

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.04.081>

УДК 547.833.1:547.772.1

**Н.М. Богдан¹, Я.С. Бородкин¹,
С.Ю. Суйков¹, А.Р. Хайрулин¹, С.Л. Богза^{1,2}**

¹ Институт органической химии НАН Украины, Киев

² Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Киев

E-mail: S.L.Bogza@nas.gov.ua

Синтез гетарилзамещенных пиразоло[3,4-с]изохинолинов в условиях реакции Пикте—Шпенглера

Представлено академиком НАН Украины Н.Т. Картелем

Изучены синтез и реакции 1- и 3-гетарилзамещенных 5-аминопиразолов с альдегидами в условиях реакции Пикте—Шпенглера. Показано, что возможность образования и выходы производных пиразоло[3,4-с]изохинолина зависят от структуры и расположения гетарильного заместителя в ядре пиразола.

Ключевые слова: *противораковые препараты, пиразоло[3,4-с]изохинолины, 5-аминопиразолы, пиридин, пиримидин, бензотиазол.*

Производные пиразоло[3,4-с]изохинолина [1–5] недавно стали перспективными объектами в поиске новых противораковых препаратов [6, 7]. По данным А.В. Гудкова и соавт., пиразоло[3,4-с]изохинолины относятся к группе веществ, которые способны резко изменять фенотип лекарственной резистентности [8–10], поэтому интерес к противораковым свойствам пиразоло[3,4-с]изохинолинов стал для нас причиной продолжения исследований в области синтеза их гетарилзамещенных производных. В статье [5] описан синтез 5-гетарилпиразоло[3,4-с]изохинолинов из 4-арил-5-аминопиразолов и гетарилальдегидов, производные с гетероциклическими заместителями в других ядрах пиразоло[3,4-с]изохинолина неизвестны. В настоящей работе описаны возможности получения пиразоло[3,4-с]изохинолинов с гетероциклическими заместителями в положениях 1 и 3 в условиях модифицированной реакции Пикте—Шпенглера.

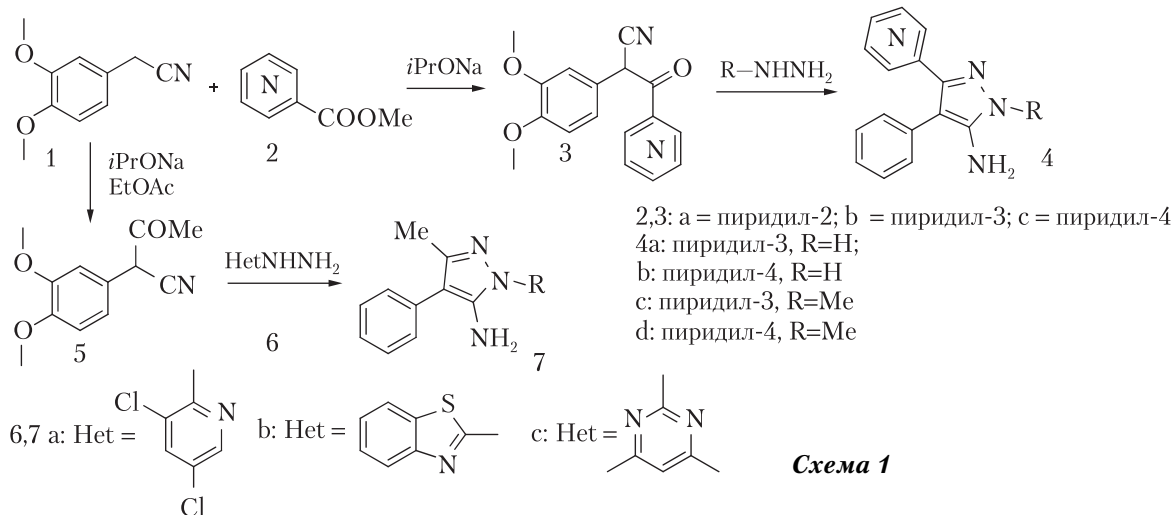
Маршрут синтеза гетарилзамещенных пиразоло[3,4-с]изохинолинов аналогичен описанному ранее [2, 5]. 3,4-Диметоксифенилацетонитрил (1) в присутствии изопропилата натрия взаимодействует с метиловыми эфирами пиридинкарбоновых кислот (2а–с) в условиях конденсации Клайзена. Выходы кетонитрилов 3б и 3с составили 65–75 %. Кетонитрил 3а не выделен, поскольку реакция нитрила 1 с метилпиколинатом во всех случаях (замена основания, растворителя, температуры реакции) приводит к быстрому осмолению реакционной смеси. Кетонитрилы 3б,с при действии гидразина или метилгидразина превращают-

© Н.М. Богдан, Я.С. Бородкин, С.Ю. Суйков, А.Р. Хайрулин, С.Л. Богза, 2018

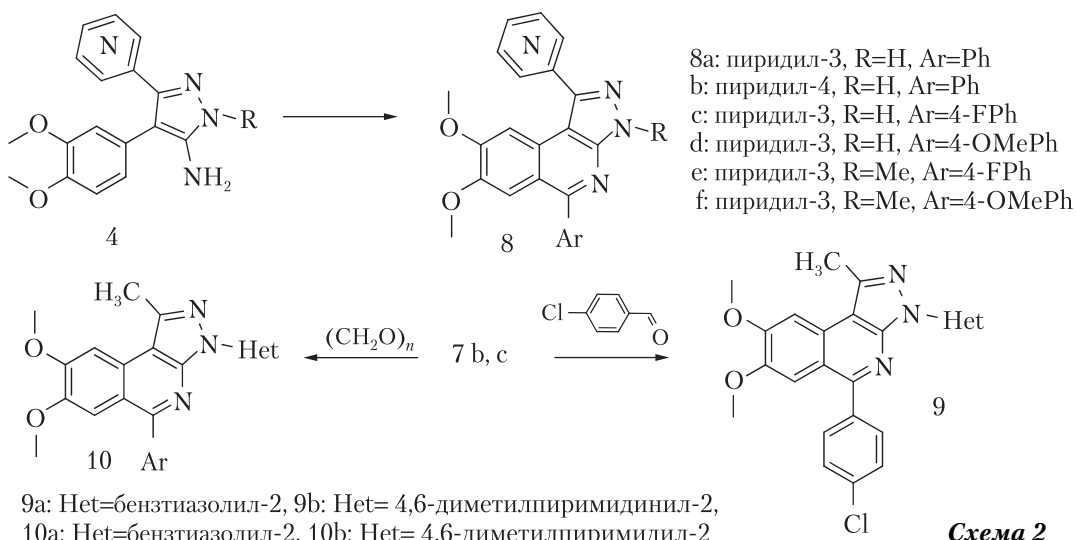
ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2018. № 4

81

ся в 3-гетарил-5-аминопиразолы 4. *N*-Гетарил-5-аминопиразолы 7 получены реакцией кетонитрилов 5 с *N*-гетарилгидразинами 6а–с в ледяной уксусной кислоте.



Найдено, что наличие гетероциклического заместителя в 4-арил-5-аминопиразолах, как правило, снижает выход пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов в условиях протокола Пикте–Шпенглера. Из 3-гетарил-5-аминопиразолов 4 и бензальдегидов в трифторуксусной кислоте получены 1-пиридилзамещенные пиразоло[3,4-*c*]изохинолины 8. Циклизация аминопиразола 4а с бензальдегидами протекает с образованием продуктов 8а,с,д, для 4-фтор- и 4-метоксибензальдегидов выходы не превышают 25–26 %. Пиразоло[3,4-*c*]изохинолин 8b выделен только в случае взаимодействия аминопиразола 4b с бензальдегидом. Наличие метильного заместителя в положении 1 аминопиразолов 4с,д увеличивает выходы продуктов циклизации – пиразолоизохинолинов 8е,ф. Взаимодействие 3-гетарил-5-аминопиразолов 7b,с с 4-хлорбензальдегидом и параформом ожидается с образованием пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов 9 и 10.



Из реакции 5-амино-1-(3,5-дихлорпиридил-2-ил)-пиразола 7а и 4-хлорбенальдегида в трифторуксусной кислоте мы выделили два продукта. Спектральные и аналитические характеристики одного из них соответствуют ожидаемому 1-метил-7,8-диметокси-3-(3,5-дихлорпиридил-2-ил)-5-(4-хлорфенил)-пиразоло[3,4-с]изохинолину (11). ^1H ЯМР спектр второго соединения содержит сигналы метильной (2,80 м.д.) и двух метоксигрупп (3,76 и 4,05 м.д.). В слабополюлярной части спектра присутствуют синглеты интенсивностью 1Н при 7,34 и 7,59 м.д., характерные для сигналов протонов при атомах С(6) и С(9) пиразоло[3,4-с]изохинолина, два двухпротонных дублета 4-хлорфенильного заместителя и синглет 1Н при 13,2 м.д. Сигналы протонов дихлорпиридильного заместителя в спектре отсутствуют. Набор сигналов в ^1H ЯМР спектре соответствуют 1-метил-3Н-5-(4-хлорфенил)-7,8-диметоксипиразоло[3,4-с]изохинолину (12), который мы получили из 3-метил-4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразола и 4-хлорбенальдегида [5]. Смеш-проба образцов, полученных разными методами, не дает депрессии температуры плавления и второго набора сигналов в ^1H ЯМР спектре, чем достоверно подтверждается строение второго продукта реакции.

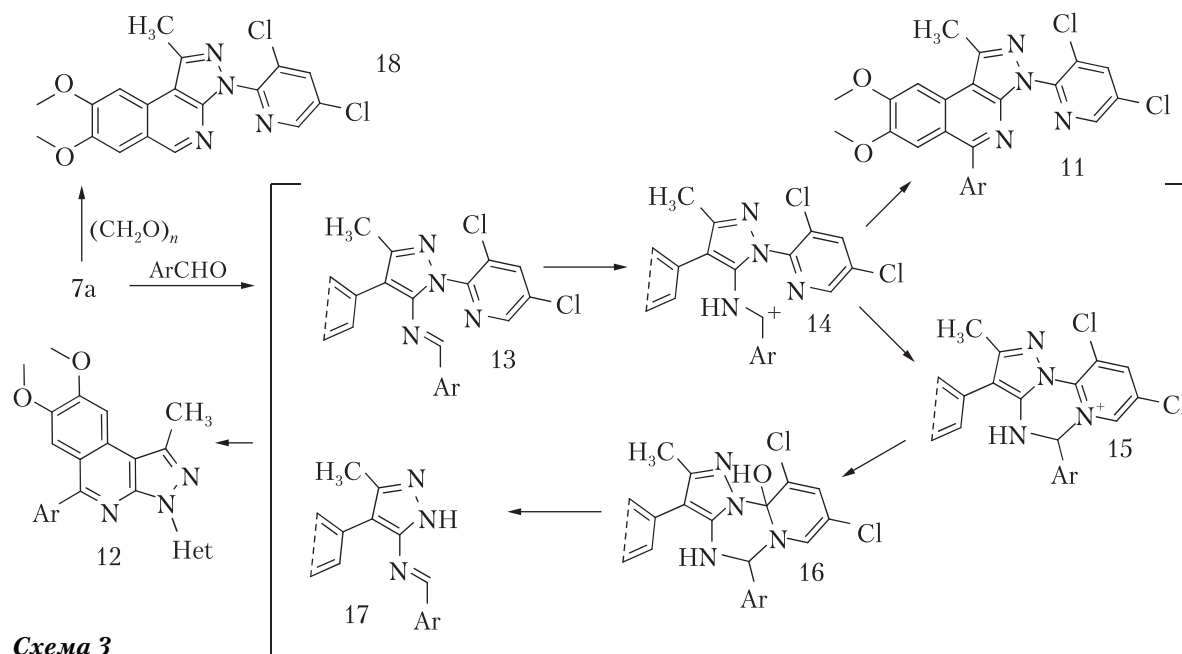


Схема 3

Можно предполагать, что альтернативный маршрут циклизации является следствием атаки атома углерода $^+\text{C}-\text{N}$ -связи протонированного азотина 14 по атому азота пиридинового цикла с образованием триазинового интермедиата 15. Таким образом, показана возможность синтеза 1- и 3-гетарилзамещенных производных пиразоло[3,4-с]изохинолина. Установлено, что наличие пир(имид)идильных заместителей в молекуле 5-аминопиразола в условиях синтеза Пикте—Шпенглера в сильноокислой среде снижает выход целевых продуктов за счет протекания альтернативных реакций.

7,8-Диметокси-5-фенил-1-(пиридил-3)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8а). Выход 42%. Т. пл. >230 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J, Гц): 3,72 (6H, д, OCH₃, J = 4,2); 7,43–7,45 (2H, д, (OCH₃)₂C₆H₂, J = 8); 7,57–7,68 (4H, м (3H, C₆H₅; 1H, C₅H₄N)); 7,75–7,77 (2H, д, J = 8, C₆H₅); 8,28–8,30 (1H, д, J = 8, C₅H₄N); 8,74–8,76 (1H, д, J = 8, C₅H₄N); 9,02–9,04 (1H, д, J = 8, C₅H₄N);

14,10 (1H, с, NH). Найдено, %: С 72,19; Н 4,65; N 14,62. $C_{23}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: С 72,24; Н 4,74; N 14,65.

7,8-Диметокси-5-фенил-1-(пиридил-4)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8b). Выход 84 %. Т. пл. 177–180 °С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 3,72 (6H, с, OCH_3); 6,79 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 6,86 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,32 (1H, м, C_6H_5); 7,60–7,62 (2H, д, C_6H_5 , $J = 8$); 7,75–7,77 (2H, д, $J = 8$, C_6H_5); 7,89–7,90 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 8,51–8,52 (2H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 8,81–8,82 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N). Найдено, %: С 72,22; Н 4,66; N 14,59. $C_{23}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: С 72,24; Н 4,74; N 14,65.

5-(4-Фторфенил)-7,8-диметокси-1-(пиридил-3)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8c). Выход 25 %. Т. пл. >230 °С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 3,71–3,73 (6H, д, OCH_3 , $J = 8$); 7,37–7,43 (5H, м, (3H, FC_6H_4 ; 2H, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,65 (1H, т, C_5H_4N); 7,49 (2H, т, FC_6H_4); 8,25–8,27 (1H, д, $J = 8$, C_5H_4N); 8,74–8,75 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 9,01 (1H, с, C_5H_4N); 14,01 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68,87; Н 4,21; N 13,87. $C_{23}H_{17}FN_4O_2$. Вычислено, %: С 68,99; Н 4,28; N 13,99.

7,8-Диметокси-5-(4-метоксифенил)-1-(пиридил-3)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8d). Выход 26 %. Т. пл. >230 °С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 3,72–3,75 (6H, д, OCH_3 , $J = 12$); 3,88 (3H, м, OCH_3); 7,14–7,16 (2H, д, $OCH_3C_6H_4$, $J = 8$); 7,43 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,50 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,64–7,67 (1H, к, C_5H_4N); 7,70–7,73 (2H, д, $J = 18$, $OCH_3C_6H_4$); 8,25–8,27 (1H, д, $J = 8$, C_5H_4N); 8,74–8,75 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 9,02 (1H, с, C_5H_4N); 13,98 (1H, с, NH). Найдено, %: С 69,81; Н 4,85; N 13,53. $C_{24}H_{20}N_4O_3$. Вычислено, %: С 69,89; Н 4,89; N 13,58.

5-(4-Фторфенил)-7,8-диметокси-3-метил-1-(пиридил-3)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8e). Выход 75 %. Т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 3,73–3,75 (6H, д, OCH_3 , $J = 8$); 4,19 (3H, с, $N-CH_3$); 7,40–7,47 (4H, к, (2H, FC_6H_4 , 2H, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,64–7,68 (1H, т, C_5H_4N); 7,82–7,85 (2H, к, FC_6H_4); 8,26–8,28 (1H, д, $J = 8$, C_5H_4N); 8,75–8,76 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 9,01 (1H, с, C_5H_4N). Найдено, %: С 69,50; Н 4,58; N 13,47. $C_{24}H_{19}FN_4O_2$. Вычислено, %: С 69,56; Н 4,62; N 13,52.

7,8-Диметокси-5-(4-метоксифенил)-3-метил-1-(пиридил-3)-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (8f). Выход 63 %. Т. пл. 175–178 °С. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 3,72–3,75 (6H, д, OCH_3 , $J = 12$); 3,88 (3H, с, OCH_3); 4,18 (3H, с, $N-CH_3$); 7,16–7,18 (2H, д, $OCH_3C_6H_5$, $J = 8$); 7,44 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,50 (1H, с, $(OCH_3)_2C_6H_2$); 7,64–7,67 (1H, к, C_5H_4N); 7,73–7,76 (2H, д, $J = 12$, $OCH_3C_6H_5$); 8,27–8,29 (1H, д, $J = 8$, C_5H_4N); 8,74–8,75 (1H, д, $J = 4$, C_5H_4N); 9,01 (1H, с, C_5H_4N). Найдено, %: С 70,37; Н 5,18; N 13,11. $C_{25}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, %: С 70,41; Н 5,20; N 13,14.

5-(4-Хлорфенил)-3-(1,3-бензтиазолил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (9a). Выход 35 %. Т. пл. 279–282 °С (с разл). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2,98 (3H, s, CH_3); 3,80 (3H, s, CH_3O); 4,11 (3H, s, CH_3O); 7,38 (1H, t, $J = 7$, Нар); 7,45 (1H, s, Нар); 7,51 (1H, t, $J = 7$, Нар); 7,72 (2H, d, $J = 8$, Нар); 7,74 (1H, s, Нар); 7,88–7,96 (3H, m, Нар); 8,08 (1H, d, $J = 7$, Нар). Найдено, %: С 64,20; Н 3,88; N 11,60. $C_{26}H_{19}ClN_4O_2S$. Вычислено, %: С 64,13; Н 3,93; N 11,51.

5-(4-Хлорфенил)-3-(4,6-диметилпиримидинил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (9b). Выход 30 %. Т. пл. 285–288 °С (с разл). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2,55 (6H, s, $2CH_3$); 2,85 (3H, s, CH_3); 3,85 (3H, s, CH_3O); 4,12 (3H, s, CH_3O); 7,30

(1H, s, Nap); 7,35–7,50 (5H, m, Nap); 8,27 (1H, s, Nap). Найдено, %: С 65,37; Н 4,96; N 15,16. $C_{25}H_{22}ClN_5O_2$. Вычислено, %: С 65,29; Н 4,82; N 15,23.

3-(1,3-Бензтиазолил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (10a). Выход 23 %. Т. пл. 209–210 °С. ИК (KBr, v, cm^{-1}): 1672, 1637, 1264, 1208. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 3,00 (3H, s, CH_3); 3,80 (3H, s, CH_3O); 3,95 (3H, s, CH_3O); 7,40 (1H, d, J = 8, Nap); 7,72 (1H, s, Nap); 7,81 (1H, s, Nap); 7,95 (1H, d, J = 8, Nap); 8,63–8,80 (2H, m, Nap); 9,05 (1H, s, Nap). Найдено, %: С 63,75; Н 4,32; N 14,90. $C_{20}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 63,81; Н 4,28; N 14,88.

5-(4-Хлорфенил)-3-(4,6-диметилпиримидил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (10b). Выход 30 %. Т. пл. 285–288 °С (с разл). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2,55 (6H, s, $2CH_3$); 2,85 (3H, s, CH_3); 3,85 (3H, s, CH_3O); 4,12 (3H, s, CH_3O); 7,30 (1H, s, Nap); 7,35–7,50 (5H, m, Nap); 8,27 (1H, s, Nap). Найдено, %: С 65,37; Н 4,96; N 15,16. $C_{25}H_{22}ClN_5O_2$. Вычислено, %: С 65,29; Н 4,82; N 15,23.

5-(4-Хлорфенил)-3-(3,5-дихлорпиримидил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (11). Выход 22 %. Т. пл. > 350 °С (с разл). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2,90 (3H, s, CH_3); 3,80 (3H, s, CH_3O); 4,10 (3H, s, CH_3O); 7,40 (1H, s, Nap); 7,60 (2H, d, J = 8, Nap); 7,71 (2H, d, J = 8, Nap); 7,75 (1H, s, Nap); 8,62 (1H, d, J = 2, Nap); 8,72 (1H, d, J = 2, Nap). Найдено, %: С 57,75; Н 3,53; N 11,13. $C_{24}H_{17}Cl_3N_4O_2$. Вычислено, %: С 57,68; Н 3,43; N 11,21.

5-(4-Хлорфенил)-7,8-диметоксифенил-1-метил-3H-пиразоло[3,4-с]изохинолин (12) выделен из фильтрата после кристаллизации соединения (11) из ацетонитрила. Выход 20 %. Т. пл. 299–300 °С. ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2,80 (3H, s, CH_3); 3,76 (3H, s, CH_3O); 4,05 (3H, s, CH_3O); 5,59 (1H, s, Nap); 7,34 (1H, s, Nap); 7,57 (2H, d, J = 8, Nap); 7,69 (2H, d, J = 8, Nap); 13,20 (2H, уш. s, NH). Найдено, %: С 64,59; Н 4,46; N 11,97. $C_{19}H_{16}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 64,50; Н 4,56; N 11,88.

3-(3,5-Дихлорпиримидил-2)-7,8-диметокси-1-метилпиразоло[3,4-с]изохинолин (18). Выход 20 %. Т. пл. 265–267 °С (с разл). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 2,95 (3H, s, CH_3); 3,90 (3H, s, CH_3O); 4,12 (3H, s, CH_3O); 7,42 (1H, s, Nap); 7,75 (1H, s, Nap); 8,60 (1H, s, Nap); 8,75 (1H, s, Nap); 9,15 (1H, s, Nap). Найдено, %: С 55,61; Н 3,72; N 14,29. $C_{18}H_{14}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 55,54; Н 3,63; N 14,39.

Работа выполнена при поддержке ДФФД Украины, грант Ф71/76-2016.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Hennig L., Alva-Astudillo M., Meusinger R., Mann G. Synthesis of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline and pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives from azomethines and CH-acidic compounds. *Monatsh. Chem.* 1993. **124**, № 8-9. P. 893–898. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00816412>
- Bogza S.L., Malienko A.A., Sujkov S.Yu., Perepichka I.F., Bogdan N.M., Dulenko V.I., Kobrakov K.I., Bryce M.R. Convenient one pot synthesis of 5-unsubstituted pyrazolo[3,4-c]isoquinolines. *J. Heterocyclic Chem.* 2001. **38**, № 2. P. 523–525. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380238>
- Bogza S.L., Nikoljukin Yu.A., Dulenko V.I. Intramolecular cyclization of N-(4-aryl-5-pyrazolyl)-formamides. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1994. **30**, № 9. P. 1120. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01171178>
- Bogza S.L., Ivanov A.V., Dulenko V.I. Cyclodesamination of N-azolylformamides. Synthesis of polyaza-heterocycles with isoquinoline and indolo[2,3-c]-pyridine structural fragments. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1997. **33**, № 1. P. 69–73. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02290749>
- Kobrakov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F., Sujkov S.Yu., Bryce M.R., Lyubchik S.B., Batsanov A.S., Bogdan N.M., Bogza S.L. A versatile synthesis of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-

- aminopyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem.* 2005. **3**, № 5. P. 932–940. doi: <https://doi.org/10.1039/B417002D>
6. Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use: pat. 7872014 US. IPC C07D471/02, A61K31/4745, A61K, A61K31/437, C07D471/04, A61P29/00; appl. date 23.07.2004. Publ. 18.01.2011.
 7. Lu B., Cao H., Cao J., Huang S., Hu Q., Liu D., Shen R., Shen X., Tao W., Wan H., Wang D., Yan Y., Yang L., Zhan J., Zhan L. Discovery of EBI-907: A highly potent and orally active B-Raf inhibitor for the treatment of melanoma and associated cancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. **26**, № 3. P. 819–823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.086>
 8. Kondratov R.V., Komarov P.G., Becker Y., Ewenson A., Gudkov A.V. Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. **98**, № 24. P. 14078–14083. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.241314798>
 9. Zhong H., Zou H., Semenov M.V., Moshinsky D., He X., Huang H., Li S., Quan Ju., Yang Z., Lin S. Characterization and development of novel small-molecules inhibiting GSK3 and activating Wnt signaling. *Mol. Biosyst.* 2009. **5**, № 11. P. 1356–1360. doi: <https://doi.org/10.1039/B905752H>
 10. Prakash R., Shekarrao K., Saikia P., Gogoi S., Boruah R. Palladium mediated regioselective intramolecular Heck reaction: synthesis of 1,3,4-trisubstituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, 3*H*-pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines and 3*H*-pyrazolo[4,3-*f*][1,7]-naphthyridines. *RSC Adv.* 2015. **5**. P. 21099–21102. doi: <https://doi.org/10.1039/C4RA17190J>
 11. Anwar H.F., Elnagdi M.H. Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC.* 2009. Iss. i: Reviews and Accounts. P. 198–250. doi: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>

Поступило в редакцию 26.12.2017

REFERENCES

1. Hennig, L., Alva-Astudillo, M., Meusinger, R. & Mann, G. (1993). Synthesis of pyrazolo[3,4-*c*]isoquinoline and pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives from azomethines and CH-acidic compounds. *Monatsh. Chem.*, 124, No. 8-9, pp. 893-898. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00816412>
2. Bogza, S. L., Malienko, A. A., Sujkov, S. Yu., Perepichka, I. F., Bogdan, N. M., Dulenko, V. I., Kobrakov, K. I. & Bryce, M. R. (2001). Convenient one pot synthesis of 5-unsubstituted pyrazolo [3,4-*c*]isoquinolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 38, No. 3, pp. 523-525. doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380238>
3. Bogza, S. L., Nikolyukin, Yu. A. & Dulenko V. I. (1994). Intramolecular cyclization of *N*-(4-aryl-5-pyrazolyl)-formamidines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 30, No. 9, pp. 1120. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01171178>
4. Bogza, S. L., Ivanov, A. V. & Dulenko V. I. (1997). Cyclodesamination of *N*-azolylformamidines. Synthesis of polyazaheterocycles with isoquinoline and indolo[2,3-*c*]pyridine structural fragments. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 33, No. 1, pp. 69-73. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02290749>
5. Kobrakov, K. I., Malienko, A. A., Perepichka, I. F., Sujkov, S. Yu., Bryce, M. R., Lyubchik, S. B., Batsanov, A. S., Bogdan, N. M. & Bogza, S. L. (2005). A versatile synthesis of pyrazolo[3,4-*c*]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-aminopyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem.*, 3, No. 5, pp. 932-940. doi: <https://doi.org/10.1039/B417002D>
6. Pat. 7872014 US, IPC C07D471/02, A61K31/4745, A61K, A61K31/437, C07D471/04, A61P29/00, Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use, Anand, N. K., Blazey, C. M., Bowles, O. J., Bussenius, J., Costanzo, S., Curtis, J. K., Dubenko, L., Kennedy, A. R., Khoury, R. G., Kim, A. I., Manalo, J. L., Peto, C. J., Rice, K. D. & Tsang, T. H. Publ. 18.01.2011.
7. Lu, B., Cao, H., Cao, J., Huang, S., Hu, Q., Liu, D., Shen, R., Shen, X., Tao, W., Wan, H., Wang, D., Yan, Y., Yang, L., Zhan, J. & Zhan, L. (2016). Discovery of EBI-907: A highly potent and orally active B-Raf inhibitor for the treatment of melanoma and associated cancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, No. 3, pp. 819-823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.086>
8. Kondratov, R.V., Komarov, P. G., Becker, Y., Ewenson, A. & Gudkov, A. V. (2001). Small molecules that dramatically alter multidrug resistance phenotype by modulating the substrate specificity of P-glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, No. 24, pp. 14078-14083. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.241314798>
9. Zhong, H., Zou, H., Semenov, M.V., Moshinsky, D., He, X., Huang, H., Li, S., Quan, Ju., Yang, Z. & Lin, S. (2009). Characterization and development of novel small-molecules inhibiting GSK3 and activating Wnt signaling. *Mol. Biosyst.*, 5, No. 11, pp. 1356-1360. doi: <https://doi.org/10.1039/B905752H>

10. Prakash, R., Shekarrao, K., Saikia, P., Gogoi, S. & Boruah, R. (2015). Palladium mediated regioselective intramolecular Heck reaction: synthesis of 1,3,4-trisubstituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, 3H-pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines and 3H-pyrazolo[4,3-*f*][1,7]-naphthyridines. RSC Adv., 5, pp. 21099-21102. doi: <https://doi.org/10.1039/C4RA17190J>
11. Anwar, H. F. & Elnagdi, M. H. (2009). Recent developments in aminopyrazole chemistry. ARKIVOC., Iss. i: Reviews and Accounts, pp. 198-250. doi: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>

Received 26.12.2017

Н.М. Богдан¹, Я.С. Бородкін¹,
С.Ю. Суйков¹, А.Р.Хайрулін¹, С.Л. Богза²

¹ Інститут органічної хімії НАН України, Київ

² Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ

E-mail: S.L.Bogza@nas.gov.ua

СИНТЕЗ ГЕТАРИЛЗАМІЩЕНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-*c*]ІЗОХІНОЛІНІВ В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ПІКТЕ—ШПЕНГЛЕРА

Вивчено синтез і реакції 1 і 3-гетарилзаміщених 5-амінопіразолів з альдегідами в умовах реакції Пикте—Шпенглера. Показано, що можливість утворення та виходи похідних піразоло[3,4-*c*]ізохіноліну істотно залежать від структури і розташування гетарильного замісника в піразольному ядрі.

Ключові слова: протиракові препарати, піразоло[3,4-*c*]ізохіноліни, 5-амінопіразоли, піридин, піримідин, бензотіазол.

N.M. Bogdan¹, Ya.S. Borodkin¹,
S.Yu. Sujkov¹, A.R. Khairulin¹, S.L. Bogza²

¹ Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

² L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: S.L.Bogza@nas.gov.ua

SYNTHESIS OF HETARYL-SUBSTITUTED PYRAZOLO[3,4-*c*]ISOQUINOLINES UNDER PICTET—SPENGLER REACTION CONDITIONS

The synthesis and reactions of 1 and 3-hetaryl-substituted 5-aminopyrazoles with aldehydes under the Pictet—Spengler reaction conditions have been studied. It has been shown that the possibility of formation and yields of pyrazolo [3,4-*c*]isoquinoline derivatives essentially depends on the structure and location of the heterocyclic substituent in the pyrazole core.

Keywords: anticancer compounds, pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines, 5-aminopyrazoles, pyridine, pyrimidine, benzothiazole, Pictet—Spengler reaction.