

На правах рукописи



Комарова Елена Сергеевна

Синтез производных пиразоло[3,4-*b*]пиридина и их использование в построении три- и тетрагетероциклических систем

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



003449422

Москва – 2008 год

Работа выполнена в отделе медицинской химии ООО "Валексфарм"

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук,
Макаров Вадим Альбертович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна

доктор химических наук, профессор
Варламов Алексей Васильевич

Ведущая организация: **Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН**

Защита состоится 14 ноября 2008 г. в 10⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.204.04 в РХТУ им. Д. И. Менделеева
по адресу: 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9 в 443 ауд.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре
РХТУ имени Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «8» октября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.204.04,
кандидат химических наук



Кухаренко А. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

В настоящее время одной из наиболее устойчивых тенденций развития органической и медицинской химии является интенсификация исследований, направленных на создание новых нетрадиционных и препаративно удобных подходов к синтезу гетероциклических соединений, в первую очередь конденсированных систем. В этом плане исследования, в области поликонденсированных азагетероциклов, в частности, содержащих аннелированные пиразолы и пиридины, продолжают привлекать ученых, работы которых направлены на поиск новых физиологически активных веществ.

В последние годы было установлено, что при различных астенических состояниях, нарушениях когнитивных функций, способности к обучению, расстройствах памяти и снижении интеллектуально-мнестических функций, могут применяться такие препараты, как такрин и амиридин, являющиеся производными 4-аминопиридина. Однако эти препараты используют, в основном, как вспомогательные средства. Отсюда следует настоятельная необходимость поиска новых эффективных лекарств, применение которых может обеспечить подходы к лечению таких патологий, путем активации когнитивных функций ЦНС. В связи с этим изучение путей синтеза соединений, содержащих фрагмент 4-аминопиридина, является актуальным направлением поиска новых препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, прежде всего таких, например, как болезнь Альцгеймера.

Цель работы.

1) Разработка нового метода синтеза производных пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов, основанного на внутримолекулярной циклизации хлоридов 1-[[1-(2-хлорбензил)-4-цианопиразол-3-ил]аминокарбонил]метил]пиридиния.

2) Изучение реакций производных хлорида 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил пиридиния, направленных, в первую очередь, на синтез соответствующих 4,5-диаминопроизводных.

3) Исследование возможностей использования 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она в синтезе новых гетеротрициклических систем.

4) Исследование реакций 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она с ацеталями амидов с выходом к новым азагетероциклическим системам.

Научная новизна.

Разработан подход к синтезу производных новой гетероциклической системы – пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина, исходя из хлорида 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил пиридиния в присутствии щелочных агентов.

Впервые синтезированы представители новых гетероциклических систем: пиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,4-*b*][1,4]дiazепина, пиразоло[3,4-*b*][1,2,5]тиадиазоло[3,4-*d*]пиридина, пиразоло[3,4-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиридина взаимодействием 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина с ацетилацетоном, хлористым тионилем и в условиях реакции диазотирования.

Установлено, что при кипячении 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина с избытком диметилацетата диметилацетамида процесс идет в направлении замыкания оксазольного кольца и образования представителя новой гетероциклической системы - [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина. Обнаружено, что проведение этой реакции с избытком диметилацетата диметилформамида приводит к образованию 4,5-бис[(диметиламино)метиленамино]производного, которое в дальнейшем было превращено в производное дигидроимидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(3*H*)-она.

Практическая значимость.

Разработан ряд новых оригинальных методов синтеза конденсированных гетероциклов, таких как производные пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она и 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она.

Установлено, что синтезированные в настоящей работе соединения, содержащие аминогруппу в 4 положении пиридинового кольца, являющиеся производными хлорида пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил пиридиния, 4,5-диамино-пиразоло[3,4-*b*]пиридина и [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина, обладают способностью активировать когнитивные функции.

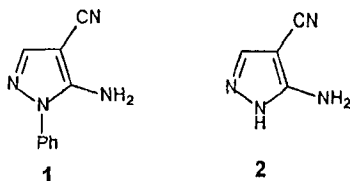
Публикации: По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа содержит 137 страниц основного текста, 3 таблицы и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения экспериментальных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Список цитируемой литературы содержит 178 наименований.

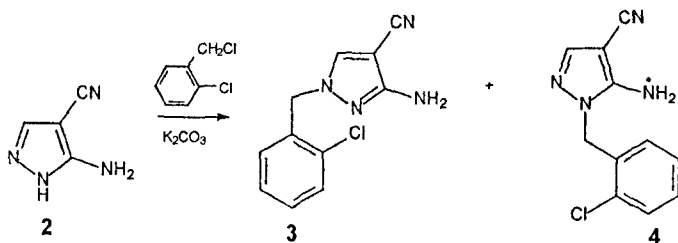
Основные результаты работы

1. Синтез производных новой гетероциклической системы пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина.

В процессе поиска аналогов 4-аминопиридинов, обладающих активирующим действием на ЦНС, нам представлялось интересным синтезировать производные 4-аминопиразолопиридинов и исследовать их химические и биологические свойства. Для этого нами в качестве исходных соединений были выбраны известные 5-амино-1-фенил-4-цианоπразол **1** и 5-амино-4-цианоπразол **2**.



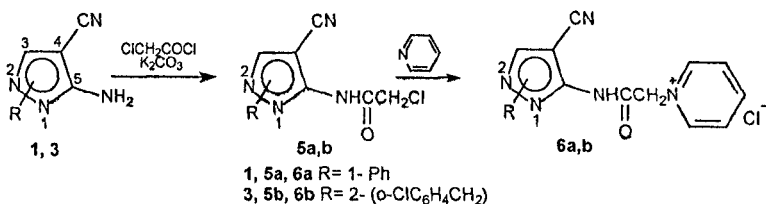
Было обнаружено, что при алкилировании 5-амино-4-цианоπразола **2** *o*-хлорбензилхлоридом в метаноле в присутствии поташа образуется смесь изомерных производных πразола – 3-амино-1-(2-хлорбензил)-4-цианоπразола **3** и 5-амино-1-(2-хлорбензил)-4-цианоπразола **4**. В результате разделения смеси индивидуальный πразол **3** был выделен с выходом 57%. Структура соединения установлена на основании изучения спектра NOEDIFF.



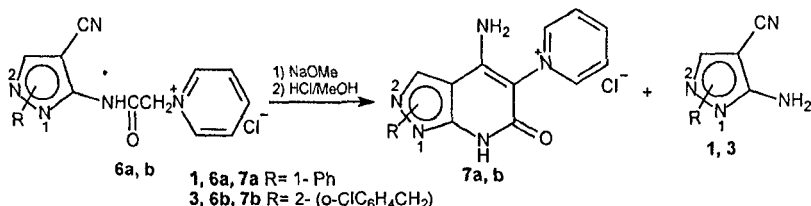
Сравнение спектров ЯМР 1H соединения **3** и **4** позволяет определить соотношение изомерных πразолов в исследованной реакционной массе как 4:1.

Дальнейшее хлорацетилирование синтезированных фенил- и *o*-хлорбензил замещенных аминопиразола **1** и **3**, было проведено в диоксане в присутствии поташа. При разбавлении водой реакционной массы получены соответствующие хлорацетильные производные **5(a,b)** с выходом 57 и 86% соответственно, которые явились

ключевыми интермедиатами на пути к целевым производным 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина. Синтезированные производные пиразола **5(a,b)** были введены в реакцию с пиридином при комнатной температуре и соответствующие хлориды пиридиния **6(a,b)** были получены с выходом 94 и 97% соответственно.



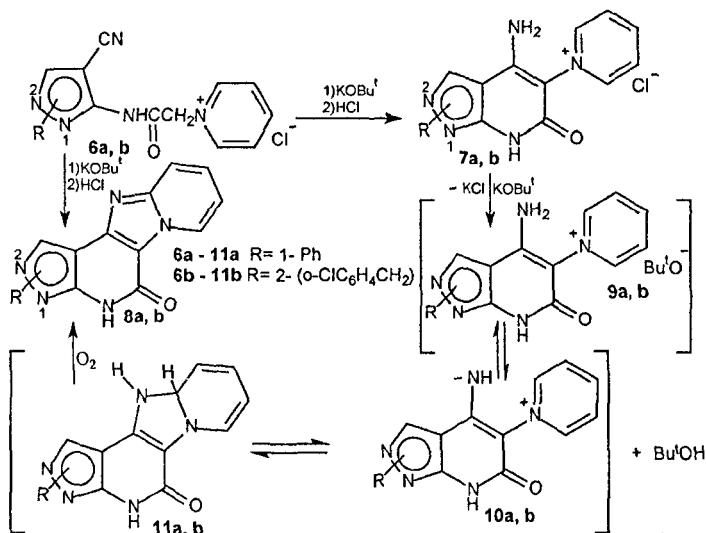
Хлориды пиридиния **6(a,b)**, являются соединениями, содержащими активное метиленовое звено, находящееся между электроноакцепторными карбонильным и пиридиновым заместителями. Как мы и предполагали, высокая СН-кислотность метиленовой группы обеспечивает возможность пиридиновой циклизации с участием СН₂- и нитрильной группами. Действительно, при действии метилата натрия на соли **6(a,b)** в метаноле наблюдалось образование хлоридов [пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил]пиридиния **7(a,b)** с выходом 54 и 61% соответственно. Строение хлоридов пиридиния **7(a,b)** доказано данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.



При изучении реакционной массы было обнаружено, что наряду с хлоридами пиридиния **7(a,b)**, наблюдается также присутствие исходных пиразолов **1** или **3**, т.е. в этих условиях, помимо реакции замыкания пиридинового кольца, происходит процесс дезацилирования. Кроме исходных аминопиразолов **1** или **3**, и целевого соединения **7(a,b)** в реакционной массе было обнаружено незначительное количество другого вещества, которому на основании комплекса физико-химических данных был при

писано строение пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридин-5(4*H*)-она **8(a,b)**. В дальнейшем было показано, что при кипячении моноциклических пиридиниевых солей **6(a,b)** с двумя эквивалентами *tert*-бутилата калия в *tert*-бутиловом спирте тетрациклические соединения **8(a,b)** образуются с выходом 74 и 80,5% соответственно. При кипячении бициклических пиридиниевых солей **7(a,b)**, с 2 молями *tert*-бутилата калия в *tert*-бутиловом спирте тетрациклические соединения **8(a,b)** были синтезированы с выходами 74 и 90% соответственно.

По всей видимости, ключевым интермедиатом в синтезе тетрациклов **8(a,b)** являются бициклические пиридиниевые соли **7(a,b)**, образующиеся из моноциклических пиридиниевых солей **6(a,b)**. Дальнейшая обработка пиридиний хлоридов **7(a,b)** *tert*-бутилатом калия приводит к соединениям **9(a,b)**, которые с последующим отрывом протона от первичной аминогруппы в положении 4 бицикла, превращаются в цвиттер-ионы **10(a,b)**. Присоединение образовавшегося амид-аниона по α -положению пиридинового цикла приводит к дигидропроизводным **11(a,b)**, при окислении которого кислородом воздуха получают тетрациклические производные **8(a,b)**.

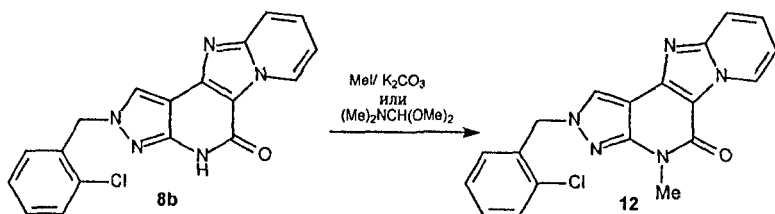


Показано, что кипячение хлорида пиридиния **6(b)** с *tert*-бутилатом калия в *tert*-бутиловом спирте в атмосфере аргона в течение суток не приводит к тетрацик

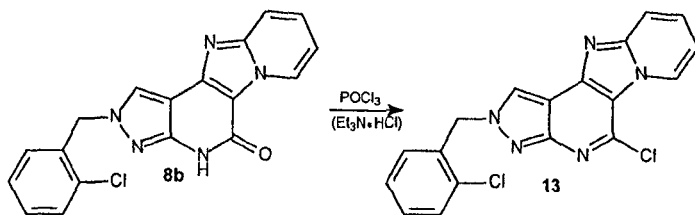
лу **8(b)**. Полученный результат подтверждает, что стадия окисления является необходимым условием синтеза тетрациклов **8(a,b)**.

Таким образом, исследуемые процессы протекают по одинаковым направлениям, как для 1-фенилзамещенного 5-амино-4-цианопиразола **1**, так и для *o*-хлорбензилзамещенного аминопиразола **3**, т.е. носят общий характер.

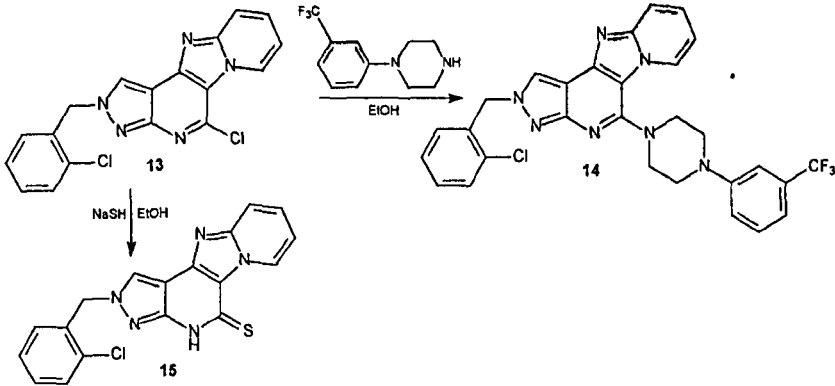
Синтезированные производные **8(a,b)**, являются представителями новой гетеротетрациклической системы пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина. В дальнейшем нами была проведена серия экспериментов, направленная на изучение химических свойств бензилзамещенного пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридин-5(4*H*)-она **8b**. Показано, что алкилирование тетрацикла **8b** иодистым метилом в присутствии поташа идет исключительно по пиридоновому атому азота и соответствующее метильное производное **12** получено с 67% выходом. Аналогично протекает и алкилирование соединения **8b** диметилацеталем диметилформамида.



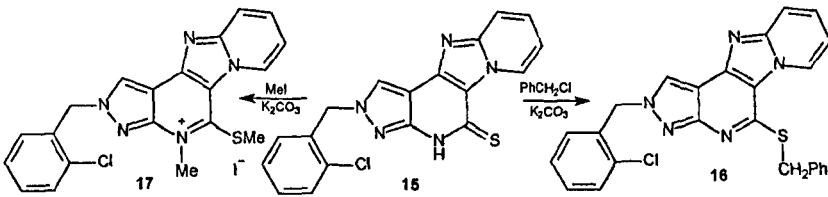
С целью выхода к различным 5-производным пиразолопиридоимидазопиридинона **8b** была проведена его реакция с хлорокисью фосфора в присутствии гидрохлорида триэтиламина. При этом с выходом 90% было получено соответствующее хлорпроизводное **13**.



Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 5 пиразолопиродоимидазопиридина **13** протекает гладко. Так, показано, что кипячение хлорпроизводного **13** с 2,2 кратным избытком 1-[3-(трифторметил)фенил]пиперазина в течение 2 суток приводит к пиперазиновому производному **14** с 70% выходом. Также, реакцией тетрацикла **13** с NaSH был синтезирован соответствующий тетрациклический пиридинтион **15**.



Алкилирование полученного тиона **15** хлористым бензилом в присутствии поташа протекает селективно по атому серы с образованием *S*-бензилпроизводного **16** с выходом 72%. При метилировании соединения **15**, избытком иодистого метила в присутствии поташа нами было выделено только диметильное производное **17** в виде его иодида с 40% выходом. По видимому, первоначально реакция протекает по атому серы, с образованием монометилзамещенного, которое подвергается дальнейшему алкилированию с образованием диметилированного пиразолопиродоимидазопиридинона **17**.

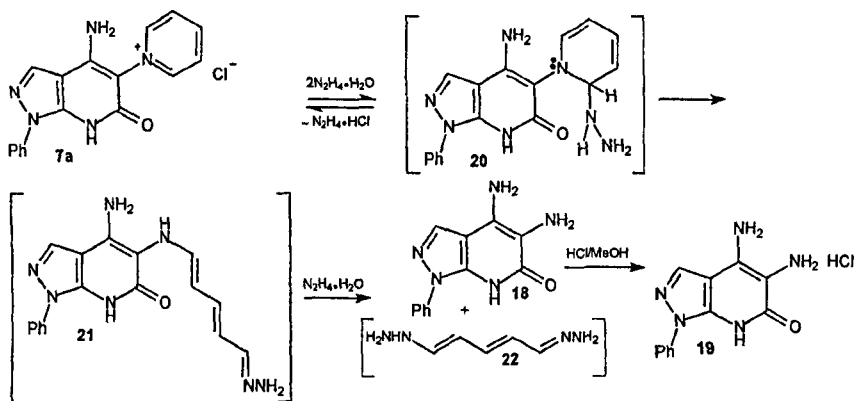


Резюмируя обсужденный выше материал, следует отметить, что на этом этапе иссле

дований нам удалось синтезировать представителей новой гетероциклической системы пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина.

2. 4,5-Диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-он в синтезе конденсированных трициклических систем.

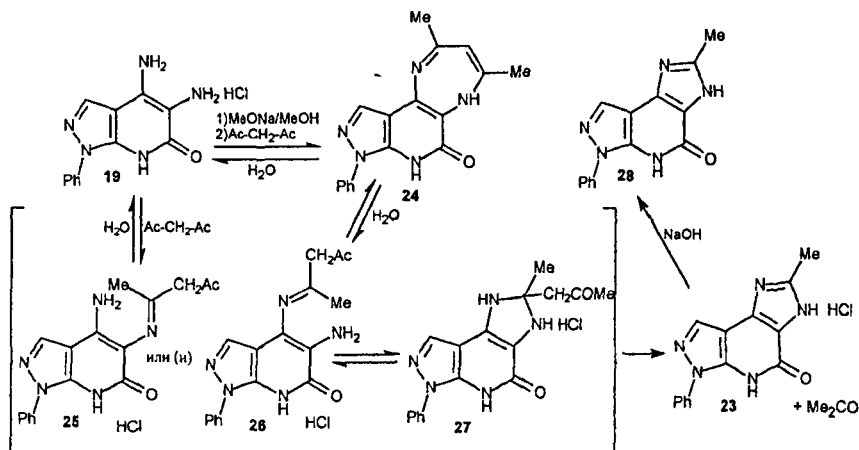
Для бензилзамещенной бициклической соли **7b** нам не удалось найти условий для разрушения пиридиниевого фрагмента с выходом к аминогруппе, однако разрушение фенилзамещенной бициклической пиридиниевой соли **7a**, было осуществлено путем обработки 50%-ным водным гидразин гидратом при нагревании в течение нескольких суток. При этом диамин **18** был выделен после подкисления из реакционной массы в виде гидрохлорида **19**. Мы предполагаем, что на первой стадии взаимодействия пиридиний хлорида **7a** с гидразин гидратом происходит присоединение гидразиновой группировки по α -положению пиридинового кольца с образованием интермедиата **20**. Дальнейший отрыв протона от атома азота гидразиновой группы в **20** и его миграция к атому азота дигидропиридинового фрагмента вызывают раскрытие цикла и образование полиена **21**. Последний, в свою очередь, претерпевает превращение в целевой диамин **18** и диаминотриен **22**. При последующей обработке полученного диамина метанольным раствором хлористого водорода с высоким выходом выделен гидрохлорид 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-он **19**



Наличие двух аминогрупп, находящихся в соседних 4 и 5 положениях этого пиразолопиридина открывает широкие возможности его использования для получения

гетеротрициклических систем, имеющих в своем составе пиазоло[3,4-*b*]пиаридиновый фрагмент.

Установлено, что при кипячении диамина **19** с ацетилацетоном в этаноле в течение 2 часов получается гидрохлорид 2-метил-6-фенил-5,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пиазоло[3,4-*b*]пиаридин-4(3*H*)-она **23**, который был выделен с выходом 69%.

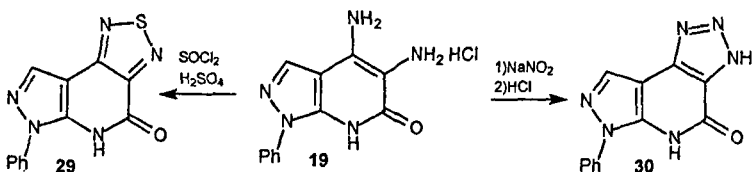


При исследовании методом ТСХ реакционной массы нами было обнаружено наличие в ней незначительного количества соединения, которому впоследствии была приписана структура диазепина **24**. При дальнейшем нагревании этого вещества оно полностью превращалось в трициклическое соединение **23**. Мы предполагаем, что первоначально протекает конденсация дикетона по одной из аминогрупп диамина **19** с образованием азометинов **25** и/или **26**. Далее происходит присоединение свободной аминогруппы по азометиновой связи с образованием имидазолинового цикла **27**, ароматизация которого происходит с отщеплением ацетона и образованием гидрохлорида **23**. Обработка соединения **23** водным раствором NaOH приводит к получению свободного имидазопиазолопиаридина **28**.

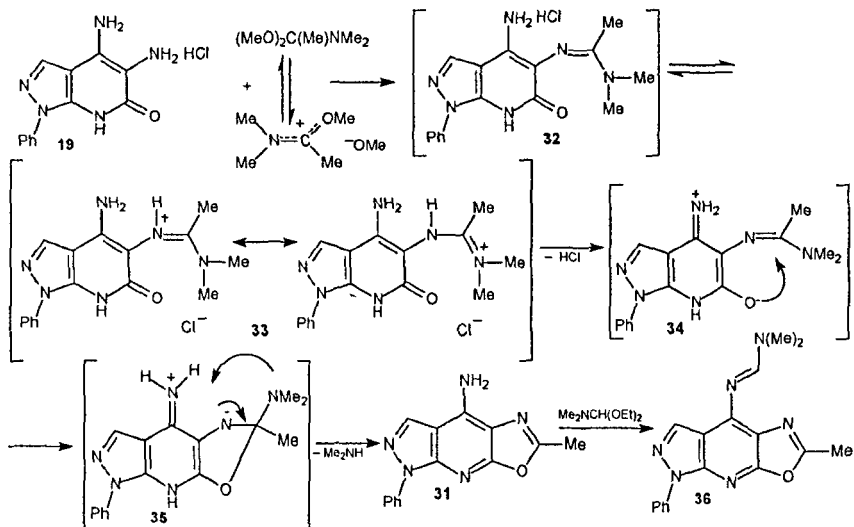
Можно предположить, что в ходе реакции образуется равновесная смесь исходного соединения **19**, интермедиатов **25-27** и диазепина **24**, медленно и необратимо превращающаяся в гидрохлорид **23**, из которого затем выделяют имидазопиазолопиаридин **28**. С целью подтверждения высказанных предположений о путях исследуемой циклизации, мы провели реакцию основания исходного диамина **19** с ацетил

ацетоном в бензоле с отгонкой воды. В реакционной массе происходило образование продукта, по данным масс-спектрометрии соответствующего diaзепинового производному **24**, который неустойчив в условиях реакции и при нагревании в воде или водном спирте в течение 2 суток превращается в смесь, состоящую по данным ТСХ из имидазольного производного **23** и исходного диамина **19**.

Было исследовано взаимодействие гидрохлорида диамина **19** с тионилхлоридом при кипячении в присутствии серной кислоты и показано, что с выходом 78% образуется представитель новой гетеротрициклической системы 6-фенил-6Н-пиразоло[3,4-*b*][1,2,5]тиадиазоло[3,4-*d*]пиридин-4(5*H*)-он **29**. На следующем этапе работы была изучена возможность замыкания триазольного цикла в условиях реакции диазотирования диамина **19**. Показано, что этот процесс протекает в течении 1 часа и 6-фенил-5,6-дигидропиразоло[3,4-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиридин-4(3*H*)-он **30** был выделен с выходом 67%.



В дальнейшем было изучено взаимодействие диамина **19** с различными амидацеталами. Ожидалось, что при взаимодействии **19** с ацеталем диметилацетамида произойдет замыкание имидазольного кольца и образуется описанное выше трициклическое соединение **23**. Однако, при проведении этой реакции в метаноле с избытком диметилацеталя диметилацетамида было обнаружено, что процесс неожиданно идет в направлении замыкания оксазольного кольца и таким образом был выделен представитель новой гетероциклической системы [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин **31** с выходом 36%. Это связано, вероятнее всего, с тем, что амбидентный катион, находящийся в растворе диметилацеталя диметилацетамида в равновесии с ацеталем и метилат-анионом, конденсируется по аминогруппе пиридинового кольца в положении 5, с образованием амидина **32**, который является ключевым интермедиатом в синтезе оксазола **31**, как изображено на схеме, представленной ниже.

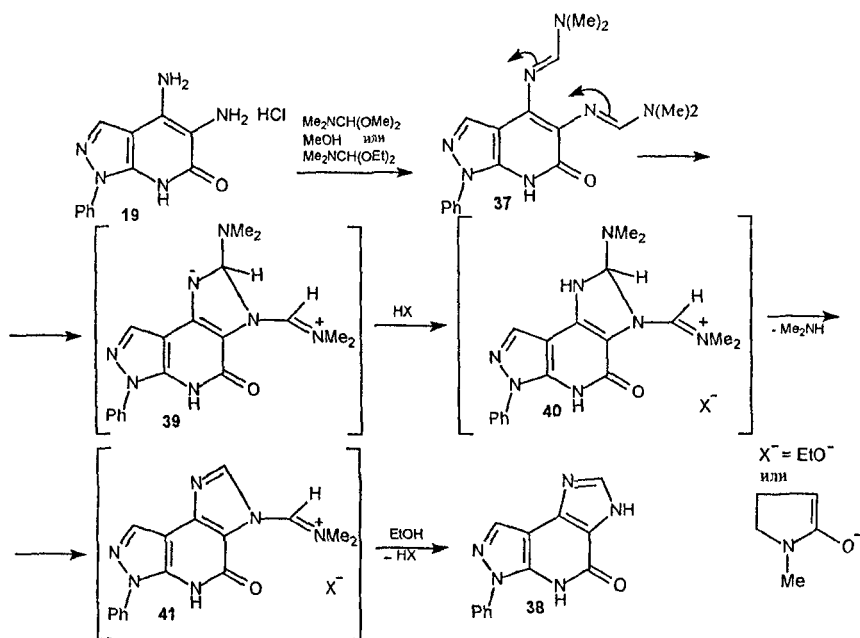


По всей видимости (схема выше), образование оксазолопиридина **31** протекает через стадию образования промежуточного соединения **33** с элиминированием диметиламина и соляной кислоты. При образовании амидина **32**, содержащего в амидиновом *мезо*-положении метильную группу, возникают стерические препятствия для атаки аминогруппы в 4 положении пиридинового кольца амбидентным катионом ацетала диметилацетамида и реакция идет в сторону циклизации по оксо-группе пиридина с замыканием оксазольного цикла. Очевидно, что наличие свободной аминогруппы в положении 4 пиридинового цикла облегчает атаку карбонильной группы пиридонового фрагмента.

Установлено, что нагревание оксазола **31** в течение 30 мин. с диэтилацеталем диметилформамида приводит к его диметиламинометиленовому производному [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина **36** с 80% выходом.

Неожиданно, в процессе исследования реакции диамина **19** с ацеталами амидов нами было обнаружено, что при использовании диметилацетала диметилформамида процесс протекает в ином направлении, чем при реакции соединения **19** с ацеталем диметилацетамида. Так было установлено, что кипячение основания диамина или его гидрохлорида **19** в метаноле с избытком диметилацетала диметилформамида в течение 1 часа приводит не к замыканию оксазольного кольца, а к образованию с 40%

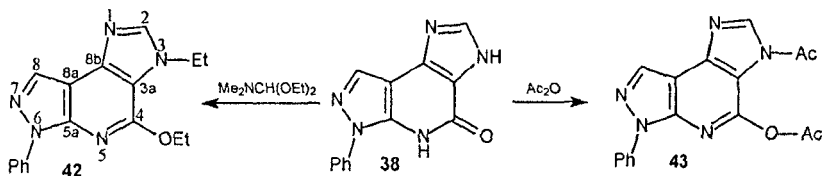
выходом 4,5-бис[(диметиламино)метиленамино]-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она **37**. С большим выходом это соединение получается при кипячении в минимальном объеме диэтилацетата диметилформамида, что связано с большей активностью диэтилацетата по сравнению с диметилацетатом. Дальнейшие исследования показали, что кипячение бисамидина **37** в минимальном объеме этанола или в безводном *N*-метилпирролидоне-2 приводит к образованию имидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(3*H*)-она **38**.



Такое различие в направлении процесса взаимодействия диаминопиридина **19** с ацетатом диметилформамида или ацетатом диметилацетамида может быть объяснено стерическими факторами. Так, по всей видимости, ключевым соединением для получения имидазольного производного **38**, как это следует из экспериментальных данных, является бисамидин **37**. Процесс циклизации определяется соотношением скоростей образования этого бисамидина, и анелирования пятичленного цикла. В данном случае вторая амидиновая группа в положении 4 соединения **37** является существенно менее эффективным электронодонором, чем незамещенная аминогруппа в соедине-

нии **32** и атака по карбонильной группе не реализуется. Представляется вероятным, что для имидазольной циклизации нет необходимости в предварительном гидролизе одного из амидиновых фрагментов бисамидина **37**, поскольку, если при гидролизе возникнет 4-аминогруппа (в пиридиновом цикле), то по высказанным выше соображениям образование оксазольного цикла становится вероятным. Однако, в эксперименте мы этого не наблюдали, и образование имидазольного производного **38** протекало с вполне удовлетворительным выходом. С целью дополнительного доказательства нами показано, что имидазол **38** получается и при кипячении бисамидина **37** в минимальном объеме безводного N-метилпирролидона.

Нами также было изучено взаимодействие имидазола **38** с диэтилацеталем диметилформамида. При этом, из реакционной массы был изолирован имидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин **42** с выходом 39%. Спектр НМВС однозначно доказывает, что процесс алкилирования соединения **38** идет в сторону образования 4-этоксипиразолопиридиноимидазола **42**: метиленовая группа в положении 3 (δ 4.45 м.д.) имеет корреляционные пики с атомами C(2) и C(3_a) и метиленовая группа в положении 4 (δ 4.60 м.д.) – с атомом C(4).



Мы также показали, что ацилирование имидазола **38** проходит легко при кипячении в уксусном ангидриде и приводит к 3-ацетил-4-ацетокси-6-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридину **43**. Необходимо отметить, что, наряду с ацилированием имидазольного кольца, наблюдается ацилирование и по атому кислорода, а не по атому азота пиридина, что доказано данными ЯМР спектроскопии. Структура соединения **43** установлена на основании спектра NOEDIFF: при насыщении сигнала ацетильной группы (δ 2.91 м.д.) наблюдается отклик только на одном синглете с химическим сдвигом (δ 8.97 м.д. H(2)) - увеличение интенсивности сигнала за счет NOE составляет 18%. Этот результат согласуется с избирательным N-

ацетилованием по положению 3 (при ацетилировании по положению 1 следовало бы ожидать отклик и от синглета протона при 8,67 м.д. (H(8)).

Таким образом нам удалось провести ряд превращений гидрохлорида 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она с выходом к серии трициклических систем – производным пиразоло[3,4-*b*][1,2,5]тиадиазоло[3,4-*d*]пиридина, пиразоло[3,4-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиридина, [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло-[4,3-*e*]пиридина, имидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридина и обнаружить неожиданное различие в направлении циклизаций 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина при использовании ацеталей диметилформамида и диметилацетамида

Проведено фармакологическое изучение ряда синтезированных соединений, представляющих собой конденсированные структуры пиразоло[3,4-*b*]пиридина, содержащих аминогруппу в 4 положении пиридинового кольца (7а,б, 19) и других производных пиразолопиридиновой системы (8б, 23, 29, 31). В круге изученных соединений определенным влиянием на обучение и память обладали производные, имеющие свободную аминогруппу в пиридиновом кольце (соединения 7а,б, 19) среди которых наибольшую активность проявило соединение 7а (дозы 1,0 и 10 мг/кг), которое активирует выработку УРПИ у 30 и 50% животных. Среди соединений 8б, 23, 29, 31 наибольшую активность проявило соединение 31, которое в дозах 1,0 и 10 мг/кг проявило активирующее влияние на выработку УРПИ у 35 и 60% животных с нарушением обучения и памяти, вызванного введением скополамина.

Основные выводы

1. Разработан новый метод синтеза производных пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов, основанный на внутримолекулярной циклизации хлоридов 4-цианопиразол-3-аминокарбонилметилпиридиния в присутствии метилата натрия.
2. Впервые показано, что при кипячении производных хлорида 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил пиридиния в присутствии *трет*-бутилата калия наблюдается процесс замыкания имидазольного кольца с образованием новой гетероциклической системы - пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина.

3. Разработан препаративный метод синтеза 4,5-диамино-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-она нагреванием хлорида 1-[4-амино-6(7*H*)-оксо-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил]пиридиния в гидразин гидрате.
4. Впервые синтезированы представители новых гетероциклических систем: пиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,4-*b*][1,5]диазепина, пиразоло[3,4-*b*][1,2,3]гиадиазоло[3,4-*d*]пиридина, пиразоло[3,4-*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиридина взаимодействием 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина с ацетилацетоном, хлористым тиоилом или, в условиях реакции diazotирования.
5. Показано, что при кипячении 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина с избытком диметилацетата диметилацетамида процесс идет в направлении замыкания оксазольного кольца и приводит к образованию представителя новой гетероциклической системы [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина. В то же время, обнаружено, что проведение этой реакции с избытком диметилацетата диметилформамида приводит к образованию 4,5-бис[(диметиламино)метиленамино]производного, которое в дальнейшем было превращено в производное дигидроимидазо[4,5-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4(3*H*)-она.
6. Впервые установлено, что синтезированные в настоящей работе соединения, являющиеся производными хлорида пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил пиридиния, 4,5-диаминопиразоло[3,4-*b*]пиридина и [1,3]оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина, и содержащие аминогруппу в положении 4 пиридинового кольца обладают способностью вызывать активацию когнитивных функций.

Список публикаций

1. Е.С. Комарова, В.А. Макаров. Синтез полизамещенных 4-аминопиразоло[4,5-*b*]пиридинов на основе реакции Цинке // Сборник научных трудов "Успехи в химии и химической технологии". – 2005. – Т. 19., №8. – С. 20-22.
2. Е.С. Комарова, В.А. Макаров, Л.М. Алексеева, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. Синтез производных новой гетероциклической системы - пиразоло[3,4-*b*]пиридо[1',2':1,2]имидазо[4,5-*d*]пиридина // Изв. Акад. наук Сер. Хим. – 2006. - № 4. – С. 710-714.

3. Е.С. Комарова, В.А. Макаров, Г.В. Авраменко. Использование 4,5-диамино-6(7*H*)-оксо-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина в синтезе трициклических систем // Сборник научных трудов "Успехи в химии и химической технологии". – 2007. – Т. 21., №6. – С. 59-63.
4. Е.С. Комарова, В.А. Макаров, Л.М. Алексеева, Г.В. Авраменко, В.Г. Граник. 4,5-Диамино-1-фенил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он в синтезе конденсированных трициклических систем. // Изв. Акад. наук Сер. Хим. – 2007. - №11 – С. 2258-2264.

