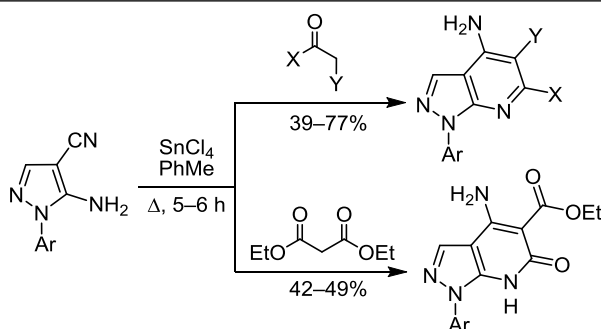


Циклизация 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с β-дикарбонильными соединениями

Андрей Ю. Потапов¹, Дмитрий Ю. Вандышев¹, Евгения А. Кошелева¹,
Владимир А. Поликарчук¹, Михаил А. Потапов¹, Хидмет С. Шихалиев^{1*}

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж, 394006, Россия
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 17.10.2016
Принято 6.01.2017



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

Ключевые слова: 4-амино-1-арил-6-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, 4-амино-1-арил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, 1,6-диарил-5-метансульфонил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины, 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилы, ацетил-ацетон, ацетоуксусный эфир, бензоилацетон, малоновый эфир, 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолиноны, 1,3-циклогександионы.

Соединения, содержащие пиразолопиримидиновый или пиразолопиридиновый скелет, проявляют широкий спектр физиологической активности. Так, они являются мощными селективными ингибиторами фосфодиэстераз PDE4 и PDE5, а также ингибиторами A1-аденозиновых рецепторов.^{1–7} Производные пиразоло[3,4-*b*]пиридина проявляют противовирусную, противомаларийную, противотуберкулезную, антиоксидантную активность, используются для лечения болезни Альцгеймера, желудочно-кишечных заболеваний, анорексии.^{8–10} Следует также отметить, что азотсодержащие гетероциклические соединения используются в качестве лигандов для получения активных палладиевых катализаторов реакций кросс-сочетания в водных средах.^{11–16} Поэтому получение гетероциклических систем, содержащих пиразоло[3,4-*b*]пиридиновый фрагмент, является весьма актуальной задачей.

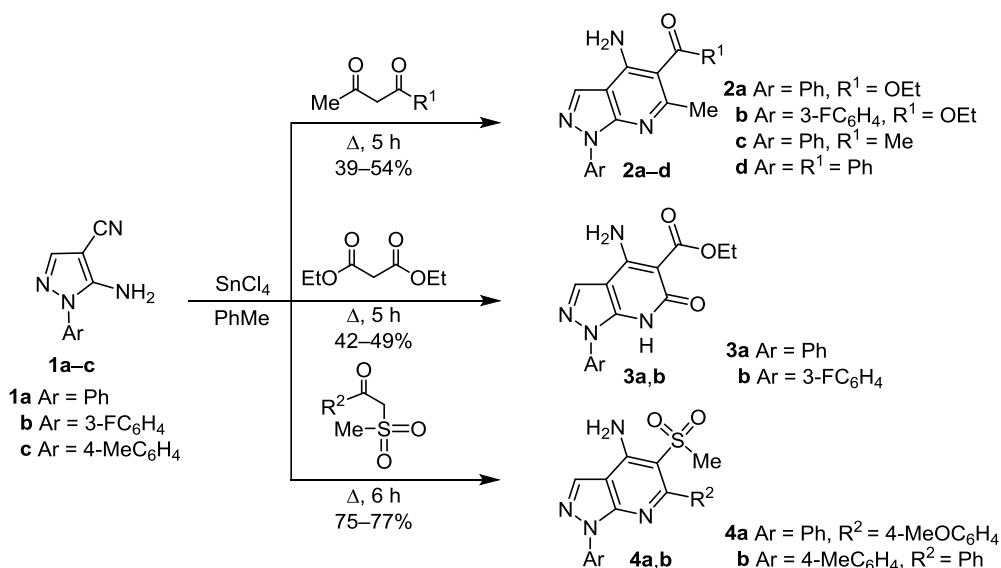
Удобным синтетическим подходом к построению пиразоло[3,4-*b*]пиридиновых систем является аннелирование пиридинового цикла к замещенным пиразолам. Например, пиразоло[3,4-*b*]пиридины получены реак-

цией *N*¹-замещенных 5-аминопиразолов с 1,3-кетосоединениями в уксусной кислоте или в этаноле в присутствии соляной кислоты,^{17,18} а также с симметричными 1,3-дикетонами при нагревании в этаноле с добавлением хлорида цинка и соляной кислоты.¹⁹

В результате взаимодействия 4-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила с циклопентаном или циклогексаном в присутствии хлорида алюминия синтезирована изомерная серия пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.²⁰ Однако целевые продукты были выделены с низкими выходами (40–45%). Авторы работы²¹ показали, что в присутствии безводного хлорида цинка конденсация 5-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с кетонами в зависимости от структуры последних приводит к образованию либо замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, либо пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-онов, либо смеси продуктов.

В настоящей работе изучены реакции 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1** в присутствии кислотных инициаторов (AlCl₃, ZnCl₂, SnCl₄, TsOH) с метлен-активными дикарбонильными соединениями (ацето-

Схема 1



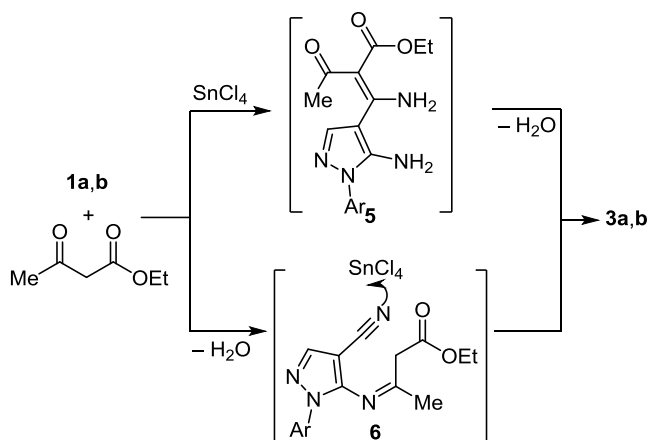
уксусный эфир, ацетилацетон, бензоилацетон, малоновый эфир, β-кетосульфоны). Оптимальные результаты получены в присутствии SnCl₄ (схема 1). В присутствии остальных катализаторов наблюдалось либо чрезмерное осмоление реакционной смеси, либо низкая конверсия исходных реагентов. Кроме этого, экспериментально найдено, что максимальные выходы целевых продуктов достигаются при кипячении эквимолярных количеств реагентов в абсолютном толуоле в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 1 ч с последующим добавлением к реакционной смеси четырехкратного избытка SnCl₄ и кипячением смеси еще в течение 5–6 ч.

В результате нами были получены 4-амино-1-арил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **2a–d**, 4-амино-1-арил-5-карбэтокси-6-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **3a,b** и 6-арил-5-метансульфонил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амины **4a,b** с выходами 39–77%. Следует отметить, что при взаимодействии аминонитрила **1a** с несимметричным бензоилацетоном теоретически возможно образование двух изомеров – 1-(4-амино-1,6-дифенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-этанона и (4-амино-6-метил-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)фенилметанона – за счет циклизации по обеим карбонильным группам. На основании данных спектроскопии ЯМР ¹H мы установили, что продуктом является именно последний изомер **2d**, так как в его спектре сигналы протонов метильной группы в виде синглета наблюдаются в области 2.21 м. д., характерной для метилпиридинов, а не ацетилпиридинов.²²

Механизм взаимодействия *орто*-аминонитрилов с метиленактивными карбонильными соединениями в присутствии кислот Льюиса, в том числе хлорида олова, является до сих пор дискуссионным. Из литературных данных²³ известно, что хлорид олова(IV) как катализатор активирует нитрильную группу *орто*-аминонитрила и карбонильную группу 1,3-дикарбонильного соединения, причем, как утверждают авторы, реакция идет через образование промежуточных ендионов. На основании этого можно предположить

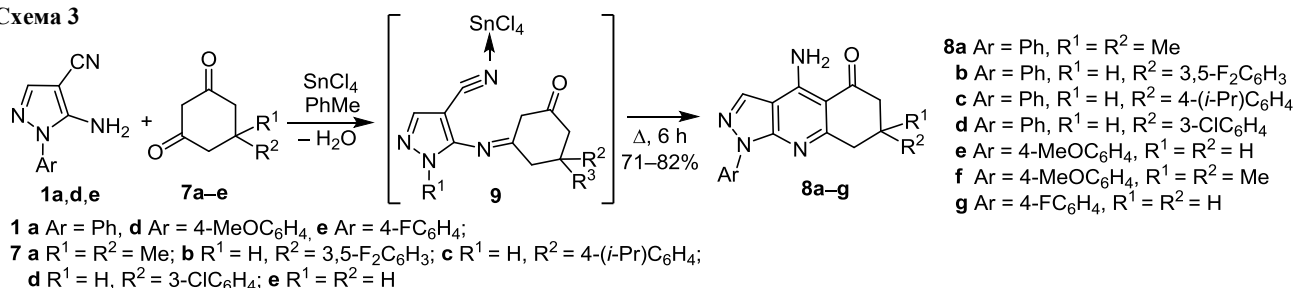
(схема 2, на примере с ацетоуксусным эфиром), что на первом этапе реакции происходит формирование углерод-углеродной связи с образованием промежуточного интермедиата **5**, циклизующегося далее до конечных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **3a,b**.

Схема 2



Согласно другим литературным данным,^{24–26} возможный маршрут взаимодействия аминонитрилов с 1,3-дикарбонильными соединениями начинается с формирования связи углерод–азот и последующим образованием соединения Шиффа, которое далее циклизуется по нитрильной группе до целевых продуктов. Авторы работы²³ проводили взаимодействие антранило-нитрилов и циклогексан-1,3-диона (циклопентан-1,3-диона) с более мягким катализатором *p*-TsOH, при этом им удалось выделить и доказать структуру интермедиата методами ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H. Хотя выделить промежуточные соединения нам не удалось, мы предполагаем, что при кипячении эквимолярных количеств реагентов в абсолютном толуоле в колбе с насадкой Дина–Старка в отсутствие катализаторов первой стадией каскадного процесса является конденсация карбонильной и аминной групп с образованием основания Шиффа **6** (схема 2).

Схема 3



В спектрах ЯМР ¹H пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **2a–d**, **3a,b** присутствуют сигналы протонов аминогруппы в области 7.60–8.10 м. д. в виде уширенных синглетов. В то же время для сульфонилпроизводных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **4a,b** эти протоны наблюдаются в виде двух уширенных синглетов в области 7.80–8.30 м. д. Это возможно объяснить наличием внутримолекулярной водородной связи в соединениях **4a,b** между одним из протонов аминогруппы и кислородом сульфонильной группы. Сигналы протонов метильной группы 4-амино-1-арил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **2a–c** проявляются при ~2.55 м. д. в виде узких синглетов. Только для соединения **2d** эти же сигналы наблюдаются при 2.15 м. д. Сигналы протонов групп NH пиридинового цикла 4-амино-1-арил-6-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **3a,b** наблюдаются в виде уширенных синглетов при ~12.25–12.50 м. д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** также присутствуют сигналы протонов этоксигруппы при 1.37 и 4.32 м. д. в виде триплета трех протонов и мультиплета двух протонов соответственно. В спектрах 6-арил-5-метансульфонил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-аминов **4a,b** сигналы трех протонов метансульфонилгруппы наблюдаются в области ~3.0 м.д. в виде узких синглетов. Спектры ЯМР ¹³C 5-карбоэтоксипиразоло[3,4-*b*]пиридинов **2a,b** и **3a,b** содержат сигналы углеродных атомов карбоксильных групп в диапазоне 168.1–170.3 м. д., а характерные сигналы карбонильных атомов углерода соединений **2c,d** отчетливо видны при 203.6 и 197.6 м. д. соответственно. В ИК спектрах соединений **2a–d** и **3a,b** имеются полосы поглощения при ~3350 см⁻¹, принадлежащие валентным колебаниям аминогрупп, а в спектрах соединений **2c,d** присутствуют также интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при 1645 см⁻¹. Для метансульфонильных производных **4a,b** наблюдаются сильные полосы поглощения при 3330 и 3420 см⁻¹, характерные для валентных колебаний аминогрупп, образующих внутримолекулярные водородные связи.

Нами также изучена реакция 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **1a,d,e** с циклогексан-1,3-дионами **7a–e**. Синтезы осуществлялись в условиях аналогичных синтезу соединений **2–4**. В результате были выделены 1-арил-1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолиноны **8a–g** с выходами 71–82% (схема 3).

Предполагаемый маршрут данной реакции аналогичен вышеуказанному для взаимодействия аминитрилов **1** с линейными 1,3-дикарбонильными соеди-

нениями. Сначала происходит формирование связи углерод–азот и образуется соединение Шиффа **9**, которое циклизуется по нитрильной группе до целевого 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинона **8** (схема 3).

В спектрах ЯМР ¹H 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **8**, в отличие от спектров исходных 5-амино-1-арил-4-цианопиразолов **1**, содержатся сигналы протонов двух метиленовых групп гидрированного хинолинового фрагмента в виде синглетов при 2.48 и 2.88 м. д. для соединений **8a–g**, а также четырех мультиплетов в интервалах 2.36–2.77, 2.96–3.01, 3.07–3.30 и 3.22–3.37 м. д. для 7-арилзамещенных производных **8b–d**. Сигналы протонов трех метиленовых групп, входящих в состав тетрагидропиразолохинолинов **8e,g**, проявляются при ~2.00, 2.60 и 2.99 м. д. и имеют вид квинтета и двух триплетов с КССВ 6.6 и 6.0 Гц соответственно. Протоны аминогрупп наблюдаются в виде двух дублетов при 8.45–8.51 и 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 хинолинового цикла. Синглетные сигналы протонов СН пиразольного цикла находятся в области 8.48–8.58 м. д. Спектры ЯМР ¹³C соединений **8a–g** содержат характерные сигналы карбонильных атомов углерода при 198.7–200.6 м. д. В спектре пиразоло[3,4-*b*]хинолинона **8b**, как и в спектрах соединений **2b** и **3b**, число сигналов превышает число углеродных атомов за счет спин-спинового взаимодействия ядер углерода и фтора. В ИК спектрах соединений **8a–g** присутствуют сильные полосы поглощения при 3300 см⁻¹, принадлежащие валентным колебаниям связи N–H аминогруппы, и сильные полосы поглощения при 3400 см⁻¹, характерные для валентных колебаний связи N–H аминогрупп, вовлеченных во внутримолекулярные водородные связи, а также зафиксированы интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при 1620 см⁻¹.

Таким образом, нам удалось разработать катализируемый хлоридом олова(IV) способ получения новых потенциально физиологически активных 4-амино-1-арил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, 4-амино-1-арил-6-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, 6-арил-5-метансульфонил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-аминов и 1-арил-1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов реакцией 5-амино-1-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с ациклическими и циклическими СН-кислотными карбонилсодержащими соединениями.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Vertex-70. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-500 (500 МГц) и Bruker DRX-400 (400 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на приборе Bruker DRX-500 (125 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Из-за долгого времени релаксации некоторых атомов углерода сигналы определенных атомов практически не наблюдаются. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Agilent Technologies LCMS6230B, метод ионизации – двойное электрораспыление в атмосфере азота. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных смесей осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄; элюенты: метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода.

Исходные 5-амино-1-арил-1*H*-пиразолкарбонитрилы **1a–e** получены по описанной методике.²⁷ Циклогексан-1,3-дионы **7a,e** приобретены в компании Acros Organics, а 5-арилциклогексан-1,3-дионы **7b–d** – в eMolecules.

Синтез 4-амино-1-арил-6-оксо-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **3a,b** (общая методика). Смесь 3 ммоль соответствующего аминонитрила **1a,b** и 3 ммоль малонового эфира в 12 мл абсолютного толуола кипятят в течение 1 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. Добавляют к реакционной смеси 3 г (11.5 ммоль) SnCl_4 , кипятят еще в течение 5–6 ч. После образования смолообразного осадка бесцветный толуольный слой сливают. На роторном испарителе удаляют остатки растворителя, образовавшийся стеклообразный остаток растворяют в кипящем диоксане, по охлаждению выливают в раствор 5.0 г Na_2CO_3 в 100 мл воды и отстаивают в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

Этил-4-амино-6-оксо-1-фенил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (3a**)**. Выход 0.38 г (42%). Т. пл. 208–210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (NH пиридинон), 3367 (NH_2), 1647 (валентные колебания EtOC=O), 1589 (деформационные колебания NH_2), 1502 (деформационные колебания NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 4.42 (2H, кв, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 7.33–7.35 (1H, м, H Ph); 7.51–7.55 (2H, м, H Ph); 8.00–8.18 (4H, м, H Ph, NH_2); 8.46 (1H, с, H-3); 12.36 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 61.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 86.5 (C-5); 102.0 (C-3a); 120.9; 126.0; 129.0; 135.0; 138.8 (C-7a); 152.7 (C-6); 165.9 (C-4); 170.3 (COO). Найдено, *m/z*: 299.1143 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 299.1139.

Этил-4-амино-6-оксо-1-(3-фторфенил)-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (3b**)**. Выход 0.46 г (49%). Т. пл. 235–237 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (NH пиридинон), 3360 (NH_2), 1645 (валентные колебания C=O), 1589 (деформационные колебания NH_2), 1502 (деформационные колебания NH). Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 4.43 (2H, кв, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 7.16 (1H, т, *J* = 8.3, H Ar); 7.56–7.58 (1H, м, H Ar); 8.00–8.17 (4H, м, H Ar, NH_2); 8.49 (1H, с, H-3); 12.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 61.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 86.7 (C-5); 102.4 (C-3a); 107.2; 107.4; 112.2; 112.3; 116.0; 130.7; 130.8; 135.5 (C-5); 140.3; 140.4; 152.5 (C-6); 161.1; 163.0; 166.3 (C-4); 170.2 (COO). Найдено, *m/z*: 317.1047 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 317.1045.

Синтез 4-амино-1-арил-6-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **2a–d, 5-метансульфонил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-аминов **4a,b** и 1,6,7,8-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-онов **8a–g**** (общая методика). Смесь 3.0 ммоль соответствующего аминонитрила **1** и 3.0 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения в 12 мл абсолютного толуола кипятят в течение 1 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. Добавляют к реакционной смеси 3.0 г (11.5 ммоль) SnCl_4 , кипятят еще 5–6 ч. После образования смолообразного осадка бесцветный толуольный слой сливают. На роторном испарителе удаляют остатки растворителя, образовавшийся стеклообразный остаток растворяют в кипящем диоксане, по охлаждению выливают в раствор 4.0 г NaOH в 70 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–DMFA, 5:1.

Этил-4-амино-6-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (2a**)**. Выход 0.36 г (41%). Т. пл. 130–132 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH_2), 1649 (валентные колебания C=O), 1587 (деформационные колебания NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 2.65 (3H, с, CH_3); 4.33 (2H, кв, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 7.29–7.32 (1H, м, H Ph); 7.51–7.55 (2H, м, H Ph); 7.83 (2H, уш. с, NH_2); 8.25–8.27 (2H, м, H Ph); 8.52 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 27.3 (CH_3); 60.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 101.5 (C-3a); 104.9 (C-5); 120.6; 125.7; 129.0; 134.3; 139.4; 150.1 (C-4); 150.8 (C-6); 160.9 (C-7a); 168.1 (COO). Найдено, *m/z*: 297.1346 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, *m/z*: 297.1347.

Этил-4-амино-6-метил-1-(3-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилат (2b**)**. Выход 0.51 г (54%). Т. пл. 116–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347 (NH_2), 1649 (валентные колебания C=O), 1587 (деформационные колебания NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 2.62 (3H, с, CH_3); 4.31 (2H, кв, *J* = 7.3, OCH_2CH_3); 7.10 (1H, т, *J* = 8.3, H Ar); 7.52–7.56 (1H, м, H Ar); 7.83 (2H, уш. с, NH_2); 8.15–8.21 (2H, м, H Ar); 8.50 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 27.2 (CH_3); 60.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 101.8; 101.9; 105.1 (C-3a); 106.9; 107.1; 112.0; 112.1; 115.7; 130.8; 130.9; 134.8; 140.8; 140.9; 150.4 (C-9); 150.7 (C-6); 161.0; 161.2; 163.1 (C-7a); 170.0 (COO). Найдено, *m/z*: 315.1248 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$. Вычислено, *m/z*: 315.1253.

1-(4-Амино-6-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)этанон (2c**)**. Выход 0.31 г (39%). Т. пл. 166–168 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH_2), 1643 (валентные колебания C=O), 1587 (деформационные

колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.52 (3H, с, CH₃); 2.57 (3H, с, COCH₃); 7.30–7.32 (1H, м, H Ph); 7.54–7.56 (2H, м, H Ph); 7.64 (2H, уш. с, NH₂); 8.26–8.28 (2H, м, H Ph); 8.49 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.8 (CH₃); 32.4 (C₃CH₂CO); 104.9 (C-3a); 113.1 (C-5); 120.3; 128.9; 134.1; 148.3 (C-4); 150.0; (C-7a); 158.0 (C-7); 203.3 (CO). Найдено, *m/z*: 267.1241 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₄O. Вычислено, *m/z*: 267.1241.

(4-Амино-6-метил-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]-пиридин-5-ил)(фенил)метанон (2d). Выход 0.39 г (40%). Т. пл. 177–179 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3348 (NH₂), 1647 (валентные колебания C=O), 1566 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.15 (3H, с, CH₃); 7.09 (2H, уш. с, NH₂); 7.29–7.33 (1H, м, H Ph); 7.53–7.57 (4H, м, H Ph); 7.66–7.68 (1H, м, H Ph); 7.77–7.80 (2H, м, H Ph); 8.30–8.32 (2H, м, H Ph); 8.50 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.6 (CH₃); 104.7 (C-3a); 111.0 (C-5); 120.3; 125.4; 128.9 (2C Ph); 129.0; 134.0; 138.2; 139.5; 147.7 (C-9); 150.7 (C-6); 156.5 (C-7a); 197.6 (CO). Найдено, *m/z*: 329.1407 [M+H]⁺. C₂₀H₁₆N₄O. Вычислено, *m/z*: 329.1398.

5-Метансульфонил-6-(4-метоксифенил)-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (4a). Выход 0.89 г (75%). Т. пл. 287–289 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3423, 3325 (NH₂), 1581 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.01 (3H, с, CH₃SO₂); 3.82 (3H, с, CH₃O); 6.96 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.31–7.33 (1H, м, H Ph); 7.39 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.50–7.52 (2H, м, H Ph); 7.8 (1H, уш. с, NH₂); 8.12–8.14 (2H, м, H Ph); 8.3 (1H, уш. с, NH₂); 8.69 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 44.9 (SO₂CH₃); 55.0 (CH₃O); 105.5 (C-3a); 110.2; 112.4; 120.8; 126.1; 129.0; 130.3; 133.6; 134.6; 138.8; 149.4 (C-4); 149.7 (C-7a); 159.0 (COCH₃); 160.6 (C-6). Найдено, *m/z*: 395.1171 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₄O₃S. Вычислено, *m/z*: 395.1173.

5-Метансульфонил-1-(4-метилфенил)-6-фенил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (4b). Выход 0.87 г (77%). Т. пл. 254–256 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3416, 3348 (NH₂), 1587 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с, CH₃); 3.04 (3H, с, CH₃SO₂); 7.30 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.38–7.43 (5H, м, H Ph, H Ar); 7.8 (1H, уш. с, NH₂); 7.93–7.95 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.3 (1H, уш. с, NH₂); 8.68 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.6 (CH₃); 45.0 (SO₂CH₃); 105.5 (C-3a); 110.0; 127.1; 127.8; 128.7; 129.5; 134.4; 135.7; 136.5; 141.6; 149.3 (C-4); 149.8 (C-7a); 160.9 (C-6). Найдено, *m/z*: 379.1219 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈N₄O₂S. Вычислено, *m/z*: 379.1224.

4-Амино-7,7-диметил-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8a). Выход 0.66 г (72%). Т. пл. 201–203 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3384, 3288 (NH₂), 1631 (валентные колебания C=O), 1622 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (6H, с, 2CH₃); 2.49 (2H, с, CH₂); 2.90 (2H, с, CH₂); 7.34 (1H, т. т., *J* = 7.4, *J* = 1.1, *p*-H Ph); 7.52–7.56 (2H, м, *m*-H Ph); 8.23 (2H, д, д, *J* = 8.6, *J* = 1.1, *o*-H Ph); 8.52 (1H, д, *J* = 3.3, NH₂); 8.54 (1H, с, H-3); 9.47 (1H, д, *J* = 3.6, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.6 ((C₃H₃)₂); 31.8 (C(CH₃)₂); 47.7 (CH₂); 52.5 (COCH₂); 104.7 (C-3a); 105.2 (C-4a); 120.9; 126.0; 129.0; 135.0; 139.2; 150.8

(C-4); 151.6 (C-9a); 165.5 (C-8a); 199.9 (CO). Найдено, *m/z*: 307.1546 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈N₄O. Вычислено, *m/z*: 307.1554.

4-Амино-7-(3,5-дифторфенил)-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8b). Выход 0.95 г (81%). Т. пл. 246–248 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3488, 3299 (NH₂), 1633 (валентные колебания C=O), 1622 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.73–2.80 (1H, м, CH₂); 3.01 (1H, д, д, *J* = 16.5, *J* = 12.5, CH₂); 3.13–3.17 (1H, м, CH₂); 3.30–3.37 (1H, м, CH₂); 3.55 (1H, т. т., *J* = 12.2, *J* = 3.6, CH); 7.07–7.11 (1H, м, H Ph); 7.15–7.20 (2H, м, H Ar); 7.33 (1H, т, *J* = 7.4, H Ar); 7.52 (2H, т, *J* = 7.8, H Ar); 8.23 (2H, д, *J* = 7.9, *o*-H Ph); 8.56 (1H, с, H-3); 8.60 (1H, д, *J* = 3.0, NH₂); 9.50 (1H, д, *J* = 3.1, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.0 (CH); 40.9 (CH₂); 45.3 (COCH₂); 101.8, 102.0 и 102.2 (C-4 Ar); 105.0 (C-3a); 105.1 (C-4a); 110.0, 110.1, 110.2 и 110.3 (C-2,6 Ar); 120.8; 125.9; 128.9; 135.0; 139.1; 148.0, 148.1 и 148.2 (C-1 Ar); 150.4; 151.8 (C-9a); 161.4 и 163.4 (2C CF); 165.3 (C-8a); 198.7 (CO). Найдено, *m/z*: 391.1360 [M+H]⁺. C₂₂H₁₆F₂N₄O. Вычислено, *m/z*: 391.1366.

4-Амино-7-(4-изопропилфенил)-1-фенил-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8c). Выход 0.88 г (74%). Т. пл. 239–241 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3421, 3303 (NH₂), 1629 (валентные колебания C=O), 1612 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, д, *J* = 6.9, CH(CH₃)₂); 2.74–2.80 (1H, м, CH₂); 2.83–2.90 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.96 (1H, д, д, *J* = 16.5, *J* = 11.8, CH₂); 3.15–3.20 (1H, м, CH₂); 3.30 (1H, д, д, *J* = 16.2, *J* = 11.5, CH₂); 3.45 (1H, т. т., *J* = 11.4, *J* = 3.9, CH); 7.20 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.27–7.35 (3H, м, H Ar); 7.52 (2H, т, *J* = 7.8, H Ph); 8.23 (2H, д, *J* = 8.1, H Ph); 8.54–8.57 (2H, м, H-3, NH₂); 9.51 (1H, д, *J* = 3.2, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.3 (CH(CH₃)₂); 33.4 (CH(CH₃)₂); 38.26 (CH); 42.0 (CH₂); 46.4 (COCH₂); 105.6 (C-3a); 105.7 (C-4a); 121.2; 126.3; 126.7; 127.1; 129.4; 135.4; 139.5; 141.2; 146.9; 150.9; 152.2 (C-9a); 166.2 (C-8a); 199.8 (CO). Найдено, *m/z*: 397.2019 [M+H]⁺. C₂₅H₂₄N₄O. Вычислено, *m/z*: 397.2024.

4-Амино-1-фенил-7-(3-хлорфенил)-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8d). Выход 0.93 г (80%). Т. пл. 241–243 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3477, 3292 (NH₂), 1633 (валентные колебания C=O), 1593 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.73–2.79 (1H, м, CH₂); 3.01 (1H, д, д, *J* = 16.5, *J* = 12.3, CH₂); 3.13–3.18 (1H, м, CH₂); 3.30–3.36 (1H, м, CH₂); 3.49–3.56 (1H, м, CH); 7.30–7.39 (4H, м, H Ar); 7.48–7.54 (3H, м, H Ar); 8.23 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 8.56 (1H, с, H-3); 8.58 (1H, д, *J* = 3.0, NH₂); 9.50 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.1 (CH); 41.3 (CH₂); 45.7 (COCH₂); 105.2 (C-3a); 105.3 (C-4a); 120.9; 125.7; 126.0; 126.7; 127.0; 129.1; 130.4; 133.2; 135.1; 139.2; 146.1; 150.5; 151.9 (C-9a); 165.6 (C-8a); 199.1 (CO). Найдено, *m/z*: 389.1165 [M+H]⁺. C₂₂H₁₇ClN₄O. Вычислено, *m/z*: 389.1164.

4-Амино-1-(4-метоксифенил)-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8e). Выход 0.76 г (82%). Т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3355, 3278 (NH₂), 1610 (валентные колебания C=O), 1606 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.

(*J*, Гц): 2.00 (2H, п, *J* = 6.6, CH₂CH₂CH₂); 2.59 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 2.97 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 3.82 (3H, с, OCH₃); 7.10 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.04 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.45 (1H, д, *J* = 3.6, NH₂); 8.48 (1H, с, H-3); 9.51 (1H, д, *J* = 3.9, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₂CH₂CH₂); 34.4 (CH₂); 39.2 (COCH₂); 55.4 (OCH₃); 104.8 (C-3a); 105.5 (C-4a); 114.2; 122.7; 132.4; 134.4; 150.0; 152.0 (C-9a); 157.4 (COCH₃); 166.6 (C-8a); 200.3 (CO). Найдено, *m/z*: 309.1346 [M+H]⁺. C₁₇H₁₆N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 309.1346.

4-Амино-7,7-диметил-1-(4-метоксифенил)-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пирозоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8f). Выход 0.72 г (71%). Т. пл. 187–189 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3425, 3305 (NH₂), 1616 (валентные колебания C=O), 1581 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (6H, с, 2CH₃); 2.48 (2H, с, CH₂); 2.87 (2H, с, CH₂); 3.82 (3H, с, OCH₃); 7.10 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.05 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.46 (1H, д, *J* = 3.3, NH₂); 8.48 (1H, с, H-3); 9.47 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.7 (2CH₃); 31.8 (CCH₃)₂; 47.7 (CH₂); 52.6 (COCH₂); 55.4 (OCH₃); 104.5 (C-3a); 104.9 (C-4a); 114.1; 122.7; 132.4; 134.4; 150.3; 151.6 (C-9a); 157.4 (COCH₃ Ar); 165.4 (C-8a); 199.9 (CO). Найдено, *m/z*: 337.1658 [M+H]⁺. C₁₉H₂₀N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 337.1660.

4-Амино-1-(4-фторфенил)-1,6,7,8-тетрагидро-5H-пирозоло[3,4-*b*]хинолин-5-он (8g). Выход 0.69 г (78%). Т. пл. 215–217 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3346, 3284 (NH₂), 1643 (валентные колебания C=O), 1614 (деформационные колебания NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.00 (2H, п, *J* = 6.6, CH₂CH₂CH₂); 2.60 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 2.99 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 7.36–7.41 (2H, м, H Ar); 8.21–8.25 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, д, *J* = 3.0, NH₂); 8.52 (1H, с, H-3); 9.51 (1H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.7 (CH₂CH₂CH₂); 34.7 (CH₂); 39.6 (COCH₂); 105.4 (C-3a); 106.0 (C-4a); 116.0; 116.2; 123.6 (C-3,5 Ar); 135.3; 136.0 (C-2,6 Ar); 150.6; 152.3; 159.3; 161.2; 167.2; 200.6 (CO). Найдено, *m/z*: 297.1153 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃FN₄O. Вычислено, *m/z*: 297.1147.

Работа выполнена при поддержке ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг." (соглашение № 14.577.21.0182, уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI57715X0182).

Список литературы

- Dunn, P. J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 88.
- Allerton, C. M. N.; Barber, C. G.; Beaumont, K. C.; Brown, D. G.; Cole, S. M.; Ellis, D.; Lane, C. A. L.; Maw, G. N.; Mount, N. M.; Rawson, D. J.; Robinson, C. M.; Street, S. D. A.; Summerhill, N. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3581.
- Samar, C.; Fayçel, J.; Jameledine, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3648.
- Markwalder, J. A.; Arnone, M. R.; Benfield, P. A.; Boisclair, M.; Burton, C. R.; Chang, C.-H.; Cox, S. S.; Czerniak, P. M.; Dean, C. L.; Doleniak, D.; Grafstrom, R.; Harrison, B. A.; Kaltenbach, R. F.; Nugiel, D. A.; Rossi, K. A.; Sherk, S. R.; Sisk, L. M.; Stouten, P.; Trainor, G. L.; Worland, P.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5894.
- Xia, Y.; Chackalamannil, S.; Czarniecki, M.; Tsai, H.; Vaccaro, H.; Clevon, R.; Cook, J.; Fawzi, A.; Watkins, R.; Zhang, H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4372.
- Bontems, R. J.; Anderson, J. D.; Smeed, D. F.; Jin, A.; Alaghamandan, H. A.; Sharma, B. S.; Jolley, W. B.; Robins, R. K.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2174.
- Misra, R. N.; Rawlins, D. V.; Xiao, H.-Y.; Shan, W.; Bursucker, I.; Kellar, K. A.; Mulheron, J. G.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Kimball, S. D.; Webster, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1133.
- Straub, A.; Benet-Buchholz, J.; Fröde, R.; Kern, A.; Kohlsdorfer, C.; Schmitt, P.; Schwarz, T.; Siefert, H.-M.; Stasch, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1711.
- Quiroga, J.; Portilla, J.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Nogueras, M.; Sortino, M.; Zacchino, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 61.
- Wenglowsky, S.; Achrendt, K. A.; Buckmelter, A. J.; Feng, B.; Gloor, S. R.; Gradl, S.; Grina, J.; Hansen, J. D.; Laird, E. R.; Lunghofer, P.; Mathieu, S.; Moreno, D.; Newhouse, B.; Ren, L.; Risom, T.; Rudolph, J.; Seo, J.; Sturgis, H. L.; Voegtle, W. S.; Wen, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5533.
- Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Dikumar, E. A.; Potkin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 68. [*Журн. общ. химии* **2016**, *75*.]
- Bumagin, N. A.; Potkin, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 321. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 321.]
- Bumagin, N. A. *Catal. Commun.* **2016**, *79*, 17.
- Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Petkevich, S. K.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 1782. [*Журн. общ. химии* **2014**, 1546.]
- Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1515. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1633.]
- Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Lyakhov, A. S.; Rudakov, D. A.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Synthesis* **2012**, *44*, 151.
- Nam, N. L.; Grandberg, I. I.; Sorokin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 937. [*Химия гетероцикл. соединений* **2003**, 1080.]
- Dias, R. S.; Freitas, A. S.; Barreiro, E. J.; Goins, D. K.; Nanayakkara, D.; McChesney, J. D. *Boll. Chim. Farm.* **2000**, *139*, 14.
- Lynch, B. M.; Khan, M. A.; Teo, H. C.; Pedrotti, F. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 420.
- Barreiro, E. J.; Camara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.
- Zhang, L.-J.; Shi, D.-X.; Li, J.-R. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 4010.
- (a) Deuchert, K.; Hertenstein, U.; Hunig, S.; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2045. (b) Walter, H.; Landes, A.; Rentzea, C.; Meyer, N.; Kast, J.; Plath, P.; Koenig, H.; Harreus, A.; Kardorff, U.; Gerber, M.; Westphalen, K.-O. DE Patent 4400451 A1.
- Veronese, A. C.; Callegari, R.; Salah, S. A. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3485.
- Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szweczek, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.
- Martins, C.; Carreiras, M. C.; Leon, R.; de los Rios, C.; Bartonini, M.; Andrisano, V.; Iriepa, I.; Moraleda, I.; Galvez, E.; Garcia, M.; Egea, J.; Samadi, A.; Chioua, M.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119.
- Shutske, G. M.; Kapples, K. J. US Patent 4753950; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 128990.
- Santos, M. S.; Bernardino, A. M. R.; Pinheiro, L. C. S.; Canto-Cavaleiro, M. M.; Leon, L. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1425.