

Синтез замещенных пиазоло[3,4-*d*]пиримидинов взаимодействием производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиазола с *N*-замещенными изатинами

Евгения А. Кошелева¹, Светлана М. Медведева¹, Хидмет С. Шихалиев^{1*}, Федор И. Зубков², Елена А. Рыжкова², Михаил А. Презент³

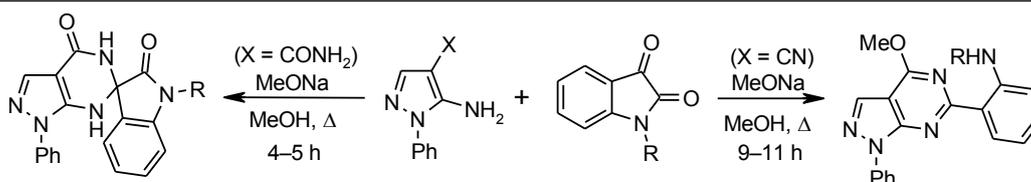
¹ Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

² Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

³ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: pre1962@mail.ru

Поступило 16.06.2016

Принято 13.07.2016



При взаимодействии *N*-замещенных изатинов с 5-амино-1-фенил-1*H*-пиазол-4-карбоксамидом в кипящем метаноле в присутствии избытка метилата натрия происходит циклоконденсация с образованием 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиазоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионов. Аналогичная реакция с 5-амино-1-фенил-1*H*-пиазол-4-карбонитрилом протекает как каскадная через образование 1-*R*-4'-(метокси)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиазоло[3,4-*d*]пиримидин]-2(1*H*)-онов и приводит к *N*-*R*-2-[4-(метокси)-1-фенил-1*H*-пиазоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]анилинам.

Ключевые слова: *o*-аминонитрилы, *N*-замещенные изатины, пиазоло[3,4-*d*]пиримидины, производные 5-аминопиазола, спиро[индол-3,6'-пиазоло[3,4-*d*]пиримидины].

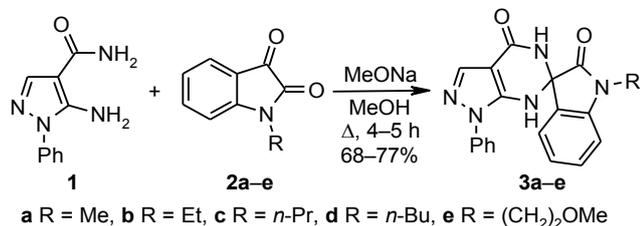
Пиазоло[3,4-*d*]пиримидины, являясь аналогами пуринов,¹ не только прочно вошли в практику органического синтеза, но и зарекомендовали себя как фармакологически перспективные гетероциклические системы. Замещенные пиазоло[3,4-*d*]пиримидины обладают противовоспалительным,² антимикробным,^{3,4} противовирусным,^{5,6} антиаллергическим,⁷ антигипертензивным,^{8,9} противоопухолевым и антилейкемическим действием.^{10,11} Один из лучших методов синтеза производных пиазоло[3,4-*d*]пиримидинов, основанный на циклоконденсации замещенных 5-амино-1*H*-пиазол-4-карбоксамидов с производными карбоновых кислот¹²⁻¹⁴ или с альдегидами,^{15,16} разработан достаточно давно. Несмотря на это, сведения о взаимодействии 5-амино-1*H*-пиазол-4-карбоксамидов с кетонами и гетероциклическими карбонильными соединениями до сих пор отсутствуют. В то же время известно, что антралиламид вступает в подобную циклоконденсацию с образованием замещенных по положению 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов не

только с альдегидами,^{17,18} но и с кетонами¹⁸ и гетероциклическими карбонильными соединениями,¹⁹ в частности с изатином.^{17,20,21} 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 спироочленен с другими гетероциклами.²² Подобные соединения широко распространены не только среди природных веществ, но и среди лекарственных препаратов.²³⁻²⁵ В связи с этим актуальной является разработка новых методов синтеза спирогетероциклов ряда пиазоло[3,4-*d*]пиримидина, в частности взаимодействием производных 5-амино-1-фенил-1*H*-пиазола с *N*-замещенными изатинами.

Известно, что оптимальными условиями для взаимодействия 5-аминопиазол-4-карбоксамидов с эфирами карбоновых кислот, приводящего к пиазоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онам, является кипячение реагентов

в спиртовой среде в присутствии избытка алкоголята натрия.¹³ Поэтому в настоящей работе реакция 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбоксамид (**1**) с *N*-замещенными изатинами **2a–e** проводилась при кипячении эквимольных количеств реагентов в MeOH в присутствии двукратного молярного избытка MeONa. Установлено, что в течение 4–5 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 **3a–e** (схема 1). При этом важно отметить, что раскрытия пиррольного цикла, наблюдаемого в случае спироциклических оксиндолов в основной среде в присутствии окислителя,²⁶ не происходит даже при продолжительном (до 100 ч) кипячении спиропродуктов **3a–e** в системе MeOH–MeONa в присутствии кислорода воздуха.

Схема 1

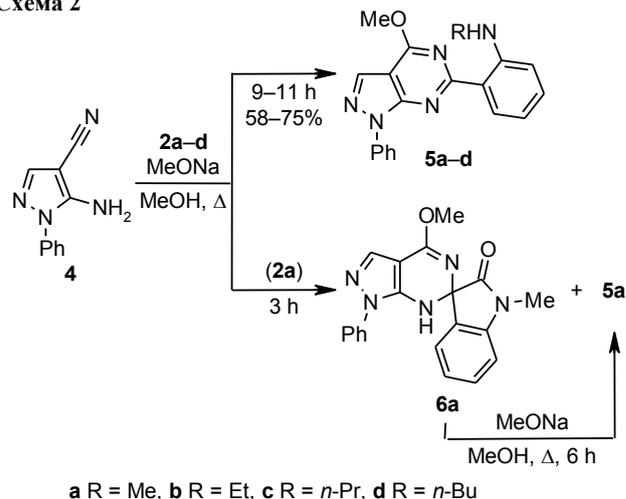


Строение спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов] **3a–e** доказано с помощью данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–e**, наряду с сигналами протонов замещенных оксиндольного и пиразольного фрагментов, присутствуют сигналы протонов двух групп NH в виде уширенных синглетов в области 7.74–7.95 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a,c–e** наблюдаются сигналы двух карбонильных атомов углерода в интервалах 161.9–162.1 и 173.5–173.6 м. д. и характерный сигнал атома углерода в спиропозиции при 72.2–72.6 м. д.

Имеются сведения²⁷ о том, что циклоконденсация различных *орто*-аминонитрилов с циклогексаноном, приводящая к образованию спироимидинов, легко проходит в спиртовой среде в присутствии алкоголята натрия (процесс протекает через образование соответствующих промежуточных амидов). Нами в подобное взаимодействие с изатинами **2a–d** был введен 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (**4**). Реакцию проводили при кипячении эквимольных количеств реагентов в MeOH в присутствии двукратного молярного избытка MeONa. По данным ТСХ (на примере реакции карбонитрила **4** с изатином **2a**), 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 0.86, отличающихся от пятна спиропродукта **3a** с *R*_f 0.31. Причем пятно с *R*_f 0.21, также как и пятно спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов] **3a–e**, 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 выпал в осадок, был выделен и методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии охарактеризован как *N*-метил-2-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)анилин (**5a**). Таким образом, вместо ожидаемых спиропродуктов **3a–d** с выходами до 75% были получены *N*-*R*-2-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)анилины **5a–d** (схема 2).

Схема 2



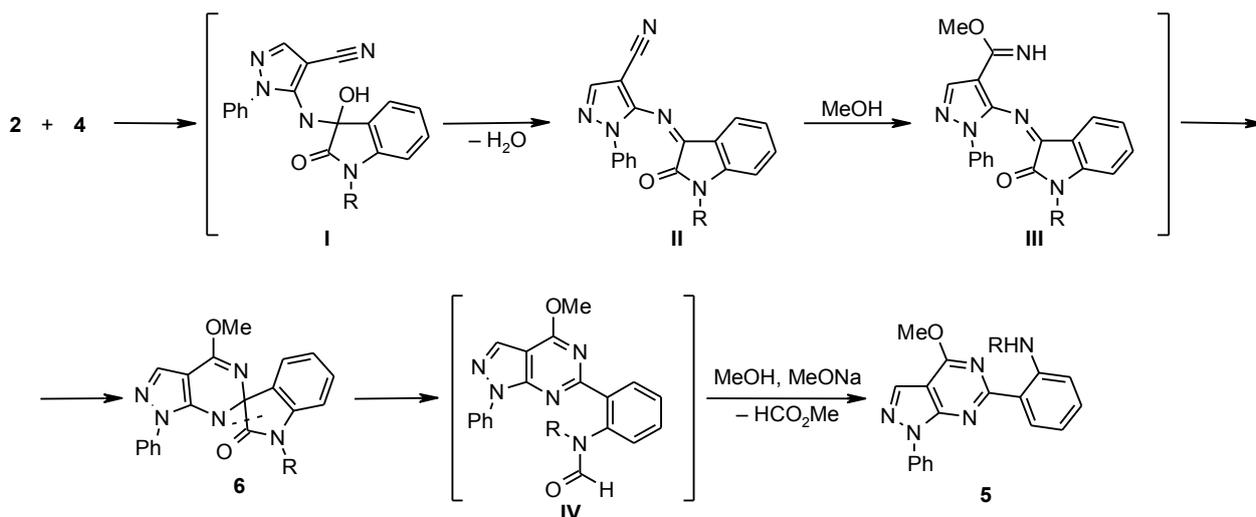
При проведении взаимодействия в более мягких условиях (при комнатной температуре или при нагревании до 40–45 °С, при меньшей концентрации MeONa) не происходит полной конверсии исходных веществ и промежуточных продуктов в течение 20 ч, а соотношение продуктов существенно не меняется.

Для выделения второго продукта реакции аминкарбонитрила **4** с изатином **2a** провели хроматографическое разделение реакционной смеси после 3 ч кипячения. С помощью колоночной хроматографии наряду с анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидином **5a** (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 (**6a**) (выход 38%) (схема 2).

Было установлено, что полученный спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин] **6a** при кипячении в течение 6 ч в системе MeOH–MeONa превращается в анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидин **5a** с выходом 78%.

Строение полученных продуктов **5a–d** и **6a** определено на основании совокупности данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a–d** и **6a** присутствуют сигналы метокси-группы в виде синглета в области 4.21–4.22 и 3.63 м. д. соответственно, а также сигналы протона вторичной аминогруппы в виде уширенного синглета для спиропродукта **6a** (7.63 м. д.), квартета (9.01 м. д.) – для анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидина **5a** и триплета (8.81–9.01 м. д.) – для соединений **5b–d**. В спектре ЯМР ¹³C соединения **6a**, подобно спектрам спиропродуктов **3a–e**, имеются сигналы атома углерода в

Схема 3



спиропозиции при 77.9 м. д. и атома углерода карбонильной группы (173.9 м. д.), отсутствующие в спектрах анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидинов **5a–d**.

Проведенный синтез анилопиразоло[3,4-*d*]пиримидина **5a** из спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина] **6a** показал, что последний является промежуточным продуктом реакции аминокарбонитрила **4** с изатином **2a**. Исходя из полученных данных, можно предложить следующий предполагаемый механизм этой каскадной реакции (схема 3). Очевидно, что на первом этапе происходит атака β-карбонильной группы изатина **2** аминогруппой пиразола **4** 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] **6**. Полученный спиропродукт **6** в присутствии основания, подобно спироиндол-3,2'-хиназолину,²⁶ претерпевает раскрытие пиррольного цикла, что по нашему мнению приводит к неустойчивому интермедиату **IV**, при основном алкоголизе амидной группы которого образуется соединение **5**.

Полученные 4,6-дизамещенные пиразоло[3,4-*d*]пиримидины **5a–d** представляют интерес с точки зрения фармакологии, так как подобные соединения являются ингибиторами серинтреониновых киназ, обладают антипролиферативной, противовоспалительной и антидиабетической активностью.^{28,29} Для получения производных этих соединений до сих пор были известны только многостадийные синтезы.^{28–32}

Таким образом, в данной работе предложен простой и удобный метод синтеза ранее неописанных 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионов. Кроме того, разработан новый тип каскадной реакции в ряду замещенных 5-аминопиразол-4-карбонитрилов с *N*-замещенными изатинами, протекающей 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. Осуществленная нами каскадная реакция открывает путь к получению труднодоступных ранее производных 4,6-дизамещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 Мгц соответственно) в ДМСО-*d*₆. В качестве стандарта использованы сигналы растворителя (δ_H 2.50 м. д., δ_C 39.5 м. д.). Масс-спектры с ионизацией ЭУ записаны на спектрометре Finnigan MAT Inco 50 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Спектры ВЭЖХ/МС записаны на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза – 0.1% муравьиная кислота в MeCN–H₂O, элюирование градиентное, колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм), термостат 23–28 °С, скорость потока 0.3–0.4 мл/мин, ионизация электро-распылением (капилляр –3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ в системе CHCl₃–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете).

В синтезах использованы коммерчески доступные реагенты (Lancaster). Исходные соединения **1**,¹² **4**¹² и **2a–e**^{33,34} синтезированы по соответствующим известным методикам.

Синтез 1-*R*-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дионов **3a–e** (общая методика). К смеси 505 мг (2.5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбоксамиды (**1**) и 2.5 ммоль соответствующего *N*-замещенного изатина **2a–e** в 15–20 мл MeOH добавляют 2.5 мл (5.0 ммоль) 2 М раствора MeONa в MeOH и кипятят реакционную

смесь в течение 4–5 ч (контроль ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА.

1-Метил-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дион (3a). Выход 604 мг (70%), белый порошок, т. пл. 256–258 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.05 (3H, с, CH₃); 7.02 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.11 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.35 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.41 (1H, т, *J* = 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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. Найдено, *m/z*: 346.1465 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆N₅O₂. Вычислено, *m/z*: 346.1299.

1'-Фенил-1-этил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дион (3b). Выход 635 мг (71%), белый порошок, т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.14 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 3.56–3.64 (2H, м, CH₂N); 7.06–7.12 (2H, м, H Ar); 7.34 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.40 (1H, т, *J* = 7.7, 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). Спектр ЯМР ¹³C не удалось зарегистрировать из-за низкой растворимости в ДМСО. Найдено, *m/z*: 360.2125 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₅O₂. Вычислено, *m/z*: 360.1456.

1-Пропил-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дион (3c). Выход 634 мг (68%), белый порошок, т. пл. 246–248 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.91 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.61 (2H, секст, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 3.53 (1H, д, т, *J* = 13.9, *J* = 7.0) и 3.58 (1H, д, т, *J* = 13.9, *J* = 7.0, CH₂N); 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 373 [M]⁺ (28), 356 [M–OH]⁺ (4), 345 [M–CO]⁺ (63), 330 [M–CO–CH₃]⁺ (12), 316 [M–CO–CH₃–CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 67.68; H 5.24; N 18.63. C₂₁H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 67.55; H 5.13; N 18.76.

1-Бутил-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-дион (3d). Выход 745 мг (77%), белый порошок, т. пл. 235–237 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.29–1.37 (2H, м, CH₃CH₂); 1.52–1.59 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 3.50–3.61 (2H, м, CH₂N); 7.04 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.09 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.26–7.35 (1H, м, 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); 7.49–7.61 (1H, м, H Ar); 7.56 (1H, с, CH); 7.74 (1H, уш. с, NH); 7.78 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (отсутствуют сигналы некоторых атомов углерода из-за низкой растворимости в ДМСО): 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. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 387 [M]⁺ (35), 370 [M–OH]⁺ (8), 359 [M–CO]⁺ (48), 330 [M–CO–C₂H₅]⁺ (12), 316 [M–CO–C₂H₅–CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 68.36; H 5.59; N 18.13. C₂₂H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: C 68.20; H 5.46; N 18.08.

1-(2-Метоксиэтил)-1'-фенил-1',7'-дигидроспиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин]-2,4'(1*H*,5'*H*)-

дион (3e). Выход 720 мг (74%), белый порошок, т. пл. 247–249 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.25 (3H, с, CH₃O); 3.50–3.55 (2H, м, CH₂N); 3.67–3.79 (2H, м, OCH₂); 7.09 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.10 (1H, т, *J* = 7.8, H Ar); 7.35 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.39 (1H, т, *J* = 7.8, H Ar); 7.48 (2H, т, *J* = 7.8, H Ar); 7.50 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.52–7.55 (1H, м, H Ar); 7.76 (1H, уш. с, NH); 7.78 (1H, с, CH); 7.90 (1H, уш. с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 40.1; 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. Найдено, *m/z*: 390.0873 [M+H]⁺. C₂₁H₂₀N₅O₃. Вычислено, *m/z*: 390.1562.

Синтез N-R-2-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)анилинов 5a–d (общая методика). К смеси 460 мг (2.5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразоло-4-карбонитрила (4) и 2.5 ммоль соответствующего *N*-замещенного изатина 2a–d в 15–20 мл MeOH добавляют 2.5 мл (5 ммоль) 2 М раствора MeONa в MeOH и кипятят реакционную смесь в течение 9–11 ч (контроль ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

N-Метил-2-(4-метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)анилин (5a). Выход 621 мг (75%), ярко-желтый порошок, т. пл. 141–143 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.91 (3H, д, *J* = 4.9, CH₃); 4.22 (3H, с, OCH₃); 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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. Найдено, *m/z*: 332.1778 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈N₅O. Вычислено, *m/z*: 332.1507.

2-(4-Метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-*N*-этиланилин (5b). Выход 500 мг (58%), ярко-желтый порошок, т. пл. 185–187 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.19–3.24 (2H, м, CH₂); 4.22 (3H, с, OCH₃); 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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. Найдено, *m/z*: 346.1664 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₅O. Вычислено, *m/z*: 346.1663.

2-(4-Метокси-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-*N*-пропиланилин (5c). Выход 530 мг (59%), ярко-желтый порошок, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, т, *J* = 7.4, CH₃); 1.51–1.59 (2H, м, CH₃CH₂); 3.21 (2H, к, *J* = 6.5, CH₂N); 4.21 (3H, с, OCH₃); 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 359 [M]⁺ (25), 330 [M–C₂H₅]⁺ (54), 77 [C₆H₅]⁺

(100). Найдено, %: С 70.35; Н 5.97; N 19.35. C₂₁H₂₁N₅O. Вычислено, %: С 70.17; Н 5.89; N 19.48.

N-Бутил-2-(4-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-6-ил)анилин (5d). Выход 588 мг (63%), ярко-желтый порошок, т. пл. 121–123 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.80 (3H, т, J = 7.4, CH₃); 1.23–1.31 (2H, м, CH₂CH₂); 1.47–1.54 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 3.19 (2H, к, J = 7.0, CH₂N); 4.22 (3H, с, OCH₃); 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). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 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; 162.6; 163.2. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 373 [M]⁺ (29), 330 [M–C₃H₇]⁺ (83), 77 [C₆H₅]⁺ (100). Найдено, %: С 70.84; Н 6.15; N 18.79. C₂₂H₂₃N₅O. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

1-Метил-4'-метокси-1'-фенил-1',7'-дигидро-спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-d]пиримидин]-2(1H)-он (6a). К смеси 460 мг (2.5 ммоль) 5-амино-1-фенил-1H-пиразоло-4-карбонитрила (4) и 400 мг (2.5 ммоль) N-метилизатина 2a в 15 мл MeOH добавляют 2.5 мл (5.0 ммоль) 2 M раствора MeONa в MeOH и кипятят реакционную смесь в течение 3 ч (контроль ТСХ). Растворитель отгоняют, остаток разделяют методом колоночной хроматографии (сорбент силикагель, элюент хлороформ), получают 307 мг (выход 37%) соединения 5a и спиросоединение 6a. Выход 342 мг (38%), белый порошок, т. пл. 216–218 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.09 (3H, с, CH₃); 3.63 (3H, с, OCH₃); 7.01 (1H, д, J = 7.8, H Ar); 7.05 (1H, т, J = 7.5, H Ar); 7.34–7.40 (3H, м, H Ar); 7.45–7.51 (4H, м, H Ar); 7.55 (1H, с) и 7.63 (1H, с, CH, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.0; 52.4; 77.9; 93.5; 108.7; 122.1; 122.9; 123.9; 127.1; 129.4; 129.8; 133.1; 135.3; 137.8; 142.5; 148.5; 159.5; 173.9. Найдено, m/z: 360.1760 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₅O₂. Вычислено, m/z: 360.1456.

Синтез N-метил-2-(4-метокси-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)анилина (5a) из 1-метил-4'-метокси-1'-фенил-1',7'-дигидро-спиро[индол-3,6'-пиразоло[3,4-d]пиримидин]-2(1H)-она (6a). К 180 мг (0.5 ммоль) соединения 6a в 10 мл MeOH, добавляют 0.5 мл (1 ммоль) 2 M раствора MeONa в MeOH и кипятят реакционную смесь в течение 6 ч (контроль ТСХ). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из i-PrOH. Выход 130 мг (78%), ярко-желтый порошок, т. пл. 141–143 °С. Спектральные характеристики образца идентичны приведенным выше.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры соединений 3a–e, 5a–d, 6a, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг. (проект № 4.2100.2014/К).

Список литературы

- Petrie, C. R.; Cottam, H. B.; Mc Kernan, P. A.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1010.
- Devesa, I.; Alcaraz, M. J.; Riguera, A.; Ferrándiz, M. L. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 488, 225.
- Ghorab, M. M. *Acta Pharm. (Zagreb, Croatia)* **2000**, 50, 93.
- Nielsen, S. V.; Pedersen, E. B. *Chem. Scr.* **1984**, 23, 240.
- Chern, J.-H.; Shia, K.-S.; Hsu, T.-A.; Tai, C.-L.; Lee, C.-C.; Lee, Y.-C.; Chang, C.-S.; Tseng, S.-N.; Shih, S.-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2519.
- Bendary, E. R.; Badria, F. A. *Arch. Pharm.* **2000**, 333, 99.
- Gupta, P. P.; Srimal, R. C.; Avasthi, K.; Garg, N.; Chandra, T.; Bhakuni, D. S. *Indian J. Exp. Biol.* **1995**, 33, 38.
- El-Feky, S. A.; Abd el-Samii, Z. K. *Pharmazie* **1996**, 51, 540.
- Dumaitre, B.; Dodic, N. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1635.
- Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Noaman, E.; Heiba, H. I.; Aboulmagd, S. A. *Arzneim. Forsch.* **2009**, 59, 96.
- Anderson, J. D.; Cottam, H. B.; Larson, S. B.; Nord, L. D.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 439.
- Cheng, C. C.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1240.
- Miyashita, A.; Iijima, Ch.; Higashino, T.; Matsuda, H. *Heterocycles* **1990**, 31, 1309.
- El-Mekabaty, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1698. [Химия гетероцикл. соединений 2014, 1847.]
- Hemender Reddy, K.; Panduranga Reddy, A.; Veeranagaiah, V. *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1992**, 31, 163.
- Heravi, M. M.; Motamedi, R.; Seifi, N.; Bamoharram, F. F. *J. Mol. Cat. A.: Chem.* **2006**, 249, 1.
- Cheng, X.; Vellalath, S.; Goddard, R.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15786.
- Sharma, S. D.; Kaur, V. *Synthesis* **1989**, 677.
- Yamato, M.; Horiuchi, J.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2623.
- Shaabani, A.; Maleki, A.; Mofakham, H. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 3751.
- Rambabu, D.; Kiran Kumar, S.; Yogi Sreenivas, B.; Sandra, S.; Kandale, A.; Misra, P.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 495.
- Galliford, Ch. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8748.
- Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 46, 2209.
- Williams, R. M.; Cox, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 127.
- Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel D. R.; Carreira E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3186.
- Bergman, J.; Arewang, C.-J.; Svensson P. H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9065.
- Schramm, S.; Schmitz, E.; Gründemann, E. *J. Prakt. Chemie (Weinheim, Ger.)* **1984**, 326, 279.
- Pal, M.; Koteswar Rao, Y.; Khanna, I.; Kumara Swamy, N.; Subramanian, V.; Rao Batchu, V.; Iqbal, J.; Pillarisetti, S. US Patent 20060128729.
- Kaplan, J.; Verheijen, J. C.; Brooijmans, N.; Toral-Barza, L.; Hollander, I.; Yu, K.; Zask, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 640.
- Zask, A.; Dehnhardt, C. M.; Kaplan, J. A.; Delos Santos, E. G.; Venkatesan, A. M.; Verheijen, J. C. US Patent 20090192176.
- Richard, D. J. Verheijen, J. C.; Curran, K.; Kaplan, J.; Toral-Barza, L.; Hollander, I.; Lucas, J.; Yu, K.; Zask, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6830.
- Briel, D.; Aurich, R.; Egerland, U.; Unverferth, K. *Pharmazie* **2005**, 60, 732.
- Жунгиету, Г. И.; Рехтер, М. А. *Изатин и его производные*; ШТИИЦ: Кишинев, 1977, с. 34.
- Huang, P.-Ch.; Gandeepan, P.; Cheng Ch.-H. *Chem. Commun.* **2013**, 8540.