

Синтез 8*H*-пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолин-8-онов

Евгений В. Гринишин¹, Назар М. Цизорик^{2*}, Анна Р. Мусийчук³,
Андрей В. Больбут^{2,4}, Михаил В. Вовк²

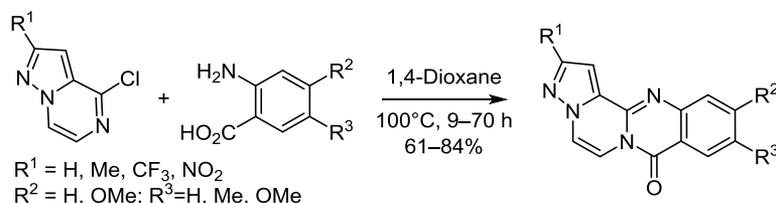
¹ Национальный университет "Киево-Могилянская академия",
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: hrynyshyn.yevhenii@gmail.com

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: tsnazarr@gmail.com

³ Национальный технический университет Украины
"Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского",
пр. Победы, 37, Киев 03056, Украина; e-mail: musii4uck.a@gmail.com

⁴ НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 24.07.2017
Принято 5.09.2017



4-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины реагируют с антралиновыми кислотами с образованием 8*H*-пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолин-8-онов, производных новой гетероциклической системы.

Ключевые слова: антралиновые кислоты, пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолины, 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины, новая гетероциклическая система, циклоконденсация.

Бициклическая пиразоло[1,5-*a*]пиразиновая система представляет собой привлекательный каркас для дизайна молекулярных структур, перспективных для биомедицинских исследований. Результатом системного поиска биоактивных соединений среди производных пиразоло[1,5-*a*]пиразина стала идентификация антагонистов вазопрессинового V1b,^{1,2} фибриногенного³⁻⁵ и хемокинового CXCR7⁶ рецепторов, ингибиторов каталитической активности интегразы ВИЧ-1,⁷ роста раковых клеток легких A549,⁸⁻¹² а также агентов для лечения спинальной мышечной атрофии.¹³⁻¹⁵

Эффективным вариантом конструирования фармакологически важных соединений на основе пиразоло[1,5-*a*]пиразинового каркаса является структурная модификация пиразольного или пиразинового цикла. В последнем случае наиболее часто используют превращения с участием карбамоильного^{1,2,12,16} или имидоилхлоридного^{6,13,15,17-19} фрагмента пиразинового цикла, которые приводят к соответствующим N-, O- и C-производным. Возможные конденсации пиразинового цикла с другими гетероциклами ограничены примером оксазолоаннелирования.²⁰

В контексте разработки новых конденсированных производных пиразоло[1,5-*a*]пиразина представлялось обоснованным осуществить их аннелирование с хиназолоновым циклом. Хиназолоновая гетеросистема принадлежит к распространенному типу фармакофоров и содержится в значительном числе биоактивных синтетических и природных веществ,^{21,22} в частности в алкалоидах, в которых она связана с пиразиновым циклом.²³

На основании литературных данных, относящихся к построению хиназолинового цикла взаимодействием антралиновых кислот с 2-хлорпиридинами,^{24,25} 4-хлорхиназолинами^{26,27} и 4-хлорхиноксалинами,²⁸ в настоящем сообщении мы приводим результаты присоединения хиназолинового фрагмента к пиразоло[1,5-*a*]пиразиновому каркасу с использованием реакции 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразинов **1a-d** с антралиновыми кислотами **2a-c** (схема 1).

Установлено, что длительное нагревание реагентов в кипящем диоксане приводит к образованию производных новой гетероциклической системы пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолина **3a-i** с выходами

Схема 1

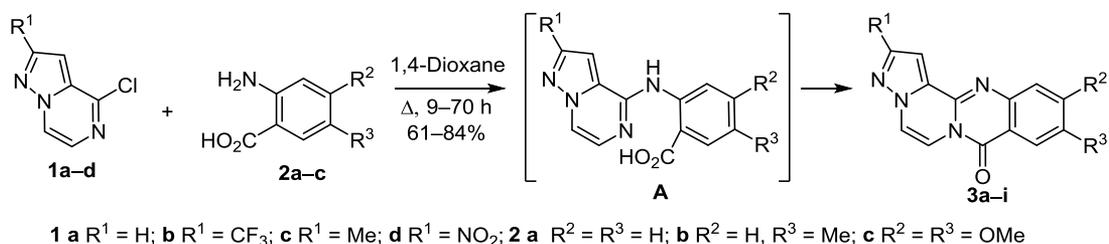


Таблица 1. Условия синтеза и выходы соединений 3a-i

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Выход, %
3a	H	H	H	15	76
3b	H	H	Me	18	72
3c	H	OMe	OMe	26	69
3d	CF ₃	H	H	22	63
3e	CF ₃	OMe	OMe	28	61
3f	Me	H	H	50	68
3g	Me	H	Me	70	70
3h	NO ₂	H	H	9	84
3i	NO ₂	H	Me	14	81

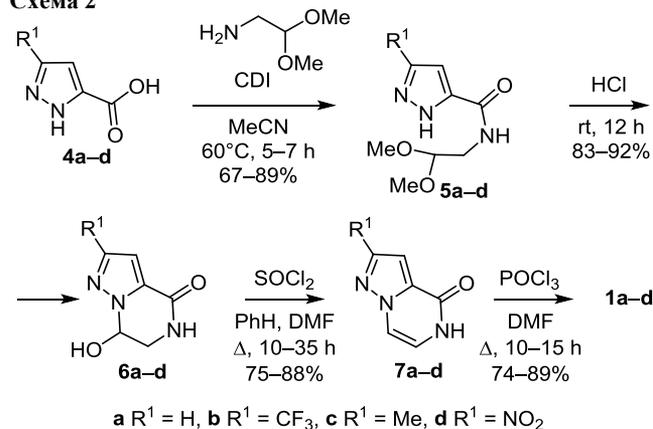
61–84% (схема 1). При этом существенное влияние на время протекания реакции оказывает заместитель как в 2-хлорпиразолопиразиновом, так и в антралиновом циклах (табл. 1).

Основываясь на результатах взаимодействия антралиновых кислот с некоторыми 2-хлоразинами,^{29–31} можно с большой долей вероятности предположить, что реакция реализуется через стадию первоначального гетарилирования аминогруппы с образованием интермедиатов амидинового типа **A**, которые затем подвергаются внутримолекулярной циклоконденсации в целевые продукты **3a-i**.

Формирование в процессе реакции хиназолинового цикла соединений **3a-i** подтверждается комплексом аналитических и спектральных методов. В частности, в спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a-i** содержатся сигналы атома C-8 при 154.3–158.7 м. д., что согласуется с литературными данными для структурных аналогов.³²

Из используемых в нашем исследовании в качестве исходных соединений **1a-d** в литературе имеются сведения о синтезе соединений **1a**³³ и **1b**³⁴ из соответствующих пиразол-5-карбоновых кислот с применением дорогостоящих реагентов и с низкими выходами на промежуточных стадиях, причем промежуточные и целевые продукты идентифицировались только методом масс-спектрометрии. По этой причине представлялось целесообразным разработать более совершенный вариант получения соединений **1a-d** на основе пиразол-5-карбоновых кислот **4a-d** (схема 2). Последние при обработке 2,2-диметоксиэтанамином в присутствии *N,N*-карбонилдиимидазола (CDI) превращались в амиды **5a-d**, которые в разбавленной соляной кислоте подвергались циклоконденсации в 7-гидрокси-

Схема 2



6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразинов **6a-d**. Последующей дегидратацией пиразинов **6a-d** при действии хлористого тионила получены соединения **7a-d**, взаимодействие которых с избытком хлорокиси фосфора приводит к ожидаемым 4-хлорпиразолопиразинов **1a-d** с суммарными выходами 32–64%.

Таким образом, нами предложен удобный метод синтеза первых представителей новой гетероциклической системы пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолина, основанный на циклоконденсации 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразинов с антралиновыми кислотами.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в CDCl₃ (соединения **1a-d**), CF₃COOD (соединения **3a-i**) и DMSO-*d*₆ (остальные соединения), внутренний стандарт TMC. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворитель DMSO; ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-Analyzer серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Кислоты **4a-d** предоставлены компанией "Енамин" (Киев, Украина).

Получение 8H-пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*b*]хиназолин-8-онов 3a-i (общая методика). К суспензии 2 ммоль 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразина **1a-d** в 5 мл

диоксана добавляют 2 ммоль антралиновой кислоты и кипятят при перемешивании в течение 9–70 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 7 мл этанола, кипятят в течение 10 мин, отфильтровывают и сушат на воздухе.

8H-Пиразоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3a). Выход 359 мг (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.65–8.03 (4H, м, H-9,10,11,12); 8.24–8.29 (1H, м, H-1); 8.39–8.53 (3H, м, H-2,5,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.0; 110.4; 115.4; 118.7; 118.9; 125.9; 129.2; 130.1; 136.0; 138.9; 141.9; 144.0; 154.6 (C-8). Масс-спектр, m/z : 237 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 66.27; H 3.37; N 23.57. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 66.10; H 3.41; N 23.72.

10-Метил-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3b). Выход 360 мг (72%), белый кристаллический порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1692 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.44 (3H, с, CH_3); 7.56–7.95 (3H, м, H-9,11,12); 8.12–8.28 (2H, м, H-1,6); 8.32–8.54 (2H, м, H-2,5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.5; 108.8; 110.3; 115.2; 118.6; 118.9; 125.9; 128.3; 133.9; 140.2; 141.2; 142.7; 143.7; 154.8 (C-8). Масс-спектр, m/z : 251 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 67.35; H 4.10; N 22.27. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 67.19; H 4.03; N 22.39.

10,11-Диметокси-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3c). Выход 408 мг (69%), желтый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.05 (6H, с, 2 CH_3O); 7.31 (1H, с, H-12); 7.84 (1H, с, H-9); 7.90–7.94 (1H, м, H-6); 8.31 (1H, с, H-1); 8.45–8.59 (2H, м, H-2,5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.9; 56.5; 100.0; 107.5; 109.0; 109.2; 110.3; 118.6; 125.9; 133.2; 140.4; 143.8; 151.2; 154.2; 158.6 (C-8). Масс-спектр, m/z : 297 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 60.98; H 4.02; N 19.04. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 60.81; H 4.08; N 18.91.

2-(Трифторметил)-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3d). Выход 383 мг (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182–184 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.75–8.16 (4H, м, H-9,10,11,12); 8.42–8.62 (3H, м, H-1,5,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 106.7; 111.6; 115.3; 119.3; 118.8; 118.9; 126.4; 129.2; 130.2; 135.7; 138.7; 141.8; 147.7; 154.3 (C-8). Масс-спектр, m/z : 305 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 55.41; H 2.25; N 18.65. $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 55.27; H 2.32; N 18.42.

10,11-Диметокси-2-(трифторметил)-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3e). Выход 444 мг (61%), белый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.05 (6H, с, 2 CH_3O); 7.33 (1H, с, H-12); 7.84 (1H, с, H-9); 8.11 (1H, с, H-1); 8.45 (1H, уш. с, H-6); 8.57 (1H, уш. с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.9; 56.3; 99.9; 106.3; 107.5; 109.3; 111.6; 118.8; 121.5; 126.7; 133.1; 140.4; 147.7; 151.4; 154.0; 158.7 (C-8). Масс-спектр, m/z : 365 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 52.61; H 3.17; N 15.41. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.75; H 3.04; N 15.38.

2-Метил-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3f). Выход 340 мг (68%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 169–171 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.58 (3H, с, CH_3); 7.66–8.08 (4H, м, H-9,10,11,12); 8.40–8.54 (3H, м, H-1,5,6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.3; 108.2; 109.4; 115.2; 118.3; 118.8; 126.2; 128.9; 129.9; 136.1; 138.9; 141.1; 154.8; 156.4 (C-8). Масс-спектр, m/z : 251 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 67.25; H 4.09; N 22.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 67.19; H 4.03; N 22.39.

2,10-Диметил-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3g). Выход 370 мг (70%), серый порошок, т. пл. 221–223 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.42 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 7.57–7.83 (3H, м, H-9,11,12); 8.18 (1H, с, H-1); 8.29–8.34 (1H, м, H-6); 8.36–8.43 (1H, м, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.1; 19.4; 107.8; 109.4; 115.0; 117.9; 118.5; 126.2; 128.0; 133.9; 140.1; 140.4; 142.4; 154.7; 156.2 (C-8). Масс-спектр, m/z : 265 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 67.98; H 4.73; N 21.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 68.17; H 4.58; N 21.20.

2-Нитро-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3h). Желтые кристаллы, выход 472 мг (84%), т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.74–8.18 (3H, м, H Ar); 8.40–8.59 (3H, м, H-5,6, H Ar); 8.69 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 104.3; 113.4; 115.6; 118.8; 119.2; 127.4; 129.2; 130.6; 135.7; 138.9; 142.0; 154.0; 157.2 (C-8). Масс-спектр, m/z : 282 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 55.49; H 2.63; N 24.95. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.52; H 2.51; N 24.90.

10-Метил-2-нитро-8H-пиазоло[5',1':3,4]пиазино[2,1-*b*]хиназолин-8-он (3i). Выход 478 мг (81%), желтый кристаллический порошок, т. пл. > 250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1689 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.52 (3H, с, CH_3); 7.73–7.94 (2H, м, H Ar); 8.26–8.43 (3H, м, H-5,6, H Ar); 8.62 (1H, уш. с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7; 104.2; 113.3; 115.6; 118.5; 119.0; 127.6; 128.4; 133.6; 140.2; 141.2; 143.5; 154.2; 157.3 (C-8). Масс-спектр, m/z : 296 [M+H] $^+$. Найдено, %: C 56.77; H 3.02; N 23.87. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 56.95; H 3.07; N 23.72.

Получение N-(2,2-диметоксиэтил)-1H-пиазол-5-карбоксамидов 5a–d (общая методика). К раствору 20 ммоль кислоты 4a–d в 50 мл сухого ацетонитрила добавляют 3.90 г (24 ммоль) CDI и нагревают при 60–70 °С при перемешивании в течение 3–4 ч, затем добавляют 2.10 г (20 ммоль) 2,2-диметоксиэтан-1-амина и перемешивают при этой температуре еще 2–3 ч. Растворитель упаривают, остаток растворяют в 60 мл этилацетата, обрабатывают 1 M раствором HCl (3 × 10 мл), органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают и сушат на воздухе. Продукты 5a–d получают в виде белых кристаллических порошков.

N-(2,2-Диметоксиэтил)-1H-пиазол-5-карбоксамид (5a). Выход 3.54 г (89%), т. пл. 165–167 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1661 (C=O), 3321 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.27 (6H, с, 2 CH_3O); 3.30–3.36 (2H, м, CH_2); 4.51 (1H, т, *J* = 5.2 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 6.64 (1H, уш. с, H-4); 7.80 (1H, уш. с, H-3); 7.99 (1H, уш. с, CONH); 13.24 (1H, уш. с, NH пиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.6; 53.5; 102.3;

105.5; 130.5; 146.8; 162.2. Масс-спектр, m/z : 200 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 48.38; Н 6.71; N 21.23. $C_8H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 48.23; Н 6.58; N 21.09.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (5b)**. Выход 4.00 г (75%), т. пл. 109–111 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (C=O), 3322 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.29 (6H, с, 2CH₃O); 3.34–3.39 (2H, м, CH₂); 4.47 (1H, т, *J* = 5.2 СН(ОСН₃)₂); 7.32 (1H, с, Н-4); 8.76 (1H, уш. с, CONH); 13.81 (1H, уш. с, NH пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.9; 53.8; 102.3; 104.1; 121.8; 139.3; 141.4; 158.4. Масс-спектр, m/z : 268 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 40.51; Н 4.59; N 15.68. $C_9H_{12}F_3N_3O_3$. Вычислено, %: С 40.45; Н 4.53; N 15.73.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (5c)**. Выход 2.85 г (67%), т. пл. 85–86 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (C=O), 3318 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с, CH₃); 3.26 (6H, с, 2CH₃O); 3.29–3.34 (2H, м, CH₂); 4.49 (1H, т, *J* = 4.8, СН(ОСН₃)₂); 6.37 (1H, с, Н-4); 7.85 (1H, уш. с, CONH); 12.89 (1H, уш. с, NH пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.2; 40.4; 53.5; 102.3; 104.5; 141.3; 146.2; 162.1. Масс-спектр, m/z : 214 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 50.53; Н 7.00; N 19.87. $C_9H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: С 50.69; Н 7.09; N 19.71.

***N*-(2,2-Диметоксиэтил)-3-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (5d)**. Выход 3.37 г (69%), т. пл. 185–187 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659 (C=O), 3320 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.30 (6H, с, 2CH₃O); 3.34–3.41 (2H, м, CH₂); 4.47 (1H, т, *J* = 5.2 СН(ОСН₃)₂); 7.66 (1H, с, Н-4); 8.88 (1H, уш. с, CONH); 14.79 (1H, уш. с, NH пиразол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 41.1; 53.8; 102.0; 102.2; 139.5; 156.3; 157.9. Масс-спектр, m/z : 245 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 39.17; Н 4.89; N 22.76. $C_8H_{12}N_4O_5$. Вычислено, %: С 39.35; Н 4.95; N 22.94.

Получение 7-гидрокси-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-онов 6a–d (общая методика). Суспензию 10 ммоль амида 5a–d в 40 мл 5 М водного раствора HCl перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, разбавляют 30 мл воды, отфильтровывают, промывают 15 мл этанола и сушат на воздухе. Продукты 6a–d получают в виде белых порошков.

7-Гидрокси-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (6a). Выход 1.41 г (92%), т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O), 3241–3405 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.39–3.48 (1H, м, CH₂); 3.74–3.82 (1H, м, CH₂); 5.74–5.80 (1H, м, СНОН); 6.73 (1H, д, *J* = 1.0, Н-2); 7.62 (1H, д, *J* = 1.0, Н-3); 8.14 (1H, уш. с, NH). Протоны группы OH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 46.6; 75.9; 107.3; 134.1; 139.7; 158.2. Масс-спектр, m/z : 154 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 47.20; Н 4.47; N 27.30. $C_6H_7N_3O_2$. Вычислено, %: С 47.06; Н 4.61; N 27.44.

7-Гидрокси-2-(трифторметил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (6b). Выход 1.83 г (83%), т. пл. 183–185 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 (C=O), 3240–3407 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.46–3.52 (1H, м, CH₂); 3.83–3.89 (1H, м, CH₂); 5.85–5.90 (1H, м, СНОН); 7.20 (1H, с, Н-3); 8.43 (1H, уш. с, NH).

Протоны группы OH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 46.3; 76.9; 105.6; 121.7; 135.9; 141.5; 157.1. Масс-спектр, m/z : 222 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 38.24; Н 2.87; N 18.77. $C_7H_6F_3N_3O_2$. Вычислено, %: С 38.02; Н 2.73; N 19.00.

7-Гидрокси-2-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (6c). Выход 1.45 г (87%), т. пл. 233–235 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 3247–3398 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.22 (3H, с, 2-CH₃); 3.35–3.43 (1H, м, CH₂); 3.69–3.77 (1H, м, CH₂); 5.63–5.68 (1H, м, СНОН); 6.50 (1H, с, Н-3); 8.04 (1H, уш. с, NH). Протоны группы OH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 46.6; 75.6; 106.7; 134.7; 148.4; 158.2. Масс-спектр, m/z : 168 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 50.46; Н 5.30; N 25.22. $C_7H_9N_3O_2$. Вычислено, %: С 50.29; Н 5.43; N 25.14.

7-Гидрокси-2-нитро-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (6d). Выход 1.66 г (84%), т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1767 (C=O), 3250–3402 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.47–3.56 (1H, м, CH₂); 3.83–3.91 (1H, м, CH₂); 5.86–5.92 (1H, м, СНОН); 7.42 (1H, с, Н-3); 8.56 (1H, уш. с, NH). Протоны группы OH находятся в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 46.0; 77.8; 103.3; 136.6; 155.5; 156.5. Масс-спектр, m/z : 199 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 36.57; Н 3.18; N 28.23. $C_6H_6N_4O_4$. Вычислено, %: С 36.37; Н 3.05; N 28.28.

Получение пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-онов 7a–d (общая методика). К суспензии 8 ммоль соединения 6a–d в 20 мл сухого бензола добавляют 1.9 г (16 ммоль) SOCl₂, 3 капли ДМФА и кипятят в течение 12 ч (соединение 7a), 10 ч (соединения 7b,c), 35 ч (соединение 7d). Реакционную смесь охлаждают, твердый осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, 10 мл этанола и кристаллизуют из смеси ДМФА–ацетонитрил, 1:4.

Пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (7a). Выход 0.95 г (88%), белый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (C=O), 3325 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.82–6.88 (1H, м, Н-6); 6.99 (1H, д, *J* = 1.6, Н-3); 7.67 (1H, д, *J* = 5.6, Н-7); 7.88 (1H, д, *J* = 1.6, Н-2); 11.22 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 104.8; 110.5; 116.5; 133.9; 140.6; 155.9. Масс-спектр, m/z : 136 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 53.18; Н 3.79; N 31.31. $C_6H_5N_3O$. Вычислено, %: С 53.33; Н 3.73; N 31.10.

2-(Трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (7b). Выход 1.28 г (79%), белый кристаллический порошок, т. пл. 220 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (C=O), 3327 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.06–7.11 (1H, м, Н-6); 7.47 (1H, с, Н-3); 7.79 (1H, д, *J* = 5.5, Н-7); 11.57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 103.6; 110.4; 121.5; 119.4; 135.4; 141.7; 155.5. Масс-спектр, m/z : 204 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 41.25; Н 2.03; N 20.81. $C_7H_4F_3N_3O$. Вычислено, %: С 41.39; Н 1.98; N 20.69.

2-Метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (7c). Выход 0.99 г (83%), белый кристаллический порошок, т. пл. 220–222 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674 (C=O),

3331 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 6.70–6.79 (2H, м, H-3,6); 7.53 (1H, д, $J = 5.6$, H-7); 11.07 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 103.9; 110.4; 115.7; 134.6; 149.9; 155.8. Масс-спектр, m/z : 150 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 56.25; Н 4.69; N 28.22. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 56.37; Н 4.73; N 28.17.

2-Нитропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5H)-он (7d). Выход 1.08 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1677 (C=O), 3325 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.12–7.22 (1H, м, H-6); 7.68 (1H, с, H-3); 7.78 (1H, д, $J = 5.5$, H-7); 11.71 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 101.7; 110.4; 121.3; 136.0; 155.2; 155.3. Масс-спектр, m/z : 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 40.18; Н 2.30; N 31.01. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 40.01; Н 2.24; N 31.11.

Получение 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразинов 1a–d (общая методика). К суспензии 4 ммоль соединения **7a–d** в 10 мл POCl_3 добавляют 3 капли ДМФА и кипятят в течение 10 ч (соединение **1a**), 12 ч (соединения **1b,d**) и 15 ч (соединение **1c**). Избыток POCl_3 отгоняют при пониженном давлении, остаток смешивают с 10 г льда и 1 г Na_2CO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 10 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 , упаривают, остаток кристаллизуют из смеси гексан–бензол, 3:1. Продукты **1a–d** получают в виде желтых порошков.

4-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин (1a). Выход 0.55 г (89%), т. пл. 71–72 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1678 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.05 (1H, д, $J = 1.2$, H-3); 7.75 (1H, д, $J = 4.8$, H-6); 8.26 (1H, д, $J = 1.2$, H-2); 8.85 (1H, д, $J = 4.8$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 100.3; 122.7; 128.0; 134.3; 143.1; 143.6. Масс-спектр, m/z : 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 46.77; Н 2.51; N 27.31. $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClN}_3$. Вычислено, %: С 46.93; Н 2.63; N 27.36.

2-(Трифторметил)-4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин (1b). Выход 0.72 г (81%), т. пл. 65–67 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.17 (1H, с, H-3); 7.83 (1H, д, $J = 4.8$, H-6); 8.37 (1H, д, $J = 4.8$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 99.0; 120.6; 121.4; 129.6; 135.2; 144.9; 145.6. Масс-спектр, m/z : 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 38.09; Н 1.33; N 18.89. $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_3\text{N}_3$. Вычислено, %: С 37.95; Н 1.36; N 18.97.

2-Метил-4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин (1c). Выход 0.56 г (84%), т. пл. 106–107 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1676 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 6.62 (1H, с, H-3); 7.55 (1H, д, $J = 4.8$, H-6); 8.19 (1H, д, $J = 4.8$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9; 99.2; 120.8; 126.7; 135.4; 143.6; 152.7. Масс-спектр, m/z : 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 50.33; Н 3.51; N 25.20. $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_3$. Вычислено, %: С 50.17; Н 3.61; N 25.07.

2-Нитро-4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразин (1d). Выход 0.59 г (74%), т. пл. 139–140 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.50 (1H, с, H-3); 7.96 (1H, д, $J = 4.8$, H-6); 8.40 (1H, д, $J = 4.8$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 96.6; 121.3; 131.3; 135.5; 146.3; 156.3. Масс-спектр, m/z : 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 36.13; Н 1.45; N 28.05. $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 36.29; Н 1.52; N 28.22.

Список литературы

- Arban, R.; Bianchi, F.; Buson, A.; Cremonesi, S.; Di Fabio, R.; Gentile, G.; Micheli, F.; Pasquarello, A.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5044.
- Di Fabio, R.; Gentile, G.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. WO Patent 2009130232.
- Askew, B. C.; Bednar, R. A.; Bednar, B.; Claremon, D. A.; Cook, J. J.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Lynch, J. J.; Gaul, S. L.; Stranieri, M. T.; Sitko, G. R.; Holahan, M. A.; Glass, G. D.; Hamill, T.; Gorham, L. M.; Prueksaritanont, T.; Baldwin, J. J.; Hartman, G. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1779.
- Askew, B. C.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Claremon, D. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. I.; Armstong, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 475.
- Askew, B. C.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Claremon, D. A.; Baldwin, J. J.; Anderson, P. S.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Chang, C. C. T.; Cook, J. J.; Lynch, J. J.; Holahan, M. A.; Sitko, G. R.; Stranieri, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1531.
- Fan, J.; Krasinski, A.; Lange, C. W.; Lui, R. M.; McMahan, J. P.; Powers, J. P.; Zeng, Y.; Zhang, P. US Patent 20140154179.
- Langford, H. M.; Williams, P. D.; Homnick, C. F.; Vacca, J. P.; Felock, P. J.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Hazuda, D. J.; Gabryelski, L. J.; Shleif, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 721.
- Pan, X.-H.; Liu, X.; Zhao, B.-X.; Xie, Y.-S.; Shin, D.-S.; Zhang, S.-L.; Zhao, J.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093.
- Zhang, J.-H.; Fan, C.-D.; Zhao, B.-X.; Shin, D.-S.; Dong, W.-L.; Xie, Y.-S.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10165.
- Xie, Y.-S.; Pan, X.-H.; Zhao, B.-X.; Liu, J.-T.; Shin, D.-S.; Zhang, J.-H.; Zheng, L.-W.; Zhao, J.; Miao, J.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1367.
- Xie, Y.-S.; Zhao, H.-L.; Su, H.; Zhao, B.-X.; Liu, J.-T.; Li, J.-H.; Lu, H.-S.; Wang, B.-S.; Shin, D.-S.; Miao, J.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 210.
- Zheng, L.-W.; Shao, J.-H.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3909.
- Qi, H.; Choi, S.; Dakka, A.; Karp, G. M.; Narassimhan, J.; Naryshkin, N.; Turpoff, A. A.; Weetall, M. L.; Welch, E.; Woll, M. G.; Yong, T.; Zhang, N.; Zhang, X.; Zhao, X.; Green, L.; Pinard, E.; Ratni, H. WO Patent 2013119916.
- Ratni, H.; Karp, G. M.; Weetall, M.; Naryshkin, N. A.; Paushkin, S. V.; Chen, K. S.; McCarthy, K. D.; Qi, H.; Turpoff, A.; Woll, M. G.; Zhang, X.; Zhang, N.; Yang, T.; Dakka, A.; Vazirani, P.; Zhao, X.; Pinard, E.; Green, L.; David-Pierson, P.; Tuerck, D.; Poirier, A.; Muster, W.; Kirchner, S.; Mueller, L.; Gerlach, I.; Metzger, F. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6086.
- Woll, M. G.; Qi, H.; Turpoff, A.; Zhang, N.; Zhang, X.; Chen, G.; Li, C.; Huang, S.; Yang, T.; Moon, Y.-C.; Lee, C.-S.; Choi, S.; Almstead, N. G.; Naryshkin, N. A.; Dakka, A.; Narasimhan, J.; Gabbeta, V.; Welch, E.; Zhao, N.; Risher, N.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Karp, G. M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6070.
- Su, W.-G.; Dai, G.; Jia, H.; Zhang, Z.; Weng, J.; Venable, J. D.; Bembenek, S. D.; Chai, W.; Meduna, S. P.; Keith, J. M.; Eccles, W.; Lebsack, A. D.; Jones, W. M.; Smith, R. C. WO Patent 2016119707.
- Pastor, F. J.; Martinez, S.; Alvarez, R. M.; Rodriguez, A.; Martin, J. J.; Ramos, F. J. WO Patent 201189400.

18. Allen, S.; Boys, M. L.; Chicarelli, M. J.; Fell, J. B.; Fisher, J. P.; Gaudino, J.; Hisken, E. J.; Hinklin, R. J.; Kraser, C. F.; Laird, E.; Robinson, J. E.; Tang, T. P.; Burgess, L. E.; Rieger, R. A.; Phekeger, J.; Saton, Y.; Leftheris, K.; Raheja, R. K.; Bennett, B. L. WO Patent 201690285.
19. Pastor, F. J.; Martinez G. S.; Rodriguez, H. A.; Ramos, L. F. J.; Alvarez, E. R. M.; Higuera, H. A. J. WO Patent 2011141713.
20. Shen, S.-L.; Zheng, L.-W.; Wang, S.-Q.; Zhang, Y.-R.; Zhang, Y.; Liu, Y.-R.; Zhao, B.-X. *ARKIVOC* **2013**, (iv), 44.
21. Khan, I.; Ibrar, A.; Ahmed, W.; Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 124.
22. Asif, M. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, ID 395637.
23. Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787.
24. Tilley, J. W.; LeMahieu, R. A.; Carson, M.; Kierstead, W.; Baruth, H. W.; Yaremko, B. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 92.
25. Tilley, J. W.; Levitan, P.; Welton, A. F.; Crowley, H. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1638.
26. Abdel-Megeed, M. F.; Yassin, S. M.; Saleh, M. A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 1559.
27. Alexandre, F.-R.; Berecibar, A.; Wrigglesworth, R.; Besson, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1413.
28. Mahgoub, S. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *61*, 151.
29. Sebt, S. M.; Schoenbrunn, E.; Lawrence, N.; Lawrence, H. R.; Martin, M. WO Patent 2012135641.
30. Zhang, Y.; Jin, L.; Xiang, H.; Wu, J.; Wang, P.; Hu, D.; Xue, W.; Yang, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 335.
31. Moslin, R. M.; Lin, S.; Weinstain, D. S.; Wroblewski, S. T.; Zhang, Y.; Tokarski, J. S. WO Patent 201474660.
32. Kulik, S. N.; Kobko, A. S.; Tolmachev, A. A.; Tverdokhlebov, A. V.; Shishkin, O. V.; Chernega, A. N. *Synthesis* **2007**, *10*, 1503.
33. Liverton, N.; Kuduk, S. D.; Beshore, D. C.; Meng, N.; Luo, Y. WO Patent 2016101119.
34. Ashton, W. T.; Weber, A. E. WO Patent 2006023750.