

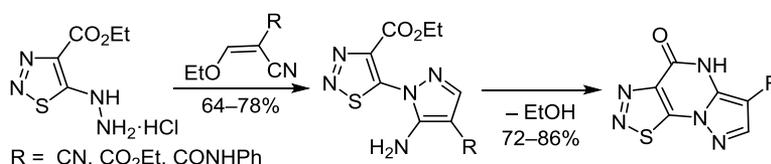
## Синтез этиловых эфиров 5-(5-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты и их циклизация в пиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-4(5*H*)-оны

Ольга А. Высокова<sup>1</sup>, Татьяна А. Калинина<sup>1</sup>, Павел А. Слепухин<sup>2</sup>,  
Татьяна А. Поспелова<sup>1</sup>, Константин Л. Обыденнов<sup>1</sup>, Татьяна В. Глухарева<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: taniagluhareva@yandex.ru

<sup>2</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия  
e-mail: taniagluhareva@yandex.ru

Поступило 1.10.2018  
Принято 23.11.2018



Предложен метод синтеза новых производных 1*H*-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазола и изучена их внутримолекулярная циклизация с образованием неизвестных ранее конденсированных трициклических гетероциклов – пиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-4(5*H*)-онов.

**Ключевые слова:** пиразолы, пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, пиримидин-4(3*H*)-оны, 1,2,3-тиадиазолы, конденсация, конденсированные гетероциклы, рентгеноструктурный анализ, трициклические гетероциклы.

Азотсодержащие конденсированные гетероциклы проявляют высокую биологическую активность, поэтому разработка методов их синтеза продолжает оставаться важным направлением органической химии. Внимание ученых привлекают конденсированные гетероциклы с амидной связью в одном из циклов, в том числе из-за обнаружения среди них ингибиторов фермента поли (АДФ-рибозо)полимеразы-1 (PARP-1).<sup>1</sup> PARP-1 играет важную роль в регуляции целостности ДНК ("ангел-хранитель ДНК"). Этот фермент уже более трех десятилетий активно исследуется как перспективная молекулярная мишень для поиска противоопухолевых лекарственных соединений,<sup>2-4</sup> поскольку обнаружено, что ингибиторы PARP-1 повышают чувствительность опухолевой клетки к лучевой терапии и цитотоксическим агентам.<sup>5</sup> Первые ингибиторы PARP-1 (3-замещенные бензамиды **1**, рис. 1) – структурные аналоги никотинамидного фрагмента NAD<sup>+</sup> **2** – обладали низкой эффективностью и специфичностью.<sup>1</sup> Позднее было показано, что закрепление карбоксамидной функции в биологически активной *анти*-конформации циклическим замыканием карбоксамидов в бицикли-

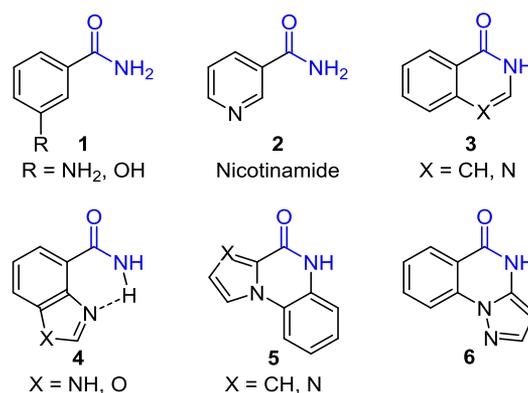
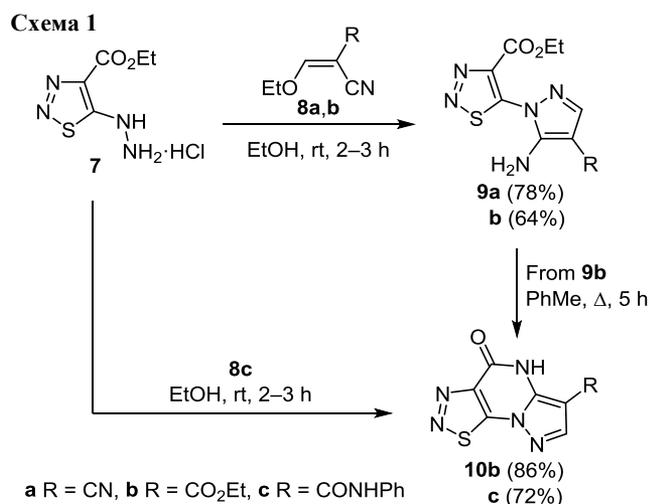


Рисунок 1. Известные ингибиторы PARP-1.

ческую систему или фиксацией ее водородной связью обеспечивает увеличение связывания.<sup>1</sup> Поиск ингибиторов PARP-1 в ряду ди- и трициклических гетероциклических амидов активно ведется и в настоящее время,<sup>6-10</sup> запатентовано большое количество соединений, часть из которых находится на различных

этапах клинических исследований.<sup>1</sup> На рис. 1 представлены примеры гетероциклических систем (соединения 1–6), используемых для построения ингибиторов PARP-1.<sup>1</sup>

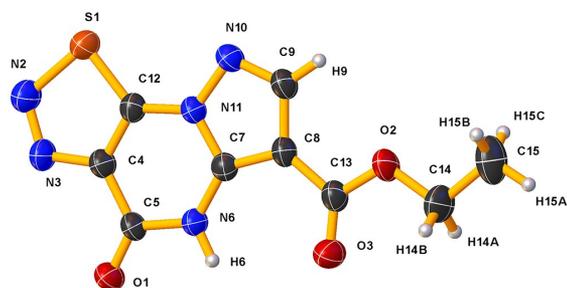
В продолжение работ по синтезу 5-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов<sup>11</sup> нами была проведена конденсация этил-5-гидразинил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата (7) с производными 2-циано-3-этоксикарбиновой кислоты 8a–c (схема 1).<sup>12</sup> Образующиеся в результате реакции производные 5-(5-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты 9 являются удобными предшественниками для получения пиразоло[1,5-*a*]-[1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-4(5*H*)-оноу 10.



Было показано, что при конденсации гидразина 7 и 2-циано-3-этоксикарбиновой кислоты 8c, протекающей при комнатной температуре в EtOH, циклизация интермедиата 9c, содержащего *N*-фенилкарбоксамидный заместитель, происходит *in situ* и напрямую приводит к пиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-4(5*H*)-ону 10c. Циклоконденсацию ансамбля с этокси-карбонильной группой в пиразольном цикле соединения 9b удалось осуществить при кипячении в PhMe в течение 5 ч. Циклизация пиразол-1,2,3-тиадиазола 9a в этих условиях, а также в условиях микроволнового нагрева при 150 °C в течение 5 ч при проведении реакции в PhMe, *n*-BuOH и ДМСО не протекала.

Трициклические продукты 10b,c являются интересными объектами для изучения способности ингибировать PARP-1, поскольку по структуре подобны известным ингибиторам. Также они могут быть использованы как исходные соединения для синтеза других трициклических гетероциклов методом трансформации 1,2,3-тиадиазольного цикла.<sup>13,14</sup>

Строение полученных соединений 9a,b и 10b,c подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии. Также проведено рентгеноструктурное исследование соединения 10b (рис. 2). Показано, что, соединение 10b кристаллизуется в пространственной группе симметрии с триклинной сингонией *P*1̄. 4,5-Дигидропиразоло[1,5-*a*]-[1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидиновый фрагмент



**Рисунок 2.** Молекулярное строение соединения 10b в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

является плоским, так как среднеквадратичное отклонение атомов составляет всего 0.010 Å. У атома углерода пиразольного цикла C(9) наибольшее отклонение от среднеквадратичной плоскости, проведенной через атомы конденсированных циклов, равно 0.016 Å. Плоскость сложноэфирной группы копланарна плоскости трициклического фрагмента, торсионный угол O(3)–C(13)–C(8)–C(7) составляет –0.6(4)°. Кристаллическая упаковка соединения определяется образованием centrosymmetric димеров с помощью межмолекулярных водородных связей N(6)–H(6)⋯O(1)<sup>i</sup> с параметрами взаимодействия: длина связи H(6)⋯O(1) 2.02(5) Å, угол N(6)–H(6)⋯O(1) 166(4)° и операция симметрии i) 2 – x, 2 – y, 1 – z. Данные димеры располагаются в двумерном слое, ориентированном вдоль плоскости [–1 2 1], за счет совокупного воздействия контактов C(9)–H(9)⋯N(10)<sup>i</sup> и S(1)⋯N(2)<sup>ii</sup>. Данные взаимодействия имеют следующие параметры: длина связи H⋯N 2.52 Å, угол C(9)–H(9)⋯N(10)<sup>i</sup> 140°, длина связи S(1)⋯N(2) 3.130(2) Å и операции симметрии: i) –x, 1 – y, 1 – z, ii) 1 – x, 1 – y, 2 – z). Между слоями есть слабые контакты Cg⋯O, благодаря которым реализуется слоистая упаковка молекул в кристалле.

Таким образом, нами предложен метод получения новой конденсированной трициклической структуры – пиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-4(5*H*)-она. Показано, что строение заместителя в пиразольном цикле влияет на условия внутримолекулярной циклизации этилового эфира 5-(5-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 101 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сделаны на основании литературных данных.<sup>15,16</sup> Масс-спектры зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS QP-2010 Plus (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент EtOAc–гексан, 1:2, проявление в УФ свете.

Исходные соединения **7**<sup>17</sup> и **8a-c**<sup>18,19</sup> получены по методикам, описанным ранее.

**Синтез пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазолов 9a,b и 4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]-пиримидина 10c** (общая методика). К раствору 0.225 г (1 ммоль) гидрохлорида 5-гидразино-1,2,3-тиадиазола **7** в 10 мл EtOH добавляют 1.2 ммоль производного 2-циано-3-этоксикарбонильной кислоты **8a-c** и перемешивают при комнатной температуре в течение 2–3 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

**Этил-5-(5-амино-4-циано-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (9a)**. Выход 0.206 г (78%), светло-бежевый порошок, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3356, 3331, 3199, 2217 (CN), 1733 (CO), 1652, 1580, 1548, 1523, 1261, 1206, 1018, 936, 845. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 4.32 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.28 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.98 (1H, с, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>); 61.8 (CH<sub>2</sub>); 73.1 (C-4 пиразол); 114.0 (CN); 144.7 (C-3 пиразол); 146.6 (C тиадиазол); 154.0 (C-5 пиразол); 155.8 (C тиадиазол); 158.2 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 264 [M]<sup>+</sup> (3), 208 (15), 192 (13), 163 (31), 137 (21), 129 (13), 120 (42), 108 (100), 92 (26), 85 (35), 79 (11), 77 (12), 73 (10), 70 (17), 66 (42), 57 (12), 52 (27), 45 (31), 39 (8). Найдено, %: C 40.78; H 3.20; N 31.72. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 40.91; H 3.05; N 31.80.

**Этил-5-[5-амино-4-(этоксикарбонил)-1*H*-пиразол-1-ил]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат (9b)**. Выход 0.200 г (64%), бежевый порошок, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3414, 3308, 2989, 1707 (CO), 1693 (CO), 1633, 1564, 1528, 1413, 1384, 1303, 1273, 1220, 1117, 1014. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 1.34 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 4.25 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.36 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 6.76 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.73 (1H, с, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>); 14.4 (CH<sub>3</sub>); 59.1 (CH<sub>2</sub>); 61.7 (CH<sub>2</sub>); 94.4 (C-4 пиразол); 143.4 (C-3 пиразол); 146.0 (C тиадиазол); 152.4 (C-5 пиразол); 156.2 (C тиадиазол); 158.5 (C=O); 162.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 311 [M]<sup>+</sup> (18), 239 (40), 226 (15), 210 (84), 191 (24), 182 (66), 164 (43), 155 (40), 138 (35), 120 (23), 111 (29), 98 (15), 95 (30), 85 (44), 70 (28), 68 (100), 57 (16), 54 (21), 52 (22), 45 (48), 41 (48). Найдено, %: C 42.36; H 4.15; N 22.48. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 42.44; H 4.21; N 22.50.

**4-Оксо-*N*-фенил-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*][1,2,3]-тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-6-карбоксамид (10c)**. Выход 0.225 г (72%), бежевый порошок, т. пл. 298 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3359, 3299, 3097, 1682 (CO), 1648, 1618, 1589, 1527, 1374, 1283, 1133, 876, 756. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (1H, д, д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, *p*-H Ph); 7.32 (2H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 7.4, *m*-H Ph); 7.74 (2H, д, *J* = 7.7, *o*-H Ph); 8.70 (1H, с, CH); 10.02 (1H, с, NH); 11.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 100.3 (C-4 пиразол); 120.0 (CH Ph); 123.6 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 138.6; 141.8; 142.5; 144.9 (CH пиразол); 153.7; 154.4; 159.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 312 [M]<sup>+</sup> (17), 220 (3), 192 (4), 164 (1), 136 (2), 120 (1), 93 (100), 78 (12), 77 (7), 65 (7), 52 (11). Найдено, %: C 50.07;

H 2.70; N 26.95. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 50.00; H 2.58; N 26.91.

**Этил-4-оксо-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*][1,2,3]тиадиазоло[4,5-*e*]пиримидин-6-карбоксилат (10b)**. Раствор 0.5 ммоль 1*H*-пиразол-1-ил-1,2,3-тиадиазола **9b** в 10 мл PhMe кипятят в течение 5 ч. Растворитель удаляют *in vacuo*. Твердый остаток кристаллизуют из EtOH. Выход 0.114 г (86%), бежевый порошок, т. пл. 247 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3395, 3150, 3064, 2986, 1694 (CO), 1614, 1532, 1510, 1375, 1213, 1134, 817, 777, 678. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>3</sub>); 4.35 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>); 8.23 (1H, с, CH); 12.24 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.4 (CH<sub>3</sub>); 60.0 (CH<sub>2</sub>); 97.1; 141.9; 142.8; 147.0 (CH пиразол); 154.3; 154.8; 161.1 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 265 [M]<sup>+</sup> (100), 237 (11), 219 (32), 191 (34), 163 (26), 136 (45), 111 (21), 84 (23), 78 (12), 70 (27), 67 (18), 52 (58), 45 (11), 39 (9). Найдено, %: C 40.86; H 2.54; N 26.33. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 40.75; H 2.66; N 26.40.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 10b** выполнено на автоматическом рентгеновском дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование с шагом 1°, 295(2) К). Расшифровка и уточнение структуры проведено с использованием программного пакета Olex2.<sup>20</sup> Структура расшифрована по программе Superflip<sup>21</sup> методом "скачущих зарядов" и уточнена полноматричным МНК по *F*<sup>2</sup> по программе ShelXL.<sup>22</sup> Положения неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении, атомы водорода связей C–H помещены в рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник", положения протонов групп NH рассчитаны прямым методом и уточнены независимо в изотропном приближении. Кристаллы (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, *M*<sub>r</sub> 265.26) триклинные, пространственная группа *P*1̄; *a* 5.2513(11), *b* 9.405(2), *c* 11.2632(18) Å;  $\alpha$  83.742(16),  $\beta$  78.874(16),  $\gamma$  88.256(18)°; *V* 542.52(19) Å<sup>3</sup>; *Z* 2; *d*<sub>выч</sub> 1.624 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$ (MoK $\alpha$ ) 0.308 мм<sup>-1</sup>; область сканирования 3.71 <  $\theta$  < 30.74; всего собрано 4853/2899 отражений (*R*<sub>int</sub> 0.041); количество отражений с *I* ≥ 2 $\sigma$ (*I*) 1879; число уточняемых параметров *R*<sub>1</sub>(*I* ≥ 2 $\sigma$ (*I*)) 169 (*R*<sub>1</sub> 0.0642); *wR*<sub>2</sub> (по всем отражениям) 0.2052; пики остаточной электронной плотности  $\Delta\rho_e$  –0.483/0.447. Таблицы координат и параметров смещения атомов, длин связей, валентных и торсионных углов соединения **10b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1864241).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C всех синтезированных соединений, а также данные PCA соединения **10b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 16-16-04022).*

*Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы в лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов Центра коллективного пользования Уральского федерального университета.*

### Список литературы

1. Ferraris, D. V. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4561.
2. Virág, L.; Szabó C. *Pharmacol. Rev.* **2002**, 54, 375.
3. Hannigan, K.; Kulkarni, S. S.; Bdzhola, V. G.; Golub, A. G.; Yarmoluk, S. M.; Talele, T. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5790.
4. Wenthur, C. J.; Morrison, R. D.; Daniels, J. S.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2693.
5. Alcaro, S.; Artese, A.; Ortuso, F. In *Anticancer Therapeutics*; Missailidis, S., Ed.; Wiley-Blackwell, 2008, p. 33.
6. Zhou, J.; Ji, M.; Yao, H.; Cao, R.; Zhao, H.; Wang, X.; Chen, X.; Xu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3189.
7. He, X.; Li, X.-Y.; Liang, J.-W.; Cao, Ch.; Li, Sh.; Zhang, T.-J.; Meng, F.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 847.
8. Almahli, H.; Hadchity, E.; Jaballah, M. Y.; Daher, R.; Ghabbour, H. A.; Kabil, M. M.; Al-shakliah, N. S.; Eldehna, W. M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 443.
9. Zhou, J.; Ji, M.; Zhu, Zh.; Cao, R.; Chen, X.; Xu, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 132, 26.
10. Voskoboynik, O. Yu.; Kolomoets, O. S.; Palchikov, V. A.; Kovalenko, S. I.; Belenichev, I. F.; Shishkina, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1134. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1134.]
11. Vysokova, O. A.; Kalinina, T. A.; Tokareva, M. A.; Pospelova, T. A.; Glukhareva, T. V.; Morzherin, Yu. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 236. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 236.]
12. Orvieto, F.; Branca, D.; Giomini, C.; Jones, Ph.; Koch, U.; Ontoria, J. M.; Palumbi, M. C.; Rowley, M.; Toniatti, C.; Muraglia, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4196.
13. Shafran, Y.; Glukhareva, T.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2018**, 126, 109.
14. Morzherin, Yu. Yu.; Glukhareva, T. V.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 679. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 803.]
15. Gupta, S.; Rodrigues, L. M.; Esteves, A. P.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Nascimento, M. S. J.; Nazareth, N.; Cidade, H.; Neves, M. P.; Fernandes, E.; Pinto, M.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Brás, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 771.
16. Shamroukh, A. H.; Rashad, A. E.; Ali, H. S.; Awad, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 899.
17. Morzherin, Yu. Yu.; Tarasov, E. V.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 489. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 554.]
18. Borisova, I. A.; Zubarev, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. *ARKIVOC* **2017**, (iii), 73.
19. Gorobets, N. Yu.; Tkachova, V. P.; Tkachov, R. P.; Dyachenko, O. D.; Rusanov, E. B.; Dyachenko, V. D. *ARKIVOC*, **2010**, (xi), 254.
20. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
21. Palatinus, L.; Chapis, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 786.
22. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.