

## Взаимодействие 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом никотиновой кислоты

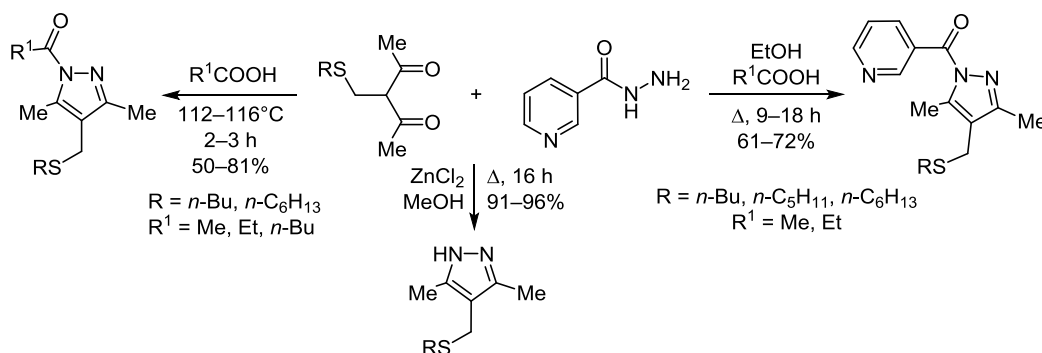
Лариса А. Баева<sup>1\*</sup>, Радик М. Нугуманов<sup>1</sup>,  
Раил Р. Гатауллин<sup>1</sup>, Ахнэф А. Фатыхов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии

Уфимского федерального исследовательского центра РАН,  
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило 5.12.2019

Принято после доработки 16.03.2020



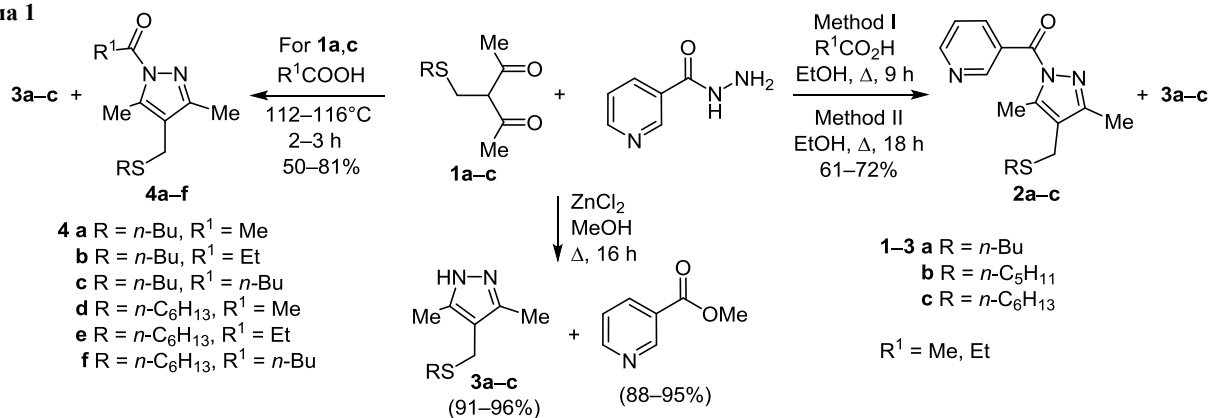
При взаимодействии 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом никотиновой кислоты в этаноле образуются 4-[(алкилсульфанил)метил]замещенные 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолы, а в среде уксусной, пропановой или пентановой кислот – 1-ацил-1*H*-пиразолы. Проведение реакции в метаноле в присутствии  $ZnCl_2$  сопровождается элиминированием никотиновой кислоты и образованием (алкилсульфанил)метилзамещенных 1*H*-пиразолов.

**Ключевые слова:** 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион, 1-ацил-1*H*-пиразол, гидразид никотиновой кислоты, 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразол, гетероциклизация.

Производные (пиридин-3(4)-ил)карбонил-1*H*-пиразолов,<sup>1</sup> ацил-1*H*-пиразолов<sup>1a,b,2</sup> и их гидрированных аналогов – пиразолинов – обладают широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую,<sup>1a-c,2a-d</sup> противовоспалительную,<sup>2d,c</sup> противомаларийную,<sup>1d</sup> антибактериальную,<sup>1c,2d,f,g</sup> анальгетическую<sup>1f,2d</sup> и нейрорепрессивную.<sup>1g-i,2h-j</sup> Среди 4(2)-[алкил(арил)сульфанил(сульфонил)метил]-1*H*-пиразолов найдены соединения, проявляющие фунгицидную<sup>3</sup> активность, свойства антагонистов прогестероновых рецепторов,<sup>4</sup> ингибиторов *N*-миристоилтрансферазы,<sup>5</sup> а также эффективных селективных экстрагентов и лигандов при получении серосодержащих комплексов Pt(II) и Pd(II).<sup>6</sup> Разнообразие полезных свойств 1*H*-пиразолов с алкил(арил)сульфанил(сульфонил)метильными, (пиридин-3(4)-ил)карбонильными или ацильными фрагментами определяет интерес к разработке удобных способов получения новых молекул, сочетающих в себе такие структурные единицы.

Известные методы синтеза 4(2)-[алкил(арил)сульфанил(сульфонил)метил]-1*H*-пиразолов основаны на замещении атома галогена в соответствующих галогенпроизводных 1*H*-пиразолов на алкил(арил)сульфанильную группу.<sup>4-6c</sup> Для синтеза гидрированных производных 1-(пиридин-3(4)-ил)карбонил-1*H*-пиразолов и 1-ацил-1*H*-пиразолов используют циклизацию алкенилкетон с соответствующими гидразидами<sup>1d,e,2e</sup> или гидразингидратом в присутствии  $AsOH$ .<sup>2b,c,f,h,i</sup> 1-(Пиридин-3(4)-ил)карбонил-1*H*-пиразолы и 1-ацил-1*H*-пиразолы получают взаимодействием 1,3-дикарбонильных соединений с гидразидами,<sup>1a,f</sup> однако чаще всего применяют реакцию 1*H*-пиразолов с ацил(никотиноил)хлоридами,<sup>2a,g,7a-c</sup> а также кислотами в присутствии  $SOCl_2$ .<sup>7a,d</sup> Известен пример многостадийного синтеза 1-(пиридин-3-ил)карбонил-4-фенилсульфанил-1*H*-пиразолов – агонистов сопряженных с G-белками рецепторов GPR109A – взаимодействием никотиноилхлоридов с 4-фенилсульфанил-1*H*-пиразолами,

Схема 1



которые, в свою очередь, получают реакцией 3-хлорпентан-2,4-дионов с тиофенолами и последующей гетероциклизацией образующихся 3-(фенилсульфанил)пентан-2,4-дионов с гидразингидратом.<sup>8</sup>

В настоящей работе для получения новых 4-(алкилсульфанил)метилзамещенных 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов и 1-ацил-1*H*-пиразолов использован альтернативный подход, исключающий применение галогенпроизводных. Предложенный способ основан на циклизации 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с помощью гидразида никотиновой кислоты. Исходные (сульфанил)метилзамещенные 2,4-дионы легко образуются в результате трехкомпонентной конденсации ацетилацетона с альдегидами и тиолами, отвечающей требованиям зеленой химии.<sup>3,9</sup>

3-[(Алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы **1a–c** взаимодействуют с эквимолярным количеством гидразида никотиновой кислоты в EtOH в присутствии AcOH (EtCO<sub>2</sub>H) или без кислоты с образованием соответствующих 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов **2a–c** с выходами до 72% (схема 1). При проведении реакции в среде MeCN (табл. 1) селективность взаимодействия уменьшается за счет образования более пяти побочных соединений.

Основными побочными продуктами являются 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолы **3a–c**, выходы которых в среде EtOH достигают 14% (табл. 1). При взаимодействии пентан-2,4-дионов **1a–c** с гидразидом никотиновой кислоты в MeOH в присутствии ZnCl<sub>2</sub> образование 1*H*-пиразолов **3a–c** оказывается преобладающим (выходы 91–96%). В этом случае в качестве сопутствующего соединения образуется метиловый эфир никотиновой кислоты, ИК спектры, а также спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C которого идентичны известным.<sup>10</sup>

Катализируемая ZnCl<sub>2</sub> реакция пентан-2,4-дионов **1a–c** с гидразидом никотиновой кислоты в MeOH, по-видимому, протекает по механизму, описанному в литературе,<sup>3</sup> с той разницей, что гетероциклизация сопровождается элиминированием никотиновой кислоты и образованием ее метилового эфира. Полученные результаты согласуются с данными работ, в которых описывается возможный термолит 1-ацил-1*H*-пиразолов в присутствии каталитических количеств H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>11</sup> а

**Таблица 1.** Конденсация 3-[(гексилсульфанил)метил]-пентан-2,4-диона **1c** с гидразидом никотиновой кислоты (мольное соотношение 1:1, кипячение)

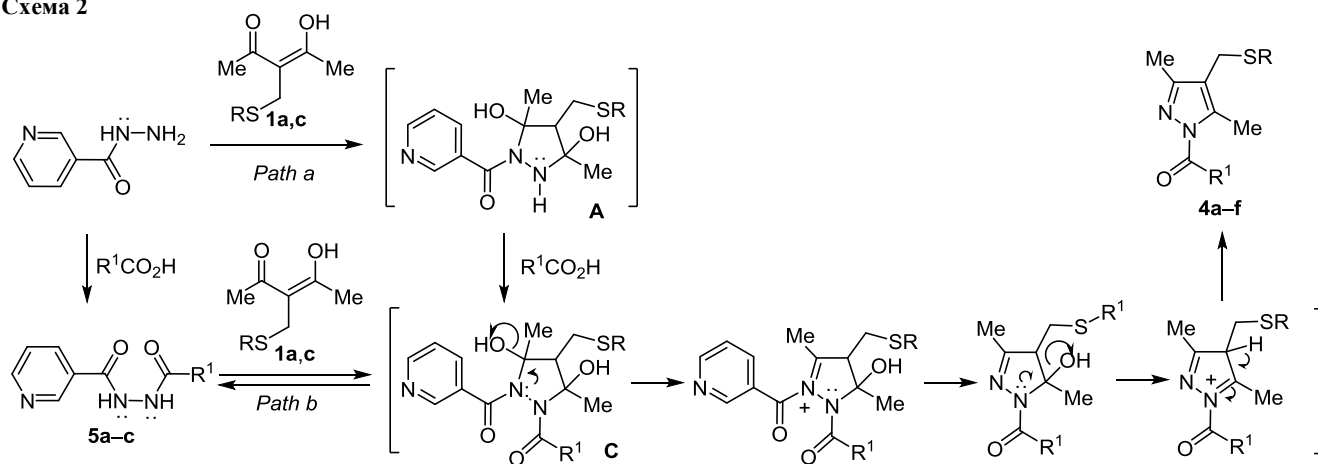
Растворитель	Время, ч	Выход соединения, %	
		<b>2c</b>	<b>3c</b>
MeCN	5	43	11
MeCN	13	15	27
EtOH (метод II)	18	56	14
EtOH, EtCOOH (1.5 экв.) (метод I)	9	72	12
EtOH, AcOH (1.5 экв.) (метод I)	9	68	12
EtOH, AcOH (1 экв.) (метод I)	9	66	10

также их алкоголиз под действием бензилового спирта, ускоряющийся в присутствии NaNH или BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.<sup>7a</sup>

Гетероциклизация пентан-2,4-дионов **1a,c** с гидразидом никотиновой кислоты в среде уксусной, пропановой или пентановой кислот сопровождается переацилированием и образованием 3-[(алкилсульфанил)метил]-1-ацил-1*H*-пиразолов **4a–f** с выходами 50–81% (схема 1). Выход 1-ацил-1*H*-пиразола **4b** уменьшается с 77 до 40% при увеличении температуры реакции с 116 до 144 °C.

Механизм получения 1-ацил-1*H*-пиразолов **4a–f** в изученных условиях реакции, вероятно, включает нуклеофильное присоединение аминогруппы гидразида никотиновой кислоты к енольной форме пентан-2,4-дионов **1a,c**, аналогичное описанному в литературе,<sup>12</sup> и последующее ацилирование аминогруппы промежуточных пиразолидин-3,5-диолов **A** карбоновыми кислотами (схема 2, путь *a*). Возможно также первоначальное ацилирование гидразида никотиновой кислоты карбоновыми кислотами с образованием 1,2-диацилгидразинов **5a–c**, которые далее участвуют во взаимодействии с пентан-2,4-дионами **1a,c** (схема 2, путь *b*). Ароматизация пиразолидин-3,5-диолов **C** сопровождается элиминированием гидроксильной и (пиридин-3-ил)карбонильной групп, дегидратацией и приводит к целевым соединениям **4a–f**. При этом освобождая никотиновая кислота обладает более слабыми основными свойствами. Физико-химические свойства выделенной никотиновой кислоты соответствуют литературным данным.<sup>13</sup>

Схема 2



При кипячении 1*H*-пиразолов **3a,c** с избытком AcOH образование 1-ацил-1*H*-пиразолов **4a,d** не наблюдается. В то же время гидразид никотиновой кислоты в данных условиях образует *N*-ацетилникотиногидразид (**5a**) с выходом 43%. 1,2-Диацетилгидразин **5a** был получен нами также по литературной методике.<sup>14</sup> Возможность использования 1,2-дизамещенных гидразинов в синтезе производных 1*H*-пиразолов показана в литературе.<sup>15</sup> Установлено, что взаимодействие ацетилникотиногидразида **5a** с пентан-2,4-диоами **1a,c** в среде AcOH приводит к 1-ацил-1*H*-пиразолам **4a,d** с выходами менее 10%. Полученные результаты позволяют предположить, что образование 1-ацил-1*H*-пиразолов может протекать как по направлению *a*, так и по направлению *b* (схема 2).

Строение 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов **2a-c** охарактеризовано спектральными данными. В их ИК спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1699 см<sup>-1</sup>, связей C=C и C=N пиразольного и пиридинового циклов в интервале 1583–1586 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a-c** наблюдаются характеристичные сигналы протонов пиридинового цикла, метилсульфанилалкильного фрагмента и двух метильных заместителей 3-CH<sub>3</sub> (2.27–2.30 м. д.) и 5-CH<sub>3</sub> (2.62–2.64 м. д.) пиразольного цикла. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединений **2a-c** атомам углерода C-3, C-5 и C-4 1*H*-пиразольного цикла соответствуют сигналы в области 152.9–153.0, 141.7–141.9 и 119.3–120.1 м. д., а атому углерода карбонильной группы – сигналы при 166.4 м. д.

В ИК спектрах 1-ацил-1*H*-пиразолов **4a-f** имеются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1726–1729 см<sup>-1</sup> и связей C=C и C=N пиразольного цикла при 1601 см<sup>-1</sup>.

В отличие от спектров 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов **2a-c**, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 1-ацил-1*H*-пиразолов **4a-f** отсутствуют сигналы протонов пиридинового фрагмента. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 1-ацетил-1*H*-пиразолов **4a,d** фиксируется дополнительный синглетный сигнал метильных протонов ацетильной группы при 2.60 м. д, а в спектрах 1-пропионил- и 1-пентаноил-1*H*-пиразолов **4b,c,e,f** – сигналы протонов

метильных (0.92–1.22 м. д.) и метиленовых групп (1.39–1.70, 3.06–3.10 м. д.) ацильных фрагментов.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **4a-f** характеристичные сигналы атома углерода карбонильной группы (171.4–174.8 м. д.) закономерно проявляются в более слабом поле, чем сигналы аналогичного атома углерода в спектрах 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов **2a-c** (166.4 м. д.).

Строение 1*H*-пиразолов **3a,c** подтверждено сравнением спектральных характеристик с литературными данными.<sup>16</sup> Характерной особенностью спектра ЯМР <sup>1</sup>H 1*H*-пиразола **3b** является присутствие синглетного сигнала эквивалентных групп 3-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub> при 2.26 м. д. и уширенного синглетного сигнала протона аминогруппы при 10.6 м. д. Сигнал углеродного атома C-4 пиразольного цикла в спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **3b** расположен в более сильном поле (111.9 м. д.), чем соответствующие сигналы в спектрах 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолов **2a-c** (119.3–120.1 м. д.).

Таким образом, при взаимодействии 4-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с гидразидом никотиновой кислоты в зависимости от условий можно получить 4-(алкилсульфанил)метилзамещенные 1-(пиридин-3-ил)карбонил-1*H*-пиразолы или 1-ацил-1*H*-пиразолы, перспективные в синтезе биологически активных соединений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500, 125 и 50 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (соединение **5a**) или CDCl<sub>3</sub> (остальные соединения), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl<sub>3</sub>: 7.27 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 77.1 м. д. для ядер <sup>13</sup>C; ДМСО-*d*<sub>6</sub>: 2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Спектры COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC соединения **2b** записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных ионов при потенциале

капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H<sub>2</sub>O, 95:5. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе NEKAtech Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микростолке Voetius. ГЖХ анализ полученных соединений и контроль протекания реакций проведен на хроматографе Хромос 1000, колонка 1 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%), на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300 °С, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Хроматографическое разделение соединений проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм).

Соединения **1a–c**<sup>9a</sup> и *N*-ацетилникотиногидразид<sup>14</sup> синтезированы по описанным в литературе методикам.

**Синтез 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}(пиридин-3-ил)метанонов **2a–c** (общая методика). Метод I. К раствору 2 ммоль соединения **1a–c** в 5 мл EtOH при перемешивании добавляют 0.28 г (2 ммоль) гидразида никотиновой кислоты в 5 мл EtOH и 3 ммоль AcOH (или EtCO<sub>2</sub>H). Реакционную смесь кипятят в течение 9 ч, после чего разбавляют H<sub>2</sub>O до соотношения 1:4 и экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Экстракты последовательно промывают 4% раствором NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, градиент от 1:4 до 1:2.**

Метод II. К раствору 2 ммоль соединения **1a–c** в 5 мл EtOH при перемешивании добавляют 0.28 г (2 ммоль) гидразида никотиновой кислоты в 5 мл EtOH. Реакционную смесь кипятят в течение 18 ч, после чего разбавляют H<sub>2</sub>O до соотношения 1:4 и экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Экстракты последовательно промывают H<sub>2</sub>O и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Далее обрабатывают аналогично методу I.

**4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}(пиридин-3-ил)метанон (**2a**). Выход 0.37 г (61%, метод I), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1699 (C=O), 1583 (C=C, C=N), 1455, 1417, 1378, 1347, 1292, 1245, 1193, 994, 936. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 6'-CH<sub>3</sub>); 1.41 (2H, секстет, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 5'-CH<sub>2</sub>); 1.60 (2H, кв, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 4'-CH<sub>2</sub>); 2.30 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.49 (2H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 3'-CH<sub>2</sub>); 2.64 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.53 (2H, с, 1'-CH<sub>2</sub>); 7.34–7.44 (1H, м, Н-5"); 8.29 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.9, Н-4"); 8.75 (1H, уш. с, Н-6"); 9.18 (1H, с, Н-2"). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 12.4 (3-CH<sub>3</sub>); 12.7 (5-CH<sub>3</sub>); 13.7 (C-6'); 22.0 (C-5'); 24.0 (C-1'); 31.4 (C-3'(C-4')); 31.7 (C-4'(C-3')); 120.1 (C-4); 123.0 (C-5"); 129.8 (C-3"); 139.0 (C-4"); 141.9 (C-5); 151.8 (C-2"); 152.1 (C-6"); 152.9 (C-3); 166.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 304 [M+H]<sup>+</sup> (65), 345 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 63.49; Н 7.01; N 13.90; S 10.62. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 63.33; Н 6.98; N 13.85; S 10.57.**

**3,5-Диметил-4-[(пентилсульфанил)метил]-1*H*-пиразол-1-ил}(пиридин-3-ил)метанон (**2b**). Выход 0.41 г (64%, метод I), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1699 (C=O), 1586 (C=C, C=N), 1456, 1418, 1377, 1348, 1292, 1242, 1193, 995, 935.**

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 7'-CH<sub>3</sub>); 1.28–1.40 (4H, м, 6',5'-CH<sub>2</sub>); 1.61 (2H, кв, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 4'-CH<sub>2</sub>); 2.29 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.48 (2H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.3, 3'-CH<sub>2</sub>); 2.63 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.54 (2H, с, 1'-CH<sub>2</sub>); 7.44 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.8, <sup>3</sup>*J* = 4.8, Н-5"); 8.32 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.8, Н-4"); 8.77 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 4.8, Н-6"); 9.21 (1H, уш. с, Н-2"). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 12.4 (3-CH<sub>3</sub>); 12.7 (5-CH<sub>3</sub>); 14.0 (C-7'); 22.3 (C-6'); 24.2 (C-1'); 29.2 (C-4'); 31.2 (C-5'); 32.0 (C-3'); 119.3 (C-4); 122.9 (C-5"); 129.8 (C-3"); 139.0 (C-4"); 141.8 (C-5); 151.8 (C-2"); 152.1 (C-6"); 153.0 (C-3); 166.4 (C=O). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N,  $\delta$ , м. д.: 227.2; 299.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 318 [M+H]<sup>+</sup> (63), 359 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 64.36; Н 7.35; N 13.31; S 10.18. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 64.32; Н 7.30; N 13.24; S 10.10.

**4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил}(пиридин-3-ил)метанон (**2c**). Выход 0.45 г (68%, метод I), 0.37 г (56%, метод II), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1699 (C=O), 1586 (C=C, C=N), 1455, 1417, 1378, 1347, 1292, 1243, 1193, 994, 936. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.1, 8'-CH<sub>3</sub>); 1.22–1.32 (4H, м, 7',6'-CH<sub>2</sub>); 1.32–1.41 (2H, м, 5'-CH<sub>2</sub>); 1.58 (2H, кв, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 4'-CH<sub>2</sub>); 2.27 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.46 (2H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.4, 3'-CH<sub>2</sub>); 2.62 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.52 (2H, с, 1'-CH<sub>2</sub>); 7.40 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.9, <sup>3</sup>*J* = 4.8, Н-5"); 8.29 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 7.9, <sup>4</sup>*J* = 1.6, Н-4"); 8.74 (1H, д, <sup>3</sup>*J* = 4.8, <sup>4</sup>*J* = 1.6, Н-6"); 9.18 (1H, с, Н-2"). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.7 (5-CH<sub>3</sub>); 14.0 (C-8'); 22.5 (C-7'); 24.1 (C-1'); 28.6 (C-4'); 29.4 (C-5'); 31.4 (C-3'(C-6')); 32.0 (C-6'(C-3')); 119.3 (C-4); 122.7 (C-5"); 129.6 (C-3"); 138.7 (C-4"); 141.7 (C-5); 151.9 (C-2"); 152.3 (C-6"); 152.9 (C-3); 166.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 332 [M+H]<sup>+</sup> (68), 373 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 65.29; Н 7.67; N 12.76; S 9.72. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 65.22; Н 7.60; N 12.68; S 9.67.**

**Синтез 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразолов **3a–c** (общая методика). К раствору 2 ммоль соединения **1a–c** в 5 мл MeOH при перемешивании добавляют 0.28 г (2 ммоль) гидразида никотиновой кислоты в 5 мл MeOH и 0.11 г (0.8 ммоль) ZnCl<sub>2</sub>. Реакционную смесь кипятят в течение 16 ч, после чего разбавляют H<sub>2</sub>O до соотношения 1:4 и экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Экстракты промывают H<sub>2</sub>O и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают 0.66, 0.70, 0.73 г смеси соединения **3a–c** с метилникотинатом в соотношении 1:0.7. Смесь хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент EtOAc–гексан, градиент от 1:4 до 1:2) и последовательно выделяют аналитические образцы метилникотината и соединений **3a–c**.**

**4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол (**3a**). Выход 0.38 г (96%). ИК спектры, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **3a** идентичны опубликованным ранее.<sup>16</sup>**

**3,5-Диметил-4-[(пентилсульфанил)метил]-1*H*-пиразол (**3b**). Выход 0.40 г (95%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3201 (N–H), 3144 (N–H), 3091 (N–H), 1590 (C=N), 1514 (C=C), 1465, 1437, 1420, 1378, 1303, 1248, 1203, 1152 (N–H), 1033, 1001. Спектр**

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 (3H, т,  $^3J = 7.1$ ,  $7'$ -CH<sub>3</sub>); 1.24–1.36 (4H, м,  $6',5'$ -CH<sub>2</sub>); 1.57 (2H, кв,  $^3J = 7.1$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 2.26 (6H, с,  $3,5$ -CH<sub>3</sub>); 2.42 (2H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $3'$ -CH<sub>3</sub>); 3.53 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>); 10.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10.8 ( $3,5$ -CH<sub>3</sub>); 14.0 (C-7'); 22.3 (C-6'); 24.7 (C-1'); 29.2 (C-5'); 31.2 (C-3'(C-4')); 31.7 (C-4'(C-3')); 111.9 (C-4); 142.8 (C-3,5). Найдено, %: С 62.28; Н 9.53; N 13.24; S 15.16. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 62.22; Н 9.49; N 13.19; S 15.10.

**4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол (3с).** Выход 0.41 г (91%). ИК спектры, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **3с** идентичны опубликованным ранее.<sup>16</sup>

**Метилникотинат.** Выход 0.24–0.26 г (88–95%), т. пл. 38–39 °С (EtOAc–гексан, 1:4) (т. пл. 38–39 °С<sup>10а</sup>). ИК спектр, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  метилникотината идентичны опубликованным ранее.<sup>10</sup>

**Синтез 1-{4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}алканонов 4a–f** (общая методика). К раствору 2 ммоль соединения **1a,с** в 3 мл карбоновой кислоты (уксусной, пропановой, пентановой) при перемешивании добавляют 0.28 г (2 ммоль) гидразид никотиновой кислоты в 3 мл карбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивают при 112–116 °С в течение 2–3 ч. По окончании реакции образовавшийся осадок никотиновой кислоты отделяют фильтрованием. Фильтрат разбавляют H<sub>2</sub>O до соотношения 1:8 и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (3 × 15 мл). Экстракты последовательно промывают 4% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 15 мл), H<sub>2</sub>O (2 × 15 мл) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:7.

**1-{4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}этанон (4a).** Выход 0.39 г (81%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1726 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1457, 1429, 1377, 1368, 1334, 1291, 1241. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 (3H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $6'$ -CH<sub>3</sub>); 1.38 (2H, секстет,  $^3J = 7.3$ ,  $5'$ -CH<sub>2</sub>); 1.55 (2H, кв,  $^3J = 7.3$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 2.27 (3H, с,  $3$ -CH<sub>3</sub>); 2.42 (2H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $3'$ -CH<sub>2</sub>); 2.50 (3H, с,  $5$ -CH<sub>3</sub>); 2.64 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 3.46 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.8 (5-CH<sub>3</sub>); 13.7 (C-6'); 22.1 (C-5'); 23.6 (CH<sub>3</sub>CO); 24.1 (C-1'); 31.4 (C-3'(C-4')), 31.5 (C-4'(C-3')); 118.6 (C-4); 140.6 (C-5); 151.9 (C-3); 171.4 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 241 [M+H]<sup>+</sup> (100), 282 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (8). Найдено, %: С 60.07; Н 8.34; N 11.61; S 13.45. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 59.96; Н 8.39; N 11.65; S 13.34.

**1-{4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}пропан-1-он (4b).** Выход 0.39 г (77%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1729 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1459, 1429, 1377, 1363, 1317, 1277, 1237. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.90 (3H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $6'$ -CH<sub>3</sub>); 1.22 (3H, т,  $^3J = 7.4$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 1.40 (2H, секстет,  $^3J = 7.3$ ,  $5'$ -CH<sub>2</sub>); 1.55 (2H, кв,  $^3J = 7.3$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 2.27 (3H, с,  $3$ -CH<sub>3</sub>); 2.43 (2H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $3'$ -CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с,  $5$ -CH<sub>3</sub>); 3.10 (2H, к,  $^3J = 7.4$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3.47 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.8 (5-CH<sub>3</sub>); 13.7 (C-6');

22.1 (C-5'); 24.1 (C-1'); 28.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 31.4 (C-3'(C-4')); 31.5 (C-4'(C-3')); 118.2 (C-4); 140.6 (C-5); 151.6 (C-3); 174.8 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 255 [M+H]<sup>+</sup> (100), 296 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (8). Найдено, %: С 61.49; Н 8.84; N 11.08; S 12.68. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 61.38; Н 8.72; N 11.01; S 12.60.

**1-{4-[(Бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}пентан-1-он (4с).** Выход 0.42 г (74%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1729 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1456, 1429, 1377, 1353, 1321, 1280, 1233. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $6'$ -CH<sub>3</sub>); 0.92 (3H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $5''$ -CH<sub>3</sub>); 1.31–1.43 (4H, м,  $5',4''$ -CH<sub>2</sub>); 1.53 (2H, кв,  $^3J = 7.4$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 1.68 (2H, кв,  $^3J = 7.4$ ,  $3''$ -CH<sub>2</sub>); 2.25 (2H, с,  $3$ -CH<sub>3</sub>); 2.40 (2H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $3'$ -CH<sub>2</sub>); 2.49 (3H, с,  $5$ -CH<sub>3</sub>); 3.06 (2H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $2''$ -CH<sub>2</sub>); 3.45 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.8 (5-CH<sub>3</sub>); 13.6, 13.9 (C-6',5''); 22.0 (C-5'(C-4'')); 22.2 (C-4'(C-5'')); 24.0 (C-1'); 26.4 (3''-CH<sub>2</sub>); 31.4 (C-3'(C-4'')); 31.5 (C-4'(C-3'')); 34.8 (2''-CH<sub>2</sub>); 118.2 (C-4); 140.6 (C-5); 151.5 (C-3); 174.1 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 283 [M+H]<sup>+</sup> (100), 324 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (8). Найдено, %: С 63.89; Н 9.34; N 10.01; S 11.45. C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 63.79; Н 9.28; N 9.92; S 11.35.

**1-{4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}этанон (4d).** Выход 0.34 г (63%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1727 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1457, 1429, 1377, 1368, 1334, 1291, 1241. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 (3H, т,  $^3J = 7.1$ ,  $8'$ -CH<sub>3</sub>); 1.21–1.31 (4H, м,  $7',6'$ -CH<sub>2</sub>); 1.31–1.36 (2H, м,  $5'$ -CH<sub>2</sub>); 1.56 (2H, кв,  $^3J = 7.4$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 2.28 (3H, с,  $3$ -CH<sub>3</sub>); 2.42 (2H, т,  $^3J = 7.4$ ,  $3'$ -CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с,  $5$ -CH<sub>3</sub>); 2.65 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 3.47 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.9 (5-CH<sub>3</sub>); 14.0 (C-8'); 22.5 (C-7'); 23.6 (CH<sub>3</sub>CO); 24.1 (C-1'); 28.6 (C-4'); 29.4 (C-5'); 31.4 (C-3'(C-6'')); 31.8 (C-6'(C-3'')); 118.6 (C-4); 140.6 (C-5); 151.9 (C-3); 171.5 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 269 [M+H]<sup>+</sup> (100), 310 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (7). Найдено, %: С 62.74; Н 9.10; N 10.36; S 12.02. C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 62.64; Н 9.01; N 10.44; S 11.95.

**1-{4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил}пропан-1-он (4e).** Выход 0.34 г (60%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1729 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1461, 1428, 1377, 1362, 1317, 1278, 1234. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.86 (3H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $8'$ -CH<sub>3</sub>); 1.21 (3H, т,  $^3J = 7.4$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 1.21–1.30 (4H, м,  $7',6'$ -CH<sub>2</sub>); 1.30–1.42 (2H, м,  $5'$ -CH<sub>2</sub>); 1.57 (2H, кв,  $^3J = 7.3$ ,  $4'$ -CH<sub>2</sub>); 2.26 (3H, с,  $3$ -CH<sub>3</sub>); 2.41 (2H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $1'$ -CH<sub>2</sub>); 2.50 (3H, с,  $5$ -CH<sub>3</sub>); 3.10 (2H, к,  $^3J = 7.4$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3.46 (2H, с,  $1'$ -CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.4 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.8 (5-CH<sub>3</sub>); 14.0 (C-8'); 22.5 (C-7'); 24.1 (C-1'); 28.6, 28.7 (C-4', CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO); 29.4 (C-5'); 31.4 (C-3'(C-6'')); 31.7 (C-6'(C-3'')); 118.3 (C-4); 140.6 (C-5); 151.6 (C-3); 174.8 (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 283 [M+H]<sup>+</sup> (100), 324 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (5). Найдено, %: С 63.84; Н 9.30; N 9.99; S 11.42. C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 63.79; Н 9.28; N 9.92; S 11.35.

**1-{4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пирозол-1-ил}пентан-1-он (4f).** Выход 0.31 г (50%), бесцветное масло. ИК спектр (тонкий слой),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1728 (C=O), 1601 (C=C, C=N), 1456, 1428, 1378, 1353, 1321, 1281, 1231. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, т,  $^3J = 7.1$ , 8'-CH<sub>3</sub>); 0.94 (3H, т,  $^3J = 7.4$ , 5''-CH<sub>3</sub>); 1.20–1.32 (4H, м, 7',6'-CH<sub>2</sub>); 1.30–1.36 (2H, м, 5'-CH<sub>2</sub>); 1.39 (2H, секстет,  $^3J = 7.4$ , 4''-CH<sub>2</sub>); 1.55 (2H, кв,  $^3J = 7.4$ , 4'-CH<sub>2</sub>); 1.70 (2H, кв,  $^3J = 7.4$ , 3''-CH<sub>2</sub>); 2.27 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.41 (2H, т,  $^3J = 7.4$ , 3'-CH<sub>2</sub>); 2.50 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 3.07 (2H, т,  $^3J = 7.4$ , 2''-CH<sub>2</sub>); 3.46 (2H, с, 1'-CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.3 (3-CH<sub>3</sub>); 12.8 (5-CH<sub>3</sub>); 13.9, 14.0 (C-5'', C-8''); 22.2 (C-7'(C-4'')); 22.5 (C-4''(C-7'')); 24.1 (C-1'); 26.4 (C-3''); 28.6 (C-4'); 29.5 (C-5'); 31.4, 31.7 (C-6', C-3'); 34.9 (C-2''); 118.3 (C-4); 140.6 (C-5); 151.6 (C-3); 174.1 (CO). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 311 [M+H]<sup>+</sup> (100), 352 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (5). Найдено, %: С 65.84; Н 9.80; N 9.16; S 10.46. C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 65.76; Н 9.74; N 9.02; S 10.33.

**Никотиновая кислота.** Выход 0.24–0.25 г (98–99%), т. пл. 236–237 °С (EtOH) (т. пл. 237.7–239.1 °С (EtOAc–EtOH, 4:1)<sup>13a</sup>). ИК спектр, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  никотиновой кислоты идентичны опубликованным ранее.<sup>13</sup>

**N'-Ацетилпиридин-3-карбогидразид (5a).** Метод I.<sup>14</sup> К раствору 0.41 г (3 ммоль) гидразида никотиновой кислоты в 4.5 мл H<sub>2</sub>O добавляют 0.4 мл (4 ммоль) Ac<sub>2</sub>O. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из PhH. Выход 0.51 г (95%), т. пл. 139–140 °С (PhH). ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3282 (NH), 3206 (NH), 1651 (C=O), 1645 (C=O), 1509, 1486, 1420, 1358 (C–N), 1336, 1275 (C–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 7.50–7.53 (1H, м, H-5'); 8.18 (1H, д,  $^3J = 8.0$ , H-4'); 8.71 (1H, д, д,  $^3J = 4.7$ ,  $^4J = 1.5$ , H-6'); 8.98 (1H, уш. с, H-2'); 9.99 (1H, уш. с, NHCO); 10.52 (1H, уш. с, NHCOCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.9 (CH<sub>3</sub>CO); 124.1 (C-5'); 128.6 (C-3'); 135.7 (C-4'); 148.7 (C-2'); 152.8 (C-6'); 164.7 (CO); 169.3 (COCH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 178 [M–H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 53.71; Н 5.15; N 23.52. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.63; Н 5.06; N 23.45.

Метод II. Раствор 0.28 г (2 ммоль) гидразида никотиновой кислоты в 6 мл AcOH перемешивают при 112–116 °С в течение 2.5 ч. Затем AcOH отгоняют при пониженном давлении, остаток промывают CHCl<sub>3</sub> и высушивают. Получают 0.32 г смеси, которая, по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , содержит исходное соединение и N'-ацетилпиридин-3-карбогидразид (5a) в соотношении 1:1.

**Взаимодействие 3-[(бутилсульфанил)метил]пентан-2,4-диона (1a) с N'-ацетилпиридин-3-карбогидразидом (5a).** Смесь 0.20 г (1 ммоль) соединения 1a и 0.18 г (1 ммоль) N'-ацетилпиридин-3-карбогидразида (5a) в 3 мл AcOH перемешивают при 112–116 °С в течение 2.5 ч. Затем AcOH выпаривают, остаток разбавляют H<sub>2</sub>O до соотношения 1:8 и экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (3 × 10 мл). Экстракты последовательно промыва-

ют 4% раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 10 мл), H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл) и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, получают 0.23 г остатка, который хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент EtOAc–гексан, 1:7. Выделяют 0.16 г (80%) исходного соединения 1a и 0.023 г (10%) 1-{4-[(бутилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1H-пирозол-1-ил}этанона (4a).

Аналогично из 0.23 г (1 ммоль) соединения 1c и 0.18 г (1 ммоль) N'-ацетилпиридин-3-карбогидразида (5a) получают 0.26 г смеси, из которой колоночной хроматографией на силикагеле выделяют 0.18 г (81%) исходного соединения 1c и 0.021 г (8%) 1-{4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметилпирозол-1-ил}этанона (4d).

Работа выполнена по теме государственного задания (№ АААА-А19-119011790021-4).

Спектральные и аналитические результаты получены на оборудовании Центра коллективного пользования "Химия" Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

### Список литературы

- (a) Channar, P. A.; Afzal, S.; Ejaz, S. A.; Saeed, A.; Larik, F. A.; Mahesar, P. A.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Erben, M. F.; Iqbal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 461. (b) El-Nassan, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *72*, 170. (c) Li, C. Y.; Li, Q. S.; Yan, L.; Sun, X. G.; Wei, R.; Gong, H.-B.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3746. (d) Acharya, B. N.; Saraswat, D.; Tiwari, M.; Shrivastava, A. K.; Ghorpade, R.; Bapna, S.; Kaushik, M. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 430. (e) Shaharyar, M.; Siddiqui, A. A.; Ali, M. A.; Sriram, D.; Yogeewari, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3947. (f) Nigade, G.; Chavan, P.; Deodhar, M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 27. (g) Kawazura, H.; Takahashi, Y.; Shiga, Y.; Shimada, F.; Ohto, N.; Tamura, A. *Jpn. J. Pharmacol.* **1997**, *73*, 317. (h) Li, X.B.; Inouei, T.; Abekawai, T.; YiRui, F.; Koyama, T. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *505*, 145. (i) Gallagher, M.; Lund, P. K.; Selcher, J. C.; Melcher, T. US Patent 20060014801.
- (a) Pippione, A. C.; Sainas, S.; Federico, A.; Lupino, E.; Piccinini, M.; Kubbutat, M.; Contreras, J.-M.; Morice, C.; Barge, A.; Ducime, A.; Boschi, D.; Al-Karadaghi, S.; Lolli, M. L. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 963. (b) Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Mariano, B. J.; Coleman, P. J.; Buser, C. A.; Walsh, E. S.; Hamilton, K.; Huber, H. E.; Kohl, N. E.; Torrent, M.; Yan, Y.; Kuo, L. C.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2041. (c) Manna, F.; Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Secci, D.; Chimenti, P.; Ferlini, C.; Scambia, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4632. (d) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, *23*, 134. (e) Ghareb, N.; Elshihawy, H. A.; Abdel-Daim, M. M.; Helal, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2377. (f) Lv, P. C.; Sun, J.; Luo, Y.; Yang, Y.; Zhu, H. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4657. (g) Wang, D. J.; Liu, H.; Kang, Y. F.; Hu, Y. J.; Wei, X. H. *J. Chil. Chem. Soc.* **2015**, *60*, 2857. (h) Chimenti, F.; Bolasco, A.; Manna, F.; Secci, D.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Langer, T. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1411. (i) Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Secci, D.; Bizzarri, B.; Befani, O.; Turini, P.; Mondovi, B.; Alcaro, S.; Tafi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3629. (j) Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Carradori, S. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 5114.

3. Akhmadiev, N. S.; Akhmetova, V. R.; Boyko, T. F.; Ibragimov, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 344. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 344.]
4. Bradley, P. A.; Dack, K. N.; Johnson, P. S.; Skerratt, S. E. US Patent 7425569.
5. Brand, S.; Cleghorn, L. A. T.; McElroy, S. P.; Robinson, D. A.; Smith, V. C.; Hallyburton, I.; Harrison, J. R.; Norcross, N. R.; Spinks, D.; Bayliss, T.; Norval, S.; Stojanovski, L.; Torrie, L. S.; Frearson, J. A.; Brenk, R.; Fairlamb, A. H.; Ferguson, M. A. J.; Read, K. D.; Wyatt, P. G.; Gilbert, I. H. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 140.
6. (a) Anpilogova, G. R.; Baeva, L. A.; Nugumanov, R. M.; Fatykhov, A. A.; Murinov, Yu. I. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2018**, 63, 1100. [Журн. неорганической химии **2018**, 1065.] (b) Ахметова, В. Р.; Ахмадиев, Н. С.; Тулябаев, А. Р.; Хисамутдинов, Р. А.; Ибрагимов, А. Г.; Джемилев, У. М. Патент РФ 2672265. (c) Grotjahn, D. B.; Van, S.; Combs, D.; Lev, D. A.; Schneider, C.; Incarvito, C. D.; Lam, K.-C.; Rossi, G.; Rheingold, A. L.; Rideout, M.; Meyer, C.; Hernandez, G.; Mejorado, L. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 3347.
7. (a) Kashima, C.; Harada, H.; Kita, I.; Fukuchi, I.; Hosomi, A. *Synthesis* **1994**, 61. (b) Schütznerová, E.; Popa, I.; Kryštof, V.; Koshino, H.; Trávníček, Z.; Hradil, P.; Cankař, P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3996. (c) Tang, M.; Zhang, F. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1427. (d) Dong, X. Q.; Fang, X.; Tao, H. Y.; Zhou, X.; Wang, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1141.
8. Kim, H. Y.; Jadhav, V. B.; Jeong, D. Y.; Park, W. K.; Song, J.-H.; Lee, S.; Cho, H. *Arch. Pharm. Res.* **2015**, 38, 1019.
9. (a) Baeva, L. A.; Biktasheva, L. F.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1283. [Журн. органической химии **2013**, 49, 1300.] (b) Li, L.; Bokai, L.; Qi, W.; Xianfu, L. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 1856. (c) Dar, A. A.; Enjamuri, N.; Shadab, Md.; Ali, N.; Khan, A. T. *ACS Comb. Sci.* **2015**, 17, 671.
10. (a) Chen, S.; Jia, L.; Li, X.; Luo, M. *Synthesis* **2014**, 263. (b) Mita, T.; Suga, K.; Sato, K.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5276.
11. Wang, Z. X.; Qin, H. L. *Green Chem.* **2004**, 6, 90.
12. (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109. (b) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41, 253. (c) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984.
13. (a) Fukuda, E.; Takahashi, Y.; Hirasawa, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K. *Heterocycles* **2009**, 77, 1163. (b) Gonçalves, E. M.; Bernardes, C. E. S.; Diogo, H. P.; Minas da Piedade, M. E. J. *Phys. Chem. B* **2010**, 114, 5475.
14. Martins, F.; Santos, S.; Ventura, C.; Elvas-Leitão, R.; Santos, L.; Vitorino, S.; Reis, M.; Miranda, V.; Correia, H. F.; Aires-de-Sousa, J.; Kovalishyn, V.; Latino, D. A. R. S.; Ramos, J.; Viveiros, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 81, 119.
15. (a) Sabale, P. M.; Patel, R. S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 23, 143. (b) Woodward, D. F.; Martos, J. L.; Wang, J. W.; Kangasmetsa, H. J.; Carling, W. C. WO Patent 2012/003414 A1. (c) Díaz, J. L.; Cuberes, R.; Berrocal, J.; Contijoch, M.; Christmann, U.; Fernández, A.; Port, A.; Holenz, J.; Buschmann, H.; Laggner, C.; Serafini, M. T.; Burgueño, J.; Zamanillo, D.; Merlos, M.; Vela, J. M.; Almansa, C. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8211.
16. Baeva, L. A.; Nugumanov, R. M.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 444. [Журн. органической химии **2018**, 54, 439.]