

1. Р. С. Вартамян, Хим.-фарм. ж., 5, 540 (1983).
2. Р. С. Вартамян, В. О. Мартиросян, Э. В. Власенко, Л. К. Дургарян, А. С. Азливян, Хим.-фарм. ж., 3, 43 (1981).
3. E. A. Swinyard, W. Brown, L. S. Godman, J. Pharmacol. and Exp. Ther., 205, 313 (1959).

Армянский химический журнал, т. 38, № 5, стр. 313—318 (1985 г.)

УДК 547.811+547.818.1+547.822.3

## СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО/3,4-d/ПИРИМИДИНОВ—ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРАНА, ТЕТРАГИДРОТИАПИРАНА И ПИПЕРИДИНА

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН и С. А. ВАРТАНЯН

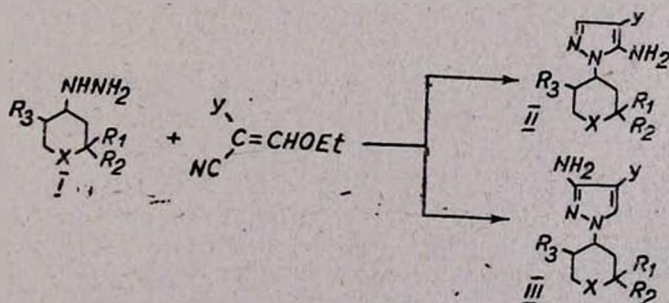
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 9 VII 1984

Разработаны методы синтеза пиразоло/3,4-d/пиримидин-1-онов и 4-аминопиразоло/3,4-d/пиримидинов, содержащих в первом положении тетрагидропирановое, тетрагидротиапирановое и пиперидиновое кольца.

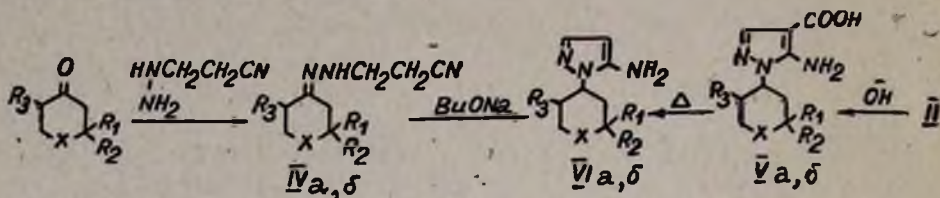
Табл. 3, библи. ссылок 6.

В настоящее время известно большое число биологически активных соединений, представляющих собой шестичленные насыщенные гетероциклы, содержащие в положении 4 ароматическую гетероциклическую систему [1, 2]. Исходя из этого представляло определенный интерес синтезировать пиразолы, замещенные пиперидиновым, тетрагидропирановым или тетрагидротиапирановым кольцами, способные гетероциклизоваться, в частности, в пиразолопиримидины. Исходными веществами для этой цели явились 4-гидразино-2,2-диметилтетрагидропиран, -2,2-димилтетрагидротиапиран и -1, 2, 5-триметилпиперидин [3]. Их взаимодействие с этоксиметиленциануксусным эфиром или с этоксиметиленмалонодинитрилом могло привести либо к 5-амино-4-карбэтокси(циано)пиразолам II, либо к 3-амино-4-карбэтокси(циано)пиразолам III, трудно различимым по спектральным данным.

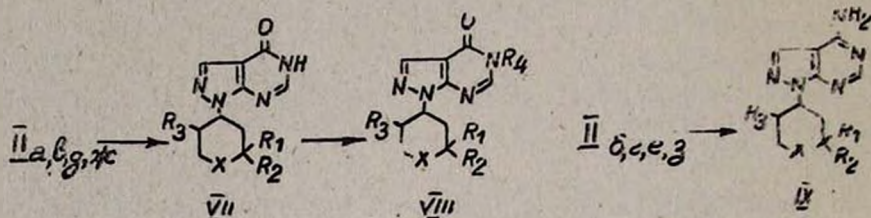


X=O (IIa, б), S (IIв, г), NCH<sub>3</sub> (IIд, е), N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (IIж, з); R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> (IIa-з);  
R<sub>2</sub>=H (IIд, е, ж, з), CH<sub>3</sub> (IIа, б, в, г); R<sub>3</sub>=H (IIа, б, в, г), CH<sub>3</sub> (IIд, е, ж, з);  
Y=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (IIа, в, д, ж), CN (IIб, г, е, з)

Для определения структуры полученных соединений был проведен встречный синтез. Взаимодействием 2,2-диметил-4-тетрагидропиранона и 2,2-диметил-4-тетрагидротиопирана с  $\beta$ -гидразинопропионитрилом были получены соответствующие гидразоны, которые под действием бутилата натрия циклизовались [4] в 5-аминопиразолы VI. Те же соединения были получены щелочным гидролизом описанных выше карбэток-си(циано)пиразолов и декарбоксилированием полученных кислот V.



Полученные 5-амино-4-карбэтокси(циано)пиразолы действием формамида превращены в соответствующие пиразоло/3,4-*d*/пиримидины [5], которые далее были проалкилированы йодистым метилом и хлористым бензилом.



Необходимо отметить, что другие алкилгалогениды в реакцию не вступают.

Изучалось противосудорожное действие полученных соединений по тесту антагонизма с коразолом [6] у мышей при внутривенном введении в водном растворе. Установлено, что соединения VII в, г в дозе 50 мг/кг предупреждают клонические судороги у 40% животных. По тестам анальгезиометрии—горячей пластинки на белых мышах соединения VII в, г и IX в, г активности не выявили.

### Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20, спектры ПМР—на «Varian T-60» с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС.

В спектрах ПМР ( $\delta$ , м. д.) полученных соединений присутствуют сигналы в области 4,65—4 м (1H, 4-CH), 3,9—3,6 м (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,3—1,3 м (4H, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 1,25 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), характерные для 2,2-диметилтетрагидропирана; 4,4—3,7 м (1H, 4-CH), 3—2,6 м (2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,4—1,5 м (4H, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 1,33 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), характерные для 2,2-диметилтетрагидротиопирана; 4,3—3,5 м (1H, 4-CH), 3—1,4 м (6H, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH, 6-CH<sub>2</sub>), 2,20 с (3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1,40—0,45 м (6H, 2-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>), характерные для 1,2,5-триметилпиперидина. Кроме того, в спектрах ПМР соединений II и V имеются сигналы при 7,60—7,40 с (1H,

3-СН пиразол. кольца); для соединений VI при 7,00 д  $S=2$  Гц (1Н, 3-СН) и 5,30 д  $J=2$  Гц (1Н, 4-СН); для соединений VII и VIII при 8,00—7,90 с (1Н, 3-СН) и 2,20—8,10 с (ОН, 6-СН).

В ИК спектрах соединений II имеются полосы поглощения  $\text{см}^{-1}$ ) при 3240, 3380 ( $\text{NH}_2$ ), 1690 (СО); соединений VII и VIII—при 3200 (NH), 1690 (СО).

*1-Гетерил-5-амино-4-карбэтокси(циано)пиразолы (II).* К раствору 0,1 моля I в 50 мл безводного этанола при слабом кипении добавляют по каплям раствор 0,1 моля этоксиметиленциануксусного эфира (этоксиметиленмалонодинитрила) в 50 мл безводного этанола. Смесь кипятят 5 ч. После отгонки этанола остаток перегоняют или перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1).

*1-Гетерил-5-амино-4-карбоксипиразолы (V).* Смесь 0,01 моля II и 0,011 моля гидроокиси натрия в 10 мл этанола кипятят 4—5 ч. После отгонки этанола остаток растворяют в 10 мл воды, подкисляют уксусной кислотой, осадок фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе (табл. 1).

*N-( $\beta$ -Цианэтил)гидразон 2,2-диметил-4-тетрагидропиранона (IVa).* К 12,8 г (0,1 моля) 2,2-диметил-4-тетрагидропиранона прибавляют 8,5 г (0,1 моля)  $\beta$ -гидразинопропионитрила. Смесь сильно разогревается. Оставляют стоять 1 ч и перегоняют. Получают 18,2 г (93%) IVa с т. кип. 147—149°/4 мм. Найдено %: С 61,71; Н 8,58; N 21,35.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ . Вычислено %: С 61,53; Н 8,72; N 21,54. ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 3420 (NH).

*N-( $\beta$ -Цианэтил)гидразон 2,2-диметил-4-тетрагидротиапиранона (IVб).* Аналогично из 14,4 г (0,1 моля) 2,2-диметил-4-тетрагидротиапиранона и 8,5 г (0,1 моля)  $\beta$ -гидразинопропионитрила получают 19,3 г (92%) IVб с т. кип. 172—173°/3 мм. Найдено %: С 56,72; Н 8,17; N 20,04; S 15,29.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{SN}_3$ . Вычислено %: С 56,87; Н 8,05; N 19,90; S 15,17. ИК спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 3420 (NH).

*1-Гетерил-5-аминопиразолы (VI).* а) Смесь 0,01 моля V и 10 мл диэцилового эфира нагревают при 200° до прекращения выделения углекислого газа. Охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок фильтруют и промывают эфиром.

б) Смесь 0,1 моля IV и бутилата натрия, приготовленного из 0,1 г-ат натрия в 50 мл бутанола, нагревают 5 ч при 120°. После охлаждения смесь разбавляют 100 мл эфира, осадок фильтруют, промывают эфиром, водой и сушат на воздухе (табл. 1).

*1-Гетерилпиразоло/3,4-д/пириимидины (VII, IX).* Смесь 0,01 моля II и 5 мл формамида нагревают 4 ч при 180—190°. Охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют и промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 2,3).

*1-Гетерил-5-алкилпиразоло/3,4-д/пириимидины (VIII).* К раствору 0,01 моля VII в 10 мл 5% водной гидроокиси натрия прибавляют 0,015 моля йодистого метила или хлористого бензила. К смеси прибавляют немного этанола для получения гомогенной смеси. Перемешивают при комнатной температуре 6 ч. Выпавший осадок фильтруют и промывают водой (табл. 2).

Таблица

## 1-(Гетерил-4)-5-амино-4-карбэтоксидиано)пиразолы

| Соедине-<br>ние | X                                                              | F <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | F <sub>3</sub>  | Y                                | Выход, % | Т. пл., °C<br>Т. кип., °C/мм | Найдено, % |      |       |       | Вычислено, % |      |       |       |
|-----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------|------------------------------|------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|
|                 |                                                                |                 |                 |                 |                                  |          |                              | C          | H    | N     | S     | C            | H    | N     | S     |
| IIa             | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 63       | 115—116                      | 58,62      | 7,54 | 15,49 | —     | 58,41        | 7,91 | 15,71 | —     |
| IIб             | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CN                               | 68       | 95—96                        | 60,01      | 7,59 | 25,00 | —     | 59,97        | 7,32 | 25,43 | —     |
| IIв             | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 69       | 139—140                      | 55,15      | 7,56 | 14,61 | 11,13 | 55,04        | 7,47 | 14,83 | 11,31 |
| IIг             | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CN                               | 75       | 171—172                      | 55,73      | 6,54 | 23,41 | 13,19 | 55,90        | 6,82 | 23,71 | 13,57 |
| IIд             | NCH <sub>3</sub>                                               | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 52       | 230—235/6                    | 59,20      | 8,73 | 19,63 | —     | 59,97        | 8,62 | 19,98 | —     |
| IIе             | NCH <sub>3</sub>                                               | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CN                               | 50       | 245—250/6                    | 61,36      | 8,30 | 29,75 | —     | 61,77        | 8,21 | 30,02 | —     |
| IIж             | N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 49       | 250—260/6                    | 68,32      | 8,28 | 15,36 | —     | 68,11        | 8,11 | 15,13 | —     |
| IIз             | N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CN                               | 51       | 258—255/1                    | 70,28      | 7,51 | 21,42 | —     | 70,59        | 7,74 | 21,67 | —     |
| Va              | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | COOH                             | 89       | 190—191                      | 54,95      | 6,88 | 17,55 | —     | 55,21        | 7,16 | 17,56 | —     |
| Vб              | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | COOH                             | 92       | 206—207                      | 51,53      | 6,43 | 16,32 | 12,17 | 51,76        | 6,66 | 16,47 | 12,55 |
| VIa             | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                | 53       | 185—186                      | 61,33      | 8,58 | 21,39 | —     | 61,54        | 8,72 | 21,54 | —     |
| VIб             | S                                                              | CH              | CH              | H               | H                                | 57       | 137—138                      | 57,01      | 8,32 | 20,21 | 15,31 | 56,87        | 8,06 | 19,91 | 15,16 |

Таблица 2

## 1-(Гетерил-4)пиразоло/3,4-d/пиримидин-4-оны

| Соединение | X                                                              | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                                | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % |      |       |       | Вычислено, % |      |       |       |
|------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------|----------|------------|------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|
|            |                                                                |                 |                 |                 |                                               |          |            | C          | H    | N     | S     | C            | H    | N     | S     |
| VIIa       | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                             | 65       | 257—258    | 58,31      | 6,97 | 22,50 | —     | 58,05        | 6,49 | 22,56 | —     |
| VIIб       | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | H                                             | 54       | 271—272    | 54,41      | 6,21 | 20,92 | 11,85 | 54,52        | 6,10 | 21,19 | 12,13 |
| VIIв       | NCH <sub>3</sub>                                               | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | H                                             | 51       | 269—270    | 59,47      | 7,89 | 26,40 | —     | 59,75        | 7,32 | 26,79 | —     |
| VIIг       | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | H                                             | 49       | 242—243    | 58,54      | 7,31 | 19,73 | —     | 68,37        | 7,12 | 19,94 | —     |
| VIIIa      | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                               | 46       | 195—196    | 59,72      | 6,77 | 22,21 | —     | 59,52        | 6,91 | 21,36 | —     |
| VIIIб      | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 58       | 145—146    | 66,95      | 6,36 | 17,48 | —     | 66,44        | 6,50 | 17,21 | —     |
| VIIIв      | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                               | 63       | 198—199    | 56,27      | 6,31 | 20,30 | 11,19 | 56,11        | 6,47 | 20,14 | 11,51 |
| VIIIг      | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 68       | 183—184    | 64,29      | 6,42 | 15,75 | 9,21  | 64,40        | 6,21 | 15,82 | 9,04  |

Таблица 3

## 1-(Гетерил-4)-4-аминопиразоло/3,4-d/пиримидины

| Соединение | X                                                              | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | Выход, % | Т. пл., °C | Найдено, % |      |       |       |       | Вычислено, % |      |       |       |       |
|------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|------------|------------|------|-------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|-------|
|            |                                                                |                 |                 |                 |          |            | C          | H    | N     | S     | Cl    | C            | H    | N     | S     | Cl    |
| IXa        | O                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 41       | 214—215    | 58,05      | 6,64 | 28,25 | —     | —     | 58,27        | 6,93 | 28,32 | —     | —     |
| IXб        | S                                                              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 55       | 195—196    | 54,62      | 6,73 | 26,85 | 12,32 | —     | 54,75        | 6,46 | 26,61 | 12,17 | —     |
| IXв*       | NCH <sub>3</sub>                                               | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 59       | 270—272    | 47,12      | 6,35 | 25,51 | —     | 21,64 | 46,84        | 6,60 | 25,23 | —     | 21,32 |
| IXг*       | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 62       | 281—283    | 56,42      | 6,37 | 19,61 | —     | 16,39 | 56,74        | 6,62 | 18,86 | —     | 16,78 |

\* В виде гидрохлоридов.

ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻ, ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՔԻԱՊԻՐԱՆԻ ԵՎ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ  
ԱՄԱՆՑՅԱԼ ՊԻՐԱԶՈԼՈ /3,4-d/ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Լ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳՅԱՆ և Ս. Հ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ

Իրականացված է առաջին գիրքում տետրաֆիդրոպիրանային, տետրաֆիդ-  
րոքիապիրանային և պիպերիդինային օղակ պարունակող պիրազոլ(3,4-d)պի-  
րիմիդինների սինթեզը:

SYNTHESIS OF PYRAZOLO/3,4-d/PYRIMIDINE DERIVATIVES OF  
TETRAHYDROPYRAN, TETRAHYDROTHIOPYRAN AND PIPERIDINE

R. S. VARTANIAN, A. L. GYULBUDAGHIAN and S. A. VARTANIAN

Synthesis of pyrazolo/3,4-d/pyrimidines containing in the first po-  
sition tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran or piperidine rings has been  
realized.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. С. Вартањян, С. А. Вартањян, Арм. хим. ж., 34, 728 (1981).
2. Р. С. Вартањян, Хим.-фарм. ж., 5, 540 (1983).
3. Р. С. Вартањян, Л. О. Аветян, С. А. Карамян, Р. А. Акопян, Арм. хим. ж., 37, 124 (1984).
4. H. Höhn, Z. Chem., 10 (10), 386 (1970).
5. J. R. Vishnu. H. Pandej, Arch. Pharm., 312 (8), 703 (1979).
6. E. A. Swinyard, W. Brown, L. S. Goodman, J. Pharmacol. Exp. Ther., 105, 313 (1952).

Армянский химический журнал, т. 38, № 5, стр. 318—321 (1985 г.)

УДК 547.781.4+547.784.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

XVII. ГАЛОИДИРОВАНИЕ 4(5)-(4-АЦЕТИЛАМИНОФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН и В. С. МИРЗОЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мянжояна  
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 30 XII 1982

Каталитическим гидрированием 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола получен 4(5)-(4-аминофенил)имидазол. Исследовано бромирование и хлорирование 4(5)-(4-ацетиламинофенил)имидазола.

Библ. осылок 5.

4(5)-(4-Аминофенил)имидазол и его производные могут явиться исходными продуктами для синтеза биологически активных соединений.

Ранее нами 4(5)-(4-аминофенил)имидазол (II) был получен восстановлением 4(5)-(4-нитрофенил)имидазола (I) двуххлористым оловом и было исследовано его нитрование [1].