

# СИНТЕЗ 1-АМИНОАЛКИЛ-5,6-ДИАРИЛ-2-ОКСОПИРРОЛО[3,4-*c*]ПИРАЗОЛОВ

© 2024 г. Н. Н. Касимова<sup>1,\*</sup>, В. Л. Гейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Пермь, 614990 Россия

\*e-mail: pufmail135@gmail.com

Поступило в редакцию 18 июля 2024 г.

После доработки 18 августа 2024 г.

Принято к печати 20 августа 2024 г.

Реакция замещенных 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в кипящей ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолов. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>13</sup>C и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

**Ключевые слова:** 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолы

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050064, **EDN:** FKFQEC

## ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические системы пиррола и пиразола представляют постоянный интерес в качестве перспективных объектов фармакологических исследований. Различные соединения, содержащие ядро пирроло[2,3-*d*]пиримидина, демонстрируют антидепрессивную активность [1] или рассматриваются в качестве перспективных агентов для терапии онкологических заболеваний [2–4]. Соединения на основе пиразоло[3,4-*d*]пиримидина проявляют антимикробное действие [5] и сродство к аденозиновым рецепторам [6], позволяющее предполагать наличие у них антиаритмических свойств. Биологическая активность этих молекул обусловлена ингибированием либо активацией соответствующих белков. В частности поэтому синтез производных пиррола, в том числе и с разнообразными алкильными заместителями [7], – одно из обширных направлений современной медицинской химии. Среди представителей класса пирроло[3,4-*c*]пиразолов обнаружены ингибиторы киназ [8], которые могут служить объектами для испытаний противораковой активности. Имеются данные о том,

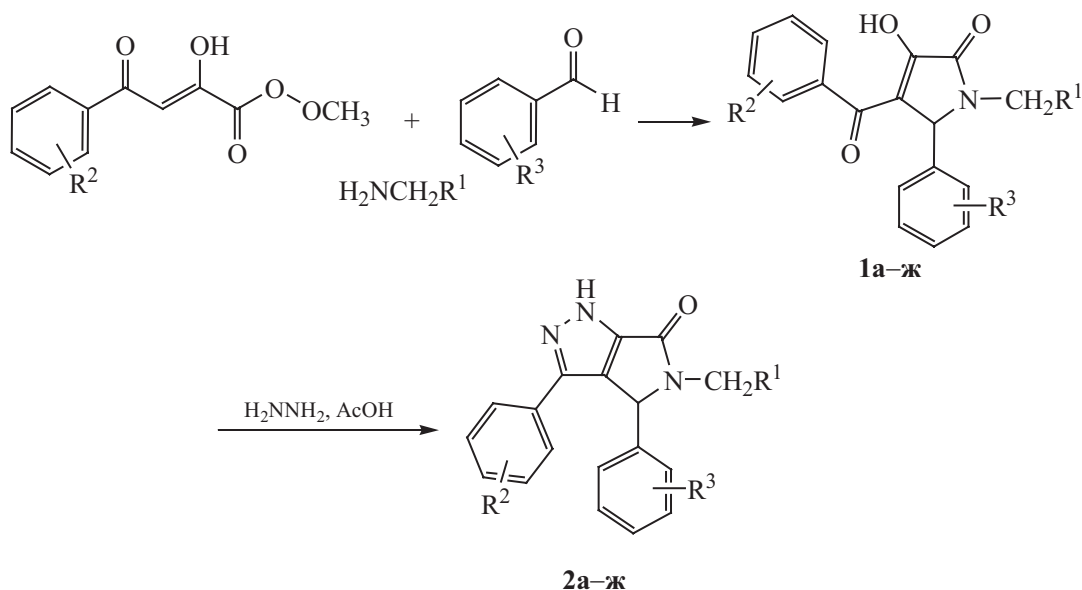
что пирроло[3,4-*c*]пиразолы обладают выраженным анальгетическим действием [9].

Учитывая сказанное выше, поиск новых лекарственных веществ среди 1-алкилзамещенных пирроло[3,4-*c*]пиразолов имеет смысл продолжать в направлении синтеза производных с различной структурой аминоалкильного фрагмента в положении 1. Распространенный метод синтеза этих соединений – взаимодействие пиррол-2,3-дионов с гидразином [10]. Описаны также другие способы, в частности пример получения взаимодействием 5-аминопиразолов с изоцианатами [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений для синтеза новых производных пирроло[3,4-*c*]пиразолов известной трехкомпонентной реакцией [10] получены 5-арил-4-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1a–ж**, содержащие в положении 1 2-аминопропильный, 3-диметиламинопропильный или 3-дибутиламинопропильный остаток (схема 1). Реакция протекает при кратковременном нагревании в 1,4-диоксане или 96%-ном этаноле. Соединения **1a–e** получали в форме соответствующих гидрохлоридов.

Схема 1.



$R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br}$ ,  $R^3 = 4\text{-Cl}$  (**а**);  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**б**);  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Cl}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**в**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**г**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = 4\text{-}i\text{C}_4\text{H}_9$  (**д**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**е**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ ,  $R^2 = 4\text{-OCH}_3$ ,  $R^3 = 2\text{-Cl}$  (**ж**).

Соединения **1a–ж** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и кислотах, и дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III). Гидрохлориды **1a–е** растворимы в воде.

Строение соединений **1a–ж** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ранее 1-(2-аминопропил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны были успешно введены нами в реакцию с гидразингидратом как в форме гидрохлоридов, так и в форме оснований [10]. В то же время для 1-(2-аминоэтил)производных в форме оснований реакция с нуклеофильными реагентами по атому углерода карбонильной группы в положении 3 затруднена, взаимодействие протекает преимущественно в виде гидрохлоридов [12].

Вновь синтезированные гидрохлориды 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1a–е** вводили во взаимодействие с гидразингидратом при кипя-

чении в ледяной уксусной кислоте в течение 1.5 ч. Во всех случаях с выходами 50–92% образуются пирроло[3,4-с]пиразолы **2a–е**, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и воде. Однако целевой продукт **2ж** был выделен лишь после 3-часового кипячения в том же растворителе с выходом 8% в форме ацетата.

Строение соединений **2a–ж** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамного карбонила при 1635–1704  $\text{cm}^{-1}$ , протонированной первичной (2892–2980  $\text{cm}^{-1}$ , **2a–в**) или третичной (3107–3260  $\text{cm}^{-1}$ , **2г–ж**) аминогруппы боковой цепи, а также вторичной аминогруппы пиразольного цикла при 3385–3405  $\text{cm}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имеется удвоенный набор сигналов протонов бокового аминокильного фрагмента в области 0.77–3.81 м. д. и метинового протона в положении 4 при 6.02–6.21 м. д., что объясняется присутствием в молекуле 2 хиральных центров; аналогичная картина наблюдалась ранее [10].

Присутствуют также группа сигналов ароматических протонов в области 6.81–8.13 м. д., уширенный синглет протонов первичной (8.79–9.18 м. д., **2а–в**) и третичной (9.30–10.81 м. д., **2г–ж**) протонированных аминогрупп боковой цепи, а также синглет протона вторичной аминогруппы пиразольного цикла (**2д–ж**) при 13.83–14.29 м. д. Последний в спектрах остальных соединений отсутствует вследствие обменных процессов. По этой же причине отсутствуют и сигналы протонов енольных гидроксильных групп в спектрах всех исходных соединений **1а–ж** [10].

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **2а–в** наблюдаются характерные сигналы амидного углерода при 161.07–163.80 м. д., азометинового углерода при 148.41–148.72 м. д. и третичного углерода в положении 4 гетероцикла при 44.42–46.08 м. д. Для соединений **1а–д** и **2а–г** получены масс-спектры высокого разрешения. Во всех спектрах присутствуют пики молекулярного иона, подтверждающие указанную структуру. Состав остальных соединений подтвержден данными элементного анализа.

Соединения, полученные нами реакцией новых 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразином, планируется использовать для скрининга противовоспалительной, анальгетической и других видов нейротропной активности.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, реакцией замещенных 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в кипящей ледяной уксусной кислоте получены 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолы. Данная работа продолжает исследования в области комбинаторной химии биологически активных соединений ряда 2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu в таблетках KBr (соединения **1а–д** и **2а–г**) и SPECORD-85 в виде суспензии в вазелиновом масле (соединения **1ж** и **2е, ж**). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Bruker Avance IIIHD (рабочая частота – 400 МГц, внутренний стандарт – ТМС, соединения **1а–е** и **2а–е**) и Bruker DRX-500 (рабочая частота – 500 МГц, внутренний стандарт – ГМДС, соединения **1ж** и **2ж**). Спектры

ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений снимали на Фурье-спектрометре Bruker Avance IIIHD [100 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , внутренний стандарт – ТМС]. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker maXis в режиме электроспрей-ионизации. Элементный анализ выполняли на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе BUCHI M-565.

### Общая методика синтеза соединений **1а–в**.

К раствору 0.02 моль 1,2-диаминопропана и 0.02 моль ароматического альдегида в 30 мл 1,4-диоксана при 40°C добавляли раствор 0.02 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты в 50 мл 1,4-диоксана и оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 96%-ного этанола и сушили на воздухе. Далее 0.01 моль полученного вещества растворяли на кипящей водяной бане в 40 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, затем упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она (1а).** Выход 50%, т. пл. 215–217°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1684 ( $\text{CON}$ ), 2917 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3435 ( $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.21 уш. с и 8.35 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.64 м (4H, Ar), 7.40 м (4H, Ar), 5.59 с и 5.57 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.76 м и 3.60 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.49 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.94 м и 2.75 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.15 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 45.39, 45.99, 60.47, 60.88, 128.52, 129.67, 129.80, 130.57, 131.80, 132.87, 137.39, 166.49, 187.58. Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 449.0262, 450.0292, 451.0233 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ : 449.0262).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-она (1б).** Выход 46%, т. пл. 224–226°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1632 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1698 ( $\text{CON}$ ), 2938 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3407 ( $\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.12 уш. с и 8.25 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.65 м (4H, Ar), 7.44 м (2H, Ar), 7.15 м (2H, Ar), 5.58 с и 5.57 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.75 м и 3.59 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.46 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.93 м и 2.72 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.15 д и 1.13 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 433.0557, 434.0791 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 433.0558).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-3-гидрокси-5-(4-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-она (1в).** Выход 65%, т. пл. 228–230°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1634 (C=O), 1684 (CON), 2935 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3406 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.23 уш. с и 8.10 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.71 м (2H, Ar), 7.51 м (2H, Ar), 7.45 м (2H, Ar), 7.16 м (2H, Ar), 5.59 с и 5.58 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.75 м и 3.59 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.46 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.94 м и 2.73 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) 1.15 д и 1.13 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 389.1065, 390.1098, 391.1042 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ : 389.1063).

**Общая методика синтеза соединений 1г–е.** К раствору 0.02 моль  $\text{N,N}$ -диметил-1,3-пропандиамина и 0.02 моль ароматического альдегида в 30 мл 1,4-диоксана при 40°C добавляли раствор 0.02 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты в 50 мл 1,4-диоксана. Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 96%-ного этанола. Далее 0.01 моль полученного вещества растворяли на кипящей водяной бане в 40 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 4-бензоил-3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-она (1г).** Выход 81%, т. пл. 203–205°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1631 (C=O), 1689 (CON), 3117 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 3411 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 10.93 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 7.71 м (2H, Ar), 7.55 т (1H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.44 м (4H, Ar), 7.15 т (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 5.63 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.63 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.97 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 2.76 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.68 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.90 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 383.1765, 384.1801 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_3$ : 383.1765).

**Гидрохлорид 4-бензоил-5-(4-трет-бутилфенил)-3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-3-пирролин-2-она (1д).** Выход 92%, т. пл. 255–257°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 (C=O), 1695 (CON), 3012 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 3418 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 10.70 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 7.72 м (2H, Ar), 7.56 т (1H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.46 т (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.37 д (2H, Ar,  $J$  8.4 Гц), 7.31 д (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 5.56 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.60 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.95 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ),

2.78 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.66 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.83 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1.24 с (9H, 4- $\text{C}_4\text{H}_9$ - $t$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 22.57, 31.03, 34.18, 37.60, 53.92, 60.45, 125.47, 127.49, 128.10, 128.68, 132.46, 133.01, 150.74, 165.39, 188.88. Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 421.2483, 422.2516 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ : 421.2486).

**Гидрохлорид 3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-4-(4-нитробензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-она (1е).** Выход 52%, т. пл. 197–199°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.87 д (2H, Ar), 8.38 д (2H, Ar), 7.51 м (5H, Ar), 5.65 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.67 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.40 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.07 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 2.79 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.90 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Найдено, %: C 59.20, 59.28; H 5.40, 5.44; N 9.40, 9.48.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 59.26; H 5.43; N 9.42.

**3-Гидрокси-1-(3-дибутиламинопропил)-4-(4-метоксибензоил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (1ж).** К раствору 0.01 моль (1.13 мл) 2-хлорбензальдегида и 0.01 моль (2.36 г) метилового эфира 4-метоксибензоилпировиноградной кислоты в 10 мл 96%-ного этанола при 40°C добавляли 0.01 моль (2.24 мл)  $\text{N,N}$ -дибутил-1,3-пропандиамина. Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Выход 41%, т. пл. 200–202°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609 (C=O), 1688 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 7.85 д (2H, Ar), 7.42 м (4H, Ar), 6.91 д (2H, Ar,  $J$  7.6 Гц), 5.82 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.92 с (3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.72 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.25 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.08 м [6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ], 1.63 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1.39 м (4H,  $\text{CH}_2^\text{Bu}$ ), 1.32 м (4H,  $\text{CH}_2^\text{Bu}$ ), 0.94 т (6H,  $\text{CH}_3^\text{Bu}$ ,  $J$  6.6 Гц). Найдено, %: C 67.89, 67.93; H 7.28, 7.30; N 5.46, 5.50.  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.88; H 7.27; N 5.46.

**Общая методика синтеза соединений 2а–е.** Смесь 0.005 моль соединения 1а–е и 0.0055 моль 98%-ного гидразингидрата кипятили в 5 мл ледяной уксусной кислоты в течение 1.5 ч. Реакционную смесь после охлаждения упаривали, остаток обрабатывали смесью  $\text{EtOH-Et}_2\text{O}$  (1:1), затем перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-5-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-с]-пиразола (2а).** Выход 50%, т. пл. 236–240°C (этанол–этоксиэтан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1691 (CON), 2980 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3404 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],

$\delta$ , м. д.: 8.98 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.52–7.37 м (8H, Ar), 6.13 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м и 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.47 м и 3.39 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.96 м и 2.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 м (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 16.74, 44.44, 46.08, 59.09, 128.15, 129.59, 130.47, 132.27, 148.41, 162.23. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 445.0425, 446.0454, 447.0403 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>4</sub>O: 445.0425).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-5-(4-бром-фенил)-6-(4-фторфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2б).** Выход 54 %, т. пл. 226–230°C (этанол–этоксизтан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 1691 (CON), 2892 (N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3405 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 9.18 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.49 м (4H, Ar), 7.40 м (2H, Ar), 7.17 м (2H, Ar), 6.12 с и 6.11 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м и 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.47 м и 3.38 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.97 м и 2.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 д и 1.16 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  6.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 16.74, 44.42, 46.08, 59.12, 116.42, 128.14, 130.71, 132.24, 148.72, 161.36, 162.21, 163.79. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 429.0722, 431.0704 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>4</sub>O: 429.0721).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-6-(4-фторфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2в).** Выход 92%, т. пл. 275–278°C (этанол–этоксизтан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 1704 (CON), 2964 (N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3395 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 8.79 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.53 м (2H, Ar), 7.40 м (4H, Ar), 7.17 м (2H, Ar), 6.12 с и 6.11 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м, 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.48 м и 3.39 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.98 м и 2.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 д и 1.16 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  6.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ <sub>C</sub>, м. д.: 16.72, 44.42, 45.97, 59.26, 116.34, 127.88, 129.34, 130.85, 148.42, 161.07, 162.26, 163.80. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 385.1226, 386.1263, 387.1209 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>4</sub>O: 385.1226).

**Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-5-фенил-6-(4-фторфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2г).** Выход 80%, т. пл. 275–278°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 1698 (CON), 3107 (N<sup>+</sup>H), 3385 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60°C),  $\delta$ , м. д.: 10.81 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.31 м (3H, Ar), 7.18 т (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 7.51 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.41 м (2H, Ar), 6.08 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.71 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.87 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.03 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.73 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.00 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.94 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>). Масс-спектр (HRMS-

ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 379.1929, 380.1964 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O: 379.1929).

**Гидрохлорид 6-(4-трет-бутилфенил)-1-(3-диметиламинопропил)-5-фенил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2д).** Выход 75%, т. пл. 274–275°C (этанол–этоксизтан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 14.04 с (1H, N<sup>1</sup>H), 10.75 с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.29 м (5H, Ar), 7.49 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.39 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 6.02 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.98 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.67 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.92 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.84 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.24 с (9H, 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-*t*). Найдено, %: C 68.93, 68.91; H 7.38, 7.32; N 12.40, 12.36. C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 68.93; H 7.34; N 12.37.

**Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-5-(4-нитрофенил)-6-фенил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2е).** Выход 52%, т. пл. 197–199°C (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 1635 (CON), 3260 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 14.29 с (1H, N<sup>1</sup>H), 10.65 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 8.13 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.34 м (5H, Ar), 7.71 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 6.12 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.70 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.81 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.99 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.69 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.95 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.87 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>). Найдено, %: C 59.81, 59.75; H 5.45, 5.48; N 15.88, 15.89. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 59.79; H 5.47; N 15.85.

**Ацетат 1-(3-дибутиламинопропил)-5-(4-метоксифенил)-6-(2-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2ж).** Смесь 0.002 моль (0.99 г) 3-гидрокси-1-(3-дибутиламинопропил)-4-(4-метоксифенил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-она **1ж** и 0.0022 моль (0.1 мл) 98%-ного гидразингидрата в 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 3 ч. Реакционную смесь после охлаждения упаривали, затирали с гексаном и перекристаллизовывали. Выход 0.4 г (8%), т. пл. 143–145°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>–1</sup>: 1695 (CON), 3125 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 13.83 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H), 9.30 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.90 м (1H, Ar), 7.51 д (1H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.30 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 7.19 т (1H, Ar,  $J$  7.5 Гц), 6.81 м (3H, Ar), 6.21 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.67 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>O), 3.54 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.65 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.21 м [6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 1.85 с (3H, H<sub>3</sub>CCOO<sup>–</sup>), 1.61 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.41 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.17 м (8H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub><sup>Bu</sup> + C<sup>3</sup>H<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 0.77 т (6H, CH<sub>3</sub><sup>Bu</sup>,  $J$  6.6 Гц). Найдено, %: C 65.48, 65.39; H 7.21, 7.25; N 9.90, 9.82. C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.42; H 7.26; N 9.84.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Касимова Наталья Нурисламовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6348-7333>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Du Y., Gao F., Sun H., Wu C., Zhu G., Zhu M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 262. 115855. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115855
2. Wu F., Li H., An Q., Sun Y., Yu J., Cao W., Sun P., Diao X., Meng L., Xu S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 254. Art. no. 115355. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115355
3. Bjørnstad F., Havik S., Aarhus T.I., Mahdi I., Unger A., Habenberger P., Degenhart C., Eickhoff J., Klebl B.M., Sundby E., Hoff B.H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 265. Art. no. 116053. doi 10.1016/j.ejmech.2023.116053
4. Moi D., Bonanni D., Belluti S., Linciano P., Citarella A., Franchini S., Sorbi C., Imbriano C., Pinzi L., Rastelli G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 260. Art. no. 115730. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115730
5. Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Abdel-Aziem A., Ghorab M.M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. N 8. P. 1795. doi 10.1080/10426500307825
6. Harden F.A., Quinn R.J., Scammells P.J. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 9. P. 2892. doi 10.1021/jm00113a031
7. Traynelis S.F., Mullasseril P., Garnier E.C., Liotta D.C., Zimmerman S. Pat. WO2014/025942A1 (2014).
8. Fancelli D., Forte B., Moll J., Varasi M., Vianello P. Pat. WO2005/005427A1 (2005).
9. Пат. 2744162 (2020) РФ // Бюл. № 7. 2021.
10. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Алиев З.Г., Вахрин М.И. // *ЖОХ*. 2010. Т. 46. Вып. 6. С. 879; Gein V.L., Kasimova N.N., Aliev Z.G., Vakhrin M.I. // *Russ. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 46. P. 875. doi 10.1134/s1070428010060163
11. Вознюк Е.А., Шихалиев Х.С., Пономарева Л.Ф., Презент М.А. // *Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*. 2013. № 1. С. 69.
12. Гейн В.Л., Касимова Н.Н. // *ЖОХ*. 2005. Т. 75. Вып. 2. С. 282; Gein V.L., Kasimova N.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2005. Vol. 75. P. 254. doi 10.1007/s11176-005-0209-y

# Synthesis of 1-Aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo-[3,4-c]pyrazoles

N. N. Kasimova<sup>1,\*</sup> and V. L. Gein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Perm, 614990 Russia

\*e-mail: [pufmail135@gmail.com](mailto:pufmail135@gmail.com)

Received July 18, 2024; revised August 18, 2024; accepted August 20, 2024

The reaction of substituted 1-aminoalkyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones with hydrazine hydrate in boiling glacial acetic acid leads to the formation of 1-aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazoles. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy methods.

**Keywords:** 1-aminoalkyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, 1-aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazoles