

УДК 547.754.07

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[4',3':5,6]  
ПИРИДО[3,2-е][1,3]ТИАЗИНОВ

Р. В. КОМБАРОВ, А. Г. КОМБАРОВА, Н. А. НАМ

(Кафедра органической химии)

**Показана возможность синтеза ранее неизвестной гетероциклической системы — 5,6-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,2-е][1,3]тиазина на основе 3-трет-бутил-1-фенил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-Б]пиридин-5-карбальдегида. За основу метода выбран синтетический путь, представленный ранее в работе [1]. Показано, что для выбранного 6-хлор-1Я-пиразоло[3,4-Б]пиридин-5-карбальдегида характерно наличие схожих химических свойств со свойствами его хинолинового аналога.**

Соединения, содержащие пиразолопиридиновый фрагмент, являются объектами системных исследований уже несколько последних десятилетий. Ведется постоянный поиск новых подклассов структур, включающих подобный фрагмент, поскольку спектр выявленной активности таких производных достаточно широк (антибактериальная, нейролептическая, противовирусная, регуляция кровяного давления) [3~5, 7, 9, 10].

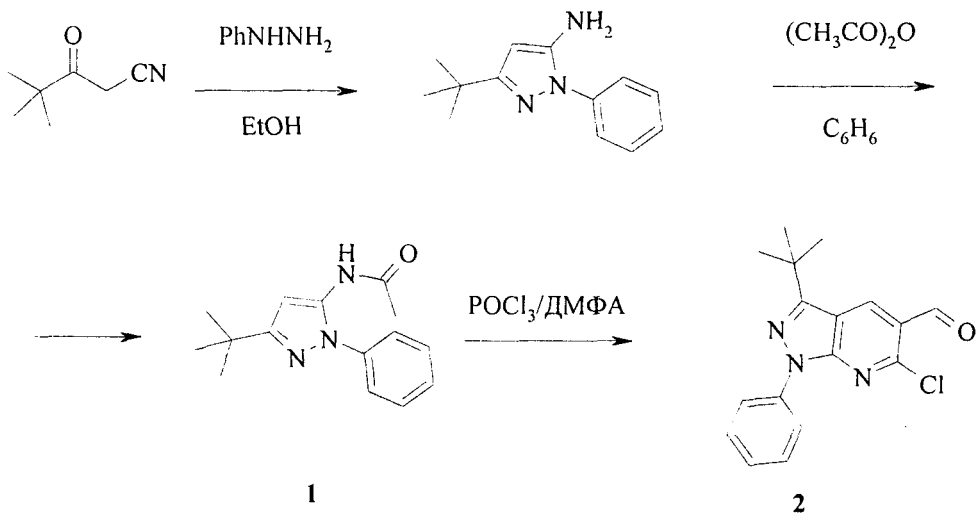
Такое разнообразие проявлений биологической активности стимулирует разработку синтеза новых производных пиразолопиридина. Анализ литературных данных показал, что среди известных производных 1Н-пиразоло[3,4-Б]пиридинов, проявляющих биологическую активность, сравнительно мало изучены серо-содержащие гетероаннелированные пиразолопиридины, поэтому цель исследования — синтез ряда соединений на основе ранее неизвестной гетероциклической системы дигидропиразолопиридотиазинов.

В качестве универсального синтона для построения подобных трициклических систем мы использовали замещенный 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-Б]пиридин-5-карбальдегид, полученный по методу, аналогичному [8] (схема 1).

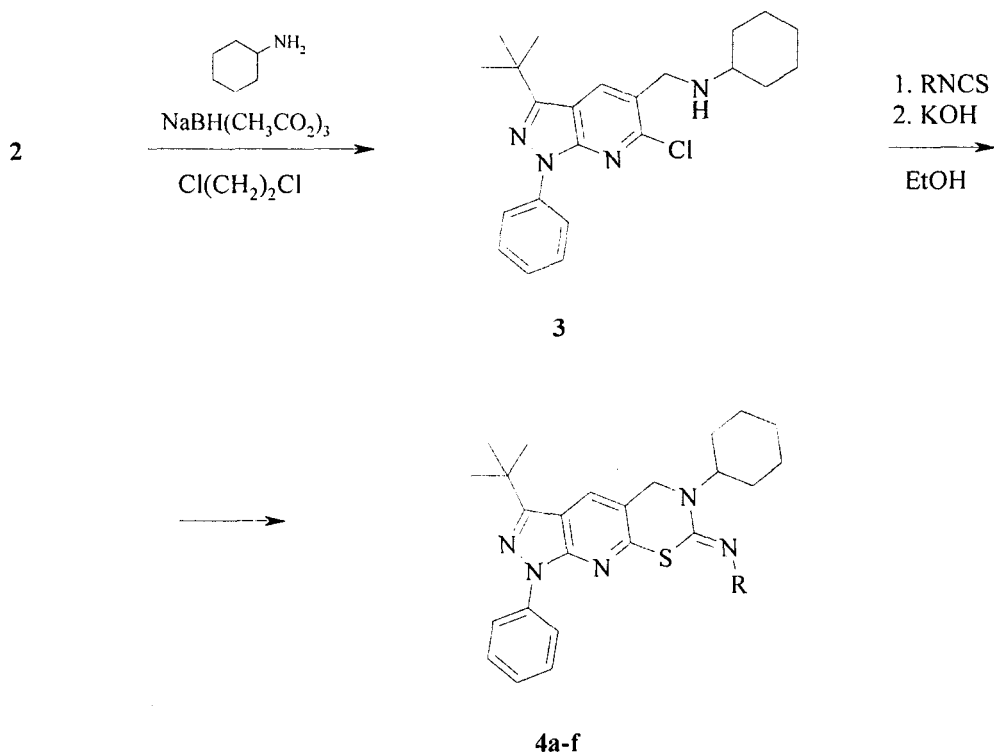
Для этого последовательно получили 3-амино-5-трет-бутил-2-фенил-2Я-пиразол [6] и его N-ацилированное производное 1, которое в условиях формилирования по Вильсмайеру-Хааку дает пиразолопиридиновый альдегид 2 с общим выходом 39%. В этой системе присутствует достаточно реакционноспособный атом хлора в положении 6 и альдегидная группа в положении 5, что делает возможным проведение последовательности реакций, аналогичной той, которая была использована ранее для хинолиновых субстратов [1] (схема 2).

Вторичный амин 3 был получен по реакции прямого восстановительного аминирования [2], позволяющего обойтись без выделения основания Шиффа, образующего-

\* ООО «АСИНЭКС».



**Схема 1.** Синтез 3-трет-бутил-1-фенил-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбальдегида



**4a:** R = метил, **b:** R = бензил, **c:** R = 2-(3,4-диметоксифенил)этил,  
**d:** R = фенил, **e:** R = пиридинил, **f:** R = 4-метоксифенил

**Схема 2.** Синтез производных 5,6-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина 4a-f

ся при взаимодействии альдегида 2 и циклогексиламина, путем использования в качестве восстанавливающего агента триацетоксиборгидрида натрия. Реакция проходит в мягких условиях и с выходом 46%.

Амин 3 достаточно легко реагирует с разнообразными изотиоционатами с образованием замещенных тиомочевин, выделение которых не проводили, а сразу вводили в реакцию циклизации под действием КОН с образованием 5,6-дигидропиразоло-[4',3':5,6]пиридо[3,2-е][1,3]тиазинов **4a-f** (табл.1).

Спектральным доказательством образования новой циклической тиразиновой структуры является сдвиг протонов метиленовой группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  всех производных **4 a-f** в область слабого поля по сравнению

с положением сигнала протонов  $\text{CH}_2$  группы в исходном амине 3 примерно на 0,80 м.д. (табл.2).

По-видимому, подобный способ формирования тиразинового цикла является достаточно универсальным и может быть использован для других возможных пиридоконденсированных субстратов, содержащих в орто положении к друг другу подвижный атом галогена и альдегидную группу.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Varian «Mercury-400» (400 МГц). Хромато-масс спектры получены на приборе «Surveyor MSQ» фирмы Thermo Finnigan. Условия хроматографирования: колонка Waters XTerra MS C18 3.5  $\mu\text{m}$  2.1x30 мм,

Т а б л и ц а 1

Характеристика соединений 1, 2, 3, 4a-f

| Соединение | Заместитель, R              | Брутто-формула   | Хромато-масс, (M+H) <sup>+</sup> | Найдено, %            |                     |                              | Т. пл., °С (растворитель) | Выход, % |
|------------|-----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------|
|            |                             |  |                                  | Вычислено, %          |                     |                              |                           |          |
|            |                             |  |                                  | C                     | H                   | N                            |                           |          |
| <b>1</b>   | —                           | $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$           | 258                              | <u>69.92</u><br>70,01 | <u>7.40</u><br>7,44 | <u>13.24</u><br>13,39        | 122-123<br>(пропанол-2)   | 61       |
| <b>2</b>   | —                           | $\text{C}_n\text{H}_{1B}\text{ClN}_2\text{O}$            | 314                              | <u>64.98</u><br>65,07 | <u>5.13</u><br>5,14 | <u>13.30</u><br>13,39        | 186-188<br>(этилацетат)   | 64       |
| <b>3</b>   | —                           | $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_4$                 | 397                              | <u>69.64</u><br>69,59 | <u>7.50</u><br>7,36 | <u>14.09</u><br>14,11        | 106-108<br>(пропанол-2)   | 46       |
| <b>4a</b>  | метил                       | $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{S}$           | 434                              | <u>69.45</u><br>69,28 | <u>7.13</u><br>7,16 | <u>16.14</u><br>16,17        | 216-217<br>(этанол)       | 71       |
| <b>4b</b>  | бензил                      | $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{S}$           | 510                              | <u>73.47</u><br>73,05 | <u>7.00</u><br>6,92 | <u>14.09</u><br>13,74        | 243-244<br>(этанол)       | 52       |
| <b>4c</b>  | 2-(3,4-диметокси-фенил)этил | $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ | 584                              | <u>70.12</u><br>69,95 | <u>7.00</u><br>7,08 | <u>12.13</u><br><b>12,00</b> | 173-175<br>(этанол)       | 46       |
| <b>4d</b>  | фенил                       | $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{S}$           | 496                              | <u>73.10</u><br>72,69 | <u>6.90</u><br>6,71 | <u>14.16</u><br>14,13        | 257-258<br>(этанол)       | 45       |
| <b>4e</b>  | 3-пиридинил                 | $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{S}$           | 497                              | <u>70.36</u><br>70,13 | <u>6.30</u><br>6,49 | <u>16.98</u><br>16,92        | 252-253<br>(этанол)       | 38       |
| <b>4f</b>  | 4-метокси-фенил             | $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{OS}$          | 526                              | <u>71.10</u><br>70,83 | <u>6.35</u><br>6,71 | <u>13.30</u><br>13,32        | 225-227<br>(этанол)       | 57       |

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 1, 2, 3, 4a-f

| Соединение | Спектры ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д. (J, Гц), ДМСО- $d_6$   |
|------------|---|
| 1          | 1.25 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 1.95 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$ ), 6.26 (1H, с, 4-Н-пиразол), 7.23-7.48 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.60 (1H, с. уш., NH)   |
| 2          | 1.52 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 7.41 (1H, т, $J = 8.5$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.60 (2H, т, $J = 8.5$ , $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8,12 (1H, д, $J = 7.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.89 (1H, с, 6H), 10.38 (1H, с, СНО)   |
| 3          | 1.05-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.65 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 2.12 (1H, м, СН-циклогексил), 2.45 (1H, с. уш., NH). 3.92( 2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 7.26(1H, т, $n\text{-H(C}_6\text{H}_5)$ , $J = 8.5$ Hz), 7.58 (2H, т, $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), $J = 8.5$ Hz), 8.17 (2H, д, $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ , $J = 8.5$ Hz), 8.58 (1H, с, 4-Н)  |
| 4a         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.50 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 3.80 (3H, с, $\text{C=N-CH}_3$ ), 4.57 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.25 (1H, м, СН-циклогексил), 7.28(1H, т, $J = 8.5$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.52 (2H, т, $J = 8.5$ , $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.24 (2H, д, $J = 8.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.45 (1H, с, 4-Н)   |
| 4b         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.49 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 4.70 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.32 (1H, м, СН-циклогексил), 5.95 (2H, с, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$ ), 7.10-7.30 (6H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.35 (2H, т, $J = 8.5$ , $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.82 (2H, д, $J = 8.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.46 (1H, с, 4-Н)   |
| 4c         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.50 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 3.15 (2H, т, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ), 3.65 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.75 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.52 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4.80 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5.28 (1H, м, СН-циклогексил), 6.75-6.95 (3H, м, 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.30 (1H, т, $J = 8.5$ , $p\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.50 (2H, т, $J = 8.5$ , $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.24 (2H, д, $J = 8.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.41 (1H, с, 4-Н) |
| 4d         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.49 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 4.77 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.30 (1H, м, СН-циклогексил), 7.10-7.30 (8H, м, $=\text{NC}_6\text{H}_5$ , $m$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.85 (2H, д, $J = 8.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.46 (1H, с, 4-Н)   |
| 4e         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.49 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 4.80 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.25 (1H, м, СН-циклогексил), 7.14 (1H, т, $J = 8.5$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.26 (2H, т, $J = 8.5$ , $m\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.58 (1H, д/д, $J = 8.5$ , $J = 4.0$ , 5-Н-пиридинил) 7.81 (3H, наложение 2-х д, 4-Н-пиридинил, $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8,49 (2H, наложение с и д, 4H, 2-Н-пиридинил), 8.61 (1H, д, $J = 8.0$ , 6-Н-пиридинил)  |
| 4f         | 1.10-1.90 (10H, м, 5- $\text{CH}_2$ -циклогексил), 1.49 (9H, с, $\text{CH}_3$ - трет-бутил), 3.98 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.77 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.30 (1H, м, СН-циклогексил), 7.00-7.30 (8H, м, $=\text{NC}_6\text{H}_5$ , $m$ , $n\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 7.90 (2H, д, $J = 8.5$ , $o\text{-H-C}_6\text{H}_5$ ), 8.46 (1H, с, 4-Н)   |

растворители: А — 0,1% раствор муравьиной кислоты, В — ацетонитрил, температура колонки 25°, детектирование: диодная матрица (PDA) в диапазоне длин волн 190—800 нм, метод ионизации — АРСИ (химическая ионизация при атмо-

сферном давлении), регистрация положительных ионов. ТСХ осуществляли на пластинках Sorbfil в системе хлороформ-метанол, 50:1.

**5-N-ацетиамино-3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол (1).** Смесь 40 г (0,186 моль) 3-(трет-бутил)-1-фенил-

1Н-пиразолил-5-иламина, 19 мл (0,204 моль) уксусного ангидрида и 50 мл уксусной кислоты кипятят с обратным холодильником 2 ч. Растворитель упаривают, образовавшуюся массу затирают до кристаллического состояния с небольшим количеством диэтилового эфира, отфильтровывают, промывают смесью бензол-гексан 1:1. Получают 29 г продукта 1, который без дополнительной очистки можно использовать на следующей стадии синтеза.

N-((3-трет-бутил-1-фенил-6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-В]пиридин-5-ил)-метил)циклогексиламин (3). К суспензии 3,5 г (11,2 ммоль) 3-(трет-бутил)-6-хлор-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-В]пиридин-5-карбальдегида 2 в 50 мл 1,2-дихлорэтана приливают 1,438 г (14,5 ммоль) циклогексиламина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляют 0,669 мл (11,2 ммоль) уксусной кислоты и 4,728 г (22,3 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 6 ч (контроль ТСХ), после чего реакционную массу промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), органический слой отделяют, сушат над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривают, твердый остаток перекристаллизовывают из изопропанола.

3-трет-бутил-6-циклогексил-1-фенил-5,6-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,2-е][1,3]тиазины (4a-f). К раствору 0,3 г (0,76 ммоль) амина 3 в 6 мл этилового спирта добавляют 0,83 ммоль соответствующего изотиоцианата. Реакционную смесь кипятят 40 мин (контроль ТСХ). Затем добавляют 0,051 г (0,91 ммоль) гидроксида калия и кипятят еще 20 мин (контроль ТСХ). Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этилового спирта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Комбаров Р. В., Юровская М. А. — ХГС, 2003, №3, 410. — 2. Abdel-Magid A., Carson K., Harris B., Maryanoff C., Shah R. — J. Org. Chem., 1996, 61, 3849. — 3. Dorsey B., McDonough C., McDaniel S., et al. — J. Med Chem, 2000, 43, №18, 3386. — 4. Joshi K., Dubey K., Dandia A. — Pharmazie, 1981, 36, №5, 336. — 5. McNeal E., Lewandowski G., Daly J., Creveling C. — J. Med. Chem, 1985, 28, №3, 381. — 6. Regan J., Breitfelder S., Cirillo P., Gilmore T., Graham A., et al. — J. Med. Chem, 2002, 45, №14, 2994. — 7. Shutske G., Roehr J. — J. Heterocycl. Chem, 1997, 34, №3, 789. — 8. Simay A., Takacs K. — J. Heterocycl. Chem, 1982, 19, 809. — 9. Straub A., Stasch J., Alonso-Alija C., Benet-Buchholz J., Duque B., Feurer A., Fuerstner C. — Bioorg. Med. Chem. Lett, 2001, 11, №6, 781. — 10. Suzuki N. — Chem. Pharm. Bull, 1980, 28, №3, 761.

Статья поступила  
7 сентября 2004 г.

#### SUMMARY

Proceed from 6-chloro-3-tret-butyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carbaldehyde a broad diversity of novel tricyclic 5,6-dihydropyrazolo[4',3':5,6]pyrido[3,2-e][1,3]thiazines 4a-f was obtained in good yields. The synthetic scheme was elaborated on the base of the method described in [1] for 2-chloro-3-quinolinecarbaldehydes.