.82 (1H, уш. с, NH); 7.86 (1H, уш. с, NHCO).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3186, 3382 (NH); 1718 (NCO); 1647 (NR).</p> <p>Найдено, m/z: 360.2125 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 360.1456.</p>
6в	<p>Спектр ЯМР ^1H: 0.91 (3H, т, $J=7.0$, CH_3); 1.61 (2H, секст, $J=7.0$, CH_2CH_3); 3.53, 3.58 (2H, оба д т, $J=13.9$, $J=7.0$, CH_2N); 7.08-7.14 (2H, м, H-Ar); 7.35-7.41 (2H, м, H-Ar); 7.47-7.56 (5H, м, H-Ar); 7.79 (1H, с, CH); 7.84 (1H, уш. с, NH); 7.95 (1H, уш. с, NHCO).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 11.2, 20.3, 40.9, 72.3, 99.4, 109.1, 122.5, 122.6, 125.0, 127.2, 128.4, 129.4, 130.9, 137.8, 137.9, 143.2, 147.9, 162.0, 173.5.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3277, 3370 (NH); 1702 (NCO); 1650 (NR).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 373 $[\text{M}]^+$ (28), 356 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (4), 345 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (63), 330 $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ (12), 316 $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_3-\text{CH}_2]^+$ (100).</p>
6г	<p>Спектр ЯМР ^1H: 0.89 (3H, т, $J=7.3$, CH_3); 1.29-1.37 (2H, м, CH_3CH_2); 1.52-1.59 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.50-3.61 (2H, м, CH_2N); 7.04 (1H, д, $J=7.8$, H-Ar); 7.09 (1H, т, $J=7.5$, H-Ar); 7.32 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.38 (1H, т, $J=7.7$, H-Ar); 7.46 (2H, т, $J=7.7$, H-Ar); 7.51 (2H, д, $J=7.3$, H-Ar); 7.55 (1H, с, CH); 7.74 (1H, уш. с, NH); 7.78 (1H, уш. с, NHCO).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 13.7, 19.4, 29.0, 39.0, 72.2, 109.0, 122.2, 122.6, 125.0, 126.9, 129.3, 130.7, 137.8, 138.1, 143.0, 162.1, 173.6.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3193, 3390 (NH); 1708 (NCO); 1666 (NR).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 387 $[\text{M}]^+$ (35), 370 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (8), 359 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (48), 330 $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (12), 316 $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}_2]^+$ (100).</p>
6д	<p>Спектр ЯМР ^1H: 3.25 (3H, с, CH_3O); 3.50-3.55 (2H, м, CH_2N); 3.67-3.79 (2H, м, OCH_2); 7.09 (1H, д, $J=7.8$, H-Ar); 7.10 (1H, т, $J=7.0$, H-Ar); 7.35 (1H, т, $J=7.3$, H-Ar); 7.48 (1H, т, $J=7.8$, H-Ar); 7.51 (2H, д, $J=7.9$, H-Ar); 7.76 (1H, уш. с, NH); 7.78 (1H, с, CH); 7.90 (1H, уш. с, NHCO).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 40.7, 58.2, 69.0, 72.3, 99.6, 109.5, 122.5, 122.7, 125.0, 127.2, 128.2, 129.4, 130.8, 137.8, 137.9, 143.3, 147.9, 162.0, 173.6.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3188, 3377 (NH); 1708 (NCO); 1664 (NR).</p> <p>Найдено, m/z: 390.0873 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 390.1562.</p>

7а	<p>Спектр ЯМР ^1H: 2.91 (3H, д, $J=4.9$, CH_3); 4.22 (3H, с, OCH_3); 6.69 (1H, т, $J=7.5$, H-Ar); 6.74 (1H, д, $J=8.4$, H-Ar); 7.36 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.48 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.67 (2H, т, $J=7.8$, H-Ar); 7.74 (2H, д, $J=8.1$, H-Ar); 8.44 (1H, с, CH); 8.56 (1H, д, $J=8.0$, H-Ar); 9.01 (1H, кв, $J=4.7$, NH).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 29.6, 54.1, 101.0, 110.8, 114.5, 116.5, 121.5, 127.1, 129.4, 131.3, 132.7, 133.3, 138.3, 150.3, 153.8, 162.2, 162.7.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3290 (Ar-NH-Alk).</p> <p>Найдено, m/z: 332.1778 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 332.1507.</p>
7б	<p>Спектр ЯМР ^1H: 1.18 (3H, т, $J=7.2$, CH_3); 3.21 (2H, м, CH_2); 4.22 (3H, с, OCH_3); 6.69 (1H, т, $J=7.5$, H-Ar); 6.77 (1H, д, $J=8.2$, H-Ar); 7.33 (1H, т, $J=8.5$, H-Ar); 7.46 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.63 (2H, т, $J=7.8$, H-Ar); 8.04 (2H, д, $J=7.5$, H-Ar); 8.44 (1H, с, CH); 8.56 (1H, д, $J=8.0$, H-Ar); 9.01 (1H, т, $J=4.9$, NH).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 14.6, 37.2, 54.2, 101.0, 111.2, 114.6, 116.6, 121.8, 127.0, 129.5, 131.7, 132.6, 133.2, 138.4, 149.3, 154.1, 162.3, 162.9.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3198 (Ar-NH-Alk).</p> <p>Найдено, m/z: 346.1664 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 346.1663.</p>
7в	<p>Спектр ЯМР ^1H: 0.82 (3H, т, $J=7.4$, CH_3); 1.51-1.59 (2H, м, CH_2CH_2); 3.21 (2H, кв, $J=6.5$, CH_2N); 4.21 (3H, с, OCH_3); 6.67 (1H, т, $J=7.3$, H-Ar); 6.77 (1H, д, $J=8.3$, H-Ar); 7.32 (1H, т, $J=8.5$, H-Ar); 7.47 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.63 (2H, т, $J=7.9$, H-Ar); 8.01 (2H, д, $J=7.5$, H-Ar); 8.44 (1H, с, CH); 8.57 (1H, д, $J=8.0$, H-Ar); 8.85 (1H, т, $J=5.2$, NH).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 11.4, 22.2, 44.7, 54.1, 101.1, 111.4, 114.6, 117.2, 122.1, 127.1, 129.4, 131.8, 132.5, 133.1, 138.5, 149.6, 154.5, 162.6, 163.2.</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3300 (Ar-NH-Alk).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 359 $[\text{M}]^+$ (25), 330 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ (54).</p>
7г	<p>Спектр ЯМР ^1H: 0.80 (3H, т, $J=7.4$, CH_3); 1.23-1.31 (2H, м, CH_2CH_2); 1.47-1.54 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.19 (2H, кв, $J=7.0$, CH_2N); 4.22 (3H, с, OCH_3); 6.68 (1H, т, $J=7.5$, H-Ar); 6.77 (1H, д, $J=8.3$, H-Ar); 7.33 (1H, т, $J=8.4$, H-Ar); 7.47 (1H, т, $J=7.4$, H-Ar); 7.64 (2H, т, $J=7.9$, H-Ar); 8.02 (2H, д, $J=7.7$, H-Ar); 8.47 (1H, с, CH); 8.57 (1H, д, $J=8.0$, H-Ar); 8.81 (1H, т, $J=5.1$, NH).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 13.5, 19.8, 31.1, 42.6, 54.1, 101.1, 111.4, 114.60, 117.3, 122.0, 127.1, 129.4, 131.8, 132.5, 133.1, 138.5, 149.6, 154.4,</p>

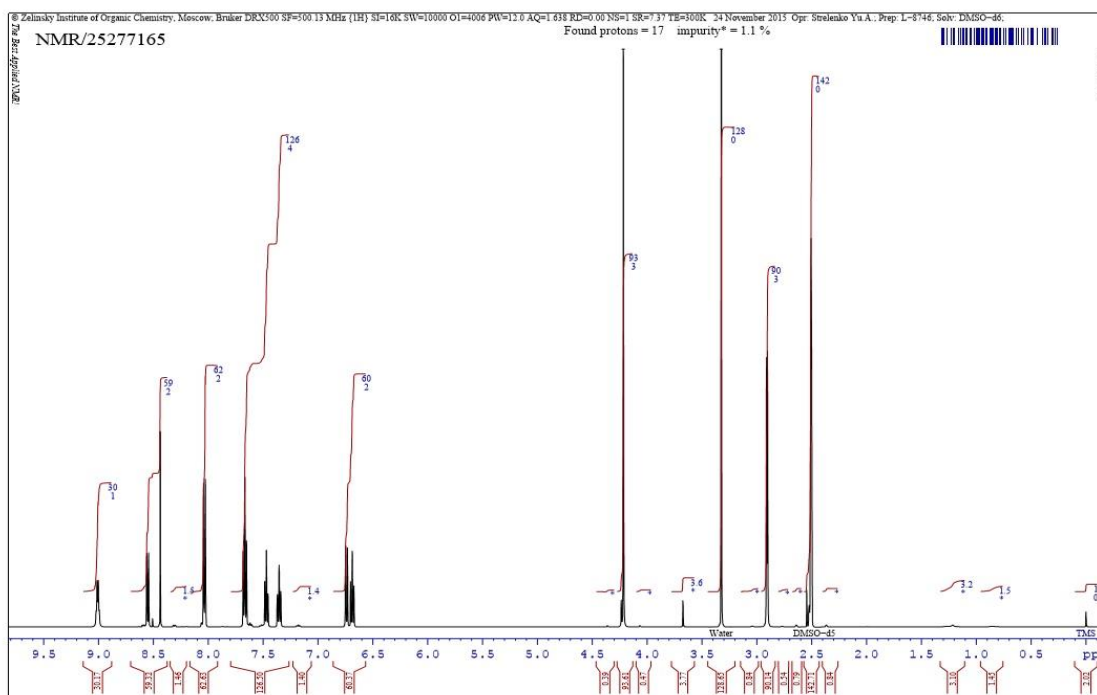


Рис.5. Типичный спектр ЯМР ^1H N-R-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинов (соединение **7a**).

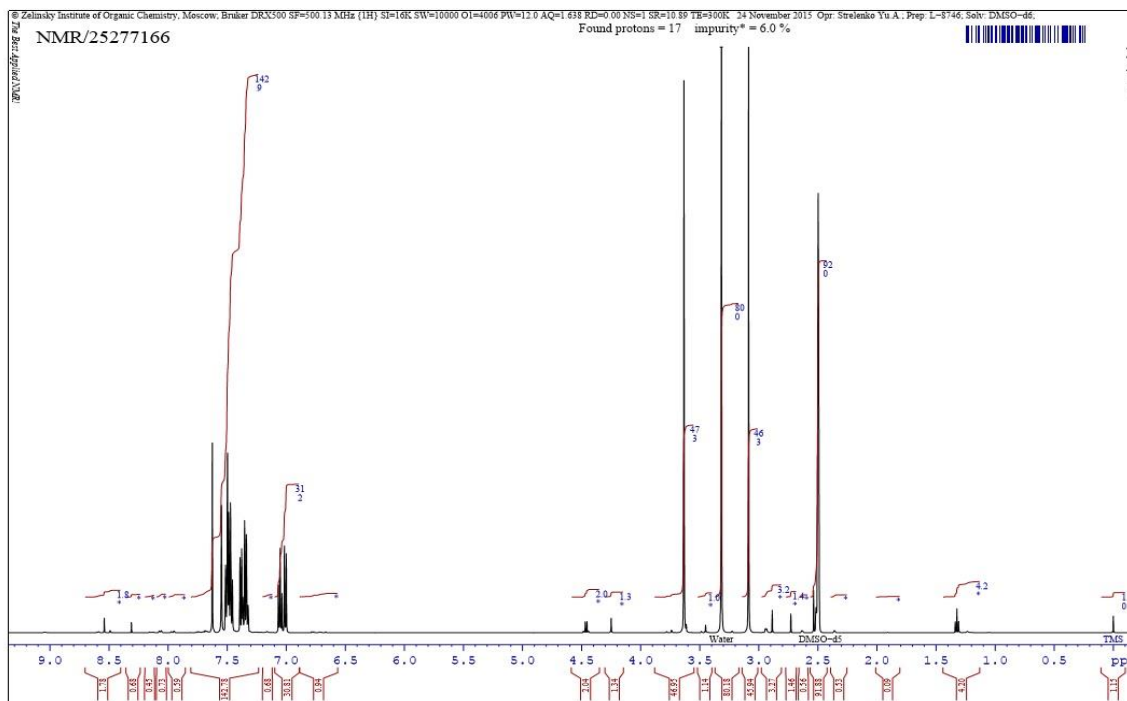
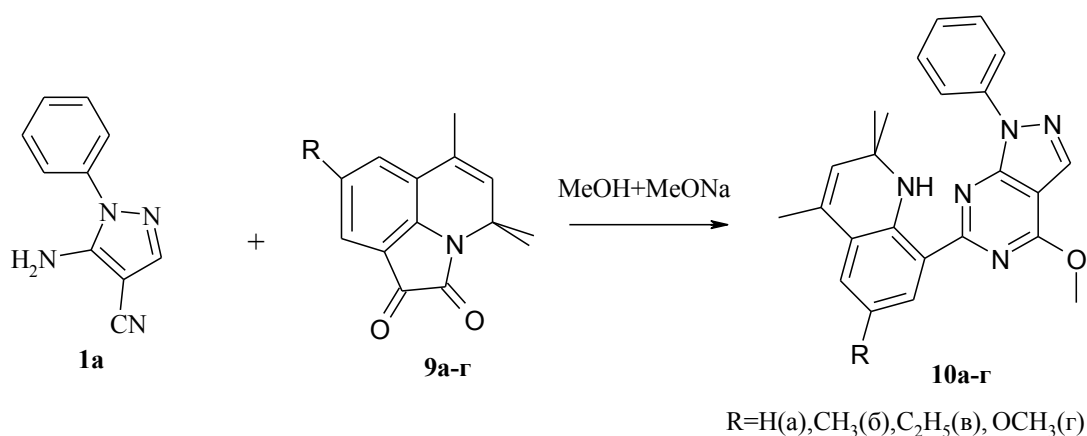


Рис.6. Спектр ЯМР ^1H 1-метил-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-она **8a**.

В связи с полученными выше результатами было интересно изучить реакцию 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1a** с пирролохинолиндионами **9a-г**. В этом случае в ходе реакции возможно образование пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **10a-г** с фармакофорным гидрохинолиновым фрагментом в пиримидиновом кольце (схема 7.).

Схема 7.



Взаимодействие проводили в аналогичных условиях при кипячении эквимольных количеств реагентов в системе MeOH / MeONa. По данным ТСХ установлено, что в течение 20 ч происходит полная конверсия исходных веществ, и на хроматограмме преобладает ярко-желтое пятно целевого продукта, при охлаждении реакционной массы выпадающего в осадок. Полученные вещества были выделены и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и LCMS-анализа, в результате чего им были присвоены структуры 6-замещенных-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолинов **10б,г**. Очевидно, что реакция происходит по β-карбонильной группе пирролохинолиндиона **9**, что соответствует литературным данным и нашим полученным результатам [93].

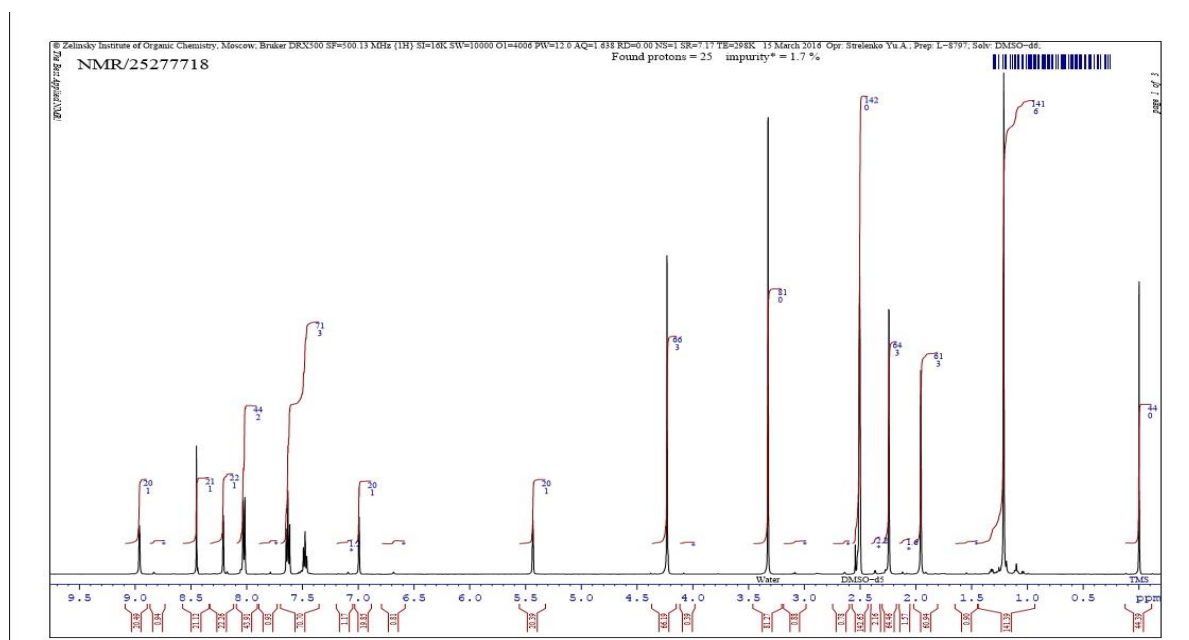
Характеристики и спектральные данные полученных соединений **10б,г** приведены в таблицах 6,7.

Таблица 6. Характеристики соединений **10б,г**.

Соединение	Брутто-формула	M _r	T _{пл} , °C	Содержание, %			Выход, % (сх.4)
				C	H	N	
10б	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O	411,51	120-122	<u>72.97</u>	<u>6.12</u>	<u>17.02</u>	75
				72.85	6.33	17.09	
10г	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂	427,51	134-136	<u>70.24</u>	<u>5.89</u>	<u>16.38</u>	80
				70.18	5.93	16.23	

Таблица 7. Спектральные характеристики соединений **10б,г**.

Соединение	δ, м.д., DMSO-d ₆ , J, Гц
10б	Спектр ЯМР ¹ H: 1,21 (с, 6H, 2CH ₃); 1,95 (с, 3H, CH ₃); 2,22 (с, 3H, CH ₃ -Ar); 4,21(с, 3H, OCH ₃); 5,40 (с, 1H, NH); 7,00 (с, 1H, C=CH-C); 7,42-8,00 (м, 5H, CH-Ar); 8,20 (C, 1H, CH-Ar); 8.48 (с, 1H, CH-Ar); 8,98 (с, 1H, CH-Het).
10г	Спектр ЯМР ¹ H: 1,21 (с, 6H, 2CH ₃); 1,95 (с, 3H, CH ₃); 2,22 (с, 3H, CH ₃ -Ar); 3,75(с, 3H, OCH ₃); 4,31 (с, 3H, OCH ₃ -C ₄ N ₂ H ₄); 5,52 (с, 1H, C=CH-C); 7,00 (с, 1H, C=CH-C); 7,42-8,00 (м, 5H, CH-Ar); 8,20 (д, 2H, Ar-H); 8.48 (с, 1H, C ₃ H ₄ N ₂); 8,81 (д, 1H, NH).

Рис. 7. Спектр ЯМР ¹H 8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2-дигидрохинолина **10б**.

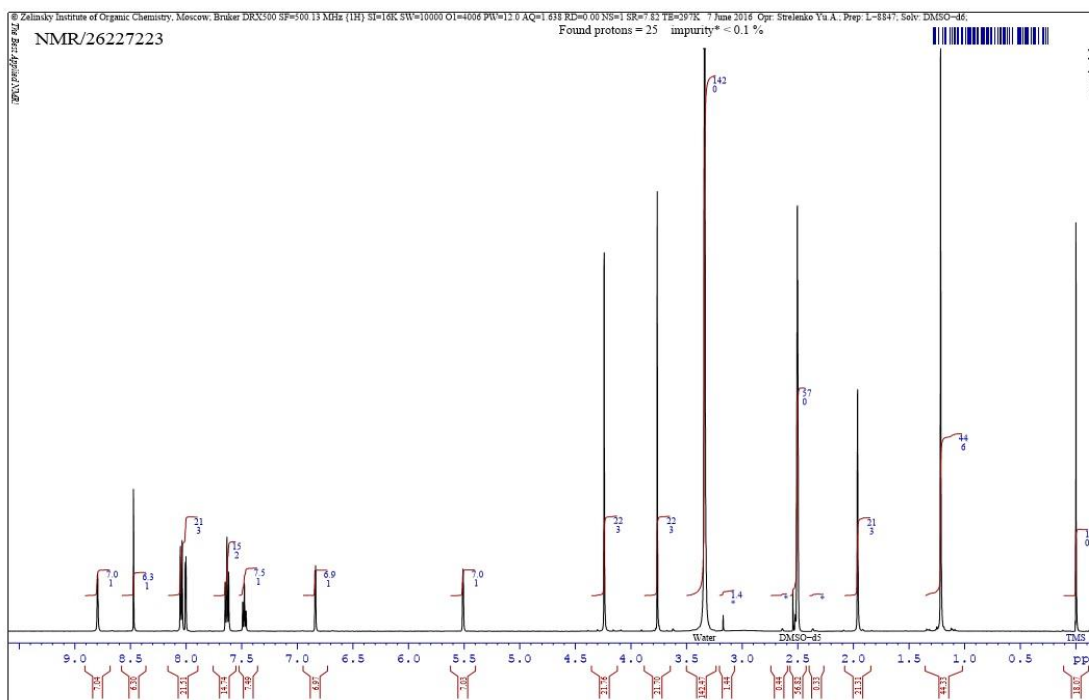


Рис. 8. Спектр ЯМР ^1H 6-метокси-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидро-хинолина **10г**.

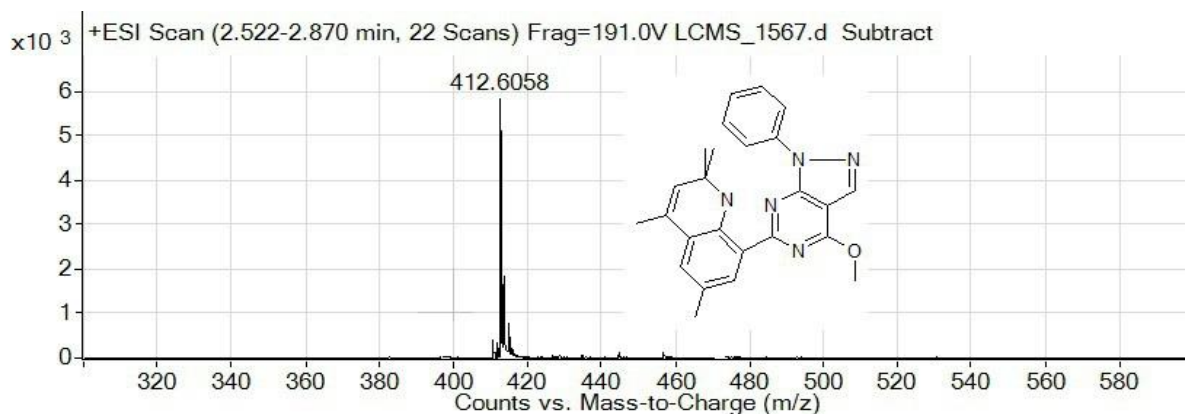


Рис. 9. Масс-спектр 8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2-дигидрохинолина **10б** с характерным базовым пиком – 412 *m/z*.

Точным доказательством структуры полученного 6-метокси-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолина **10г** является применение рентгеноструктурного анализа,

который показал наличие внутримолекулярной водородной связи между атомом азота 3 пиримидинового цикла и атомом водорода NH-группы гидрохинолинового фрагмента.

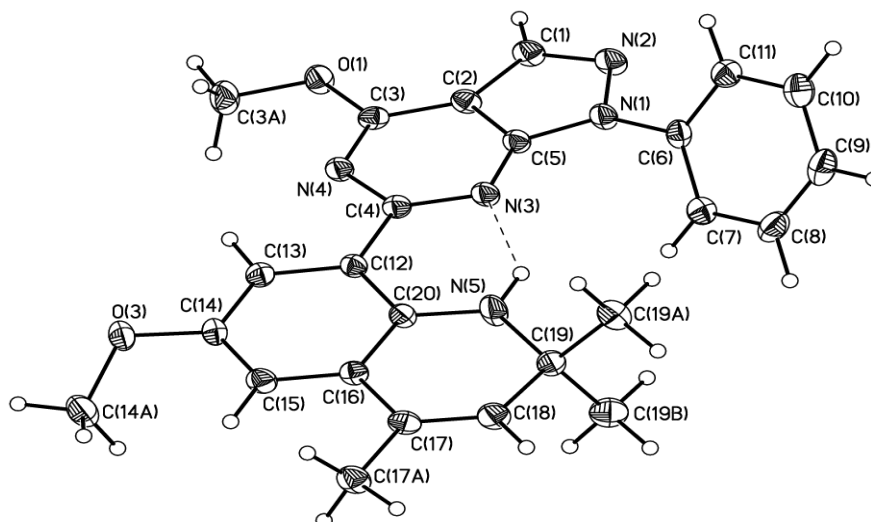


Рис.10. Общий вид молекулы **10г** в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=0.5$). Внутримолекулярная водородная связь показана пунктиром.

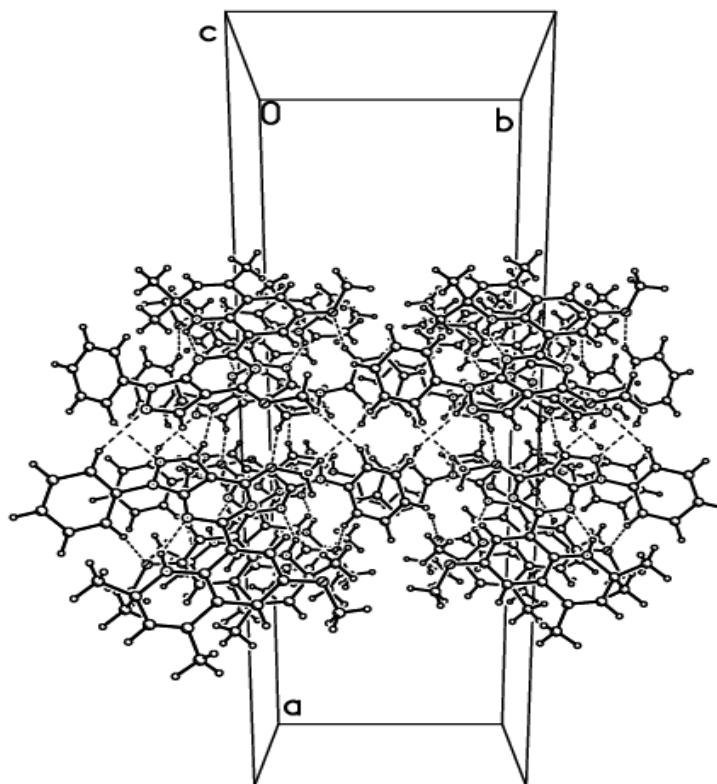


Рис.11. Фрагмент слоев молекулы **10г** в кристалле.

Возможно эта внутримолекулярная водородная связь обуславливает большую термодинамическую устойчивость соединений **10** по сравнению с их спиропредшественниками **6a-d**. (рис.10,11).

Таким образом, в данной работе показано, что ранее неописанные 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионы устойчивы к действию оснований. Кроме того разработан новый тип каскадной реакции в ряду замещенных 5-аминопиразол-4-карбонитрилов с *N*-замещенными изатинами, проходящей через образование промежуточных 1-*R*-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-онов и приводящей к *N*-*R*-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинам, а также в ряду замещенных 5-аминопиразол-4-карбонитрилов с пирролохинолиндионами, приводящей к 6-*R*-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолинам. Осуществленная нами каскадная реакция открывает путь к получению труднодоступных ранее производных 4,6-дизамещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов.

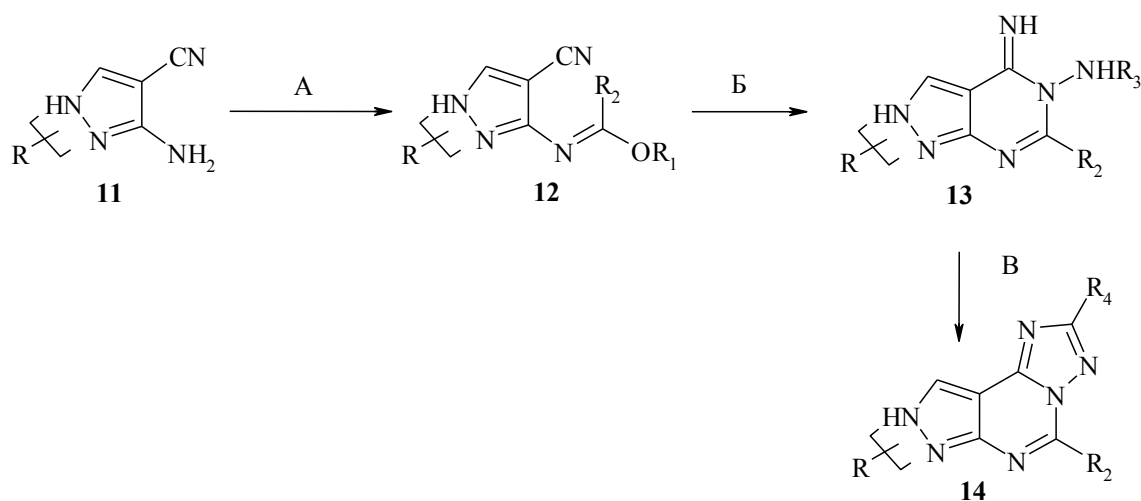
II.3. Взаимодействие *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида с гидразидами карбоновых кислот

Лиганды аденозиновых рецепторов рассматриваются как перспективные и многообещающие кандидаты для лечения заболеваний, патогенез которых связан с нарушением регуляторных процессов с участием аденозина (нейродегенеративные, психиатрические, воспалительные заболевания, сахарный диабет, рак, и др.) Среди непуринных гетероциклических антагонистов данных

рецепторов большое внимание привлекают производные пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидина, для которых было выявлено сродство к трем субтипам рецепторов (A_{2A} , A_{2B} , A_3) [94-103]. Также меченные радиоактивными изотопами - [^{11}C]- и [^{18}F] пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидины были использованы в качестве трасеров позитронно-эмиссионной томографии для визуализации церебральных аденозиновых A_{2A} рецепторов [104, 105].

Общим синтетическим подходом к гетероциклической системе пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидина является последовательное аннелирование пиримидинового и триазольного фрагментов к пиразольному циклу (схема 8) [25,95,96,99,106].

Схема 8.

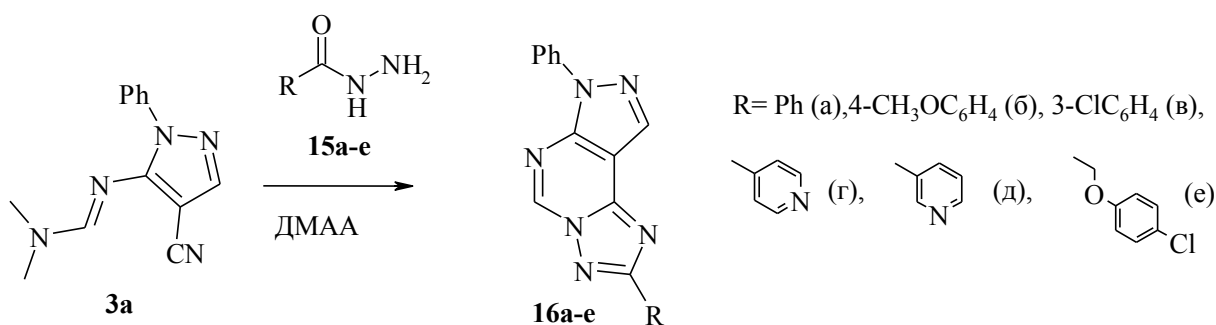


Имидоформиаты **12**, полученные по реакции аминопиразолов **11** с ортоэфирами $\text{R}_2\text{C}(\text{OR}_1)_3$ (A), при взаимодействии с гидразинами R_3NHNH_2 дают 5-амино-4-имино-пиразоло[4,3-*e*]пиримидины **13** (B). Образование аннелированного триазольного цикла происходит либо в результате конденсации последних соединений с ароматическими альдегидами (B, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{Ar}$) [103], либо непосредственно при обработке имидоформиатов **12** моноацилгидразинами, при этом интермедиаты **13** обычно не выделяются (B+B, $\text{R}_3 = \text{R}_4\text{CO}$) [25,93,94,97]. Несмотря на относительную простоту получения имидоформиатов **11**, данные соединения не обладают термической стабильностью. Кроме того, недостатками

упомянутого выше способа получения пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов являются достаточно жесткие условия (высокая температура и большое время реакции, в среднем, ~ 10 ч) гетероциклизации с ацилгидразинами и необходимость хроматографической очистки целевых веществ.

В нашей работе изучена возможность применения *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **3a** (синтетического аналога имидоформиатов **12**, в отличие от которых являющегося устойчивым при хранении и не требующем при получении дополнительной хроматографической очистки) в реакциях с гидразидами карбоновых кислот для one-pot синтеза пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов.

Схема 9.



На примере гидразида бензойной кислоты **15a** был проведен мониторинг условий проведения реакции гидразидов ароматических, гетероциклических карбоновых и ароксисукусной кислот **15a-e** с *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформаминам **3a** (таблица 8.).

Таблица 8. Мониторинг условий реакции **3a** с гидразидом бензойной кислоты **15a**.

№	Растворитель	T, °C	Время реакции, ч	Результаты
1	Диоксан / p-TSA (катализатор)	reflux	21	Продукт реакции является смолянистым, хроматографически неразделимая

				смесь
2	CH ₃ COOH	reflux	16	То же
3	ДМФА	reflux	14	То же
4	ДМАА	reflux	2,5	выход 16a 76 %
5	ДМАА	MW	0,5	выход 16a 81 %

Применение ДМАА оказалось наиболее оптимальным, а также позволяет существенно сократить время протекания реакций по сравнению с литературными данными для имидоформиатов **12** при сравнимых (или выше) выходах целевых веществ (таблица 8). Также установлено, что ускорение времени конденсации до 0,5 часов с помощью микроволнового инициирования (впервые применяемое нами для изучаемой реакции) с успехом демонстрирует удобное использование микроволновой технологии, имеющей легко контролируемые параметры и являющейся экологически безопасной.

В спектрах ЯМР ¹H 2-R-7-фенил-7H-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **16a-e** наряду с сигналами протонов арильных и пиридиновых фрагментов (7.1 – 8.7 ppm), MeO-группы (3.86 ppm, **16b**), метиленовой группы (5.43 ppm, **16e**) присутствуют два синглета около 8.8 и 9.7 ppm. Первый из них соответствует протону пиразольного цикла (смещен в более слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом для исходного *N'*-(4-циано-2-фенил-2H-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина **3a**), второй – пиримидинового.

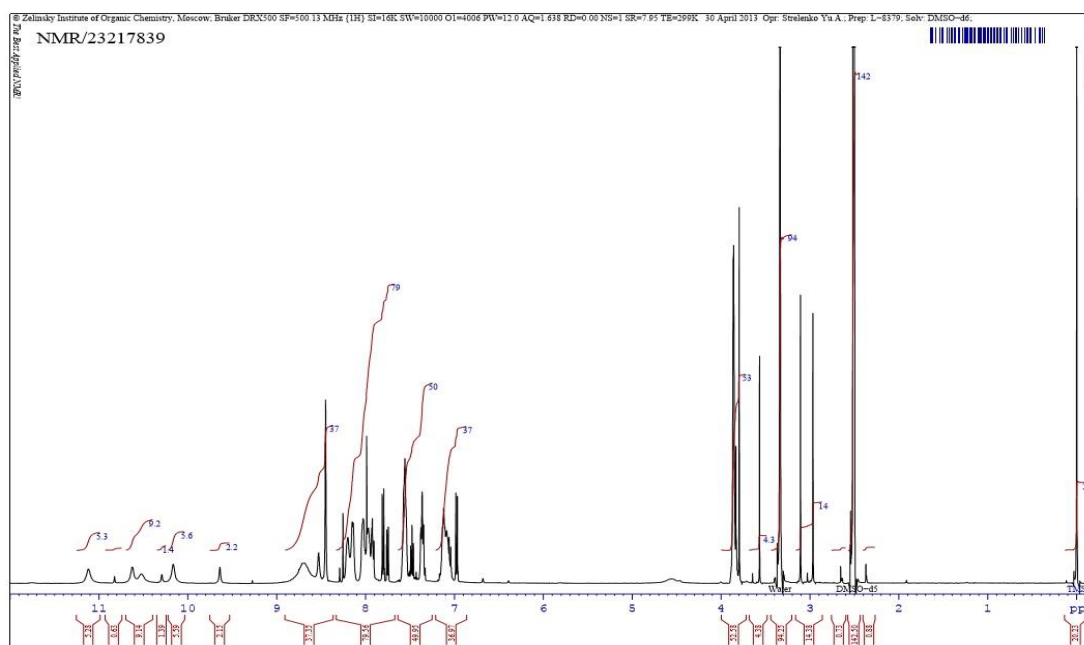


Рис.12. Спектр ЯМР ^1H 2-(4-метокси-фенил)-7-фенил-7*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **16b**.

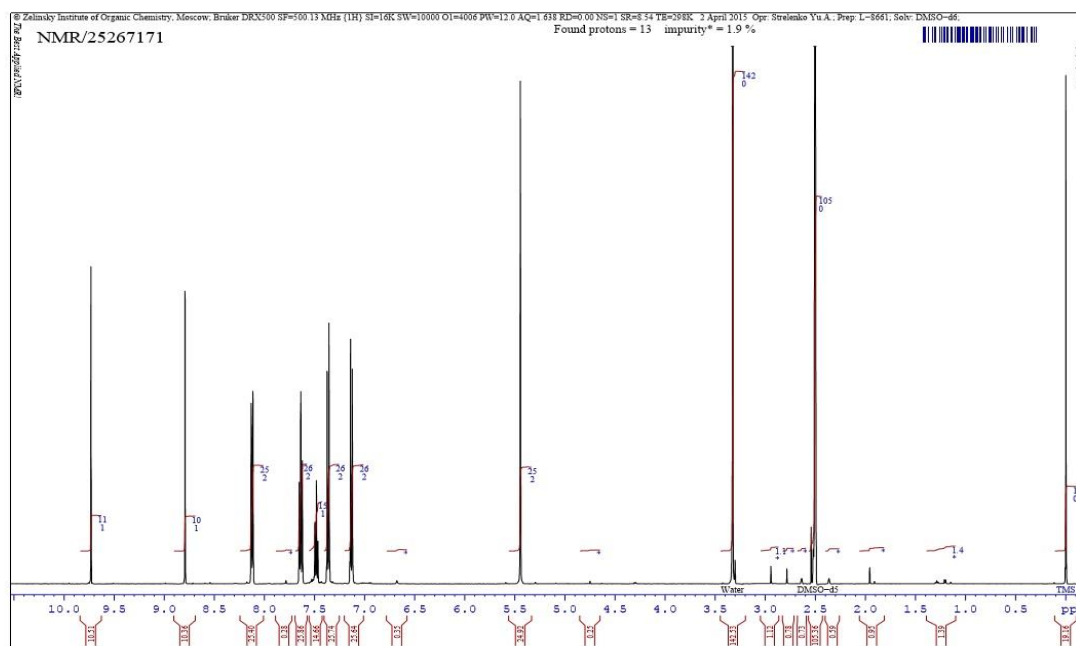
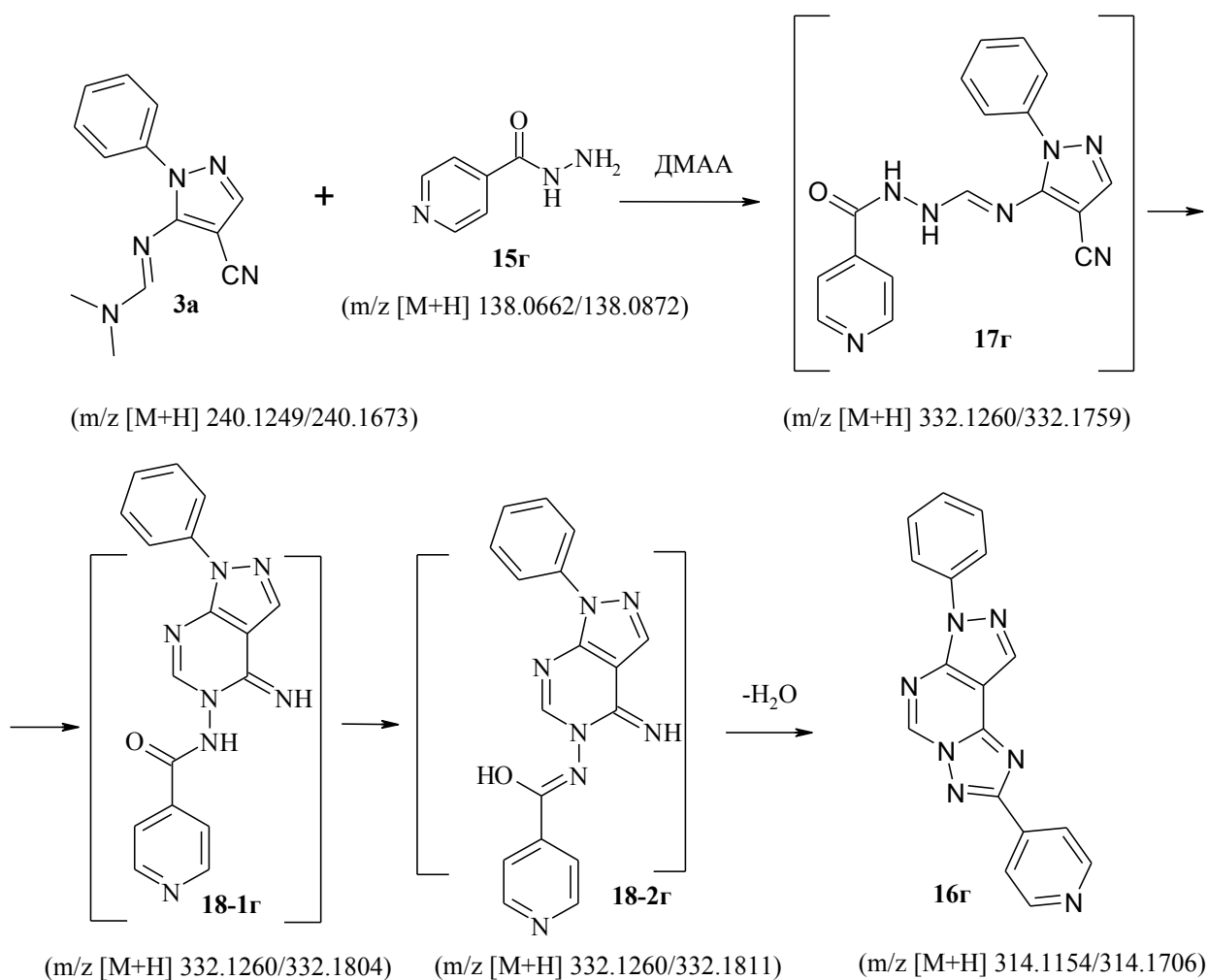


Рис.13. Спектр ЯМР ^1H 2-[(4-хлорофенокси)метил]-7-фенил-7*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **16e**.

Синтетический маршрут реакции *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **3a** с гидразидами карбоновых кислот **15a-e** является

тандемным процессом, аналогичным получению пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов из имидоформиатов **12** (схема 10). На первой стадии происходит отщепление диметиламина и образование *N'*-[(4-циано-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)имино]метилгидразидов карбоновых кислот **17**, которые далее претерпевают спонтанную гетероциклизацию, приводящую к *N'*-(4-имино-1-фенил-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил)амидам **18-1**. В результате дальнейшей циклизации с отщеплением воды образуется аннелированный триазольный цикл пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **16а-е**. Соединения **16а-е** могут также получаться из *N*-замещенных карбоксимидных кислот **18-2** – таутомерной формы амидов **18-1**.

Схема 10.



Предполагаемый каскадный маршрут изучаемой реакции на примере взаимодействия N' -(4-циано-2-замещенного-2*H*-пиразол-3-ил)- N,N -диметилформамида **3a** с гидразидом изоникотиновой кислоты **15г** был подтвержден с помощью LC-ESI-MS-анализа в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной массы посредством обнаружения молекулярных масс полупродуктов и продуктов. Пробы отбирались из реакционной массы через определенные промежутки времени: 5, 60 и 90 минут. Через 5 минут в реакционной смеси присутствуют исходные пиразол **3a** (m/z 240.1249 / 240.1491) и моноацилгидразин **15г** (m/z 138.0662 / 138.0664) (рис.14).

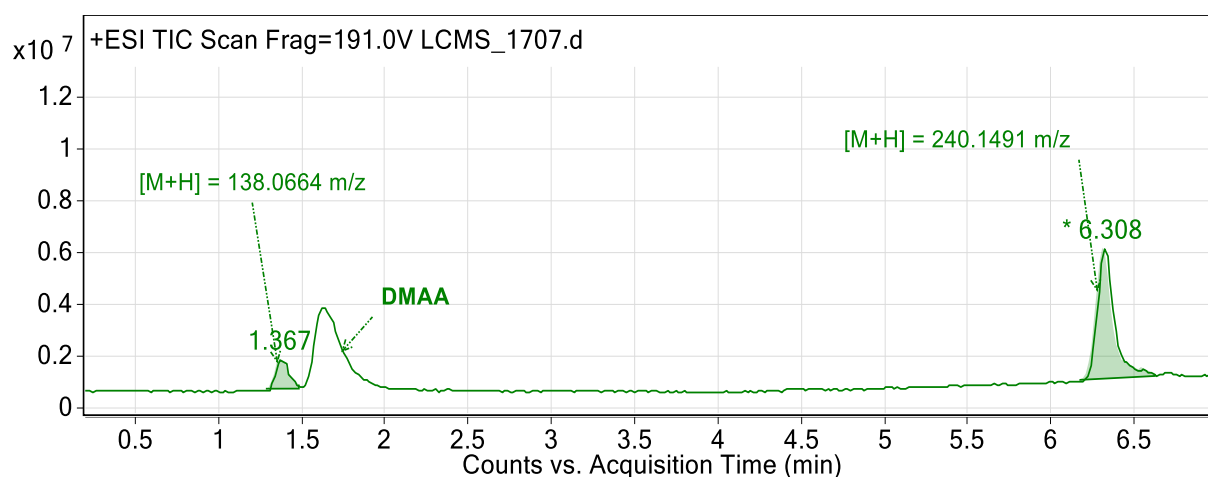


Рис. 14. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 5 минут.

1.367 мин – моноацилгидразин **15г** ($[M+H]^+ = 138.0664$).

6.038 мин –пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1491$).

Через 60 минут в пробе зафиксированы исходные реагенты, а также появляется первый интермедиат с m/z 332.1646, предположительно имеющий структуру **17г** (рис.15.).

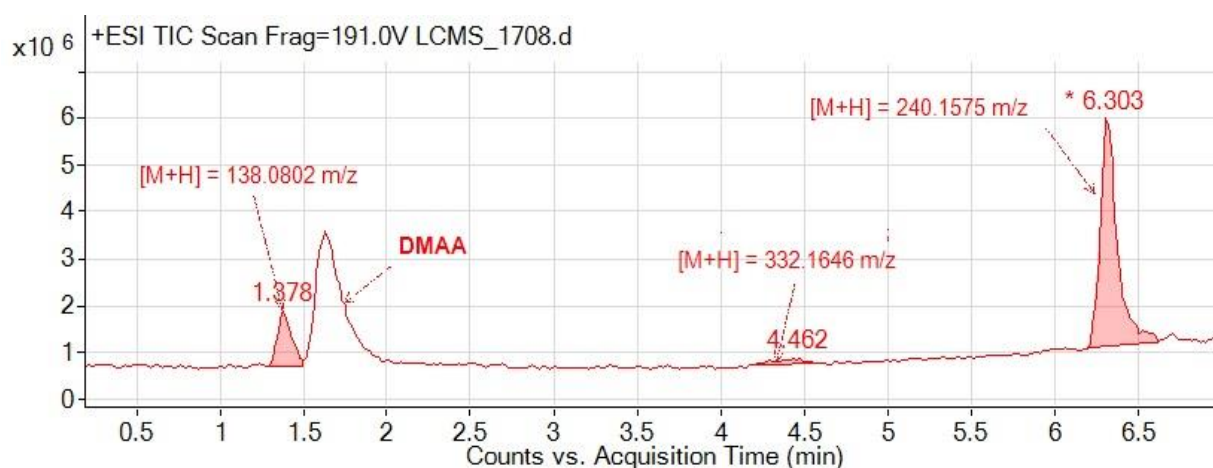


Рис. 15. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC). Время реакции: 60 минут.

1.378 мин – моноацилгидразин **15г** ($[M+H]^+ = 138.0802$).

4.462 мин – интермедиат **17г** ($[M+H]^+ = 332.1646$).

6.303 мин –пиразол **3а** ($[M+H]^+ = 240.1575$).

После более длительного нагревания (90мин.) (рис.16.) помимо исходных веществ найдены три интермедиата с m/z 332.1759, 332.1804, 332.1811, а также конечный пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин **16г** с m/z 314.1706. Это полностью подтверждает представленный на схеме 10 механизм реакции. Большое процентное содержание *N'*-(4-циано-2-замещенного-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина **3а** (около 70%) объясняется тем, что уже через 30 минут после начала реакции продукт **16г** начинает выпадать в осадок из реакционной массы.

Масс-спектр продукта **16г** представлен на рисунке 17.

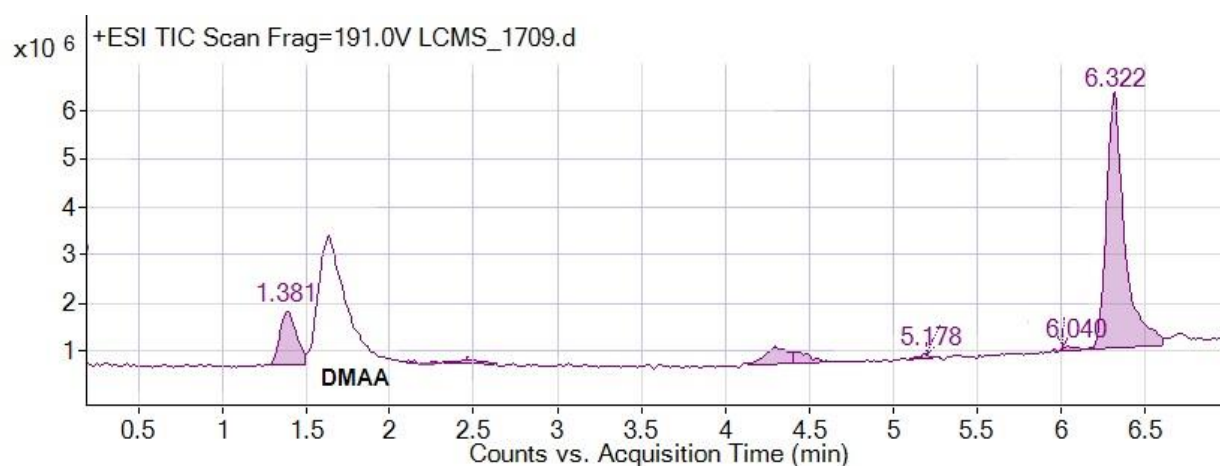


Рис. 16. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC). Время реакции: 90 минут

1.381 мин – моноацилгидразин **15г** ($[M+H]^+ = 138.0872$).

2.326мин – интермедиат **17г** ($[M+H]^+ = 332.1759$).

4.133мин – интермедиат **18-1г** ($[M+H]^+ = 332.1804$).

4.398мин – интермедиат **18-2г** ($[M+H]^+ = 332.1811$).

5.957мин – продукт **16г** ($[M+H]^+ = 314.1706$).

6.322 мин – аминопиразол **3а** ($[M+H]^+ = 240.1673$).

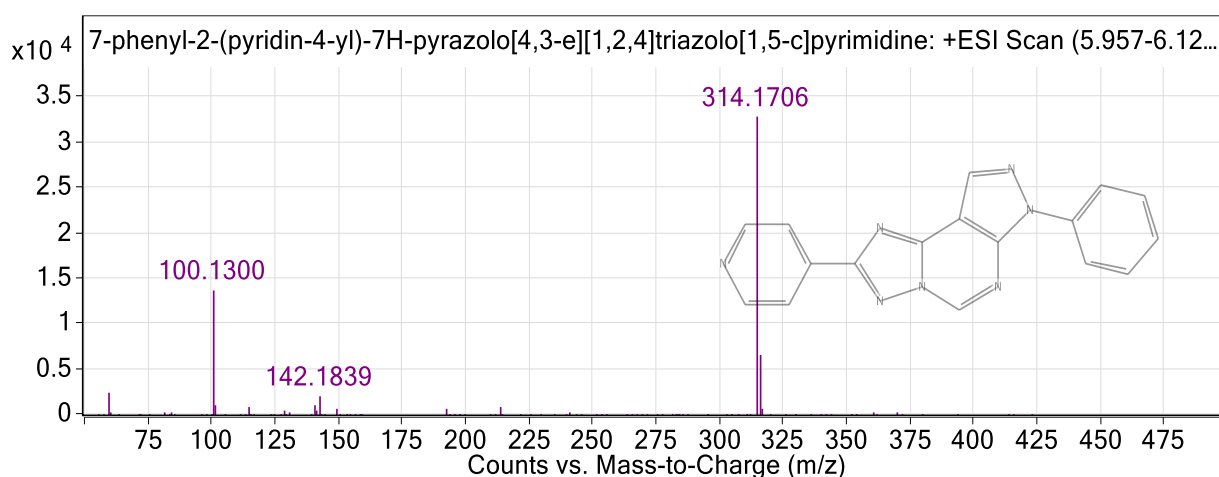


Рис. 17. Масс-спектр 7-фенил-2-пиридин-4-ил-7H-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **16г** с характерным базовым пиком – 314 m/z.

Мультикомпонентные реакции (MCR) занимают интересную позицию в органическом синтезе [107-110]. Нерешенным вопросом в мультикомпонентных

реакциях является их хемо- и региоселективность из-за нескольких возможных параллельных путей взаимодействия реагентов, которые приводят к образованию различных продуктов [111,112]. Многие факторы модулируют селективность синтетических превращений, такие как температура, давление, растворитель, катализатор и тип контроля реакции, т.е. кинетический или термодинамический. Сообщалось, что использование микроволнового или ультразвукового облучения обеспечивает дополнительный параметр для синтетической селективности [113-116]. В нашей работе осуществлялась попытка трехкомпонентного синтеза пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **16a-e** в результате реакции 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1a**, *N,N*-диметилацеталя диметилформамида и моноацилгидразинов **15a-e**. Взаимодействие проводилось в условиях нагревания с обратным холодильником и при микроволновом иницировании, в качестве растворителя использовался ДМАА. Однако по данным ТСХ кроме побочных соединений желаемых продуктов не было обнаружено.

Характеристики и спектральные данные полученных соединений **16a-e** приведены в таблицах 9,10.

Таблица 9. Характеристики соединений **16a-e**.

Соединение	Брутто-формула	M _r	T _{пл} , °C	Содержание, %			Выход, % (reflux)	Выход, % (MW)
				C	N	H		
16a	C ₁₈ H ₁₂ N ₆	312,34	219-220	<u>69.15</u>	<u>26.86</u>	<u>3.93</u>	76	81
				69.10	26.82	3.90		
16б	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ O	342,36	208-209, лит.207-208 [25]	<u>66.56</u>	<u>24.51</u>	<u>4.23</u>	72	75
				66.50	4.47	4.19		
16в	C ₁₈ H ₁₁ CIN ₆	346,78	246 – 247	<u>62.34</u>	<u>24.23</u>	<u>3.20</u>	81	86
				62.19	24.25	3.21		
16г	C ₁₇ H ₁₁ N ₇	313,32	268 – 269	<u>65.17</u>	<u>31.29</u>	<u>3.54</u>	67	68
				65.22	31.32	3.45		
16д	C ₁₇ H ₁₁ N ₇	313,32	220 – 221	<u>65.17</u>	<u>31.29</u>	<u>3.54</u>	78	81
				65.19	31.31	3.40		

16e	C ₁₉ H ₁₃ CIN ₆ O	376,81	255– 256	60.56	22.30	3.48	77	79
				60.52	22.25	3.44		

Таблица 10. Спектральные данные соединений **16а-е**.

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц), масс-спектр
16а	Спектр ЯМР ¹ H: 7.53-7.66 (m, 6H, аром.), 8.13-8.16 (m, 2H, аром.), 8.26- 8.30 (m, 2H, аром.), 8.80 (s, 1H, пираз.), 9.72 (s, 1H, пиримид.). Найдено, m/z: 313.1150 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₂ N ₆ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 313.1196.
16б	Спектр ЯМР ¹ H: 3.85 (s, 3H, MeO), 7.13 (d, 2H, J = 8.7 Hz, pMeOC ₆ H ₄), 7.48 (t, 1H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.62-7.65 (m, 2H, Ph), 8.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz, Ph), 8.21 (d, 2H, J = 8.7 Hz, pMeOC ₆ H ₄), 8.80 (s, 1H, пираз.), 9.70 (s, 1H, пиримид.). Найдено, m/z: 343.1487 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₄ N ₆ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 343.1302.
16в	Спектр ЯМР ¹ H: 7.49 (t, 2H, J = 7.3 Hz, аром.), 7.63-7.67 (m, 3H, аром.), 8.15 (d, 2H, J = 7.9 Hz, аром.), 8.22-8.25 (m, 2H, аром.), 8.85 (s, 1H, пираз.), 9.78 (s, 1H, пиримид.). Найдено, m/z: 347.1104 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₁ CIN ₆ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 347.0806.
16г	Спектр ЯМР ¹ H: 7.48-7.52 (m, 1H, бензол. или пирид.), 7.66 (t, 2H, J = 7.9 Hz, бензол. или пирид), 8.15 (d, 2H, J = 7.9 Hz, бензол. или пирид.), 8.19 (d, 2H, J = 5.9 Hz, бензол. или пирид.), 8.83 (d, 2H, J = 5.9 Hz, бензол. или пирид.), 8.88 (s, 1H, пираз.), 9.84 (s, 1H, пиримид.). Найдено, m/z: 314.1160 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₁ N ₇ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 314,1149.
16д	Спектр ЯМР ¹ H: 7.49-7.53 (m, 1H, бензол. или пирид.), 7.64-7.66 (m, 2H, бензол. или пирид.), 8.14-8.16 (m, 4H, бензол. или пирид.), 8.60-8.62 (m, 1H, бензол. или пирид.), 8.77-8.79 (m, 2H, бензол. или пирид.), 8.88 (s, 1H, пираз.), 9.82 (s, 1H, пиримид.). Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %): 313 [M] ⁺ (91), 286 [M-HCN] ⁺ (6).
16е	Спектр ЯМР ¹ H: 5.45 (s, 2H, CH ₂), 7.13 (d, 2H, J = 9.0 Hz, p-ClC ₆ H ₄), 7.37 (d, 2H, J = 9.0 Hz, p-ClC ₆ H ₄), 7.48 (t, 1H, J = 7.4 Hz, Ph), 7.62-7.66 (m, 2H, Ph), 8.13 (d, 2H, J = 7.8 Hz, Ph), 8.79 (s, 1H, пираз.), 9.73 (s, 1H, пиримид.). Найдено, m/z: 377.1149 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₃ CIN ₆ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 377,0912.

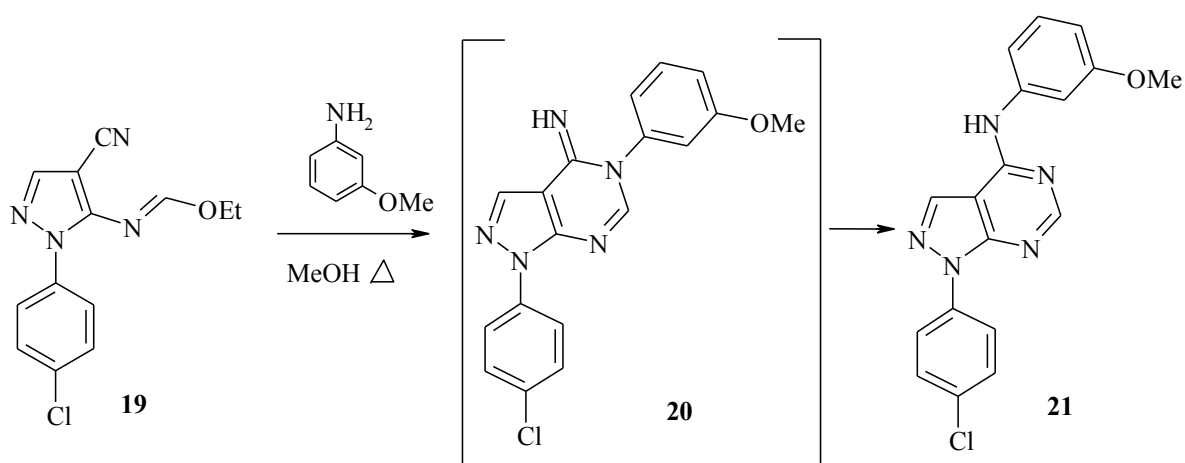
Таким образом, взаимодействие *N*'-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида **3а** с гидразидами карбоновых кислот **15а-е** в

диметилацетамиде является тандемным процессом, приводящим к образованию 2-*R*-7-фенил-7*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов (**16a-e**).

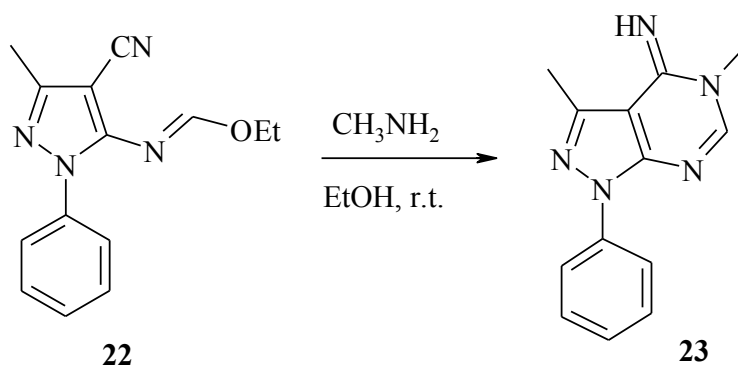
II.4. Взаимодействие *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина с замещенными анилинами

Некоторые конденсированные производные пиразола получили большое внимание не только в связи с их биологической и фармакологической активностью в качестве потенциальных ингибиторов ВИЧ-1 [117], пестицидов [118] фунгицидов [119], анальгетиков [117], гипотензивных [120] и противораковых средств [26,121,122], но и в качестве исходных веществ для синтеза других конденсированных гетероциклических систем. Среди них — пиразоло[3,4-*d*]пиримидины [123], которые имеют значительное химическое и фармакологическое значение как аналоги пурина [124-126].

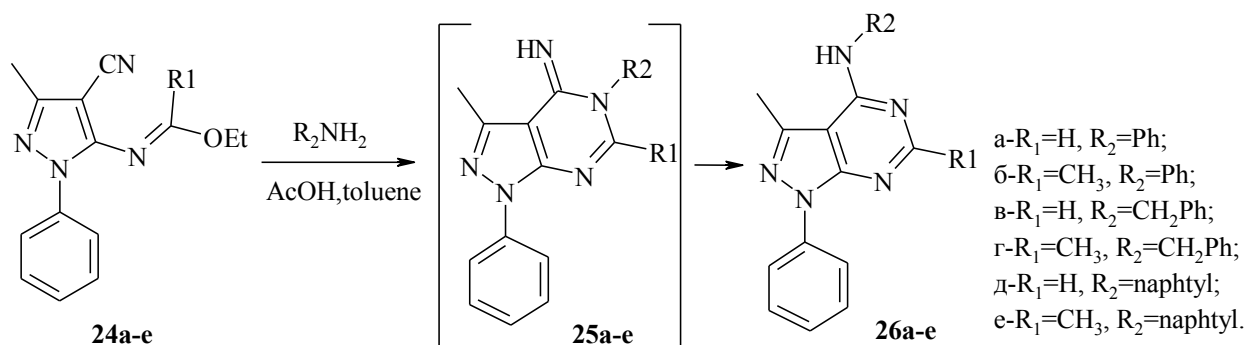
Ранее реакцией имидоформиатов **12** с некоторыми первичными ароматическими аминами, аммиаком, гидразинами и гидроксиламином получены новые пиразоло[3,4-*d*]пиримидины, аналоги хорошо известного препарата Аллопуринол [127]. В работе [70] изучено взаимодействие имидоформиата **19** с м-анизидином при четырнадцатичасовом кипячении в метаноле, которое приводит к образованию [1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-(3-метоксифенил)-амина **21** (схема 11). Авторы утверждают, что реакция протекает через образование промежуточного продукта **20**, который в результате перегруппировки Димрота, представляющей собой перегруппировку арила между эндо- и экзоциклическими атомами азота, переходит в конечный продукт **21**. Однако доказательства предложенного маршрута взаимодействия в их работе не приводится, также не варьируются заместители в анилиновом фрагменте и приведен всего один пример.



В более поздней работе [128] встречается реакция имидоформиата **22** с алифатическим амином — метиламином при кипячении в этаноле (схема 12). Авторы не упоминают перегруппировку Димрота, которая может существовать и в этом случае, и настаивают на том, что единственным продуктом изучаемого взаимодействия является 3,5-диметил-4-имино-1-фенил-5-метиламино-1*H*-4,5-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин **23**.



В то же время, в свежей статье туниских авторов [129] показано, что имидаты **24a-e** реагируют с ароматическими аминами с образованием пиразолопиримидинов **26a-e** в два этапа (схема 13).



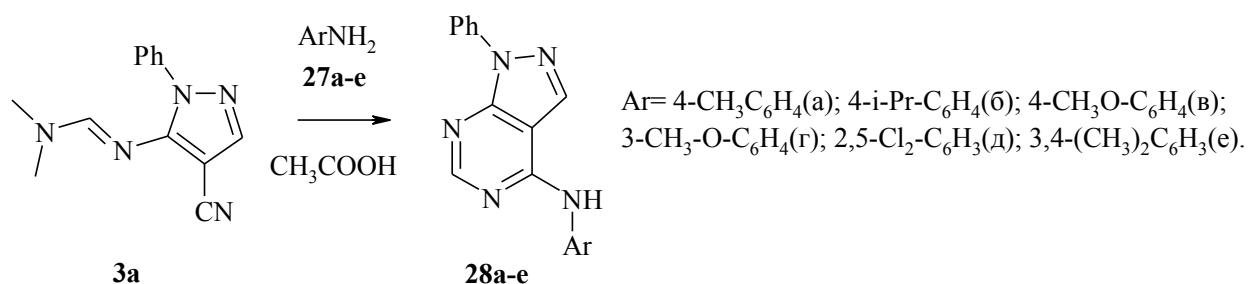
Вначале конденсация **24a-e** с аминами в толуоле в присутствии каталитического количества уксусной кислоты приводит к интермедиату **25a-e** путем нуклеофильной атаки аминогруппы на имидный углерод. На втором этапе не выделяемый амидин **25a-e** превращается в пиразолопиримидины **26a-e** через перегруппировку Димрота. Изомеризация **25a-e** в термодинамически более стабильные пиразолопиримидины **26a-e** происходит в результате кислотно-основного катализа в тандеме с раскрытием цикла и с последующим его замыканием. Эта перегруппировка согласуется с тем, что сообщается в некоторых более ранних работах для реакции метанимидата с гидразин-гидратом [26,47].

Исходя из противоречивых литературных данных следует неоднозначный вывод о возможном строении продуктов реакций такого типа. Кроме этого механизм реакции, включающий перегруппировку Димрота, является предположительным.

Нами в настоящем исследовании разработан новый метод получения R -(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов **28a-e**, основанный на взаимодействии N' -(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)- N,N -диметилформамина **3a** с замещенными анилинами **27a-e** (схема 14.). Как уже сообщалось нами ранее, **3a** является синтетическим аналогом имидоформиатов, но отличается устойчивостью при хранении и не требует при получении

дополнительной хроматографической очистки, что является несомненным плюсом.

Схема 14.



Для исследуемой реакции на примере **3a** с п-изопропиланилином **27б** проводился мониторинг условий: кипячение в уксусной кислоте, перемешивание в уксусной кислоте при комнатной температуре, нагревание в уксусной кислоте при MW инициировании (таблица 11.).

Таблица 11. Мониторинг условий реакции **3a** с п-изопропиланилином **27б**.

№	Растворитель	T, °C	Время реакции, ч	Результаты
1	CH ₃ COOH	reflux	2	Трудноразделимая смесь продуктов
2	CH ₃ COOH	R. T.	20	выход 28б 72 %
3	CH ₃ COOH	MW	0,5	выход 28б 81 %

При нагревании в уксусной кислоте по данным ТСХ уже через 3 минуты после начала реакции появлялись пятна продуктов, и в конечном результате через 2 часа кипячения образовывалась неразделимая смесь соединений. Для изучаемого процесса проводился LC-ESI-MS-анализ в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной массы. По данным проведенного анализа установлено, что спустя 3 минуты нагревания смеси реагентов зафиксировано

присутствие исходных пиразола **3a** (m/z 240.1249 / 240.1056) и *p*-изопропиланилина **276** (m/z 136.1121 / 136.1133), побочных соединений с m/z 178.1089, 282.1865 в большом количестве, а также целевого продукта **286** (m/z 330.1719 / 330.1375) (рис.16).

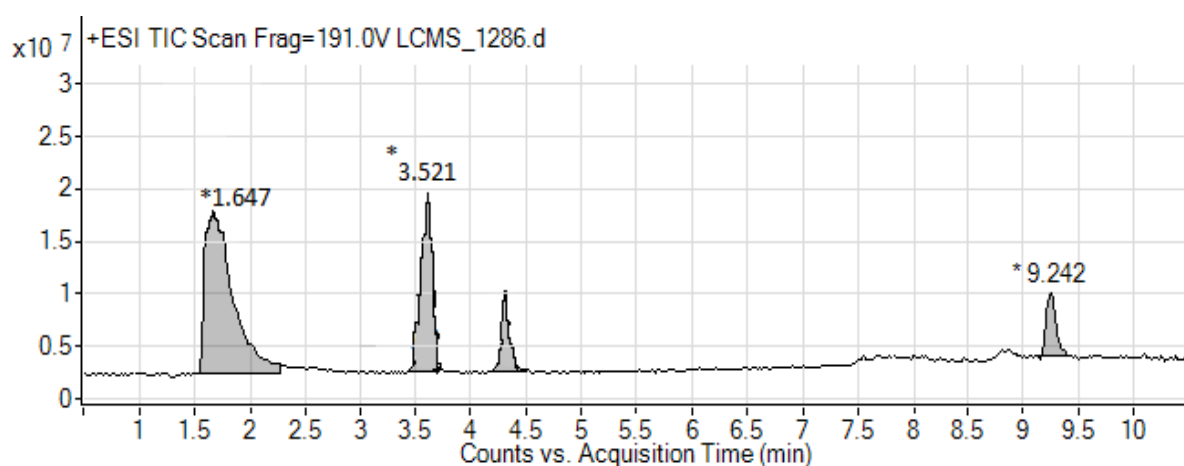


Рис. 18. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТИС). Время реакции: 3 минуты.

1.647 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1133$).

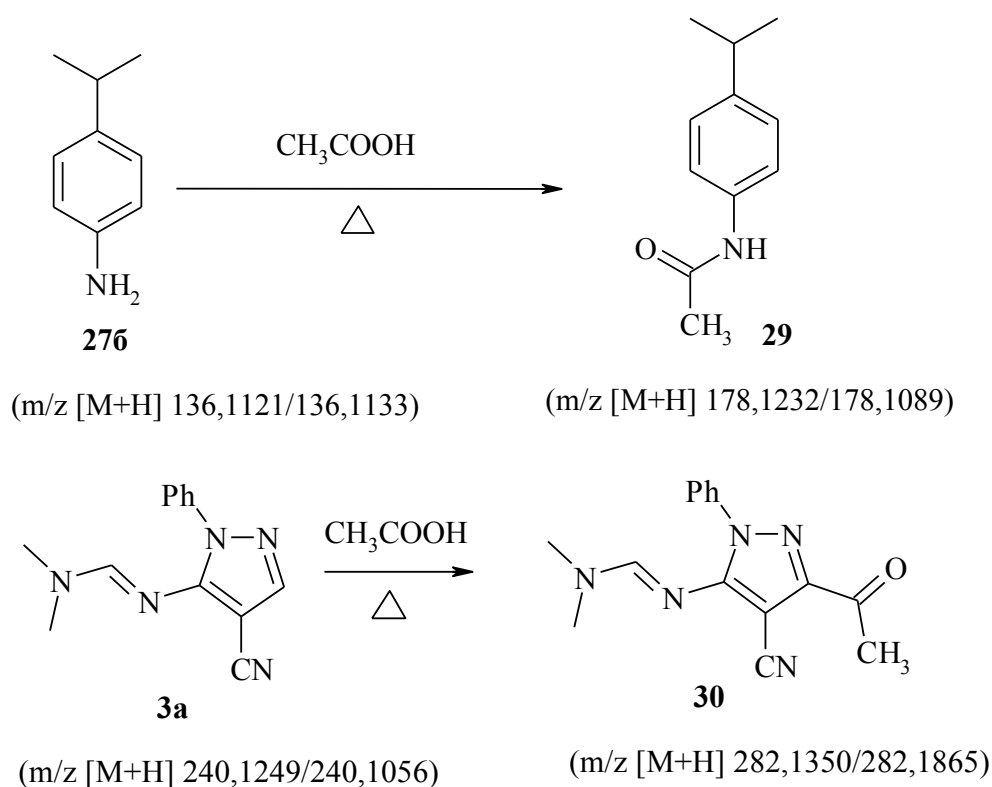
3.521 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1056$).

3.687 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1089$).

4.168 мин – побочный продукт **30** ($[M+H]^+ = 282.1865$).

9.242 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1375$).

Предположительно, побочным продуктам с m/z 178.1089 и 282.1865 можно приписать структуры **29** и **30**, которые образуются в результате ацилирования уксусной кислотой 4-изопропил-анилина **276** и *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида **3a**, соответственно (схема 15).



Установлено, что исследуемое взаимодействие *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **3a** с замещенными анилинами **27a-e** в условиях перемешивания в уксусной кислоте при комнатной температуре протекает до конца через 15-25 часов, при этом целевые продукты **28a-e** с хорошими выходами и с незначительным содержанием побочных примесей выпадают в осадок после завершения реакции. Нами был проведен ВЭЖХ-МС-анализ в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной смеси на примере реакции **3a** с *p*-изопропиланилином **27б**, посредством обнаружения молекулярных масс полупродуктов и продуктов. Пробы отбирались через 30, 60, 90, 270 и 1440 минут после начала синтеза. По результатам LCMS анализа выявлено, что уже через 30 минут помимо исходных пиразола **3a** (m/z 240.1249 / 240.1202) и *p*-изопропиланилина **27б** (m/z 136.1121 / 136.1098) обнаруживаются вещества с m/z 330.1665, 330.1596, 330.1634 (рис.17). Через последующие промежутки времени постепенно уменьшается количество исходных реагентов,

меняется соотношение продуктов с m/z 330. Как видно на представленных хроматограммах, процентное содержание исходных реагентов через разные промежутки времени остается достаточно большим — примерно 39-41%, но тем не менее реакция проходит до конца, и это связано с выпадением в осадок конечного продукта **286**.

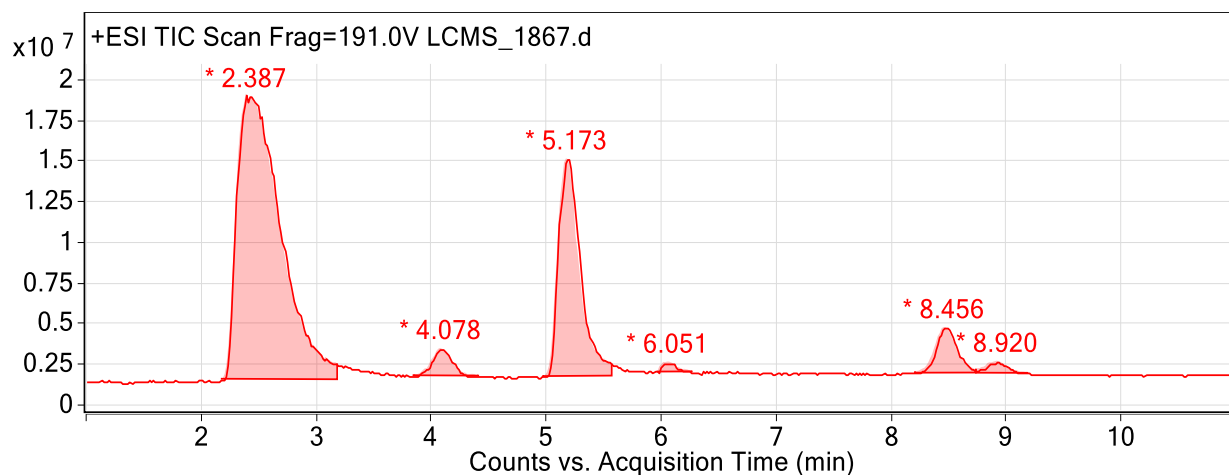


Рис. 19. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 30 минут.

2.387 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1098$).

4.078 мин – интермедиат **32** ($[M+H]^+ = 330.1665$).

5.173 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1202$).

6.051 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1169$).

8.456 мин – интермедиат **31** ($[M+H]^+ = 330.1596$).

8.920 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1634$).

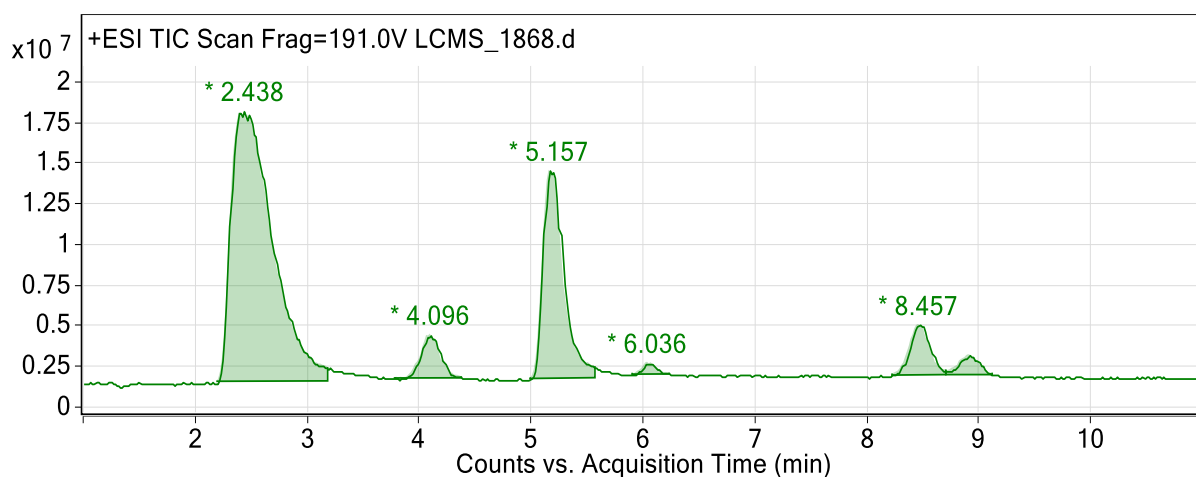


Рис. 20. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 60 минут.

2.438 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1108$).

4.096 мин – интермедиат **32** ($[M+H]^+ = 330.1687$).

5.157 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1205$).

6.036 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1171$).

8.457 мин – интермедиат **31** ($[M+H]^+ = 330.1533$).

9.120 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1563$).

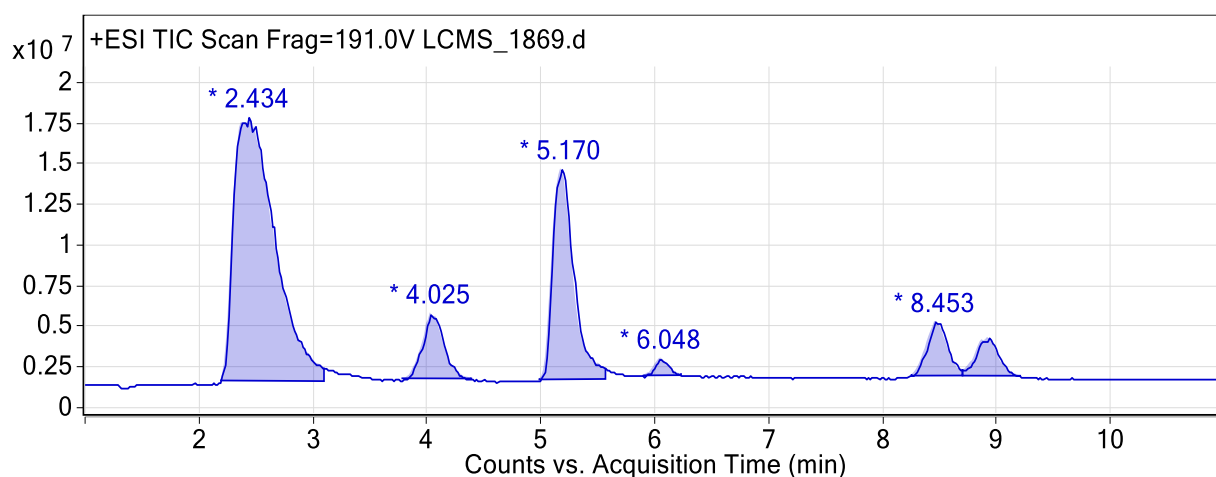


Рис. 21. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 90 минут.

2.434 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1108$).

4.025 мин – интермедиат **32** ($[M+H]^+ = 330.1685$).

5.170 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1203$).

6.048 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1172$).

8.453 мин – интермедиат **31** ($[M+H]^+ = 330.1614$).

9.166 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1639$).

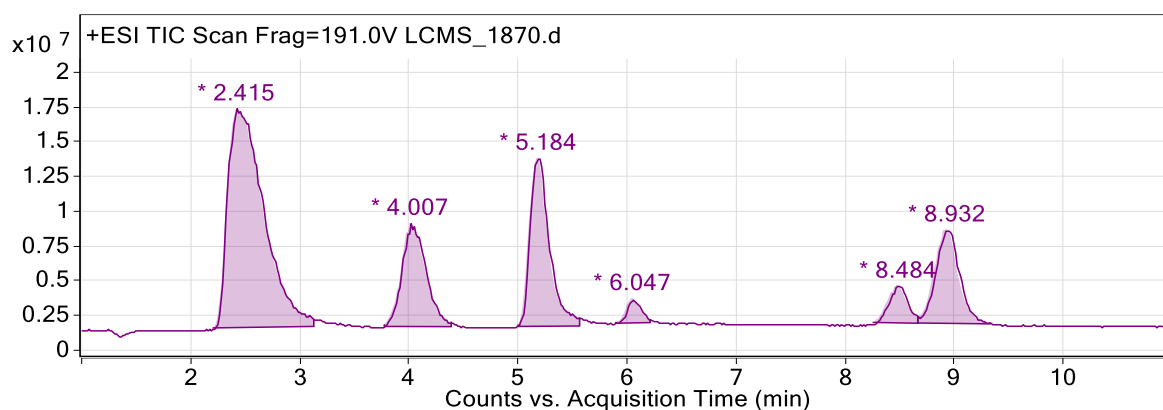


Рис. 22. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 270 минут.

2.415 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1118$).

4.007 мин – интермедиат **32** ($[M+H]^+ = 330.1703$).

5.184 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1203$).

6.047 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1179$).

8.484 мин – интермедиат **31** ($[M+H]^+ = 330.1898$).

8.932 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1894$).

В пробах через 30, 60, 90, 270 и 1440 минут после начала синтеза присутствует побочный продукт **29** с m/z 178, а через 1440 минут появляется еще одно побочное соединение **30** с m/z 282, но в отличие от вышеуказанной реакции, которая проводилась при кипячении исходных пиразола **3a** и *p*-изопропиланилина **276**, найденные примеси составляют всего 4% от общей реакционной массы.

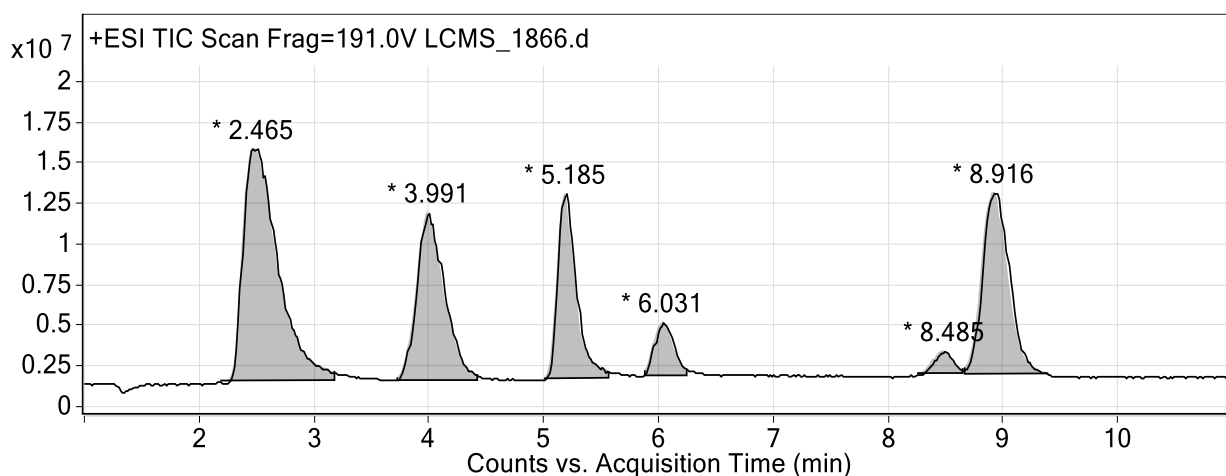


Рис. 23. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC). Время реакции: 1440 минут.

2.465 мин – *p*-изопропиланилин **276** ($[M+H]^+ = 136.1092$).

3.991 мин – интермедиат **32** ($[M+H]^+ = 330.1656$).

5.185 мин – пиразол **3a** ($[M+H]^+ = 240.1202$).

5.881 мин – побочный продукт **29** ($[M+H]^+ = 178.1171$).

6.031 – мин побочный продукт **30** ($[M+H]^+ = 282.1990$).

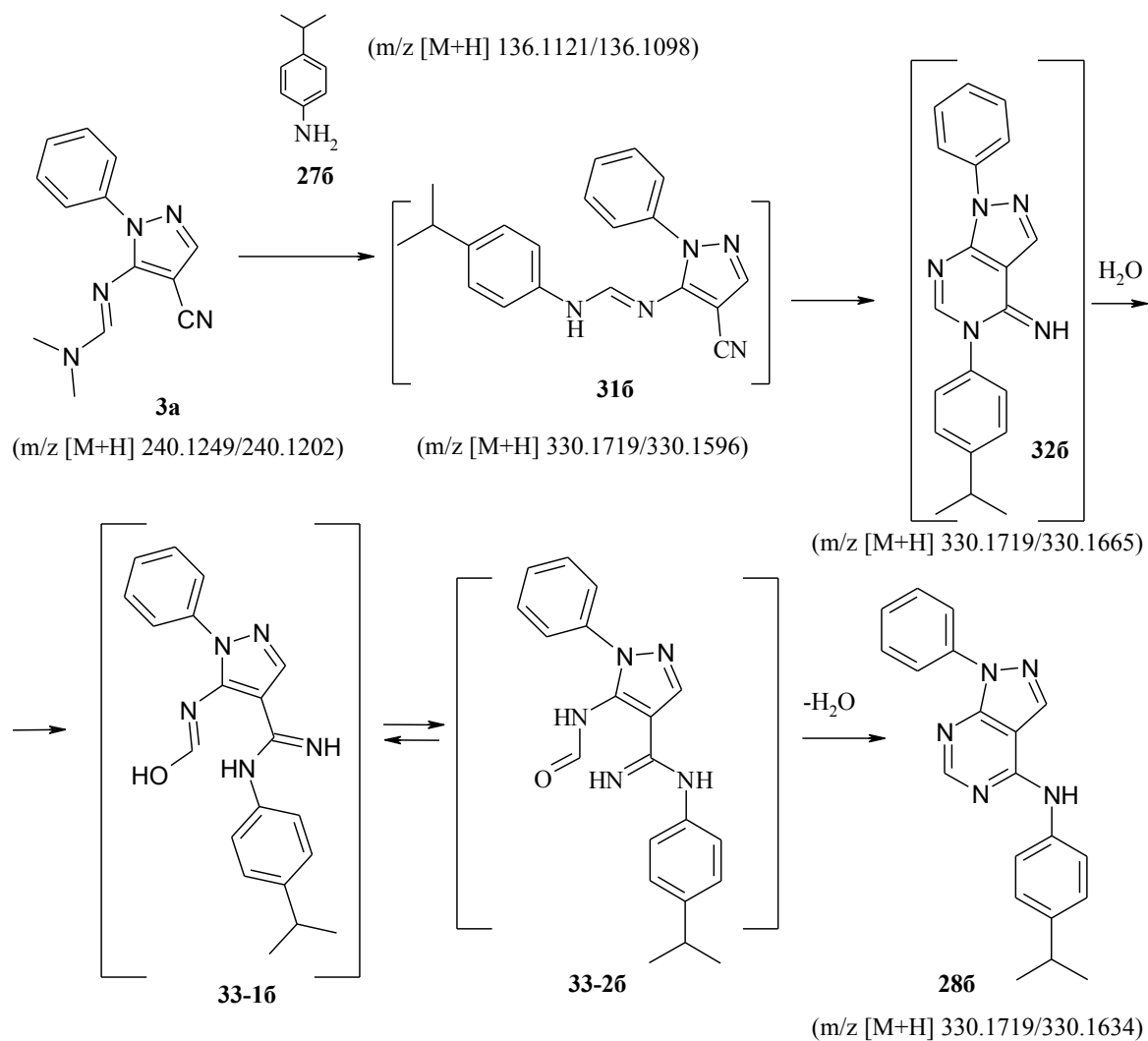
8.485 мин – интермедиат **31** ($[M+H]^+ = 330.1670$).

8.916 мин – продукт **286** ($[M+H]^+ = 330.1668$).

На основании данных LCMS-анализа был предложен вероятный каскадный маршрут реакции N^1 -(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **3a** с замещенными анилинами **27a-e**, который включает пять стадий (схема 16). На первой стадии при атаке анилином диметиламиногруппы пиразола **3a** образуется интермедиат **31**, который за счет внутримолекулярной нуклеофильной атаки ариламиногруппы по нитрильной группе циклизуется до 1-фенил-3-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-иминов **32**. Далее происходит амидиновая перегруппировка или перегруппировка

Димрота через образование интермедиатов **33-1** и **33-2**, и в конечном итоге выделяются R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-амины **28а-е**.

Схема 16.



Проанализировав то, как меняется процентное содержание продуктов с m/z 330 (таблица 12.), можно сделать следующий вывод. Продукт, имеющий среднее время удерживания 8,5 минут, через 1140 минут после начала реакции практически исчезает из реакционной массы, поэтому можно предположить, что ему соответствует структура первого интермедиата **316**. Соответственно, процентное содержание второго интермедиата **326** и продукта реакции **286**, также имеющих m/z 330, примерно одинаково возрастает, и однозначно соотнести их по

времени удерживания не представляется возможным, к тому же во всех пробах через разные промежутки времени они присутствуют одновременно. С другой стороны, соотношение между собой интермедиата **326** и продукта реакции **286** остается постоянным, хотя содержание **286** должно однозначно возрастать. Это можно объяснить тем, что по окончании синтеза пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-амин **286** выпадает в осадок, а ВЭЖХ-МС-анализ проводился из раствора.

Таблица 12. Содержание исходных реагентов и продуктов с m/z 330, % через разные промежутки времени от начала реакции.

Время реакции	3a	276	Продукты с m/z 330		
			Среднее время удерживания 4 мин	Среднее время удерживания 8,5 мин	Среднее время удерживания 9 мин
30 мин	24,95	64,5	3	5,28	2,21
60 мин	24,15	61,64	4,94	5,87	3,83
90 мин	23,66	56,80	7,45	6,06	4,65
270 мин	19,42	46,07	14,74	4,34	13,24
1440 мин	15,44	35,77	20,6	1,99	21,48

Масс-спектр целевого пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-амина **286** представлен на рисунке 24.

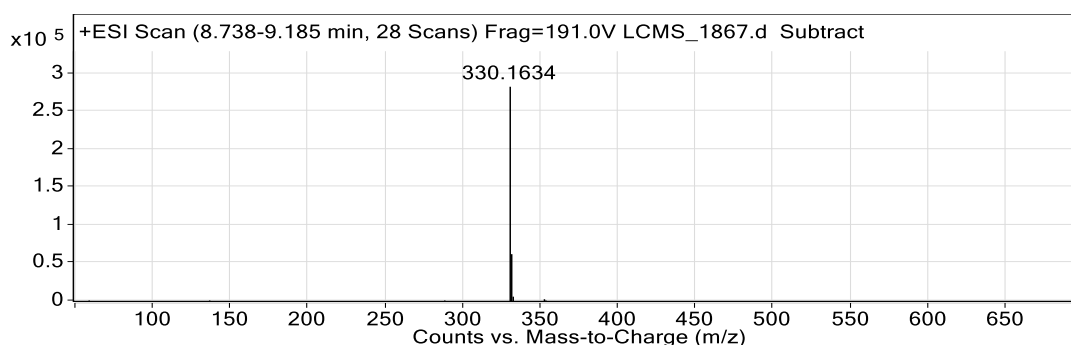


Рис. 24. Масс-спектр (4-изопропил-фенил)-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-амина **286** с характерным базовым пиком – 330 m/z .

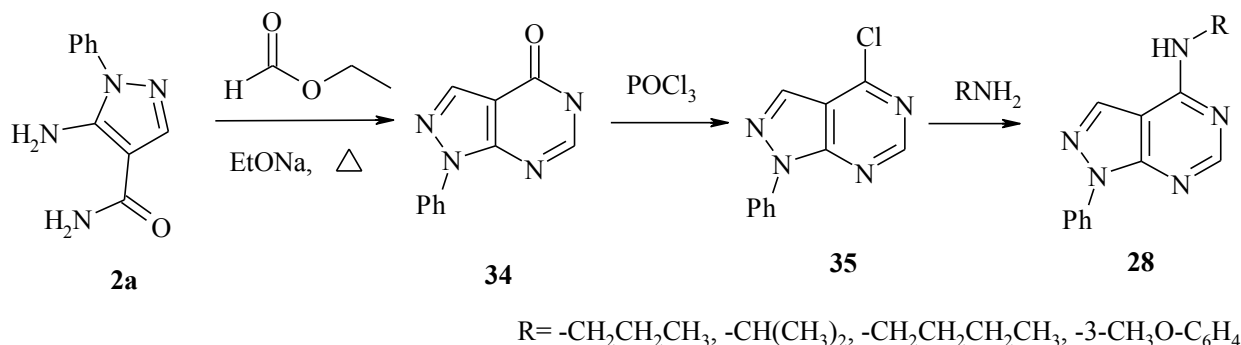
Таким образом, мы доказали, что взаимодействие *N*'-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида **3a** с замещенными анилинами **27a-e**

происходит именно через перегруппировку Димрота и приводит к образованию единственных продуктов **28a-e**. Также мы впервые применили использование микроволнового инициирования для данного процесса, которое сокращает время реакции до 0,5 часов и на 10-15 процентов повышает выходы продуктов реакции.

Для синтеза R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов **30a-e** нами также была осуществлена попытка проведения трехкомпонентной реакции 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1a**, *N,N*-диметилацеталя диметилформамида и замещенных анилинов. Взаимодействие проводилось в условиях нагревания с обратным холодильником и при микроволновом инициировании, в качестве растворителя использовались уксусная кислота : ДМАА в соотношении 1:1. В результате образовывалась смесь трудноразделимых продуктов, и по данным ТСХ она содержала исходные реагенты и множество побочных соединений.

Структуры полученных R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов **28a-e** доказаны методами ЯМР¹H-спектроскопии, ИК-спектроскопии и LCMS-анализа. Характеристическими для всех полученных соединений являются сигналы протонов ароматики в области 7,2-8,3 м.д. и протона NH-группы в области 10,1-10,3 м.д. (рис. 23.). В ИК спектрах (KBr) продуктов **28a-e** имеются интенсивные полосы поглощения Ar-NH-групп (валентные колебания при $\nu_{\max} \sim 3150 \text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания при $\nu_{\max} \sim 1615 \text{ см}^{-1}$). Характеристики и спектральные данные продуктов **28a-e** приведены в таблицах 14,15.

Строение полученных R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов **28a-e** также было доказано химическим способом. В литературе описано получение **28** в 3 стадии (схема 17) [130].



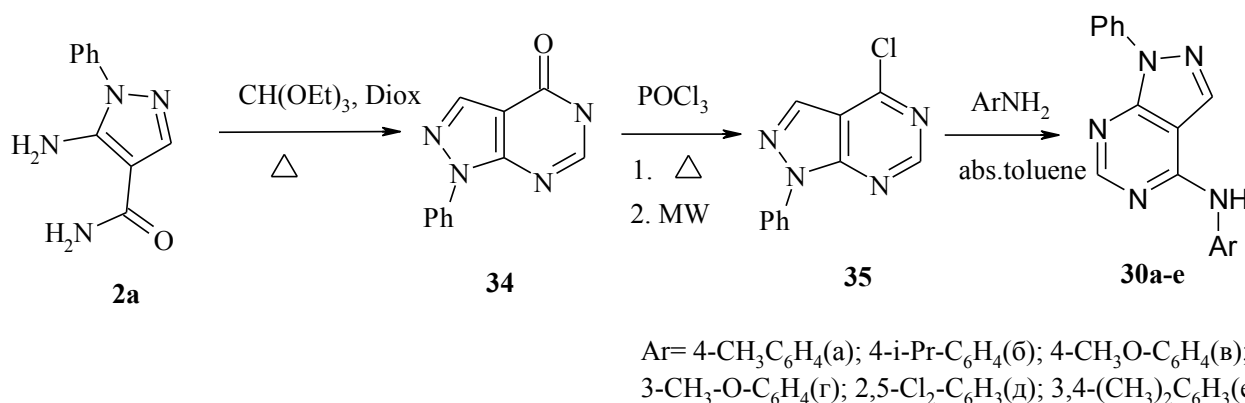
На первой стадии из 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоксамид **2a** взаимодействием с этилформиатом в присутствии этилата натрия при нагревании до 80°C в течение 14 часов [70] получают пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он **34**. В другой работе [24] соединение **34** синтезируют из **2a** и формамида при нагревании до 170°C в течение 3 часов. Полученный 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он **34** хлорируют оксихлоридом фосфора при микроволновом иницировании с выделением 4-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **35** [130]. В более раннем источнике [40] хлорирование проводилось при нагревании с обратным холодильником в течение 5 часов, причем выход продукта **35** был таким же. И на третьей стадии **35** обрабатывают различными аминами при комнатной температуре в абсолютном толуоле, что приводит к образованию целевых соединений **28**. Авторы [69] проводят последнюю стадию в условиях пятичасового кипячения **35** с аминами в метаноле.

В нашей работе разработан более удобный способ получения 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она **34** в результате взаимодействия карбамида **2a** и триэтилортоформиата при кипячении в диоксане в течение 2,5 часов (схема 18). Такой способ имеет преимущество в том, что значительно сокращается время реакции и упрощается выделение продукта из реакционной массы. Хлорирование **34** осуществлялось и при обычном нагревании с обратным холодильником, и при микроволновом иницировании, в результате установлено, что время полной

конверсии реагентов сокращалось до 10 минут, и выход продукта увеличивался на 10% при MW инициировании реакции (таблица 13.).

Синтез R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов **28a-e** проводился в условиях, аналогичных приведенным выше литературным данным [130]. По данным ТСХ, температуре плавления и спектральным данным полученные пиразоло[3,4-*d*]пиримидинамины **28a-e** идентичны синтезированным из *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида **3a** с замещенными анилинами **27a-e**.

Схема 18.

Таблица 13. Мониторинг условий реакции **34** с оксихлоридом фосфора.

№	Растворитель	T, °C	Время реакции	Результаты
1	POCl ₃	reflux	5 ч	выход 35 70 %
2	POCl ₃	MW	10 мин	выход 35 81 %

Таблица 15. Спектральные данные соединений **28а-е**.

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц, ИК-спектр, масс-спектр
28а	Спектр ЯМР ^1H : 2,32 (с, 3H, Ar-CH ₃); 7,21-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,15 (с, 1H, СН-пиримид.). ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3150 (валентные колебания Ar-NH), 1611 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 302.1622 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₅ N ₅ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 302.1400.
28б	Спектр ЯМР ^1H : 1,21 (с, 6H, 2 Ar-CH ₃); 2,89 (м, 1H, СН-алиф.); 7,23-8,20 (м, 9H, аром.); 8,49 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,12 (с, 1H, СН-пиримид.) ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3187 (валентные колебания Ar-NH), 1604 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 330.1634 [M+H] ⁺ . C ₂₀ H ₁₉ N ₅ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 330.1719.
28в	Спектр ЯМР ^1H : 3,78 (с, 3H, Ar-OCH ₃); 7,01-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,45 (с, 1H, СН-пираз.); 10,12 (с, 1H, СН-пиримид.). ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3242 (валентные колебания Ar-NH), 1616 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 318.2010 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 318.1350.
28г	Спектр ЯМР ^1H : 3,80 (с, 3H, Ar-OCH ₃); 6,72-8,20 (м, 9H, аром.); 8,55 (уш.с, 1H, NH); 8,55 (с, 1H, СН-пираз.); 10,19 (с, 1H, СН-пиримид.). ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3206 (валентные колебания Ar-NH), 1620 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 318.1841 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 318.1350.
28д	Спектр ЯМР ^1H : 7,32-8,18 (м, 8H, аром.); 8,35 (уш.с, 1H, NH); 8,40 (с, 1H, СН-пираз.); 10,20 (с, 1H, СН-пиримид.). ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3125 (валентные колебания Ar-NH), 1610 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 356.1161 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 356.0464.
28е	Спектр ЯМР ^1H : 2,21;2,25 (2с, 3H, Ar-CH ₃); 7,15-8,20 (м, 9H, аром.); 8,50 (уш.с, 1H, NH); 8,52 (с, 1H, СН-пираз.); 10,11 (с, 1H, СН-пиримид.). ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 3166 (валентные колебания Ar-NH), 1614 (деформационные колебания Ar-NH). Найдено, m/z: 316.2012 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₇ N ₅ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 316.1557.

В заключение следует отметить, что нами разработан простой и удобный подход к синтезу пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов в результате циклизации *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамина **3a** с замещенными анилинами **27a-e**, которая происходит через перегруппировку Димрота, и доказан ранее предполагаемый маршрут данной реакции с помощью ВЭЖХ-МС-анализа в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной смеси. Кроме того, нами впервые применены условия микроволнового инициирования для изучаемой реакции. Согласно литературным данным [129] полученные соединения **28a-e** обладают потенциальным противовоспалительным действием, ноцицептивными и жаропонижающими свойствами, которые связаны с периферическими и центральными механизмами ингибирования.

II.5. Взаимодействие 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с метиленактивными карбонильными соединениями

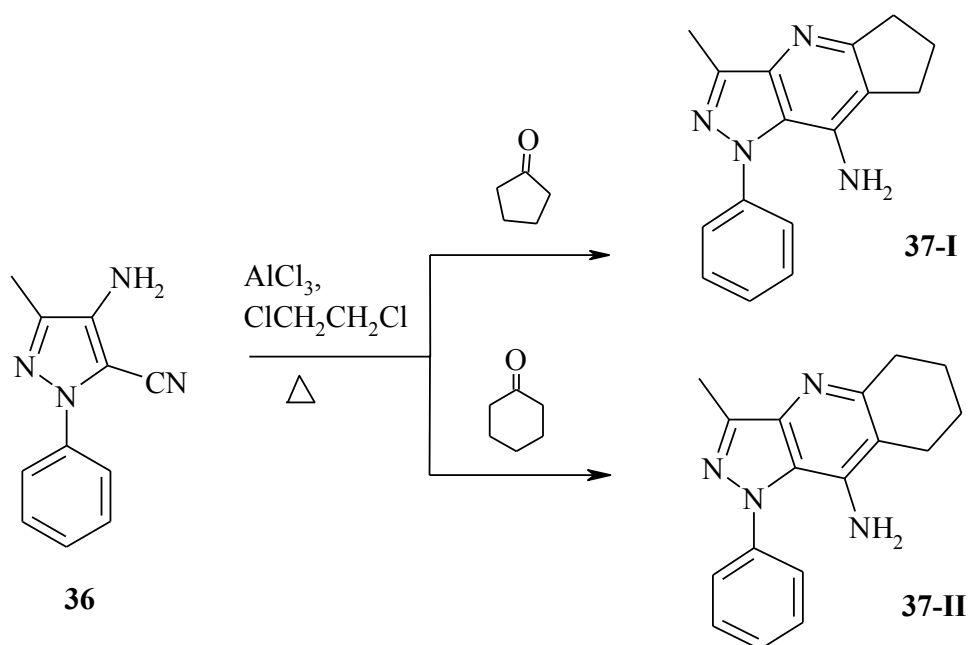
Соединения, содержащие пиразолопиримидиновый или пиразолопиридиновый скелеты, обладают широким спектром биологической и фармацевтической активности, а именно, являются мощным и селективным ингибиторами фосфодиэстеразы 4 и 5 типа (PDE4 и PDE5) и ингибиторами A1-аденозиновых рецепторов [131-137]. Пиразоло[3,4-*b*]пиридиновые производные проявляют противовирусную, противомаларийную, противотуберкулезную, антиоксидантную активность, используются для лечения болезни Альцгеймера, желудочно-кишечных заболеваний, анорексии [138-141]. В связи с этим получение гетероциклических систем, содержащих пиразоло[3,4-*b*]пиридиновый фрагмент, является весьма актуальной задачей на сегодняшний день.

Одним из синтетических подходов к построению пиразоло[3,4-*b*]пиридинов является аннелирование пиридинового кольца к замещенным пиразолам. Таковой

является реакция *N*1-замещенных 5-аминопиразолов с 1,3-диэлектрофилами, как бифункциональными реагентами, например 1,3- кетоэфирами [142-143], а также симметричными 1,3-дикетонами [144]. Реакцию обычно проводят с использованием уксусной кислоты в качестве растворителя, также применяется циклизация в этаноле в присутствии соляной кислоты [142] или с добавлением хлорида цинка и соляной кислоты при нагревании в этаноле [144].

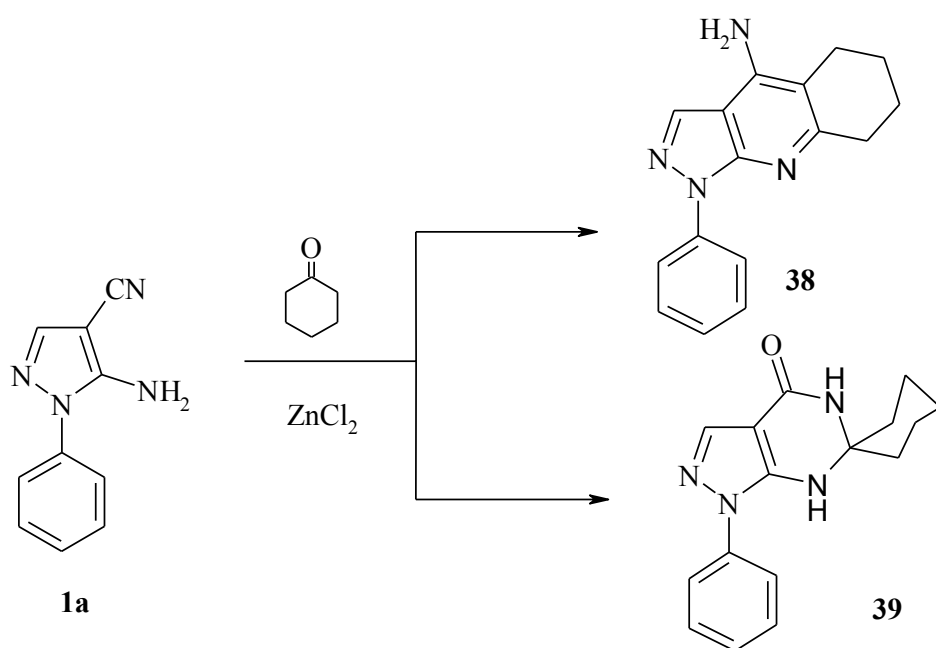
Производные пиразоло[3,4-*b*]пиридинов могут быть получены также прямой циклизацией орто-аминоцианопиразолов с кетонами в присутствии в качестве катализаторов кислот Льюиса. В работе [145] была синтезирована изомерная серия пиразоло[4,3-*b*]пиридинов **37-I** и **37-II** в условиях модифицированной реакции Фридлендера в результате взаимодействия 4-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила **36** с циклопентанонам или циклогексанонам, соответственно, в присутствии хлорида алюминия (схема 20). Однако целевые продукты **37-I** и **37-II** были выделены с низкими выходами (40-45%).

Схема 19.



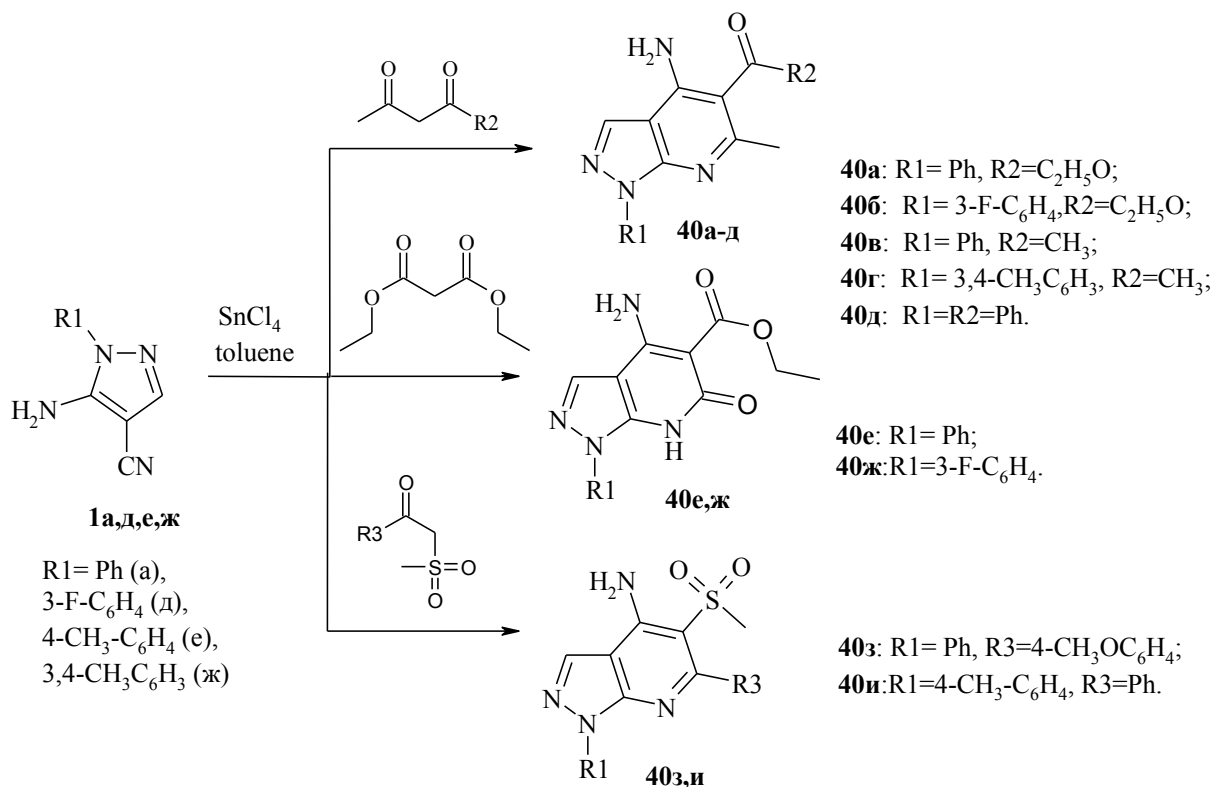
Авторы [146] в своей работе синтезировали пиразоло[4,3-*b*]пиридины так же классической реакцией, катализируемой кислотами Льюиса, в частности хлоридом цинка. Однако, как утверждают авторы этой работы, в результате конденсации 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1a** и циклогексанона одновременно образуются два различных альтернативных продукта - пиразолопиридин **38** с выходом 43% и спиросочлененный пиразолопиримидинон **39** с выходом 46%, которые впоследствии были разделены колоночной хроматографией (схема 20.). Помимо этого, в работе изучалась реакция орто-аминонитрила **1a** с циклопентаном и циклогептаном, которая приводила к аналогичным смесям продуктов.

Схема 20.

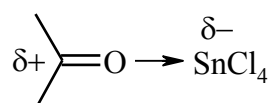
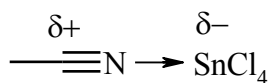


В нашей работе проведено исследование реакций 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1a,д,е,ж** в присутствии кислот Льюиса с метиленактивными карбонильными соединениями, а именно, с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном, бензоилацетоном, малоновым эфиром, 2-метилсульфонил-1-фенилэтаном и 1-(4-метоксифенил)-2-(метилдиметиленсульфонил)этаном (схема 21.). Установлено, что из всех

использованных кислот Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , *p*-толуолсульфокислота) оптимальным является применение SnCl_4 . В присутствии остальных катализаторов наблюдалось либо чрезмерное осмоление реакционной смеси, либо низкая конверсия исходных реагентов. Кроме этого, экспериментально найдено, что процесс с максимальными выходами целевых продуктов лучше всего осуществлять в следующих условиях. Эквимольные количества реагентов в абсолютном толуоле кипятили 1 час с насадкой Дина-Старка. Добавляли к реакционной смеси четырехкратный избыток SnCl_4 , кипятили еще 5-6 часов. После образования смолообразного осадка смесь охлаждали, обесцветившийся толуольный слой сливали, а стеклообразный остаток промывали вначале диоксаном, затем раствором щелочи. В случае реакции с ацетоуксуным и малоновым эфиром, остаток промывали раствором карбоната натрия и перед фильтрованием отстаивали в течение суток до полного разложения комплекса с SnCl_4 . В результате нами были получены при использовании в качестве реагентов ацетоуксунного эфира, ацетилацетона и бензоилацетона - 4-амино-6-метил-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **40а-д**, при использовании малонового эфира - 4-амино-6-оксо-1-*R*1-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **40е,ж** и при использовании сульфонилацетонов - 5-метансульфонил-6-*R*3-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-иламины **40з,и**. Следует отметить, что при взаимодействии аминонитрила **1а** с несимметричным β -дикетоном - бензоилацетоном теоретически возможно образование двух изомеров - 1-(4-амино-1,6-дифенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-этанона или (4-амино-6-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-фенилметанона за счет циклизации по карбонилу бензоильной группы или метильной группы, соответственно. На основании данных ЯМР¹Н спектроскопии мы установили, что продуктом является именно последний изомер **40д**, так как в спектре сигналы протонов метильной группы в виде синглета наблюдаются именно в области 2,21 м.д., характерной для метилпиридинов, а не ацетилпиридинов.

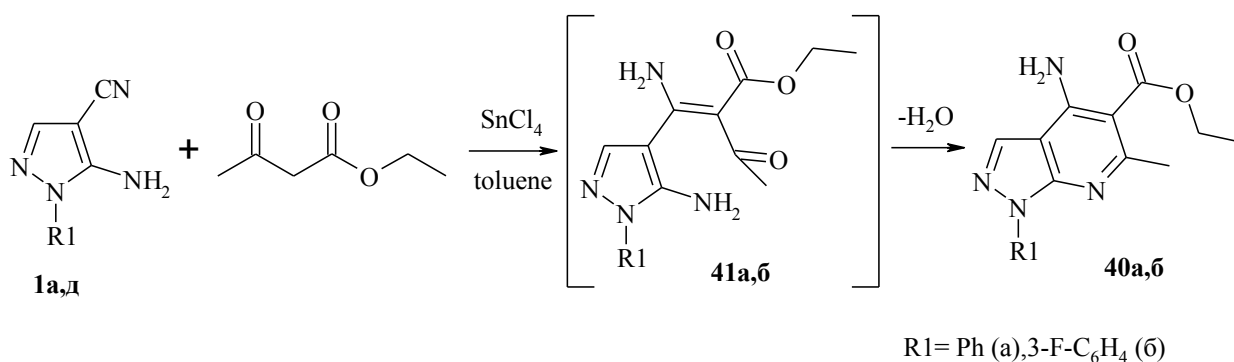


Механизм взаимодействия орто-аминонитрилов с метиленактивными карбонильными соединениями в присутствии кислот Льюиса, в том числе хлорида олова, является до сих пор дискуссионным. Из литературных данных известно [147], что хлорид олова (IV), как катализатор, активирует нитрильную группу орто-аминонитрила и карбонильную группу 1,3-дикарбонильного соединения. Происходит комплексообразование, увеличивается электрофильность атома углерода, что способствует дальнейшей атаке нуклеофильным реагентом.

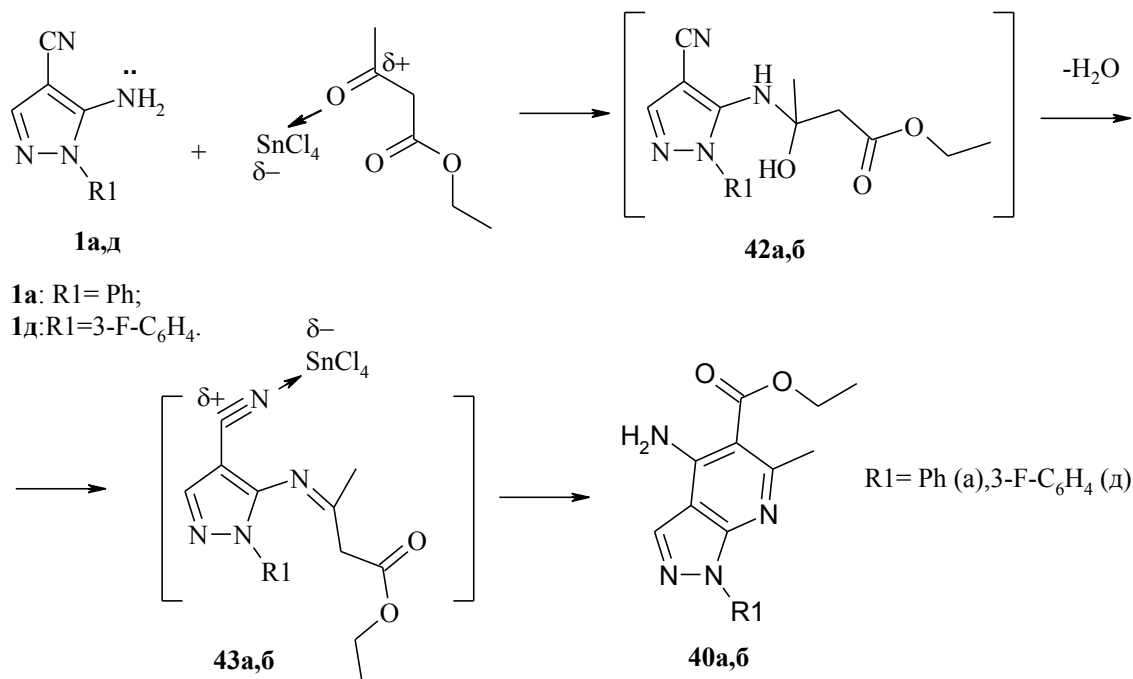


Если предположить, что образование пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40а-и** происходит через β -енамиодионы, как утверждают авторы работы [147], то предполагаемый маршрут данной реакции на примере взаимодействия с ацетоуксусным эфиром можно представить согласно схеме 22. Происходит металл-активированное формирование углерод-углеродной связи между нитрильной группой 5-амино-1-арил-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила **1** и метиленовой группой 1,3-дикарбонильного соединения с формированием интермедиата **41**, в котором замыкается пиридиновый цикл до конечного пиразоло[3,4-*b*]пиридина **40**.

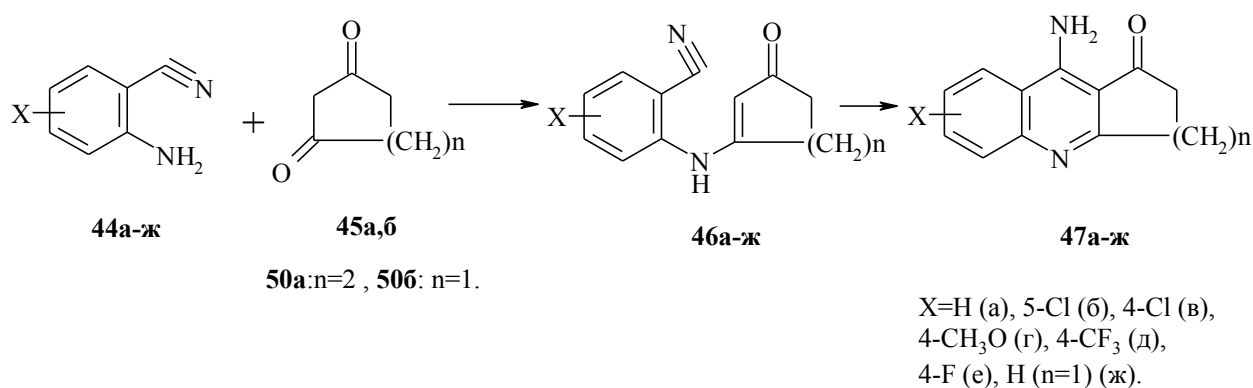
Схема 22.



Согласно другим литературным данным [148-150] возможный маршрут взаимодействия аминонитрилов с 1,3-дикетонами начинается с формирования связи углерод-азот и последующим образованием соединения Шиффа **43**, которое далее циклизуется по нитрильной группе до целевого продукта **40а,б** (схема 23.).



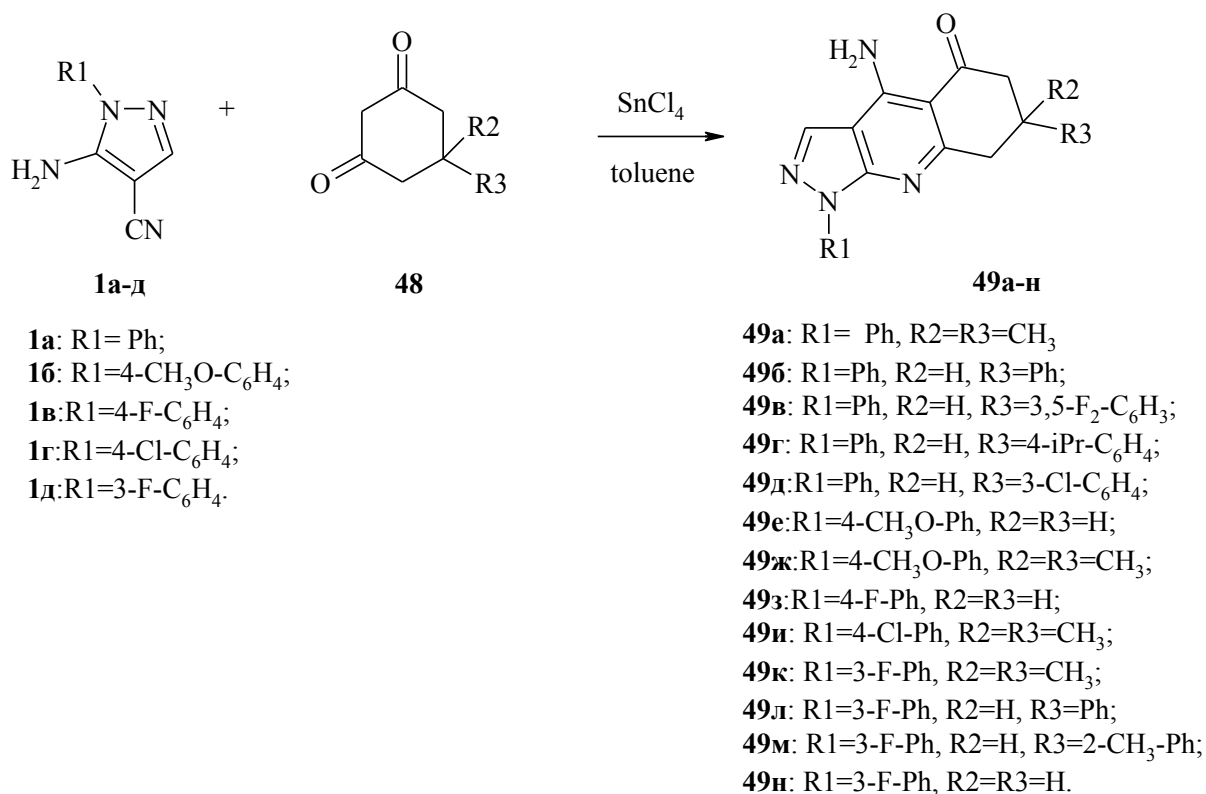
Наиболее вероятным, в том числе и в нашем случае, представляется второй вариант маршрута реакции. В работе [148] авторы проводили взаимодействие антранилонитрилов **44а-ж** и циклогексан-1,3-диона **45а** (циклопентан-1,3-диона **45б**) с более мягким катализатором - п-толуолсульфоокислотой, при этом им удалось выделить и доказать структуру интермедиата **46а** методами ЯМР¹Н и ИК спектроскопии (схема 24.).



Пара-толуолсульфо кислота позволяет осуществить процесс поэтапно, не вызывая взаимодействие метиленовой группы с нитрильной. Дальнейшую циклизацию промежуточного соединения Шиффа авторы осуществляли в присутствии карбоната калия и хлорида меди (I). Хотя в нашей работе выделить промежуточное соединение Шиффа **43** нам не удалось, мы предполагаем, что при кипячении эквимолярных количеств реагентов в абсолютном толуоле с насадкой Дина-Старка в отсутствие катализаторов первой стадией каскадного процесса является конденсация карбонильной и аминогрупп.

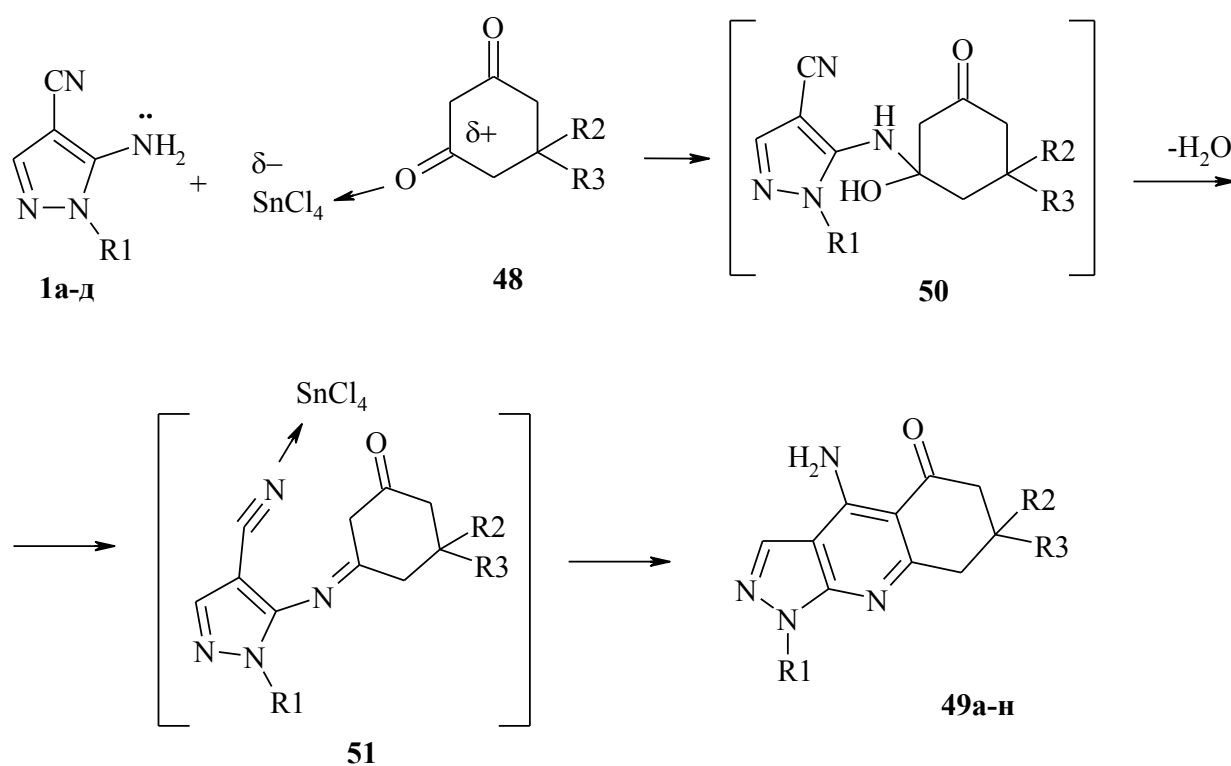
Нами также изучена реакция 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1а-д** с циклическими дикетонами - 5- R^2 -5- R^3 -циклогексан-1,3-дикетонами **48**. Синтезы осуществлялись в аналогичных условиях. В результате были выделены 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолины **49а-н** (схема 25.).

Схема 25.



Предполагаемый маршрут данной реакции аналогичен вышеуказанному для взаимодействия аминонитрилов **1** с линейными 1,3-дикарбонильными соединениями и приведен на схеме 26. Сначала происходит формирование связи углерод-азот и образуется интермедиат **50**. Далее **50** элиминирует молекулу воды и дает соединение Шиффа **51**, которое циклизуется по нитрильной группе до целевого 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинона **49**.

Схема 26.



Структуры полученных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40a-n** и 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **49** были доказаны методами ЯМР¹H и ЯМР¹³C спектроскопии, ИК-спектроскопии и LCMS-анализа. Характеристики и спектральные данные продуктов приведены в таблицах 16,17.

В ЯМР ¹H спектрах пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40a-ж** присутствуют сигналы протонов аминогруппы в области 7.6-8.1 м.д. в виде уширенного синглета. В то же время для сульфонилпроизводных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40з-и** наблюдаются в виде двух уширенных синглетов в области 7.8 и 8.3 м.д. Это

возможно объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи в соединениях **40з-и** между одним из протонов аминогруппы и кислородом сульфонильной группы. Сигналы протонов метильной группы 4-амино-6-метил-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40а-г** видны при $\delta \sim 2.55$ м.д. и имеют вид узких синглетов. Только для соединения **40д** эти же сигналы наблюдаются при 2.51 м.д. Сигналы протонов NH-групп пиридинового цикла 4-амино-6-оксо-1-*R*1-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40е,ж** наблюдаются в виде уширенных синглетов при $\delta \sim 12.25-12.50$ м.д., в ЯМР¹H спектрах соединений **40е,ж** также присутствуют сигналы протонов этокси-группы при δ -1.37 и 4.32 м.д. в виде триплета трех протонов и мультиплета двух протонов, соответственно. В спектрах 5-метансульфонил-6-*R*3-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-иламинов **40з,и** сигналы трех протонов метансульфонил-группы наблюдаются в области 3,0 м.д. в виде узких синглетов.

В ЯМР ¹H спектрах 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **49**, в отличие от спектров исходных 1-арил-4-циано-5-аминопиразолов **1а-д**, содержатся сигналы протонов двух метиленовых групп гидрированного хинолинононового фрагмента в виде синглетов при $\delta \sim 2.48$ м.д. и $\delta \sim 2.88$ м.д. для соединений **49а,ж**, а так же четырех мультиплетов находящихся в областях 2.36-2.77 м.д., 2.96-3.01 м.д., 3.07-3.30 м.д. и 3.22-3.37 м.д. для 7-арилзамещенных производных **49б,в,д,л,м**. Сигналы протонов трех метиленовых групп входящих в состав тетрагидропиразолохинолинов **49е,з,н** видны при $\delta \sim 2,00$ м.д., 2.60 м.д. и 2.99 м.д. и имеют вид пентета и двух триплетов с КССВ 6.6 и 6.0 Гц соответственно. Протоны аминогрупп наблюдаются в виде двух дублетов при $\delta = 8.45-8.51$ и $\delta = 9.47-9.51$ м.д. с КССВ 3.0-3.6 Гц, что можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между протоном аминогруппы и пространственно сближенным атомом кислорода карбонильного фрагмента хинолинонового цикла. Синглетные сигналы СН-протонов пиразольного кольца находятся в области 8.48-8.58 м.д. ЯМР ¹³C спектры этих

соединений содержат характерные сигналы карбонильных атомов углерода при 198.68-200.62 м.д. В ИК спектрах продуктов **49** имеются сильные полосы поглощения при $\nu_{\max} \sim 3290 \text{ см}^{-1}$, принадлежащие валентным колебаниям N-H аминогруппы, и сильные полосы поглощения при $\nu_{\max} \sim 3480 \text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний N-H аминогруппы, вовлеченных во внутримолекулярные водородные связи, а также зафиксированы интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при $\nu_{\max} \sim 1630 \text{ см}^{-1}$.

Таблица 16. Характеристики соединений **40а-и, 49а-н.**

Соединение	Брутто-формула	M _r	T _{пл} , °C	Содержание, %			Выход, %
				C	H	N	
40а	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	296,33	130-132	<u>64.85</u>	<u>5.44</u>	<u>18.91</u>	41
				64.77	5.31	18.85	
40б	C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O ₂	314,32	116-118	<u>61.14</u>	<u>4.81</u>	<u>17.82</u>	54
				61.04	4.77	17.89	
40в	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	266,31	166-168	<u>67.65</u>	<u>5.30</u>	<u>21.04</u>	39
				67.75	5.39	21.12	
40г	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	294,36	181-183	<u>69.37</u>	<u>6.16</u>	<u>19.03</u>	47
				69.45	6.11	19.15	
45д	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O	328,38	177-179	<u>73.15</u>	<u>4.91</u>	<u>17.06</u>	40
				73.23	4.84	17.18	
40е	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	298,30	208-210	<u>60.40</u>	<u>4.73</u>	<u>18.78</u>	42
				60.46	4.77	18.71	
40ж	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O ₃	316,29	235-237	<u>59.96</u>	<u>4.14</u>	<u>17.71</u>	49
				59.84	4.25	17.87	
40з	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	394,46	287-289	<u>60.90</u>	<u>4.60</u>	<u>14.20</u>	75
				60.96	4.67	14.25	
40и	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	378,46	254-256	<u>63.47</u>	<u>4.79</u>	<u>14.80</u>	77
				63.54	4.84	14.87	
49а	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	306,37	201-203	<u>70.57</u>	<u>5.92</u>	<u>18.29</u>	72
				70.42	5.84	18.33	
49б	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O	354,41	216-218	<u>74.56</u>	<u>5.12</u>	<u>15.81</u>	76
				74.67	5.19	15.95	
49в	C ₂₂ H ₁₆ F ₂ N ₄ O	390,40	246-248	<u>67.69</u>	<u>4.13</u>	<u>14.35</u>	81
				67.74	4.19	14.21	
49г	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O	396,50	239-241	<u>75.73</u>	<u>6.10</u>	<u>14.13</u>	74
				75.81	6.19	14.22	
49д	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O	388,86	241-	<u>67.95</u>	<u>4.41</u>	<u>14.41</u>	80

			243	67.85	4.52	14.50	
49е	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	308,34	228- 230	<u>66.22</u>	<u>5.23</u>	<u>18.17</u>	82
				66.32	5.32	18.26	
49ж	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂	336,40	187- 189	<u>67.84</u>	<u>5.99</u>	<u>16.65</u>	71
				<u>67.89</u>	<u>5.89</u>	<u>16.54</u>	
49з	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O	296,31	215- 217	<u>64.86</u>	<u>4.42</u>	<u>18.91</u>	78
				64.77	4.48	18.85	
49и	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O	340,82	229- 231	<u>63.44</u>	<u>5.03</u>	<u>16.44</u>	76
				63.38	5.11	16.49	
49к	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O	324,36	197- 199	<u>66.65</u>	<u>5.28</u>	<u>17.27</u>	79
				66.57	5.21	17.22	
49л	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O	372,41	210- 212	<u>70.96</u>	<u>4.60</u>	<u>15.04</u>	83
				70.87	4.55	15.13	
49м	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O	386,43	227- 229	<u>71.49</u>	<u>4.96</u>	<u>14.50</u>	74
				71.37	4.92	14.47	
49н	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O	296,31	223- 225	<u>64.86</u>	<u>4.42</u>	<u>18.91</u>	71
				64.75	4.34	18.81	

Таблица 17. Спектральные данные соединений **40а-и**, **49а-н**.

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆ , J, Гц, ИК-спектр, масс-спектр
40а	Спектр ЯМР ¹ H: 1.37 (т, 3H, OCH ₂ CH ₃); 2.65 (с, 3H, CH ₃); 4.35 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃); 7.29-8.27 (м, 5H, C ₆ H ₅); 7.80 (уш.с, 2H, NH ₂); 8.52 (с, 1H, СН-пиразол). Найдено, m/z: 297.1340 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 297.1346.
40б	Спектр ЯМР ¹ H: 1.37 (т, 3H, OCH ₂ CH ₃); 2.62 (с, 3H, CH ₃); 4.37 (м, 2H, OCH ₂ CH ₃); 7.08-7.83 (м, 4H, 3-F-C ₆ H ₄); 7.83 (уш.с, 2H, NH ₂); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол). Найдено, m/z: 315.1602 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O ₂ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 315.1268.
40в	Спектр ЯМР ¹ H: 2.55 (с, 3H, пиридин-CH ₃); 2.60 (с, 3H, COCH ₃); 7.25-7.70 (м, 5H, C ₆ H ₅); 7.60 (уш.с, 2H, NH ₂); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол). Найдено, m/z: 267.1223 [M+H] ⁺ . C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 267.1241.
40г	Спектр ЯМР ¹ H: 2.20, 2.30 (2с, 6H, Ar(CH ₃) ₂); 7.25-7.35 (м, 3H, 3,4-CH ₃ -C ₆ H ₃); 7.65 (уш.с, 2H, NH ₂); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол). Найдено, m/z: 295.1034 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O+H ⁺ . Вычислено, m/z: 295.1554.
40д	Спектр ЯМР ¹ H: 2.21 (с, 3H, пиридин-CH ₃); 7.21 (уш.с, 2H, NH ₂);

	<p>7.25-7.40 (м, 5H, C₆H₅CO); 7.50-7.80 (м, 5H, C₆H₅ пиразола); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол).</p> <p>Найдено, m/z: 329.1346 [M+H]⁺. C₂₀H₁₆N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 329.1397.</p>
40е	<p>Спектр ЯМР ¹H: 1.37 (т, 3H, OCH₂CH₃); 4.42 (м, 2H, OCH₂CH₃); 7.25-7.55 (м, 5H, C₆H₅); 8.10 (уш.с., 2H, NH₂); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол); 12.40 (уш.с., 1H, CONH).</p> <p>Найдено, m/z: 299.0666 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₄O₃+H⁺. Вычислено, m/z: 299.1139.</p>
40ж	<p>Спектр ЯМР ¹H: 1.35 (т, 3H, OCH₂CH₃); 4.40 (м, 2H, OCH₂CH₃); 7.25-7.55 (м, 4H, 3-F-C₆H₅); 8.15 (уш.с., 2H, NH₂); 8.50 (с, 1H, СН-пиразол); 12.40 (уш.с., 1H, CONH).</p> <p>Найдено, m/z: 317.0893 [M+H]⁺. C₁₅H₁₃FN₄O₃+H⁺. Вычислено, m/z: 317.1061.</p>
40з	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.50 (с, 3H, CH₃SO₂); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.95-7.10 (м, 4H, CH₃-C₆H₄); 7.25-7.51 (м, 5H, C₆H₅ пиразол.); 7.80,8.30 (2 уш.с, 2H, NH₂); 8.70 (с, 1H, СН-пиразол).</p> <p>Найдено, m/z: 395.1082 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₄O₃S+H⁺. Вычислено, m/z: 395.1173.</p>
40и	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.25 (с, 3H, Ar-CH₃); 2.52 (с, 3H, CH₃SO₂); 6.95-7.10 (м, 4H, CH₃-C₆H₄); 7.25-7.51 (м, 5H, C₆H₅ пиразол.); 7.80,8.30 (2 уш.с, 2H, NH₂); 8.70 (с, 1H, СН-пиразол).</p> <p>Найдено, m/z: 379.1314 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₄O₂S+H⁺. Вычислено, m/z: 379.1224.</p>
49а	<p>Спектр ЯМР ¹H: 1.03 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.49 (с, 2H, CH₂); 2.90 (с, 2H, CH₂); 7.34 (тт, J=7.4, J=1.1, 1H, <i>n</i>-фенил); 7.52-7.56 (м, 2H, <i>m</i>-фенил); 8.23 (дд, J=8.6, J=1.1, 2H, <i>o</i>-фенил); 8.52 (д, J=3.3, 1H, NH₂); 8.54 (с, 1H, СН-пиразол); 9.47 (д, J=3.6, 1H, NH₂).</p> <p>Спектр ЯМР ¹³C: 27.64 (C(CH₃)₂), 31.78 (C(CH₃)₂), 47.72 (CH₂), 52.54 (COCH₂), 104.72, 105.21, 120.86, 125.98, 129.03, 135.02, 139.22, 150.75, 151.59, 165.54, 199.91 (CO).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3288, 3384 (NH), 1616 (валентные колебания C=O), 1631 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 307.1971 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 307.1554.</p>
49б	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.77 (д.кв, J=16.5, J=1.9, 1H, CH₂); 3.00 (дд, J=16.5, J=12.0, 1H, CH₂); 3.17 (д.кв, J=16.2, J=1.9, 1H, CH₂); 3.32 (дд, J=16.2, J=12.0, 1H, CH₂); 3.49 (тт, J=11.7, J=3.9, 1H, CH); 7.24 (т, J=7.4, 1H, <i>n</i>-фенил); 7.31-7.40 (м, 5H, фенил); 7.52 (т, J=7.6, 2H,</p>

	<p>фенил); 8.24 (д, $J=7.7$, 2H, фенил); 8.52-8.56 (м, 2H, СН-пиразол + NH₂); 9.51 (д, $J=3.6$, 1H, NH₂).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3278, 3375 (NH), 1621 (валентные колебания C=O), 1635 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 355.1701 [M+H]⁺. C₂₂H₁₈N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 355.1554.</p>
49в	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.73-2.80 (м, 1H, CH₂); 3.01 (дд, $J=16.5$, $J=12.5$, 1H, CH₂); 3.13-3.17 (м, 1H, CH₂); 3.30-3.37 (м, 1H, CH₂); 3.55 (тт, $J=12.2$, $J=3.6$, 1H, CH); 7.07-7.11 (м, 1H, фенил); 7.15-7.20 (м, 2H, аром.); 7.33 (т, $J=7.4$, 1H, аром.); 7.52 (т, $J=7.8$, 2H, аром.); 8.23 (д, $J=7.9$, 2H, о-фенил); 8.56 (с, 1H, СН-пиразол); 8.60 (д, $J=3.0$, 1H, NH₂); 9.50 (д, $J=3.1$, 1H, NH₂)</p> <p>Спектр ЯМР ¹³C: 38.01 (CH), 40.93 (CH₂), 45.29 (COCH₂), 10.98 (т, $J=25.5$, C-4 3,5-дифтораром.), 105.08, 105.12, 110.2 (дд, $J=19.5$, $J=5.7$, C-2 и C-6 3,5-дифтораром.), 120.76, 125.94, 128.92, 134.98, 139.05, 148.10 (т, $J=8.9$, C-1 3,5-дифтораром.), 150.41, 151.75, 161.42 (д, $J=13.3$, C-F), 163.38 (д, $J=13.3$, C-F), 165.25, 198.68 (CO).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3299, 3488 (NH), 1633 (валентные колебания C=O), 1622 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 391.1475 [M+H]⁺. C₂₂H₁₆F₂N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 391.3932.</p>
49г	<p>Спектр ЯМР ¹H: 1.19 (д, $J=6.9$, 6H, CH(CH₃)₂); 2.74-2.80 (м, 1H, CH₂); 2.86 (сек, $J=6.9$, CH(CH₃)₂); 2.96 (дд, $J=16.5$, $J=11.8$, 1H, CH₂); 3.15-3.20 (м, 1H, CH₂); 3.30 (дд, $J=16.2$, $J=11.5$, 1H, CH₂); 3.45 (тт, $J=11.4$, $J=3.9$, 1H, CH); 7.20 (д, $J=8.0$, 2H, аром.); 7.27-7.35 (м, 3H, аром.); 7.52 (т, $J=7.8$, 2H, фенил); 8.23 (д, $J=8.1$, 2H, фенил); 8.54-8.57 (м, 2H, СН-пиразол + NH₂); 9.51 (д, $J=3.2$, 1H, NH₂).</p> <p>Спектр ЯМР ¹³C: 27.27 (CH₃)₂, 33.40 (CHCH₃)₂, 38.26 (CH), 42.04 (CH₂), 46.40 (COCH₂), 105.55, 105.69, 121.17, 126.32, 126.73, 127.06, 129.35, 135.39, 139.54, 141.19, 146.92, 150.91, 152.15, 166.20, 199.83 (CO).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3303, 3421 (NH), 1612 (валентные колебания C=O), 1629 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 397.1827 [M+H]⁺. C₂₅H₂₄N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 397.2024.</p>
49д	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.73-2.79 (м, 1H, CH₂); 3.01 (дд, $J=16.5$, $J=12.3$, 1H, CH₂); 3.13-3.18 (м, 1H, CH₂); 3.30-3.36 (м, 1H, CH₂); 3.49-3.56 (м, 1H, CH); 7.30-7.39 (м, 4H, аром.); 7.48-7.54 (м, 3H, аром.); 8.23 (д, $J=7.6$, 2H, аром.); 8.56 (с, 1H, СН-пиразол); 8.58 (д, $J=3.0$, 1H, NH₂); 9.50 (уш.с, 1H, NH₂).</p>

	<p>Спектр ЯМР ^{13}C: 38.06 ($\underline{\text{C}}\text{H}$), 41.32 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 45.66 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 105.23, 105.27, 120.86, 125.67, 126.04, 126.65, 126.96, 129.05, 130.39, 133.24, 135.09, 139.18, 146.10, 150.54, 151.85, 165.57, 199.06 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3292, 3477 (NH), 1593 (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$), 1633 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 389.1020 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 389.1164.</p>
49е	<p>Спектр ЯМР ^1H: 2.00 (п, $J=6.6$, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$); 2.59 (т, $J=6.0$, 2H, CH_2); 2.97 (т, $J=6.0$, 2H, CH_2); 3.82 (с, 3H, OCH_3); 7.10 (д, $J=8.9$, 2H, аром.); 8.04 (д, $J=8.9$, 2H, аром.); 8.45 (д, $J=3.6$, 1H, NH_2); 8.48 (с, 1H, СН-пиразол); 9.51 (д, $J=3.9$, 1H, NH_2).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 21.38 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), 34.40 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 39.22 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.40 ($\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 104.80, 105.53, 114.15, 122.74, 132.40, 134.40, 150.01, 152.00, 157.44, 166.64, 200.28 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3278, 3355 (NH), 1606 (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$), 1610 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 309.1247 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 309.1346.</p>
49ж	<p>Спектр ЯМР ^1H: 1.03 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.48 (с, 2H, CH_2); 2.87 (с, 2H, CH_2); 3.82 (с, 3H, OCH_3); 7.10 (д, $J=8.9$, 2H, аром.); 8.05 (д, $J=8.9$, 2H, аром.); 8.46 (д, $J=3.3$, 1H, NH_2); 8.48 (с, 1H, СН-пиразол); 9.47 (уш.с, 1H, NH_2).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 27.65 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 31.75 ($\underline{\text{C}}\text{SCH}_3)_2$), 47.72 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 52.55 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.40 ($\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 104.53, 104.86, 114.14, 122.68, 132.42, 134.43, 150.32, 151.64, 157.43, 165.37, 199.86 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3305, 3425 (NH), 1581 (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$), 1616 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 337.1438 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 337.1660.</p>
49з	<p>Спектр ЯМР ^1H: 2.00 (п, $J=6.6$, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$); 2.60 (т, $J=6.0$, 2H, CH_2); 2.99 (т, $J=6.0$, 2H, CH_2); 7.36-7.41 (м, 2H, аром.); 8.21-8.25 (м, 2H, аром.); 8.49 (д, $J=3.0$, 1H, NH_2); 8.52 (с, 1H, СН-пиразол); 9.51 (уш.с, 1H, NH_2).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C: 21.65 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), 34.70 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 39.59 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 105.36, 106.04, 116.01, 116.19, 123.55 (д, $J=8.3$, C-3 и C-5 фтораром.), 135.31, 135.95(д, $J=2.7$, C-2 и C-6 фтораром.), 150.59, 152.27, 159.29, 161.22, 167.23, 200.62 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3284, 3346 (NH), 1614 (валентные колебания $\text{C}=\text{O}$), 1643 (деформационные колебания NH).</p>

	<p>Найдено, m/z: 297.1017 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃FN₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 297.3068.</p>
49л	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.76 (д.кв, J=16.5, J=1.9, 1H, CH₂); 3.00 (дд, J=16.5, J=12.0, 1H, CH₂); 3.19 (д.кв, J=16.2, J=1.9, 1H, CH₂); 3.33 (дд, J=16.2, J=12.0, 1H, CH₂); 3.49 (тт, J=11.7, J=3.9, 1H, CH); 7.15 (тд, J=8.5, J=2.6, 1H, аром.); 7.25 (т, J=7.2, 1H, п-фенил); 7.32-7.41 (м, 4H, аром.); 7.53-7.58 (м, 1H, аром.); 8.16-8.22 (м, 2H, аром.); 8.58 (с, 1H, СН-пиразол); 8.59 (д, J=3.5, 1H, NH₂); 9.51 (д, J=3.4, 1H, NH₂).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3284, 3321 (NH), 1625 (валентные колебания C=O), 1610 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 373.1954 [M+H]⁺. C₂₂H₁₇FN₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 373.1475.</p>
49м	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.36-2.70 (м, 1H, CH₂); 2.97 (дд, J=16.5, J=12.5, 1H, CH₂); 3.07-3.12 (м, 1H, CH₂); 3.33 (дд, J=16.1, J=12.1, 1H, CH₂); 3.67 (тт, J=12.2, J=3.6, 1H, CH); 7.12-7.23 (м, 4H, аром.); 7.38 (д, J=7.6, 1H, аром.); 7.53-7.58 (м, 1H, аром.); 8.15-8.22 (м, 2H, аром.); 8.59 (с, 1H, СН-пиразол); 8.60 (д, J=3.5, 1H, NH₂); 9.51 (д, J=3.5, 1H, NH₂).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3274, 3343 (NH), 1639 (валентные колебания C=O), 1609 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 387.2014 [M+H]⁺. C₂₃H₁₉FN₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 387.1632.</p>
49н	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2.01 (п, J=6.6, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2.61 (т, J=6.2, 2H, CH₂); 3.01 (т, J=6.0, 2H, CH₂); 7.16 (тд, J=8.5, J=2.6, 1H, аром.); 7.55-7.60 (м, 1H, аром.); 8.15-8.21 (м, 2H, аром.); 8.51 (д, J=3.4, 1H, NH₂); 8.55 (с, 1H, СН-пиразол); 9.50 (д, J=3.5, 1H, NH₂).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3241, 3356 (NH), 1624 (валентные колебания C=O), 1600 (деформационные колебания NH).</p> <p>Найдено, m/z: 297.1874 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃FN₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 297.1162.</p>

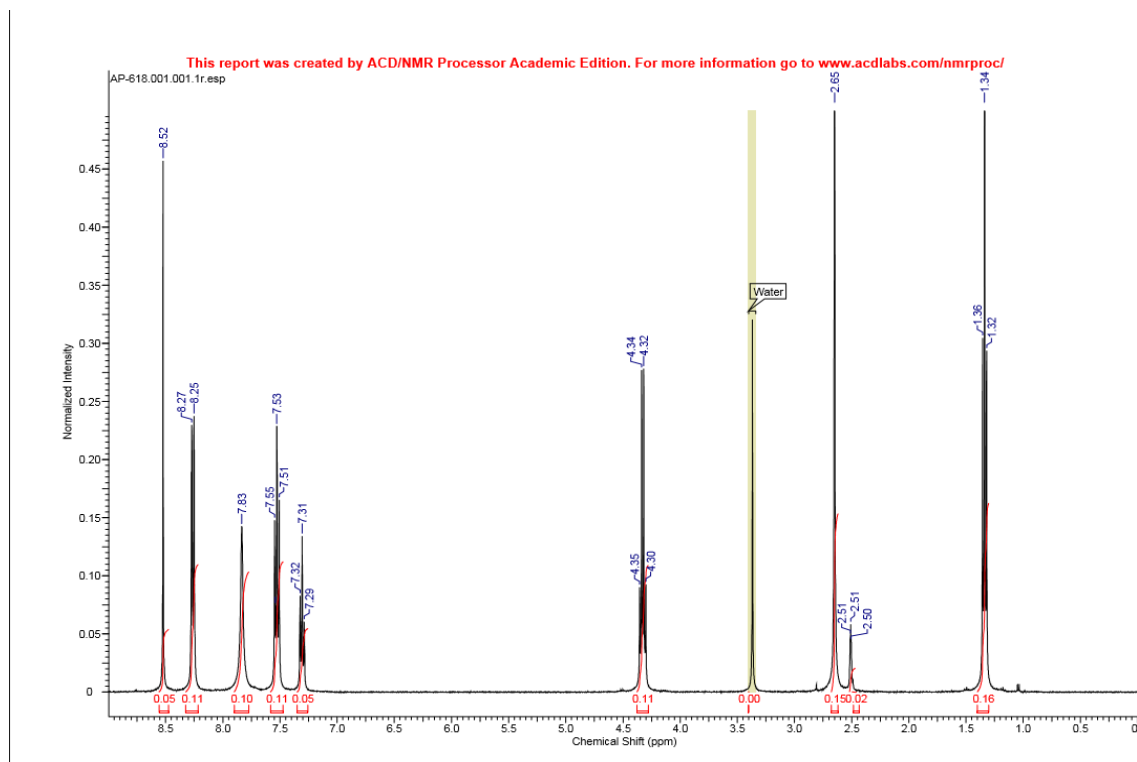


Рис.26. Спектр ЯМР ^1H этилового эфира 4-амино-1-фенил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты **40a**.

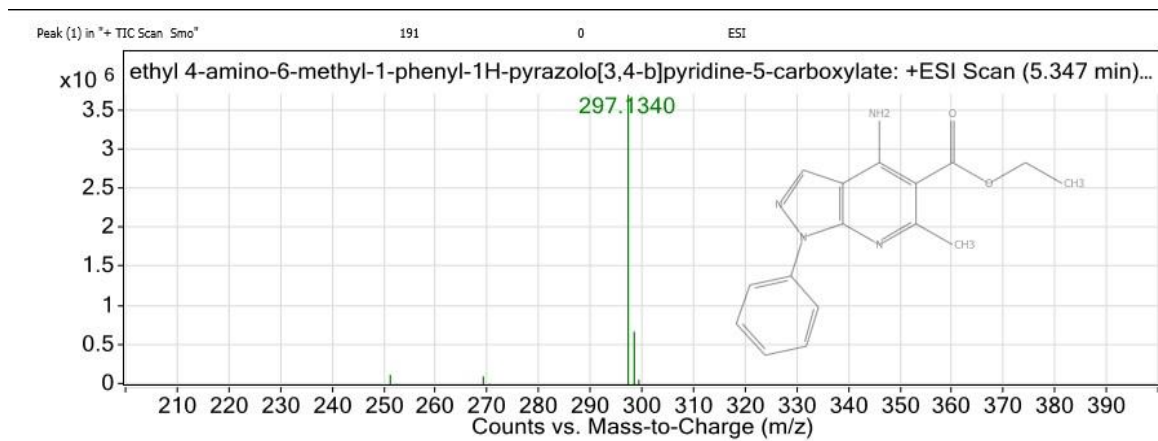


Рис. 27. Масс-спектр этилового эфира 4-амино-1-фенил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты **40a** с характерным базовым пиком – 297 m/z.

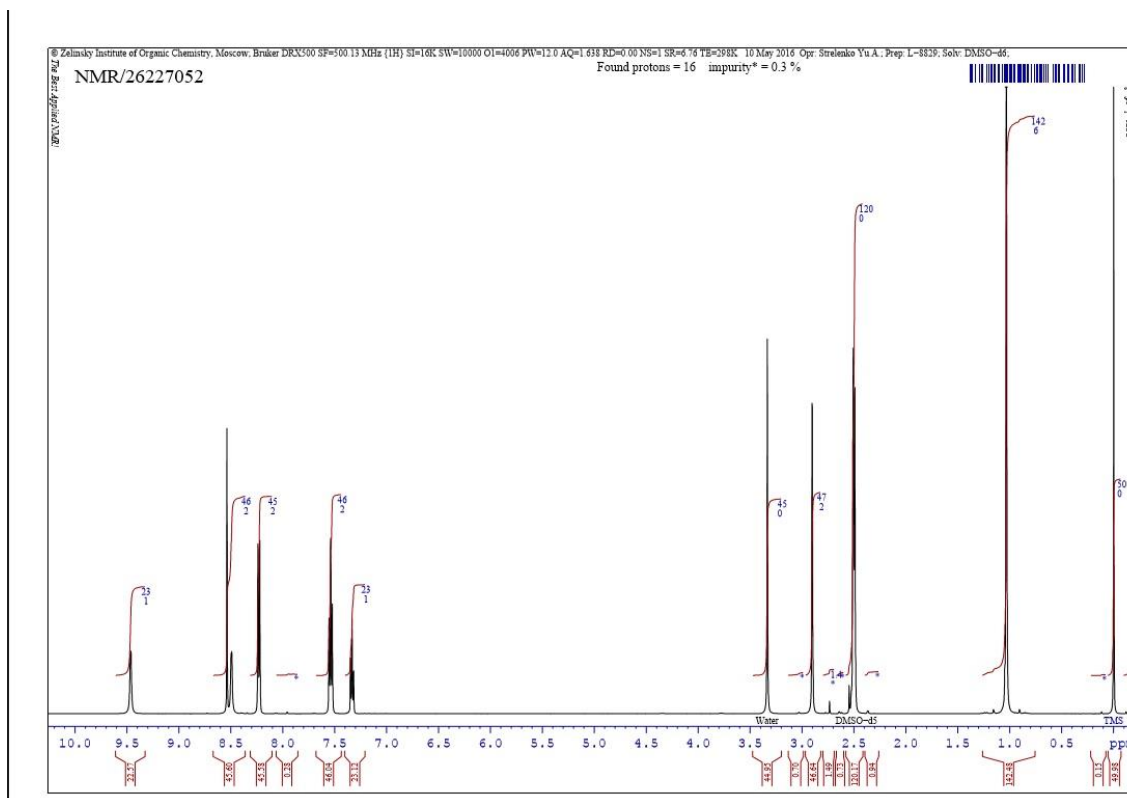


Рис.28. Типичный спектр ЯМР ^1H 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **49** (соединение **49a**).

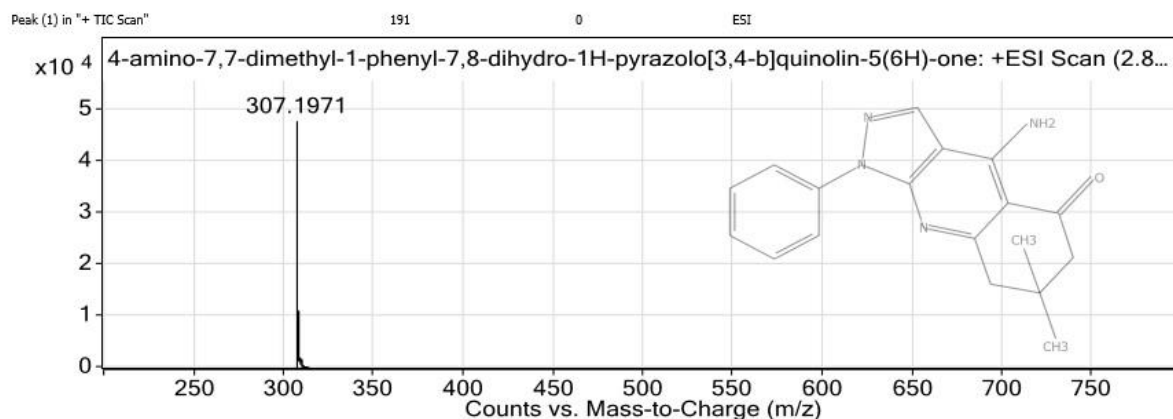


Рис. 29. Масс-спектр 4-амино-7,7-диметил-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-она **49a** с характерным базовым пиком – 307 m/z.

Таким образом, нам удалось разработать новый способ получения потенциально физиологически активных 4-амино-6-метил-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **40a-д**, 4-амино-6-оксо-1-*R*1-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-

b]пиридинов **40е,ж**, 5-метансульфонил-6-*R*3-1-*R*1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-иламинов **40з,и** и 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **49** реакцией 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1** с ациклическими и циклическими метиленактивными карбонильными соединениями, катализируемой хлоридом олова (IV).

II.6. Синтез и некоторые превращения [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов

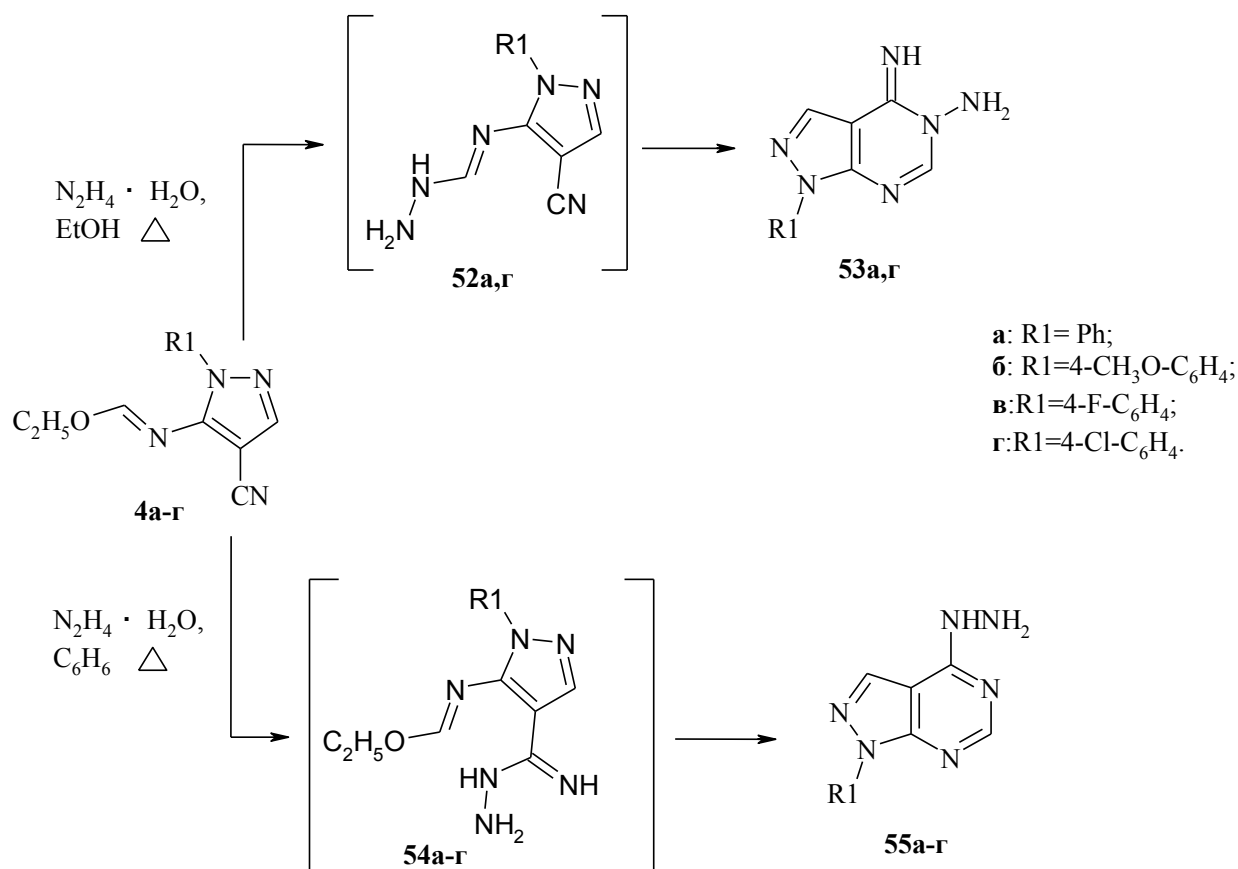
II.6.1. Синтез [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов

В нашей работе уже сообщалось о том, что пиразоло[3,4-*d*]пиримидины и связанные с ними конденсированные гетероциклические соединения были зарегистрированы как биологически активные молекулы, так как они являются аналогами пурина. Известно, что данный класс соединений демонстрирует фармакологическую активность, являясь депрессантами ЦНС, нейролептиками [117], обладает туберкулостатическими [42], антибактериальными и противогрибковыми свойствами [6]. Производные пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов были также идентифицированы в качестве общего класса аденозиновых рецепторов [151-152]. Функционализация пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов помогает расширить их область применения в качестве биоактивных веществ. Таким образом, развитие новых способов их синтеза и усовершенствование уже известных методик является несомненно актуальным.

В результате взаимодействия 5-амино-1-арил-пиразол-4-карбонитрилов **1а,г** с триэтилортоформиадом образуются известные этоксиметиленаминопроизводные **4а,г**, которые являются ключевыми

соединениями для получения пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов [69]. Реакция **4а,г** с гидразин-гидратом в зависимости от условий может приводить к образованию 4-имино-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **53а,г** или пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразинов **55а,г** (схема 27.).

Схема 27.

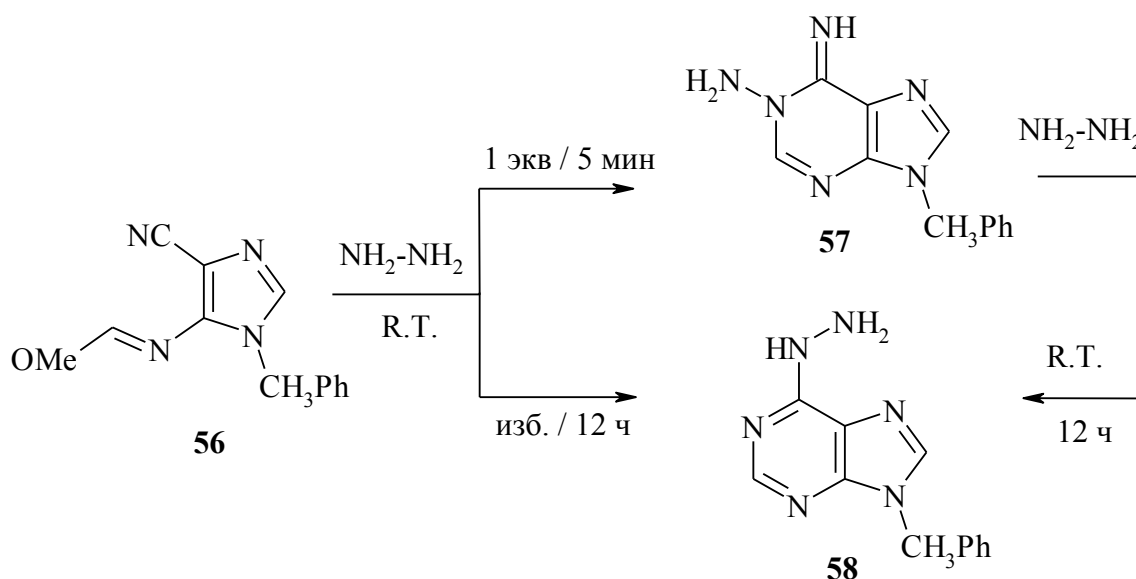


Как сообщают авторы [46,50], при двухчасовом кипячении исходных реагентов в этиловом спирте происходит атака гидразина по этоксиметиленамино-группе пиразола через образование интермедиата **52**, в результате выделяется изомерный продукт **53**. Если синтез проводится при перемешивании в бензоле при комнатной температуре в течение 1-2 часов [46], то гидразин действует по нитрильной группе аминитрила через интермедиат **54** и дает конечный изомер **55**. По данным ЯМР¹H спектроскопии однозначно судить о

строении структур **53а,г** и **55а,г**, являющихся изомерными, не возможно, и убедительного доказательства этому в литературе не приводится.

В источнике [153] сообщается, что при перемешивании имидата **56** с эквивимольным количеством гидразин-гидрата в абсолютном метаноле в токе азота уже через 5 минут выпадает в осадок 1-амино-9-бензил-6-иминопурин **57**, в то время как та же реакция с избытком гидразин-гидрата в течение 12 ч приводит к образованию 9-бензил-6-гидразинопурин **58** (схема 28). То есть изомер **57** переходит в **58** при длительной реакции с гидразин-гидратом. Структура **58** была доказана авторами этой работы его независимым синтезом из 9-бензил-6-хлорпурина и гидразина.

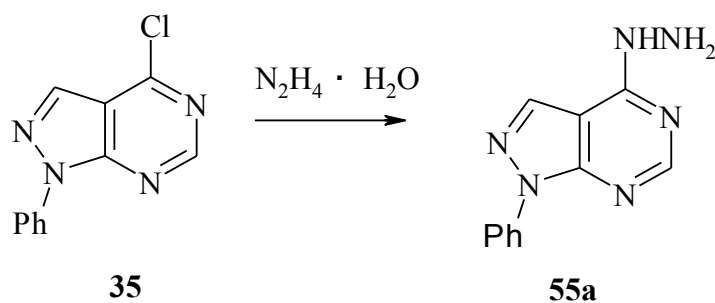
Схема 28.



В нашей работе были синтезированы 4-имино-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **53а** и пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразины **55а-г** по литературным методикам [46]. Структуры полученных продуктов были доказаны методом ЯМР¹Н спектроскопии и LCMS-анализа, а структура **55а** помимо этого химическим способом. Гидразин **55а** был синтезирован из 4-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **35** [130] в результате реакции при перемешивании с избытком гидразин-гидрата при комнатной температуре (схема 29.) [40]. По

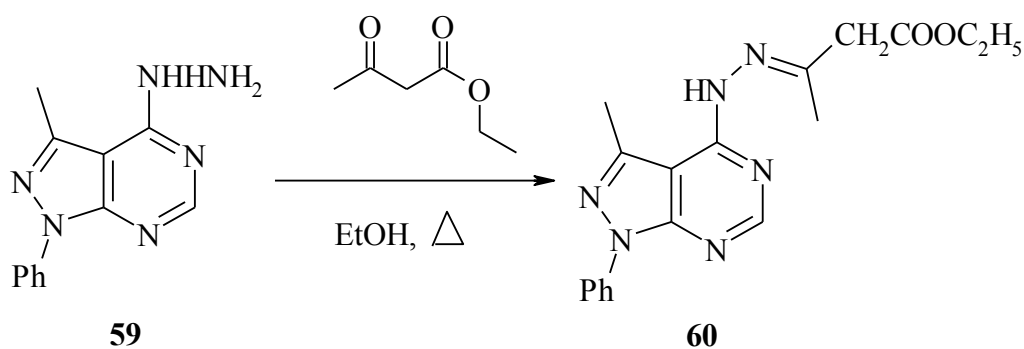
температуре, данным ТСХ и ЯМР¹H спектроскопии продукт идентичен полученному согласно схеме 27.

Схема 29.



Авторы работы [128] осуществляли взаимодействие (3-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)гидразина **59** с этилацетоацетатом при пятичасовом кипячении в этаноле, при этом новое пиразольное кольцо не было сформировано, и образовывался линейный продукт **60** (схема 30.).

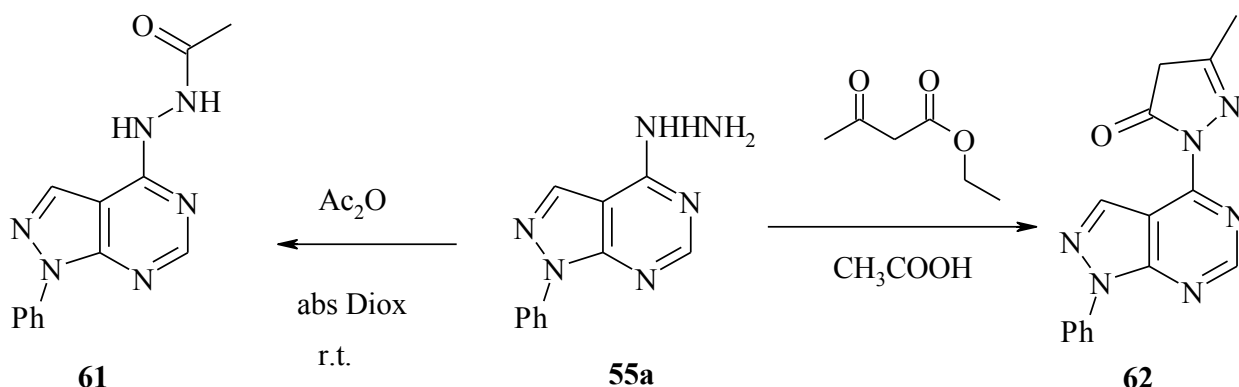
Схема 30.



Нами была проведена реакция ацилирования **55a** по гидразиновой группе уксусным ангидридом с образованием *N*'-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)ацетогидразида **61** и реакция **55a** с ацетоуксусным эфиром при кипячении в уксусной кислоте с выделением 5-метил-2-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,4-дигидропиразол-3-она **62** (схема 31.). В отличие от литературных данных, мы доказали, что в наших условиях при действии кислотного катализа происходит циклизация ацетоуксусным эфиром исходного гидразина **55a** с формированием нового пиразольного цикла продукта **62**. Таким

образом, этими реакциями мы подтвердили тот факт, что на примере продукта **55a** доказано его существование именно в виде пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразина, а не изомерного 4-имино-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **53a**.

Схема 31.



Характеристики полученных продуктов **53a, 55a-г, 61, 62** представлены в таблицах 18, 19.

В ЯМР¹H спектре 4-имино-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **53a** наблюдаются уширенный сигнал протона иминогруппы в области 8,28 м.д., а также сигналы двух протонов amino-группы, связанной с атомом азота в 3 положении пиримидинового цикла, в области 4,95 м.д. В ЯМР ¹H спектрах пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразинов **55a-г**, в отличие от спектров исходных этоксиметиленаминопроизводных **4a-г**, содержатся характеристические сигналы протонов NH- и NH₂-групп гидразинового фрагмента в виде мультиплетов при δ~8.05 м.д и синглетов при δ~5.50 м.д., соответственно. В ЯМР ¹H спектре *N'*-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)ацетогидразида **61** присутствуют сигналы протонов ацетильной группы в области 2,59 м.д. в виде синглета и сигналы протонов двух NH-групп при δ=8,57 (1H, с, NH (NH-NH-COMe) и δ=9,48 (1H, с, NH (NH-NH-COMe). В ЯМР ¹H спектре 5-метил-2-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,4-дигидропиразол-3-она **62** содержатся

сигналы трех протонов метильной группы в области 2,50 м.д. в виде синглета, а также сигналы двух протонов пиразолонового цикла в области 3,32 м.д. в виде синглета. В ИК спектре ацетогидразида **61** наблюдаются широкие полосы поглощения при $\nu_{\max} = 3306 \text{ см}^{-1}$ (NH), 3075 (NHCO), 1709 (NC=O). В ИК спектре продукта **62** зафиксирована характеристическая полоса поглощения при $\nu_{\max} = 1635 \text{ см}^{-1}$, соответствующая карбонильной группе пиразолонового цикла.

Таблица 18. Характеристики соединений **53а,55а-г,61,62.**

Соединение	Брутто-формула	M _r	T _{пл} , °C	Содержание, %			Выход, %
				C	H	N	
53а	C ₁₁ H ₁₀ N ₆	226,24	233 – 235 лит. 236– 238	<u>58.40</u>	<u>4.46</u>	<u>37.15</u>	48
				58.31	4.34	37.25	
55а	C ₁₁ H ₁₀ N ₆	226,24	211 – 213, лит. 192– 194	<u>58.40</u>	<u>4.46</u>	<u>37.15</u>	68
				58.34	4.44	37.19	
55б	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O	256,27	203 – 205	<u>59.99</u>	<u>5.03</u>	<u>34.98</u>	65
				59.89	5.11	34.88	
55в	C ₁₁ H ₉ FN ₆	244,23	207 – 209	<u>54.10</u>	<u>3.71</u>	<u>34.41</u>	66
				54.05	3.66	34.35	
55г	C ₁₁ H ₉ ClN ₆	260,69	228 – 230, лит.280– 282	<u>50.68</u>	<u>3.48</u>	<u>32.24</u>	64
				50.54	3.34	32.29	
61	C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O	268,28	185 – 187	<u>58.20</u>	<u>4.51</u>	<u>31.33</u>	56
				58.14	4.42	31.21	
62	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ O	292,30	190 – 193	<u>61.64</u>	<u>4.14</u>	<u>28.75</u>	61
				61.55	4.08	28.78	

Таблица 19. Спектральные данные соединений **53а,55а-г,61,62.**

Соединение	δ, м.д., ДМСО-d ₆ , J, Гц, ИК-спектр, масс-спектр
53а	Спектр ЯМР ¹ H: 4.95 (2H, с, N-NH ₂); 7.36 (т, 1H, фенил-C ₄ -H); 7.53 (т, 2H, фенил C _{3,5} -H); 8.00 (д, м, 2H, фенил-C _{2,6} -H); 8.00 (с, 1H, CH _{пиразол.});

	<p>8.15 (с, 1H, CH_{пиримидин}); 8.28 (1H, с расш., NH имин).</p> <p>Найдено, m/z: 227.1354 [M+H]⁺. C₁₁H₁₀N₆+H⁺. Вычислено, m/z: 227.1040.</p>
55a	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,63 (2H, с, N-NH₂); 7,36 (1H, т, Ph-C₄-H); 7,51 (2H, т, Ph-C_{3,5}-H); 8,00 (2H, д, Ph-C_{2,6}-H); 8,02 (1H, с, CH_{пиразол}); 8,16 (1H, с, CH_{пиримидин}).</p> <p>Найдено, m/z: 227.1471 [M+H]⁺. C₁₁H₁₀N₆+H⁺. Вычислено, m/z: 227.1040.</p>
55б	<p>Спектр ЯМР ¹H: 3,80 (1H, с, OCH₃); 5,61 (2H, с, N-NH₂); 7,07-7,88 (5H, м, 4-CH-Ar + -NH-Ar); 8,12 (1H, с, CH_{пиразол}); 8,22 (1H, с, CH_{пиримидин}).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 256 [M]⁺ (100).</p>
55в	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,64 (2H, с, N-NH₂); 7,40-8,05 (5H, м, 5CH-Ar +NH-Ar); 8,16 (1H, с, CH_{пираз}); 8,27 (1H, с расш., CH_{пиримид}).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 244 [M]⁺ (100).</p>
55г	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,50 (2H, с, NH₂ гидразиновый); 7,60 (2H, д, CH_{аром}); 8,10 (1H, с, CH_{пиримид}); 8,20 (1H, с, CH_{пираз}); 8,30 (1H, с расш., NH гидразиновый).</p> <p>Найдено, m/z: 261.1265 [M+H]⁺. C₁₁H₉ClN₆+H⁺. Вычислено, m/z: 261.0650.</p>
61	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2,59 (3H, с, COCH₃); 7,37-7,62 (5H, м, C₆H₅); 8,14 (1H, с, CH_{пираз}); 8,18 (1H, с, CH_{пиримид}); 8,57 (1H, с, NH (NH-NH-COMe)); 9,48 (1H, с, NH (NH-NH-COMe)).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 3306 (NH), 3075 (NHCO), 1709 (NC=O).</p> <p>Найдено, m/z: 269.1211 [M+H]⁺. C₁₃H₁₂N₆O+H⁺. Вычислено, m/z: 269.1145.</p>
62	<p>Спектр ЯМР ¹H: 2,50 (3H, с, CH₃); 3,32 (2H, с, CH₂ пиразолона); 7,47-8,13 (5H, м, C₆H₅); 8,72 (1H, с, CH_{пираз}); 9,61 (1H, с, CH_{пиримид}).</p> <p>ИК спектр, ν, см⁻¹: 1635 (NC=O пиразолон).</p> <p>Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 292 [M]⁺ (2), 277 [M-CH₃]⁺ (4), 250 [M-CH₃-HCN]⁺ (100).</p>

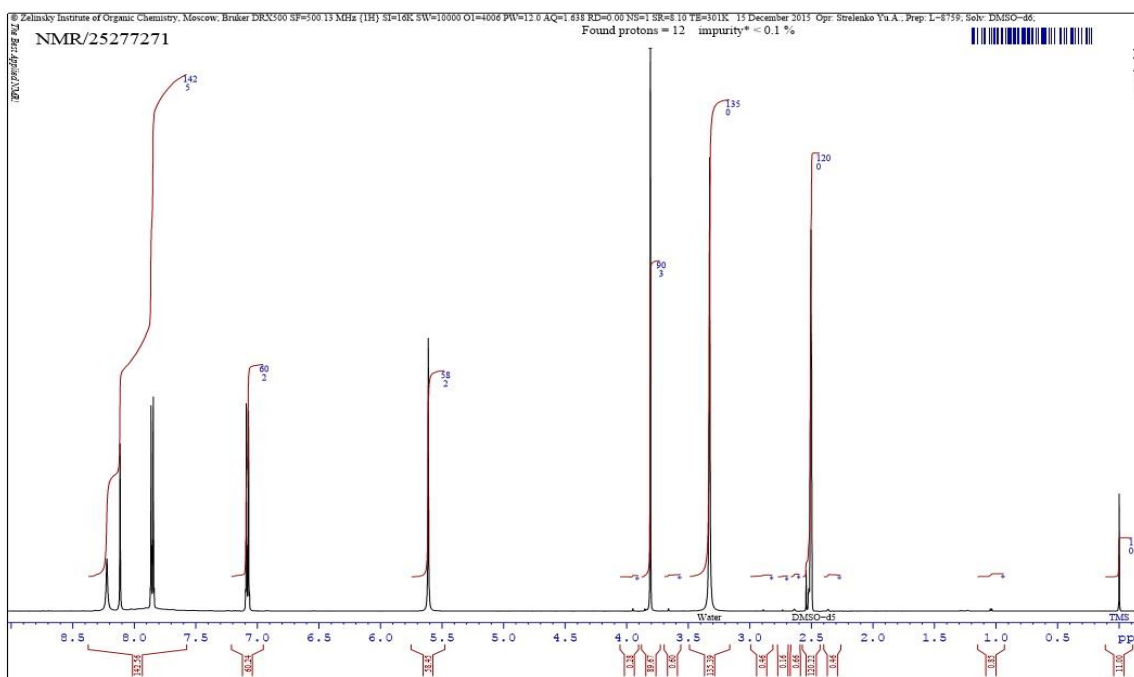


Рис.30. Типичный спектр ЯМР ^1H пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразинов **55** (соединение **556**).

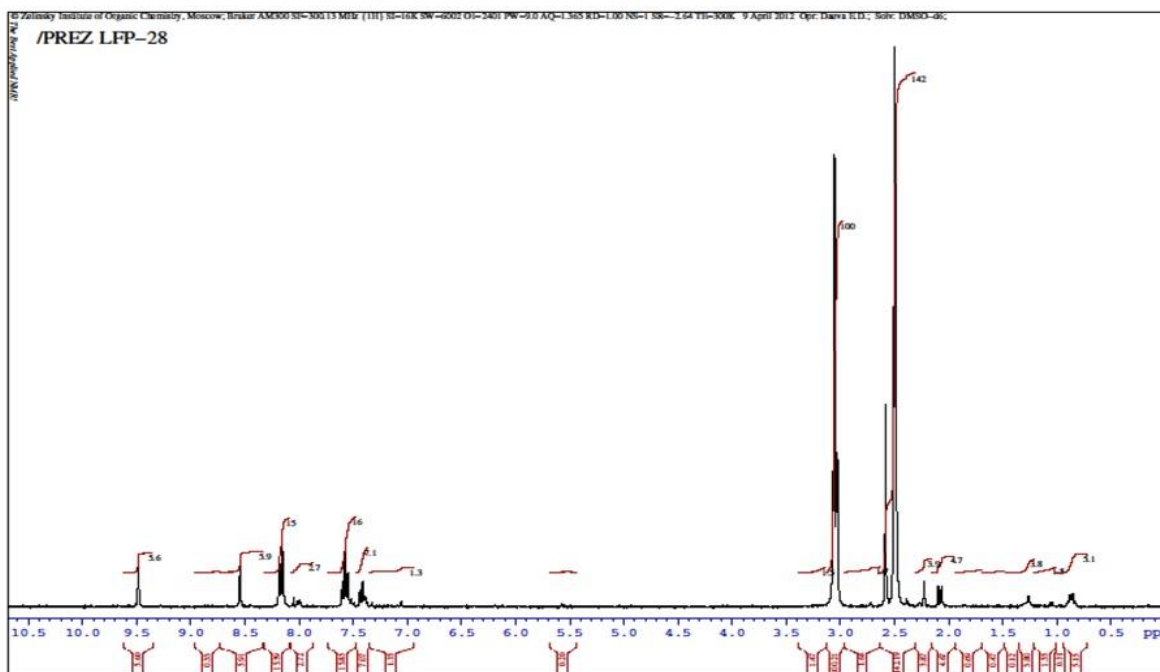


Рис.31. Спектр ЯМР ^1H *N*'-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)ацетогидрида **61**.

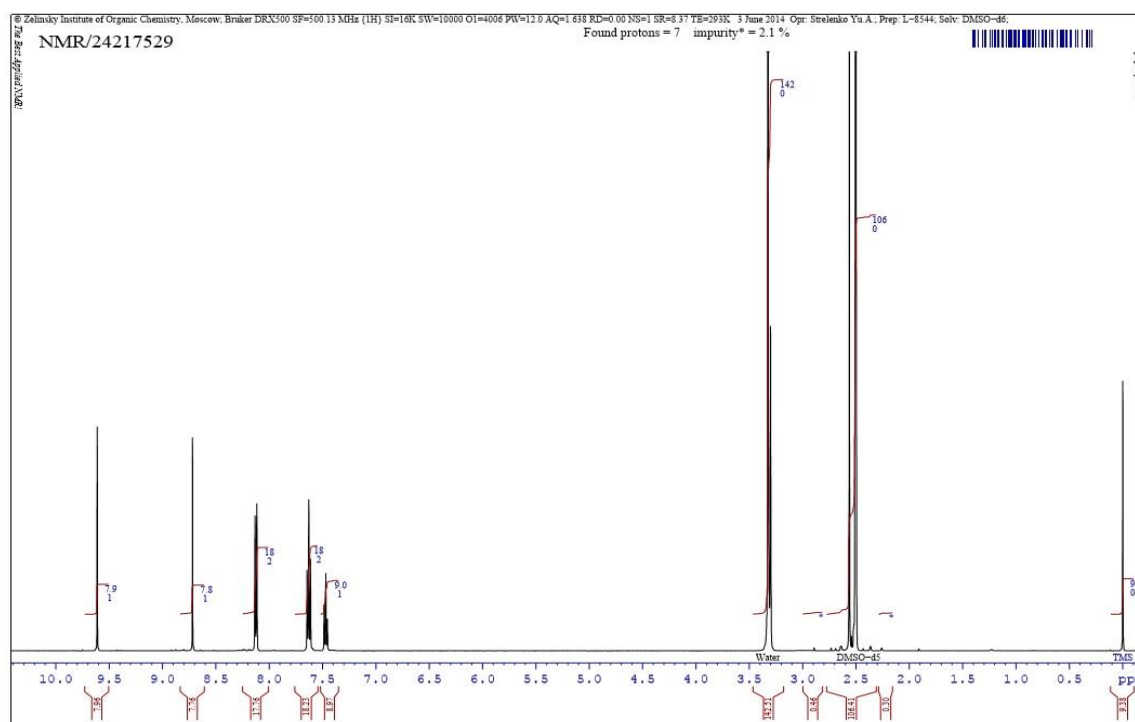


Рис.32. Спектр ЯМР ^1H 5-метил-2-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,4-дигидропиразол-3-она **62**.

Таким образом, мы синтезировали и доказали структуры пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразинов **55a-g** с различными заместителями у N1-атома азота пиразольного цикла, чтобы провести их дальнейшую функционализацию с помощью реакций циклизации и получить новые гетероциклические системы, обладающие потенциальной биологической активностью.

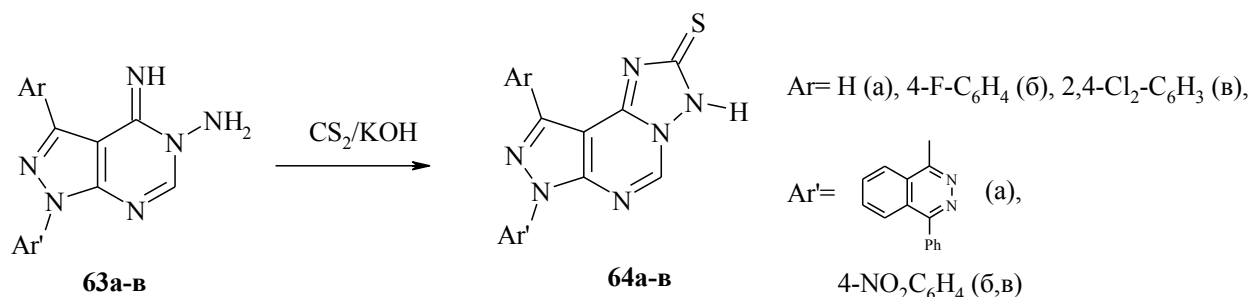
II.6.2. Взаимодействие [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов с одноатомными циклизующими агентами.

Пиразол является важной гетероциклической структурой, которая, как упоминалось выше, проявляет широкий спектр биологической активности, а

именно применяется в качестве болеутоляющего, жаропонижающего, противовоспалительного, антиоксидантного, антибактериального и противоракового средства [154-156]. С другой стороны, 1,2,4-триазольная система обладает не только широкой фармакологической активностью, такой как противогрибковая, противовоспалительная, противовирусная, антимикробная, противосудорожная, болеутоляющая, но и инсектицидной, гербицидной, регулирующей рост растений активностью [157-160]. Фармакофорная гибридизация является эффективным инструментом для разработки высокоактивных новых химических веществ путем объединения двух или более активных фармакофоров в одну молекулу [161-163]. Таким образом, сочетая пиразольный и 1,2,4-триазольный фрагмент в единую гетероциклическую систему, можно получить продукты, обладающие потенциальной биологической активностью.

Из литературных данных [164,165] известно, что при кипячении [4-имино-1-арил-1,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]аминов **63а-в** с сероуглеродом и гидроксидом калия в этаноле образуются трициклические структуры - [4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидин-2-тионы **64а-в**, обладающие потенциальной антибактериальной активностью (схема 32.).

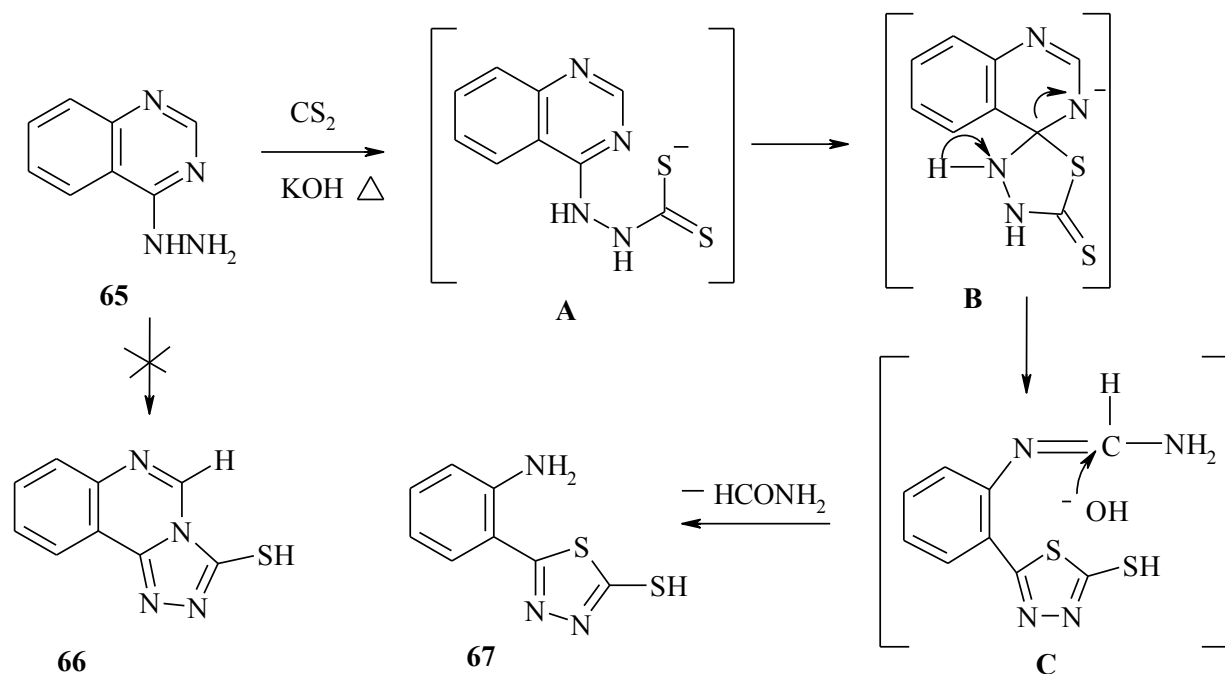
Схема 32.



До настоящего времени о взаимодействии [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55** с сероуглеродом в литературе не упоминалось.

Существуют сведения [166] о реакции 4-гидразинокиназолина **65** с дисульфидом углерода также в условиях кипячения в этаноле со щелочью, однако вместо ожидаемого [4,3-*c*]триазолохиназолина **66** авторы выделили 2-(2-аминофенил)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол **67** (схема 33.). Ученые объясняют такой маршрут реакции следующим образом. В результате нуклеофильной атаки гидразиновой группы 4-гидразинокиназолина **65** на атом углерода сероуглерода формируется интермедиат **A**. Затем происходит внутримолекулярная атака дитиокарбазат-аниона в положении 4 и образуется промежуточный спиро-продукт **B**. После отщепления протона из растворителя хиначолиновое кольцо раскрывается и дает интермедиат **C**, который, в свою очередь, подвергается атаке гидроксид-иона и с сопутствующей потерей формамида в конечном итоге образуется 2-(2-аминофенил)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол **67**.

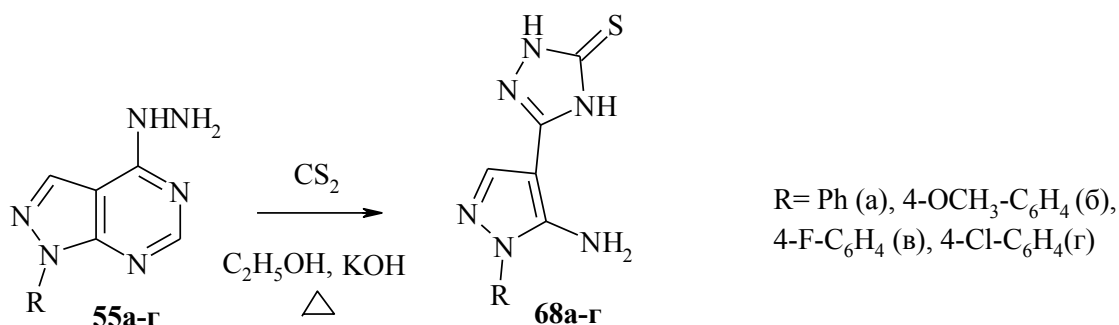
Схема 33.



В нашей работе была изучена ранее не описанная в литературе реакция [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55a-г** с сероуглеродом. Взаимодействие проводилось при кипячении в этаноле в присутствии гидроксида

калия. В результате были получены 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазоло-3-тионы **68а-г** (схема 34.).

Схема 34.



Структуры впервые полученных нами продуктов отличаются от приведенных в литературе для такого типа реакций и были подтверждены методами ЯМР¹H и ИК спектроскопии, а также LCMS-анализа. В ЯМР¹H спектрах **68а-г** присутствуют сигналы протонов первичной амино-группы в области 6,10 м.д. в виде синглета и сигналы протонов триазольных NH-групп в области 13,50 м.д. в виде дублета. В ИК спектрах **68а-г** (KBr) зафиксированы интенсивные полосы поглощения амино-группы при $\nu_{\text{max}} \sim 3450 \text{ см}^{-1}$, двух NHCS пиразольного цикла при $\nu_{\text{max}} \sim 3180$ и 3360 см^{-1} и CS-группы при $\nu_{\text{max}} \sim 1220$ [167].

Чтобы установить возможный маршрут взаимодействия пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55а-г** с сероуглеродом, был проведен LC-ESI-MS-анализ в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной массы на примере реакции **55в** и CS₂. По данным проведенного анализа установлено, что спустя 60 минут нагревания реагентов в пробе присутствуют исходный гидразин **55в** (m/z 245.0961 / 245.0919), соединения с m/z 215.0654, 230.0770, 285.1183, 287.0427, 317.0888 и продукт **68в** (m/z 277.0550 / 277.0603).

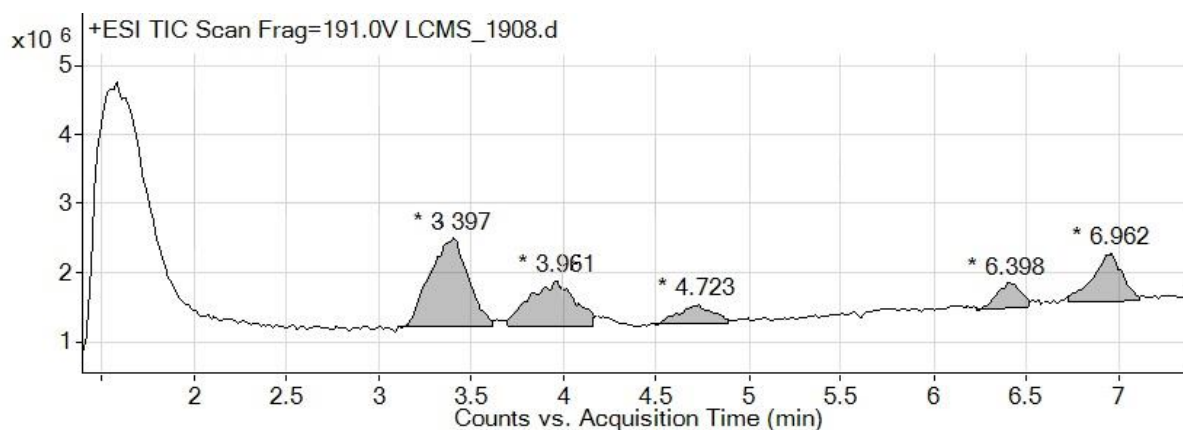


Рис. 33. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC). Время реакции: 60 минут.

3.397 мин – гидразин **55в** ($[M+H]^+ = 245.0919$).

3.961 мин –продукт **68в** ($[M+H]^+ = 277.0603$).

4.524 мин –побочный продукт ($[M+H]^+ = 230.0770$).

4.732 мин –интермедиат **71** ($[M+H]^+ = 287.0427$).

4.889 мин –побочный продукт ($[M+H]^+ = 317.0888$).

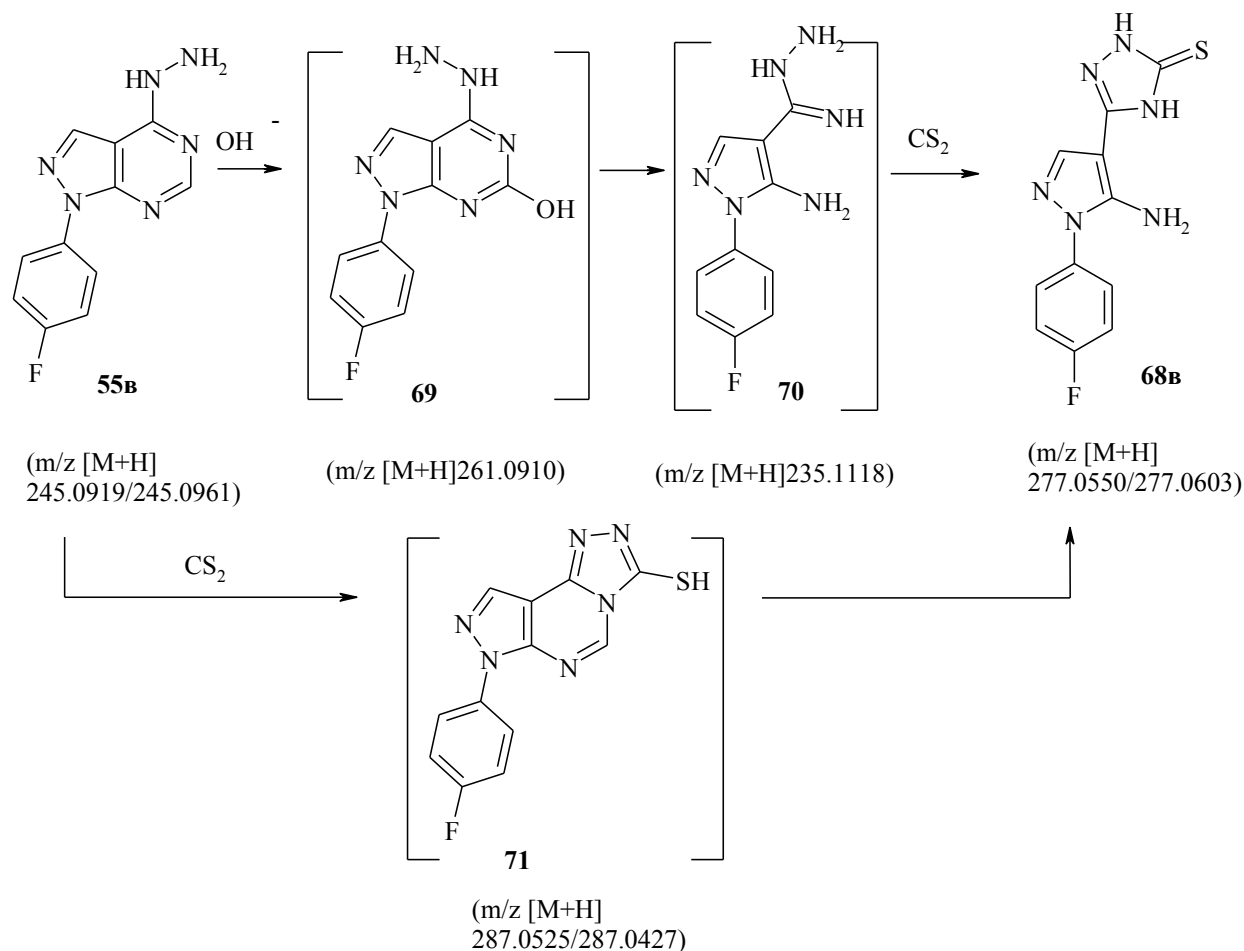
6.398 мин –побочный продукт ($[M+H]^+ = 215.0654$).

6.962 мин –побочный продукт ($[M+H]^+ = 285.1183$).

Вероятно, продукт с m/z 287.0427 соответствует 7-(4-фтор-фенил)-7*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин-3-тиолу **71**, который может является интермедиатом. Мы предложили 2 возможных маршрута изучаемой реакции (схема 35.). Согласно первому, сначала происходит атака гидроксильной группы по СН-группе шестичленного цикла гидразина **55в** с образованием итнермедиата **69**, который с раскрытием пиримидинового цикла превращается в аминугуанидин **70**. Далее **70** взаимодействует с сероуглеродом, и замыкается триазольный цикл с образованием конечного продукта **68в**. По второму предложенному нами маршруту, при действии сероуглерода на исходный гидразин **55в** формируется интермедиат **71**, раскрывается пиримидиновый цикл, и

выделяется 5-[5-амино-1-(4-фтор-фенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-тион **68в**.

Схема 35.



Масс-спектр пиразолотриазол-3-тиона **68в** представлен на рисунке 34.

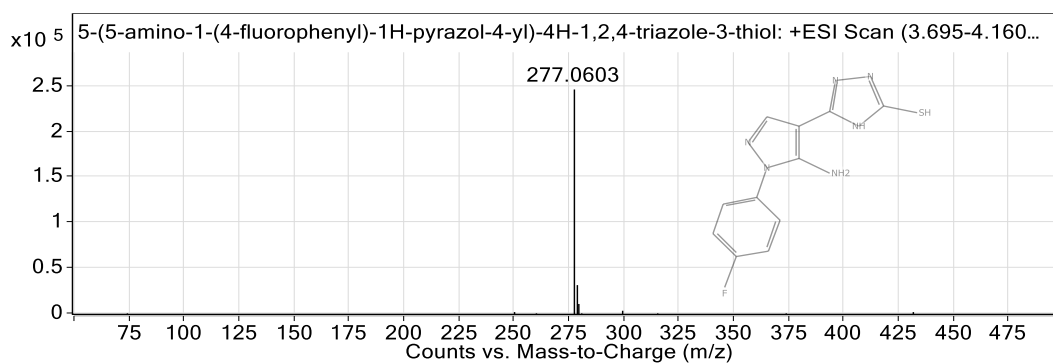
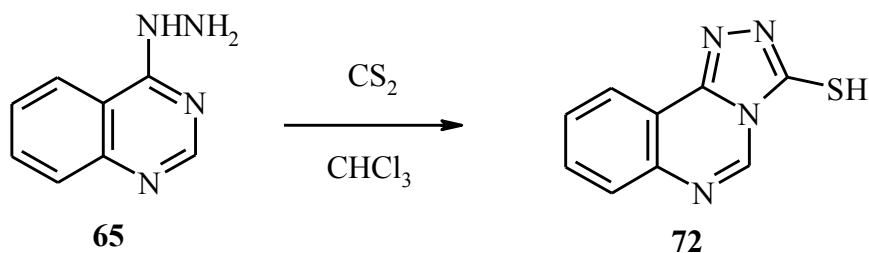


Рис. 34. Масс-спектр 5-[5-амино-1-(4-фтор-фенил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-тиона **68в** с характерным базовым пиком – 277 m/z.

Из работы [168] известно, что авторы осуществляли реакцию 4-гидразинхиназолина **65** с сероуглеродом при кипячении в хлороформе без добавления гидроксида калия (схема 36.). В результате учеными был получен 3-меркапто-*s*-триазоло[4,3-*c*]хиназолин **72**.

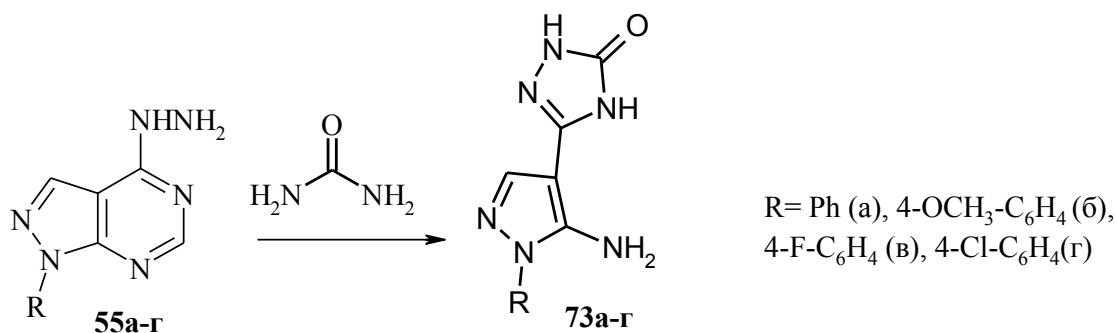
Схема 36.



В нашей работе осуществлялась попытка получить трициклическую конденсированную структуру **71** из гидразина и дисульфида углерода в аналогичных условиях, однако по данным ТСХ в результате проведенной реакции образовывалась неразделимая смесь продуктов.

В продолжение нашего исследования мы провели взаимодействие [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55а-г** с мочевиной при сплавлении реагентов и получили ранее не описанные в литературе 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-оны **73а-г** (схема 37.).

Схема 37.



По данным ТСХ, ЯМР¹H-спектроскопии и LCMS-анализа пиразолил-1,2,4-триазолонны **73б-г**, кроме **73а**, содержат около 40-50% примесей (рис.33). В связи с

тем, что продукты нерастворимы практически ни в чем, частично растворимы в ДМФА, их не удалось очистить ни перекристаллизацией, ни колоночной хроматографией.

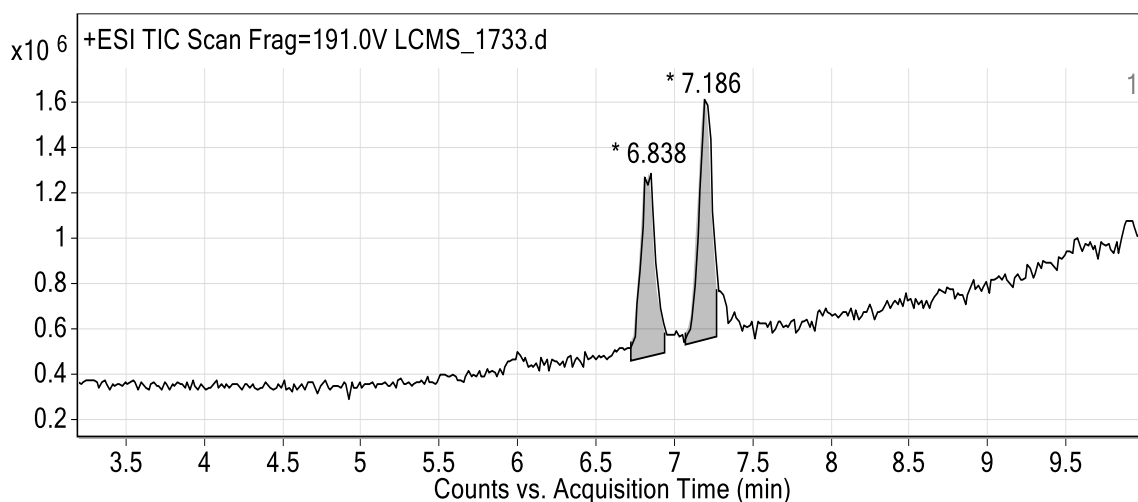


Рис.35. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC).
Соединение **73г**.

Структура 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-
[1,2,4]триазол-3-она **73а** доказана методами ЯМР¹H и ИК-спектроскопии, LCMS-анализа. Характеристическими являются сигналы протонов первичной аминогруппы в области 6,00 м.д. в виде синглета и сигналы протонов триазольных NH-групп в области 11,30 м.д. и 11,70 м.д. в виде синглетов (рис. 23.). В ИК спектре (KBr) **73а** имеются интенсивные полосы поглощения Ar-NH₂-группы при $\nu_{\max}=3435 \text{ см}^{-1}$, NHCO-группы при $\nu_{\max}= 3334$ и 3171 см^{-1} , и карбонильной группы при $\nu_{\max}= 1749 \text{ см}^{-1}$.

Мы провели LC-ESI-MS-анализ в комбинации с УФ-детектированием состава реакционной массы на примере взаимодействия пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразина **55а** с мочевиной, чтобы установить вероятный маршрут данной реакции. Установлено, что через 25 минут после начала сплавления реагентов (рис.36.) в пробе присутствуют исходный гидразин **55а** (m/z 227.2373 / 227.1173), соединения с m/z 212.1041, 237.1093, 253.1045, 270.1255 и продукт **73а** (m/z 243.2367 / 243.0992).

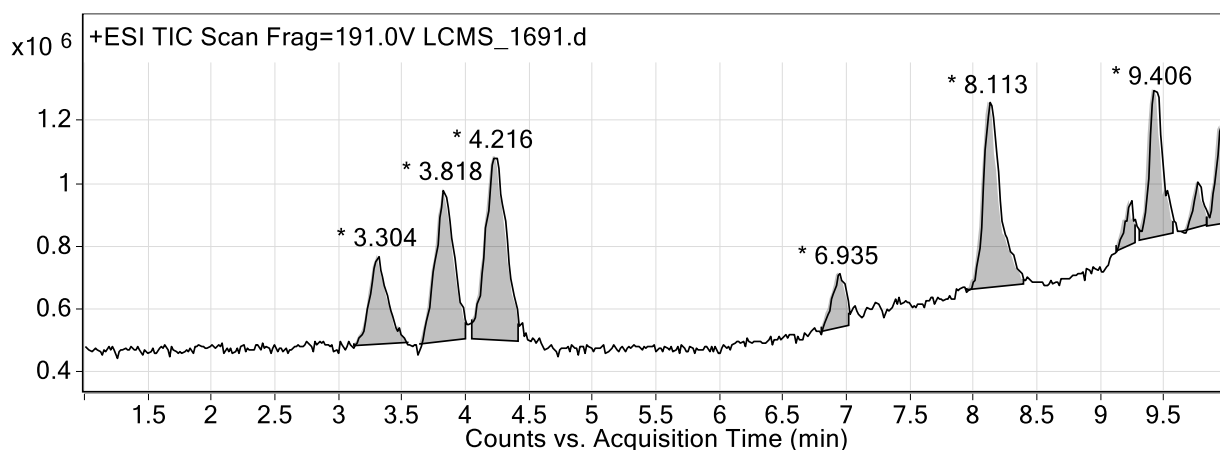


Рис. 36. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТИС). Время реакции: 25 минут.

3.304 мин – продукт **73a** ($[M+H]^+ = 243.0992$).

3.669 мин – интермедиат **75** ($[M+H]^+ = 270.1255$).

3.818 мин – гидразин **55a** ($[M+H]^+ = 227.1173$).

4.216 мин –побочный продукт **76** ($[M+H]^+ = 212.1041$).

6.935 мин –интермедиат **74** ($[M+H]^+ = 253.1045$).

8.113 мин –побочный продукт **77** ($[M+H]^+ = 237.1093$).

Через 75 минут после начала реакции (рис.37.) в пробе обнаружены исходный гидразин **55a** (m/z 227.2373 / 227.1266), так же соединения с m/z 212.1140, 237.1115, 253.1077 и продукт **73a** (m/z 243.2367 / 243.1242).

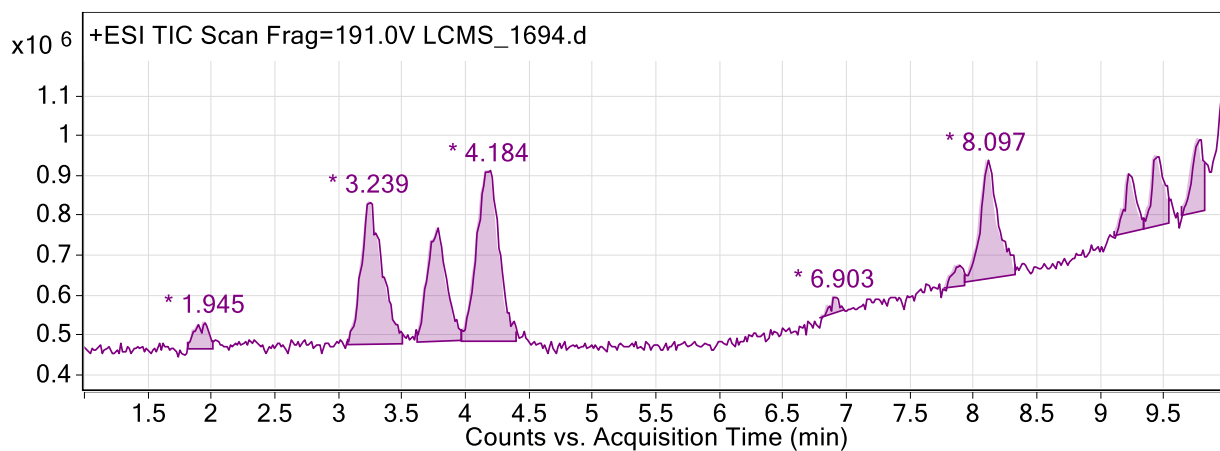


Рис. 37. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТИС). Время реакции: 75 минут.

3.329 мин – продукт **73a** ($[M+H]^+ = 243.1242$).

3.769 мин – гидразин **55a** ($[M+H]^+ = 227.1266$).

4.184 мин –побочный продукт **76** ($[M+H]^+ = 212.1140$).

6.903 мин –интермедиат **74** ($[M+H]^+ = 253.1077$).

8.097 мин –побочный продукт **77**($[M+H]^+ = 237.1115$).

Спустя 105 минут (рис.38.) в реакционной массе видны исходный гидразин **55a** (m/z 227.2373 / 227.1336), соединения с m/z 212.1214, 237.1161, 253.1124 и продукт **73a** (m/z 243.2367 / 243.1301).

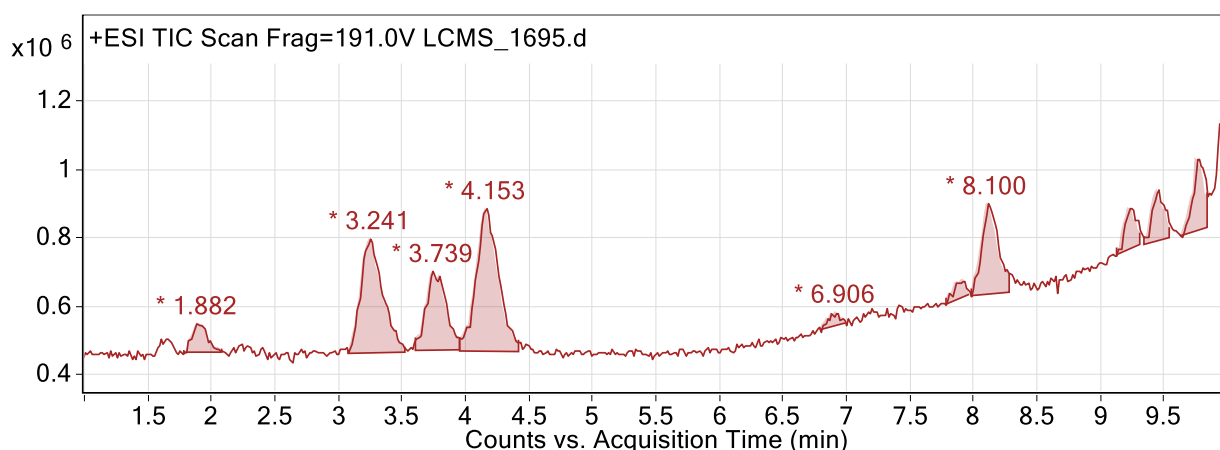


Рис. 38. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC). Время реакции: 105 минут.

3.241 мин – продукт **73a** ($[M+H]^+ = 243.1301$).

3.739 мин – гидразин **55a** ($[M+H]^+ = 227.1336$).

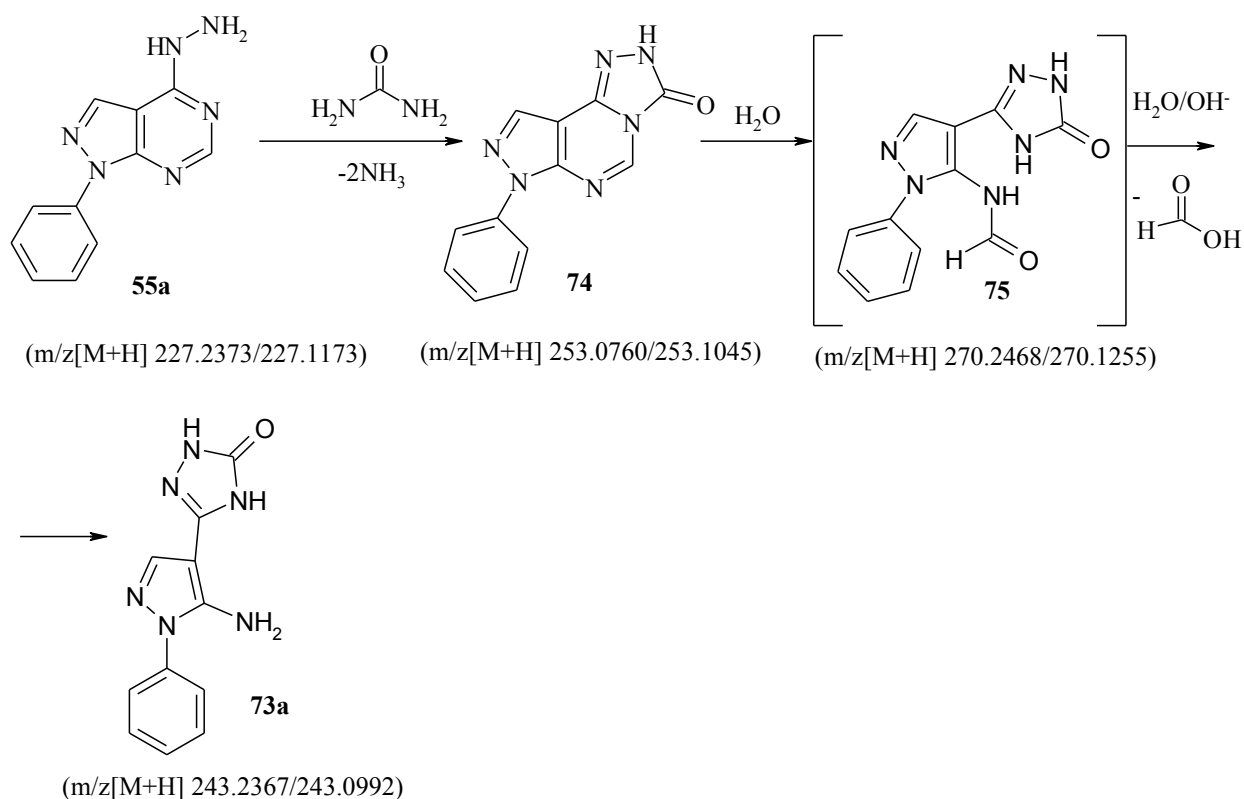
4.153 мин –побочный продукт **76** ($[M+H]^+ = 212.1214$).

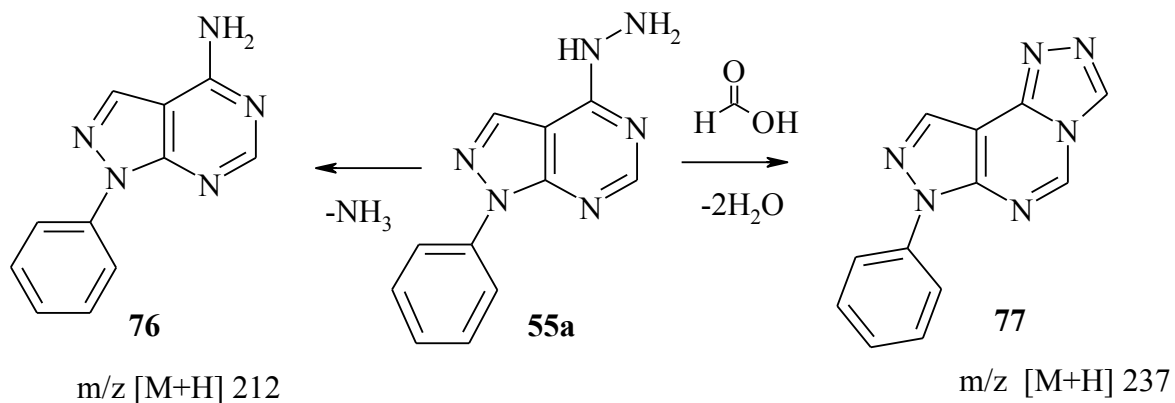
6.906 мин –интермедиат **74** ($[M+H]^+ = 253.1124$).

8.100 мин –побочный продукт **77** ($[M+H]^+ = 237.1161$).

Исходя из полученных данных, мы установили предполагаемый маршрут реакции [1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразина **55a** с мочевиной (схема 38.). Вначале происходит циклоконденсация **55a** с карбамидом, замыкается триазольный цикл с формированием интермедиата **74**, далее в результате гидролиза имеет место разрыв связи углерод-азот в пиримидиновом цикле с образованием **75**, и, наконец, в присутствии гидроксид-ионов образуется пиразолил-1,2,4-триазолон **73a**. Побочным продуктам с m/z 212 и 237 можно приписать структуры **76** и **77**, которые образуются из **55a** при выделении аммиака и циклизации **55a** с муравьиной кислотой, соответственно (схема 39.).

Схема 38.





В таблице 20 представлено процентное содержание обнаруженных в реакционной смеси исходного гидразина **55a**, интермедиатов **74** и **75** и продукта реакции **73a**. С увеличением времени реакции возрастает количество продукта, снижается количество исходника. Через 75 минут исчезает интермедиат **75**, а содержание **74** уменьшается до 4% и через 105 минут становится 2%.

Таблица 20. Процентное содержание **55a**, **74**, **75** и **73a** через разные промежутки времени от начала реакции.

Время реакции	55a	74	75	73a
25 мин	64	20	11	41
75 мин	57	4	0	78
105 мин	30	2	0	82

Масс-спектр 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-она **73a** изображен на рисунке 39.

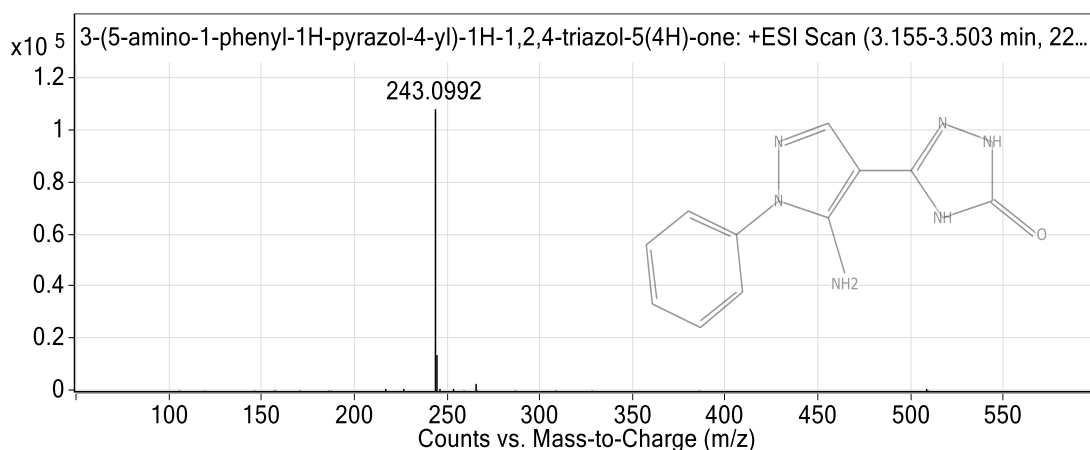


Рис. 39. Масс-спектр 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-она **73а** с характерным базовым пиком – 243 *m/z*.

Характеристики и спектральные данные полученных продуктов **68а-г** и **73а** представлены в таблицах 21, 22.

Таблица 21. Характеристики соединений **68а-г** и **73а**.

Соединение	Брутто-формула	M_r	$T_{пл}, ^\circ C$	Содержание, %			Выход, %
				C	H	N	
68а	$C_{11}H_{10}N_6S$	258,31	265-267	<u>51.15</u>	<u>3.90</u>	<u>32.54</u>	56
				51.19	3.98	32.57	
68б	$C_{12}H_{12}N_6OS$	288,33	340-342	<u>49.99</u>	<u>4.20</u>	<u>29.15</u>	56
				49.89	4.18	29.17	
68в	$C_{11}H_9FN_6S$	276,30	295-297	<u>47.82</u>	<u>3.28</u>	<u>30.42</u>	55
				47.88	3.21	30.47	
68г	$C_{11}H_9ClN_6S$	292,75	255-258	<u>45.13</u>	<u>3.10</u>	<u>28.71</u>	62
				45.17	3.14	28.79	
73а	$C_{11}H_{10}N_6O$	242,24	240-243	<u>54.54</u>	<u>4.16</u>	<u>34.69</u>	58
				54.68	4.24	34.74	

Таблица 22. Спектральные данные соединений **68а-г** и **73а**.

Соединение	δ , м.д., ДМСО- d_6 , J, Гц, ИК-спектр, масс-спектр
68а	Спектр ЯМР 1H : 6,01 (2H, с, $NH_{2\text{пираз}}$); 7,54-7,57 (5H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7,91 (1H, с, $CH_{\text{пираз}}$); 13,41-13,45 (2H, д, 2NH).

	<p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3430 (Ar-NH₂); 3182, 3363 (NHCS); 1227 (C=S).</p> <p>Найдено, m/z: 259.0971 [M+H]⁺. C₁₁H₁₀N₆S+H⁺. Вычислено, m/z: 259.0760.</p>
68б	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,90 (2H, с, NH₂пираз); 7,07-7,46 (4H, м, CH_{аром}); 7,86 (1H, с, CH_{пираз}); 13,39-13,42 (2H, д, 2NH).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3444 (Ar-NH₂); 3103, 3346 (NHCS); 1222 (C=S).</p> <p>Найдено, m/z: 289.0637 [M+H]⁺. C₁₂H₁₂N₆OS+H⁺. Вычислено, m/z: 289.0866.</p>
68в	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,96 (2H, с, NH₂пираз); 7,38-7,63 (4H, м, CH_{аром}); 7,90 (1H, с, CH_{пираз}); 13,43-13,46 (2H, д, 2NH).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3421 (Ar-NH₂); 3195, 3364 (NHCS); 1221 (C=S).</p> <p>Найдено, m/z: 277.0603 [M+H]⁺. C₁₁H₉FN₆S+H⁺. Вычислено, m/z: 277.0550.</p>
68г	<p>Спектр ЯМР ¹H: 6,08 (2H, с, NH₂пираз); 7,60-7,62 (4H, м, CH_{аром}); 7,92 (1H, с, CH_{пираз}); 13,42-13,45 (2H, д, 2NH).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3425 (Ar-NH₂); 3190, 3375 (NHCS); 1232 (C=S).</p> <p>Найдено, m/z: 293.1141 [M+H]⁺. C₁₁H₉ClN₆S+H⁺. Вычислено, m/z: 293.0370.</p>
73а	<p>Спектр ЯМР ¹H: 5,95 (2H, с, NH₂); 7,39 (1H, т, CH_{аром}); 7,51 -7,59 (5H, м, CH_{аром}); 7,73 (1H, с, CH_{пираз}); 11,32 (1H, с, NH); 11,65 (1H, с, NH).</p> <p>ИК спектр, ν, cm^{-1}: 3435 (Ar-NH₂); 3334, 3171 (NHCO); 1749 (NC=O).</p> <p>Найдено, m/z: 243.0992 [M+H]⁺. C₁₁H₁₀N₆O+H⁺. Вычислено, m/z: 243.2367.</p>

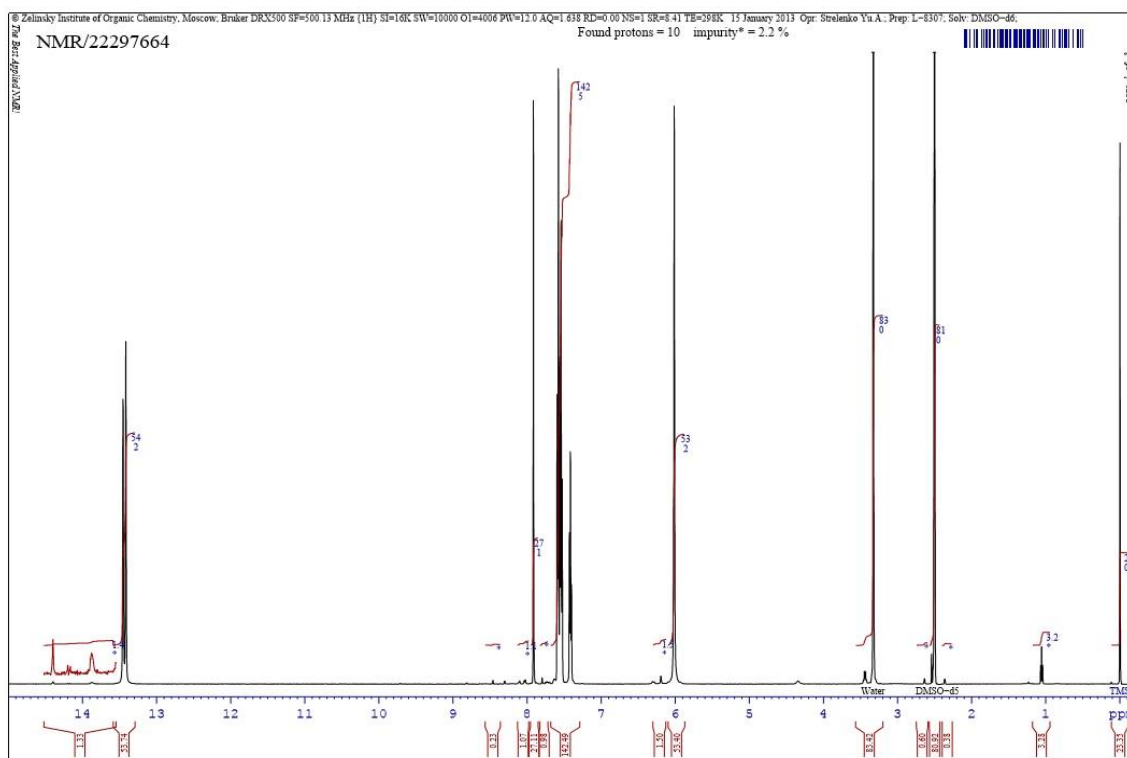


Рис.40. Типичный спектр ЯМР ^1H 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазоло-3-тионов (соединение **68a**).

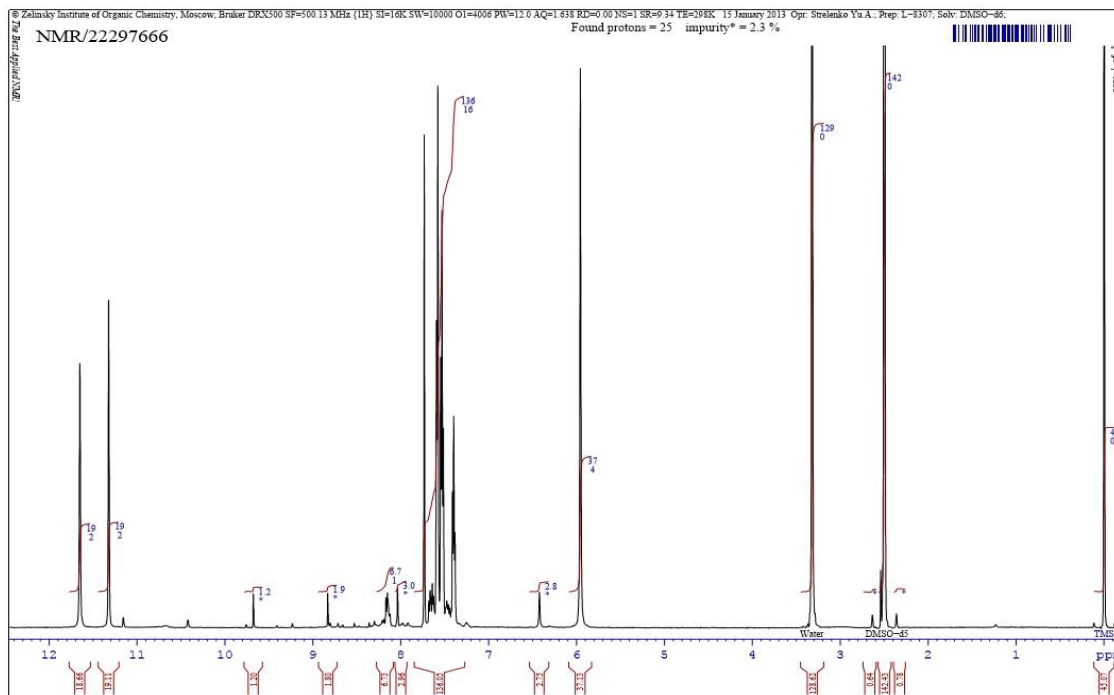


Рис.41. Спектр ЯМР ^1H 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро[1,2,4]триазол-3-она **73a**.

Подводя итоги, следует отметить, что мы синтезировали ранее не описанные в литературе 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазоло-3-тионы **68a-g** реакцией [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55a-g** с сероуглеродом, кроме того, предложили 2 ее вероятных маршрута. Также изучено взаимодействие гидразинов **55a-g** с мочевиной, приводящее к 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онам **73a-g**. При этом нам удалось выделить, очистить и доказать структуру **73a**. Также нами предложен предполагаемый маршрут реакции с помощью LC-ESI-MS-анализа, зафиксировав существование двух интермедиатов изучаемого процесса.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено методами ИК-, ЯМР- и хроматомасс-спектроскопии¹.

II.7. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Чтобы найти возможность практического применения синтезированных гетероциклов, мы провели их виртуальный скрининг с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>). Была рассчитана вероятная биологическая активность из более, чем 4000 ее видов, для всех полученных соединений. В результате выявлено, что высокую биологическую активность, рассчитанную с вероятностью >70%, проявляют 33 соединения. Результаты скрининга приведены в таблице 23.

¹ Результаты исследований получены на оборудовании ЦКП НО ВГУ

Таблица 23. Оценочная биологическая активность синтезированных соединений (по результатам обработки программой PASS). P_a -вероятность проявления данного вида активности; P_i -ошибка при расчете.

Соединение	P_a	P_i	Биологическая активность
6б	0,712	0,013	Proteasome ATPase inhibitor
7д	0,700	0,041	Nootropic
10б	0,794	0,005	Autoimmune disorders treatment
10г	0,767	0,005	Autoimmune disorders treatment
16а	0,751	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
16в	0,758	0,002	GABA receptor antagonist
	0,756	0,002	GABA A receptor antagonist
16г	0,739	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
16д	0,722	0,006	Neurodegenerative diseases treatment
16е	0,760	0,011	Antiarthritic
28а	0,856	0,005	Protein kinase inhibitor
	0,826	0,005	Signal transduction pathways inhibitor
	0,813	0,004	Tyrosine kinase inhibitor
	0,703	0,006	Autoimmune disorders treatment
28б	0,701	0,012	Signal transduction pathways inhibitor
28в	0,795	0,005	Protein kinase inhibitor
	0,781	0,007	Signal transduction pathways inhibitor
	0,762	0,005	Tyrosine kinase inhibitor
	0,703	0,026	Antineoplastic
28г	0,795	0,005	Protein kinase inhibitor
	0,781	0,007	Signal transduction pathways inhibitor
	0,762	0,005	Tyrosine kinase inhibitor
	0,703	0,026	Antineoplastic
28д	0,880	0,005	Protein kinase inhibitor

	0,848	0,004	Tyrosine kinase inhibitor
	0,841	0,005	Signal transduction pathways inhibitor
	0,724	0,004	Epidermal growth factor receptor inhibitor
28e	0,853	0,005	Protein kinase inhibitor
	0,836	0,005	Signal transduction pathways inhibitor
	0,809	0,004	Tyrosine kinase inhibitor
40a	0,849	0,002	GABA receptor antagonist
	0,844	0,002	GABA A receptor antagonist
	0,733	0,004	GABA receptor agonist
	0,732	0,008	Anticonvulsant
40б	0,904	0,002	GABA receptor antagonist
	0,901	0,002	GABA A receptor antagonist
	0,856	0,003	GABA receptor agonist
	0,748	0,003	GABA A receptor agonist
	0,705	0,009	Anticonvulsant
40B	0,781	0,002	GABA receptor antagonist
	0,774	0,002	GABA A receptor antagonist
49a	0,890	0,007	Nootropic
	0,727	0,002	GABA receptor antagonist
	0,718	0,002	GABA A receptor antagonist
49б	0,794	0,018	Nootropic
49B	0,858	0,009	Nootropic
49Г	0,828	0,013	Nootropic
49Д	0,717	0,003	GABA receptor antagonist

	0,729	0,033	Nootropic
49е	0,801	0,017	Nootropic
49ж	0,880	0,008	Nootropic
49з	0,848	0,010	Nootropic
	0,705	0,003	GABA receptor antagonist
49и	0,860	0,009	Nootropic
	0,831	0,002	GABA receptor antagonist
	0,824	0,002	GABA A receptor antagonist
	0,782	0,003	GABA receptor agonist
49к	0,908	0,005	Nootropic
	0,837	0,002	GABA receptor antagonist
	0,833	0,002	GABA A receptor antagonist
	0,831	0,003	GABA receptor agonist
49л	0,0822	0,014	Nootropic
49м	0,762	0,025	Nootropic
49н	0,842	0,011	Nootropic
	0,767	0,002	GABA receptor antagonist
	0,757	0,002	GABA A receptor antagonist
	0,753	0,003	GABA receptor agonist
61	0,911	0,002	HMGCS2 expression enhancer
73а	0,784	0,005	Pterin deaminase inhibitor

По результатам виртуального биологического скрининга выявлено, что спироиндол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **66** и пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-

ил]анилин **7д** могут проявлять активность как протеасомный ингибитор и ноотропное средство, соответственно; 6-замещенные-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолины **10б,д** - для лечения аутоиммунных расстройств; пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидины **16** – для лечения нейродегенеративных заболеваний, артрита, также могут являться антагонистами рецепторов ГАМК и ГАМК_A. Кроме того, из таблицы 23 видно, что R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-амины **28** вероятно фармакологически полезны в качестве средств для лечения раковых и аутоиммунных заболеваний, как ингибиторы некоторых киназ, ингибиторы трансдукции сигнала и рецептора эпидермального фактора роста. Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **40** и 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолиноны **49** могут являться агонистами и антагонистами рецепторов ГАМК и ГАМК_A, противосудорожными и ноотропными средствами, ацетогидразид **61** – усилителем выраженности HMGCS2, а 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-она **73а** – ингибитором птерин дезаминазы.

Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

III.1. Основные физико-химические методы, использованные в работе

Контроль за протеканием реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄; элюенты – индивидуальные растворители (хлороформ, этилацетат, петролейный эфир) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм в УФ-свете и парах йода.

Реакции с использованием микроволнового инициирования проводили в микроволновом реакторе Milestone MicroSYNTH (Mod. ACT36 – Rev – 01 – 03/06) с частотой излучения 2450 МГц и максимальной выходной мощностью 1600 Вт, напряжение - 230V, частота - 50Hz.

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборах Bruker AM300 (300.13 MHz), Bruker DPX400 (400.4 MHz) и «Bruker DRX-500» (500.13 и 125.75 МГц, соответственно) в ДМСО-d₆. В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов растворителя (δH 2.50 м.д., δC 39.5 м.д.).

Спектры ЯМР¹³C получали на приборе Bruker DRX-500 (125.76 MHz) в DMSO-d₆ и TFA-d с внутренним стандартом Me₄Si. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Specord M82 (KBr) и ИКС-29 в вазелиновом масле.

Масс-спектры с ионизацией ЭУ записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Элементный анализ на определение содержания С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли на приборе ПТП-М.

Спектры ВЭЖХ/МС записаны на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза

MeCN/H₂O + 0.1% FA (муравьиная кислота), элюирование градиентное, колонка - Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 50 мм, 2.7 мкм), термостат 23-28°C, скорость потока 0.3-0.4 мл/мин. Ионизация - электроспрей (капилляр -3.5 кВ; фрагментор +191В; OctRF +66В - положительная полярность). Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400.

Рентгеноструктурные исследования. Отобранный кристалл соединения **10г** (размер 0.271 x 0.211 x 0.180 мм³) моноклинный (диоксан), при 20 °С $a = 37.897(3)$, $b = 12.1033(10)$, $c = 9.3678(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 101.715(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 4207.3(6)$ Å³, $M_r = 427.50$, $Z = 8$, пространственная группа C 2/c, $d_{\text{выч}} = 1.350$ мг/м³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.089$ мм⁻¹, $F(000) = 1808$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 26922 отражений (6235 независимых, $R_{\text{int}} = 0.0661$) измерены на дифрактометре Bruker SMART APEX2 (MoK α излучение ($\lambda = 0.71073$ Å), CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $\theta_{\text{макс}} = 29^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Позиции всех атомов водорода выявлены из разностного Фурье-синтеза остаточной электронной плотности. Все атомы водорода уточнены в изотропном приближении. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [169]. Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 1503754) [170].

В работе использовались коммерчески доступные реагенты и растворители фирм Lancaster, Merck, Aldrich, ВЕКТОН. Очистку и абсолютирование растворителей осуществляли согласно [171].

III.2. Синтез исходных соединений

5-амино-1-арил-пиразол-4-карбонитрилы **1а-д** получали по известной литературной методике, описанной в работах [64-67].

Получение амида 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбоновой кислоты **2а** проводили по методике на основе литературных данных [64].

Для получения *N'*-(4-циано-2-арил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидинов **3а-в** использовали методику, приведенную в литературе [68].

Этоксиметиленаминопроизводные **4а-г** синтезированы по методике, описанной в литературе [69].

III.2. Взаимодействие производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразола с *N*-замещенными изатинами

III.2.1. Синтез 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионов **6а-д** (общая методика)

К смеси 505 мг (2.5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбоксамиды **2а** с 2.5 ммоль соответствующего *N*-замещенного изатина **5а-д** в 15-20 мл MeOH, добавляли 2.5 мл 2*N* раствора (5 ммоль) MeONa и кипятили реакционную смесь в течение 4-5 ч (контроль - ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ДМФА.

III.2.2. Синтез *N*-*R*-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинов **7а-г** (общая методика)

К смеси 460 мг (2.5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила **1а** с 2.5 ммоль соответствующего *N*-замещенного изатина **5а-г** в 15-20 мл MeOH, добавляли 2.5 мл 2*N* раствора (5 ммоль) MeONa и кипятили реакционную смесь в течение 9-11 ч (контроль - ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.2.3. Синтез 1-*R*-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-онов **8а,д**

К смеси 2.5 ммоль 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила **1а** с 2.5 ммоль *N*-замещенного изатина **5а,д** в 15 мл MeOH, добавляли 2.5 мл 2*N* раствора (5 ммоль) MeONa и кипятили реакционную смесь в течение 3 ч (контроль - ТСХ). Растворитель отгоняли, остаток разделяли методом колоночной хроматографии (сорбент силикагель, элюент – хлороформ). Полученные продукты **8а,д** сушили и перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.2.4. Синтез *N*-метил-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилина **7а** из 1-метил-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-она **8а**

К 180 мг (0.5 ммоль) соединения **8а** в 10 мл MeOH, добавляли 0.5 мл 2*N* раствора (1 ммоль) MeONa и кипятили реакционную смесь в течение 6 ч

(контроль - ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.2.5. Синтез 6-R-8-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2,4,6-триметил-1,2-дигидрохинолинов 10а-г (общая методика)

К смеси 500 мг (2,7 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила **1а** и 2,7 ммоль соответствующего пирролохинолиндиона **9а-г** [93] в 10 мл MeOH добавляли 2,7 мл 2*N* раствора (5,4 ммоль) MeONa и кипятили реакционную смесь в течение 15-20 часов (контроль - ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из хлороформа.

III.3. Синтез 2-R-7-фенил-7*H*-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов 16а-е (общая методика)

Способ А. Смесь 239 мг (1 ммоль) *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметил-формамидина **3а** и 1 ммоль соответствующего моноацилгидразина **15а-е** растворяли в 5мл ДМАА и кипятили 2-3 часа. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

Способ Б. В реакционный сосуд для микроволнового синтеза, емкостью 10 мл, помещали смесь 239 мг (1 ммоль) *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметил-формамидина **3а** и 1 ммоль соответствующего моноацилгидразина **15а-е** в 5 мл ДМАА. Задавали параметры синтеза: время – 30 мин., температура – 150 °С, мощность микроволнового излучения – 200 Вт, включали перемешивание.

Горячую реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.4.1. Синтез R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-аминов 28a-e из *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметил-формамида 3a (общая методика)

Способ А. Смесь 478 мг (2 ммоль) *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида 3a и 2 ммоль соответствующего замещенного анилина 27a-e растворяли в 25 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 15-25 часов (контроль ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

Способ Б. В реакционный сосуд для микроволнового синтеза, емкостью 10 мл, помещали смесь 478 мг (2 ммоль) *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида 3a и 2 ммоль соответствующего замещенного анилина 27a-e в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Задавали параметры синтеза: время – 30 мин., температура – 150 °С, мощность микроволнового излучения – 200 Вт, включали перемешивание. Горячую реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.4.2. Синтез 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она 34

К раствору 500 мг (2,5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбамида 2a в 10 мл 1,4-диоксана добавляли трехкратный мольный избыток

триэтилортоформиата. Смесь кипятили в течение 2,5 часов. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH : ДМФА в соотношении 5:1.

Синтез 4-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3-4-*d*]пиримидина **35** проводили по методике, представленной в работе [129].

R-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-амины **28a-e** получали из 4-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3-4-*d*]пиримидина **35** в аналогичных литературным условиях [129].

III.5. Взаимодействие 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с метиленактивными карбонильными соединениями

III.5.1. Синтез 4-амино-6-метил-1-R1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов 40в-д и 5-метансульфонил-6-R3-1-R1-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-иламинов 40з,и (общая методика)

Смесь 3 ммоль соответствующих аминонитрила **1** и 3 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения в 12 мл абсолютного толуола кипятили 1 час с насадкой Дина-Старка. Добавляли к реакционной смеси 11,5 ммоль SnCl₄ (2996 мг), кипятили еще 5-6 часов. После образования смолообразного осадка обесцветившийся толуольный слой сливали. На роторном испарителе удаляли остатки растворителя, образовавший стеклообразный остаток растворяли в диоксане, доводили до кипения, по охлаждению выливали в раствор NaOH (3000 мг) в воде (70 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH : ДМФА в соотношении 5:1.

III.5.2. Синтез 4-амино-6-метил-1-R¹-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов 40а,б и 4-амино-6-оксо-1-R¹-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов 40е,ж

Смесь 3 ммоль соответствующих аминонитрила **1** и 3 ммоль ацетоуксусного (малонового) эфира в 12 мл абсолютного толуола кипятили 1 час с насадкой Дина-Старка. Добавляли к реакционной смеси 11,5 ммоль SnCl₄ (2996 мг), кипятили еще 5-6 часов. После образования смолообразного осадка обесцветившийся толуольный слой сливали. На роторном испарителе удаляли остатки растворителя, образовавший стеклообразный остаток растворяли в диоксане, доводили до кипения, по охлаждении выливали в раствор Na₂CO₃ (3000 мг) в воде (70 мл) и отстаивали в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.5.3. Синтез 4-амино-7-R²-7-R³-1-R¹-1,6,7,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-онов 49а-н (общая методика)

Смесь 3 ммоль соответствующих аминонитрила **1** и 3 ммоль 5-R²-5-R³-циклогексан-1,3-диона **48** в 12 мл абсолютного толуола кипятили 1 час с насадкой Дина-Старка. Добавляли к реакционной смеси 11,5 ммоль SnCl₄ (2996 мг), кипятили еще 5-6 часов. После образования смолообразного осадка обесцветившийся толуольный слой сливали. На роторном испарителе удаляли остатки растворителя, образовавший стеклообразный остаток растворяли в диоксане, доводили до кипения, по охлаждении выливали в раствор NaOH (3000 мг) в воде (70 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH : ДМФА в соотношении 5:1.

III.6.1. Синтез [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразинов **55а-г**

4-имино-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин **53а** и пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил-гидразины **55а-г** получали по известным литературным методикам [46].

[1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразин **55а** синтезировали из 4-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **35** согласно методике [130].

III.6.2. Синтез *N'*-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)ацетогидразида **61**

500 мг (2,2 ммоль) [1-фенил-1*H*-пиразол[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]гидразина **55а** растворяли в 10 мл абсолютного диоксана, добавляли 0,24 мл (2,5 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь кипятили 9 часов. Отгоняли растворитель, сушили. Полученный продукт перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

III.6.3. Синтез 5-метил-2-(1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-2,4-дигидропиразол-3-она **62**

Смесь 1000 мг (4,4 ммоль) [1-фенил-1*H*-пиразол[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]гидразина **55а** и 570 мг (4,4 ммоль) ацетоуксусного эфира в 25 мл уксусной кислоты выдерживали в течение 4-6 часов, затем кипятили 2 часа. Реакционную массу выливали в 200 мл дистиллированной воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из диоксана.

III.6.4. Синтез 5-(5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазоло-3-тионов 68а-г

2 ммоль [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-гидразина **55а-г** растворяли в 10 мл этилового спирта, добавляли 4 ммоль гидроксида калия, 0,12 мл (152 мг, 2 ммоль) сероуглерода. Смесь кипятили два часа. Охлажденную реакционную массу выливали в воду, подкисляли соляной кислотой до pH=5. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из этилового спирта.

III.6.5. Синтез 5-(5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-она 73а

500 мг (2,2 ммоль) [1-фенил-пиразол[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]гидразина **55а** растирали в ступке с 396 мг (6,6 ммоль) мочевины, сплавляли в тигле при 230-235°C два часа. Реакционную массу промывали в кипящем этаноле, отфильтровывали.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что производные 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов являются идеальными исходными реагентами для синтеза новых функциональных производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]хинолинов, пиразолил-1,2,4-триазолов и конденсированных систем с их фрагментами.
2. Установлено, что взаимодействие 5-аминопиразол-4-карбонитрила и 5-аминопиразол-4-карбоксамидов с *N*-замещенными изатинами происходит с образованием *N*-*R*-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинов и 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дион, соответственно. Предложен вероятный маршрут такого типа реакций.
3. Предложено применение микроволнового инициирования для *one-pot* синтеза пиразоло[4,3-*e*]1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидинов. Исследован возможный маршрут изучаемой реакции методом LCMS-анализа.
4. Доказано, что взаимодействие *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамидина с замещенными анилинами происходит через перегруппировку Димрота.
5. Взаимодействием 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с алифатическими и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии хлорида олова (IV) возможно построение гетероциклических систем пиразоло[3,4-*b*]пиридина и пиразоло[3,4-*b*]хинолина.
6. Впервые осуществлен синтез ранее не описанных пиразолил-1,2,4-триазолов реакцией [1-(арил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-

гидразинов с сероуглеродом и мочевиной. Установлены предполагаемые маршруты данного взаимодействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elguero J. Pyrazoles and their benzo derivatives / J. Elguero // *Comprehensive heterocyclic chemistry*. – 1984. – V.5. – P. 167–303.
2. Elguero J. Pyrazoles / J. Elguero // *Comprehensive heterocyclic chemistry II*. – 1996. – V.3. – P. 1–75.
3. Novel 3-substituted-1-aryl-5-phenyl-6-anilinopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ones: docking, synthesis and pharmacological evaluation as a potential anti-inflammatory agents / S.B. Yewale [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V.22, N. 21. – P. 6616–6620.
4. Hassaneen H.M.E. New Approach to 4- and 5-Aminopyrazole Derivatives / H.M.E. Hassaneen // *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*. – 2007. – V.37, N. 20. – P. 3579–3588.
5. Tarik El-Sayed Ali. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents / Tarik El-Sayed Ali // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 44, N. 11. – P. 4385–4392.
6. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents / B.S. Holla [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 14, N.6. – P. 2040–2047.
7. Abd El Hamid M.K. Synthesis of novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential anti-breast cancer agents / M.K. Abd El Hamid, M.D. Mihovilovic, H.B. El-Nassan // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.57. – P.323–328.
8. Abunada M. N. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine

- derivatives / M.N. Abunada, H.M. Hassaneen, N.G. Kandile // *Molecules*. – 2008. – V.13, N. 5. – P.1501–1517.
9. Ghozlan A.S. An easy synthesis of 5-functionally substituted ethyl 4-amino-1-aryl-pyrazolo-3-carboxylates: interesting precursors to sildenafil analogues / A. S. Ghozlan, K.O. Badahdah, I.A. Abdelhamid // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V.3, N. 15. – P.1–3.
10. Synthesis of functionalized 2-(2-pyrrolyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / O. V. Petrova [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2003. V. 39, N. 10. – P. 1471–1476.
11. Sayed A.A. Synthesis of some new purine and mercaptopurine analogues as antimetabolites / A.A. Sayed, H.S. Elgendy // *International Journal of Advanced Research*. – 2014. – V.2, N. 5. – P. 865–876.
12. Synthesis of new pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines by reaction of β,γ -unsaturated γ -alkoxy- α -keto esters with *N*-unsubstituted 5-aminopyrazoles / O.O. Stepaniuk [et al.] // *Synthesis*. – 2013. – V. 45, N.7. – P. 925–930.
13. 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 / W.M. Al-Adiwish [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 64. – P. 464–476.
14. Svete J. Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles / J. Svete // *ARKIVOC*. –2006. –V.43, N.7. – P. 35–56.
15. Khalafy J. A novel synthesis of new 2-aryl-6-(arylamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carbonitrile derivatives / J. Khalafy, A.P. Marjani, F.Salami // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – V.55, N.49. – P. 6671–6674.
16. New One-Step Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine and pyrazolo[1,5-*a*]quinazoline derivatives via multicomponent reactions / K. Bhausheb [et al.] // *J. Heterocyclic Chem*. – 2009. – V. 46, N.4– P. 708– 713.

17. Shawali A.S. Synthesis and tautomerism of aryl- and hetaryl-azo derivatives of bi- and tri-heterocycles / A.S. Shawali // Journal of Advanced Research. – 2010. – V.1, N.4. – P.255–290.
18. Rahmati A. Synthesis of 3-(benzylideneamino)-2-phenyl-5*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carbonitriles via a four-component condensation reaction / A. Rahmati, M. Eskandari-Vashareh, M. Alizadeh-Kouzehrash // Tetrahedron. – 2013. – V.69, N.21. – P.4199–4204.
19. Піразоло[3,4-*d*]піримидини та поліциклічні системи на їх основі/ А.В.Бентя [et al.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11, Вип. №1 (41). – С.4–28.
20. El-Mekabaty. A. Utility of 5-amino-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide in heterocyclic synthesis / A. El-Mekabaty // Synthetic Communications. – 2014. – V.44, N. 7. – P.875–896.
21. New pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines endowed with A431 antiproliferative activity and inhibitory properties of Src phosphorylation / S. Schenone [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2004. – V.14, N.10 – P.2511–2517.
22. Farghaly A. Synthesis of imidazo[1,2-*c*]pyrazolo[4,3-*e*]pyrimidines derived from indole and related heterocycles / A. Farghaly, H. El-Kashef // Monatshefte für Chemie. – 2006. – V.137, N.9. – P.1195–202.
23. Daniels R.N. Microwave-assisted protocols for the expedited synthesis of pyrazolo[1,5-*a*] and [3,4-*d*]pyrimidines / R. N. Daniels, K. Kim, E.P. Lebois // Tetrahedron Letters. – 2008. – V.49, N.2. – P.305–310.
24. Pyrazolo-pyrimidines: A novel heterocyclic scaffold for potent and selective p38a inhibitors / J. Das [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – V.18, N.8. P.2652–2657.
25. Alternative Routes to the Pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo-[1,5-*c*]pyrimidine System / R.V. Tyurin [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2005. – V. 41, N.6. – P. 916–921.

26. Synthesis and anti-HSV-1 evaluation of some pyrazoles and fused pyrazolopyrimidines / A.E. Rashad [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – V.44, N. 8. – P.3285–3292.
27. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine based scaffold derivatives targeting kinases as anticancer agents / S.M.I. Nasser [et al.] // Future Journal of Pharmaceutical sciences. – 2016. – V.2, N. 1. – P.20–30.
28. Synthesis and antitumor activity of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives / E. Abdel-latif [et al.] // Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2016. – V.3, N. 1. – P.118–124.
29. Regioselective synthesis of pyrazolo[4,4-*d*]pyrimidine based carbocyclic nucleosides as possible antiviral agent / M. Kasulaa [et al.] // Nucleosides, nucleotides and nucleic acids. – 2016. – V.35, N. 1. – P.43–52.
30. Bakavoli M. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents / M. Bakavoli, G. Bagherzadeh, M. Vaseghifar // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V.45, N. 2. – P. 647–650.
31. Harb A.-F.A. Pyrazoles as building blocks in heterocyclic synthesis: synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepine, pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazine and pyrolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives/ A.-F.A. Harb, H.H. Abbas, F.H. Mostafa // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2005. – V.2, N. 2. – P.115–123.
32. Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ones catalyzed by Brønsted-acidic ionic liquids as highly efficient and reusable catalysts / Tavakoli-Hoseini [et al.] // Chinese Journal of Organic Chemistry. – 2011. – V.29, N. 11. – P.2421–2426.
33. Novel dual use of formamide-POCl₃ mixture for the efficient, one-pot synthesis of condensed 2*H*-pyrimidin-4-amine libraries under microwave irradiation / K.S. Jain [et al.] // Synthetic Communications. – 2012. – V.43, N.5. – P.719-727.
34. Ghorab M.M. Synthesis of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity / M.M. Ghorab , F.A. Ragab, S.I.

- Alqasoumi // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V.45, N.1. – P.171–178.
35. Synthesis of novel isoxazolines and isoxazoles of *N*-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one derivatives through [3+2] cycloaddition / A. Rahmouni [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2014. P.1–26. doi:10.1016/j.arabjc.2014.10.053.
36. A convenient four-component one-pot strategy toward the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines / M. Liu [et al.] // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V.11, N.15. – P.2125–2131.
37. One-pot synthesis of 4(3*H*)-quinazolinone under base condition / C. Liu [et al.] // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V.32, N.3. – P.532–537.
38. Novel pyrazolopyrimidine derivatives as GSK-3 inhibitors / A.J. Peat [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – V. 14, N.9. – P. 2121–2125.
39. Schenone S. Synthesis of 1-(2-chloro-2-phenylethyl)-6-methylthio-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines 4-amino substituted and their biological evaluation / S. Schenone, O. Bruno, F. Bondavalli // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – V.39, N.2. – P.153–160.
40. Davoodnia A. Synthesis of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidines / A. Davoodnia, R. Zhiani, N. Tavakoli-Hoseini // *Monatshefte für Chemie*. – 2008. – V.139, N.11. – P.1405–1407.
41. Synthesis, anticancer and radioprotective activities of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines containing amino acid moieties / M.M. Ghorab [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2009. – V. 59, N.2. – P. 96–103.
42. Antimicrobial activity of amino acid, imidazole, and sulfonamide derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine / M.M. Ghorab [et al.] // *Heteroatom Chemistry*. – 2004. – V. 15, N. 1. – P.57–62.
43. Бентя А.В. Синтез новых производных имидазо[1,2-*a*]пиразоло[4,3-*e*]пиримидин-4(6*H*)-она иодциклизацией 6-алкенил-

- (алкинил)аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов / А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, А.В. Туров // Журнал органической химии. – 2011. – Т.47, №7. – С.1049-1056.
44. Synthesis and antitumor evaluation of some newly synthesized pyrazolopyrimidine and pyrazolotriazolopyrimidine derivatives / A.E. Rashad [et al.] // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2009. – V. 185, N.1 – P. 74–83.
45. Davoodnia A. A new approach to the synthesis of fused pyrazoles: the synthesis of new pyrazolo [4,3-*e*][1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyrimidine-4(5*H*)-imines / A. Davoodnia, R. Zhiania, M. Roshania // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2007. – V.182, N.6. – P.1219–1224.
46. H.A. Abd El Razik. Synthesis and biological evaluation of some novel fused pyrazolopyrimidines as potential anticancer and antimicrobial agents / H.A. Abd El Razik, A.E.A. Wahab // Archiv der Pharmazie. – 2011. – V.344, N.3. – P. 184–196.
47. Shawali A.S. A new strategy for the synthesis of pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidines and pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines / A.S. Shawali, H.M. Hassaneen, N.K. Shurrab // Tetrahedron. – 2008. – V.64, N.45. – P.10339–10343.
48. Васькевич Р.И. Синтез ариламинозамещенных пиразоло[3,4-*d*][1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидинонов, пиразоло[4,3-*e*]-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинонов и их термическая изомеризация / Р.И. Васькевич, А.В. Бентя, В.И. Станинец // Журнал органической химии. – 2010. – Т.46, №2. – С 290–294.
49. Бентя А.В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил-(алкинил)сульфанилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онов / А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, А.В. Больбут // Журнал органической химии. – 2008. – Т.44, №9. – С.1377–1383.

50. Synthesis of new pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines and related heterocycles / P.G. Baraldia [et al.] // Tetrahedron. – 2004. – V.60, N.23. – P. 5093–5104.
51. Kumar A. Syntheses of novel antimycobacterial combinatorial libraries of structurally diverse substituted pyrimidines by three-component solid-phase reactions / A. Kumar, S. Sinha, P.M.S Chauhan // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – V.12, N.4. – P. 667–669.
52. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as novel inhibitors of *O*-acetyl-*L*-serine sulphydrylase of entamoeba histolytica: an in silico study / U. Yadava [et al.] // Journal of Molecular Modeling. – 2015. – V.21, N.4. – P. 1–13.
53. Anti-inflammatory pyrazolopyrimidines: pat. WO2006068760 A2 USA: IPC C07D 487/04 (2006.01), A61K 31/505 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01) / N. Sepetov, C. Zhang, H. Gschwend, E. Kunkel (USA). – №PCT/US2005/042524; pend. 21.11.2005; publ. 29.06.2006.
54. Novel pyrazolopyrimidine derivatives targeting COXs and iNOS enzymes; design, synthesis and biological evaluation as potential anti-inflammatory agents / A.H. Abdelazeem [et al.] // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – V.62. – P. 197–211.
55. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazolopyrimidopyrimidine derivatives: anti-inflammatory agents with gastroprotective effect in rats / A. Karoui [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – V.23, N.3. – P. 1591–1598.
56. Synthesis and in vitro biological evaluation of 2,6,9-trisubstituted purines targeting multiple cyclin-dependent kinases / M. Zatloukal [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – V.61. – P. 61–72.
57. An efficient and green synthesis of 3-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidine derivatives / B. N. Reddy [et al.] // International Journal of Advanced Research. – 2016. – V.4, N.1. – P. 1581–1586.

58. Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells / M. González-Vallinas [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2013. – V.72. – P. 61–68.
59. Pteridine–sulfonamide conjugates as dual inhibitors of carbonic anhydrases and dihydrofolate reductase with potential antitumor activity / S.M. Marques [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.18, N.14. – P. 5081–5089.
60. Rashad A.E. Synthesis and anticancer effects of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives by generating reactive oxygen species in human breast adenocarcinoma cells / A.E. Rashad, A.E. Mahmoud, M.M. Ali // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V.46, N.4. – P. 1019–1026.
61. Antimicrobial and antitumor activity of *n*-heteroimmine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo-, and pyrazolopyrimidines / P.G. Balardi [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2002. – V.10, N.2. – P. 449–456.
62. Improvement of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines pharmacokinetic properties: nanosystem approaches for drug delivery / G. Vignaroli [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – V.6, – P. 1–44.
63. Pyrazolopyrimidines: potent inhibitors targeting the capsid of rhino- and enteroviruses / V.A. Makarov [et al.] // *ChemMedChem*. – 2015. – V.10, N.10. – P. 1629–1634.
64. Cheng C.C. Potential purine antagonists. VI. Synthesis of 1-alkyl- and 1-aryl-4-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines / C.C. Cheng, R.K. Robins // *Journal of Organic Chemistry*. – 1956. – V.21, N.11. – P.1240–1256.
65. An efficient synthesis of new 5-(1-aryl-1*H*-pyrazole-4-yl)-1*H*-tetrazoles from 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles via [3 + 2] cycloaddition reaction / M.S. dos Santos [et al.] // *J. Heterocyclic Chem.* – 2012. – V.49, N.6. – P. 1425– 1428.
66. Plem S.C. Key intermediates: a simple and highly selective synthesis of 5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles for applications in the crop protection /

- S.C. Plem, D.M. Müller, M.C. Murguía // *Advances in Chemical Engineering and Science*. – 2015. – V.5, N.3. – P. 239–261.
67. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* anticancer activity of novel 1-(4-imino-1-substituted-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-5(4*H*)-yl)urea derivatives / C.B. Mishra [et al.] // *The Royal Society of Chemistry*. – 2016. – V.6, N.29. – P. 24491–24500.
68. Reaction of 4-cyano-5-aminopyrazole and 3,4-dicyano-5-aminopyrazole with dimethylformamide diethylacetal / Y.N. Bulychev [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1984. – V.20, N.2. – P. 215–221.
69. Oliveira-Campos M. F. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives / M. F. Oliveira-Campos, A. M.Salaheldin, L.M. Rodrigues // *ARKIVOC*. – 2007. – V.16, N.5, – P. 92–100.
70. Studies on pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives. XVIII. Facile preparation of 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones / A. Miyashita [et al.] // *Heterocycles*. – 1990. – V. 31, N.7. – P.1309–1314.
71. Reddy K.H. Synthesis of alkyl / aryl substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K.H. Reddy, A.P. Reddy, V. Veeranagaiah // *Indian Journal of Chemistry. Section B*. – 1992. – V. 31. – P. 163–166.
72. Heravi M.M. Catalytic synthesis of 6-aryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4[5*H*]-ones by heteropolyacid: $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]$ and $H_3PW_{12}O_{40}$ / M.M. Heravi // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2006. – V. 249, N. 1. – P. 1–3.
73. Direct catalytic asymmetric synthesis of cyclic amins from aldehydes / X. Cheng [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130, N.47. – P. 15786–15787.
74. Syntheses and diuretic activity of 1,2-dihydro-2-(3-pyridyl)-3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one and related compounds / H.A. Parish [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1982. – V. 25, N.1. – P. 98–102.

75. Yamato M. Reaction of 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones with acid anhydride / M. Yamato, J. Horiuchi, Y. Takeuchi // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1982. – V. 29, N.11. – P. 3124–3129.
76. Yamato M. Reaction of spiro[piperidine-4,2'-(1',2',3',4'-tetrahydroquinazolin)]-4'-ones with acid anhydrides / M. Yamato, J. Horiuchi, Y. Takeuchi // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1980. – V. 28, N.9. – P. 2623–2628.
77. Shaabani A. Click reaction: highly efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones / A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham // *Synthetic Communications*. – 2008. – V. 38, N.21. – P. 3751–3759.
78. Ultrasound-based approach to spiro-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones: their in vitro evaluation against chorismate mutase / D. Rambabu [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54, N.6. – P. 495–501.
79. Galliford C.V. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents / C.V. Galliford, K.A. Scheidt // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2007. – V. 46, N.46. – P. 8748–8758.
80. Marti C. Construction of spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – recent applications to the synthesis of oxindole alkaloid / C. Marti, E.M. Carreira // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – V. 46, N.12. – P. 2209–2219.
81. Williams R.M. Paraherquamides, brevianamides, and asperparalines: laboratory synthesis and biosynthesis. An interim report / R.M. Williams, R.J. Cox // *Acc Chem Res*. – 2003. – V. 36, N.2. – P. 127–139.
82. Alper P.B. Facile, novel methodology for the synthesis of spiro / P.B. Alper // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 1999. – V. 38, N.21. – P. 3186–3189.
83. Bergman J. Oxidative ring expansion of spirocyclic oxindole derivatives / J. Bergman, C. Arewång, Per H. Svensson // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 79, N.19. – P. 9065–9073.
84. Guanosine analogs. Synthesis of nucleosides of certain 3-substituted 6-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5*H*)-ones as potential immunotherapeutic

- agents / R.J. Bontems [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – V. 33, N.8. – P. 2174–2178.
85. Schramm S. Einfache darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen / S. Schramm, E. Schmitz, E. Gründemann // Journal für Praktische Chemie. – 1984. – V. 326, N.2. – P. 279–286.
86. ГХ-МС анализ диметиламинопропиламидов жирных кислот растительных масел / А.В. Фалалаев [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2014. – Т. 14, Вып. 3. – С. 494–501.
87. ГХ/МС анализ продуктов окисления метиловых эфиров жирных кислот подсолнечного масла / И.В. Леденева [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2015. – Т. 15, Вып. 1. – С. 280–287.
88. Novel bicyclic heterocyclic compounds, process for their preparation and compositions containing them: pat. US20060128729 A1 USA: IPC A61K 31/519 (2006.01), C07D 487/02 (2006.01) / P. Manojit [IN], R. Yeleswarapu K [IN], K. Ish [US], S. Nalivela K [IN], S. Venkataraman [US], B. Venkateswara R [IN], I. Javed [IN], P. Sivaram [US]. – №PCT/ US20050285982; pend. 23.11.2005; publ. 15.06.2006.
89. Discovery of 3,6-dihydro-2*H*-pyran as a morpholine replacement in 6-aryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines and 2-arylthieno[3,2-*d*]pyrimidines: ATP-competitive inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) / J. Kaplan [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 20, N.2. – P. 640–643.
90. 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, purine, 7*H*-purin-8(9*H*)-one, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine, and thieno[3,2-*d*]pyrimidine compounds, their use as mTOR kinase and PI3 kinase inhibitors, and their syntheses: pat. US2009192176 A1 USA: IPC A61K31/519(2006.01), 61P35/00 (2006.01), C07D487/04 (2006.01), C07D495/04 (2006.01) / A. Zask [US]; C.M. Dehnhardt

- [US]; J.A. Kaplan [US]; S.E.G. Delos [US]; A.M. Venkatesan [US]; J.C.Verheijen [US]. – №PCT/ US20090361607; pend. 29.01.2009; publ. 30.07.2009.
91. Incorporation of water-solubilizing groups in pyrazolopyrimidine mTOR inhibitors: Discovery of highly potent and selective analogs with improved human microsomal stability / D.J. Richard [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 19, N.24. – P. 6830–6835.
92. Synthesis of substituted 6-phenylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines with potential adenosin-A2A antagonistic activity / D. Briel [et al.] // *Pharmazie*. – 2005. – V. 60, N.10. – P. 732–735.
93. Medvedeva S.M. Efficient methods for the synthesis of spiroheterocyclic systems based on 4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolone-1,2-diones / S.M. Medvedeva, A.L. Sabynin, Kh.S. Shikhaliev // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2014. – V. 63, N.12. – P. 2693–2701.
94. Wilson C.N. Handbook of experimental pharmacology. Adenosine Receptors in Health and Disease / C.N. Wilson, S.J. Mustafa. – Springer Berlin Heidelberg. – 2009. – V. 193. – P.652.
95. Synthesis of imidazo[1,2-*c*]pyrazolo[4,3-*e*]pyrimidines, pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines and 1,2,4-triazolo[5,1-*i*]purines: new potent adenosine A₂ receptor antagonists / F. Gattal [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V. 28, N.7,8. – P. 569–576.
96. Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as highly potent and selective human A₃ adenosine receptor antagonists / P. G. Baraldi [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – V. 42, N.22. – P. 4473–4478.
97. Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives: a new pharmacological tool for the characterization of the human A₃ adenosine receptor / P. G. Baraldi [et al.] // *Drug Development Research*. – 2001. – V. 52, N.1-2. – P. 406–415.

98. Pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as adenosine receptor antagonists. Influence of the N5 substituent on the affinity at the human A₃ and A_{2B} adenosine receptor subtypes: a molecular modeling investigation / G. Pastorin [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 46, N.20. – P. 4287–4296.
99. Facile synthesis of fused 1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives as human adenosine A₃ receptor ligands / T. Okamura [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – V. 14, N.10. – P. 2443–2446.
100. Pyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine ligands, new tools to characterize A₃ adenosine receptors in human tumor cell lines / P.G. Baraldi [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2005. – V. 12, N.11. – P. 1319–1329.
101. Synthesis and biological studies of a new series of 5-heteroarylcarbamoylaminopyrazolo[4,3-*e*]1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as human A₃ adenosine receptor antagonists. Influence of the heteroaryl substituent on binding affinity and molecular modeling investigations / G. Pastorin [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 49, N.5. – P. 1720–1729.
102. Ortore G. A_{2B} receptor ligands: past, present and future trends / G. Ortore, A. Martinelli // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 10, N.9. – P. 923–940.
103. Water-soluble pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as human A₃ adenosine receptor antagonists / P.G. Baraldi [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 55, N.11. – P. 5380–5390.
104. In vivo imaging of adenosine A_{2A} receptors in rat and primate brain using [¹¹C]SCH442416 / R.M. Moresco [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2005. – V. 32, N.4. – P. 405–413.
105. Development of [¹⁸F]-labeled pyrazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pyrimidine (SCH442416) analogs for the imaging of cerebral adenosine A_{2A} receptors with

- positron emission tomography / S. Khanapur [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 57, N.15. – P. 6765–6780.
106. A new synthesis of 2,8-disubstituted pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines / A.V. Dolzhenko [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – V. 50, N.40. – P. 5617–5621.
107. Weber L. Discovery of new multi component reactions with combinatorial methods / L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter // *Synlett*. – 1999. – V. 1999, N.3. – P. 366–374.
108. Kantevari S. Montmorillonite K10 catalyzed efficient synthesis of amidoalkyl naphthols under solvent free conditions / S. Kantevari, S.V.N. Vuppalapati, L. Nagarapu // *Catalysis Communications*. – 2007. – V.8, N.11. – P. 1857–1862.
109. Cheminform abstract: multicomponent one-pot solvent-free synthesis of Functionalized unsymmetrical dihydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pyridines / S. Sami [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – V. 50, N.50. – P. 7096–7098.
110. Cioc R.C. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis / R.C. Cioc, E.Ruijter, R.V. A. Orru // *Green Chemistry*. – 2014. – V. 16, N.6. – P. 2958–2975.
111. Dömling A. Multicomponent reactions with isocyanides / A. Dömling, I. Ugi // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – V. 39, N.18. – P. 3168–3210.
112. Simon C. Utilisation of 1,3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions / C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – V. 2004, N.24. – P. 4957–4980.
113. Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis / C.O. Kappe // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2004. – V. 43, N.46. – P. 6250–6284.
114. de la Hoz A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects // A. de la Hoz, Á. Díaz-Ortiz, A. Moreno // *Chemical Society Reviews*. – 2005. – V. 34, N.2. – P. 164–178.

115. Bonrath W. Ultrasound in synthetic organic chemistry / W. Bonrath, R.A. Paz Schmidt // *Advances in Organic Synthesis*. – 2005. – V.1, N.37. – P. 81–117.
116. Cravotto G. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications / G. Cravotto, P. Cintas // *Chemical Society Reviews*. – 2006. – V.35, N.2. – P. 180–196.
117. Synthesis of some pyridothienopyrazolopyrimidine and mercaptomethylpyrazolopyrimidine derivatives / A. M. Kamal El-Dean [et al.] // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2009. – V. 184, N.8. – P. 2034–2048.
118. Ge. M. A general method for the preparation of 3-acyl-4-cyano-5-amino-pyrazoles / M. Ge, E. Cline, L. Yang // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47, N.32. – P. 5797–5799.
119. El-Sherief H.A. Studies on the synthesis and cyclization reactions of 2-(5-amino-3-arylpyrazol-1-yl)-3-methylquinoxalines / H.A. El-Sherief, A.M. Mahmoud, A.A. Ismaiel // *Journal of Chemical Research S*. – 1997. – N.9. – P. 322–323.
120. Aly A.A. Synthesis of polyfunctionally substituted pyrazolonaphthyridine, pentaazanaphthalene, and heptaazaphenanthrene derivatives / A.A. Aly // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2006. – V. 181, N.10. – P. 2395–2409.
121. Julino M. Antitumour polycyclic acridines. Part 5.1 Synthesis of 7*H*-pyrido[4,3,2-*kl*]acridines with exploitable functionality in the pyridine ring / M. Julino, M.F.G. Stevens // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1998. – N.10. – P. 1677–1684.
122. Eastman A. New targets and challenges in the molecular therapeutics of cancer / A. Eastman, R.P. Perez // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006. – V. 62, N.1. – P. 5–14.

123. Synthesis of some imidazopyrazolopyrimidines, pyrazolopyrimidopyrimidines and pyrazolopyrimidothiazines / A.M. Elkhawaga [et al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2009. – V. 30, N.3. – P. 561–566.
124. 4-amino-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines: synthesis and biological properties / S. Schenone [et al.] // Mini-Reviews in Organic Chemistry. – 2009. – V.6, N.3. – P. 220–233.
125. Al-Afleq E.I. Heterocyclic o-aminonitriles: preparation of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines with modification of the substituents at the 1-position / E.I. Al-Afleq, S.A. Abubshait // Molecules. – 2001. – V.6, N.7. – P. 621–638.
126. Salaheldin A.M. Heterocyclic synthesis with nitriles: synthesis of pyrazolopyrimidine and pyrazolopyridine derivatives / A.M. Salaheldin, C.L. Oliveira, M. Rodrigues // Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. – 2009. – V.39, N.7. – P. 1186–1195.
127. Tamta H. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine-based inhibitors of xanthine oxidase / H. Tamta, S. Kalra, A.K. Mukhopadhyay // Biochemistry (Moscow). – 2006. – V.71, N.1. – P. 49–54.
128. Synthesis and antitumor activity of novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines and related heterocycles / M.M. Kandeel [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2012. – V.4, N.4. – P. 1704–1715.
129. Synthesis and biological evaluation of new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives / A. Agrebi [et al.] // Mediterranean Journal of Chemistry. – 2014. – V.3, N.2. – P. 864–876.
130. Synthesis of novel 2-alkyl-4-substituted-amino-pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidines as new leads for anti-bacterial and anti-cancer activity / M. Devarakonda [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – V.22, N.3. – P. 1090-1101.
131. Dunn P.J. Synthesis of commercial phosphodiesterase(V) inhibitors / P.J. Dunn // Org. Process Res. Dev. – 2005. – V.9, N.1. – P. 88-97.

132. A novel series of potent and selective PDE5 inhibitors with potential for high and dose-independent oral bioavailability / C.M.N. Allerton [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – V.49, N.12. – P. 3581-3594.
133. Samar C. Convenient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ones and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carbaldehyde using vinamidinium salts / C. Samar, J. Fayçel, K. Jameleddine // Tetrahedron Letters. – 2011. – V.52, N.28. – P. 3648-3650.
134. Synthesis and biological evaluation of 1-aryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one inhibitors of cyclin-dependent kinases / J.A. Markwalder [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – V.47, N.24. – P. 5894-5911.
135. Synthesis and evaluation of polycyclic pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as PDE1 and PDE5 cGMP phosphodiesterase inhibitors / Y. Xia [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – V.40, N.26. – P. 4372–4377.
136. Synthesis of nucleosides of certain 3-substituted 6-aminopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones as potential immunotherapeutic agents / R. J. Bontems [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1990. – V.33, N.8. – P. 2174–2178.
137. 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine inhibitors of cyclin-dependent kinases / R.N. Misra [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – V.13, N.6. – P. 1133–1136.
138. Metabolites of orally active NO-independent pyrazolopyridine stimulators of soluble guanylate cyclase / A. Straub [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2002. – V.10, N.6. – P. 1711–1717.
139. Solvent-free microwave synthesis of bis-pyrazolo[3,4-*b*:4',3'-*e*]pyridines and study of their antifungal properties / J. Quiroga [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2005. – V.42, N.1. – P. 61–66.
140. Pyrazolopyridine inhibitors of B-Raf^{V600E}. Part 2: Structure–activity relationships / S. Wenglowsky [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – V.21, N.18. – P. 5533–5537.

141. Abu-Hashem A.A. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of certain new 3*a*,4,9,9*a*-tetrahydro-4,9-benzenobenz[*f*]isoindole-1,3-diones / A. A. Abu-Hashem, M. A. Gouda // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – V.344, N.8. – P. 543–551.
142. Nam N.L. Condensation of 1-substituted 5-aminopyrazoles with dicarbonyl compounds / N.L. Nam, I.I. Grandberg, V.I. Sorokin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – V.39, N.7. – P. 937–942.
143. Synthesis and biological activity of new potential antimalarials: 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives / Dias R.S. [et al.] // Boll Chim Farm. – 2000. – V.139, N.1. – P. 14–19.
144. Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: syntheses, reactions, and nuclear magnetic resonance spectra / B.M. Lynch [et al.] // Canadian Journal of Chemistry. – 1988. – V.66, N.3. – P. 420–428.
145. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo[4,3-*d*]pyridine and pyrazolo[3,4-*b*][1,8]naphthyridine isosteres: a new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors / E.J. Barreiro [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – V.46, N.7. – P. 1144–1152.
146. Zhang Li-Jun. Simultaneous synthesis of pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidinones under microwave irradiation / Li-Jun Zhang, Da-Xin Shi, Jia-Rong Li // Synthetic Communications. – 2009. – V.39, N.22. – P. 4010–4018.
147. Veronese A.C. Tin (IV) chloride-promoted reactions of β -dicarbonyl compounds with nitriles. Synthesis of aminopyridines and aminoquinolines / A.C. Veronese, R. Callegari, S.A.A. Salah // Tetrahedron Letters. – 1990. – V.31, N.24. – P. 3485-3488.
148. 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ols: synthesis and evaluation as potential alzheimer's disease therapeutics / G.M. Shutske [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1989. – V.32, N.8. – P. 1805–1813.

149. Synthesis and biological assessment of diversely substituted furo[2,3-*b*]quinolin-4-amine and pyrrolo[2,3-*b*]quinolin-4-amine derivatives, as novel tacrine analogues / C. Martins [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – V.46, N.12. – P. 6119–1813.
150. Fused heterocyclic tetrahydroaminoquinolinols and related compounds: pat. US4753950 (A) USA: IPC A61K31/47, A61P25/02, A61P25/28, C07D471/04, C07D491/048, C07D495/04, C07D498/04 / G.M. Shutske [US]; K. J. Kapples [US]. – №PCT/ US19860934038 19861124; pend. 24.11.1986; publ. 28.06.2988.
151. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines, a new class of adenosine antagonists / L.P. Davies [et al.] // Neuroscience Letters. – 1983. – V.41, N.1-2. – P. 189–193.
152. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as adenosine antagonists / L.P. Davies [et al.] // Life Sciences. – 1984. – V.34, N.22. – P. 2117–2128.
153. Hosmane R.S. Rearrangements in heterocyclic synthesis: a novel translocation of an (N-amino-N-methylamino)methylene group from a heterocyclic N-amino-N-methylformamide side chain to the vinylogous nitrile function / R.S. Hosmane, B.B. Lim, F.N. Burnett // The Journal of Organic Chemistry. – 1988. – V.53, N.2. – P. 382–386.
154. Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance / V.Kumar [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – V.69. – P. 735–753.
155. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel 5-phenyl-1*H*-pyrazol derivatives as potential BRAFV600E inhibitors / J.J. Dong [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – V.11, N.37. – P. 6328–6337.
156. Pyrazole–oxadiazole conjugates: synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization / A. Kamal [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2014. – V.12, N.40. – P. 7993–8007.
157. Synthesis and antifungal activities of ω -[4-aryl-5-(1-phenyl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-triazol-3-thio]- ω -(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acetophenones /

- Chang-Hu Chu [et al.] // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2001. – V.48, N.1. – P. 121–125.
158. Maddila S. 1,2,4-Triazoles: a review of synthetic approaches and the biological activity/ S. Maddila, R. Pagadala, S.B. Jonnalagadda // *Letters in Organic Chemistry*. – 2016. – V.10, N.10. – P. 693–714.
159. Synthesis of Novel Heteroarenes Based [1,2,3]- Triazole via Click Chemistry and Their Evaluation for Antibacterial Activity / D. Prasad [et al.] // *Indian Journal of Chemistry*. – 2012. – V.51B, N.5. – P. 731–738.
160. Agalave S.G. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores / S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2011. – V.6, N.10. – P. 2696–2718.
161. Pirhadi S. Methods and applications of structure based pharmacophores in drug discovery / S. Pirhadi, F. Shiri, J. Ghasemi // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.13, N.9. – P. 1036–1047.
162. Pharmacophore elucidation for a new series of 2-aryl-pyrazolo-triazolo-pyrimidines as potent human A3 adenosine receptor antagonists / S.L. Cheong [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – V.21, N.10. – P. 2898–2905.
163. Pyrazolo-triazolo-pyrimidines as adenosine receptor antagonists: Effect of the N-5 bond type on the affinity and selectivity at the four adenosine receptor subtypes / C. Bolcato [et al.] // *Purinergic Signalling*. – 2008. – V.4, N.1. – P. 39–46.
164. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidine and pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives / N.M. Abunada [et al.] // *Molecules*. – 2008. – V.13, N.7. – P. 1501–1517.
165. Aly A.A. Facile synthesis of new pyrazolopyrimidine derivatives of potential biosignificant interest / A.A. Aly, I.A. Gad El-Karim // *Journal of the Korean Chemical Society*. – 2011. – V.55, N.5. – P. 781–786.

166. Coppola G.M. Reaction of carbon disulfide with 4- hydrazinoquinazoline / G.M. Coppola, G.E. Hardtmann // *Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – V.39, N.16. – P. 2467–2468.
167. Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity / A.K. Gupta [et al.] // *International journal of pharmacy and life sciences*. – 2012. – V.3, N.7. – P. 1848–1857.
168. Sidhu G.S. Synthesis of some new condensed quinazolines / G.S. Sidhu, G. Thyagarajan, N. Rao // *Kurze Originalmitteilungen Chemie*. – 1963. – V.50, N.24. – P. 732.
169. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica, Section A – Foundations of Crystallography*. –2008. – V.A64. – P. 112–122.
170. Cambridge Structural Database, Cambridge Crystallographic Data Center: Cambridge, UK, Ver. 5.33, 2010 // www.ccdc.cam.ac.uk.
171. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиография / пер. с англ. Е.Л. Розенберг, С.И. Коппель. М.: Мир, 1976. – 541 с.