

## Синтез 4-этоксикарбонил(циано)-β-карболинов термолизом производных 4-арил-3(5)-азидопиридинов и изучение их оптических и гипогликемических свойств

Виктория А. Прошенкова<sup>1</sup>, Владислав Ю. Шувалов<sup>2</sup>, Лариса В. Глиздинская<sup>1</sup>, Александр С. Фисюк<sup>2</sup>, Сергей А. Черненко<sup>1</sup>, Михаил В. Хвостов<sup>3</sup>, Татьяна Г. Толстикова<sup>3</sup>, Марина А. Воронцова<sup>1</sup>, Галина П. Сагитуллина<sup>1\*</sup>

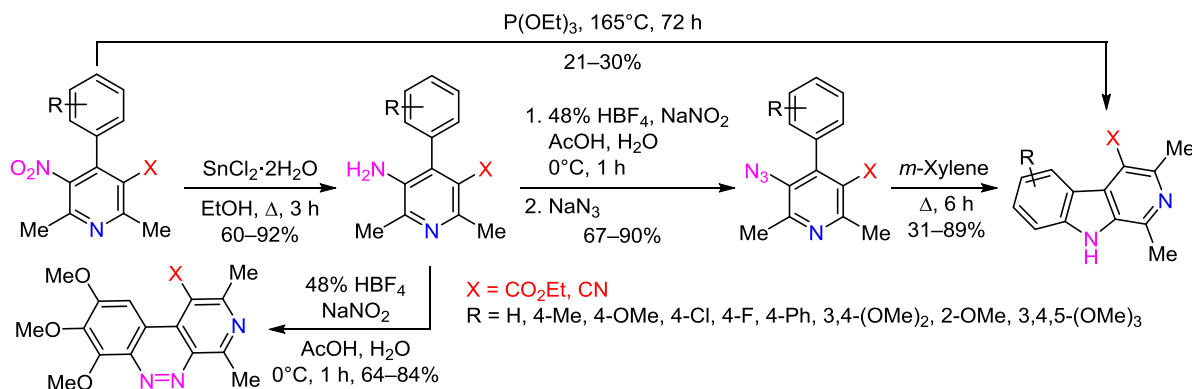
<sup>1</sup> Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: sagitullina@chemotmsu.ru

<sup>2</sup> Омский государственный технический университет, пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия; e-mail: v.y.shuvalov@chemotmsu.ru

<sup>3</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: m.khvostov@g.nsu.ru

Поступило 31.08.2020

Принято 24.09.2020



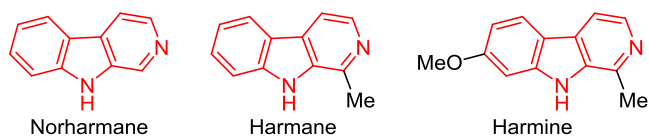
Термолизом 3(5)-азидо-4-арилпиридинов синтезированы 1,3-диметил-4-этоксикарбонил(циано)-β-карболины и исследованы их оптические и гипогликемические свойства. В качестве исходных соединений впервые были использованы доступные нитропиридины Ганча. При диазотировании 3-аминопиридинов с триметоксиарильным заместителем в положении С-4 цикла пиридина реакцией внутримолекулярного азосочетания были получены 2,4-диметил-7,8,9-триметоксипиридо[3,4-с]индолины. При оценке гипогликемических свойств четырех полученных β-карболинов было установлено, что этил-1,3-диметил-7-фтор-9H-пиридо[3,4-*b*]-индол-4-карбоксилат, в структуре которого присутствует атом фтора, обладает наибольшим глюкозоснижающим действием.

**Ключевые слова:** азидопиридин, нитропиридины Ганча, 9H-пиридо[3,4-*b*]индол, пиридо[3,4-*c*]индолин, азосочетание, реакция Кадогана, циклизация.

Алкалоид норгарман – самое простое по строению соединение ряда β-карболинов – обладает широким спектром биологической активности.<sup>1</sup> Это означает, что молекула норгармана (9H-пиридо[3,4-*b*]индола) является фармакофором. По определению П. Гунда, фармакофор – это молекула, которая распознается на рецепторном сайте, а набор ее структурных особенностей ответственен за биологическую активность.<sup>2а</sup> Вид биологической активности зависит от наличия в структуре β-карболина различных заместителей. Гарман и гармин отличаются по строению от норгармана

присутствием в их структуре метильной и метоксигруппы. Это предполагает возможность направленного изменения биологической активности β-карболинов путем введения различных групп в их структуры. Биологической активностью обладают не только природные β-карболины, но и их синтетические структурные аналоги (рис. 1).<sup>2</sup>

Существует три главных способа введения различных групп в молекулу органического соединения: выбор метода синтеза, трансформация имеющихся в структуре функциональных групп и функционализация



**Рисунок 1.**  $\beta$ -Карболины норгарман и его производные гарман и гармин.

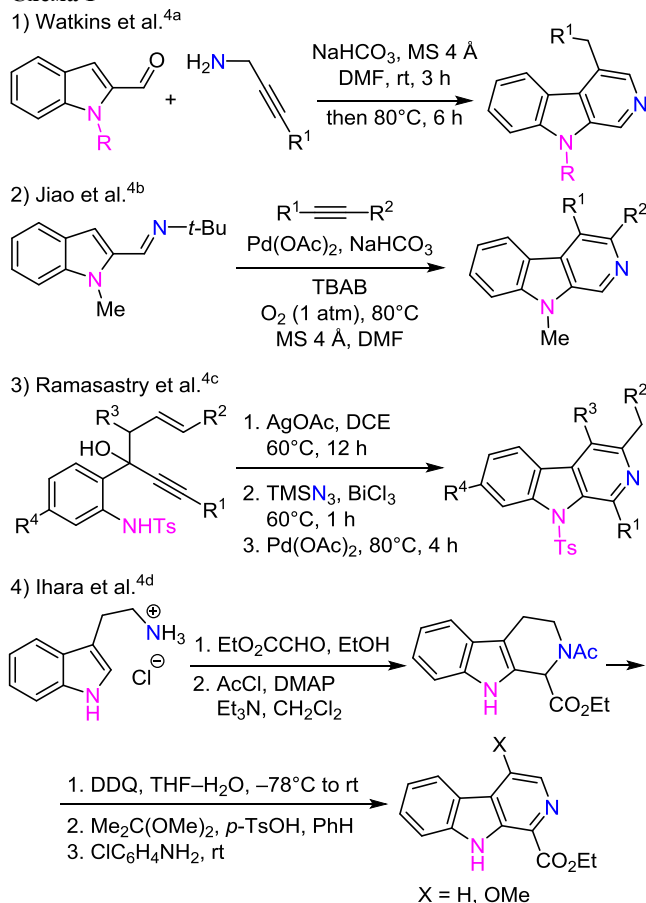
связей С–Н ароматических циклов. Прямая функционализация связей С–Н  $\beta$ -карболина реакциями электрофильного замещения легко осуществима только в бензольном цикле, а электронодефицитный цикл пиридина инертен в отношении этих реакций. В связи с этим важное значение имеют методы синтеза  $\beta$ -карболинов с заданным набором заместителей в пиридиновом цикле.

Синтез  $\beta$ -карболина из триптофана по реакции Пикте–Шпенглера позволяет синтезировать 1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболины, легко окисляемые в ароматические соединения. Присутствие в структуре  $\beta$ -карболина карбоксильной группы в положении С-3 цикла пиридина обеспечивает возможность синтеза целого ряда соединений путем трансформации карбоксильной группы.<sup>3</sup>  $\beta$ -Карболины, содержащие заместители в положении С-4, синтезируют другими методами: 1) взаимодействием индол-2-карбальдегидов и замещенных пропаргиламинов с образованием оснований Шиффа, последующей изомеризацией ацетиленовой группы, приводящей к образованию алленов, и 6*л*-азациклизацией последних в  $\beta$ -карболины;<sup>4а</sup> 2) катализируемыми палладием реакциями *N*-замещенных *трет*-бутилиминов индол-2-карбальдегидов с интернальными алкинами;<sup>4б</sup> 3) одnoreакторными катализируемыми Ag(I), Bi(III) и Pd(II) реакциями (тройного релейного катализа) с каскадом стадий: 5-экзо-*диг*-циклизация 3-[2-(тозил-амино)фенил]гекс-5-ен-1-ин-3-ола в индолин, нуклеофильное азидирование двойной связи индолина и термоллиз азида в нитрен с циклизацией в  $\beta$ -карболин;<sup>4с</sup> 4) взаимодействием гидрохлорида триптамина с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты с последующими ацилированием по атому азота тетрагидро- $\beta$ -карболина, окислением DDQ с получением 4-оксокарболина, превращением карбонильной группы в метоксигруппу реакцией с диметоксипропаном в присутствии *p*-TsOH и ароматизацией хлоранилом (схема 1).<sup>4д</sup>

В данной работе описан новый метод синтеза  $\beta$ -карболинов с этоксикарбонильной группой и цианогруппой в положении С-4 цикла пиридина, а также исследована зависимость оптических и биологических свойств полученных  $\beta$ -карболинов от их структуры.

Простота синтеза нитропиридинов Ганча явилась для нас стимулом их использования в качестве исходных соединений для получения  $\beta$ -карболинов. Реакция Кадогана в качестве одностадийного метода синтеза  $\beta$ -карболинов представлялась наиболее привлекательной, но не оправдала ожиданий. При проведении реакции Кадогана без растворителя – сплавлением нитропиридина **1а** с DPPE в качестве восстановителя, образование  $\beta$ -карболина не происходит даже в следовых количествах.<sup>5</sup> В каталитической реакции с

### Схема 1



$\text{PPh}_3$  и  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$   $\beta$ -карболин также не был обнаружен в реакционной смеси.<sup>6</sup> В реакции с меньшим по объему  $\text{P}(\text{OEt})_3$   $\beta$ -карболин **4а** образуется с низким выходом (табл. 1).

Проблемы с эффективностью восстановления нитрогруппы пиридинов **1а–с** до нитрена и замыканием пиррольного цикла  $\beta$ -карболина можно объяснить стерическими препятствиями для подхода  $\text{P}(\text{OEt})_3$  к нитрогруппе, экранированной двумя заместителями (схема 2). Низкий выход  $\beta$ -карболинов **4а–с** заставил нас отказаться от реакции Кадогана для синтеза  $\beta$ -карболинов.

**Таблица 1.** Оптимизация условий реакции Кадогана на примере соединения **1а**\*

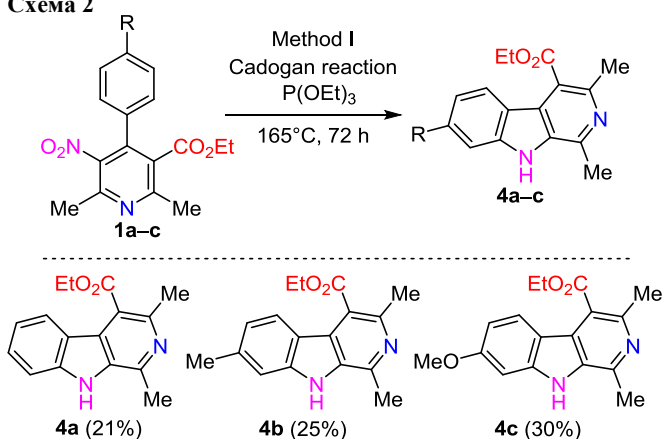
Опыт	Восстановитель (количество)	Растворитель	Температура, °С	Катализатор, 5 моль %	Время, ч	Выход, %
1	DPPE (1.1 ммоль)	–	150	–	10	0
2	$\text{PPh}_3$ (1.2 ммоль)	PhMe	110	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$	24	0
3	$\text{PPh}_3$ (1.2 ммоль)	<i>n</i> -Цимол	177	$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$	15	0
4	$\text{P}(\text{OEt})_3$	–	165	–	50	6**
5	$\text{P}(\text{OEt})_3$ ***	–	165	–	72	21**

\* Реакции были проведены с 1 ммоль соединения **1а** в атмосфере  $\text{N}_2$ .

\*\* Выходы после хроматографической очистки.

\*\*\* Запаянная ампула.

Схема 2



В дальнейшем мы остановились на методе синтеза β-карболинов термолизом 5-азидопиридинов **3**, **7 a–h** в *meta*-ксилоле. Исходные нитропиридины **1**, **5 a–i** были синтезированы по реакции Ганча в две стадии (сопроводительные материалы). Восстановление нитрогруппы пиридинов проводили SnCl<sub>2</sub> в EtOH (схема 3).

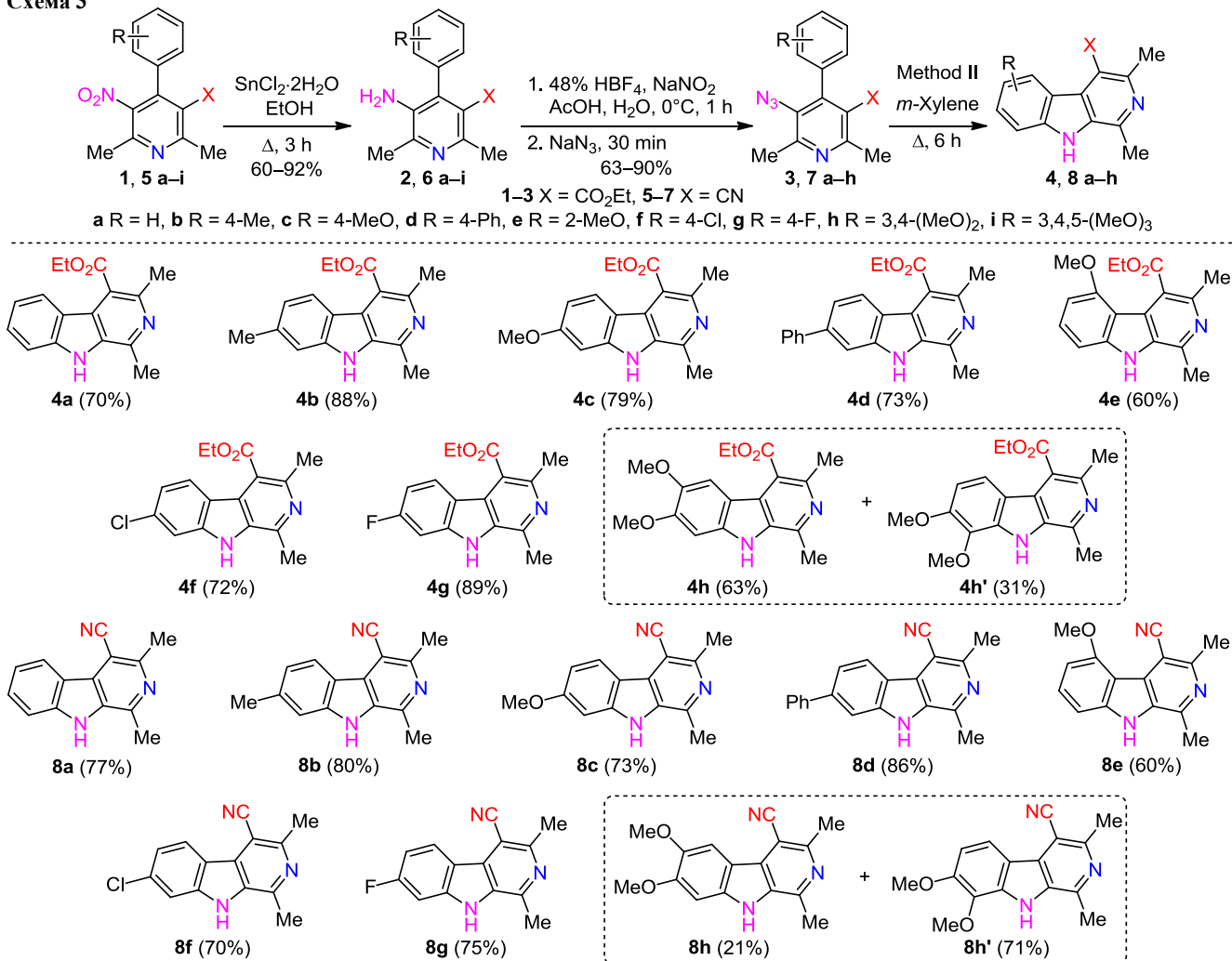
Диазотированием аминогруппы пиридинов **2**, **6 a–i** NaNO<sub>2</sub> в смеси AcOH и HBF<sub>4</sub> при температуре 0°C

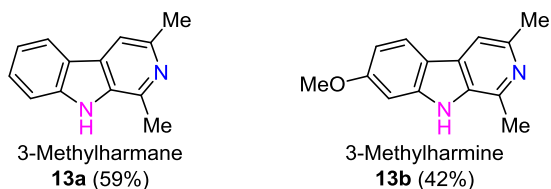
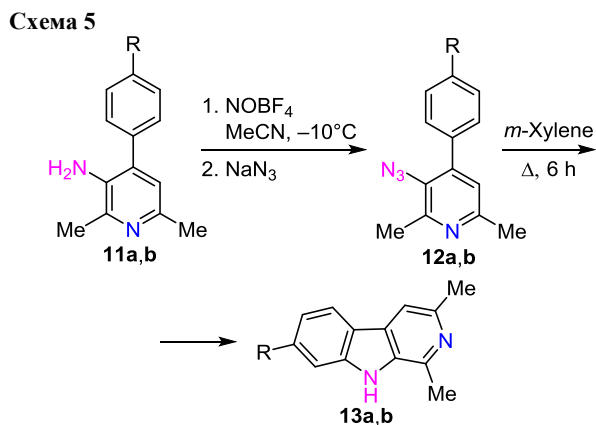
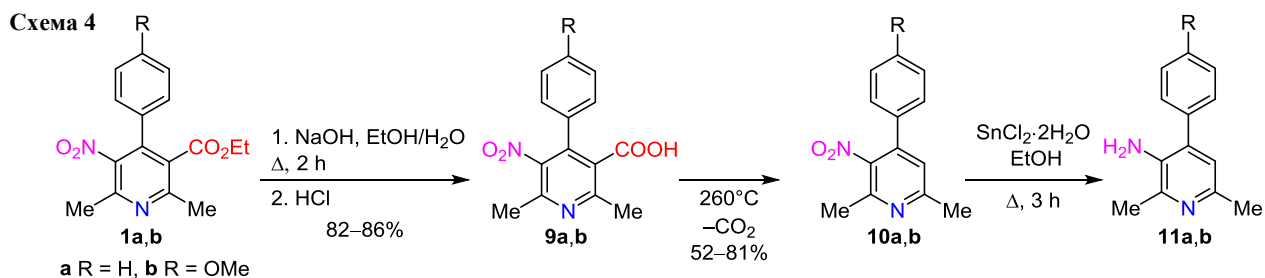
были получены пиридины с диазогруппой, которые не выделяли, а превращали в 5-азидопиридины **3**, **7 a–h** путем замены диазогруппы реакцией нуклеофильного замещения с NaN<sub>3</sub>. 5-Азидопиридины **3**, **7 a–h** были получены с высокими выходами, выделены и охарактеризованы. Нагревание соединений **3**, **7 a–h** в *meta*-ксилоле позволило получить β-карболины **4**, **8 a–h**. Термолиз 5-азидопиридинов **3h**, **7h** с несимметричным расположением двух метоксигрупп завершился образованием изомерных β-карболинов **4h**, **4h'** и **8h**, **8h'** с общими выходами 94 и 92% соответственно (схема 3).

Нитропиридины Ганча были использованы в качестве исходных соединений для синтеза 3-метилгармана **13a** и 3-метилгармина **13b** (схемы 4, 5). Гидролизом эфирной группы пиридинов **1a,b** были получены соединения **9a,b**, декарбоксилированием которых синтезированы нитропиридины **10a,b**. Восстановлением нитрогруппы пиридинов **10a,b** были синтезированы 3-аминопиридины **11a,b**.

Для получения солей диазония из 3-аминопиридинов **11a,b** в качестве диазотирующего агента эффективным было использование NOBF<sub>4</sub>. Нуклеофильным замещением диазогруппы с использованием NaN<sub>3</sub> были получены 3-азидопиридины **12a,b**. Термолизом 3-азидопи-

Схема 3

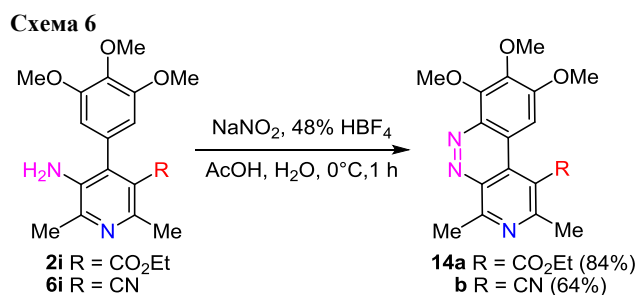




ридинонов **12a,b** в *meta*-ксилоле синтезированы 3-метилгарман **13a** и 3-метилгармин **13b**.<sup>7</sup>

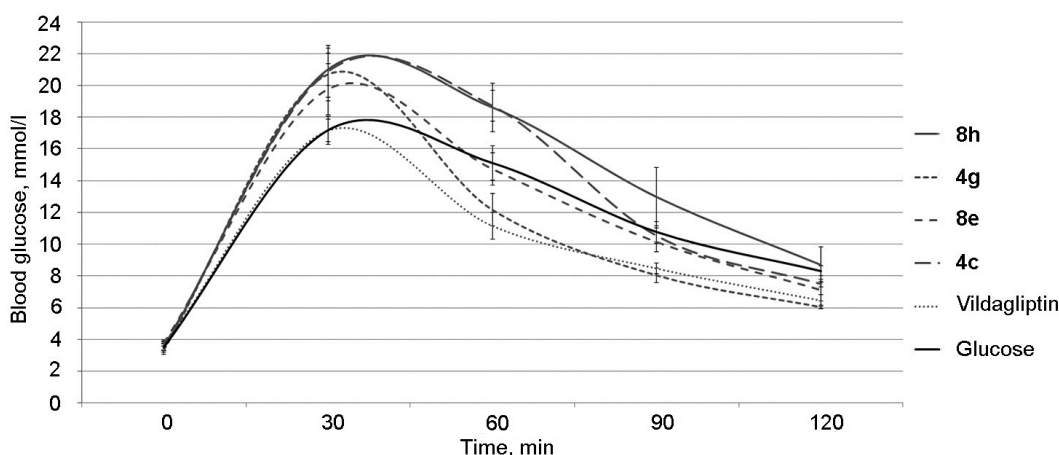
Диазотирование 5-аминопиридинов **2i**, **6i** NaNO<sub>2</sub> при 0°C завершается реакцией электрофильного замещения с образованием пиридо[3,4-*c*]циннолинов **14a,b** (схема 6). Образование циннолинов **14a,b** происходит в результате реакции внутримолекулярного азосочетания соли пиридилдиазония с электроноизбыточным триметоксибензольным циклом.

Как было отмечено ранее, производные β-карболинов являются перспективными соединениями с точки

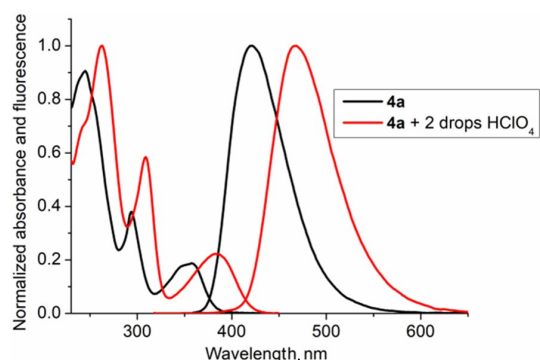


зрения поиска новых биологически активных агентов. Так, установлено, что соединения данного класса могут быть эффективными стимуляторами секреции инсулина,<sup>8</sup> что может использоваться при терапии сахарного диабета 2-го типа. На основании предварительного компьютерного скрининга программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)<sup>9</sup> нами были выбраны соединения **4c,g** и **8e,h**, которые исследовались на гипогликемическую активность в глюкозотолерантном тесте на мышах. Было обнаружено, что соединение **4g** обладает статистически значимым глюкозоснижающим действием, сравнимым с действием вилдаглиптина (рис. 2).

Для изучения механизмов биологического действия β-карболинов часто используются флуоресцентные методы анализа.<sup>10</sup> Электронные спектры 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолов хорошо изучены,<sup>11</sup> однако о фотофизических свойствах замещенных производных известно немного. Недавно мы сообщали о том, что 1,3-диметил-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы **13a,b** в растворе EtOH существуют в двух формах – нейтральной и протонированной, а их спектры флуоресценции представляют собой



**Рисунок 2.** Эффективность β-карболинов **4c,g** и **8e,h** в оральном тесте на толерантность к глюкозе. На графике показано влияние соединений **4c,g** и **8e,h** на снижение во времени уровня глюкозы в крови мышей линии CD-1.



**Рисунок 3.** Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции растворов соединения **4a** в EtOH (черная линия) и EtOH + 2 капли HClO<sub>4</sub> (красная линия).

суперпозицию этих двух форм.<sup>7</sup> Введение акцепторной группы в пиридиновый цикл приводит к уменьшению его основности. Сигналы протонированной формы в спектрах поглощения и флуоресценции соединений **4**, **8 a–h'** появляются только при добавлении кислоты (рис. 3).

Форма сигналов в спектрах поглощения и флуоресценции существенно не меняется. Введение карбоксильной группы (соединение **4a**) и цианогруппы (соединение **8a**) в положение C-4 1,3-диметил-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы предсказуемо приводит к незначительному росту квантового выхода флуоресценции (на 0.13 и 0.12 соответственно), а также к bathochromному сдвигу в спектрах флуоресценции (57–86 нм) (табл. S1, сопроводительные материалы). Введение заместителей в бензольный цикл существенно не сказывается на положении максимумов в спектрах поглощения и флуоресценции соединений **4b**, **4e–g**, **8h, h'** (табл. S1, сопроводительные материалы). Для соединений **8b–g** наличие таких заместителей приводит к гипсохромному сдвигу максимума флуоресценции на 27–51 нм, по сравнению с 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолами **4a** и **8a**, за исключением диметоксизамещенных 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы **4h, h'**. Для этих соединений наблюдается красное смещение максимумов флуоресценции на 46–61 нм и Стоксов сдвиг в 113–120 нм. Необходимо отметить, что введение заместителя в бензольный цикл, как правило, приводит к падению квантового выхода для всех изученных соединений **4b–h'**, **8b–g, h'**, за исключением соединения **8h**, в этом случае наблюдается небольшое увеличение квантового выхода (табл. S1, сопроводительные материалы).

Таким образом, была разработана новая серия производных β-карболинов и изучены их оптические и гипогликемические свойства. 4-Этоксикарбонил- и 4-циано-β-карболины являются превосходными базовыми соединениями для моделирования биологической активности путем трансформации эфирной и цианогрупп в другие группы. Было установлено, что этил-1,3-диметил-7-фтор-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат с атомом фтора в пиридо[3,4-*b*]индольном цикле в дозе 10 мг/кг обладает статистически значимым снижающим глюкозу эффектом, сравнимым с действием вилдаглиптина.

## Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Simex FT-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub> или DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (CDCl<sub>3</sub>: 7.26 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 77.0 м. д. для ядер <sup>13</sup>C; DMSO-*d*<sub>6</sub>: 2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Спектры поглощения записаны на диодно-матричном спектрофотометре PerkinElmer Lambda 750, спектры флуоресценции зарегистрированы на флуоресцентном спектрофотометре Cary Eclipse. В обоих случаях исследуемые соединения растворяют в EtOH таким образом, чтобы концентрация полученных растворов была ниже 10<sup>-5</sup> моль/дм<sup>3</sup>. Молярный коэффициент светопоглощения определен по описанной методике.<sup>12</sup> Квантовый выход исследуемых соединений определен относительно 9,10-дифенил-антрацена с помощью метода сравнения.<sup>13</sup> Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60–120 мкм.

3-Аминокрононитрил производства Acros Organics использован без дополнительной очистки. Синтез этил-3-аминобут-2-еноата,<sup>14</sup> нитроенонов,<sup>15</sup> 5-нитропиридинов **1a** и **5a**,<sup>16</sup> 1-нитропропан-2-она,<sup>17</sup> 1-(диэтоксиметил)-4-метилбензола,<sup>18</sup> *N*-(4-фторбензилиден)бутан-1-амина<sup>19</sup> выполнен в соответствии с опубликованными методами. Соединения **11–13 a, b** описаны нами ранее.<sup>7</sup>

**Синтез соединений 2, 6 a–i** (общая методика). Смесь 2 ммоль нитропиридина **1a–i** или **5a–i**, 2.03 г (9 ммоль) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 2 мл EtOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток охлаждают и добавляют 52 мл H<sub>2</sub>O, тщательно растирают до образования суспензии, затем подщелачивают 4.5 мл 10% NaOH. Кристаллы аминопиридина фильтруют либо экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-фенилникотинат (2a)**. Выход 0.32 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–123°C (*n*-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3433, 3319 (NH<sub>2</sub>), 1722 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.48 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.56 (1H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.94 (2H, κ, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.25–7.27 (2H, м, H Ar); 7.36–7.45 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.5; 20.3; 21.2; 61.0; 127.7; 128.5; 128.8 (2C); 129.0 (2C); 132.5; 134.9; 135.9; 142.8; 143.7; 168.1. Найдено, %: C 71.14; H 6.75; N 10.41. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 71.09; H 6.71; N 10.36.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(4-метилфенил)-никотинат (2b).** Выход 0.42 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105–106°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3294, 3179 (NH<sub>2</sub>), 1721 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.51 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.63 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.98 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.14–7.16 (2H, м, H Ar); 7.24–7.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 19.8; 20.8; 21.3; 61.1; 128.2; 128.5 (2C); 129.7 (2C); 131.4; 133.2; 136.5; 138.6; 142.3; 143.0; 167.9. Найдено, %: C 71.87; H 7.13; N 9.81. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 71.81; H 7.09; N 9.85.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(4-метоксифенил)-никотинат (2c).** Выход 0.54 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 65–66°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3299, 3207 (NH<sub>2</sub>), 1702 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.48 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.57 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.98 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.94–6.97 (2H, м, H Ar); 7.17–7.21 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.7; 20.2; 21.1; 55.3; 61.0; 114.4 (2C); 126.7; 128.1; 130.0 (2C); 132.3; 136.3; 142.6; 143.4; 159.7; 168.3. Найдено, %: C 67.91; H 6.67; N 9.31. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.98; H 6.71; N 9.33.

**Этил-5-амино-4-(бифенил-4-ил)-2,6-диметилникотинат (2d).** Выход 0.54 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–133°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3488, 3395 (NH<sub>2</sub>), 1724 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.65 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.98 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.34–7.39 (3H, м, H Ar); 7.44–7.47 (2H, м, H Ar); 7.59–7.62 (2H, м, H Ar); 7.66–7.70 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 20.3; 21.2; 61.1; 127.0 (2C); 127.6; 127.7 (2C); 128.9 (2C); 129.2 (2C); 132.2; 133.7; 136.0; 140.2 (2C); 141.4; 142.8; 143.7; 168.1. Найдено, %: C 76.33; H 6.44; N 8.11. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 76.28; H 6.40; N 8.09.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(2-метоксифенил)-никотинат (2e).** Выход 0.37 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 119–120°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3317, 3314 (NH<sub>2</sub>), 1720 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.51 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.48 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.93 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.97–7.02 (2H, м, H Ar); 7.08–7.10 (1H, м, H Ar); 7.35–7.39 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 20.4; 21.7; 55.9; 60.7; 111.3; 121.2; 123.9; 127.7; 130.2 (2C); 130.5; 136.5; 143.4; 143.9; 156.7; 168.1. Найдено, %: C 67.92; H 6.68; N 9.31. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.98; H 6.71; N 9.33.

**Этил-5-амино-4-(4-хлорфенил)-2,6-диметилникотинат (2f).** Выход 0.50 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–133°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3311, 3211 (NH<sub>2</sub>), 1722 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.48 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.56 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.99 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.21–7.23 (2H, м, H Ar); 7.41–7.43 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.7; 20.2; 21.2; 61.2; 127.6; 129.3 (2C); 130.3 (2C);

131.2; 133.2; 134.7; 135.9; 142.8; 143.8; 167.8. Найдено, %: 62.99; H 5.65; N 9.14. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.05; H 5.62; N 9.19.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(4-фторфенил)никотинат (2g).** Выход 0.49 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–151°C (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3308, 3212 (NH<sub>2</sub>), 1729 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.40 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.42 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.42 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.95 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.07–7.13 (2H, м, H Ar); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 13.7; 20.9; 21.8; 60.9; 116.0 (2C, д, *J* = 21.7); 127.4; 130.7; 130.8 (2C, д, *J* = 7.8); 131.0 (д, *J* = 3.5); 135.5; 143.3; 144.3; 162.7 (д, *J* = 248.0); 168.5. Найдено, %: C 66.72; H 5.96; N 9.76. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 66.65; H 5.94; N 9.72.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(3,4-диметоксифенил)-никотинат (2h).** Выход 0.57 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 96–97°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3483, 3392 (NH<sub>2</sub>), 1727 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (3H, т, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.42 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.44 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.50 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.99 (2H, к, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.80–6.84 (2H, м, H Ar); 6.92 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.8; 20.8; 21.7; 56.0; 56.0; 60.9; 111.7; 112.3; 121.4; 127.5; 127.6; 131.6; 135.7; 143.2; 144.2; 149.1; 149.4; 168.8. Найдено, %: C 65.48; H 6.66; N 8.50. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.44; H 6.71; N 8.48.

**Этил-5-амино-2,6-диметил-4-(3,4,5-триметоксифенил)никотинат (2i).** Выход 0.48 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 140–141°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3488, 3392 (NH<sub>2</sub>), 1711 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, т, *J* = 6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.50 (6H, с, 2,6-CH<sub>3</sub>); 3.67 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 3.82 (6H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.00–4.04 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.50 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.7; 20.2; 21.1; 56.2 (2C); 60.9; 61.1; 105.9 (2C); 127.7; 130.1; 132.5; 136.0; 138.1; 142.7; 143.6; 153.8 (2C); 168.2. Найдено, %: C 63.38; H 6.73; N 7.75. C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 63.32; H 6.71; N 7.77.

**5-Амино-2,6-диметил-4-фенилникотинитрил (6a).** Выход 0.27 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–171°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3482, 3384 (NH<sub>2</sub>), 2228 (CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.48 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.63 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.36–7.38 (2H, м, H Ar); 7.45–7.56 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 107.2; 117.0; 128.8 (2C); 129.5 (3C); 133.6; 135.9; 136.0; 147.2; 150.2. Найдено, %: C 75.34; H 5.85; N 18.79. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 75.31; H 5.87; N 18.82.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(4-метилфенил)никотинитрил (6b).** Выход 0.30 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–179°C (CCl<sub>4</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3468, 3374 (NH<sub>2</sub>), 2229 (CN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.68 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.65 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.29–7.35 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 21.3; 22.8; 107.2; 117.1; 128.6 (2C); 130.2 (2C); 130.6; 135.9; 136.1; 139.4;

147.2; 150.2. Найдено, %: С 75.86; Н 6.35; N 17.69.  $C_{15}H_{15}N_3$ . Вычислено, %: С 75.92; Н 6.37; N 17.71.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(4-метоксифенил)никотинитрил (6с).** Выход 0.44 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–171°C ( $CH_3CN$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3431, 3350 ( $NH_2$ ), 2225 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.64 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.63 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 3.85 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.04 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.30 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 55.3; 107.4; 115.0 (2C); 117.2; 125.6; 130.2 (2C); 135.9; 136.1; 147.1; 150.2; 160.4. Найдено, %: С 71.20; Н 6.01; N 16.52.  $C_{15}H_{15}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.13; Н 5.97; N 16.59.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(4-бифенил)никотинитрил (6d).** Выход 0.50 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–231°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3471, 3375 ( $NH_2$ ), 2228 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.69 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.70 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.37–7.49 (5H, м, H Ar); 7.64 (2H, д,  $J = 7.2$ , H Ar); 7.75 (2H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.3; 22.9; 107.0; 117.1; 127.1 (2C); 127.8; 128.1 (2C); 128.9 (2C); 129.3 (2C); 132.4; 135.5; 135.9; 140.1; 142.3; 147.4; 150.3. Найдено, %: С 80.18; Н 5.70; N 14.02.  $C_{20}H_{17}N_3$ . Вычислено, %: С 80.24; Н 5.72; N 14.04.

**5-Амино-4-(2-метоксифенил)-2,6-диметилникотинитрил (6е).** Выход 0.47 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 183–184°C ( $CH_3CN$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3437, 3309 ( $NH_2$ ), 2227 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.64 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.57 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 3.80 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.04–7.10 (2H, м, H Ar); 7.19 (1H, д,  $J = 7.2$ ,  $J = 1.4$ , H Ar); 7.42–7.46 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 55.7; 108.0; 111.9; 117.2; 121.4; 122.1; 130.4; 131.1; 133.4; 136.4; 147.3; 149.8; 156.5. Найдено, %: С 71.19; Н 6.00; N 16.52.  $C_{15}H_{15}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.13; Н 5.97; N 16.59.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(4-хлорфенил)никотинитрил (6f).** Выход 0.43 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 198–199°C ( $CCl_4$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3484, 3385 ( $NH_2$ ), 2227 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.47 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.65 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.59 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.32 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.52 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 107.0; 116.8; 129.9 (2C); 130.3 (2C); 132.1; 134.5; 135.7 (2C); 147.6; 150.4. Найдено, %: С 65.31; Н 4.71; N 16.22.  $C_{14}H_{12}ClN_3$ . Вычислено, %: С 65.25; Н 4.69; N 16.30.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(4-фторфенил)никотинитрил (6g).** Выход 0.31 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 162–163°C ( $CCl_4$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3494, 3386 ( $NH_2$ ), 2231 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.58 (6H, с, 2,6- $CH_3$ ); 4.70 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 7.41–7.49 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.1; 21.9; 105.8; 115.9 (2C, д,  $J = 21.7$ ); 116.7; 130.2 (д,  $J = 3.5$ ); 131.0 (2C, д,  $J = 8.7$ ); 132.7; 136.9; 147.0; 147.4; 162.1 (д,  $J = 245.4$ ). Найдено, %: С 69.63; Н 4.98; N 17.37.  $C_{14}H_{12}FN_3$ . Вычислено, %: С 69.70; Н 5.01; N 17.42.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(3,4-диметоксифенил)никотинитрил (6h).** Выход 0.45 г (79%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 184–185°C ( $CH_3CN$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3476, 3382 ( $NH_2$ ), 2225 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.46 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.64 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.66 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 3.88 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.92 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.87 (1H, с, H Ar); 6.93–7.01 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 56.0; 56.1; 107.3; 112.1 (2C); 117.2; 121.5; 125.9; 135.9; 136.0; 147.2; 149.8; 150.0; 150.2. Найдено, %: С 67.88; Н 6.09; N 14.77.  $C_{16}H_{17}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 67.83; Н 6.05; N 14.83.

**5-Амино-2,6-диметил-4-(3,4,5-триметоксифенил)никотинитрил (6i).** Выход 0.51 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 219–220°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3439, 3355 ( $NH_2$ ), 2228 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.47 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.66 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.49 (2H, уш. с,  $NH_2$ ); 3.87 (6H, с,  $OCH_3$ ); 3.91 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.57 (2H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 22.8; 56.4; 60.9; 106.2 (2C); 107.1; 117.1; 128.7; 135.9 (2C); 139.0; 147.3; 150.2; 154.1 (2C). Найдено, %: С 65.23; Н 6.09; N 13.36.  $C_{17}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 65.16; Н 6.11; N 13.41.

**Синтез 5-азидо-4-арил-2,6-диметилпиридинов 3, 7 а–h.** Раствор 2 ммоль соответствующего аминопиридина **2a–h** или **6a–h** в 10 мл  $AcOH$  и 4 мл  $H_2O$  охлаждают до 0°C и по каплям добавляют охлажденный водный раствор 7 мл 48%  $NHF_4$  в  $H_2O$ . Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем по каплям добавляют охлажденный раствор 2.3 ммоль  $NaNO_2$  в 2 мл  $H_2O$ . Реакционную смесь выдерживают при 0°C в течение 45 мин, затем по частям добавляют 2.3 ммоль  $NaN_3$  при этой же температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, разбавляют  $H_2O$  и нейтрализуют 10%  $NaOH$  до pH 7. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают охлажденной  $H_2O$ .

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-фенилникотинат (3a).** Выход 0.52 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 53–54°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2110 ( $N_3$ ), 1722 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $CH_2CH_3$ ); 2.53 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.57 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.97 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $CH_2CH_3$ ); 7.30–7.32 (2H, м, H Ar); 7.41–7.43 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.5; 21.2; 22.1; 61.3; 115.0; 128.4 (2C); 129.0 (3C); 130.3; 133.5; 141.3; 150.6; 152.3; 167.2. Найдено, %: С 64.88; Н 5.46; N 18.95.  $C_{16}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(4-метилфенил)никотинат (3b).** Выход 0.51 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 48–49°C (MeOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2114 ( $N_3$ ), 1724 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.94 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_2CH_3$ ); 2.39 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.52 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.56 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 4.00 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_2CH_3$ ); 7.19–7.24 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 21.2; 21.3; 22.1; 61.3; 128.6; 128.9 (2C); 129.1 (2C); 130.4; 130.5; 139.0; 141.4; 150.5; 152.2; 167.4. Найдено, %: С 65.72; Н 5.87; N 18.11.  $C_{17}H_{18}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 65.79; Н 5.85; N 18.05.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(4-метоксифенил)никотинат (3с).** Выход 0.59 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 73–74°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ :

2113 (N<sub>3</sub>), 1715 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.99 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.54 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.58 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.04 (2H, к, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.94–6.98 (2H, м, H Ar); 7.23–7.27 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.7; 21.0; 21.9; 55.3; 61.4; 113.9 (2C); 115.9; 125.5; 128.9; 130.3 (2C); 144.7; 150.2; 152.0; 160.3; 167.3. Найдено, %: C 62.51; H 5.59; N 17.10. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 62.57; H 5.56; N 17.17.

**Этил-5-азидо-4-(бифенил-4-ил)-2,6-диметилникотинат (3d)**. Выход 0.66 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111–112°C (MeOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2129 (N<sub>3</sub>), 1736 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.83 (3H, т, J = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.56 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.99 (2H, к, J = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.37–7.50 (5H, м, H Ar); 7.72 (2H, д, J = 7.4, H Ar); 7.82 (2H, д, J = 7.4, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 13.3; 20.0; 20.7; 61.5; 126.6; 126.7 (2C); 128.0 (2C); 128.6; 129.1 (2C); 129.4 (2C); 131.0; 131.8; 139.0; 141.0; 142.3; 148.8; 151.4; 165.9. Найдено, %: C 71.02; H 5.38; N 15.07. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 70.95; H 5.41; N 15.04.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(2-метоксифенил)никотинат (3e)**. Выход 0.59 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 98–99°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2114 (N<sub>3</sub>), 1724 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.88 (3H, т, J = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.53 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.94 (2H, к, J = 6.9, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.92–6.98 (2H, м, H Ar); 7.09 (1H, д, J = 7.4, J = 1.8, H Ar); 7.36–7.40 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.5; 21.2; 22.4; 55.6; 61.0; 110.4; 120.3; 122.6; 128.4; 130.3; 130.6; 130.7; 138.5; 150.9; 152.0; 157.1; 167.2. Найдено, %: C 62.52; H 5.59; N 17.12. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 62.57; H 5.56; N 17.17.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(4-хлорфенил)никотинат (3f)**. Выход 0.58 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 85–86°C (MeOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2120 (N<sub>3</sub>), 1722 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.98 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.56 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.61 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 4.03 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.25–7.27 (2H, м, H Ar); 7.42–7.44 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.6; 20.8; 21.7; 61.7; 128.6; 128.8 (2C); 130.3 (2C); 130.7; 131.7; 135.5; 140.7; 150.6; 152.3; 166.7. Найдено, %: C 58.05; H 4.59; N 16.87. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 58.10; H 4.57; N 16.94.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(4-фторфенил)никотинат (3g)**. Выход 0.43 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 55–56°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2111 (N<sub>3</sub>), 1728 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.97 (3H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.56 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 4.01 (2H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.11–7.15 (2H, м, H Ar); 7.29–7.32 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 13.7; 21.4; 22.3; 61.4; 115.6 (2C, д, J = 22.6); 128.4; 129.6 (д, J = 3.5); 130.2; 131.0 (2C, д, J = 8.7); 140.0; 150.9; 152.6; 163.1 (д, J = 249.7); 167.3. Найдено, %: C 61.08; H 4.79; N 17.78. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61.14; H 4.81; N 17.83.

**Этил-5-азидо-2,6-диметил-4-(3,4-диметоксифенил)никотинат (3h)**. Выход 0.58 г (82%), бесцветные кри-

сталлы, т. пл. 111–112°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2110 (N<sub>3</sub>), 1729 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.98 (3H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.54 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.02 (2H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.83–6.91 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.8; 21.4; 22.2; 55.9; 56.0; 61.3; 110.9; 112.3; 121.8; 125.9; 128.6; 130.4; 140.7; 148.9; 149.7; 150.5; 152.3; 167.6. Найдено, %: C 60.70; H 5.70; N 15.79. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 60.66; H 5.66; N 15.72.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-фенилникотинитрил (7a)**. Выход 0.44 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–111°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2222 (CN), 2114 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.60 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.74 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 7.41–7.43 (2H, м, H Ar); 7.53–7.54 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.9; 23.5; 108.3; 115.8; 129.0 (2C); 129.1 (2C); 130.2; 130.7; 132.1; 145.7; 155.8; 157.7. Найдено, %: C 67.40; H 4.43; N 28.07. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 67.46; H 4.45; N 28.10.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(4-метилфенил)никотинитрил (7b)**. Выход 0.45 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–111°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2228 (CN), 2108 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.43 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.59 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 7.25–7.38 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.4; 21.8; 23.5; 108.4; 115.9; 128.9 (2C); 129.2; 129.7 (2C); 130.9; 140.3; 146.0; 155.7; 157.7. Найдено, %: C 68.38; H 4.96; N 26.58. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 68.42; H 4.98; N 26.60.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(4-метоксифенил)никотинитрил (7c)**. Выход 0.48 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 108–109°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2224 (CN), 2106 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.58 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.72 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.04 (2H, д, J = 8.4, H Ar); 7.36 (2H, д, J = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.9; 23.5; 55.3; 108.4; 114.5 (2C); 116.0; 124.2; 130.5 (2C); 131.0; 145.6; 155.7; 157.7; 160.9. Найдено, %: C 64.45; H 4.71; N 25.12. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 64.51; H 4.69; N 25.07.

**5-Азидо-4-(бифенил-4-ил)-2,6-диметилникотинитрил (7d)**. Выход 0.57 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–148°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2226 (CN), 2112 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.62 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.76 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 7.36–7.51 (5H, м, H Ar); 7.65 (2H, д, J = 7.4, H Ar); 7.76 (2H, д, J = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.9; 23.6; 108.2; 115.9; 127.2 (2C); 127.6 (2C); 128.0; 128.9 (2C); 129.5 (2C); 130.9; 131.0; 140.0; 143.0; 145.6; 155.9; 157.9. Найдено, %: C 73.79; H 4.63; N 21.50. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 73.83; H 4.65; N 21.52.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(2-метоксифенил)никотинитрил (7e)**. Выход 0.35 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 101–102°C (н-гептан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2223 (CN), 2120 (N<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.58 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.03–7.11 (2H, м, H Ar); 7.20–7.25 (1H, м, H Ar); 7.50 (1H, т, J = 7.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.8; 23.4; 55.7; 109.3; 111.3; 115.9;



120.9; 121.0; 130.5; 131.3; 132.0; 143.2; 155.4; 157.0; 157.2. Найдено, %: С 64.45; Н 4.71; N 25.14.  $C_{15}H_{13}N_5O$ . Вычислено, %: С 64.51; Н 4.69; N 25.07.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(4-хлорфенил)никотинитрил (7f)**. Выход 0.47 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144–145°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2228 (CN), 2113 ( $N_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.55 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.65 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 7.54–7.56 (2H, м, Н Ar); 7.64–7.66 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.5; 23.0; 107.4; 110.3; 115.6; 128.7 (2C); 131.0 (2C); 131.1; 134.8; 144.1; 155.5; 157.0. Найдено, %: С 59.21; Н 3.56; N 24.61.  $C_{14}H_{10}ClN_5$ . Вычислено, %: С 59.27; Н 3.55; N 24.68.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(4-фторфенил)никотинитрил (7g)**. Выход 0.40 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–138°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2226 (CN), 2109 ( $N_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.55 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.65 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 7.39–7.43 (2H, м, Н Ar); 7.57–7.60 (2H, м, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 21.4; 22.8; 107.5; 115.5; 115.7 (2C, д, *J* = 22.5); 128.5 (д, *J* = 3.5); 130.2; 131.5 (2C, д, *J* = 8.7); 144.3; 155.3; 156.8; 162.8 (д, *J* = 248.0). Найдено, %: С 62.98; Н 3.75; N 26.12.  $C_{14}H_{10}FN_5$ . Вычислено, %: С 62.92; Н 3.77; N 26.20.

**5-Азидо-2,6-диметил-4-(3,4-диметоксифенил)никотинитрил (7h)**. Выход 0.54 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–119°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2224 (CN), 2118 ( $N_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (3H, с, 6- $CH_3$ ); 2.73 (3H, с, 2- $CH_3$ ); 3.90 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.94 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.91 (1H, с, Н Ar); 7.00 (2H, д, *J* = 1.2, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.9; 23.5; 56.0; 56.2; 108.4; 111.5; 112.3; 116.0; 122.2; 124.4; 131.0; 145.6; 149.4; 150.7; 155.7; 157.7. Найдено, %: С 62.17; Н 4.91; N 22.59.  $C_{16}H_{15}N_5O_2$ . Вычислено, %: С 62.13; Н 4.89; N 22.64.

**Синтез  $\beta$ -карболинов 4 и 8 а–h'** (общая методика). Метод I. Смесь 2 ммоль нитропиридина **1a–c** и 10 ммоль  $P(OEt)_3$  нагревают в запаянной ампуле (в атмосфере азота) при температуре 165°C в течение 72 ч. После завершения реакции смесь упаривают при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют  $EtOAc$ , кристаллы отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из PhMe.

Метод II. Раствор 2 ммоль 5-азидо-4-арилпиридина **3a–h** или **7a–h** в 54 мл *m*-ксилола кипятят в течение 6 ч. По окончании реакции *m*-ксилол упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент  $CHCl_3$ – $EtOAc$ – $EtOH$ , 6:3:1) на силикагеле.

**Этил-1,3-диметил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4a)**. Выход 0.11 г (21%, метод I), 0.38 г (70%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–146°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3136 (NH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (3H, т, *J* = 7.1,  $CH_2CH_3$ ); 2.75 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 2.76 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 4.60 (2H, к, *J* = 7.2,  $CH_2CH_3$ ); 7.21 (1H, т, *J* = 7.2, Н-6); 7.43–7.50 (2H, м, Н-8,7); 8.08 (1H, д, *J* = 8.0, Н-5); 9.03 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2; 20.1; 22.2; 61.6; 111.6; 119.1; 120.2; 120.5; 123.6; 126.3; 128.7;

132.9; 141.1; 142.4; 144.5; 169.1. Найдено, %: С 71.67; Н 5.97; N 10.40.  $C_{16}H_{16}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 71.62; Н 6.01; N 10.44.

**Этил-1,3,7-триметил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4b)**. Выход 0.14 г (25%, метод I), 0.50 г (88%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168°C (петролейный эфир). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3349 (NH), 1729 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.1,  $CH_2CH_3$ ); 2.46 (3H, с, 7- $CH_3$ ); 2.73 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 2.74 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 4.59 (2H, к, *J* = 7.2,  $CH_2CH_3$ ); 7.01 (1H, д, *J* = 8.2, Н-6); 7.19 (1H, с, Н-8); 7.93 (1H, д, *J* = 8.2, Н-5); 9.18 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2; 20.0; 22.1; 22.2; 61.6; 111.5; 118.1; 118.7; 122.0; 123.2; 126.4; 133.0; 139.3; 141.7; 142.1; 144.4; 169.2. Найдено, %: С 72.39; Н 6.47; N 9.94.  $C_{17}H_{18}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 72.32; Н 6.43; N 9.92.

**Этил-1,3-диметил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4c)**. Выход 0.18 г (30%, метод I), 0.47 г (79%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 120–121°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3137 (NH), 1719 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.1,  $CH_2CH_3$ ); 2.70 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 2.73 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 3.82 (3H, с,  $OCH_3$ ); 4.59 (2H, к, *J* = 7.2,  $CH_2CH_3$ ); 7.13–7.17 (1H, м, Н-6); 7.22–7.26 (1H, м, Н-8); 7.94–7.97 (1H, м, Н-5); 9.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.3; 20.1; 22.6; 55.4; 61.5; 94.2; 109.9; 114.3; 118.1; 124.7; 126.6; 133.0; 141.7; 142.7; 145.1; 160.9; 169.3. Найдено, %: С 68.49; Н 6.10; N 9.36.  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.39.

**Этил-1,3-диметил-7-фенил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4d)**. Выход 0.50 г (73%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 222–223°C ( $EtOH$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3418 (NH), 1722 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 (3H, т, *J* = 7.1,  $CH_2CH_3$ ); 2.72 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 2.95 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 4.61 (2H, к, *J* = 7.0,  $CH_2CH_3$ ); 7.44 (1H, т, *J* = 7.5, Н Ar); 7.53 (2H, т, *J* = 7.5, Н Ar); 7.66 (1H, д, *J* = 8.7, *J* = 1.6, Н-6); 7.77–7.79 (2H, м, Н Ar); 7.88 (1H, с, Н-8); 8.13 (1H, д, *J* = 8.7, Н-5); 12.82 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.1; 17.0; 18.4; 62.7; 110.2; 117.6; 119.9; 120.9; 124.6; 127.4 (2C); 127.7; 128.5; 129.4 (2C); 133.4; 139.2; 139.7; 140.8; 143.4; 144.2; 165.8. Найдено, %: С 76.79; Н 5.89; N 8.15.  $C_{22}H_{20}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 76.72; Н 5.85; N 8.13.

**Этил-1,3-диметил-5-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4e)**. Выход 0.36 г (60%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 103–104 °C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3146 (NH), 1717 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 (3H, т, *J* = 6.8,  $CH_2CH_3$ ); 2.65 (3H, с, 3- $CH_3$ ); 2.66 (3H, с, 1- $CH_3$ ); 3.94 (3H, с,  $OCH_3$ ); 4.48–4.54 (2H, м,  $CH_2CH_3$ ); 6.57 (1H, д, *J* = 7.8, Н-6); 6.97 (1H, д, *J* = 7.8, Н-8); 7.36 (1H, т, *J* = 7.8, Н-7); 9.28 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2; 19.9; 21.6; 55.5; 61.0; 100.7; 104.2; 110.6; 120.8; 124.0; 129.7; 132.2; 141.0; 142.4; 142.8; 156.5; 170.0. Найдено, %: С 68.37; Н 6.06; N 9.35.  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.39.

**Этил-1,3-диметил-7-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4f)**. Выход 0.44 г (72%, метод II), бес-

цветные кристаллы, т. пл. 186–187°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3156 (NH), 1724 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.48 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.77 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.83 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 4.59 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.15 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 1.4$ , H-6); 7.46 (1H, с, H-8); 7.99 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-5); 9.49 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2; 19.8; 22.0; 61.8; 111.7; 118.9; 119.0; 121.2; 124.8; 126.3; 133.2; 134.9; 141.8; 142.3; 144.8; 168.5. Найдено, %: C 63.53; H 5.00; N 9.23.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 63.48; H 4.99; N 9.25.

**Этил-1,3-диметил-7-фтор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4g)**. Выход 0.51 г (89%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3145 (NH), 1714 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.48 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.71 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 4.59 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.93 (1H, т, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 2.2$ , H-6); 7.04 (1H, д, д,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.3$ , H-8); 8.05 (1H, д, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 5.5$ , H-5); 9.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.3; 20.2; 22.6; 61.6; 97.8 (д,  $J = 26.9$ ); 109.0 (д,  $J = 24.3$ ); 118.0 (д,  $J = 144.8$ ); 125.3 (д,  $J = 10.4$ ); 126.1; 133.4 (д,  $J = 1.7$ ); 141.7; 141.8; 142.4; 145.5; 163.4 (д,  $J = 246.2$ ); 169.1. Найдено, %: C 67.18; H 5.31; N 9.73.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 67.12; H 5.28; N 9.78.

**Этил-1,3-диметил-6,7-диметокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4h)**. Выход 0.41 г (63%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 128–129°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3158 (NH), 1725 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.48 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.71 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3.93 (3H, с, 6- $\text{OCH}_3$ ); 4.56 (2H, к,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.85 (1H, с, H-8); 7.56 (1H, с, H-5); 8.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.3; 20.1; 22.7; 56.0; 56.4; 61.4; 94.0; 105.5; 112.8; 117.9; 126.7; 133.0; 136.7; 141.9; 144.9; 145.0; 152.0; 169.3. Найдено, %: C 65.91; H 6.16; N 8.50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

**Этил-1,3-диметил-7,8-диметокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбоксилат (4h')**. Выход 0.20 г (31%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 174–175°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3144 (NH), 1725 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.44 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.70 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.74 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.94 (3H, с, 8- $\text{OCH}_3$ ); 3.97 (3H, с, 7- $\text{OCH}_3$ ); 4.55 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.87 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-6); 7.77 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-5); 9.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2; 20.0; 22.4; 56.5; 60.8; 61.4; 107.0; 116.3; 118.3; 119.3; 126.9; 133.3; 133.4; 136.2; 142.3; 145.0; 151.7; 169.0. Найдено, %: C 65.90; H 6.16; N 8.50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

**1,3-Диметил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8a)**. Выход 0.34 г (77%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 241–242°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3285 (NH), 2227 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.75 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.28–7.33 (1H, м, H-7); 7.59–7.62 (2H, м, H-6,8); 8.25 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-5); 11.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.8; 22.4; 95.7; 112.7; 117.7; 118.8;

120.3; 121.3; 126.7; 129.5; 132.1; 141.2; 146.2; 150.2. Найдено, %: C 76.05; H 4.97; N 18.91.  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$ . Вычислено, %: C 76.00; H 5.01; N 18.99.

**1,3,7-Триметил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8b)**. Выход 0.38 г (80%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 250–251°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3298 (NH), 2228 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.66 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 6.90 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6); 6.99 (1H, с, H-8); 8.09 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 11.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.7; 21.9; 22.3; 95.1; 112.0; 116.5; 117.6; 120.8; 121.8; 126.8; 132.0; 139.4; 141.7; 145.5; 149.8. Найдено, %: C 76.62; H 5.61; N 17.81.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ . Вычислено, %: C 76.57; H 5.57; N 17.86.

**1,3-Диметил-7-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8c)**. Выход 0.37 г (73%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 263–264°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3302 (NH), 2226 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.67 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.90 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-6); 6.99 (1H, с, H-8); 8.09 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 11.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5; 22.3; 55.4; 94.6; 110.5; 112.5; 117.7; 122.1; 122.8; 127.3; 132.1; 143.1; 144.8; 149.9; 161.1. Найдено, %: C 71.63; H 5.24; N 16.76.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.70; H 5.21; N 16.72.

**1,3-Диметил-7-фенил-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8d)**. Выход 0.51 г (86%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 292–293°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3281 (NH), 2232 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.71 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.79 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.42 (1H, т,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.52 (2H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.60 (1H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.5$ , H-6); 7.74–7.78 (3H, м, H Ar, H-8); 8.31 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-5); 12.13 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.8; 22.4; 95.4; 110.1; 117.6; 118.0; 119.6; 121.6; 126.5; 127.2 (2C); 127.8; 129.0 (2C); 132.6; 140.3; 141.5; 141.8; 146.0; 150.1. Найдено, %: C 80.70; H 5.06; N 14.07.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Вычислено, %: C 80.78; H 5.08; N 14.13.

**1,3-Диметил-5-метокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8e)**. Выход 0.30 г (60%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 275–276°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3282 (NH), 2223 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.72 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.74 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.94 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.70 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-6); 7.13 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-8); 7.50 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-7); 11.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.6; 23.3; 54.2; 97.4; 100.4; 104.5; 109.2; 118.3; 125.6; 130.7; 131.7; 142.5; 145.1; 151.4; 156.3. Найдено, %: C 71.64; H 5.23; N 16.76.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.70; H 5.21; N 16.72.

**1,3-Диметил-7-хлор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8f)**. Выход 0.36 г (70%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 268–269°C (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3280 (NH), 2225 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.68 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.74 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.28 (1H, д,  $J = 6.5$ , H-6); 7.56 (1H, с, H-8); 8.14 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-5); 12.00 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.6; 22.2; 95.3; 111.9; 117.1; 117.4; 120.4; 122.4; 126.0; 132.2; 133.6; 141.4; 146.2; 150.3.

Найдено, %: С 65.83; Н 3.97; N 16.48.  $C_{14}H_{10}ClN_3$ . Вычислено, %: С 65.76; Н 3.94; N 16.43.

**1,3-Диметил-7-фтор-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8g).** Выход 0.36 г (75%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 285–286°C (MeOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3297 (NH), 2221 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.72 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.77 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 7.08–7.12 (1H, м, H-6); 7.33 (1H, с, H-8); 8.32 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 5.6, H-5); 11.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 20.3; 20.0; 95.1; 98.2 (д, *J* = 26.0); 108.6 (д, *J* = 25.1); 115.5; 117.0; 122.7 (д, *J* = 11.3); 126.4; 132.5; 141.8 (д, *J* = 13.9); 145.5; 150.2; 162.8 (д, *J* = 244.5). Найдено, %: С 70.35; Н 4.24; N 17.51.  $C_{14}H_{10}FN_3$ . Вычислено, %: С 70.28; Н 4.21; N 17.56.

**1,3-Диметил-6,7-диметокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8h).** Выход 0.12 г (21%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 275–276°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3308 (NH), 2219 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.68 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.72 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 3.92 (3H, с, 6-OCH<sub>3</sub>); 7.03 (1H, с, H-8); 7.64 (1H, с, H-5); 11.53 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.2; 22.1; 55.6; 55.9; 94.1; 94.7; 102.5; 110.6; 117.6; 126.9; 131.7; 137.1; 144.5; 144.7; 149.4; 152.4. Найдено, %: С 68.38; Н 5.34; N 14.88.  $C_{16}H_{15}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 68.31; Н 5.37; N 14.94.

**1,3-Диметил-7,8-диметокси-9H-пиридо[3,4-*b*]индол-4-карбонитрил (8h').** Выход 0.40 г (71%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–231°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3294 (NH), 2224 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.81 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 3.94 (3H, с, 8-OCH<sub>3</sub>); 3.95 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 7.15 (1H, д, *J* = 8.8, H-6); 8.00 (1H, д, *J* = 8.8, H-5); 11.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.8; 22.2; 56.6; 60.5; 94.9; 108.3; 114.8; 116.7; 117.5; 127.8; 132.7; 133.9; 136.3; 145.6; 150.0; 152.4. Найдено, %: С 68.38; Н 5.35; N 14.89.  $C_{16}H_{15}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 68.31; Н 5.37; N 14.94.

**Синтез 4-арил-2,6-диметил-5-нитроникотиновых кислот 9a,b** (общая методика). К раствору 4 ммоль пиридина **1a,b** в 10 мл EtOH при перемешивании добавляют раствор 20 ммоль NaOH в 2 мл H<sub>2</sub>O. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, затем охлаждают, добавляют H<sub>2</sub>O и подкисляют HCl до pH 3. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

**2,6-Диметил-5-нитро-4-фенилникотиновая кислота (9a).** Выход 0.89 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–218°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1729 (C=O), 1542, 1373 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.51 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.57 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 7.24–7.26 (2H, м, H Ar); 7.45–7.46 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.2; 22.6; 127.8 (2C); 128.6 (2C); 129.1; 129.5; 131.9; 139.0; 144.9; 148.7; 155.5; 167.2. Найдено, %: С 61.80; Н 4.46; N 10.27.  $C_{14}H_{12}N_2O_4$ . Вычислено, %: С 61.76; Н 4.44; N 10.29.

**2,6-Диметил-4-(4-метоксифенил)-5-нитроникотиновая кислота (9b).** Выход 1.04 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 254–255°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1725 (C=O), 1537, 1365 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.49 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.55 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.78

(3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.00–7.03 (2H, м, H Ar); 7.17–7.20 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.1; 22.6; 55.2; 114.2 (2C); 123.8; 129.3 (2C); 129.5; 138.7; 145.2; 148.5; 155.3; 160.1; 167.4. Найдено, %: С 59.54; Н 4.65; N 9.25.  $C_{15}H_{14}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 59.60; Н 4.67; N 9.27.

**Синтез 2,6-диметил-3-нитро-4-фенилпиридинов 10a,b** (общая методика). При температуре 260°C 5 ммоль производного 5-нитроникотиновой кислоты **9a,b** нагревают до прекращения выделения пузырьков CO<sub>2</sub>. Затем охлаждают до комнатной температуры и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент PhMe. Перекристаллизовывают из *n*-гептана.

**2,6-Диметил-3-нитро-4-фенилпиридин (10a).** Выход 0.59 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 40–41°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1522, 1362 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.58 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.60 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 7.07 (1H, с, H-5); 7.32–7.35 (2H, м, H Ar); 7.41–7.44 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 20.6; 24.4; 122.3; 127.5 (2C); 129.0 (2C); 129.5; 134.5; 142.4; 145.1; 149.7; 159.8. Найдено, %: С 68.47; Н 5.33; N 12.30.  $C_{13}H_{12}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 68.41; Н 5.30; N 12.27.

**2,6-Диметил-4-(4-метоксифенил)-3-нитропиридин (10b).** Выход 1.04 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 76–77°C (*n*-гептан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1527, 1365 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.59 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.94 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.05 (1H, с, H-5); 7.28 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 20.6; 24.4; 55.3; 114.6 (2C); 122.2; 126.6 (2C); 128.9; 142.0; 145.2; 149.6; 159.6; 160.7. Найдено, %: С 65.13; Н 5.50; N 10.88.  $C_{14}H_{14}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 65.11; Н 5.46; N 10.85.

**Синтез пиридо[3,4-*c*]циннолинов 14a,b** (общая методика). Раствор 2 ммоль аминопиридина **2i** или **6i** в 10 мл AcOH и 4 мл H<sub>2</sub>O охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 7 мл охлажденного водного раствора 48% HBF<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем по каплям добавляют охлажденный раствор 2.3 ммоль NaNO<sub>2</sub> в 2 мл H<sub>2</sub>O и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O и нейтрализуют 10% NaOH до pH 7. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают охлажденной H<sub>2</sub>O.

**Этил-2,4-диметил-7,8,9-триметоксипиридо[3,4-*c*]циннолин-1-карбоксилат (14a).** Выход 0.62 г (84%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 83–84°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1719 (C=O), 1537 (N=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.74 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.36 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 4.01 (3H, с, 8-OCH<sub>3</sub>); 4.11 (3H, с, 9-OCH<sub>3</sub>); 4.33 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 4.56 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.39 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.1; 21.4; 22.8; 56.2; 61.6; 62.3; 63.7; 98.6; 115.7; 120.2; 122.2; 136.9; 139.3; 144.9; 150.4; 153.3; 157.1; 164.0; 170.2. Найдено, %: С 61.39; Н 5.74; N 11.34.  $C_{19}H_{21}N_3O_5$ . Вычислено, %: С 61.45; Н 5.70; N 11.31.

**2,4-Диметил-7,8,9-триметоксипиридо[3,4-*c*]циннолин-1-карбонитрил (14b).** Выход 0.42 г (64%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 184–185°C (*i*-PrOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2214 (CN), 1533 (N=N). Спектр ЯМР  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>),

$\delta$ , м. д.: 2.99 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 3.36 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 4.12 (3H, с, 8-OCH<sub>3</sub>); 4.15 (3H, с, 9-OCH<sub>3</sub>); 4.33 (3H, с, 7-OCH<sub>3</sub>); 8.73 (1H, с, Н-10). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 22.1; 24.8; 56.8; 61.6; 63.7; 98.1; 98.2; 115.3; 118.8; 124.9; 136.2; 139.3; 145.6; 150.1; 157.8; 163.6; 167.5. Найдено, %: С 63.01; Н 5.00; N 17.31. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 62.95; Н 4.97; N 17.27.

**Исследование гипогликемической активности соединений 4с,г и 8е,н.** Соединения 4с,г и 8е,н вводят орально в дозе 10 мг/кг мышам линии CD-1 (по 5 животных в группе) за 30 мин до пероральной нагрузки глюкозой (2.5 г/кг). Животные получены из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, где их содержат в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, которые отвечают "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях".<sup>20</sup>

Глюкозу в крови измеряют на разрезе хвоста с помощью глюкометра OneTouch Select (LifeScan Inc., США) перед введением исследуемых соединений (0 мин) через 30, 60, 90 и 120 мин после введения глюкозы. В качестве положительного контроля используют вилдаглиптин – ингибитор дипептидилпептидазы-4. Статистический анализ проведен с использованием U-критерия Манна–Уитни.<sup>8,9,20</sup>

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры поглощения и флуоресценции соединений 4, 8 а–h', физико-химические характеристики исходных соединений, а также спектры ЯМР синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90229.

### Список литературы

- (a) Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; Xu, A. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 479. (b) Homer, J. A.; Sperry, J. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2178. (c) Jarhad, D. B.; Mashelkar, K. K.; Kim, H.-R.; Noh, M.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9791.
- (a) Sanders, M. P. A.; McGuire, R.; Roumen, L.; De Esch, I. J. P.; De Vlieg, J.; Klomp, J. P. G.; De Graaf, C. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 28. (b) Camerman, A.; Mastropaolo, D.; Hempel, A.; Camerman, N. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2005**, *C61*, o265. (c) Cooper, S. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *120*, 257. (d) File, S. E.; Baldwin, H. A. *Brain Res. Bull.* **1987**, *19*, 293. (e) Yin, W.; Majumder, S.; Clayton, T.; Petrou, S.; VanLinn, M. L.; Namjoshi, O. A.; Ma, C.; Cromer, B. A.; Roth, B. L.; Platt, D. M.; Cook, J. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7548. (f) Diaz-Arauzo, H.; Evoniuk, G. E.; Skolnick, P.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1754.
- (a) Devi, N.; Kumar, S.; Pandey, S. K.; Singh, V. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 6. (b) Cox, E. D.; Diaz-Arauzo, H.; Huang, Q.; Reddy, M. S.; Ma, C.; Harris, B.; VcKernan, R.; Skolnick, P.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2537. (c) Sahoo, C. R.; Paidasetty, S. K.; Padhy, R. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 752. (d) Penta, A.; Franzblau, S.; Wan, B.; Murugesan, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *105*, 238. (e) Cao, R.; Chen, H.; Peng, W.; Ma, Y.; Hou, X.; Guan, H.; Liu, X.; Xu, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 991. (f) Ling, Y.; Feng, J.; Luo, L.; Guo, J.; Peng, Y.; Wang, T.; Ge, X.; Xu, Q.; Wang, X.; Dai, H.; Zhang, Y. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1.
- (a) Uredi, D.; Motati, D. R.; Watkins, E. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6336. (b) Ding, S.; Shi, Z.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1540. (c) Dhiman, D.; Mishra, U. K.; Ramasastry, S. S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7737. (d) Takasu, K.; Shimogama, T.; Saiin, C.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Ihara, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 1689.
- Shuvalov, V. Yu.; Rupp, A. S.; Fisyuk, A. S.; Kuratova, A. K.; Nefedov, A. A.; Sagitullina, G. P. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1696.
- Shuvalov, V. Yu.; Rupp, A. S.; Kuratova, A. K.; Fisyuk, A. S.; Nefedov, A. A.; Sagitullina, G. P. *Synlett* **2019**, 919.
- Shuvalov, V. Yu.; Elisheva, V. A.; Belousova, A. S.; Arshinov, E. V.; Glyzdinskaya, L. V.; Vorontsova, M. A.; Chernenko, S. A.; Fisyuk, A. S.; Sagitullina, G. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 73. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 73.]
- (a) Cooper, E. J.; Hudson, A. L.; Parker, C. A.; Morgan, N. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *482*, 189. (b) Bahekar, R. H.; Jain, M. R.; Jadav, P. A.; Goel, A.; Patel, D. N.; Prajapati, V. M.; Gupta, A. A.; Modi, H.; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5950. (c) Morgan, N. G.; Cooper, E. J.; Squires, P. E.; Hills, C. E.; Parker, C. A.; Hudson, A. L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2003**, *1009*, 167. (d) Morgan, N. G.; Chan, S. L. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 1413.
- PASS Online*. <http://www.way2drug.com/passonline>.
- (a) Chen, J.; Peng, F.; Zhang, Y.; Li, B.; She, J.; Jie, X.; Zou, Z.; Chen, M.; Chen, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 104. (b) Gu, H.; Li, N.; Dai, J.; Xi, Y.; Wang, S.; Wang, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 3179. (c) Tadokoro, Y.; Nishikawa, T.; Ichimori, T.; Matsunaga, S.; Fujita, M. J.; Sakai, R. *ACS Omega* **2017**, *2*, 1074. (d) Guan, H.; Liu, X.; Peng, W.; Cao, R.; Ma, Y.; Chen, H.; Xu, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *342*, 894.
- (a) Balon, M.; Hidalgo, J.; Guardado, P.; Munoz, M. A.; Carmona, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 99. (b) Perez, M. A. M.; Guzman, M. C. C.; Toledo, J. H.; Almeida, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1573. (c) Wolfbeis, O. S.; Furlinger, E. Z. *Phys. Chem.* **1982**, *129*, 171. (d) Sanchez-Coronilla, A.; Balon, M.; Munoz, M. A.; Carmona, C. *Chem. Phys.* **2008**, *344*, 72. (e) Tarzi, O. I.; Erra-Balsells, R. *J. Photochem. Photobiol., B* **2006**, *82*, 79.
- (a) Kumar, A.; Singh, S.; Mudahar, G. S.; Thind, K. S. *Radiat. Phys. Chem.* **2006**, *75*, 737. (b) Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, *108*, 1067.
- (a) Allen, M. W. *Measurement of Fluorescence Quantum Yields*; Thermo Fisher Scientific: Madison. Technical note: 52019. (b) Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213.
- Davood, A.; Nematollahi, A.; Iman, M.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Res.* **2009**, *32*, 481.
- (a) Fel'gendler, A. V.; Aboskalova, N. I.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2000**, *70*, 1087. [Журн. общ. химии **2000**, *70*, 1158.] (b) Domow, A.; Sassenberg, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *602*, 14.
- Sagitullina, G. P.; Glizdinskaya, L. V.; Sagitullin, R. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 739. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 858.]
- Hurd, C. D.; Nilson, M. E. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 927.
- Karimi, B.; Seradj, H.; Ebrahimi, G.-R. *Synlett* **1999**, 1456.
- Sathiyaraj, E.; Selvaganapathi, P.; Thirumaran, S.; Ciattini, S. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1119*, 385.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)*; Strasbourg, 1986.