

А. О. Гуренко¹, Б. М. Хутова¹, С. В. Ключко¹,
А. Н. Василенко¹, В. С. Броварец^{1*}

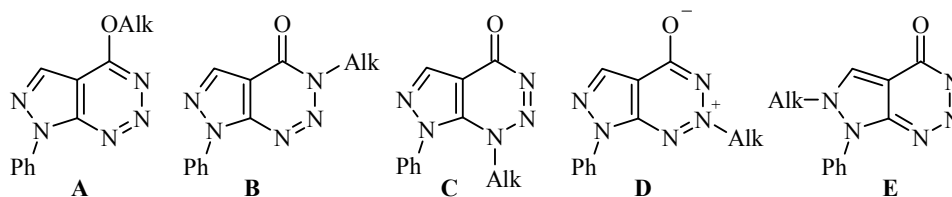
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*][1,2,3]ТРИАЗИНА

Исследованы взаимодействия 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она с алкилгалогенидами и формальдегидом, протекающие с сохранением пиразолотриазиновой структуры. Этиловый эфир 2-(4-оксо-7-фенил-4,7-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)уксусной кислоты, полученный взаимодействием 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, был использован для синтеза соответствующего гидразида с целью введения в боковую цепь бициклической системы фрагментов пиразола и 1,3,4-оксадиазола.

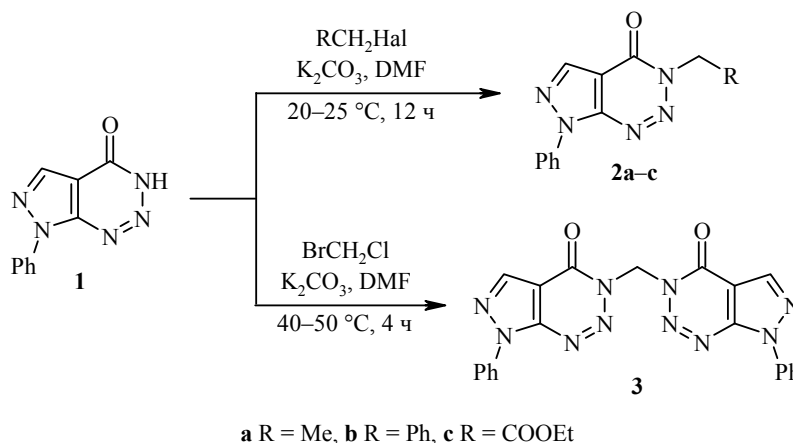
Ключевые слова: гидразид, 1,3,4-оксадиазол, пиразол, пиразолотриазин, алкилирование.

Азолааннелированные 1,2,3-триазины привлекают внимание в связи с их структурным сходством с пуриновыми основаниями. Поэтому они могут быть эффективными противовирусными и противоопухолевыми препаратами. Некоторые из азолааннелированных 1,2,3-триазинов уже применяются в качестве гербицидов, пестицидов и медицинских препаратов [1–5]. Среди пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазинов известны ингибиторы протопорфириноген-оксидазы [6], противосудорожные препараты [2], диуретики [7] и соединения, которые могут быть использованы для предупреждения или лечения ишемии и подагры [8]. Перспективными прекурсорами таких соединений являются 7-арил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-оны. Ранее было показано, что некоторые реакции этих соединений сопровождаются разрушением триазинового цикла, выделением молекулы азота и образованием производных пиразола [9–11]. Тем не менее также ценны их реакции с сохранением пиразолотриазиновой системы, которые до наших исследований не были изучены.

Настоящая работа посвящена алкилированию 3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онов. Известно, что алкилирование их аналогов, 3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазин-4-онов, даёт *N*-2-, *N*-3- и *O*-алкильные продукты или их смесь в зависимости от применяемых реагентов и условий проведения реакций [12–15]. Нами впервые изучено алкилирование 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она (**1**). При этом можно ожидать образования пяти продуктов **A–E**.



В действительности оказалось, что в мягких условиях (K_2CO_3 , ДМФА, 20–25 °С) соединение **1** региоселективно алкилируется по атому N-3 триазинового фрагмента с образованием 3-алкил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4-онов **2a–c** с выходами 70–91%. При взаимодействии пиразоло-триазина **1** с бромхлорметаном реакция не останавливается на стадии моноалкилирования, а завершается образованием 3,3'-метиленис(7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она) (**3**) с выходом 67%.

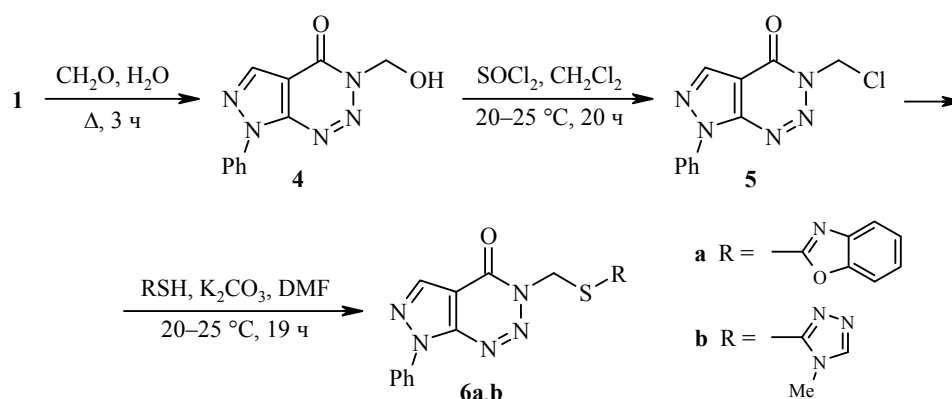


Состав и строение соединений **2a–c**, **3** подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1) и спектральными данными (табл. 2). Так, в ИК спектрах этих соединений присутствуют полосы поглощения группы C=O при 1708–1729 cm^{-1} , что не согласуется с участием атома кислорода в алкилировании (образование структуры **A**).

Однозначно исключить структуры **C** и **E** и сделать окончательный выбор в пользу структуры **B** удалось лишь с помощью комплексного анализа ЯМР одного из продуктов алкилирования соединения **1** – 3-бензил-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она (**2b**). Результаты отнесения сигналов 1H и ^{13}C представлены на рисунке, а полный перечень найденных корреляций – в табл. 3.

Кросс-пики в спектрах NOESY соединения **2b** (5.64↔7.37), а также в спектрах HMBC (5.64→152.9, 5.64→128.3, 8.62→107.6, 8.62→148.1) доказывают структуру этого соединения. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^{13}C соединения **2b** сигнал при 135.9 м. д. со временем уменьшается и появляется сигнал при 135.1 м. д., при этом в спектре ЯМР 1H интенсивность сигнала при 8.62 м. д., соответствующего протону Н-5, также уменьшается. Это можно объяснить обменом данного протона на дейтерий растворителя.

В отличие от соединения **1** [9–11], продукты **2a–c** и **3** устойчивы, не изменяются при длительном кипячении в спирте, диоксане, не реагируют с тионилхлоридом. Нами получены и другие продукты N-алкилирования пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она **1**, которые были использованы для синтеза новых производных пиразолотриазина. Так, при кипячении соединения **1** с избытком 37% водного раствора формальдегида с выходом 79% получен 3-гидроксиметил-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (**4**), который при взаимодействии с тионилхлоридом даёт хлорметильное производное **5**.



7-Фенил-3-хлорметил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (**5**) был использован нами для получения продуктов **6a,b** в результате нуклеофильного замещения атома хлора на гетероциклические тиолы. Превращение

Т а б л и ц а 1

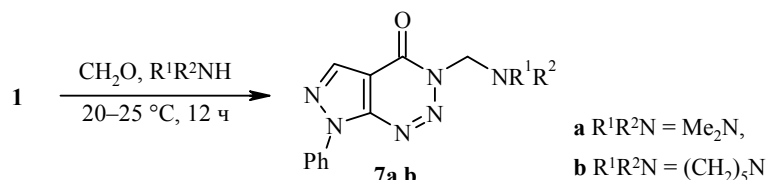
Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Т. пл.*, °C	Выход, %
		Вычислено, %					
		C	H	N	S		
2a	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O	59.55	4.76	28.85	–	93–94	85
		59.74	4.60	29.03			
2b	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	67.12	4.10	22.88	–	154–156	70
		67.32	4.32	23.09			
2c	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃	56.64	4.52	22.34	–	125–128	91
		56.18	4.38	23.40			
3	C ₂₁ H ₁₄ N ₁₀ O ₂	57.38	3.41	32.06	–	250–252	67
		57.53	3.22	31.95			
4	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₂	54.38	3.63	28.64	–	142–145	79
		54.32	3.73	28.79			
5**	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O	50.61	3.02	26.54	–	180–181	83
		50.49	3.08	26.76			
6a	C ₁₈ H ₁₂ N ₆ O ₂ S	57.18	2.91	22.00	8.58	142–144	86
		57.44	3.21	22.33	8.52		
6b	C ₁₄ H ₁₂ N ₈ OS	49.19	3.28	32.97	9.51	195–197	94
		49.40	3.55	32.92	9.42		
7a	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O	57.50	5.21	31.14	–	94–96	62
		57.77	5.22	31.09			
7b	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O	62.05	6.01	26.97	–	128–130	64
		61.92	5.85	27.08			
8	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₂	50.50	3.71	34.47	–	234–236	85
		50.53	3.89	34.37			
9	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₃	55.31	4.82	26.50	–	227–229	77
		55.58	4.66	26.69			
10	C ₁₇ H ₁₅ N ₇ O ₂	58.07	4.13	27.86	–	241–243	38
		58.45	4.33	28.07			
11	C ₁₃ H ₉ N ₇ O ₂ S	47.76	2.58	29.51	10.04	221–223	76
		47.70	2.77	29.95	9.80		
12	C ₁₅ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	50.53	3.75	27.25	8.84	120–121	52
		50.70	3.69	27.59	9.02		

* Растворители для перекристаллизации: петролейный эфир (фракция 70–100 °C, соединения **2a–c**), MeCN (соединения **3, 4, 7a,b**), CCl₄ (соединения **5, 12**), EtOAc (соединения **6a,b**), диоксан (соединения **8, 9, 10**).

** Найдено, %: Cl 13.77. Вычислено, %: Cl 13.55.

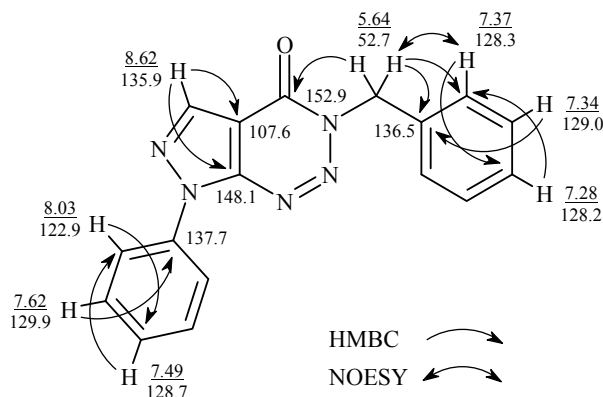
проводили при комнатной температуре в ДМФА в присутствии K_2CO_3 . Следует отметить, что заместить атом хлора на фрагменты N-нуклеофилов нам не удалось: согласно хромато-масс-спектрам реакционной смеси, происходит разрушение триазинового цикла и образуется сложная смесь продуктов, которые не удалось разделить. Поэтому для введения аминотетильных фрагментов мы провели взаимодействие пиразолотриазина **1** со вторичными аминами (диметиламином и пиперидином) в присутствии избытка 37% водного раствора формальдегида, получив 3-аминометил-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-оны **7a,b** с выходами 62–64%.



Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
2a	1.38 (3H, т, $J = 6.9$, NCH_2CH_3); 4.46 (2H, к, $J = 6.9$, NCH_2CH_3); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.65 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph); 8.10 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 8.62 (1H, с, H-5)
2b	5.64 (2H, с, CH_2); 7.24–8.06 (10H, м, H Ph); 8.62 (1H, с, H-5)
2c	1.22 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.22 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 5.35 (2H, с, NCH_2); 7.05 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.16 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 8.07 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 8.74 (1H, с, H-5)
3	7.04 (2H, с, CH_2); 7.54 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.65 (4H, т, $J = 7.2$, H Ph); 8.02 (4H, д, $J = 7.2$, H Ph); 8.71 (2H, с, H-5,5')
4	5.88 (2H, с, CH_2); 7.05 (1H, уш. с, OH); 7.55 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.67 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 8.03 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 8.64 (1H, с, H-5)
5	6.35 (2H, с, CH_2); 7.56 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.82 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 8.10 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 8.76 (1H, с, H-5)
6a	6.36 (2H, с, CH_2); 7.38–8.01 (9H, м, H Ar, H Ph); 8.71 (1H, с, H-5)
6b	3.63 (3H, с, NCH_3); 5.91 (2H, с, CH_2); 7.54 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.66 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 8.01 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 8.68 (1H, с) и 8.72 (1H, с, H-5, H-5 триазол)
7a	2.36 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 5.31 (2H, с, CH_2); 7.53 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.66 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 8.06 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 8.66 (1H, с, H-5)
7b	1.31–2.63 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$ пиперидин); 5.33 (2H, с, NCH_2); 7.53 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.66 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 8.09 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 8.66 (1H, с, H-5)
8	4.33 (2H, уш. с, NH_2); 5.06 (2H, с, CH_2); 7.53 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.65 (2H, т, $J = 7.2$, H Ph); 8.04 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 8.67 (1H, с, H-5); 9.41 (1H, уш. с, NH)
9	1.76 (3H, с, CH_3); 1.95 (3H, с, CH_3); 2.87 (1H, д, $J = 18.1$) и 2.98 (1H, д, $J = 18.1$, 4- CH_2 пиразолин); 5.45 (2H, с, NCH_2); 6.57 (1H, с, OH); 7.54 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.67 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 8.08 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 8.70 (1H, с, H-5)
10	2.28 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 6.04 (2H, с, CH_2); 6.35 (1H, с, H-4 пиразол); 7.56 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.69 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 8.09 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 8.75 (1H, с, H-5)
11	5.80 (2H, с, CH_2); 7.55 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.65 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 8.03 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 8.72 (1H, с, H-5); 14.48 (1H, уш. с, SH)
12	1.38 (3H, т, $J = 7.6$, SCH_2CH_3); 3.24 (2H, к, $J = 7.6$, SCH_2CH_3); 5.94 (2H, с, NCH_2); 7.56 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.67 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph); 8.05 (2H, д, $J = 7.3$, H Ph); 8.72 (1H, с, H-5)



Основные корреляции и отнесения сигналов (м. д.)
в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **2b**

Т а б л и ц а 3

Корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HSQC, HMBC соединения **2b***

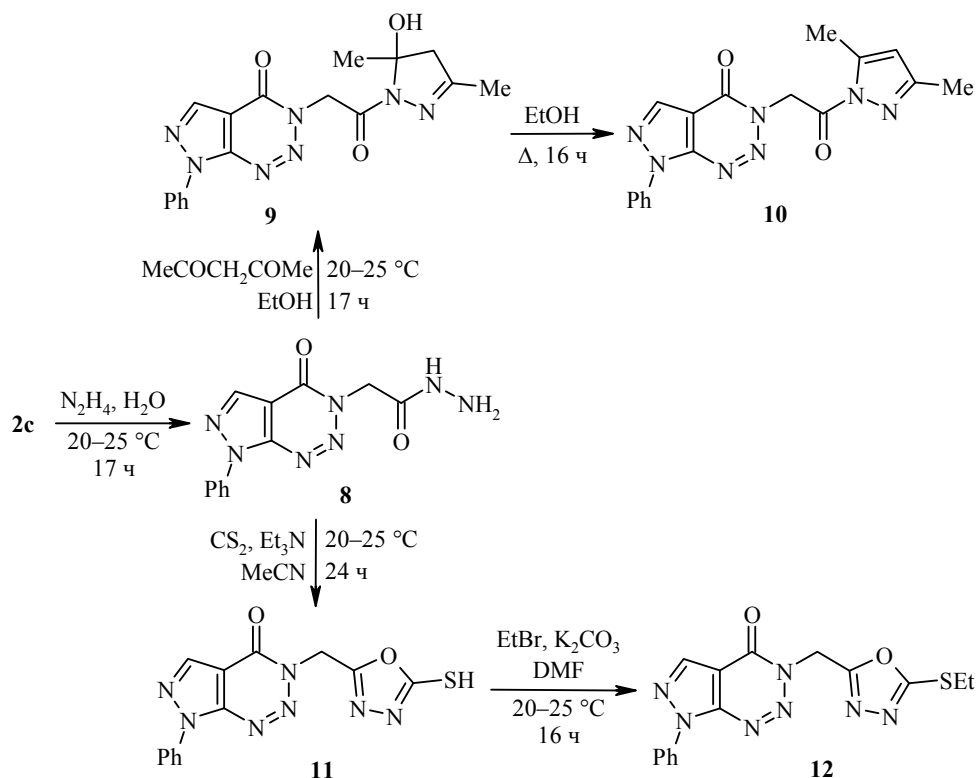
Сигналы ^1H , δ , м. д.	Сигналы ^1H , δ , м. д.		Сигналы ^{13}C , δ , м. д.	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
5.64	7.37	7.37	52.7	152.9; 136.5; 128.3
7.28	7.34	7.34	128.2	128.3
7.34	7.37; 7.28	7.37; 7.28	129.0	136.5; 129.0
7.37	7.34; 5.64	7.34; 5.64	128.3	128.3; 128.2
7.49	7.62	7.62	128.7	122.9
7.62	8.03; 7.49	8.03; 7.49	129.9	137.7; 129.9
8.03	7.62	7.62	122.9	128.7; 122.9
8.62	–	–	135.9	148.1; 107.6

* Отнесения сигналов см. на рисунке.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4–7** присутствуют сигналы метиленовых протонов в диапазоне 5.31–6.36 м. д., а также синглетные сигналы протона Н-5 в области 8.64–8.76 м. д.

Особый интерес среди *N*-алкилированных производных пиразолотриазина представляет этиловый эфир 2-(4-оксо-7-фенил-4,7-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)уксусной кислоты (**2c**), так как наличие сложноэфирной группы позволяет модифицировать структуру этого соединения.

Пиразолотриазин **2c** легко взаимодействует с гидразингидратом с образованием 2-(4-оксо-7-фенил-4,7-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)-ацетогидразида (**8**) с выходом 85%. Последний с ацетилацетоном образует сначала соединение **9** с пиразолиновым фрагментом, которое при нагревании отщепляет молекулу воды и превращается в производное пиразола **10**. Гидразид **8** в реакции с сероуглеродом был использован нами для получения пиразолотриазина **11**, содержащего у атома N-3 (5-сульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метильный фрагмент. О циклизации соединения **8** свидетельствует исчезновение в ИК спектрах полос поглощения группы NHNH_2 при 3323 и 3170 cm^{-1} , в спектре соединения **11** при этом появляется слабая полоса поглощения валентных колебаний группы SH при 2738 cm^{-1} . Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **9–11** отсутствуют сигналы протонов фрагмента NHNH_2 при 4.33 и 9.41 м. д., характерные для гидразида **8**, но появляются



сигналы протонов двух метильных групп (соединения **9**, **10**) и сигнал протона группы SH в виде широкого синглета при 14.48 м. д. (соединение **11**). В спектрах ЯМР ^1H продукта **9** имеются два несимметричных дублетных сигнала (AB-система) протонов метиленовой группы 4- CH_2 дигидропиразольного цикла (табл. 2), суммарная интенсивность которых соответствует двум протонам. Сигнал при 6.57 м. д., соответствующий протону гидроксильной группы, исчезает при добавлении D_2O . Сигналы групп 4- CH_2 и OH дигидропиразольного цикла исчезают при превращении соединения **9** в пиразол **10**, при этом появляется синглетный сигнал при 6.35 м. д., соответствующий протону Н-4 пиразольного кольца. Алкилирование оксадиазола **11** этилбромидом проводили в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при 20–25 °С и получили 7-фенил-3-[(5-этилсульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (**12**) с выходом 52%. Спектр ЯМР ^1H соединения **12**, приведённый в табл. 2, подтверждает его структуру.

Таким образом, мы исследовали реакции 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она с алкилирующими агентами, формальдегидом, а также формальдегидом в присутствии вторичных аминов, протекающие с сохранением бициклической структуры. Модификация полученных соединений привела к потенциальным биологически активным веществам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на хроматографе Agilent 1100 Series, оснащённым диодной матрицей с мас-

селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Параметры хромато-масс-спектрометрического анализа: колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм; растворители А) MeCN–H₂O, 95:5, 0.1% CF₃COOH, Б) 0.1% водная CF₃COOH; поток элюента 3 мл/мин; объём впрыскивания 1 мкл; УФ детекторы 215, 254, 285 нм; ХИ при атмосферном давлении. Элементный анализ проведён в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, серы и хлора – титриметрическим методом Шёнигера [16]. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе CHCl₃–MeOH, 50:1.

Исходный 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (1) получен по методу [10]. 1,3-Бензоксазол-2-тиол синтезирован по методике [17], 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол – коммерческий реагент (Aldrich).

Алкилирование 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она (1) алкилгалогенидами (общая методика). Смесь 1.28 г (6 ммоль) соединения 1, 2.49 г (18 ммоль) K₂CO₃ и 24 ммоль EtI, PhCH₂Cl или ClCH₂COOEt в 10 мл ДМФА перемешивают при 20–25 °С в течение 12 ч. Смесь выливают на лёд, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 20 мл H₂O, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией. Получают соединения 2*a*–*c*.

7-Фенил-3-этил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (2*a*). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3113, 2976, 1708 (C=O), 1599, 1549, 1502, 1458, 1422, 1308, 1000. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 44.8 (CH₂); 107.2 (C-4 пиразол); 122.4; 128.4; 129.6; 135.5; 137.5; 148.0; 152.5. Масс-спектр, *m/z*: 242 [M+H]⁺.

3-Бензил-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (2*b*). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3136, 2965, 1712 (C=O), 1550, 1458, 1423, 1047. Масс-спектр, *m/z*: 304 [M+H]⁺.

Этиловый эфир 2-(4-оксо-7-фенил-4,7-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)уксусной кислоты (2*c*). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3119, 3003, 1715 (2C=O, широкая полоса с плечом), 1549, 1501, 1423, 1376, 1237, 1066. Масс-спектр, *m/z*: 300 [M+H]⁺.

3,3'-Метиленис(7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он) (3). Смесь 1.07 г (5 ммоль) соединения 1 и 1.52 г (11 ммоль) K₂CO₃ в 10 мл ДМФА перемешивают при 20–25 °С в течение 10 мин до образования раствора, добавляют по каплям 0.65 г (5 ммоль) BrCH₂Cl. Смесь перемешивают при 40–50 °С в течение 4 ч, охлаждают до 20–25 °С, выливают на лёд, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 30 мл H₂O, сушат на воздухе и очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3120, 1729 (2C=O, широкая полоса с плечом), 1552, 1499, 1425, 1238, 1169. Масс-спектр, *m/z*: 439 [M+H]⁺.

3-Гидроксиметил-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (4). Смесь 1.07 г (5 ммоль) соединения 1, 10 мл (137 ммоль) 37% водного раствора формальдегида и 20 мл H₂O кипятят в течение 3 ч, охлаждают до 20–25 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе и очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432 (ОН, широкая полоса), 3108, 2970, 1694 (2C=O, широкая полоса), 1548, 1495, 1426, 1080. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 72.0 (CH₂); 107.4 (C-4 пиразол); 122.7; 128.5; 129.7; 135.8; 137.4; 147.9; 152.6. Масс-спектр, *m/z*: 244 [M+H]⁺.

7-Фенил-3-хлорметил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (5). К суспензии 2.43 г (10 ммоль) соединения 4 в 30 мл CH₂Cl₂ добавляют 10 мл SOCl₂, смесь перемешивают в течение 20 ч при 20–25 °С, образовавшийся раствор упаривают досуха, остаток кристаллизуют из петролейного эфира (фракция 70–100 °С). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3101, 3063, 1717 (C=O), 1549, 1494, 1425, 1250, 1059.

Взаимодействие 7-фенил-3-хлорметил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она (5) с тиолами (общая методика). Смесь 3.92 г (15 ммоль) соединения 5, 2.76 г (20 ммоль) K₂CO₃ и 3.02 г (20 ммоль) 1,3-бензоксазол-2-тиола или 2.30 г

(20 ммоль) 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола в 5 мл ДМФА перемешивают при 20–25 °С в течение 19 ч. Смесь выливают на лёд, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл H₂O, высушивают на воздухе и очищают перекристаллизацией. Получают соединения **6a,b**.

3-[(1,3-Бензоксазол-2-илсульфанил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (6a). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3099, 3031, 1717 (C=O), 1548, 1501, 1451, 1424, 1134, 1060. Масс-спектр, m/z : 377 [M+H]⁺.

3-[(4-Метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]метил}-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (6b). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3120, 3012, 1703 (C=O), 1502, 1427, 1241, 1001. Масс-спектр, m/z : 341 [M+H]⁺.

Взаимодействие 7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-она (1) с формальдегидом в присутствии вторичных аминов (общая методика). К смеси 2.13 г (10 ммоль) соединения **1** и 10 ммоль пиперидина или 33% водного раствора Me₂NH в 15 мл H₂O при 20–25 °С добавляют по каплям 15 мл 37% водного раствора формальдегида, смесь перемешивают в течение 12 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе и очищают перекристаллизацией. Получают соединения **7a,b**.

3-[(Диметиламино)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (7a). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3103, 2946, 2835, 2791, 1709 (C=O, широкая полоса с плечом), 1551, 1503, 1436, 1189, 1054.

3-(Пиперидин-1-илметил)-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (7b). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3099, 3001, 2878, 2800, 1705 (C=O, широкая полоса с плечом), 1545, 1501, 1415, 1148, 1030.

2-(4-Оксо-7-фенил-4,7-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-3-ил)ацетогидразид (8). Смесь 2.01 г (6.7 ммоль) соединения **2c** и 4.00 г (80 ммоль) гидразингидрата в 16 мл H₂O перемешивают при 20–25 °С в течение 17 ч, осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе и очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3323, 3170 (NH, NH₂), 3113, 2998, 1715 (C=O, широкая полоса с плечом), 1599, 1551, 1500, 1255, 1096. Масс-спектр, m/z : 286 [M+H]⁺.

3-[2-(5-Гидрокси-3,5-диметил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (9). Смесь 0.40 г (1.4 ммоль) гидразида **8** и 0.39 г (3.9 ммоль) ацетилацетона в 5 мл EtOH выдерживают при 20–25 °С в течение 17 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3446 (OH, широкая полоса), 3112, 2923, 1710 (C=O), 1668 (C=O), 1596, 1548, 1501, 1461, 1378, 1301, 1274, 1119, 1074. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 16.0 (CH₃); 25.8 (CH₃); 51.8 (CH₂); 52.1 (CH₂); 90.8 (C–OH); 107.0; 122.7; 128.6; 129.7; 135.7; 137.4; 147.9; 152.7; 156.6; 163.0. Масс-спектр, m/z : 386 [M–1]⁻.

3-[2-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (10). Раствор 0.29 г (1 ммоль) соединения **9** в 5 мл EtOH кипятят в течение 16 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3111, 2970, 1709, (2C=O, широкая полоса с плечом), 1591, 1550, 1502, 1424, 1322, 1063. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.6 (CH₃); 13.7 (CH₃); 52.4 (CH₂); 107.0; 112.1; 122.9; 128.7; 129.7; 135.8; 137.3; 144.1; 147.8; 152.7; 153.3; 166.6. Масс-спектр, m/z : 350 [M+H]⁺.

3-[(5-Сульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-7-фенил-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (11). Смесь 0.86 г (3 ммоль) гидразида **8**, 0.53 г (7 ммоль) CS₂ и 1.21 г (12 ммоль) Et₃N в 10 мл абс. MeCN перемешивают при 20–25 °С в течение 24 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают смесью 10 мл H₂O и 1 мл AcOH, осадок отфильтровывают и получают соединение **11** в аналитически чистом виде. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3115, 2944, 2738 (S–H), 1694 (C=O), 1547, 1492, 1428, 1259, 1168, 1049. Масс-спектр, m/z : 328 [M+H]⁺.

7-Фенил-3-[(5-этилсульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-3,7-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-он (12). Смесь 0.49 г (1.5 ммоль) соединения **11**,

0.83 г (6.0 ммоль) K₂CO₃ и 0.44 г (4.0 ммоль) EtBr в 5 мл абс. ДМФА перемешивают при 20–25 °С в течение 16 ч. Смесь выливают на лёд, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток очищают перекристаллизацией. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3092, 2898, 1710 (C=O), 1535, 1502, 1413, 1240, 1152, 1038. Масс-спектр, m/z: 356 [M+H]⁺.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. W. Schneller, R. D. Thompson, J. G. Cory, R. A. Olsson, E. De Clercq, I. K. Kim, P. K. Chiang, *J. Med. Chem.*, **27**, 924 (1984).
2. J. L. Kelley, D. C. Wilson, V. L. Styles, F. E. Soroko, B. R. Cooper, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1417 (1995).
3. S. Krawczyk, M. T. Migawa, J. C. Drach, L. B. Townsend, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **19**, 39 (2000).
4. G. Caliendo, F. Fiorino, E. Perissutti, B. Severino, S. Gessi, E. Cattabriga, P. A. Borea, V. Santagada, *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 873 (2001).
5. M. C. Long, W. B. Parker, *Biochem. Pharm.*, **71**, 1671 (2006).
6. H. B. Li, Y. Q. Zhu, X. W. Song, F. Z. Hu, B. Liu, Y. H. Li, Z. X. Niu, P. Liu, Z. H. Wang, H. B. Song, X. M. Zou, H. Z. Yang, *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 9535 (2008).
7. J. D. Riechen, P. S. Therwil, US Pat. Appl. 2925418.
8. M. R. Attwood, P. H. Crackett, G. Lawton, US Pat. Appl. 4920119.
9. N. P. Peet, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 193 (1986).
10. Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, А. Н. Василенко, А. Г. Баля, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец, *XTC*, 1344 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1251 (2012).]
11. Б. М. Хутова, С. В. Ключко, А. О. Гуренко, А. Н. Василенко, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец, *XTC*, 987 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 922 (2013).]
12. G. Caliendo, F. Fiorino, P. Grieco, E. Perissutti, V. Santagada, R. Meli, G. M. Raso, A. Zanesco, G. De Nucci, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 1043 (1999).
13. F. Fiorino, B. Severino, F. De Angelis, E. Perissutti, F. Frecentese, P. Massarelli, G. Bruni, E. Collavoli, V. Santagada, G. Caliendo, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **341**, 20 (2008).
14. A. McKillop, R. J. Kobylecki, *J. Org. Chem.*, **39**, 2710 (1974).
15. G. Wagner, H. Gentsch, *Arch. Pharm.*, **301**, 923 (1968).
16. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва, 1975.
17. W.-B. Chen, G.-Y. Jin, *Heteroat. Chem.*, **12**, 151 (2001).

¹ *Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*

Поступило 27.01.2014