

Синтез, гидролиз и восстановительная циклизация этил-4-(4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилатов

Алина Н. Грозав^{1*}, Сергей В. Кемский², Марьяна З. Федорив³, Виталий А. Черноус¹,
Алина А. Паламар¹, Виктор И. Дорохов², Эдуард Б. Русанов², Михаил В. Вовк²

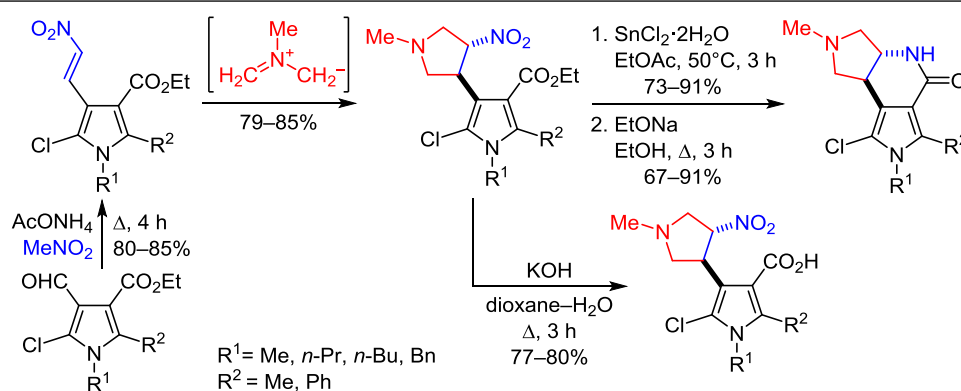
¹ Буковинский государственный медицинский университет,
Театральная пл., 2, Черновцы 58000, Украина; e-mail: alinagrozav@gmail.com

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.vovk@gmail.com

³ Ивано-Франковский национальный медицинский университет,
ул. Галицкая, 2, Ивано-Франковск 76018, Украина; e-mail: marianafedoriv0706@gmail.com

Поступило 29.11.2021

Принято 3.01.2022



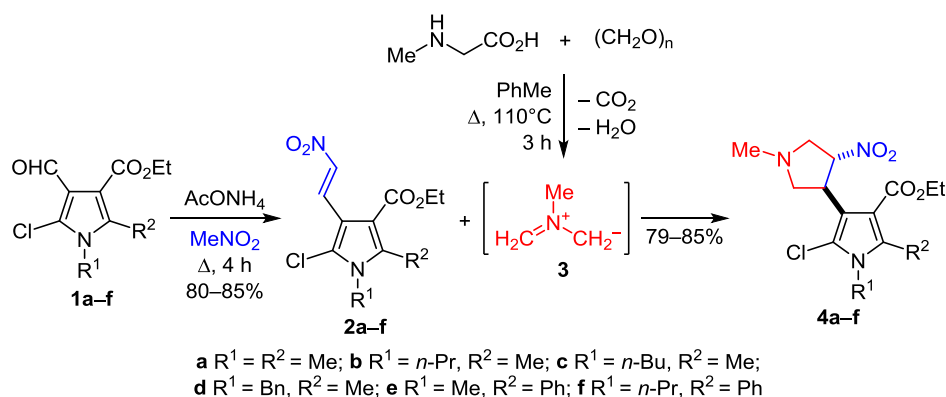
Этил-4-(2-нитроэтенил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты, полученные конденсацией этил-4-формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилатов с нитрометаном, взаимодействуют с *N*-метилазетинилидом с образованием этил-4-(4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилатов. Их гидролизом получены соответствующие кислоты, а восстановительной циклизацией через промежуточные этил-4-(4-аминопирролидин-3-ил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты синтезированы производные гексагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1*H*)-она.

Ключевые слова: 4-(4-аминопирролидин-3-ил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты, гексагидродипирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1*H*)-оны, *N*-метилазетинилид, этил-4-(2-нитроэтенил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты, гидролиз, циклоконденсация.

Современные программы разработки лекарственных препаратов в значительной мере ориентированы на создание гетероциклических структур, способных к обеспечению эффективного взаимодействия с разнообразными биологическими мишенями. К числу таких типов структур с уверенностью можно отнести замещенные пирролидины, которые входят в состав соединений природного происхождения,¹ медицинских препаратов,² биоактивных веществ,³ а также широко используются как синтетические блоки для их конструирования.⁴ В ряду функционализированных пирролидинов особое место занимают нитропроизводные, которые нашли применение в качестве субстратов для дизайна фармакологически перспективных соединений,⁵ в том числе и аналогов алкалоида цефалотаксина.⁶

Большинство из известных на данное время 4-нитропирролидинов содержат в положении 3 арильные заместители и были получены [3+2]-циклоприсоединением нестабилизированных азометин-илидов к соответствующим β-нитростиролам.⁵⁻⁷ В то же время сведения об их 3-гетерилзамещенных аналогах ограничены примерами соединений с фурильным, хинолиновым, бензпирановым,⁸ тиенильным,^{8,9} пиридиновым¹⁰ и имидазольным¹¹ фрагментами. Нам представлялось важным ввести в 4-нитропирролидиновый остов пиррольный цикл, дополнительно функционализированный атомами хлора и этоксикарбонильной группой. Можно было ожидать, что наличие атомов хлора по аналогии с пирроломицинами¹² будет сказываться на антимикробной активности полученных соединений,¹³

Схема 1



а этоксикарбонильная группа является весьма удобной для последующей структурной модификации, в том числе и сопровождающейся внутримолекулярной циклизацией.

Предложенный вариант синтеза такого типа пирролидинилпиррольных соединений базируется на двустадийном превращении ранее¹⁴ описанных нами 4-формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилатов **1a-f**. На первой стадии их кипячением в MeNO_2 в присутствии AcONH_4 с высокими выходами получены 4-(2-нитроэтил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты **2a-f**, которые, согласно спектрам ЯМР ^1H , существуют в форме *E*-изомеров. Их последующее [3+2]-циклоприсоединение к *N*-метилазометин-илиду **3**, сгенерированному взаимодействием саркозина с параформом в кипящем PhMe, приводит к этил-4-(4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлорпиррол-3-карбоксилатам **4a-f** с выходами 79–85% (схема 1). Наличие в их спектрах ЯМР ^1H триплетов протонов 3-CH (3.10–3.21 м. д.) и 4-CH (5.32–5.44 м. д.) пирролидинового цикла с КССВ 8.4 и 6.8 Гц указывает на *транс*-расположение нитрогруппы и пиррольного фрагмента.^{8b,11}

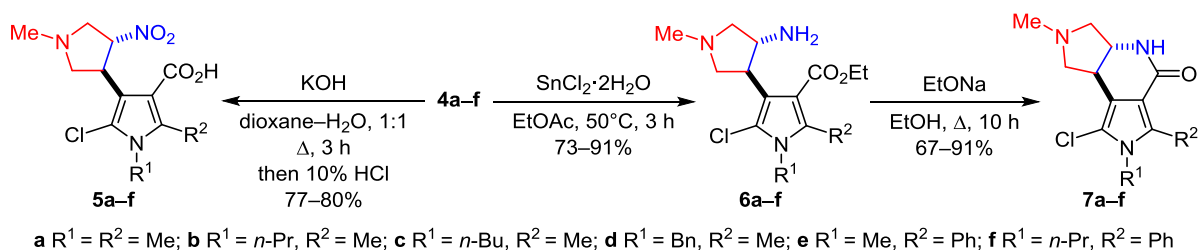
Наличие в структуре полученных пирролидинилпирролов **4a-f** нескольких реакционноспособных центров создает благоприятные условия для получения на их основе перспективных синтетических блоков. Так, при 3-часовом кипячении в водно-диоксановом растворе KOH превращению подвергается только сложноеэфирная группа, что приводит к соответствующим кислотам **5a-f**. В свою очередь, восстановление нитрогруппы соединений **4a-f** дихлоридом олова в EtOAc было успешно использовано для синтеза 4-аминопирролидинпроизводных **6a-f** с высокими выходами. Ранее была показана¹⁵ возможность аннелирования пиридинового цикла за счет внутримолекулярного взаимодействия этил-4-(2-аминоэтил)пиррол-3-карбоксилатов под действием LiOH в относительно жестких

условиях. Нами обнаружено, что аминоэфиры **6a-f** также склонны к внутримолекулярной циклоконденсации и в кипящем EtOH в присутствии EtONa как основания образуют производные новой гетероциклической системы гексагидропирроло[3,4-*b*:3'4'-*d*]пиридина **7a-f** (схема 2).

Для установления строения и состава целевых продуктов **5**, **7 a-f** и интермедиатов **6a-f** было выполнено комплексное физико-химическое исследование. Обнаружено, в частности, что в ИК спектрах производных дипирролопиридина **7a-f** имеются сильноинтенсивные полосы поглощения групп C=O в диапазоне 1657–1664 cm^{-1} и слабоинтенсивные полосы групп NH в области 3213–3220 cm^{-1} . В их спектрах ЯМР ^1H протон 8b-CH проявляется в виде триплетов в узком интервале 3.18–3.19 м. д. с КССВ 9.6 Гц, в то время как остальные протоны аннелированного с пиридиновым циклом пирролидинового цикла проявляются в виде мультиплетов. Пиридиновые протоны групп NH фиксируются в виде синглетов при 7.58–7.73 м. д., а связанная с ними карбонильная группа в спектрах ЯМР ^{13}C находится в области 164.3–168.1 м. д. Полученные данные не позволяют, однако, надежно определить стереохимию синтезированных гидрированных дипирролопиридинов **7a-f**.

Однозначный ответ об их пространственной структуре, указывающий на трансoidную конфигурацию протонов 3a-CH и 8b-CH в пирролидинопиридинолом фрагменте трициклической системы, получен в результате рентгеноструктурного исследования соединения **7a**, общий вид молекулы которого и ее основные геометрические параметры представлены на рис. 1. Молекула кристаллизуется с одной сольватной молекулой H_2O , которая также участвует в образовании водородных связей в кристалле. Пиррольный цикл N(3)–C(8)–C(5)–C(6)–C(9) планарен, среднеквадратичное

Схема 2



отклонение атомов от плоскости цикла составляет лишь 0.0022 Å. Пятичленный цикл N(1)–C(1)–C(4)–C(3)–C(2) неплоский и имеет конформацию "конверт", а атомы C(1), N(1), C(2), C(3) и C(1), C(4), C(3) лежат в плоскостях, образующих друг с другом диэдральный угол 44.2(2)°. Шестичленный цикл N(2)–C(3)–C(4)–C(5)–C(6)–C(7) также неплоский и имеет конформацию скрученное "полукресло". В нем атомы N(2), C(3), C(4) и N(2), C(4), C(5), C(6) (максимальное отклонение атомов от среднеквадратичной плоскости достигает 0.068(2) Å) образуют две плоскости с двугранным углом между ними 47.5(3)°.

Длины связей C–N с атомом азота N(1) находятся в диапазоне 1.455–1.486(4) Å, что типично для значений стандартной одинарной связи C–N (1.45–1.47 Å) в органических соединениях. Близкое к этому диапазону значение имеет и связь N(2)–C(3) (1.437(3) Å), тогда как связь N(2)–C(7) существенно укорочена до 1.361(4) Å, что связано с сопряжением НЭП атома N(2) с π -системой карбонильной группы C(7)=O(1). В кристалле наблюдается образование разных типов водородных связей между молекулой **7a** и сольватной молекулой H₂O со следующими параметрами: O(2)–H(1)O \cdots N(1), длина связи O(2)–H(1)O – 0.80(4), связи O(2) \cdots N(1) – 2.860(4) Å, угол O(2)–H(1)O–N(1) – 165(4)°; O(2)–H(2)O \cdots O(1)*, длина связи O(2)–H(2)O – 0.77(4), связи O(2) \cdots O(1) – 2.768(3) Å, угол O(2)–H(2)O–O(1) – 159(4)°; N(2)–H(2)N \cdots O(2)**, длина связи N(2)–H(2)N – 0.84(3), связи N(2) \cdots O(2) – 2.814(3) Å, угол N(2)–H(2)N–O(2) – 166(3)°. Символами * и ** отмечены атомы, связанные с базовыми операциями симметрии 0.5 – x, y + 0.5, z и x + 0.5, 0.5 – y, 1 – z соответственно.

В контексте дальнейшего изучения полученных производных дипирролопиридоны как потенциальных скаффолдов для поиска биоактивных соединений, целесообразно отметить, что они являются аналогами тетрагидропирроло[3,4-с]изохинолиновых модуляторов серотониновых рецепторов, которые регулируют физиологические процессы, связанные с протеканием различных метаболических заболеваний.¹⁶

Таким образом, в результате выполнения настоящего исследования разработан метод получения ранее неописанных полифункциональных пирролов, содержащих синтетически и биологически перспективный

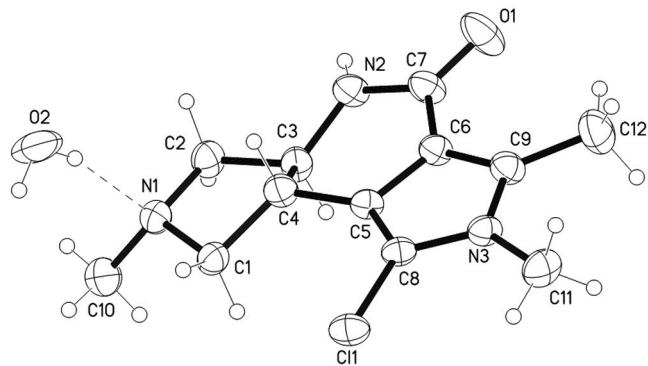


Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

4-нитро-3-пирролидинильный фрагмент. Продемонстрирована возможность эффективного использования такого типа структур для конструирования представителей новой гетероциклической системы – гексагидродипирроло[3,4-*b*:3'4'-*d*]пиридинов, которые являются аналогами соединений с выраженным фармакологическим профилем.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr (соединения **2**, **5**, **7 a–f**) и в CH₂Cl₂ (соединения **4**, **6 a–f**). Спектры ЯМР ¹H записаны в импульсном фурье-режиме на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц) в ДМСО-*d*₆ (соединения **2**, **5**, **7 a–f**) или CDCl₃ (соединения **4**, **6 a–f**), а спектры ЯМР ¹³C всех соединений зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (125 МГц) в ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт – сигнал растворителя (ДМСО-*d*₆: 2.49 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C; CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H). Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82 (с)75-932); растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

4-Формил-5-хлорпиррол-3-карбоксилаты **1a–f** получены по ранее описанному методу.¹⁴

Синтез соединений 2a–f (общая методика). К раствору 15 ммоль альдегида **1a–f** в 5 мл MeNO₂ добавляют 0.58 г (7.5 ммоль) AcONH₄ и кипятят течение 4 ч. Избыток MeNO₂ отгоняют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из 70% водного EtOH.

Этил-1,2-диметил-4-((E)-2-нитроэтенил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2a). Выход 3.48 г (85%), желтый порошок, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1621 (C=C), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 2.48 (3H, с, 2-CH₃); 3.52 (3H, с, NCH₃); 4.21 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 7.85 (1H, д, *J* = 14.2, HC=); 8.42 (1H, д, *J* = 14.2, HC=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.9; 14.0; 31.4; 60.0; 109.6; 121.2; 130.6; 135.1; 135.4; 138.7; 163.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 48.62; H 4.90; N 10.11. C₁₁H₁₃ClN₂O₄. Вычислено, %: C 48.45; H 4.81; N 10.27.

Этил-2-метил-4-((E)-2-нитроэтенил)-1-пропил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2b). Выход 3.70 г (82%), желтый порошок, т. пл. 115–116°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1619 (C=C), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, т, *J* = 7.2, CH₂CH₂CH₃); 1.31 (3H, т, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 1.62–1.67 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.48 (3H, с, 2-CH₃); 3.98 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂); 4.26 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 7.92 (1H, д, *J* = 13.6, HC=); 8.47 (1H, д, *J* = 13.6, HC=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.6; 11.8; 14.0; 22.5; 45.7; 60.0; 109.9; 110.6; 120.8; 130.5; 135.4; 138.2; 163.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 301 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 52.17; H 5.60; N 9.43. C₁₃H₁₇ClN₂O₄. Вычислено, %: C 51.92; H 5.70; N 9.32.

Этил-1-бутил-2-метил-4-((E)-2-нитроэтенил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2c). Выход 3.92 г (83%),

желтый порошок, т. пл. 84–85°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1616 (C=C), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.28–1.32 (5H, м, OCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.55–1.59 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.28 (3H, с, 2- CH_3); 3.98 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 4.23 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 7.89 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$); 8.44 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 13.4; 14.0; 19.2; 31.1; 44.2; 60.0; 109.9; 110.7; 120.8; 130.6; 135.5; 138.1; 163.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 53.20; H 5.97; N 9.03. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.42; H 6.08; N 8.90.

Этил-1-бензил-2-метил-4-((E)-2-нитроэтенил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2d). Выход 4.39 г (84%), желтый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.27 (3H, с, 2- CH_3); 4.28 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.36 (2H, с, CH_2Ph); 7.05 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 7.32–7.37 (3H, м, H Ph); 7.97 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$); 8.52 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.1; 14.0; 47.4; 60.2; 110.2; 111.2; 121.3; 125.9 (2C); 127.7; 128.9 (2C); 130.6; 135.4; 135.9; 138.6; 163.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 58.79; H 5.01; N 7.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 58.54; H 4.91; N 8.03.

Этил-4-((E)-2-нитроэтенил)-1-метил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2e). Выход 4.07 г (81%), желтый порошок, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1621 (C=C), 1706 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 3.38 (3H, с, NCH_3); 3.93 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.33–7.38 (2H, м, H Ph); 7.48–7.50 (3H, м, H Ph); 8.02 (1H, д, $J = 13.6$, $\text{HC}=\text{C}$); 8.49 (1H, д, $J = 13.6$, $\text{HC}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3; 32.8; 39.4; 59.8; 110.2; 111.7; 122.8; 128.1 (2C); 129.1; 130.2; 130.4 (2C); 135.9; 140.4; 163.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 57.19; H 4.63; N 8.53. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.41; H 4.52; N 8.37.

Этил-4-((E)-2-нитроэтенил)-1-пропил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (2f). Выход 4.35 г (80%), желтый порошок, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1622 (C=C), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.66 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.80 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.45–1.51 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.76 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 3.92 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.33–7.38 (2H, м, H Ph); 7.45–7.50 (3H, м, H Ph); 8.04 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$); 8.50 (1H, д, $J = 14.0$, $\text{HC}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.6; 13.2; 22.6; 46.7; 59.7; 110.5; 112.2; 122.2; 128.1 (2C); 129.1; 130.1; 130.4 (2C); 130.5; 136.1; 140.3; 163.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 59.78; H 5.19; N 7.83. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.59; H 5.28; N 7.72.

Синтез соединений 4a–f (общая методика). Смесь 10 ммоль 2-нитроэтенилпиррола **2a–f**, 2.22 г (25 ммоль) саркозина и 1.80 г (60 ммоль) параформа в 20 мл PhMe кипятят в течение 3 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат выпаривают при пониженном давлении, остаток очищают хроматографированием на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 3: 1).

Этил-1,2-диметил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4a). Выход 2.80 г (85%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.43 (3H, с, 2- CH_3); 2.49 (3H, с, NCH_3); 2.59 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.04 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.10 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.49 (3H, с, NCH_3); 3.55–3.64 (1H, м, СН пирролидин); 4.22–4.31 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.40–4.46 (1H, м, СН пирролидин); 5.32 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.5; 14.5; 31.0; 41.4; 42.7; 59.9; 60.6; 90.0; 102.9; 110.1; 116.3; 132.1; 136.1; 164.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 51.18; H 6.19; N 12.83. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.99; H 6.11; N 12.74.

Этил-2-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-1-пропил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4b). Выход 2.94 г (82%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.64–1.75 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.44 (3H, с, 2- CH_3); 2.51 (3H, с, NCH_3); 2.64 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.07 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.14 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.59–3.66 (1H, м, СН пирролидин); 3.84–3.89 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.25–4.33 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.42–4.51 (1H, м, СН пирролидин); 5.34 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.6; 12.0; 14.1; 22.9; 41.0; 42.0; 45.4; 59.4; 59.6; 60.2; 89.2; 100.2; 109.8; 115.6; 135.2; 164.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 53.88; H 6.87; N 11.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.71; H 6.76; N 11.74.

Этил-1-бутил-2-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4c). Выход 2.98 г (80%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1691 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.35–1.41 (5H, м, OCH_2CH_3 , CH_2); 1.59–1.65 (2H, м, CH_2); 2.45 (3H, с, 2- CH_3); 2.50 (3H, с, NCH_3); 2.62 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.06 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.13 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.58–3.64 (1H, м, СН пирролидин); 3.82–3.90 (2H, м, CH_2); 4.26–4.31 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.41–4.48 (1H, м, СН пирролидин); 5.34 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.0; 13.2; 14.1; 19.4; 31.7; 41.0; 42.1; 43.8; 59.4; 59.6; 60.2; 89.6; 109.8; 115.5; 115.9; 135.1; 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 55.08; H 6.97; N 11.40. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 54.91; H 7.05; N 11.30.

Этил-1-бензил-2-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4d). Выход 3.37 г (83%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.44 (3H, с, 2- CH_3); 2.49 (3H, с, NCH_3); 2.71 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.11 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.20 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.63–3.69 (1H, м, СН пирролидин); 4.26–4.33 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.47–4.55 (1H, м, СН пирролидин); 5.17 (2H, с, CH_2Ph);

5.38 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин); 7.00 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ph); 7.27–7.38 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.6; 14.5; 41.4; 42.6; 47.6; 59.9; 60.0; 60.6; 89.9; 110.7; 116.6; 117.1; 126.0 (2C); 127.8; 128.9 (2C); 135.8; 136.4; 164.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.88; Н 6.07; N 10.46. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.19; Н 5.96; N 10.35.

Этил-1-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4e). Выход 3.33 г (85%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 2.67 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.12 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.17 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.34 (3H, с, NCH_3); 3.60–3.68 (1H, м, СН пирролидин); 3.62–3.98 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.43–4.50 (1H, м, СН пирролидин); 5.44 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин); 7.22–7.29 (2H, м, Н Ph); 7.40–7.49 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6; 32.4; 41.5; 42.7; 59.7; 59.9; 60.8; 90.1; 111.2; 117.0; 118.1; 128.1 (2C); 128.7; 130.5 (2C); 132.3; 139.0; 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.08; Н 5.77; N 10.86. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.24; Н 5.66; N 10.72.

Этил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-1-пропил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (4f). Выход 3.32 г (79%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.73 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 0.79 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.51–1.59 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.43 (3H, с, NCH_3); 2.70 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.14 (1H, д, д, $^1J = 10.0$, $^2J = 8.4$, СН пирролидин); 3.21 (1H, т, $J = 8.4$, СН пирролидин); 3.59–3.66 (3H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, СН пирролидин); 3.88–3.94 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.44–4.51 (1H, м, СН пирролидин); 5.43 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин); 7.18–7.29 (2H, м, Н Ph); 7.38–7.45 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.9; 13.4; 23.7; 41.4; 42.8; 46.7; 59.5; 59.9; 60.6; 89.9; 111.3; 116.9; 117.4; 127.9 (2C); 128.5; 130.5 (2C); 132.3; 138.8; 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.88; Н 6.02; N 9.86. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.07; Н 6.24; N 10.01.

Синтез соединений 5a–f (общая методика). К раствору 3 ммоль карбоксилата **4a–f** в 10 мл смеси диоксан– H_2O , 1:1 добавляют 0.50 г (9 ммоль) КОН и кипятят в течение 3 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, полученный остаток растворяют в 20 мл 1% КОН, фильтруют, фильтрат подкисляют 10% HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 50% водной АсОН.

1,2-Диметил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5a). Выход 0.72 г (80%), светло-желтый порошок, т. пл. 120–121°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, NCH_3); 2.46–2.50 (1H, м, СН пирролидин); 2.48 (3H, с, 2- CH_3); 2.87–2.91 (1H, м, СН пирролидин); 3.07 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин); 3.53–3.67 (4H, м, NCH_3 , СН пирролидин); 4.27–4.33 (1H, м, СН пирролидин); 5.39 (1H, т, $J = 6.8$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 32.7; 40.1; 40.4; 41.4; 60.8; 66.8; 90.5; 117.1; 125.8; 138.5; 165.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 47.96; Н 5.45;

N 14.06. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 47.77; Н 5.35; N 13.93.

2-Метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-1-пропил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5b). Выход 0.77 г (78%), светло-желтый порошок, т. пл. 158–159°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.58–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.28 (3H, с, 2- CH_3); 2.43–2.48 (4H, м, NCH_3 , СН пирролидин); 2.84 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 3.6$, СН пирролидин); 2.98 (1H, т, $J = 6.6$, СН пирролидин); 3.53 (1H, д, $J = 11.0$, СН пирролидин); 3.88 (2H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 4.20 (1H, д, д, $J = 11.0$, $J = 3.6$, СН пирролидин); 5.30 (1H, т, $J = 6.6$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8; 11.9; 22.9; 41.0; 42.2; 45.2; 59.2; 60.2; 90.0; 110.0; 114.6; 116.1; 135.7; 165.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 51.16; Н 6.05; N 12.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.99; Н 6.11; N 12.74.

1-Бутил-2-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5c). Выход 0.81 г (79%), светло-желтый порошок, т. пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1679 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.28–1.33 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.54–1.57 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.30 (3H, с, 2- CH_3); 2.45–2.49 (4H, м, NCH_3 , СН пирролидин); 2.85 (1H, д, $J = 10.2$, СН пирролидин); 3.00 (1H, т, $J = 6.4$, СН пирролидин); 3.55 (1H, д, $J = 10.2$, СН пирролидин); 3.90 (2H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 4.21 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 3.2$, СН пирролидин); 5.30 (1H, т, $J = 6.4$, СН пирролидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 13.5; 19.3; 31.7; 40.9; 42.2; 43.7; 60.2; 66.4; 89.9; 110.1; 114.6; 116.1; 135.7; 165.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.16; Н 6.55; N 12.09. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.40; Н 6.45; N 12.22.

1-Бензил-2-метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5d). Выход 0.88 г (78%), светло-желтый порошок, т. пл. 134–135°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1683 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, 2- CH_3); 2.41 (3H, с, NCH_3); 2.46–2.50 (1H, м, СН пирролидин); 2.88 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 2.8$, СН пирролидин); 3.03 (1H, т, $J = 6.4$, СН пирролидин); 3.53 (1H, д, $J = 10.0$, СН пирролидин); 4.26 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 2.8$, СН пирролидин); 5.24 (2H, с, CH_2Ph); 5.35 (1H, т, $J = 6.4$, СН пирролидин); 6.97–7.02 (2H, м, Н Ph); 7.28–7.36 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.0; 41.0; 42.2; 46.9; 59.2; 60.3; 90.0; 110.8; 115.2; 116.5; 126.0 (2C); 127.5; 128.8 (2C); 136.1; 136.5; 165.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.46; Н 5.26; N 10.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.22; Н 5.34; N 11.12.

1-Метил-4-(1-метил-4-нитропирролидин-3-ил)-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5e). Выход 0.84 г (77%), светло-желтый порошок, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, NCH_3); 2.48–2.51 (1H, м, СН пирролидин); 2.89 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 2.8$, СН пирролидин); 3.07 (1H, т, $J = 6.4$, СН пирролидин); 3.52–3.57 (4H, м, NCH_3 , СН пирролидин); 4.29 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 2.8$, СН пирролидин); 5.39 (1H, т, $J = 6.4$, СН

пирролидин); 7.33–7.44 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1; 32.3; 41.0; 59.4; 66.4; 90.0; 111.4; 116.8; 125.4; 128.0 (2C); 128.3; 129.0; 130.7 (2C); 138.2; 165.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.30; Н 5.06; N 11.30. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.13; Н 4.99; N 11.55.

4-(1-Метил-4-нитропирролидин-3-ил)-1-пропил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоновая кислота (5f). Выход 0.93 г (79%), светло-желтый порошок, т. пл. 140–141°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.63 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.43–1.46 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.30 (3H, с, NCH_3); 2.47–2.51 (1H, м, СН пирролидин); 2.88 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 3.0$, СН пирролидин); 3.08 (1H, т, $J = 6.6$, СН пирролидин); 3.53 (1H, д, $J = 10.0$, СН пирролидин); 3.67 (2H, т, $J = 7.6$, NCH_2); 4.28 (1H, д, д, $^1J = 9.8$, $^2J = 3.0$, СН пирролидин); 5.39 (1H, т, $J = 6.6$, СН пирролидин); 7.32–7.44 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.5; 22.9; 40.8; 41.8; 45.9; 59.2; 60.2; 89.9; 111.6; 115.8; 116.7; 127.8; 128.3 (2C); 130.4; 131.5 (2C); 137.8; 165.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.46; Н 5.76; N 10.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.24; Н 5.66; N 10.72.

Синтез соединений 6a–f (общая методика). К раствору 5 ммоль карбоксилата **4a–f** в 10 мл EtOAc добавляют 5.65 г (25 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и нагревают в течение 3 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 5 мл 20% водного KOH до pH 10–11, органический слой экстрагируют EtOAc (2 × 15 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-1,2-диметил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6a). Выход 1.01 г (73%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O), 3309 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.52–1.67 (2H, уш. с, NH_2); 2.38 (3H, с, 2- CH_3); 2.46 (3H, с, NCH_3); 2.64 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.61–2.68 (1H, м, СН пирролидин); 2.87–2.94 (2H, м, СН пирролидин); 3.44 (3H, с, NCH_3); 3.60–3.65 (1H, м, СН пирролидин); 3.72–3.79 (1H, м, СН пирролидин); 4.27 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.3; 14.5; 30.8; 39.9; 42.4; 47.0; 59.5; 60.6; 67.5; 110.9; 114.8; 118.5; 135.2; 165.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.22; Н 7.52; N 13.89. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.09; Н 7.40; N 14.02.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-2-метил-1-пропил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6b). Выход 1.24 г (76%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O), 3302 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.57–1.64 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.18–2.65 (2H, уш. с, NH_2); 2.41 (3H, с, 2- CH_3); 2.46 (3H, с, NCH_3); 2.77 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.95 (1H, т, $J = 7.6$ СН пирролидин); 2.92–2.99 (2H, м, СН пирролидин); 3.57–3.65 (1H, м, СН пирролидин); 3.75–3.79 (1H, м, СН пирролидин); 3.81–3.87 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.27 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.6; 13.5; 14.4; 19.2; 32.2; 42.0; 43.8; 57.4; 59.4; 60.3; 65.1; 110.7; 114.2; 118.1; 134.5; 165.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %:

С 58.94; Н 8.14; N 12.61. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.62; Н 7.99; N 12.82.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-1-бутил-2-метил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6c). Выход 1.56 г (91%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684 (C=O), 3310 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.21–1.37 (5H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_2CH_3); 1.57–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.10–2.28 (2H, уш. с, NH_2); 2.39 (3H, с, 2- CH_3); 2.45 (3H, с, NCH_3); 2.69 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.78 (1H, т, $J = 7.6$, СН пирролидин); 2.92–2.99 (2H, м, СН пирролидин); 3.57–3.65 (1H, м, СН пирролидин); 3.75–3.79 (1H, м, СН пирролидин); 3.81–3.87 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.27 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.2; 13.7; 14.5; 19.9; 32.2; 42.3; 44.0; 47.0; 57.4; 59.6; 60.5; 65.3; 111.0; 114.4; 118.3; 134.7; 165.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97). Найдено, %: С 59.90; Н 8.34; N 12.09. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.72; Н 8.26; N 12.29.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-1-бензил-2-метил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6d). Выход 1.61 г (86%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O), 3305 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.72–1.86 (2H, уш. с, NH_2); 2.41 (3H, с, 2- CH_3); 2.42 (3H, с, NCH_3); 2.69 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.81 (1H, т, $J = 9.6$, СН пирролидин); 2.92–3.03 (2H, м, СН пирролидин); 3.64–3.72 (1H, м, СН пирролидин); 3.80–3.85 (1H, м, СН пирролидин); 4.30 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 5.16 (2H, с, CH_2Ph); 7.02 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ph); 7.27–7.38 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.4; 14.5; 42.4; 47.1; 47.3; 57.7; 59.7; 60.7; 65.5; 111.6; 114.8; 119.1; 126.0 (2C); 127.6; 128.9 (2C); 135.4; 136.2; 165.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.04; Н 7.10; N 11.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.91; Н 6.97; N 11.18.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-1-метил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6e). Выход 1.37 г (76%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 3297 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.88–2.03 (2H, уш. с, NH_2); 2.44 (3H, с, NCH_3); 2.72 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.87 (1H, т, $J = 9.6$, СН пирролидин); 2.97–3.08 (2H, м, СН пирролидин); 3.34 (3H, с, NCH_3); 3.62–3.69 (1H, м, СН пирролидин); 3.81–3.89 (1H, м, СН пирролидин); 3.98 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.19–7.32 (2H, м, Н Ph); 7.37–7.51 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5; 32.4; 41.3; 42.4; 59.6; 59.7; 60.4; 67.5; 111.0; 116.6; 118.2; 128.0 (2C); 128.6; 130.4 (2C); 132.1; 139.1; 164.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 63.21; Н 6.81; N 11.48. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.06; Н 6.69; N 11.61.

Этил-4-(4-амино-1-метилпирролидин-3-ил)-1-пропил-2-фенил-5-хлор-1H-пиррол-3-карбоксилат (6f). Выход 1.64 г (84%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (C=O), 3301 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.64 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.76 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.65–2.00 (2H, уш. с, NH_2); 1.41–1.54 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.31 (3H, с, NCH_3); 2.61 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 3.8$, СН пирролидин); 2.74 (1H, т, $J = 9.6$, СН пирро-

лидин); 2.84–2.98 (2H, м, СН пирролидин); 3.42–3.59 (3H, м, СН пирролидин, OCH_2CH_3); 3.42–3.59 (3H, м, СН пирролидин, OCH_2CH_3); 3.67–3.88 (3H, м, СН пирролидин, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.08–7.22 (2H, м, Н Ph); 7.26–7.34 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.9; 13.5; 23.7; 42.3; 46.4; 46.9; 57.8; 59.2; 60.6; 65.5; 112.4; 115.5; 119.3; 127.7 (2C); 128.2; 130.6 (2C); 132.6; 137.5; 164.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.54; Н 7.36; N 10.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.69; Н 7.24; N 10.78.

Синтез соединений 7a–f (общая методика). К раствору 2 ммоль аминокарбоксилата **6a–f** в 10 мл абсолютного EtOH добавляют 0.14 г (2 моль) EtONa и кипятят в течение 10 ч. Реакционную смесь упаривают, к остатку добавляют 10 мл H_2O , образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из MeCN.

2,6,7-Триметил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7a). Выход 0.35 г (89%), белый порошок, т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1661 (C=O), 3217 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, 6- CH_3); 2.44 (3H, с, NCH_3); 2.63–2.71 (2H, м, СН пирролидин); 2.79–2.85 (2H, м, СН пирролидин); 3.19 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 3.35–3.42 (4H, м, СН пирролидин, NCH_3); 7.58 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.6; 30.0; 40.4; 43.7; 54.1; 56.0; 58.2; 107.9; 111.4; 117.4; 133.0; 165.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.94; Н 6.22; N 16.41. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 56.81; Н 6.36; N 16.56.

2,6-Диметил-7-пропил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7b). Выход 0.39 г (69%), белый порошок, т. пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1663 (C=O), 3219 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.83 (3H, т, *J* = 7.2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.35–1.47 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 (3H, с, 6- CH_3); 2.43 (3H, с, NCH_3); 2.64–2.83 (4H, м, СН пирролидин); 3.18 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 3.30–3.38 (3H, м, СН пирролидин, NCH_2); 7.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8; 10.9; 26.1; 40.8; 44.0; 54.5; 56.5; 58.6; 62.9; 108.3; 111.8; 117.6; 133.4; 166.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.55; Н 7.23; N 14.77. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 59.67; Н 7.15; N 14.91.

7-Бутил-2,6-диметил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7c). Выход 0.40 г (67%), белый порошок, т. пл. 151–153°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (C=O), 3220 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.83 (3H, т, *J* = 7.2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.17–1.39 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.39 (3H, с, 6- CH_3); 2.40 (3H, с, NCH_3); 2.58–2.69 (2H, м, СН пирролидин); 2.72–2.85 (2H, м, СН пирролидин); 3.07–3.16 (2H, м, NCH_2); 3.26–3.47 (2H, м, СН пирролидин); 7.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.3; 13.6; 19.2; 29.7; 34.8; 40.8; 43.4; 53.9; 55.8; 57.9; 107.6; 111.1; 117.0; 132.8; 165.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.05; Н 7.53; N 14.01. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 60.91; Н 7.50; N 14.21.

7-Бензил-2,6-диметил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7d). Выход 0.47 г (79%), белый порошок, т. пл. 182–184°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (C=O), 3218 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, 6- CH_3); 2.43 (3H, с, NCH_3); 2.61–2.93 (4H, м, СН пирролидин); 3.20 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 3.36–3.46 (1H, м, СН пирролидин); 5.15 (2H, с, CH_2Ph); 6.99–7.05 (2H, м, Н Ph); 7.26–7.41 (3H, м, Н Ph); 7.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.9; 42.8; 46.0; 48.4; 56.4; 58.4; 60.5; 110.4; 114.4; 120.2; 128.4 (2C); 129.7; 131.1 (2C); 135.4; 139.2; 168.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.41; Н 6.22; N 12.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 65.55; Н 6.11; N 12.74.

2,7-Диметил-6-фенил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7e). Выход 0.58 г (91%), белый порошок, т. пл. 196–198°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 3215 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, NCH_3); 2.67 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 2.74–2.83 (2H, м, СН пирролидин); 2.87–2.94 (1H, м, СН пирролидин); 3.27 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 3.35 (3H, с, NCH_3); 3.44–3.51 (1H, м, СН пирролидин); 7.38–7.46 (5H, м, Н Ph); 7.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.7; 40.6; 43.9; 54.2; 56.1; 57.9; 110.4; 112.6; 118.5; 127.7 (2C); 128.2; 130.4; 130.8 (2C); 135.6; 164.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.49; Н 5.88; N 13.19. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 64.66; Н 5.75; N 13.31.

2-Метил-7-пропил-6-фенил-8-хлор-2,3,3a,4,7,8b-гексагидропирроло[3,4-*b*:3',4'-*d*]пиридин-5(1H)-он (7f). Выход 0.57 г (82%), белый порошок, т. пл. 157–159°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1657 (C=O), 3213 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.82 (3H, т, *J* = 7.2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.38–1.43 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.40 (3H, с, NCH_3); 2.63–2.89 (4H, м, СН пирролидин); 3.19 (1H, т, *J* = 9.6, СН пирролидин); 3.35 (2H, к, *J* = 7.2, NCH_2); 3.38–3.50 (1H, м, СН пирролидин); 6.97–7.03 (2H, м, Н Ph); 7.22–7.37 (3H, м, Н Ph); 7.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8; 26.1; 40.9; 44.0; 54.5; 56.4; 58.5; 62.9; 108.5; 112.5; 118.3; 126.4 (2C); 127.8; 129.2 (2C); 133.5; 137.3; 166.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 66.52; Н 6.52; N 12.04. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.37; Н 6.45; N 12.22.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 7a проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 25.7°). Линейные размеры кристалла 0.19 × 0.26 × 0.35 мм; брутто-формула $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$; *M* 271.74; кристаллы ромбические; пространственная группа *Pbcn*; *a* 7.8977(6), *b* 17.6141(15), *c* 19.5007(15) Å; *V* 2712.8(4) Å³; *Z* 8; d_{calc} 1.331 г·см⁻³; μ 0.280 мм⁻¹; *F*(000) 1152. Всего собрано 12364 отражения, из которых 2588 являются независимыми (*R*-фактор усреднения 0.0413). Введена поправка поглощения по программе SADABS методом мульти-сканирования (отношение $T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$ = 0.6776/0.7453). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.¹⁷ Положения всех атомов водорода групп СН рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". В уточнении использовано 2588 независимых отражений, из них 1833 отражения с *I* > 2σ(*I*)

(178 уточняемых параметров, использована весовая схема $\omega = 1/(\sigma^2(Fo^2) + (0.1P)^2 + 0.1575P)$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.015(0.000). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.0517, $wR_2(F^2)$ 0.1444 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.0790, $wR_2(F^2)$ 0.1651, GOF 1.037 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.42 и $-0.22 \text{ e}/\text{Å}^3$. Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2113396).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603. (b) Fukuda, T.; Sudoh, Y.; Tsuchiya, Y.; Okuda, T.; Igarashi, Y. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 813.
- Hovinga, C. A. *Pharmacotherapy* **2001**, *21*, 1375. (b) Lauster, C. D.; McKaveney, T. D.; Muench, S. V. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2007**, *64*, 1265.
- (a) Smolobochkin, A.; Gazizov, A.; Sazykina, M.; Akylbekov, N.; Chugunova, E.; Sazykin, I.; Gildebrant, A.; Voronina, J.; Buriyov, A.; Karchava, S.; Klimova, M.; Voloshina, A.; Sapunova, A.; Klimanova, E.; Sashenkova, T.; Allayarova, U.; Balakina, A.; Mishchenko, D. *Molecules* **2019**, *24*, 3086. (b) Wallach, J.; Colestock, T.; Agramunt, J.; Claydon, M. D. B.; Dybek, M.; Filemban, N.; Chatha, M.; Halberstadt, A. L.; Brandt, S. D.; Lodge, D.; Bortolotto, Z. A.; Adejare, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *857*, 172427. (c) Kasturi, S.; Surarapu, S.; Uppalanchi, S.; Anireddy, J. S.; Dwivedi, S.; Anantaram, H. S.; Perumal, Y.; Sigalapalli, D. K.; Babu, B. N.; Ethiraja, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2818. (d) Meyers, M. J.; Liu, J.; Xu, J.; Leng, F.; Guan, J.; Liu, Z.; McNitt, S. A.; Qin, L.; Dai, L.; Ma, H.; Adah, D.; Zhao, S.; Li, X.; Polino, A. J.; Nasamu, A. S.; Goldberg, D. E.; Liu, X.; Lu, Y.; Tu, Z.; Chen, X.; Tortorella, M. D. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3503. (e) Curtin, M. L.; Pliushchev, M. A.; Li, H.-Q.; Torrent, M.; Dietrich, J. D.; Jakob, C. G.; Zhu, H.; Zhao, H.; Wang, Y.; Ji, Z.; Clark, R. F.; Sarris, K. A.; Selvaraju, S.; Shaw, B.; Algire, M. A.; He, Y.; Richardson, P. L.; Sweis, R. F.; Sun, C.; Chiang, G. C.; Michaelides, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1576. (f) Kumar, R. S.; Almansour, A. I.; Arumugam, N.; Althomili, D. M. Q.; Altaf, M.; Basiri, A.; Kotresha, D.; Manohar, T. S.; Venketesh, S. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 263.
- (a) Chalyk, B. A.; Butko, M. V.; Yanshyna, O. O.; Gavrilenko, K. S.; Druzhenko, T. V.; Mykhailiuk, P. K. *Chemistry* **2017**, *23*, 16782. (b) Odusami, J. A.; Ikhile, M. I.; Izunobi, J. U.; Olasupo, I. A.; Osunsanmi, F. O.; Opoku, A. R.; Fotsing, M. C. D.; Asekun, O. T.; Familoni, O. B.; Ndinteh, D. T. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104340. (d) Kaminski, K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 858. (e) Campello, H. R.; Parker, J.; Perry, M.; Ryberg, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4124. (f) Zhao, Q.; Vuong, T. M. H.; Bai, X.-F.; Pannecoucke, X.; Xu, L.-W.; Bouillon, J.-P.; Jubault, T. M. H. *Chemistry* **2018**, *24*, 5644. (g) Martinez-Bailen, M.; Carmona, A. T.; Patterson-Orazem, A. C.; Lieberman, R. L.; Ide, D.; Kubo, M.; Kato, A.; Robina, I.; Moreno-Vargas, A. J. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 652.
- (a) Bucsh, R. A.; Domagala, J. M.; Laborde, E.; Sesnie, J. C. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4139. (b) Thewlis, K. M.; Aldegheri, L.; Harries, M. N.; Mookherjee, C.; Oliosi, B.; Ward, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7116. (c) Fox, B. M.; Natero, R.; Richard, K.; Connors, R.; Roveto, P. M.; Beckmann, H.; Haller, K.; Golde, J.; Xiao, S.-H.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2460. (d) Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Menendez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *MedChemComm* **2011**, *2*, 626.
- Nyerges, M.; Balaw, L.; Kadas, I.; Toth, G.; Toke, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11489.
- Nyerges, M.; Balazs, L.; Kadas, I.; Bitter, I.; Kovetsdi, I.; Toke, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6783. (b) Alimohammadi, K.; Sarrafi, Y.; Tajbakhsh, M.; Yeganegi, S.; Hamzehloueian, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1589. (c) Chen, G.; Yang, J.; Gao, S.; He, H.; Li, Sh.; Di, Y.; Chang, Y.; Lu, Y.; Hao, X. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 151. (d) Gayen, G.; Banerji, A. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 1953.
- (a) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Synlett* **2010**, 749. (b) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Kirschning, A.; Ley, S. V.; Wegner, J. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1297.
- Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Kuratli, C.; Ley, S. V.; Martin, R. E.; Schneider, J. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 405.
- Deprez, P.; Royer, J.; Husson, H.-P. *Synthesis* **1991**, 759.
- Chornous, V. A.; Mel'nik, O. Ya.; Mel'nik, D. A.; Rusanov, E. B.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1423.
- Cascioferro, S.; Raimondi, M. V.; Cusimano, M. G.; Raffa, D.; Maggio, B.; Daidone, G.; Scillaci, D. *Molecules* **2015**, *20*, 21658.
- (a) Massa, S.; Artico, M.; Corelli, F.; Mai, A.; Di Santo, R.; Cortes, S.; Marongiu, M. E.; Pani, A.; La Colla, P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2845. (b) Raimondi, M. V.; Schillaci, D.; Petruso, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *44*, 1407. (c) Raimondi, M. G.; Listro, R.; Cusimano, M. G.; La Franca, M.; Faddetta, T.; Gallo, G.; Schillaci, D.; Collina, S.; Leonchiks, A.; Barone, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 721. (d) Li Petri, G.; Spanò, V.; Spatola, R.; Holl, R.; Raimondi, M. V.; Barraja, P.; Montalbano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112783. (e) Valderama, K.; Pradel, E.; Firsov, A. M.; Drobecq, H.; Bauderlique-le Roy, H.; Villemagne, B.; Antonenko, Yu. N.; Hartkoorn, R. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, e01450-19.
- Grozav, A. N.; Fedoriv, M. Z.; Chornous, V. A.; Palamar, A. A.; Bratenko, M. K.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 435.
- Hasvold, L. A.; Sheppard, G. S.; Wang, L.; Fidanze, S. D.; Liu, D.; Pratt, J. K.; Mantei, R. A.; Wada, C. K.; Hubbard, R.; Shen, Yu.; Lin, X.; Huang, X.; Warder, S. E.; Wilcox, D.; Li, L.; Buchanan, F. G.; Smithee, L.; Albert, D. H.; Magoc, T. J.; Park, C. H.; Petros, A. M.; Panchal, S. C.; Sun, C.; Kovar, P.; Soni, N. B.; Elmore, S. W.; Kati, W. M.; McDaniel, K. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2225.
- (a) Fevig, J. M.; Feng, J.; Ahmad, S. US Patent 20060014777A1. (b) Fevig, J. M.; Feng, J.; Rossi, K. A.; Miller, K. J.; Wu, G.; Hung, C.-P.; Ung, T.; Malmstrom, S. E.; Zhang, G.; Keim, W. J.; Cullen, M. J.; Rohrbach, K. W.; Qu, Q.; Gan, J.; Pellemounter, M. A.; Rodi, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 330.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.