

N-Вос-4-аминопиразол-5-карбальдегиды в синтезе пиразоло[4,3-*b*]пиридинов по Фридлиндеру

Георгий Г. Яковенко^{1,2*}, Олег А. Лукьянов²,
Андрей В. Больбут^{2,3}, Михаил В. Вовк²

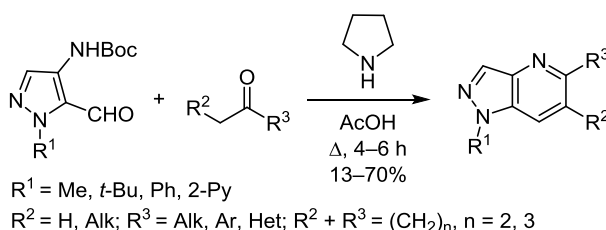
¹ Национальный университет "Киево-Могилянская академия",
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: chemgeorge@i.ua

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

³ НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 22.01.2019

Принято 13.02.2019



N-Вос-4-аминопиразол-5-карбальдегиды взаимодействуют с метиленсодержащими арил-, гетерил-, алкил- и циклоалкилкетонами в кипящей уксусной кислоте в присутствии пирролидина с образованием 5-замещенных и карбо[*b*]аннелированных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.

Ключевые слова: 4-аминопиразол-5-карбальдегиды, кетоны, пиразоло[4,3-*b*]пиридины, реакция Фридлиндера.

Открытая более 130 лет назад реакция Фридлиндера¹ является мощным инструментом получения хинолинов и в течение длительного времени не теряет своего огромного значения для органического синтеза.² Она представляет собой катализируемую кислотами или основаниями или же термическую циклоконденсацию ароматических *орто*-аминозамещенных альдегидов или кетонов с метиленактивными карбонильными соединениями.^{3,1c} За историю своего развития реакция Фридлиндера нашла распространение и в ряду азотсодержащих гетероциклических аминокарбонильных соединений. Среди последних следует отметить аминокотинальдегиды, используемые в синтезе биологически важных производных 1,6- и 1,8-нафтиридинов.⁴ В литературе также описано применение в реакции Фридлиндера некоторых типов азолиламиноальдегидов, в частности 5-амино-4-формилимидазолов,⁵ 5-аминоизоксазол-4-карбальдегидов,⁶ 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов.⁷ Однако наиболее исследованными из такого типа субстратов являются 5-аминопиразол-4-карбальдегиды,⁸ используемые в синтезе пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, среди которых обна-

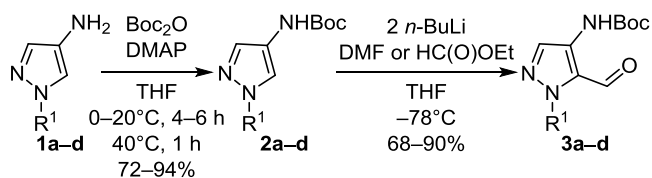
ружены антибактериальные агенты,⁹ а также селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы¹⁰ и хемокинового рецептора CCR2.¹¹

В отличие от устойчивых 5-аминопиразол-4-карбальдегидов, изомерные им 4-аминопиразол-5-карбальдегиды в индивидуальном состоянии не были выделены. Имеются сведения только о 4-амино-1-метил-3-*трет*-бутилпиразол-5-карбальдегиде, генерированном *in situ* из 4-нитроаналога, конденсация которого с ацетофеноном приводит к соответствующему пиразоло[4,3-*b*]пиридину.¹² В ряду такого типа структур обнаружены соединения, обладающие анти-вирусными,¹³ противовоспалительными,¹⁴ противоопухолевыми¹⁵ и бактерицидными¹⁶ свойствами. По этой причине важное синтетическое значение приобретает поиск простого и препаративно удобного метода конструирования пиразоло[4,3-*b*]пиридинового каркаса с применением классической реакции Фридлиндера, что, собственно, и стало целью настоящего исследования.

Ранее было показано, что некоторые *орто*-аминобензальдегиды¹⁷ и 3(4)-амино(изо)никотинальдегиды¹⁸

в условиях реакции Фридлендера могут подвергаться самоконденсации, и по этой причине целесообразно использовать их *N*-Вос-замещенные производные. Нам представлялось обоснованным применить такой подход и для синтеза 4-аминопиразол-5-карбальдегидов, тем более, что в патентных источниках¹⁹ описан один из них – 4-(Вос-амино)-1-метилпиразол-5-карбальдегид (**3a**). Предложенный метод его синтеза был распространен нами на ряд производных **3b–d** и включал первичное Вос-ацилирование 4-аминопиразолов **1b–d** в присутствии каталитических количеств ДМАР с последующим формилированием *N*-Вос-замещенных аминопиразолов **2b–d** действием *n*-BuLi и ДМФА (в случае соединения **2b**) или *n*-BuLi и этилформиата (в случае соединений **2c,d**).

Схема 1



a R¹ = Me, **b** R¹ = *t*-Bu, **c** R¹ = Ph, **d** R¹ = 2-Py

В описанных в литературе циклоконденсациях *N*-Вос-аминоарил(гетерил)альдегидов применялись различные реагенты и реакционные условия: MeONa в MeOH,^{18a} последовательная обработка реакционных смесей *t*-BuOK и HCl,^{17a} CF₃COOH и NaOH^{18b,c} или же использование как растворителя CF₃COOH.^{18d} С целью определения оптимального режима протекания реакции Фридлендера *N*-Вос-аминоформилпиразолов с кетонами на примере взаимодействия аминоальдегида **3a** с ацетофеноном **4a** методом хромато-масс-спектрометрии нами было проведено исследование растворителей, катализаторов и реакционных условий (схема 2). Обнаружено, что при использовании в качестве растворителей EtOH, MeCN или диоксана в присутствии 0.1, 0.5 или 1.0 экв. катализатора (KOH, EtONa, AcONH₄, H₂SO₄, пиперидина) при комнатной температуре реакция не проходила, а при 50 °C начиналось осмоление реакционных смесей, которое заметно ускорялось при их кипячении. При применении CF₃COOH как растворителя и катализатора при комнатной температуре не наблюдалось существенных изменений, а при кипячении было зафиксировано образование соответствующего *N*-трифторацетиламиноформилпиразола. Положительный результат реакции был обнаружен при ее проведении в кипящей AcOH в присутствии AcONH₄ или вторичных органических аминов (схема 2, табл. 1). Так, вследствие 6-часового кипячения реагентов **3a** и **4a** с 0.5 экв. AcONH₄ содержание пиразоло[4,3-*b*]пиридина **5a** в реакционной смеси составило 26% (опыт 1). Удвоение количества катализатора приводило к двукратному увеличению выхода продукта **5a** (опыт 2). Однако более эффективным оказалось применение эквимольного количества вторичных циклоалкиламинов (опыты 5–7), среди которых наилучшие резуль-

Схема 2

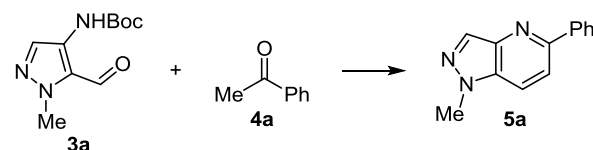


Таблица 1. Оптимизация условий циклоконденсации соединений **3a** и **4a** в кипящей AcOH*

Опыт	Катализатор (экв.)	Время, ч	Содержание соединения 5a , %**
1	AcONH ₄ (0.5)	6	26
2	AcONH ₄ (1.0)	6	54
3	Пирролидин (0.5)	6	62
4	Пирролидин (1.0)	2	45
5	Пирролидин (1.0)	4	76
6	Пирролидин (2.0)	4	74
7	Пиперидин (1.0)	4	68
8	Морфолин (1.0)	4	65

* Соединение **3a** (1.2 ммоль), соединения **4a** (1.21 ммоль), AcOH (30 мл).

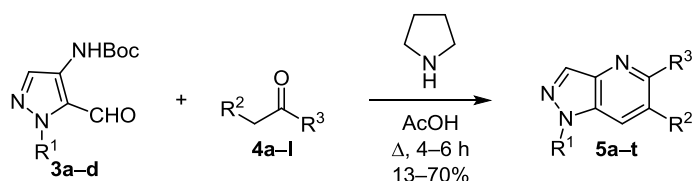
** Содержание соединения **5a** в реакционной смеси по данным хромато-масс-спектрометрии.

таты (76% содержание продукта **5a** при полной конверсии исходных соединений) были получены в случае пирролидина. Важно отметить, что применение более 1 экв. катализатора практически не сказывается на выходе целевого продукта.

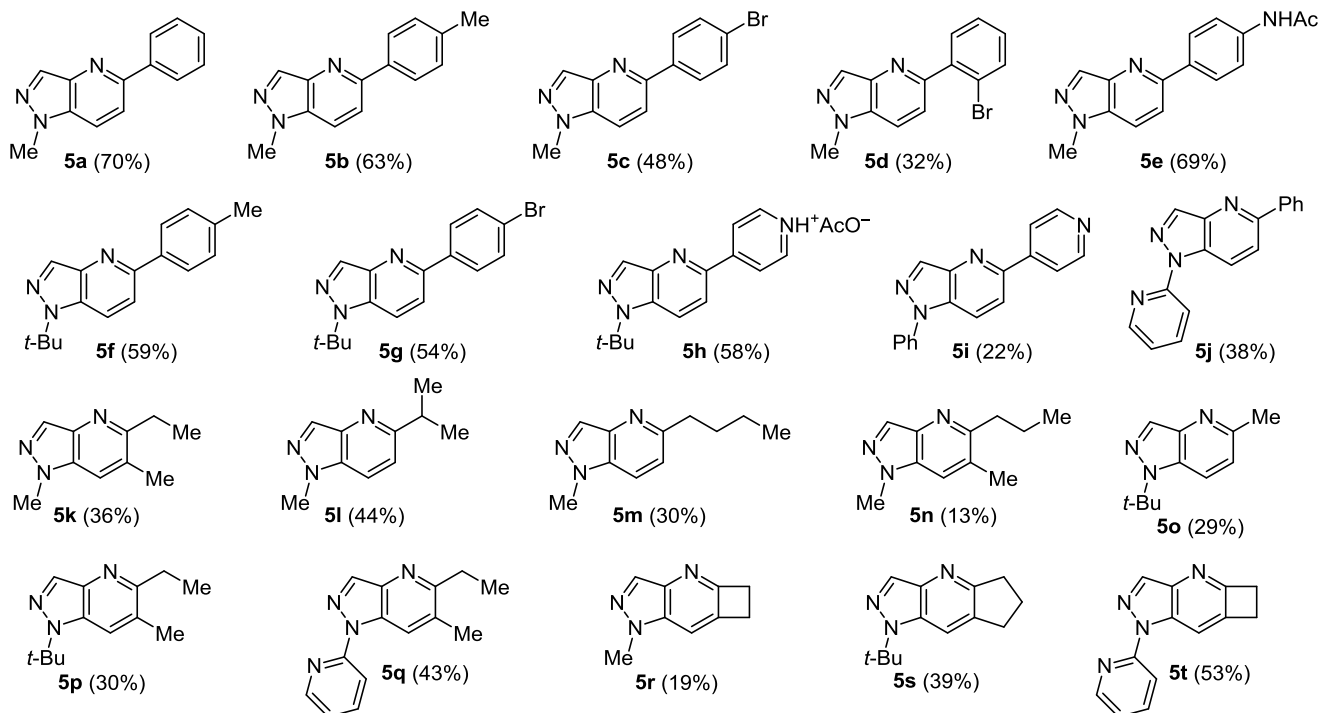
Выявленные оптимальные условия синтеза пиразолопиридина **5a** были опробованы в реакции Фридлендера *N*-Вос-4-амино-5-формилпиразолов **3b–d** с арил(гетерил)-метилкетонами **4a–f**, диалкилкетонами **4g–j** и циклоалкилкетонами **4k,l** (схема 3). Полученные результаты позволяют качественно оценить влияние структуры реагента на селективность процесса циклоконденсации. В частности, наиболее высокие выходы целевых продуктов **5a–c,e–j** наблюдались при взаимодействии 1-алкил- и (α -пиридил)пиразолов **3a,b,d** с ацетофенонами **4a–e** и изоникотинилметилкетонами **4f**. При этом в случае 4-аминоацетофенона **4e** из реакционной смеси было выделено *N*-ацетилпроизводное **5e**, а в случае 4-пиридинилметилкетона **4f** – ацетат **5h**. Сравнение выходов изомерных продуктов **5c** (52%) и **5d** (36%) свидетельствует о существенном влиянии стерических параметров метил-2-бромфенилкетона **4e** на процесс циклизации. Применение 1-фенилзамещенного пиразола **3c** в большинстве реакций не приводило к положительным результатам, и только в случае кетона **4f** удалось выделить пиразолопиридин **5i** с выходом 22%.

В свою очередь, диалкил- и циклоалкилкетоны **4g–l** оказались менее удобными реагентами, чем ацетофеноны, в циклоконденсации с аминоальдегидами **3a,b,d**, вероятно, вследствие большей склонности к протеканию побочных процессов: 5-алкилпиразолопиридины **5k–q** были получены с выходами 13–44% и их карбо[*b*]аннелированные аналоги **5r–t** – с выходами 19–43%. Показательно, что при использовании ацетона **4i** в индивидуальном состоянии с выходом 29% уда-

Схема 3



4 a R² = H, R³ = Ph; **b** R² = H, R³ = 4-MeC₆H₄; **c** R² = H, R³ = 4-BrC₆H₄; **d** R² = H, R³ = 2-BrC₆H₄; **e** R² = H, R³ = 4-H₂NC₆H₄; **f** R² = H, R³ = 4-Py; **g** R² = Me, R³ = Et; **h** R² = H, R³ = *i*-Pr; **i** R² = H, R³ = Me; **j** R² = H, R³ = *n*-Bu; **k** R² + R³ = (CH₂)₂; **l** R² + R³ = (CH₂)₃



лось выделить только продукт его конденсации с пиразолом **3b** – пиразолопиридин **5o**. Следует также отметить, что в случае несимметричного гексан-2-она (**4j**) циклоконденсация аминоформилпиразола **3a** реализуется с участием как метильной, так и метиленовой групп с образованием с суммарным выходом 43% смеси изомеров **5m** и **5n** в примерном соотношении 2.5:1, которые были разделены методом препаративной жидкостной хроматографии.

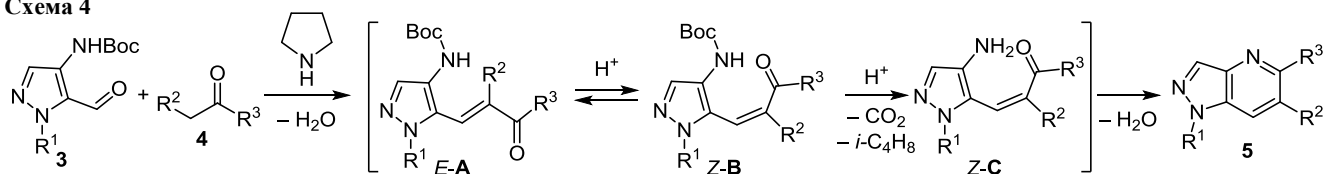
При обсуждении возможной схемы исследуемой реакции Фридлиндера, с учетом ранее опубликованных работ,²⁰ представлялось логичным, что первой стадией процесса является катализируемая пирролидином кротоновая конденсация, приводящая к *E*-енону **A**, содержание которого в количестве 35% зафиксировано в реакционной смеси при конденсации соединений **3a** и **4a** в AcOH при 50 °C. Последующая катализируемая кислотой изомеризация *E*-енона **A** приводит к интермедиату **B** *Z*-конфигурации, при снятии с которого Вос-

защиты генерируется интермедиат **C**, подвергающийся последующей циклодегидратации в целевой продукт **5**.

Строение всех синтезированных исходных соединений **3b–d** и продуктов **5a–t** подтверждено методами спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. При этом следует обратить внимание на структуру региоизомерных соединений **5m,n**, образующихся за счет первичной конденсации аминоальдегида **3a** по метильной или метиленовой группе гексан-2-она (**4j**) соответственно. В спектре ЯМР ¹H мажорного изомера **5m** присутствуют характерные дублеты протонов H-6 и H-7 при 7.28 и 8.02 м. д. с КССВ 8.8 Гц, а в спектре минорного изомера **5n** – синглеты протонов группы 6-CH₃ при 2.55 м. д. и протона H-7 при 7.80 м. д.

Таким образом, нами показана возможность реализации реакции Фридлиндера в ряду 4-(Вос-амино)-пиразол-5-карбальдегидов, открывающая удобный синтетический путь к 5-замещенным и карбо[*b*]аннелированным пиразоло[4,3-*b*]пиридинам.

Схема 4



Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в $\text{DMSO}-d_6$ (соединения **3d**, **5a–c, e–j, m–o, q, t**) или в CDCl_3 (соединения **2b–d**, **3b, c**, **5d, k, l, p–s**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), растворитель DMSO , ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Хроматографическое разделение соединений **5m** и **5n** проведено на препаративном жидкостном хроматографе Teledyn Isco Combiflash Companion (элюент $t\text{-BuOMe-MeCN}$, 9:1). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Исходные 4-аминопиразолы **1a–d** предоставлены НПО "Енамин" (Украина). Соединения **2a** и **3a** синтезированы по литературному методу.¹⁹

Синтез соединений 2b–d (общая методика). К раствору 1.03 моль 4-аминопиразола **1b–d** в 1400 мл ТГФ при охлаждении до 0°C и перемешивании добавляют 5.03 г (0.041 моль) DMAP и потом в течение 30 мин 229 г (1.05 моль) ди(*трет*-бутил)дикарбоната. Смесь перемешивают при указанной температуре в течение 1 ч, повышают температуру до комнатной, перемешивают еще 4–6 ч. Далее реакционную смесь нагревают при 40°C в течение 1 ч, затем упаривают, экстрагируют 800 мл $t\text{-BuOMe}$. К полученному маслообразному продукту добавляют 300 мл смеси $t\text{-BuOMe}$ –гексан, 3:2, образовавшийся после перемешивания осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Трет-бутил-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (2b). Выход 230 г (93%), фиолетовый порошок, т. пл. $72\text{--}73^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3273 (N–H), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.56 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.25 (1H, с, NH); 7.33 (1H, с, H-5); 7.80 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.9; 29.2; 58.0; 79.7; 116.6; 120.4; 128.9; 152.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 60.02; H 8.71; N 17.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.23; H 8.84; N 17.56.

Трет-бутил-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (2c).²¹ Выход 193 г (72%), коричневый порошок, т. пл. $93\text{--}94^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3290 (N–H), 1706 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.52 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.53 (1H, с, NH); 7.24 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.42 (2H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.54 (1H, с, H-5); 7.66 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.21 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.1; 79.0; 116; 117.8; 124.6; 125.7; 129.5; 132.4; 139.8; 152.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 64.68; H 6.72; N 16.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.85; H 6.61; N 16.20.

Трет-бутил-[1-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]карбамат (2d).²² Выход 253 г (94%), серый порошок, т. пл. $88\text{--}89^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287 (N–H), 1698

(C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.43 (1H, с, NH); 7.12 (1H, т, $J = 5.6$, H Py); 7.70–7.78 (2H, м, H-5, H Py); 7.88 (1H, д, $J = 8.4$, H Py); 8.34 (1H, д, $J = 4.0$, H Py); 8.60 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.1; 79.1; 111.2; 114.8; 121.4; 124.8; 133.6; 139.2; 148.2; 150.9; 152.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 60.21; H 6.33; N 21.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.99; H 6.20; N 21.52.

Синтез соединений 3b–d (общая методика). К охлажденному до -78°C раствору 0.36 моль карбамата **2b–d** в 1200 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляют 317 мл (2.2 экв.) 2.5 М раствора $n\text{-BuLi}$ в гексане и перемешивают в течение 2–3 ч при $-78 \div -70^\circ\text{C}$. Затем при этой температуре к реакционной смеси добавляют 29.3 г (0.4 моль) ДМФА (в случае карбамата **2b**), нагревают до комнатной температуры и оставляют на ночь при перемешивании. Через 10–12 ч к реакционной смеси добавляют 200 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . В случае карбаматов **2c, d** к реакционной смеси добавляют 27 г (0.365 моль) этилформиата, перемешивают в течение 0.25 ч, повышают температуру до -20°C и сразу же добавляют 200 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . В обоих случаях смесь дополнительно перемешивают в течение 20–30 мин и экстрагируют $t\text{-BuOMe}$ (3×200 мл). Органический слой два раза промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют сквозь слой силикагеля, упаривают, к маслообразному остатку добавляют 150 мл смеси $t\text{-BuOMe}$ –гексан, 3:2, образовавшийся после перемешивания осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Трет-бутил-(1-трет-бутил-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (3b). Выход 86.8 г (90%), лиловый порошок, т. пл. $93\text{--}94^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3373 (N–H), 1696, 1719 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.57 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.72 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 8.00 (1H, с, H-3); 8.70 (1H, с, NH); 10.36 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.1; 30.6; 61.2; 67.4; 116.5; 126.9; 131.2; 152.1; 180.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 58.62; H 8.07; N 15.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58.41; H 7.92; N 15.72.

Трет-бутил-(1-фенил-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (3c). Выход 74.6 г (72%), бледно-розовый порошок, т. пл. $97\text{--}98^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3382 (N–H), 1701, 1722 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.54 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.48–7.56 (5H, м, H Ph); 8.33 (1H, с, NH); 8.52 (1H, с, H-3); 9.89 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.3; 81.5; 125.0; 126.0; 128.9; 129.7; 130.7; 130.8; 138.3; 152.5; 181.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 62.45; H 5.77; N 14.74. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.71; H 5.96; N 14.63.

Трет-бутил-[1-(пиридин-2-ил)-5-формил-1H-пиразол-4-ил]карбамат (3d). Выход 70.5 г (68%), бежевый порошок, т. пл. $82\text{--}83^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388 (N–H), 1696, 1728 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.50 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.45 (1H, т, $J = 5.6$, H Py); 7.90 (1H, д, $J = 8.4$, H Py); 8.06 (1H, т, $J = 6.8$, H Py); 8.21 (1H, с, NH); 8.52 (1H, д, $J = 4.4$, H Py); 8.81 (1H, с, H-3); 10.97 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.3; 81.5; 114.7;

122.0; 126.4; 131.9; 132.0; 138.9; 147.7; 152.6; 152.7; 186.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 58.51; Н 5.74; N 19.65. $C_{14}H_{16}N_4O_3$. Вычислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

Синтез соединений 5a–t (общая методика). К раствору 0.02 моль *N*-Вос-аминопиразолкарбальдегида **3a–d** в 100 мл АсОН добавляют 0.022 моль кетона **4a–l** и 1.4 г (0.02 моль) пирролидина, перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем кипятят в течение 4–6 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ. Смесь охлаждают, растворитель упаривают, к полученному маслообразному осадку добавляют 150 мл H_2O . В случае арил(гетерил)кетонов выпавший осадок отфильтровывают, промывают 50 мл гексана, сушат и кристаллизуют из смеси *t*-BuOMe–MeCN, 1:5 (соединения **5a,b,q,t**) или MeCN (соединения **5c–j**). В случае диалкил- и циклоалкилкетонов маслообразный продукт экстрагируют АсОEt (2 × 75 мл), органический слой промывают водным раствором $NaHCO_3$ и NaCl, сушат и упаривают. К остатку добавляют 90 мл смеси PhMe–*t*-BuOMe, 2:1 и кипятят в течение 10 мин, декантируют раствор, упаривают его при пониженном давлении, полученный продукт кристаллизуют из смеси PhMe–*t*-BuOMe, 1:1 (соединения **5k,l,o,p,r,s**).

1-Метил-5-фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5a) получают из соединений **3a** и **4a**. Выход 2.93 г (70%), темно-коричневый порошок, т. пл. 155–156 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, CH_3); 7.44–7.51 (3H, м, Н Ph); 7.99 (1H, д, $J = 8.5$, Н-6); 8.14 (2H, д, $J = 7.0$, Н Ph); 8.20 (1H, д, $J = 8.5$, Н-7); 8.31 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.4; 118.8; 119.5; 127.3; 129.1; 129.2; 132.3; 133.6; 139.6; 141.7; 152.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 74.44; Н 5.24; N 19.98. $C_{13}H_{11}N_3$. Вычислено, %: С 74.62; Н 5.30; N 20.08.

5-(4-Метилфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5b) получают из соединений **3a** и **4b**. Выход 2.81 г (63%), бурый порошок, т. пл. 157–158 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 4.09 (3H, с, CH_3); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.97 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 8.03 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.20 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7); 8.28 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3; 36.4; 118.5; 119.4; 127.2; 129.8; 132.2; 133.5; 136.8; 138.7; 141.7; 152.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 75.14; Н 5.72; N 18.71. $C_{14}H_{13}N_3$. Вычислено, %: С 75.31; Н 5.87; N 18.82.

5-(4-Бромфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5c) получают из соединений **3a** и **4c**. Выход 2.77 г (48%), оранжевый порошок, т. пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.11 (3H, с, CH_3); 7.69 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 8.11 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.25 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7); 8.32 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.5; 118.6; 119.7; 122.8; 129.3; 132.2; 132.4; 133.6; 138.7; 141.7; 151.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (94), 288 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (100). Найдено, %: С 54.37; Н 3.59; N 14.47. $C_{13}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: С 54.19; Н 3.50; N 14.58.

5-(2-Бромфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5d) получают из соединений **3a** и **4d**. Выход

1.85 г (32%), светло-желтый порошок, т. пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.12 (3H, с, CH_3); 7.38 (1H, т, $J = 8.0$, Н Ar); 7.48–7.60 (3H, м, Н-6, Н Ar); 7.67 (1H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7); 8.26 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.5; 118.5; 122.0; 122.4; 128.3; 130.6; 132.0; 132.2; 133.4; 133.5; 141.2; 141.8; 153.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (90), 288 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (100). Найдено, %: С 54.04; Н 3.59; N 14.49. $C_{13}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: С 54.19; Н 3.50; N 14.58.

***N*-[4-(1-Метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил)фенил]ацетамид (5e)** получают из соединений **3a** и **4e**. Выход 3.67 г (69%), желтый порошок, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.08 (3H, с, CH_3); 4.08 (3H, с, CH_3); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.96 (1H, д, $J = 8.8$, Н-6); 8.0 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.17 (1H, д, $J = 8.8$, Н-7); 8.26 (1H, с, Н-3); 10.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5; 36.3; 118.3; 119.4; 127.6; 129.9; 133.3; 134.1; 140.4; 141.6; 144.1; 152.1; 168.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.44; Н 5.36; N 20.91. $C_{15}H_{14}N_4O$. Вычислено, %: С 67.65; Н 5.30; N 21.04.

1-(Трет-бутил)-5-(*n*-толил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5f) получают из соединений **3b** и **4b**. Выход 2.67 г (59%), светло-коричневый порошок, т. пл. 172–173 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 2.36 (3H, с, CH_3); 7.30 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 7.87 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 8.01 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 8.26 (1H, с, Н-3); 8.37 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8; 29.3; 60.2; 117.4; 121.2; 126.6; 128.3; 129.2; 129.4; 132.0; 134.4; 136.2; 151.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 76.79; Н 7.06; N 15.99. $C_{17}H_{19}N_3$. Вычислено, %: С 76.95; Н 7.22; N 15.84.

5-[4-(Бромфенил)-1-(трет-бутил)]-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5g) получают из соединений **3b** и **4c**. Выход 3.57 г (54%), бурый порошок, т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 7.64 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ar); 7.86 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6); 8.05 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ar); 8.28 (1H, с, Н-3); 8.35 (1H, д, $J = 7.8$, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.7; 60.7; 117.9; 121.8; 122.8; 129.2; 130.6; 132.2; 136.2; 138.6; 143.0; 150.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 $[M(^{81}Br)+H]^+$ (98), 330 $[M(^{79}Br)+H]^+$ (100). Найдено, %: С 58.41; Н 4.74; N 12.55. $C_{16}H_{16}BrN_3$. Вычислено, %: С 58.19; Н 4.88; N 12.72.

Ацетат 4-[1-(трет-бутил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил]пиридиния (5h) получают из соединений **3b** и **4f**. Выход 2.92 г (58%), темно-коричневый порошок, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 1.90 (3H, с, CH_3COO); 8.06 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 8.10 (2H, д, $J = 5.6$, Н Py); 8.37 (1H, с, Н-3); 8.51 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7); 8.70 (2H, д, $J = 5.6$, Н Py). Пиридиновый протон NH находится в обмене с молекулами воды дейтерорастворителя. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5; 29.7; 60.9; 118.3; 121.4; 121.9; 130.9; 133.0; 143.1; 146.3; 149.2; 150.7; 172.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 $[M-AcO]^+$ (100). Найдено, %: С 65.12; Н 6.36; N 17.82. $C_{17}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: С 65.37; Н 6.45; N 17.94.

5-(Пиридин-4-ил)-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (5i) получают из соединений **3c** и **4f**. Выход

1.19 г (22%), темно-бурый порошок, т. пл. 192–194 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.38–7.65 (5H, м, H Ph); 7.84 (2H, д, $J = 6.4$, H Py); 8.14 (1H, с, H-3); 8.23 (1H, д, $J = 7.6$, H-6); 8.46 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 8.73 (2H, д, $J = 6.4$, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 107.3; 120.2; 120.9; 121.5; 122.4; 124.0; 127.7; 127.8; 130.4; 137.0; 139.2; 139.5; 150.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 75.16; Н 4.59; N 20.41. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 74.98; Н 4.44; N 20.58.

1-(Пиридин-2-ил)-5-фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5j) получают из соединений **3d** и **4a**. Выход 3.06 г (38%), темно-серый порошок, т. пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.36 (1H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.46–7.53 (3H, м, H Ph, H-6); 8.01–8.05 (2H, м, H Ph); 8.12–8.18 (3H, м, H Py); 8.59 (1H, д, $J = 5.4$, H Py); 8.71 (1H, с, H-3); 9.08 (1H, д, $J = 8.2$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 113.0; 120.4; 121.5; 124.3; 127.4; 128.6; 129.1; 129.3; 129.5; 138.1; 139.0; 139.8; 148.6; 153.5; 154.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 74.79; Н 4.38; N 20.47. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 74.98; Н 4.44; N 20.58

1,6-Диметил-5-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5k) получают из соединений **3a** и **4g**. Выход 1.36 г (36%), оранжевый порошок, т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 8.0$, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.88 (2H, к, $J = 8.0$, CH_2); 4.02 (3H, с, CH_3); 7.43 (1H, с, H-7); 8.08 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.8; 19.9; 28.9; 35.7; 117.3; 129.3; 132.2; 132.8; 139.8; 158.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.72; Н 7.33; N 23.81. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 68.54; Н 7.48; N 23.98.

5-Изопропил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5l)²³ получают из соединений **3a** и **4h**. Выход 1.54 г (44%), бежевый порошок, т. пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH_3); 3.08 (1H, гепт, $J = 6.8$, CH); 3.94 (3H, с, CH_3); 7.10 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 7.58 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 8.00 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2; 35.8; 36.2; 118.9; 119.6; 132.0; 132.7; 140.9; 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.38; Н 7.55; N 23.84. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 68.54; Н 7.48; N 23.98.

5-Бутил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5m) получают из соединений **3a** и **4j**. Выход 1.34 г (30%), темно-желтая маслообразная жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87–0.91 (3H, м, CH_3); 1.25–1.31 (2H, м, CH_2); 1.64–1.69 (2H, м, CH_2); 2.81–2.86 (2H, м, CH_2); 4.04 (3H, с, CH_3); 7.28 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 8.02 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 8.12 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2; 22.3; 32.1; 36.2; 37.6; 118.5; 121.0; 131.8; 132.5; 141.1; 157.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.65; Н 8.13; N 22.08. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

1,6-Диметил-5-пропил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5n) получают из соединений **3a** и **4j**. Выход 0.38 г (13%), оранжевые кристаллы, т. пл. 108–109 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.62–1.69 (2H, м, CH_2); 2.55 (3H, с, CH_3); 2.68 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 4.01 (3H, с, CH_3); 7.80 (1H, с, H-7); 8.04 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2; 22.9; 23.0; 35.2;

36.1; 117.2; 132.2; 132.7; 134.0; 140.0; 153.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.63; Н 7.92; N 22.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

1-(Трет-бутил)-5-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5o) получают из соединений **3b** и **4e**. Выход 1.09 г (29%), светло-коричневый порошок, т. пл. 88–89 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.61 (3H, с, CH_3); 7.30 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 8.10 (1H, с, H-3); 8.37 (1H, д, $J = 8.8$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.6; 29.7; 60.7; 121.3; 122.5; 130.2; 130.5; 140.6; 153.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.64; Н 7.81; N 22.01. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

1-(Трет-бутил)-6-метил-5-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5p) получают из соединений **3b** и **4g**. Выход 1.30 г (30%), темно-коричневый порошок, т. пл. 92–93 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.72 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.44 (3H, с, CH_3); 2.88 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 7.73 (1H, с, H-7); 8.08 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7; 19.8; 28.4; 29.7; 60.1; 120.8; 128.8; 130.5; 131.5; 140.9; 157.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 71.99; Н 8.72; N 19.18. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 71.85; Н 8.81; N 19.34.

6-Метил-5-этил-1-(пиридин-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5q) получают из соединений **3d** и **4g**. Выход 2.05 г (43%), коричневый порошок, т. пл. 108–109 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.89 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2); 7.31–7.35 (1H, м, H Py); 7.98–8.03 (2H, м, H Py); 8.51 (1H, с, H-7); 8.56 (1H, д, $J = 4.8$, H Py); 8.77 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.5; 19.9; 28.5; 112.9; 121.2; 123.2; 131.2; 131.5; 137.4; 139.7; 141.5; 148.5; 153.8; 159.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.68; Н 5.97; N 23.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 23.51.

1-Метил-5,6-дигидро-1H-циклобута[*b*]-пиразоло[3,4-*e*]-пиридин (5r) получают из соединений **3a** и **4k**. Выход 0.6 г (19%), желтый порошок, т. пл. 107–108 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.00–3.04 (2H, м, CH_2); 3.28–3.32 (2H, м, CH_2); 3.91 (3H, с, CH_3); 7.29 (1H, с, H-7); 7.94 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.3; 33.6; 36.4; 56.5; 112.4; 132.3; 134.8; 138.5; 140.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.11; Н 5.61; N 26.57. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: С 67.90; Н 5.70; N 26.40.

1-(Трет-бутил)-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[*b*]-пиразоло[4,3-*e*]-пиридин (5s) получают из соединений **3b** и **4l**. Выход 1.68 г (39%), оранжевый порошок, т. пл. 88–89 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.17–2.22 (2H, м, CH_2); 3.00–3.08 (4H, м, 2CH_2); 7.80 (1H, с, H-7); 8.06 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4; 29.6; 30.8; 33.0; 60.2; 116.0; 130.9; 131.3; 135.4; 141.2; 161.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.71; Н 7.79; N 19.43. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 72.52; Н 7.96; N 19.52.

1-(Пиридин-2-ил)-5,6-дигидро-1H-циклобута[*b*]-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (5t) получают из соединений

3d и **4k**. Выход 2.36 г (53%), коричневый порошок, т. пл. 121–122 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.18–3.22 (2H, м, CH₂); 3.41–3.45 (2H, м, CH₂); 7.33–7.37 (1H, м, H Py); 8.03 (2H, д, J = 4.8, H Py); 8.51 (1H, с, H-7); 8.55 (1H, д, J = 4.8, H Py); 8.74 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.6; 33.7; 113.3; 117.2; 121.4; 133.0; 137.3; 139.8; 140.5; 142.8; 148.4; 153.8; 161.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 223 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 70.52; H 4.41; N 25.07. C₁₃H₁₀N₄. Вычислено, %: C 70.26; H 4.54; N 25.21.

Список литературы

- (a) Friedländer, P. *Chem. Ber.* **1882**, *15*, 2572. (b) Hassner, A.; Stumer, C. *Organic Synthesis Based on Name Reaction*; Pergamon: London, 2002, p. 118. (c) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; do Carmo Carreiras, M.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
- (a) Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. *Org. React.* **1982**, *28*, 37. (b) Coffey, D. S.; May, S. A.; Ratz, A. M. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, W. G.; Gilchrist, T. L., Eds.; Pergamon: London 2001, vol. 13, p. 238. (c) Pflum, D. A. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Ed.; Wiley: Hoboken, 2005, p. 411.
- Yang, D.; Jiang, U.; Li, J.; Xu, F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7654.
- (a) Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 637. [*Ученые химии* **2004**, *73*, 692.] (b) Litvinov, V. P. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2006**, *91*, 189. (c) Madaan, A.; Verma, R.; Kumar, V.; Singh, A. T.; Jain, S. K.; Jaggi, M. *Arch. Pharm.* **2015**, *348*, 837. (d) Fadda, A. A.; El-Hadidy, S. A.; Elattar, K. M. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2765.
- Perandones, F.; Soto, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 107.
- Yamanaka, H.; Sakamoto, T.; Shiozawa, A. *Heterocycles* **1977**, *7*, 51.
- L'abbe, G.; Vandendriessche, A.; Weyns, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, *97*, 85.
- (a) Ahluwalia, V. K.; Gogal, B. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1341. (b) Piao, M.-Z.; Ymafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 389. (c) Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Tantak, C. D.; Toche, R. B.; Reidlinger, C.; Stadlbauer, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1311. (d) Zheng, A.; Zhang, W.; Pan, J. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1549. (e) Jackak, M. N.; Avhale, A. B.; Toche, R. B.; Sabnis, R. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 343. (f) El-Emary, T. I. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 507. (g) Toche, R. B.; Bhavsar, D. C.; Kazi, M. A.; Bagul, S. M.; Jackak, M. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 287.
- Panda, N.; Karmakar, S.; Jena, A. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1500. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1857.]
- Barreiro, E. J.; Camara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.
- Laborde, E.; Macsata, R. W.; Meng, F.; Peterson, B. T.; Robinson, L.; Schow, S. R.; Simon, R. J.; Xu, H.; Baba, K.; Inagaki, H.; Ishiwata, Y.; Jomori, T.; Matsumoto, Y.; Miyachi, A.; Nakamura, T.; Okamoto, M.; Handel, T. M.; Bernard, C. C. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1667.
- (a) Li, A.-H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; Crew, A. P.; Dong, H.-Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Stolz, K. M.; Tavares, P. A. R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Mulvihill, M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 61. (b) Li, A.-H.; Beard, D. J.; Coate, H.; Honda, A.; Kadalbajoo, A.; Kleinberg, A.; Laufer, R.; Mulvihill, K. M.; Nigro, A.; Rastogi, P.; Sherman, D.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Wang, T.; Werner, D.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. *J. Synthesis* **2010**, 1678.
- (a) Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M. T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B.-L.; Yan, Y., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6503. (b) Tite, T.; Lougiakis, N.; Skaltsounis, A.-L.; Marakos, P.; Pouli, N.; Tenta, R.; Balzarini, J. *Synlett* **2009**, 1741.
- (a) Herdemann, M.; Heit, I.; Bosch, F.-U.; Quintini, G.; Scheipers, C.; Weber, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6998. (b) Pryde, D. C.; Marron, B. E.; West, C. W.; Reister, S.; Amato, G.; Yoger, K.; Antonio, B.; Padilla, K.; Cox, P. J.; Turner, J.; Warmus, J. S.; Swain, N. A.; Omoto, K.; Mahoney, J. H.; Gerlach, A. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 666.
- (a) Czodrowski, P.; Mallinger, A.; Wienke, D.; Esdar, C.; Pöschke, O.; Busch, M.; Rohdich, F.; Eccles, S. A.; Ortiz-Ruiz, M.-J.; Schneider, R.; Florence, I. R.; Clarke, P. A.; Musil, D.; Schwarz, D.; Dale, T.; Urbahns, K.; Blagg, J.; Schiemann, K. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9337. (b) Lin, H.; Yamashita, D. S.; Zeng, J.; Xie, R.; Verma, S.; Luengo, J. I.; Rhodes, N.; Zhang, S.; Robell, K. A.; Choudhry, A. E.; Lai, Z.; Kumar, R.; Minthorn, E. A.; Brown, K. K.; Heerding, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 679.
- Yoshizawa, H.; Kubota, T.; Itani, H.; Ishitobi, H.; Miwa, H.; Nishitani, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4211.
- (a) Chelucci, G.; Orrù, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3493. (b) Chelucci, G. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1230.
- (a) Siu, T.; Liang, J.; Arruda, J.; Li, Y.; Jones, R. E.; Defeo-Jones, D.; Barnett, S. F.; Robinson, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4186. (b) Vu, C. B.; Casaubon, R. WO Patent 2010101949. (c) Chan, L.; Jin, H.; Stefanac, T.; Lavallée, J.-F.; Falardeau, G.; Bedard, J.; May, S.; Yuen, L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3023. (d) Chan, L.; Jin, H.; Stefanac, T.; Wang, W.; Lavallée, J.-F.; Bédard, J.; May, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2583.
- Yamanaka, T.; Ohki, H.; Ohgaki, M.; Okuda, S.; Toda, A.; Kawabata, K.; Inoue, S.; Misumi, K.; Itoh, K.; Satoh, K. WO Patent 2004101571.
- (a) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461. (b) Makarov, A. S.; Sorotskaya L. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1087. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 1087.]
- Rowbottom, M. W.; Hutchinson, J. H. WO Patent 201715221.
- Bleicher, K.; Flohr, A.; Groebke-Zbinden, K.; Koerner, M.; Kuhn, B.; Peters, J.-U.; Rodriguez-Sarmiento, R. M.; Vieira, E. US Patent 2011183979.
- Lin, Y.; Yang, X.; Pan, W.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2304.