

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Яковенко Георгій Геннадійович

УДК 547.77+ 547.442+ 547.46'05+ 547.83+ 547.88

ДИСЕРТАЦІЯ

**Синтез піразоло[4,3-*b*]піридинових систем на основі *N*-Вос-4-амінопіразол-
5-карбальдегідів**

спеціальність 102 «Хімія» (галузь знань – 10 «Природничі науки»)

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Яковенко Г.Г.

Науковий керівник:
Вовк Михайло Володимирович
доктор хімічних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Яковенко Г.Г. Синтез піразоло[4,3-*b*]піридинових систем на основі *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія», спеціалізація «органічна хімія» – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробленню препаративно зручних методів синтезу раніше не описаних типів функціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинів та дослідженню їх трансформацій з метою конструювання нових азовмісних полігетероциклічних систем.

В ролі базових субстратів для синтезу піразолопіридинових систем були використані *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди, які перетворюють послідовним лініюванням та подальшим формілюванням *N*-Вос-4-амінопіразолів, використовуючи диметилфосфамід або етилформіат, в залежності від субстрату.

Синтетичний потенціал *N*-Вос-аміноальдегідів був вдало розкритий на прикладі класичної реакції Фрідлендера із діалкіл- та алкіларилкетонами в середовищі киплячої оцтової кислоти і в присутності піролідину як каталізатора. Це дозволило в одну препаративну стадію із помірними виходами отримати нові 5,6-діалкіл-або арилзаміщенні піразоло[4,3-*b*]піридини.

Подальший напрямок досліджень був сфокусований на взаємодії *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними β-дикетонами. Результатом підібраних реакційних умов стало одержання піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, які через стадію утворення оксимів, були перетворені в піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни перегрупуванням Бекмана із використанням трифлуорометансульфонового ангідриду.

Синтетичні можливості *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів продемонстровані взаємодією із низкою ацетооцтових естерів та 3,3-диметоксипропаноатом, яка привела до 5-алкіл-заміщенх-6-

карбофункціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинів. Каталітичним гідруванням останніх отримані похідні 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридину, які є піразоланельованими аналогами біологічно активних ніпекотинових кислот.

Високоєфективною виявилась взаємодія *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із такими метиленактивними сполуками, як малінова та ціаноцтова кислоти, їх естери, а також із малінодинітрил та ціанацетамід. Скринінг реакційних умов показав, що процес розпочинається при кімнатній температурі з утворенням інтермедіатів реакції Кньюенагеля в кислому середовищі оцтової кислоти або в слабколужному розчині ацетонітрилу в поєднанні із каталітичною системою піролідін-пролін. Подальша циклізація із елімінуванням *N*-Вос-групи відбувається при кип'ятінні в продовж 4-6 год супроводжується формуванням 5-амінопіразолопіридинової або 5-оксопіразолопіридинової систем. Циклоконденсацією синтезованих 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів із галогенкетонами були синтезовані нові імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини, а при взаємодією із циклоконденсуючими агентами (CDI, ортоестери та етил хлорформіати) отримані або піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини, які становлять інтерес як перспективні біологічноактивні об'єкти.

Ще одним прикладом вдалого використання *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів для конструювання нових гетероциклічних систем виявився синтез 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини. При цьому 6-амінопохідні були отримані циклізацією *N*-Вос-амінопіразолокарбальдегідів із креатиніном в киплячій оцтовій кислоті в присутності піролідину. Натомість, для синтезу 6-оксопохідних запропонований підхід, який базується на використанні 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбамідів. Останні піддавались гідролізу до 5-аміно-6-карбонових кислот. Вони в ході реакції Курціуса із дифенілфосфорилазидом перегрупувались в цільові оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини з високими виходами.

Наукова новизна одержаних результатів. В рамках виконання дисертаційного проєкту, нами розроблений ефективний метод синтезу

мультиграмових кількостей *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів. Метод базується на селективному лініюванні *N*-Вос-4-амінопіразоламів із подальшим формілюванням диметилформамідом або етил форміатом.

Встановивши, що отримані *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди реагують із діалкіл- та алкіларилкетонами в середовищі киплячої оцтової кислоти присутності еквімолярної кількості піролідину із утворенням нових 5,6-алкіл-арилзаміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів з помірними виходами.

Оптимізовані умови, в яких відбувається хімічна взаємодія *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними β-дикетонами, дозволили здійснити синтез піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, їх оксими при дії трифлуорометансульфого ангідриду перегрупувалися у піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни.

Досліджені закономірності конденсації *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із низкою ацетооцтових естерів та 3,3-диметоксипропаноатом, вона приводить до 5-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів. Їх відновлення методом каталітичного гідрування на Pd/C каталізаторі, отримані похідні 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридинів будова яких однозначно доведена методом РСА.

Взаємодією *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із маленовою та ціанооцтовою кислотою, її естером, а також із малондинітрилом та ціанацетамідом в середовищі оцтової кислоти або розчині ацетонітрилу в присутності каталітичної системи піролідин-пролін синтезовані 5-оксо(аміно)піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти, нітрили та аміди. Їх подальша циклоконденсація із галогенкетонами виявилась успішною для одержання нових імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридинів, а із CDI, ортоестерами або етил хлорформіатом були отримані піразоло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинові системи, які становлять інтерес як потенційно біологічноактивні об'єкти.

Циклоконденсацією *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із креатиніном у киплячій оцтовій кислоті в присутності піролідину були

синтезовані 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини. Для одержання їх 6-оксоаналогів нами використані 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбаміди, які піддавались гідролізу з утворенням відповідних 5-аміно-6-карбонових кислот з подальшим формуванням імідазолонного циклу за рахунок взаємодії із дифенілфосфорилазидом в умовах реакції Курціуса.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративно зручного методу синтезу *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів у мультиграмових кількостях, що дозволило успішно використати їх для синтезу нових 5,6-функціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинових систем. Вони виявилися цінними поліфункціональними молекулярними платформами для конструювання нових молекулярних систем, а також біоперспективними аналогами фармацевтичних об'єктів, які перебувають на фінальних стадіях біологічних досліджень або вже мають практичне застосування.

Ключові слова: *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди, піразоло[4,3-*b*]піридини, піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни, імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини, піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини, реакція Фрідлендера, реакція Кньовенагеля, перегрупування Бекмана, реакція Курціуса, каталітичне гідрування, гетероциклізація.

Список публікацій

1. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in Friendländer synthesis of pyrazolo[4,3-*b*]pyridines. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 379–385.
2. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. A convenient synthesis method of 5-oxopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids and their nitriles. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1211–1216.
3. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 5-amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives and annulation of imidazole and pyrimidine rings thereto. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 347–354.
4. **Yakovenko, G. G.**; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Suykov, S. Yu.; Vovk, M. V. A Beckmann rearrangement initiated by trifluoromethanesulfonic anhydride in the synthesis of compounds containing a new pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepine heterocyclic system. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2021**, *57*, 199.
5. **Яковенко Г. Г.**; Вовк М. В. Зручні підходи до синтезу 6-аміно- та 6-оксоімідазо-[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. *Журн. орган. фарм. хімії.* **2021**, *19*, 10–15.
6. Вовк М.В.; **Яковенко Г.Г.**; Лук'янов О.О.; Больбут А.В. Спосіб одержання 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та їх нітрилів. *Патент України на корисну модель UA 133333 U* від 25.03.2019 Бюл. № 6.
7. Вовк М.В.; **Яковенко Г.Г.**; Лук'янов О.О.; Больбут А.В. Спосіб одержання похідних 5-аміно-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот. *Патент України на корисну модель UA 133334 U* від 25.03.2019 Бюл. № 6.
8. **Яковенко Г. Г.**; Лук'янов О. О.; Вовк М. В. Однореакторний метод синтезу 1-заміщених 6-функціоналізованих 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів. VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 2018 р.

9. **Яковенко Г. Г.**; Лук'янов О. О. Ефективний синтез піразоло[4,3-*b*]піридинів. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», Одеса, 2018 р.
10. **Яковенко Г. Г.**; Лук'янов О. О.; Больбут А. В.; Вовк М. В. Синтез 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та їх похідних. «Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії», Луцьк, 2019 р.
11. **Яковенко Г. Г.**; Лук'янов О. О., Вовк М. В. Ефективний синтез піразоло[4,3-*b*]піридинів на основі *N*-Boc-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», Львів, 2019 р.
12. **Яковенко Г. Г.**; Вовк М. В. Нетривіальний підхід до реалізації перегрупування Бекмана ряду похідних піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів. «Хімічна наука та освіта в контексті сучасних інтеграційних процесів», Київ, 2020 р.
13. **Яковенко Г. Г.**; Вовк М. В. Синтез 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», Київ, 2021 р.

SUMMARY

Yakovenko G. G. Synthesis of pyrazolo[4,3]pyridine systems based on *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehyde. – The manuscript.

Dissertation for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 “Chemistry”, specialization “Organic chemistry”. National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, 2021.

The thesis is devoted to the development of convenient and efficient preparative methods of synthesis of novel functionalized pyrazolo[4,3]pyridines and opening the synthetic access to obtain new azoheterocyclic systems.

N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes were chosen as basic molecular platform for the synthesis of the undescribed pyrazolo[4,3]pyridines and were

obtained from N-Boc-4-aminopyrazoles, via chemoselective reaction with *n*-BuLi and further formylation with DMF or ethyl formate.

The synthetic potential of N-Boc-4-aminopyrazole-5- can be observed in classic Friedländer reaction, which consists of the reaction with dialkyl- or alkylarylketones in refluxing acetic acid in presence of pyrrolidine. This method allowed to obtain novel 5,6-dialkyl- or alkylaryl- substituted pyrazolo[4,3]pyridines in one preparatory stage.

Further research was focused on the interaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with cyclic β -diketones. As a result of such reaction the pyrazolo-[4,3-*b*]quinolin-8-ones were obtained, that were then treated with NH₂OH to give oximes in high yields. The reaction of the latter with trifluoromethanesulfonic anhydride in Beckmann rearrangement was used to synthesize pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepins.

Another approach was found in the reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with ethyl acetoacetate derivatives and 3,3-dimethoxypropanoate that allowed obtaining 5-substituted pyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylates. The catalytic reduction of the latter gave 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylates, that exhibit some bioactive properties, as analogs of nipecotinic acid. The chemical structures of the molecules have been determined using X-ray crystallography.

Reaction of malonic acid, α -cyanoacetic acid, malononitrile and α -cyanoacetic amide with N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in refluxing acetic acid or acetonitrile in presence of equimolar amount of pyrrolidine was used for the synthesis of novel 5-oxo(amino)pyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids, carbonitriles and carbamides, respectively.

The first stage of reaction proceeded at room temperature and led to formation of Knoevenagel condensation products. The further transformation goes on after Boc-protective group has been eliminated by refluxing the reaction mixture for 4-6 h. The obtained 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives were used as felicitous building blocks for obtaining imidazo[1,2-*a*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines via condensation with α -

halogenketones. The new 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridines has been applied in reaction with CDI, orthoesters or ethyl chloroformate for obtaining pyrazolo[3',4:5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

For a deeper understanding of the chemical properties of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes, the research of the heterocyclization of carbaldehydes with creatinine in acetic acid has been conducted which allowed obtaining potentially biologically active 6-aminoimidazo[4,5-*b*]-pyrazolo[3,4-*e*]pyridines. However, heterocyclization of carbaldehydes with hydantoin in the same reaction conditions does not occur. For the synthesis of 6-oxoimidazo[4,5-*b*]-pyrazolo[3,4-*e*]pyridine derivatives we developed another approach which is based on hydrolysis of 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carbamide to carboxylic acids with further formation of imidazole ring via Curtius rearrangement with diphenylphosphoryl azide (DPPA) in high yields.

Scientific novelty and originality of the results. As we expected, the N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes have proven to be effective substrates for the synthesis of a wide range of novel substituted pyrazolo[4,3-*b*]pyridines.

To achieve the goals of the research the effective method of obtaining N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in multigram quantity has been developed. The latter were examined in reactions with methylene active compounds such as ketones, β -diketones, ethyl acetoacetate derivatives, malonic and α -cyanoacetic acids, malononitrile and α -cyanoacetic amid and creatinine.

The reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with dialkyl- and arylalkylketones exhibited basic regularities of proceeding the Friedländer reaction and led to alkyl-, aryl- substituted pyrazolo[4,3-*b*]pyridines. Using β -diketones as reagent allowed for synthesis of the pyrazolo-[4,3-*b*]quinolin-8-ones, that were used for obtaining pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepines via Beckmann rearrangement.

A new effective approach to the synthesis of potentially bioactive 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylates as analogs of nipecotinic acid was proposed. The new method is based on the reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-

carbaldehydes with ethyl acetoacetate derivatives or 3,3-dimethoxypropanoate to give 5- substituted pyrazolo[4,3-*b*]pyridines-6-carboxylates that subsequently can be successfully converted into target products by catalytic hydrogenation.

It was shown that the reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with different malonate derivatives in acetic acid or acetonitrile led to formation of 5-oxo(amino)pyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids, carbonitriles and carbamides that could be used as promising molecular platform for the design of the new polycyclic structures, such as imidazo[1,2-*a*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines or pyrazolo[3',4:5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

It was found that 6-aminoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines could be obtained by the reaction of N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with creatinine. However, for the synthesis of 6-oximidazo[4,5-*b*]-pyrazolo[3,4-*e*]pyridines a different approach should be used, namely the reaction of 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids with diphenylphosphoryl azide via Curtius rearrangement.

The practical significance of the results is to develop convenient preparative method of obtaining N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in multigram quantities for the use in synthesis of novel pyrazolo[3,4-*e*]pyridines systems that proved to be valuable polyfunctional molecular platform for constructing a wide range of new promising heterocyclic systems with potentially wide range of biological activities.

Keywords: N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes, pyrazolo[4,3-*b*]pyridines, pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepines imidazo[1,2-*a*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines, pyrazolo[3',4:5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, Friedländer reaction, Knoevenagel reaction, Beckmann rearrangement, Curtius rearrangement, catalytic hydrogenation, heterocyclization.

List of publications

1. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in Friendländer synthesis of pyrazolo[4,3-*b*]pyridines. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 379–385.
2. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. A convenient synthesis method of 5-oxopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids and their nitriles. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1211–1216.
3. **Yakovenko, G. G.**; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. Synthesis of 5-amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives and annulation of imidazole and pyrimidine rings thereto. *Chem. of Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 347–354.
4. **Yakovenko, G. G.**; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Suykov, S. Yu.; Vovk, M. V. A Beckmann rearrangement initiated by trifluoromethanesulfonic anhydride in the synthesis of compounds containing a new pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,2-*b*]azepine heterocyclic system *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2021**, *57*, 199.
5. **Яковенко Г. Г.**; Вовк М. В. Зручні підходи до синтезу 6-аміно- та 6-оксоімідазо-[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. *Журн. орган. фарм. хімії.* **2021**, *19*, 10–15.
6. Вовк М.В.; **Яковенко Г.Г.**; Лук'янов О.О.; Больбут А.В. Спосіб одержання 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та їх нітрилів. *Патент України на корисну модель UA 133333 U* від 25.03.2019 Бюл. № 6.
7. Вовк М.В.; **Яковенко Г.Г.**; Лук'янов О.О.; Больбут А.В. Спосіб одержання похідних 5-аміно-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот. *Патент України на корисну модель UA 133334 U* від 25.03.2019 Бюл. № 6.
8. **Яковенко Г. Г.**; Лук'янов О. О.; Вовк М. В. Однореакторний метод синтезу 1-заміщених 6-функціоналізованих 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів. VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології, Київ, 2018 р.

9. **Яковенко Г. Г.;** Лук'янов О. О. Ефективний синтез піразоло[4,3-*b*]піридинів. XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії», Одеса, 2018 р.
10. **Яковенко Г. Г.;** Лук'янов О. О.; Больбут А. В.; Вовк М. В. Синтез 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та їх похідних. «Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії», Луцьк, 2019 р.
11. **Яковенко Г. Г.;** Лук'янов О. О., Вовк М. В. Ефективний синтез піразоло[4,3-*b*]піридинів на основі *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», Львів, 2019 р.
12. **Яковенко Г. Г.;** Вовк М. В. Нетривіальний підхід до реалізації перегрупування Бекмана ряду похідних піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів. «Хімічна наука та освіта в контексті сучасних інтеграційних процесів», Київ, 2020 р.
13. **Яковенко Г. Г.;** Вовк М. В. Синтез 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії". Київ, 2021 р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1	22
1.1. Синтез піразоло[4,3- <i>b</i>]- та [3,4- <i>b</i>]піридинів.....	22
1.1.1. Синтези на основі 4-незаміщених 5-амінопіразолів.....	22
1.1.2. Циклоконденсації 4-аміно-5-карбофункціоналізованих піразолів ...	26
1.1.3. Циклізації 5-амінопіразол-4-карбальдегідів та кетонів.....	28
1.1.4. Циклізації похідних 5-амінопіразол-4-карбонових кислот.....	33
1.1.5. Циклізації 5-амінопіразол-4-карбонітрилів.....	35
1.2. Синтез піразоло[4,3- <i>d</i>]([1,5- <i>a</i>],[3,4- <i>d</i>])піримідинових систем	43
1.2.1. Циклізації на основі 5-функціоналізованих похідних 4-амінопіразолів.....	43
1.2.2. Циклізації на основі 4-функціоналізованих похідних 5-амінопіразолів.....	48
1.3. Біоактивність піразолопіридинів та піразолопіримідинів.....	55
РОЗДІЛ 2	60
ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ <i>N</i> -ВОС-4-АМІНОПІРАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ ІЗ МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ І ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПІРАЗОЛО[4,3- <i>b</i>]ПІРИДИНІВ	60
2.1 Синтез вихідних <i>N</i> -Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів.....	60
2.2 Синтез 5,6–алкіл (арил)заміщених піразоло[4,3- <i>b</i>]піридинів	65
2.3 Синтез піразоло[4,3- <i>b</i>]хінолін-8-онів та їх трансформація в піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2- <i>b</i>]азепіни	76
2.3.1. Синтез піразоло[4,3- <i>b</i>]хінолін-8-онів.....	76
2.3.2. Синтез піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2- <i>b</i>]азепінів.....	78
2.4 Синтез піразоло[4,3- <i>b</i>]піридин-6-карбоксилатів та їх 4,5,6,7- тетрагідропохідних.	85
2.5 Синтез похідних 5-оксопіразоло[4,3- <i>b</i>]піридин-6-карбонових кислот та нітрилів.....	95
2.5.1. Синтез 5-оксопіразоло[4,3- <i>b</i>]піридин-6-карбонових кислот	96
2.5.2. Синтез похідних 5-оксопіразоло[4,3- <i>b</i>]піридин-6-карбонітрилів.....	98
2.6 Синтез похідних 5-аміно-1 <i>H</i> -піразоло[4,3- <i>b</i>]піридинів та їх імідазо- та піримідоанелювання	100

2.6.1. Синтез похідних 5-аміно-1 <i>H</i> -піразоло[4,3- <i>b</i>]піридинів	100
2.6.2. Синтез імідазо[1,2- <i>a</i>]піразоло[3,4- <i>e</i>]піридинів та піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3- <i>d</i>]піримідинів.....	103
2.7 Синтез 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5- <i>b</i>]піразоло[3,4- <i>e</i>]піридинів.....	108
РОЗДІЛ 3	111
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	111
3.1 Експериментальна частина до підрозділу 2.1.....	111
3.2 Експериментальна частина до підрозділу 2.2.....	112
3.3 Експериментальна частина до підрозділу 2.3.....	113
3.4 Експериментальна частина до підрозділу 2.4.....	120
3.5 Експериментальна частина до підрозділу 2.5.....	132
3.6 Експериментальна частина до підрозділу 2.6.....	137
3.7 Експериментальна частина до підрозділу 2.7.....	149
ВИСНОВКИ.....	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMCO-d ₆	Дейтерований диметилсульфоксид
CDCl ₃	Дейтерований хлороформ
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
м. ч.	Мільйонна частка
TMS	Тетраметилсилан
Гц	Герц
Δ	Нагрівання
δ	Хімічний зсув
<i>J</i> або КССВ	Константа спін-спінової взаємодії
<i>v</i>	Валентні коливання
Спектр ЯМР ¹ H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹ H
Спектр ЯМР ¹³ C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ¹³ C
r. t.	Кімнатна температура
h	Години
atm	Відносний тиск у атмосферах
MeONa	Метилат натрію
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -Бутилат калію
MeOH	Метанол
EtOH	Етанол
MeCN	Ацетонітрил
DMF	Диметилформаїд
AcOH	Оцтова кислота
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллітій
THF	Тетрагідрофуран
TFA	Трифлуорооцтова кислота
Boc-	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
Boc ₂ O	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
DBU	Дізабіциклоундецен
DMAP	4-Диметиламінопіридин

ТБМЕ

трет-Бутилметиловий етер

n-ТСК

пара-Толуенсульфокислота

СДІ

Карбонілдїмідазол

ВСТУП

Актуальність теми. Бігетероциклічні біциклічні похідні хінолінового типу інтенсивно досліджуються вже понад століття та завдяки різнобічній біологічній активності не втрачають своєї актуальності. Вагоме місце серед їх ізостерів займають азолопіридини, зокрема, піразоло[3,4-*b*]піридини. Їх похідні виявляють низку цінних для біологічних досліджень властивостей: протипухлинну, протизапальну, противірусну та імунорегулятивну; окрім цього, вони можуть виступати в ролі нейропротектрів, або інгібіторів протеїнкінази р38, MAPK c-Jun-*N*-термінальної кінази 1 (JNK1), CDK2. На відміну від наведених вище піразолопіридинів, структурно ізомерні до них піразоло[4,3-*b*]піридини вивчені в значно меншій мірі, при чому підходи синтезу їх похідних залишається вкрай обмеженим. Це спонукало нас до розробки препаративно зручного методу функціоналізованих по піридиновому ядру піразоло[4,3-*b*]піридинів, що, в свою чергу сприяло вивченню їх синтетичного потенціалу як молекулярних платформ для конструювання нових поліконсованих гетероциклічних структур, які можуть знайти використання в органічній та медичній хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України “Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем” (2016–2020 рр., № держреєстрації 0115U004724) та “Функціональний дизайн, синтез та спрямована модифікація біопривабливих конденсованих азольних, азинових та азепінових сполук” (120U104977) На додачу, дослідницька робота проводилась за фінансової підтримки НУ “Києво-Могилянська академія” фонду родини Юхименків та гранту Фундації Лозинських.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягала у створенні ефективних та препаративно зручних підходів до синтезу нових похідних

піразоло[4,3-*b*]піридинів на основі *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- розробити препаративно зручний метод отримання 1-заміщених *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів, як ключових субстратів для синтезу цільових піразоло[4,3-*b*]піридинів;
- дослідити закономірності взаємодії *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із рядом метиленактивних карбонільних сполук, ациклічні та циклічні кетони, β-дикетони, функціональні похідні малонової кислоти;
- Вивчити синтетичний потенціал отриманих піразоло[4,3-*b*]піридинів та синтезувати на їх основі нові гетероциклічні системи: піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни, піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни, імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини та піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини.

Об'єкт дослідження: різнотипові 5,6-заміщені піразоло[4,3-*b*]піридині та їх похідні.

Предмет дослідження: циклізації варіанти реакцій Фрідлендера та Кньовенагеля *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із метиленактивними сполуками.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, колонкова хроматографія, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР-спектроскопія), хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. В рамках виконання дисертаційного проєкту, нами розроблений ефективний метод синтезу мультиграмових кількостей *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів. Метод базується на селективному лініюванні *N*-Вос-4-амінопіразоламів із подальшим формілюванням диметилформаїдом або етил формаїтом.

Встановивши, що отримані *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди реагують із діалкіл- та алкіларилкетонами в середовищі киплячої оцтової

кислоти в присутності еквімолярної кількості піролідину з помірними виходами вдалось отримати нові 5,6-алкіл-арилзаміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів.

Оптимізовані умови, в яких відбувається хімічна взаємодія *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними β-дикетонами, які дозволили здійснити синтез піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, їх оксими при дії трифлуорометансульфонового ангідриду перегрупувалися у піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни.

Досліджені закономірності конденсації *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із низкою ацетооцтових естерів та 3,3-диметоксипропаноатом, яка приводить до 5-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів. Їх відновлення методом каталітичного гідрування на Pd/C каталізаторі, дозволило отримати похідні 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридинів, будова яких однозначно доведена методом РСА.

Взаємодією *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із маленовою та ціанооцтовою кислотою, її естером, а також із малондинітрилом та ціанацетамідом в середовищі оцтової кислоти або розчині ацетонітрилу в присутності каталітичної системи піролідин-пролін синтезовані 5-оксо(аміно)піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти, нітрили та аміді. Їх подальша циклоконденсація із галогенкетонами виявилась вдалим підходом для одержання нових імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридинів, а із CDI, ортоестерами або етил хлорформіатом були отримані імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридинові або піразоло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинові системи, які становлять інтерес в якості потенційно біологічно активних об'єктів.

Циклоконденсацією *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із креатиніном у киплячій оцтовій кислоті в присутності піролідину були синтезовані 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини. Для одержання їх 6-оксоаналогів нами використані 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбаміді, які піддавались гідролізу з утворенням відповідних 5-аміно-6-карбонових кислот з

подальшим формуванням імідазолонового циклу за рахунок взаємодії із дифенілфосфорилазидом в умовах реакції Курціуса.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробленні препаративно зручного підходу до синтезу *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів у мультиграмових кількостях, що дозволило успішно використати їх для синтезу нових 5,6-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридинових систем. Вони виявилися важливими молекулярними платформами для конструювання нових полігетероциклічних систем, із потенційною біологічною активністю.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у фахових хімічних виданнях, 4 із яких індексуються в наукометричною базою Scopus і Web of Science та 6 тез доповідей на наукових конференціях.

Апробація роботи. Результати роботи були представлені і доповідались на національних та міжнародних конференціях: VII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з хімії та хімічної технології (Київ, 2018); XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2018); «Ювілейна XXV українська конференція з органічної та біоорганічної хімії» (Луцьк, 2019); XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» (Львів, 2019); «Хімічна наука та освіта в контексті сучасних інтеграційних процесів» (Київ, 2020); XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 2021).

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Визначення вектору роботи, обговорення результатів та корекція матеріалів для публікації проведені із науковим керівником д.х.н., проф. М. В. Вовком. Спектральні дослідження виконані у співпраці із співробітниками ІОХ НАН України к.х.н. С. Ю. Суйковим (двомірні кореляції $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HSQC, $^1\text{H}-^{15}\text{N}$, HMBC і NOESY) та Е. Б. Русановим (рентгеноструктурний аналіз). Окремі етапи синтетичної роботи реалізовані у співпраці із інженером О. О.

Лук'яновим, М. С. Ягодкіною-Яковенко (НВП "Енамін", Київ, Україна), к.х.н. Л. М. Салієвою (ВНУ ім. Лесі Українки) та І. С. Дончаком (НВП "Енамін", Київ, Україна).

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення одержаних результатів (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3), висновків, переліку використаних джерел (200 посилань). Зміст дисертації викладений на 183 сторінках машинописного тексту і містить 77 схем, 15 таблиць та 4 рисунки.

РОЗДІЛ 1

4(5)-АМІНОПІРАЗОЛИ – ЯК РЕАГЕНТИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ПІРАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ПІРИДИНІВ ТА ПІРИМІДИНІВ

5(4)-Карбофункціоналізовані 4(5)-амінопіразоли належать до привабливих молекулярних платформ для конструювання конденсованих гетероциклічних систем. При цьому найпоширенішою сферою їх використання є синтез піразолоанельованих піридинових та піримідинових систем. Проведений аналіз літературних джерел, які стосуються методів отримання таких типів гетероциклів на основі 4(5)-амінопіразолів, засвідчив, що частковому аналізу та систематизації вони піддавались у 2005 році [1], а у 2020 році в мікроогляді [2] були узагальнені літературні дані, що стосуються лише синтезу похідних піразоло[3,4-*b*]піридинів з використанням мікрохвильового впливу на реакційне середовище. З урахуванням того факту, що значно зростає різноманітність синтетичних підходів до синтезу піразолопіридинів та піримідинів, доцільним видавалось комплексно узагальнити методи їх синтезу та результати медико-біологічних досліджень.

1.1. Синтез піразоло[4,3-*b*]- та [3,4-*b*]піридинів

1.1.1. Синтези на основі 4-незаміщених 5-амінопіразолів

4-Незаміщені 5-амінопіразоли, які є свого роду циклічними аналогами єнамінів, виявились зручними та ефективними субстратами для анелювання піридинового циклу. Для синтезу 1,3,6-трифеніл-4-метилпіразоло[3,4-*b*]піридину **1.3** вдалою виявилась конденсація 1,3-дифеніл-5-амінопіразолу **1.1** із 1-феніл-1,3-бутандіоном **1.2** [3].

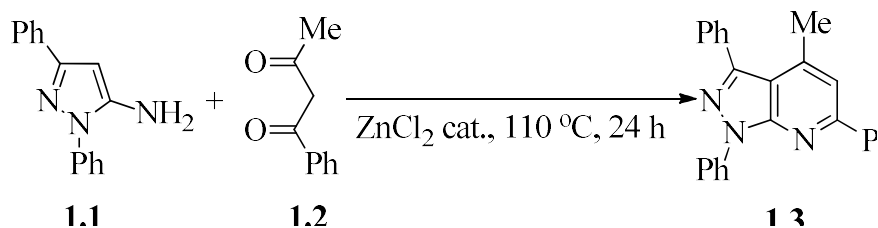


Схема 1.1

Взаємодією 5-амінопіразолу **1.4** з бензиліденмалононітрилом **1.5** у системі піридин-піперидин та із етил ціаноацетатом **1.7** в оцтовій кислоті отримано відповідні піразоло[3,4-*b*]піридин-5-карбонітрили **1.6** та **1.8**[4].

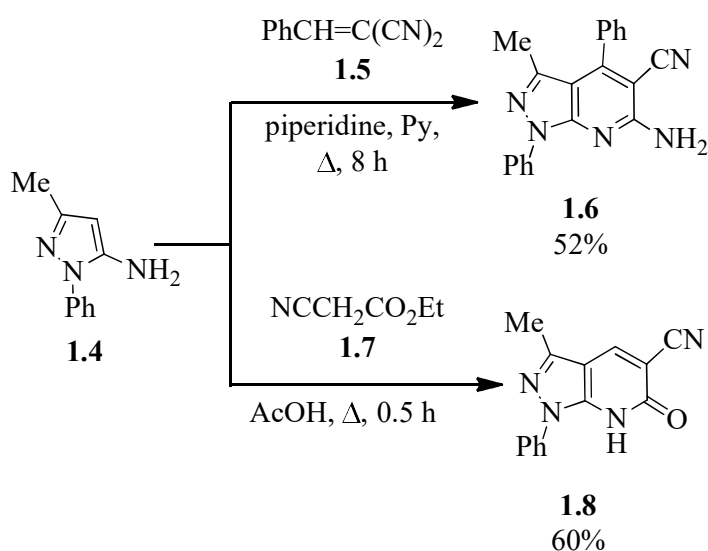


Схема 1.2

Конденсація 1-заміщених піразол-5-амінів **1.9** із 4-арил-2,4-дикетоестерами **1.10** приводить до естерів 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонової кислоти **1.11**, трансформованих в аміди **1.12**, які були успішно протестовані проти реплікації ентеровірусів – поліовірусу-1, EV-A71 та CV-B3[5].

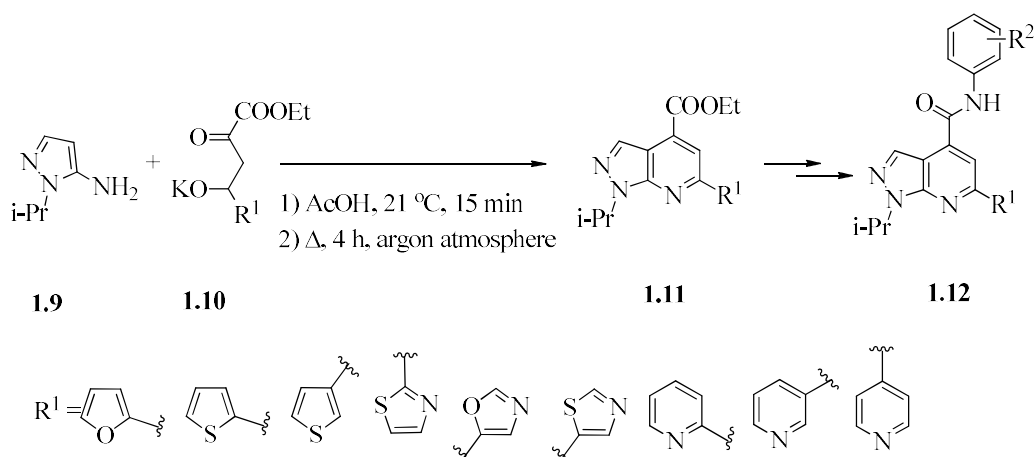


Схема 1.3

5-Ацетиламіно-3-метил-1-фенілпіразол **1.13**, як продукт ацилювання амінопіразолу **1.4** оцтовим ангідридом в оцтовій кислоті, в умовах реакції Вільсмер-Хаака перетворюється в 6-хлоропіразоло[3,4-*b*]піридин-5-карбальдегід **1.14** [4]. В той же час неочікуваним виявився результат ацилювання 1,3-диметил-5-амінопіразолу **1.4** оцтовим ангідридом у присутності сірчаної кислоти, який приводив до 6-піразолозаміщеного піразоло[3,4-*b*]піридину **1.15**. Внутрішньомолекулярна реакція азосполучення останнього завершувалась утворенням тетрациклічної системи ангулярної будови **1.16** [6].

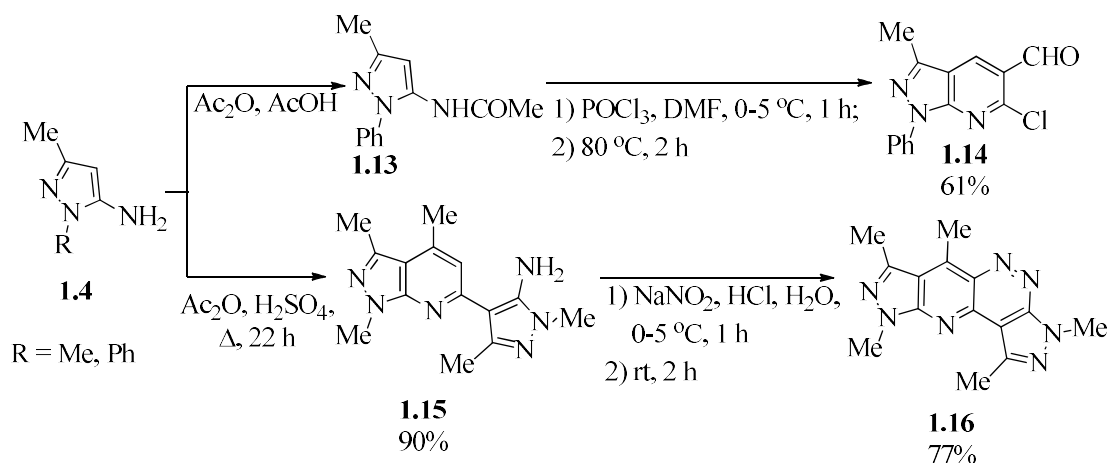


Схема 1.4

Як метод формування піразоло[3,4-*b*]піридинової системи автори [7] використали циклоконденсацію *N*-1-етил-5-амінопіразолів **1.17** із діетилетоксиметиленамалонатом **1.18**. Утворені в цьому процесі проміжні 4-гідроксипіразолопіридини **A** дією фосфорилхлориду перетворювали в 4-

хлоропохідні **1.19**, подальшою модифікацією яких отримували амінопохідні **1.20**, які проявляли помірну дію як антагоністи СС-хемокінових рецепторів (CCR4) [8].

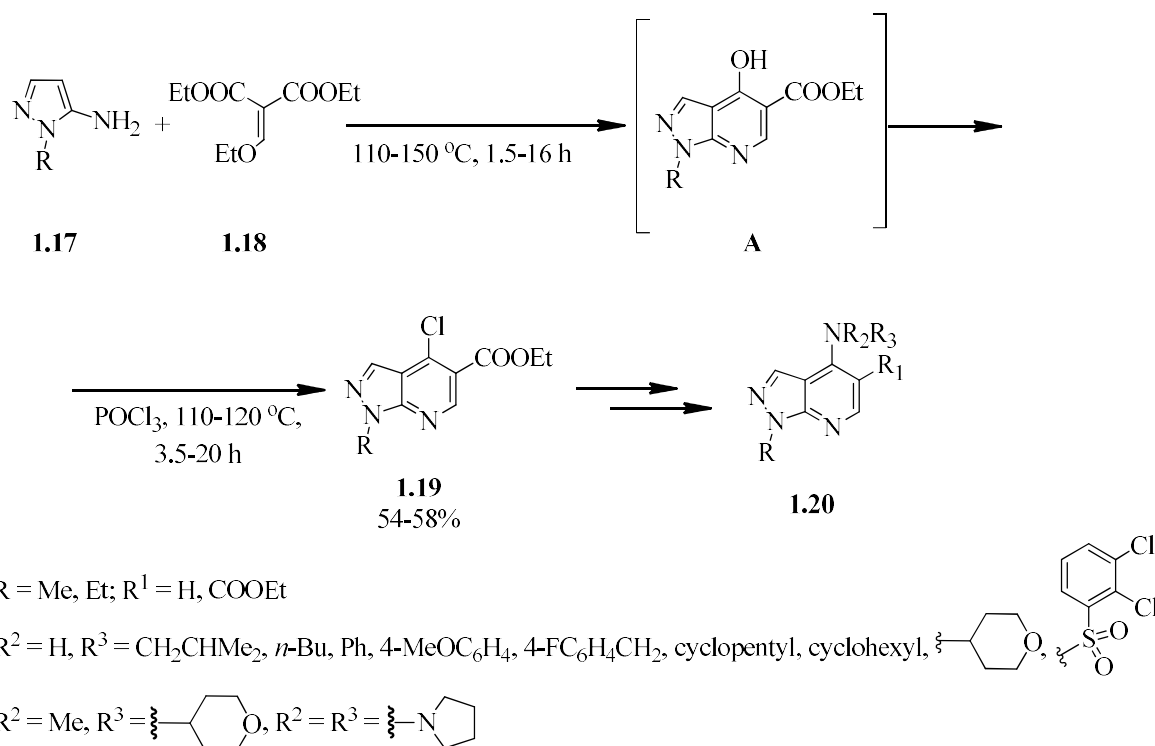


Схема 1.5

В роботі [9] описаний простий та загальний метод синтезу 5-нітропіразоло[3,4-*b*]піридинів **1.23**, що базується на циклізації амінопіразолів **1.21** із натрієвою сіллю нітротренилового альдегіду **1.22** і приводить до цільових продуктів **1.23** з виходами 60-90%.

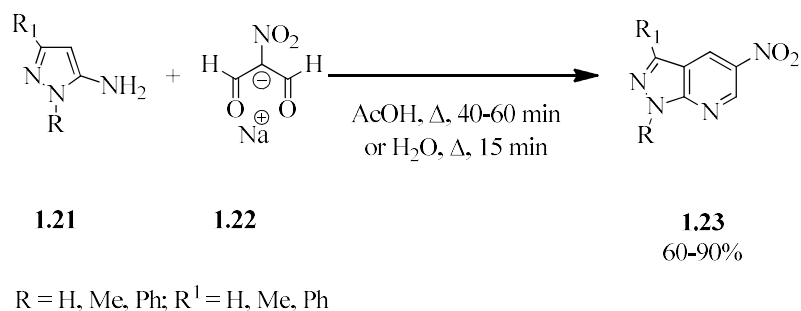


Схема 1.6

5-Етиламіноціаноакрилатний фрагмент піразолу **1.24** також знайшов використання для анелювання піридинового циклу. Так, його кип'ятіння у нітробензені у присутності безводного AlCl_3 приводить до 4-оксопіразоло[3,4-*b*]піридин-5-карбонітрилу **1.25**, а кип'ятіння в POCl_3 дає 4-хлоропіразоло[3,4-

b]піридин-5-карбонітрил **1.26**, який також можна отримати нагріванням оксопохідної **1.25** у суміші POCl₃/PCl₅ [4].

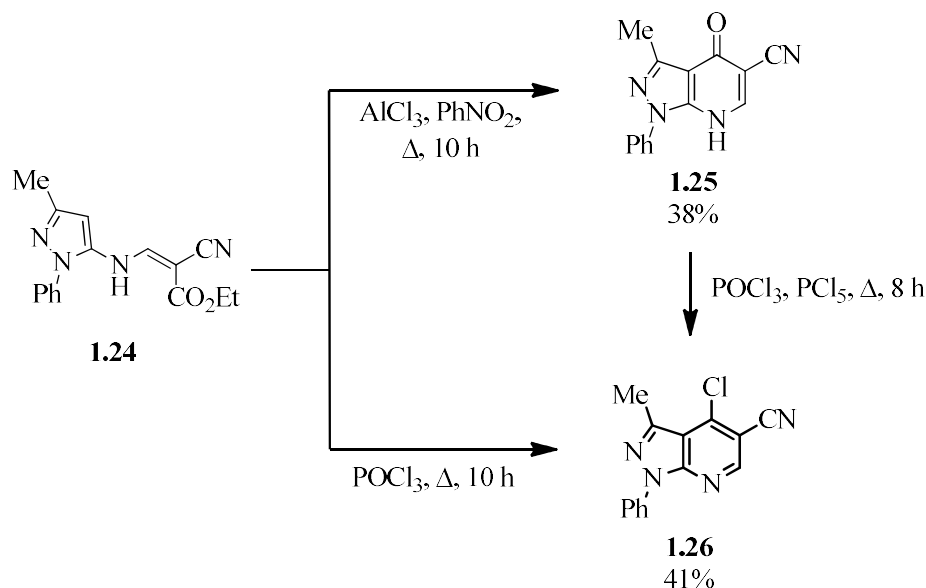


Схема 1.7

Високотемпературна взаємодія надлишку 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу **1.4** із 4-бензоіл-5-хлоропіразолом **1.27** був розроблений, альтернативного до способу Брека [10], синтезу 3,5-диметил-1,4,7-трифеніл-*бис*-піразоло[3,4-*b*;4',3'-*e*]піридину **1.28** [11].

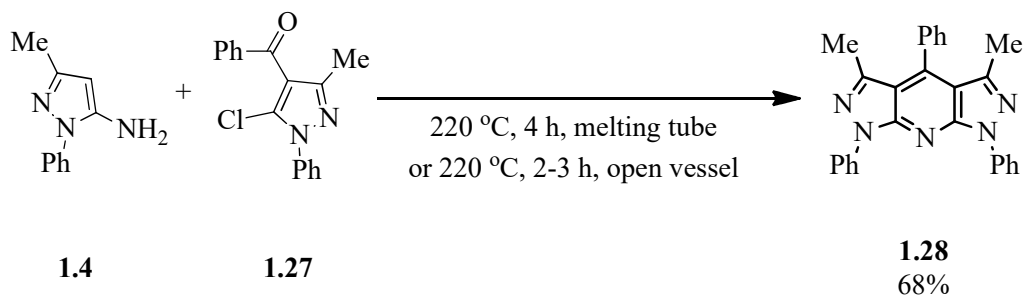


Схема 1.8

1.1.2. Циклоконденсації 4-аміно-5-карбофункціоналізованих піразолів

Автори [12] запропонували однореакторний синтез піразоло[4,3-*b*]піридину **1.31**, який базувався на використанні як субстрату 4-нітро-5-формілпіразолу **1.29**. Його відновленням порошком заліза в присутності каталітичних кількостей HCl в EtOH отримували *in situ* відповідний аміноальдегід **A**, реакція якого із ацетофеноном **1.30** за Фрідлендером, у присутності КОН приводила до цільового продукту.

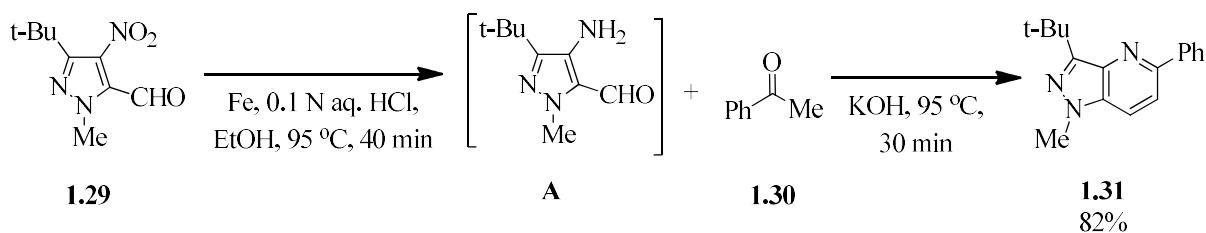


Схема 1.9

Конденсація амініонітрилу **1.32** із циклічними кетонами **1.33** була вдало використана для синтезу азагетероциклічних аналогів такрину **1.34**, що містять піразоло[4,3-*d*]піридинове ядро [13].

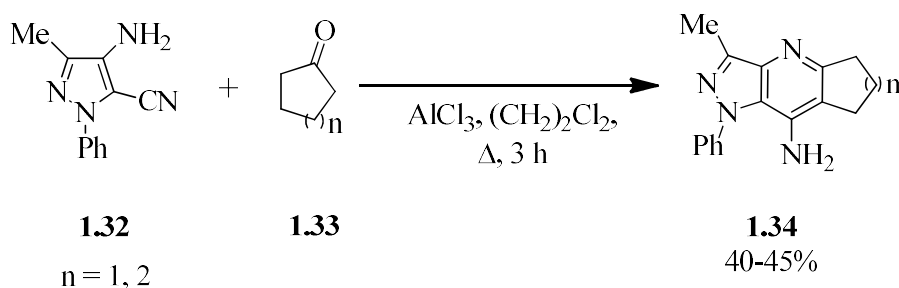


Схема 1.10

Регіоселективною циклізацією 3-(4-аміно-1,3-диметилпіразол-5-іл)індолу **1.35** з альдегідами **1.36** в умовах реакції Пікте-Шпенглера синтезовано нові піразоло[4,3-*c*]β-карболіни **1.37** [14].

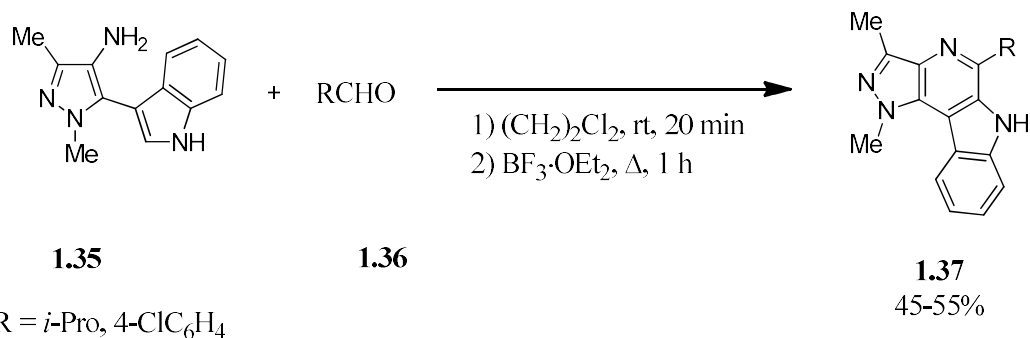
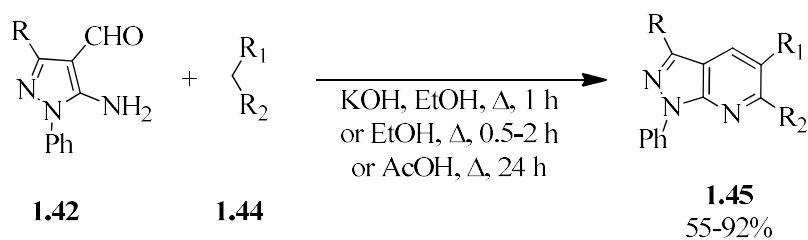


Схема 1.11

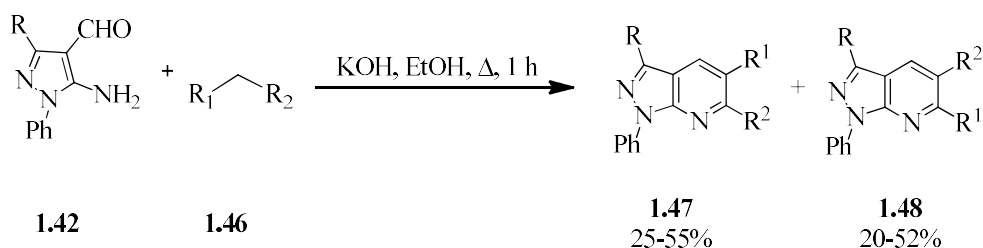
Умови реакції Бішера-Напіральського виявились оптимальними для внутрішньомолекулярної циклізації, які попередньо отримуваних із відповідних амінів **1.38** 4-ароїламідопіразолів **1.40**, у піразоло[4,5-*c*]ізохіноліни та піразоло[3',4':5,6]піридо[3,4-*b*]індоли **1.41** [15,16].



R = Me, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, Ph; R¹ = Me, COMe, COOEt, R² = Me, COMe, COPh;

Схема 1.14

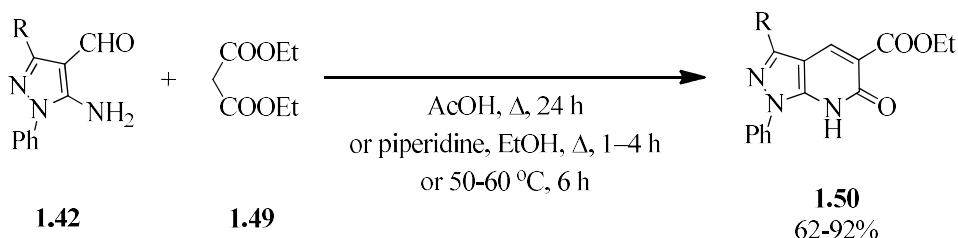
Реакція 5-амінопіразол-4-карбальдегідів **1.42** із несиметричними діалкілкетонами **1.46** приводить до утворення ізомерних піразоло[3,4-*b*]піридинів **1.47** та **1.48**. Встановлено, що у разі бутанону та 4-фенілбутанону співвідношення продуктів становило 2:1 [19], а у випадку диметил-1,3-ацетондикарбоксилату ізомери **1.47** та **1.48** утворювались у співвідношенні 1:2 [20].



R = 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄; R¹ = Me, Bn, R² = COMe, R¹ = COOMe, R² = C(O)CH₂COOMe;

Схема 1.15

Для синтезу піразоло[3,4-*b*]піридин-5-карбоксилатів **1.50** ефективною виявилась конденсація аміноальдегідів **1.42** із діетилмалонатом **1.49** в умовах кип'ятіння у крижаній AcOH [21], етанолі із каталітичними кількостями піперидину [17–19,22] або при нагріванні у надлишку реагенту [23].



R = Me, *n*-Pro, COOEt, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

Схема 1.16

Конденсацією 5-амінопіразол-4-карбальдегідів **1.42** із гетерилацетонітрилами **1.51** отримано 5-заміщені 6-амінопіразоло[3,4-*b*]піридини **1.52** [20,24]. Натомість при використанні ароїлацетонітрilів **1.51** утворюються 6-заміщені 5-ціанопіразолопіридини **1.53** [17–19,24].

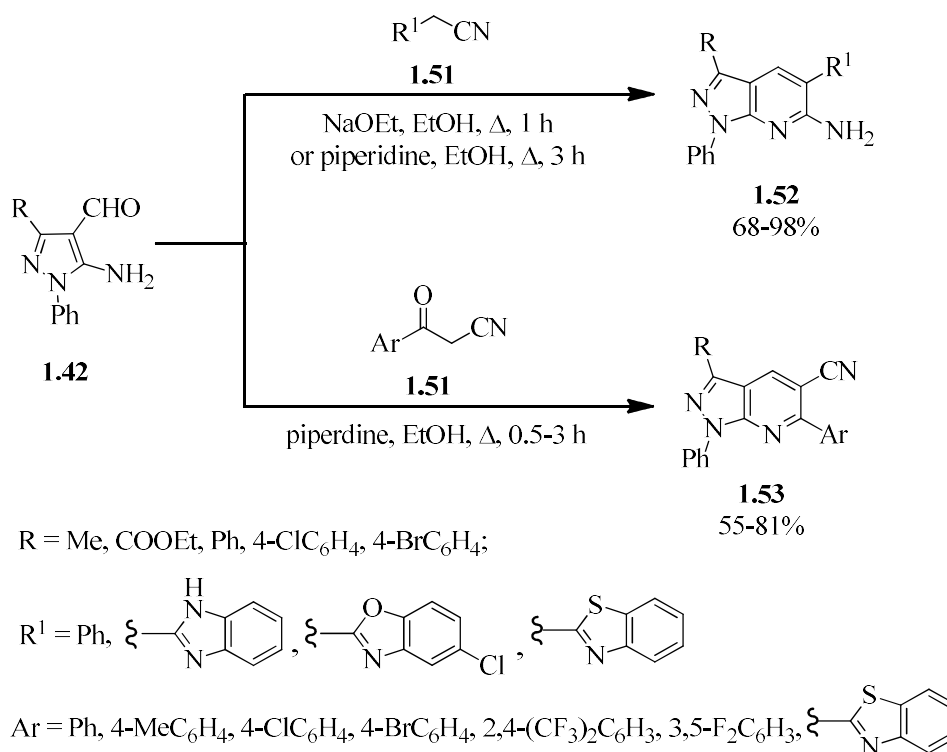
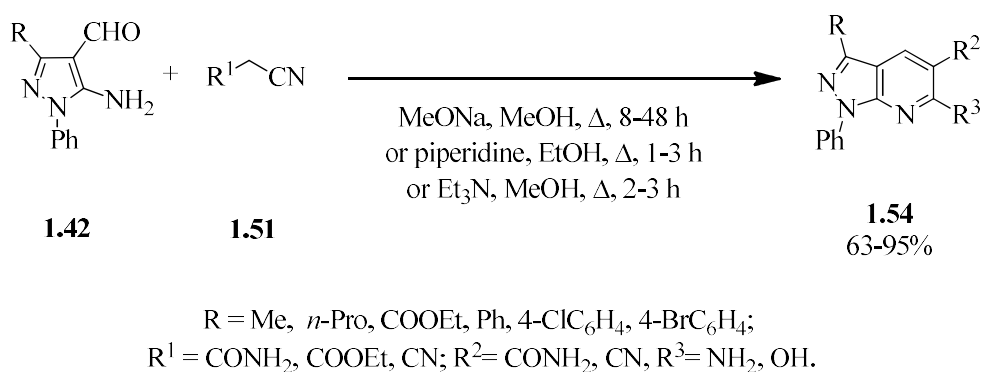


Схема 1.17

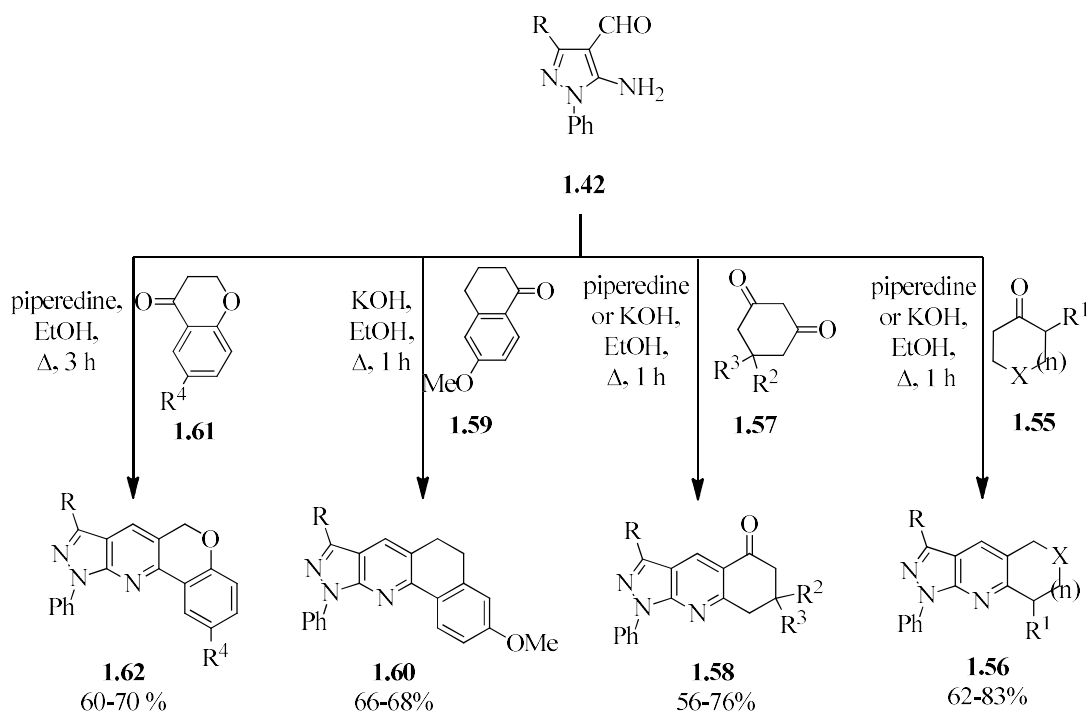
Конденсація за Фрідлендером також була застосована авторами [11,15, 16,18,21–23] для створення бібліотеки функціоналізованих піразоло[3,4-*b*]піридинів **1.54**. Особливістю цієї реакції є те, що сполуки **1.42** при взаємодії з ціаноацетамідом та етилціаноацетатом **1.51** дають аміди **1.54**, а з малонітрилом **1.51** – нітрили **1.54**.

Схема 1.18



З метою розширення меж реакції та синтезу трициклічних піридинів **1.56**, **1.58**, **1.60** та **1.62** як метиленові компоненти були використані циклічні кетони – циклопентанон, циклогесанон та *N*-бензил-4-піперидон **1.55**, циклогексан-1,3-діон та димедон **1.57**, 6-метокси-1-тетралон **1.59** та 4-хроманони **1.61** [17,18,24,26].

Схема 1.19



R = Me, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, COOEt, Ph; R¹ = H, Me, X = CH₂, N-Bn, n = 0, 1
R² = R³ = H, Me; R⁴ = H, Me, Cl;

Конденсація Фрідлендера 5-аміно-1-метил-4-піразолкарбальдегіду **1.42** з циклогепта-2,4,6-трієнонами **1.63** у присутності NaOEt використана знайшла застосування для синтезу біологічно привабливих гетарилзаміщених трополонів **1.64** з високими виходами [27].

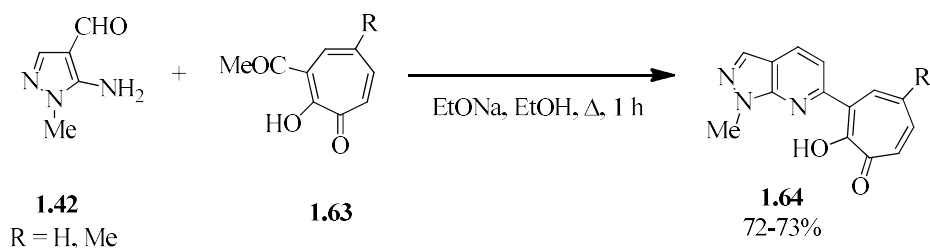


Схема 1.20

Побудова піразолопіридинових систем з нітрогрупою у ядрі піридину **1.66** та **1.68** стала успішною при конденсації 5-амінопіразол-4-карбальдегідів **1.42** відповідно із нітроацетальдоксимом **1.65** та нітроацетоном **1.67** [9].

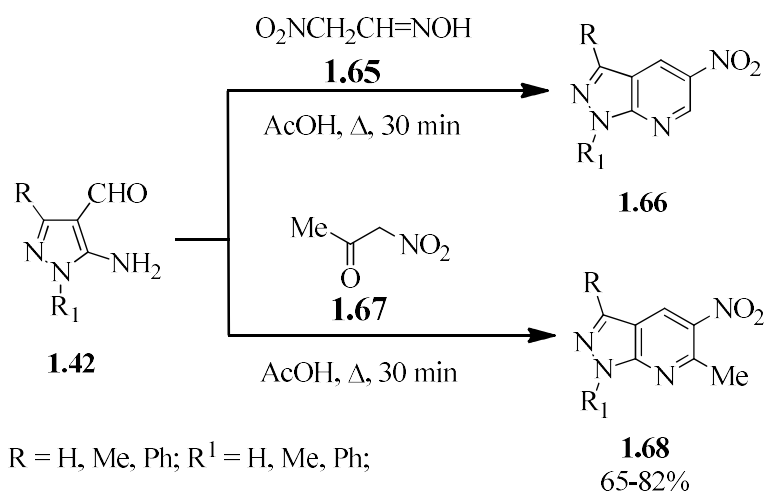
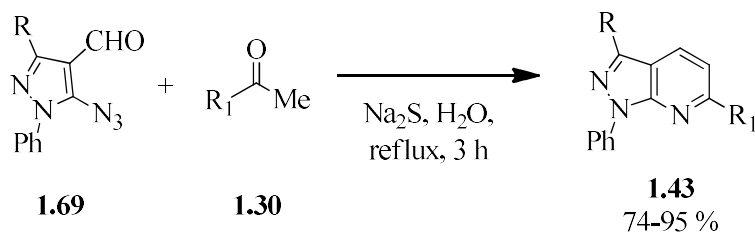


Схема 1.21

Зручний одностадійний спосіб синтезу заміщених піразоло[3,4-*b*]піридинів **1.43** був реалізований при взаємодії азидів **1.69** із кетонами **1.30** в умовах попереднього відновлення перших за допомогою Na₂S у воді [28].



R = Me, CF₃,

R¹ = Me, Ph, 2-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, -MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
4-CNC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂.

furan-2-yl, thiophen-2-yl, pyridin-3-yl, naphthalen-1-yl,

Схема 1.22

Для синтезу піразолоанельованих піридинів **1.45** ефективною виявилась двостадійна реакція 5-азидо-1-фенілпіразол-4-карбальдегідів **1.69** із кетонами **1.30**, що включає в себе стадію діазопереносу та подальшу конденсацію Фрідлендера відповідних 5-аміноальдегідів [29].

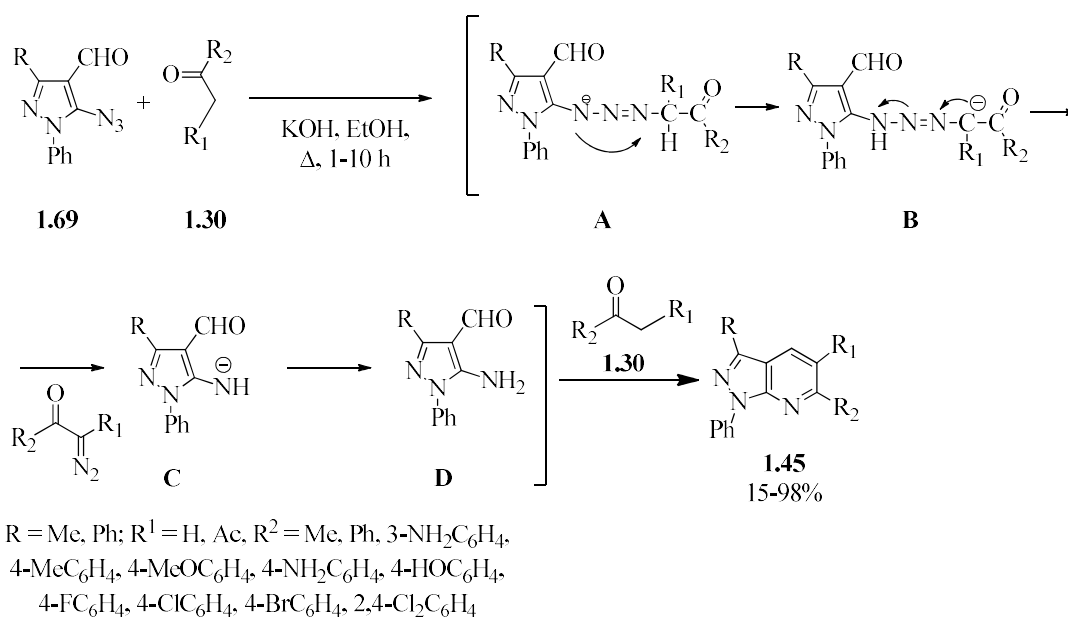


Схема 1.23

Крім цього у конденсації за Фрідлендером також був опробований 4-ацетил-5-аміно-1,3-дифенілпіразол **1.70**, взаємодією якого із метиленактивними сполуками **1.30**, **1.44** та **1.51** отримано 1,3,5,6-заміщені 4-метилпіразоло[3,4-*b*]піридини **1.71** [3].

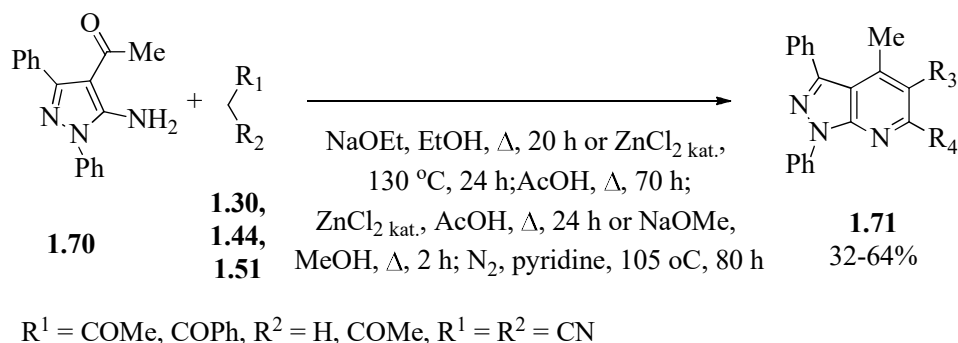


Схема 1.24

1.1.4. Циклізації похідних 5-амінопіразол-4-карбонових кислот

Конденсація етил 5-аміно-1-метилпіразол-4-карбоксилатів **1.72** із естерами алкенілкарбонових кислот **1.73** в діоксані за присутності NaH приводить до формування проміжних 4-гідроксипіразолопіридинів, які дією POCl_3 були перетворені у відповідні хлоропохідні **1.74**. При їх нагріванні із гідразинами **1.75** у етиленгліколі за присутності NaOBu-*t* спостерігається анелювання піразолонового ядра, що приводить до дипіразоло[3,4-*b*:3',4'-*d*]піридинонів **1.77**. [30,31].

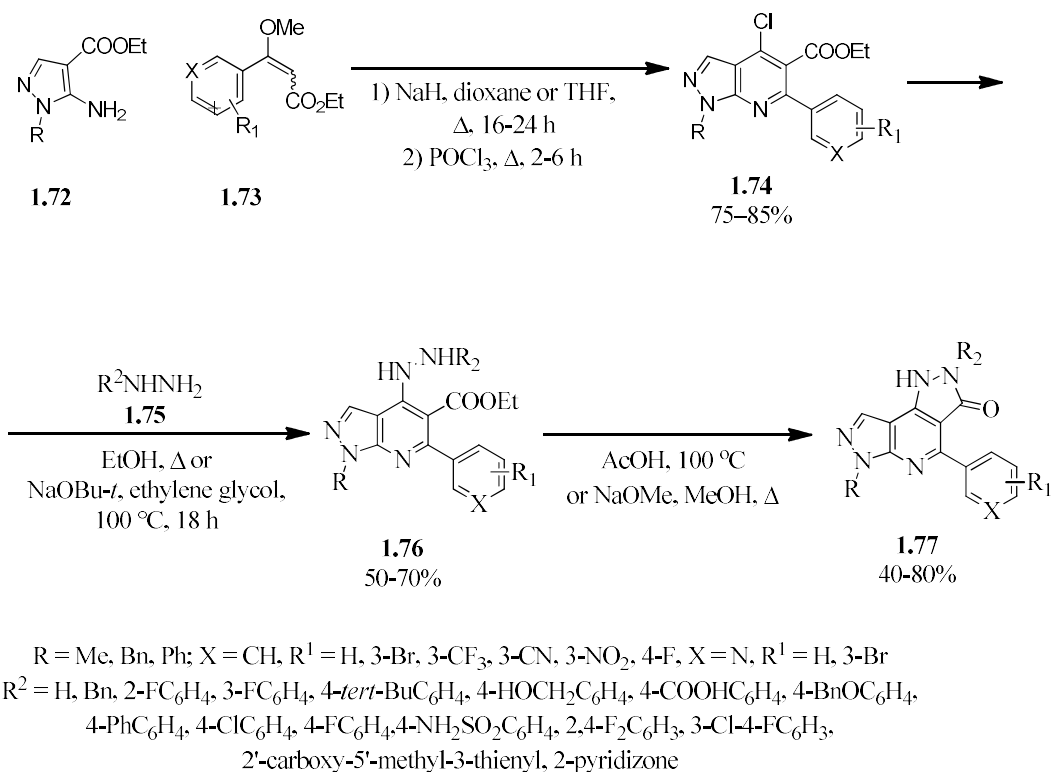


Схема 1.25

Автори роботи [31] розробили інший варіант синтезу 4-заміщених дигідродіпіразолопіридинонів **1.77**, що включав конденсацію амінокарбосилату **1.72** із діетилмалонатом **1.49** з утворенням гідроксипіридинону **1.78** та його подальшим перетворенням в хлоропіридинон **1.79**, конденсація якого із 3-фторофенілгідразином приводила до цільових продуктів.

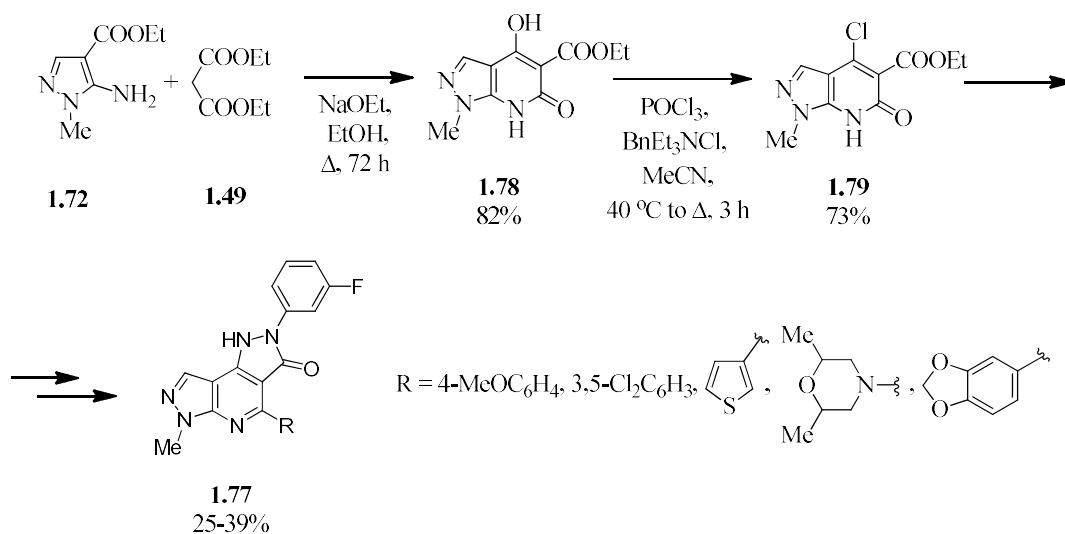


Схема 1.26

Серед синтезованих похідних **1.77** виявлено потужні інгібітори взаємодії мембранного білка В7-1 із рецепторами авторегуляції міжклітинних зв'язків CD28.

В роботі [32] описаний загальний підхід до синтезу 3*H*-піразоло[3,4-*c*]ізохіноліни **1.82**, в основі якого лежить стадія каскадного імінування/внутрішньомолекулярного-декарбоксілювального сполучення між калій 5-амінопіразол-4-карбоксилатами **1.80** та 2-галогенарилальдегідами **1.81** у присутності системи каталітичної системи Pd(PPh₂)Cu₂CHO.

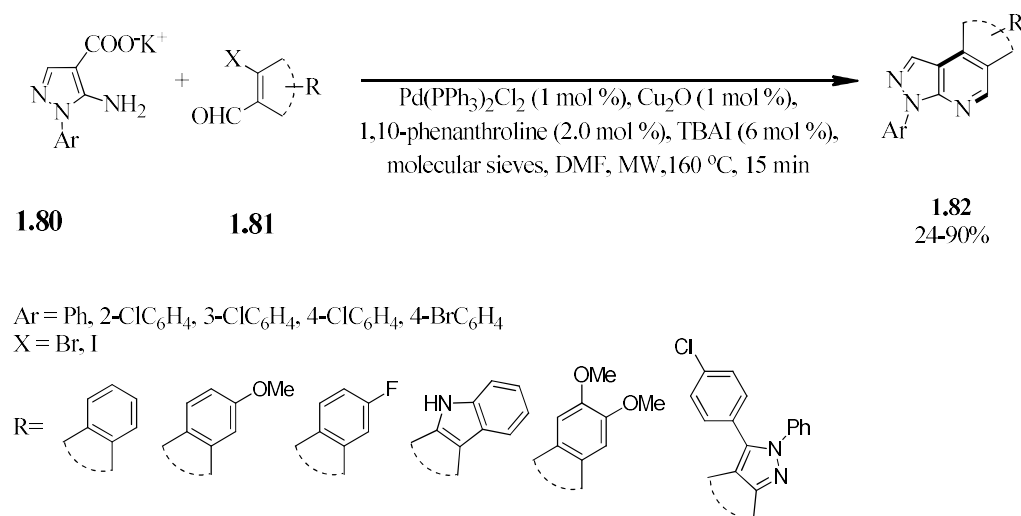
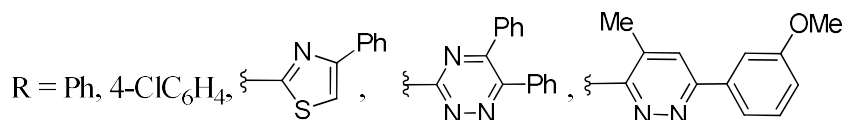
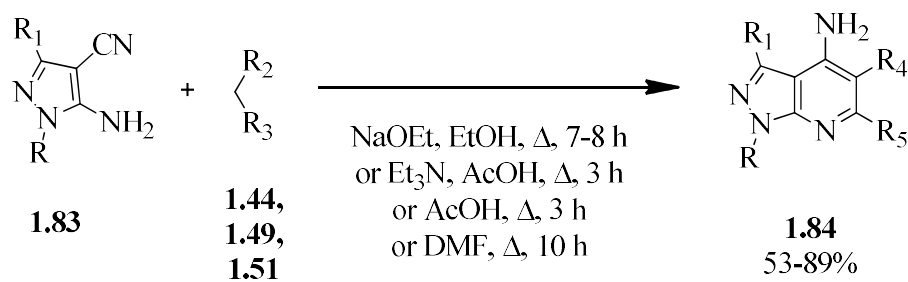


Схема 1.27

1.1.5. Циклізації 5-амінопіразол-4-карбонітрилів

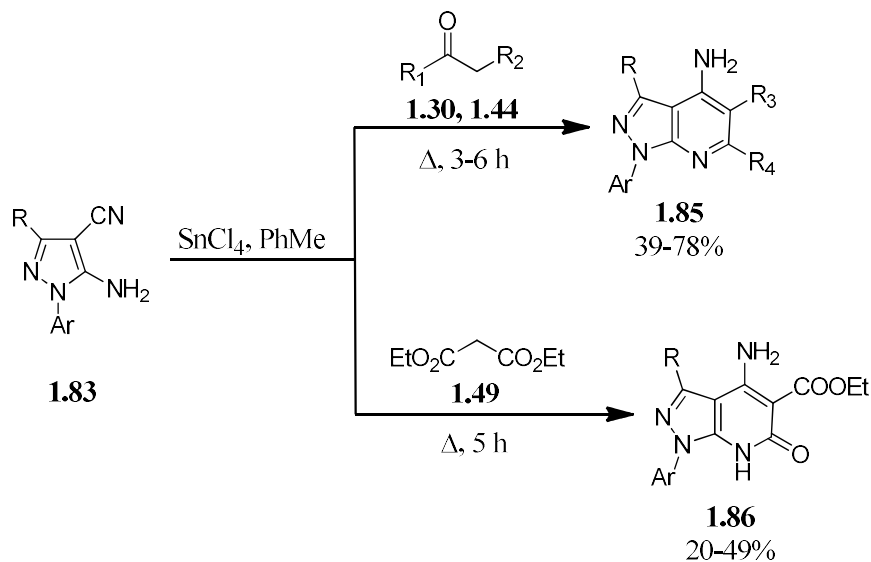
5-Аміно-4-ціанопіразоли **1.83** реагують із етил ацетоацетатом та бензоїлацетоном **1.44**, діетилмалонатом **1.49**, малондинітрилом та ціаноацетоном **1.51** в присутності основи при нагріванні в EtOH або AcOH, або її відсутності в самій кислоті або ДМФА з утворенням 4-амінопіразоло[3,4-*b*]піридинів **1.84** [33–37].



$$\text{R}^1 = \text{H, SMe, 4-MeC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{COMe, COPh, COOEt, CN, R}^3 = \text{COMe, COOEt, CN;}$$

Схема 1.28

Синтетичний підхід до побудови піразоло[3,4-*b*]піридинової системи був продемонстрований на прикладі взаємодії 5-амінопіразол-4-карбонітрилів **1.83** з дикарбонільними сполуками **1.30**, **1.44** та **1.49** в присутності каталізатора SnCl_4 . В результаті із задовільними виходами було отримано 4-амінопіразоло[3,4-*b*]піридини **1.85** та 4-аміно-6-оксо-6,7-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридини **1.86** [38–42].



$$\begin{array}{l}
 \text{R} = \text{H, SMe; Ar} = \text{Ph, 2-CIC}_6\text{H}_4, \text{3-MeC}_6\text{H}_4, \text{3-FC}_6\text{H}_4, \text{3-CIC}_6\text{H}_4, \\
 \text{4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-CIC}_6\text{H}_4, \text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{2,4-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3; \\
 \text{R}^1 = \text{Me, R}^2 = \text{H, COOMe, COOEt, COMe, COPh; R}^1 = \text{MeO, R}^2 = \text{COOMe;} \\
 \text{R}^1 = \text{Et, R}^2 = \text{COOMe; R}^1 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{SO}_2\text{Me;}
 \end{array}$$

Схема 1.29

Похідні піразоло[3,4-*b*]піридину **1.85** також були одержані при конденсації 5-аміно-4-ціано-1-фенілпіразолу **1.83** із ариліденрохідними **1.87** при кип'ятінні у діоксані за присутності металічного натрію [43].

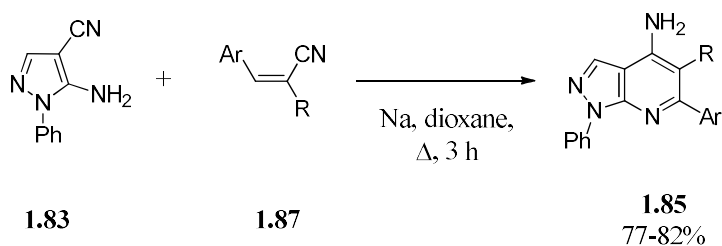


Схема 1.30

При спробі розширення синтетичних меж циклоконденсації амініонітрилів **1.83** із ацетилацетоном **1.44** у присутності SnCl₄ виявлено неочікуваний результат реакції, яка привела до суміші продуктів **1.88** та **1.89**. Очікувані піразолопіридин-5-ацетати **1.88** утворювались лише як мінорні продукти, натомість мажорними були деацильовані похідні **1.89**. Варто відзначити, що наявність електроноакцепторного замісника в ароматичному ядрі суттєво впливає на напрямок реакції. Так, у випадку моно- та динітрофенілзаміщених піразолів **1.83**, продуктами були лише похідні **1.89** [39].

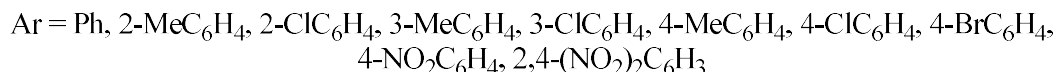
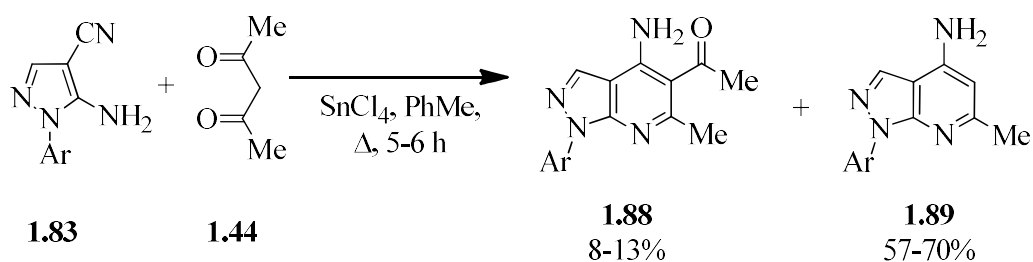
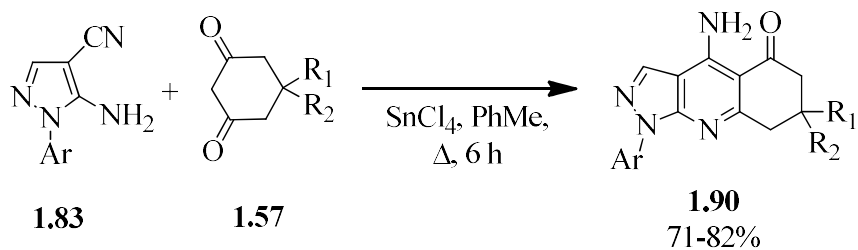


Схема 1.31

Аналогічні умови перебігу реакції виявились ефективними і для отримання 1,6,7,8-тетрагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолінонів **1.90** при взаємодії взаємодією 5-амінопіразол-4-карбонітрилів **1.83** із циклогексан-1,3-діонами **1.57** [38].



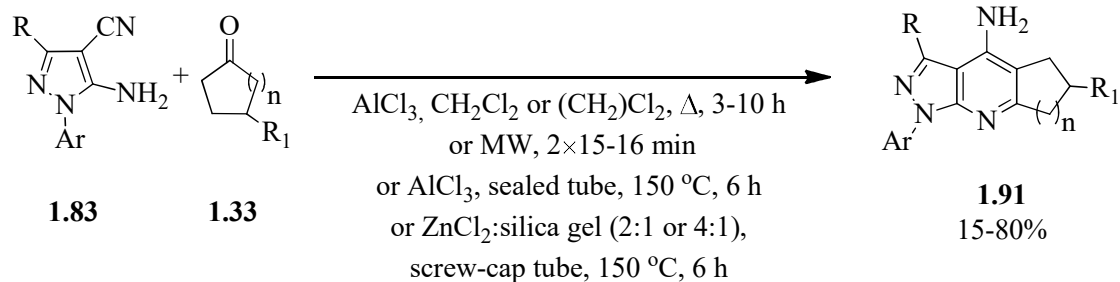
Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄;

R¹ = R² = H, R¹ = R² = Me, R¹ = H, R² = 3-ClC₆H₄, 4-*i*-PrOC₆H₄, 3,5-F₂C₆H₃;

Схема 1.32

Для синтезу аналогів ефективного інгібітора ацетилхолінестерази-такрину **1.91** була використана конденсація піразолокарбонітрилів **1.83** із циклічними кетонами **1.33**. Одначе, в термічних умовах процесу цільові продукти **1.91** були отримані з низькими виходами [13]. В той же час, застосування мікрохвильового опромінення привело до скорочення часу реакції та значного підвищення виходу продуктів. [44].

У випадку, каталізованої кислотою Льюїса термічної взаємодії 5-амінопіразол-4-карбонітрилів **1.83** із циклогексаноном **1.33**, піразоло[3,4-*b*]хінолін-3-карбонітрили **1.91** були отримані із виходами до 60% [45]. Автори роботи [46] окрім класичного способу синтезу такринових аналогів **1.91** при нагріванні піразолокарбонітрилів **1.83** з кетонами **1.33** у дихлоретані в присутності AlCl₃, описали модифіковані варіанти, які включали проведення реакції в присутності AlCl₃ впродовж 6 год при 150 °C без розчинника, а також застосування гетерогенного каталізатора ZnCl₂/SiO₂ при 4 год нагріванні при 150 °C.



R = H, Me, CN; Ar = Me, Ph, 3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄;
 n = 1 R¹ = H, n = 2 R¹ = H, Me

Схема 1.33

Простий спосіб одночасного конструювання піразолохінолінових **1.85**, **1.91** та піразолопиримідинових **1.92**, **1.93** каркасів розроблено на основі прямої циклізації 5-аміно-4-ціанопіразолів **1.83** із кетонами **1.30** та **1.33** в присутності $ZnCl_2$ при мікрохвильовому опроміненні. Характерно, що при взаємодії амінітрилу **1.83** із метилкетонами **1.30** реалізувався практично один напрямок реакції з утворенням відповідного піразолопиримідину **1.92** та мінорних кількостей піразолопиридину **1.85**. Інша картина спостерігалась при реакції сполуки **1.83** із циклоалканонами **1.33**, в якій як основні продукти були отримані карбоанельовані піразолопиридини **1.91**, а відповідні піразолопиримідинони **1.93** були виділені із значно нижчими виходами [47].

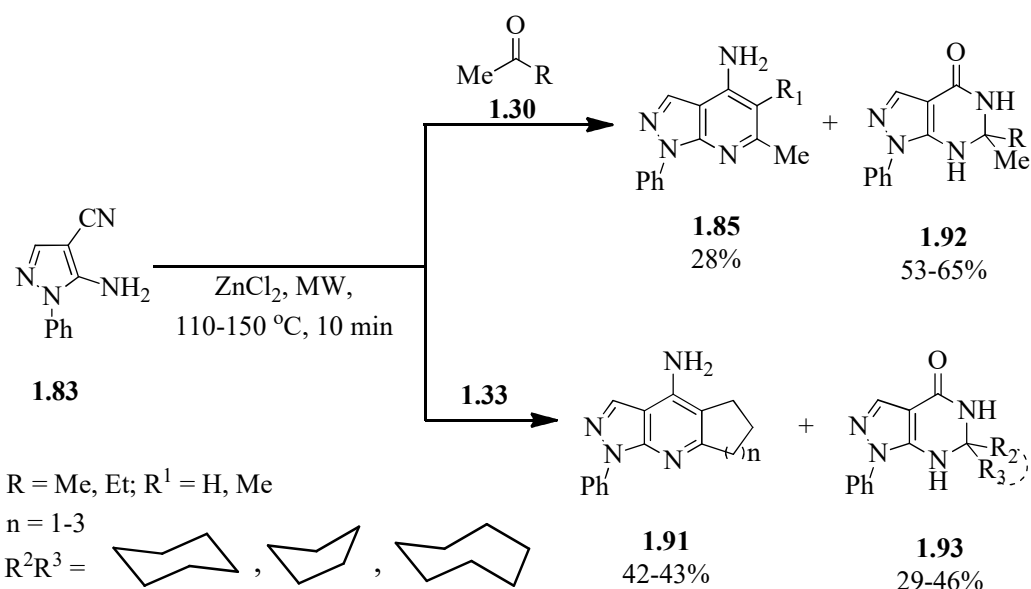


Схема 1.34

Примітно, що реакція Фрідлендера ізомерного 3-амінопіразол-4-карбонітрилу **1.94** із циклогексаноном **1.33** у стандартних експериментальних умовах давала складну реакційну суміш. Однак, навіть при використанні системи $(TMSOTf)\text{-EtOAc}$ очікуваний піразоло[3,4-*b*]хінолін-3-карбонітрил **1.95** був отриманий із виходом всього-на-всього 9%. В той же час, взаємодія амінітрилу **1.94** з *N*-бензилпіперидин-4-оном **1.55** в аналогічних умовах замість очікуваного продукту дала амід **1.96**, як результат регіоселективного гідролізу нітрильної групи в положенні 5 піразолу. Подальша циклізація амідів **1.96** із циклогексаноном **1.33** в присутності $AlCl_3$ привела до цільового

продукту **1.95** із виходом 28% [45]. Проте авторам [48] вдалось підвищити його вихід до 45% при 3-год кип'ятінні амініонітрилу **1.94** із циклогексаноном **1.33** в дихлоретані у присутності AlCl_3 .

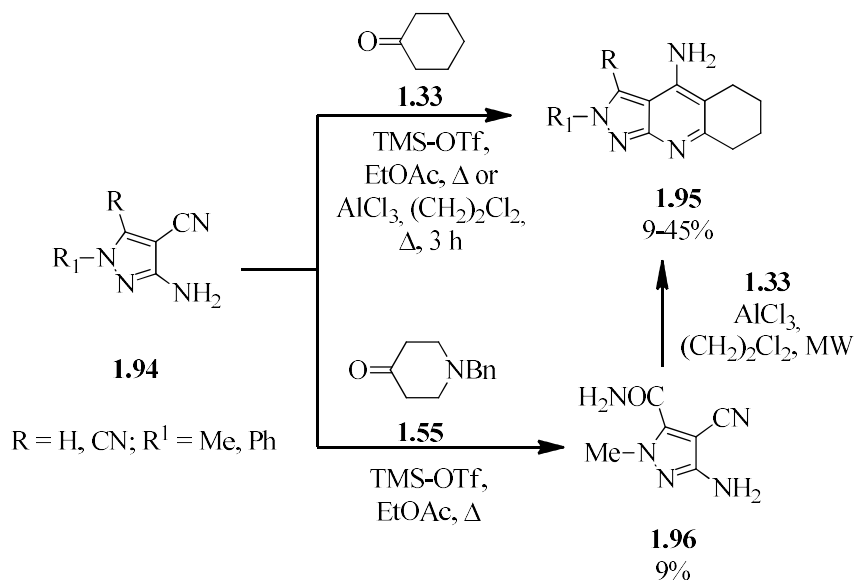


Схема 1.35

Автори іншої праці [49] описали двостадійний шлях до 4-амінопохідних **1.90**, на першій стадії якого конденсацією 5-аміно-4-ціанопіразолів **1.72** та **1.83** із 1,3-циклогександіоном **1.57** у присутності *n*-ТСК отримували відповідні енамінокетони **1.97**, які піддавали циклізації до 4-аміно-7,8-дигідро-6*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів **1.90** в умовах купрокаталізу. При лужному гідролізі естерів енамінокетонів **1.97** були одержані відповідні кислоти **1.98**, які, в свою чергу, під дією поліфосфорних естерів (PPE) зазнавали циклоконденсації до продуктів **1.99**.

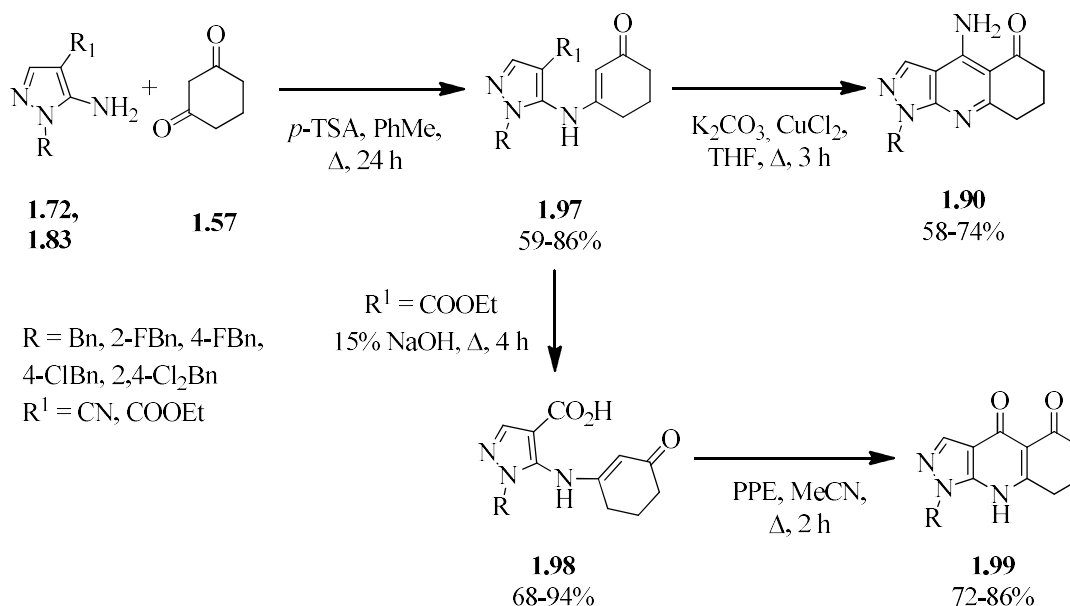
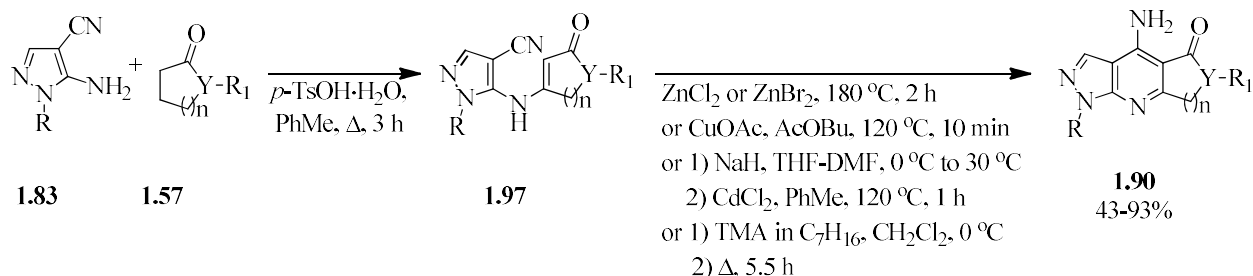


Схема 1.36

Для циклізації менш реакційноздатних енамінів **1.97** та отримання раніше синтетично недоступних трициклічних піразолопіридинів **1.90** як катализатори було використано солі цинку, купруму та кадмію [50]. Слід зазначити, що автори [51] встановили, що триметилалюміній (ТМА) може використовуватись, як альтернатива реагентам на основі кадмію.



$R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{ClCH}_2\text{CH}_2, \text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, 3\text{-pentynyl, Ph};$
 $Y = \text{CH, N}; R^1 = \text{H, Pro, Bu, allyl, 2-butynyl}; n = 1, 2, 3$

Схема 1.37

Конденсація 5-амінопіразолу **1.83** із 1,1,1-трихлор-4-етоксибут-3-еноном **1.100** приводила до похідної енаміну **1.101**, циклізація якої в середовищі трифторметансульфоїкислоти (TfOH) через інтермедіат **A** давала 4-амінохіноліни **1.102** [52].

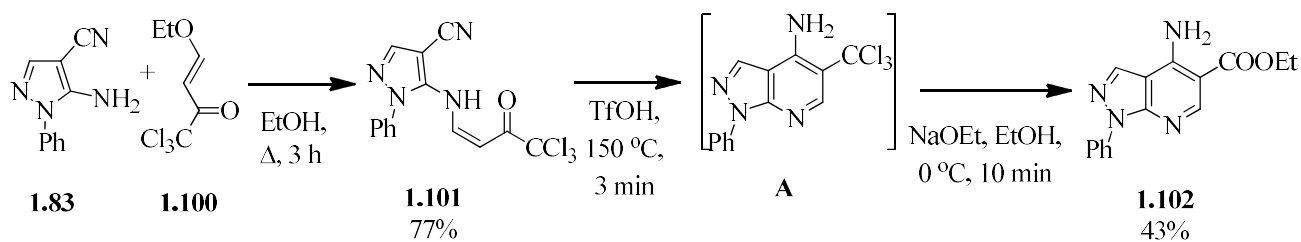


Схема 1.38

У роботі [53] вперше наведено приклад [4+2]-циклопрієднання до 5-аміно-1-(*p*-толуолсульфоніл)піразол-4-карбонітрилу **1.83** диметил-ацетиленкарбоксилату (DMAD), в результаті якого отримували суміш піразоло[3,4-*b*]піридин-5,6-дикарбоксилату **1.103** та піридин-5,6-дикарбоксилату **1.104**, який утворився за рахунок трансформації адукту Дільса-Альдера з подальшим переміщенням *para*-толуенсульфоніламіногрупи у положенні 2 піридинового кільця. У випадку взаємодії 1-фенілпіразол-4-карбонітрилів **1.83** із DMAD в аналогічних умовах, окрім цільових піразоло[3,4-*b*]піридин-5,6-дикарбоксилатів **1.103** із фільтрату у незначних кількостях було виділено піразоло[3,4-*e*]індолізін-5,5*a*,6-трикарбоксилати **1.105** [54].

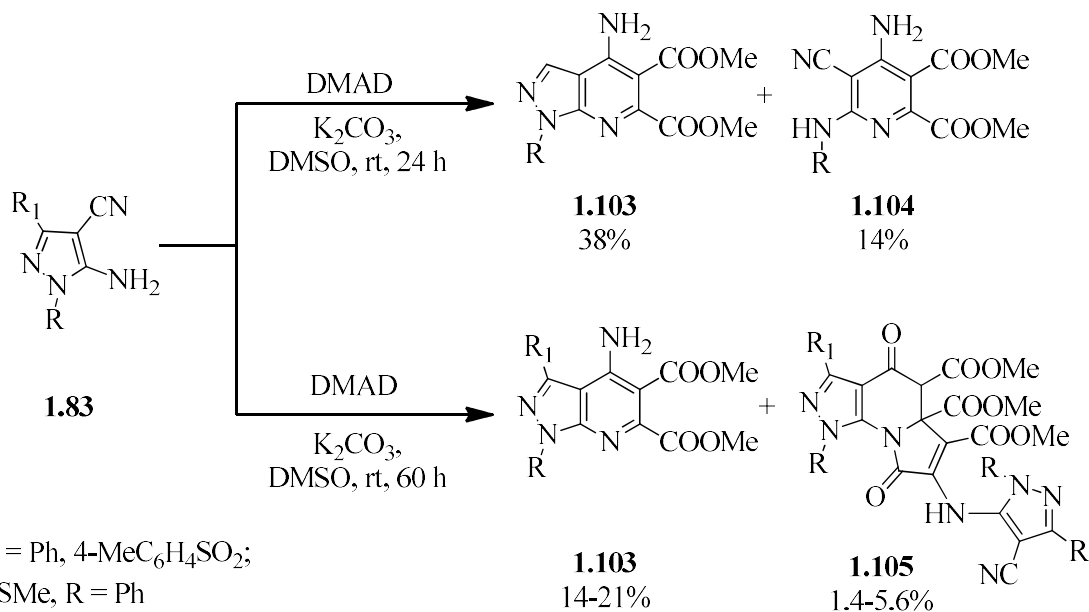


Схема 1.39

1.2. Синтез піразоло[4,3-*d*]([1,5-*a*],[3,4-*d*])піримідинових систем

1.2.1. Циклізації на основі 5-функціоналізованих похідних 4-амінопіразолів

Заміщені піразоло[4,3-*d*]піримідинони **1.108** були синтезовані ацилюванням 4-амінопіразол-3-карбоксилатів **1.106** бензойними кислотами **1.107** у присутності бромотрипіролідинофосфонію гексафторофосфату (PyBroP) з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією в основних умовах [55].

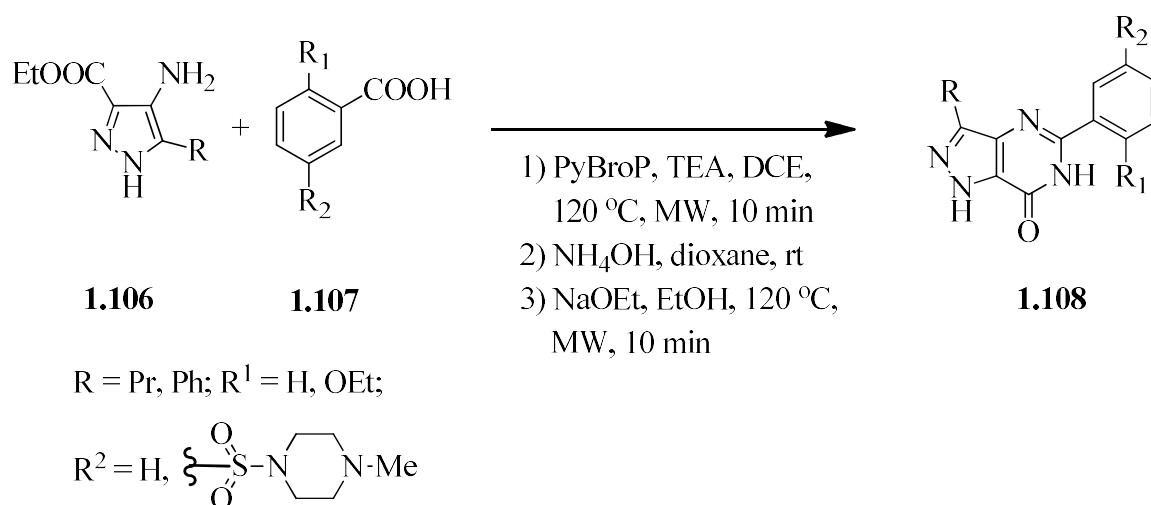


Схема 1.40

Однак, ацилювання 4-амінопіразол-5-карбоксамідів **1.109** бензойною кислотою **1.107** з використанням або CDI, або PyBroP, неочікувано спричинило частковий та повний гідроліз амідної та естерної груп. Тому отримані таким чином карбонові кислоти **1.110** були перетворені в первинні аміди **1.111**, циклізацію яких до цільових піразоло[4,3-*d*]піримідинонів **1.108** проводили в основних умовах [55].

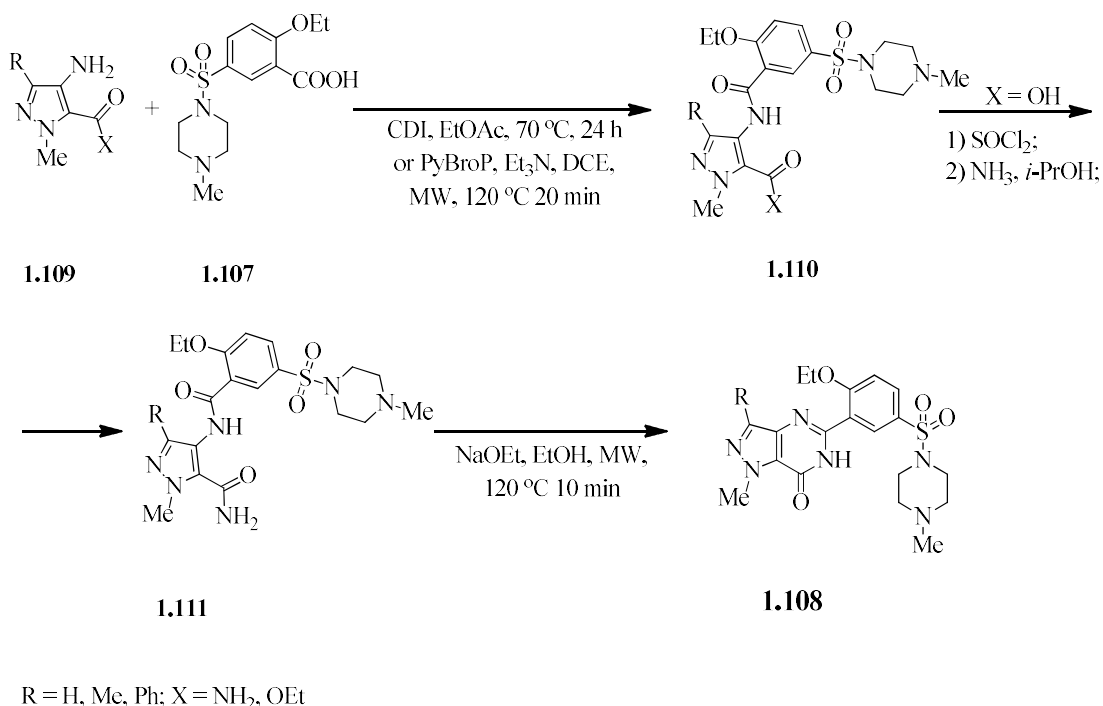


Схема 1.41

Для розширення спектру піразоло[4,3-*d*]піримідинонів **1.108**, в реакцію із 4-амінопіразол-5-карбоксамідами **1.109** також вводились гетероароматичні карбонові кислоти **1.112** [55].

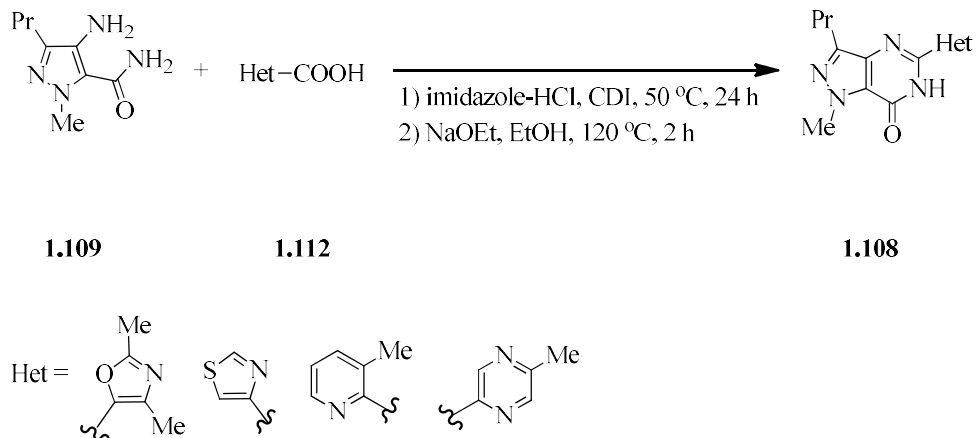
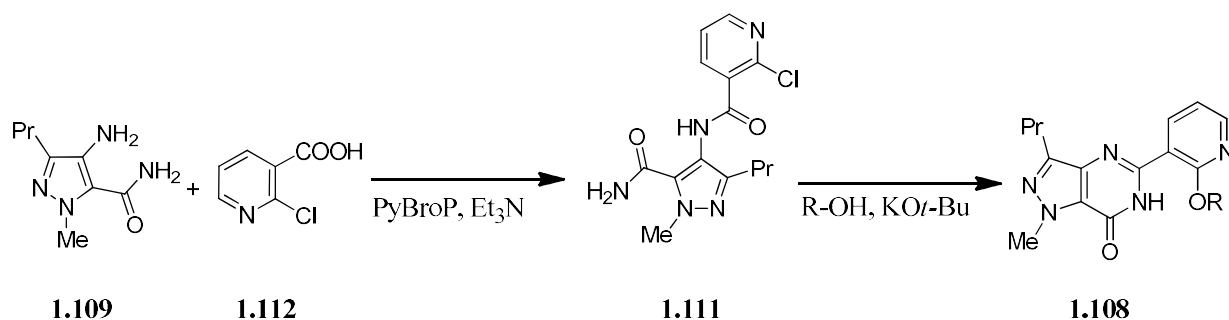


Схема 1.42

Подібний синтетичний підхід автори праці [55] використали для і отримання низки 2-алкоксипіридинільних похідних **1.108**.



R = Me, Et, *i*-Pr

Схема 1.43

Автори робіт [56,57] описали двостадійний синтез функціоналізованих піразоло[4,3-*d*]піримідинонів **1.108**. При цьому перша стадія включає ацилювання 4-амінопіразол-5-карбоксамідів **1.109** заміщеними кислотами **1.113** в присутності 1-Етил-3-(диметиламінопропіл)карбодіімід (EDCI) та гідроксибензтриазолу (HOBT) або їх хлорангідридами із отриманням відповідних амідів **1.111**. На другій стадії реалізується їх внутрішньомолекулярна циклізація до цільових сполук **1.108**, які показали хороші результати протизапальної активності при тестуванні *in vivo* на LPS-індукованій моделі гострого ураження легень та на моделі індукованого ад'ювантом артрити.

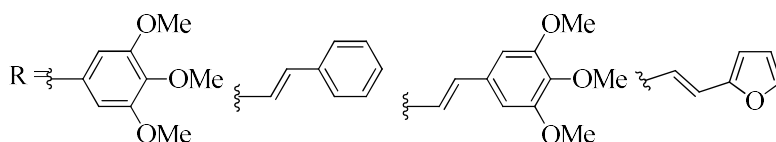
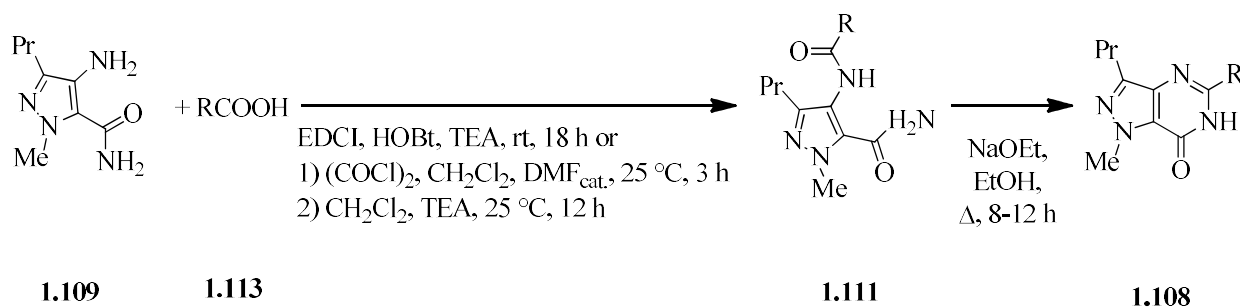


Схема 1.44

Ацилювання 4-амінопіразол-5-карбоксамідів та нітрилів **1.109** ангідридами карбонових кислот з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією в лужних умовах у присутності пероксиду водню дало змогу

отримати відповідні 7*H*-піразоло[4,3-*d*]піримідинони **1.108**, які при послідовній обробці POCl_3 та азиридинами або аміноспиртами дають відповідні похідні піразолопіридинів. Останні, в свою чергу, були трансформовані в похідні імідазо[1,2-*c*]піразоло[3,4-*e*]піримідинів **1.114**. Вони пройшли докличні тестування як антипсихотичні засоби [58].

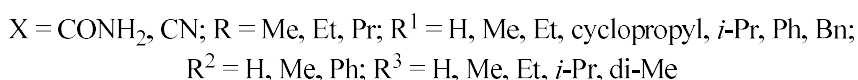
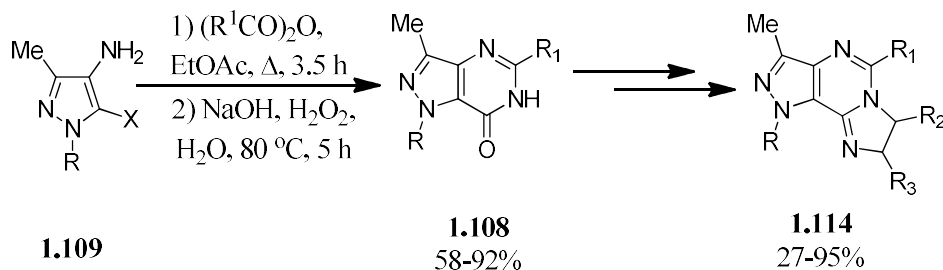


Схема 1.45

Аміноаміди **1.109** під дією CDI в киплячому ацетонітрилі практично з кількісними виходами були перетворені у піразоло[4,3-*d*]піримідини **1.115**, наступним хлоруванням яких та подальшим селективним амінуванням і арилюванням за Сузукі-Міяурою були отримані похідні **1.118**. Останні демонстрували сильне інгібування mTOR-кінази із селективністю як до кіназ PI3а, так і до PI3d [59].

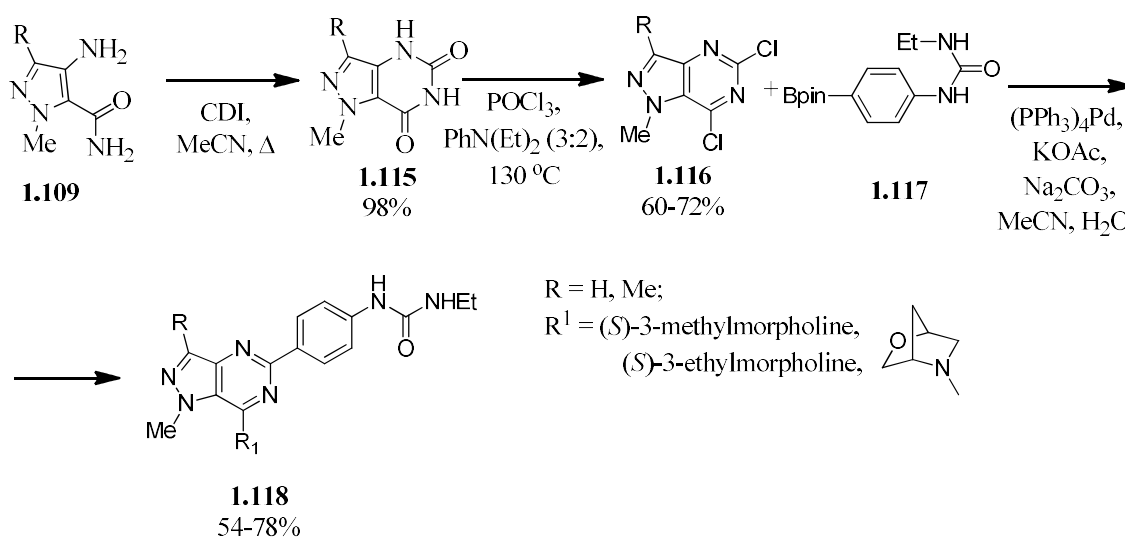


Схема 1.46

кислот **1.122** були використані мурашина кислота або формамід у киплячому ДМФА, або амоній тіоціанат у киплячій АсОН, що дало можливість отримати піразоло[4,5-*d*]піримідин-7-он **1.108**, піразоло[4,5-*d*]піримідин-7-іламін **1.122** та 5-тіоксо-4,6-дигідропіразоло[4,5-*d*]піримідин-7-он **1.123** [62].

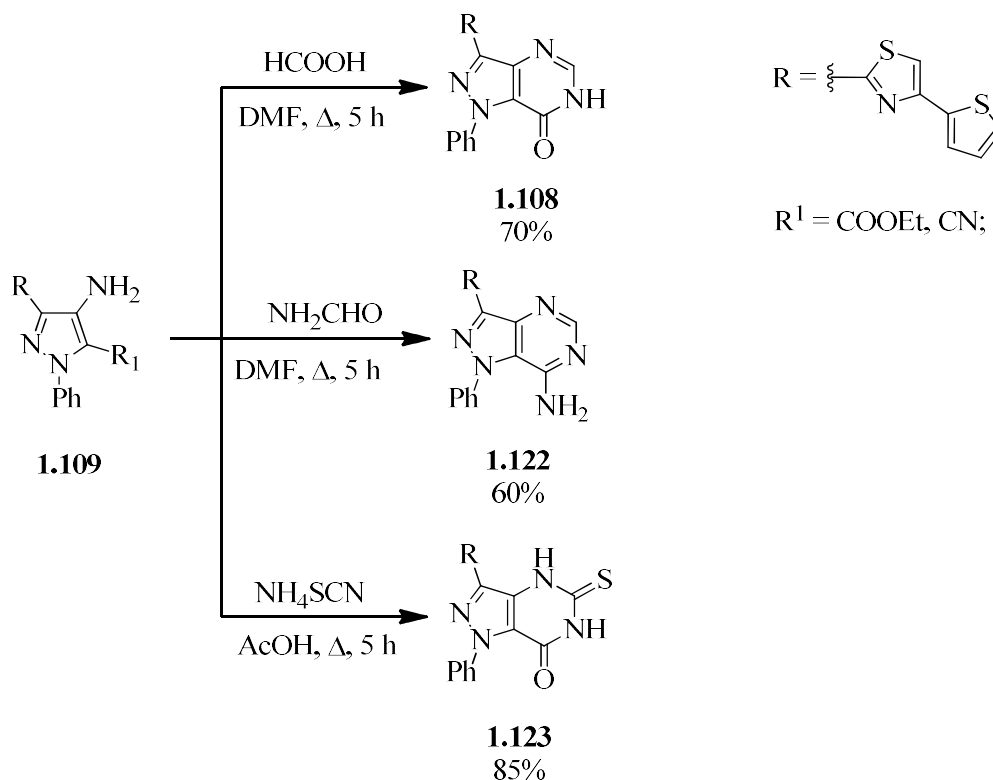
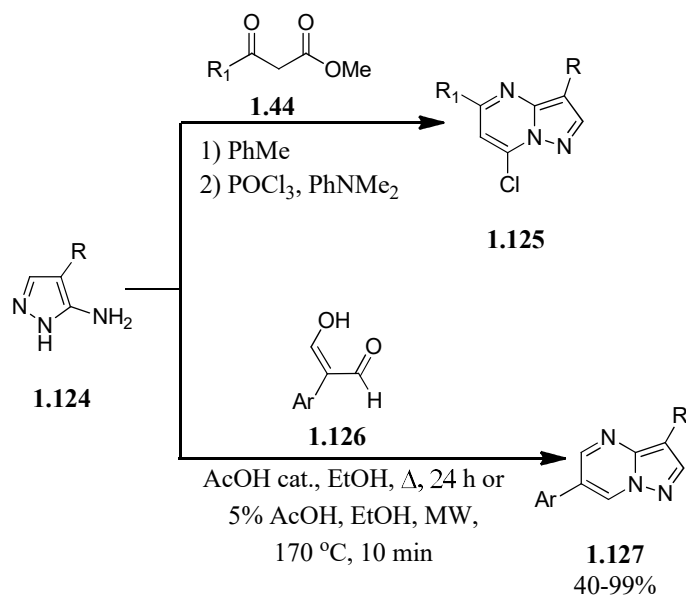


Схема 1.50

1.2.2. Циклізації на основі 4-функціоналізованих похідних 5-амінопіразолів

Конденсація 1-незаміщених 5-аміно-4-алкіл(гетарил)функціоналізованих піразолів **1.124** з β -дикарбонільними сполуками **1.44** з подальшою дією хлоруючи агентів є зручним способом отримання піразоло[1,5-*a*]піримідинів **1.125** [63]. В свою чергу, арил заміщені похідні **1.127** отримували взаємодією сполук **1.124** із 2-арилмалонодіальдегідами **1.126** в киплячому ЕтОН у присутності каталітичних кількостей АсОН або в умовах мікрохвильового опромінення [64].



R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, MeO, MeS, ethynyl, vinyl, propynyl, *c*-Pr, CH₂OH, CH₂CF₃, CH(OH)CF₃, CH₂NMe₂, Bn, CH₂CN, Ph, COMe, CF₃, NO₂, S(CH₂)₂NHAc, S(CH₂)₂OH, pyridyn-2-yl, pyridyn-4-yl;

R¹ = Me, Et, *i*-Pro, CH(Me)OH, COOEt, NHMe, MeO, MeS, *c*-Pr, Cy, 2-ClC₆H₄

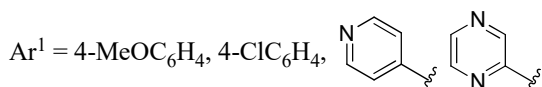
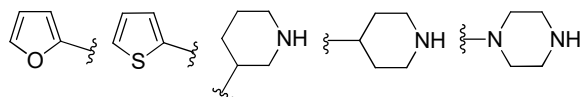


Схема 1.51

Для побудови піразоло[3,4-*d*]піримідинових структур **1.129** перспективною виявилась внутрішньомолекулярна гетероциклізація амідинів **1.128**, отриманих конденсацією відповідних 4-ацетил-5-амінопіразолів **1.70** з диметилформамідом диметилацеталу або диметилацетамідом диметилацеталу [65].

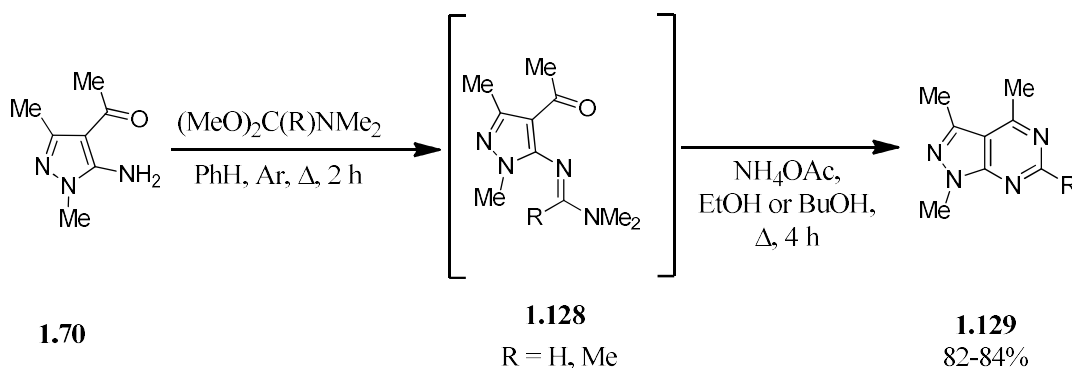
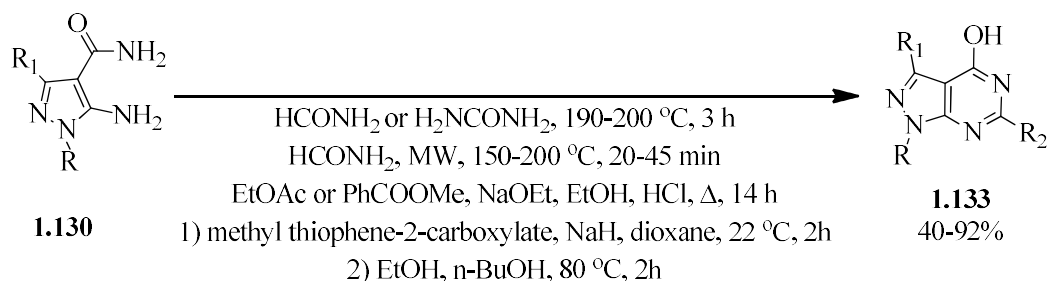
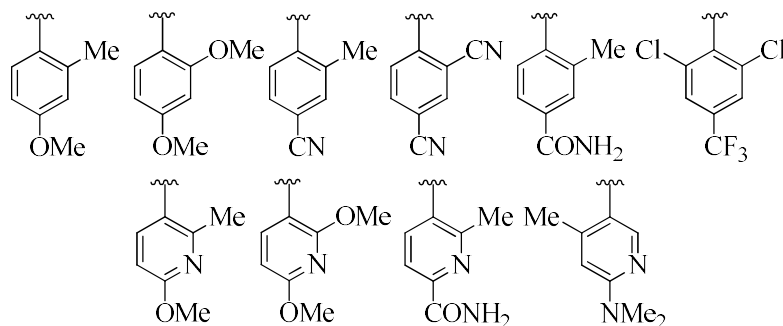


Схема 1.52

У низці робіт [5,64,66–68] описано загальний підхід до функціоналізованих піразоло[3,4-*d*]піримідинів **1.131**, що полягає в конденсації 5-амінопіразол-4-карбоксамідів **1.130** з формамідом, сечовиною, EtOAc, метил бензоатом та метилтіофен-2-карбоксилатом. [69].



R = *i*-Pr, Ph, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 2,4-F₂C₆H₃, 3,5-Me₂C₆H₃,



R¹ = H, Me;

Схема 1.53

Реакція 5-амінопіразол-4-карбоксаміду **1.130** із CDI була вдало використана для отримання піразолоурацилу **1.132** [70].

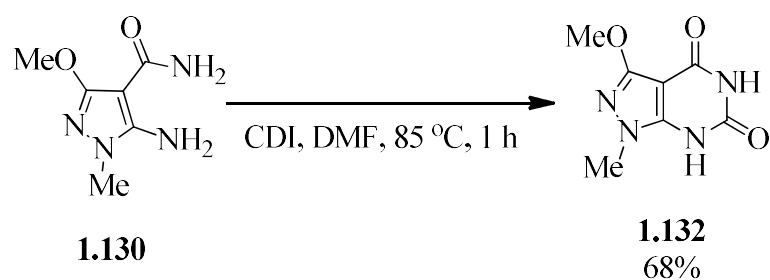


Схема 1.54

В свою чергу, конденсацію 5-амінопіразол-4-карбонітрилів **1.83** з формамідом або малононітрилом **1.51** можна розглядати як зручний шлях синтезу 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідинів **1.133** [34–36,70] та 2-(4-аміноамінопіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-іл)ацетонітрилів **1.134** [35]. Натомість, кип'ятіння амінітрилів **1.83** у присутності ТЕА приводить до утворення 6-гетарилзаміщених 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідинів **1.135** [35]. В контексті синтезованих сполук варто відзначити високу антиексудативну активність *N*-піридазинових похідної **1.133** проти індукованого карагеніном запального процесу[34].

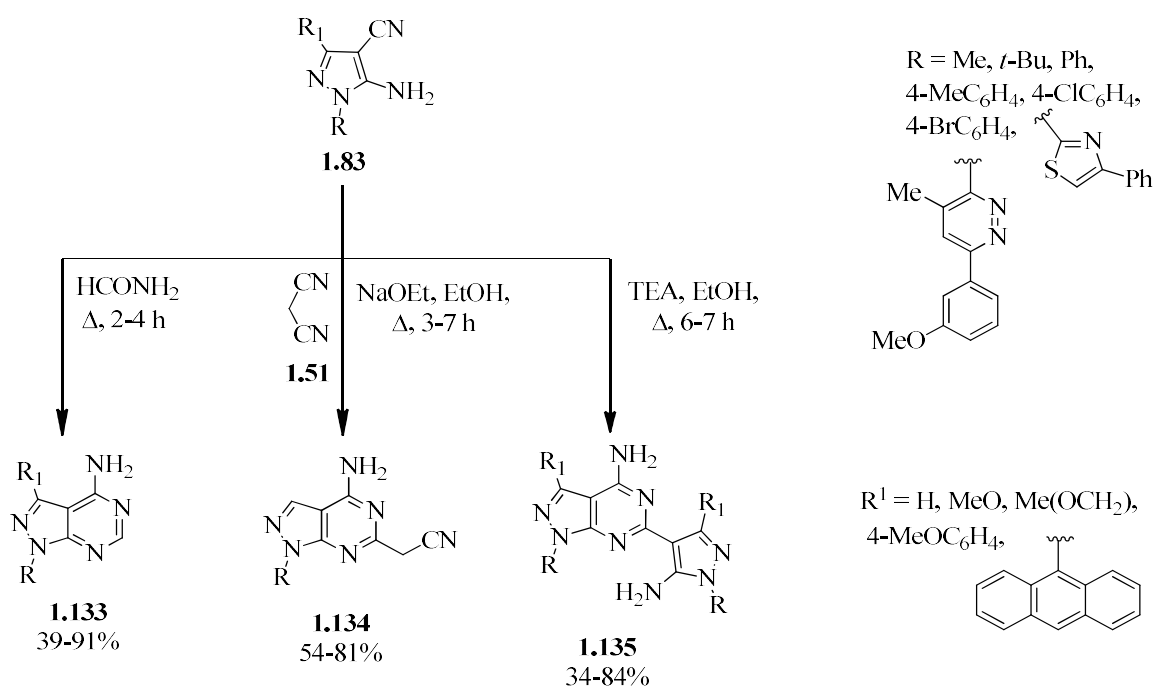


Схема 1.55

Простим методом побудови піразоло[3,4-*d*]піримідин-6(7*H*)-тіонових систем **1.136** є конденсація амінітрилів **1.83** із амоній ацетатом [34], тіосечовиною [35] або фенілізотіоціанатом [36]. В той же час реакція 3-метилтіо-5-амінопіразол-4-карбонітрилу **1.83** з тіосечовиною відбувалась за участю C≡N та MeS груп з утворенням 3,4-діамінопіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-тіону **1.137** [37]. Взаємодія сполук **1.83** із сірковуглецем у спиртовому розчині КОН приводить до піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6(1*H*,3*H*)-дитіонів **1.138** [35,36].

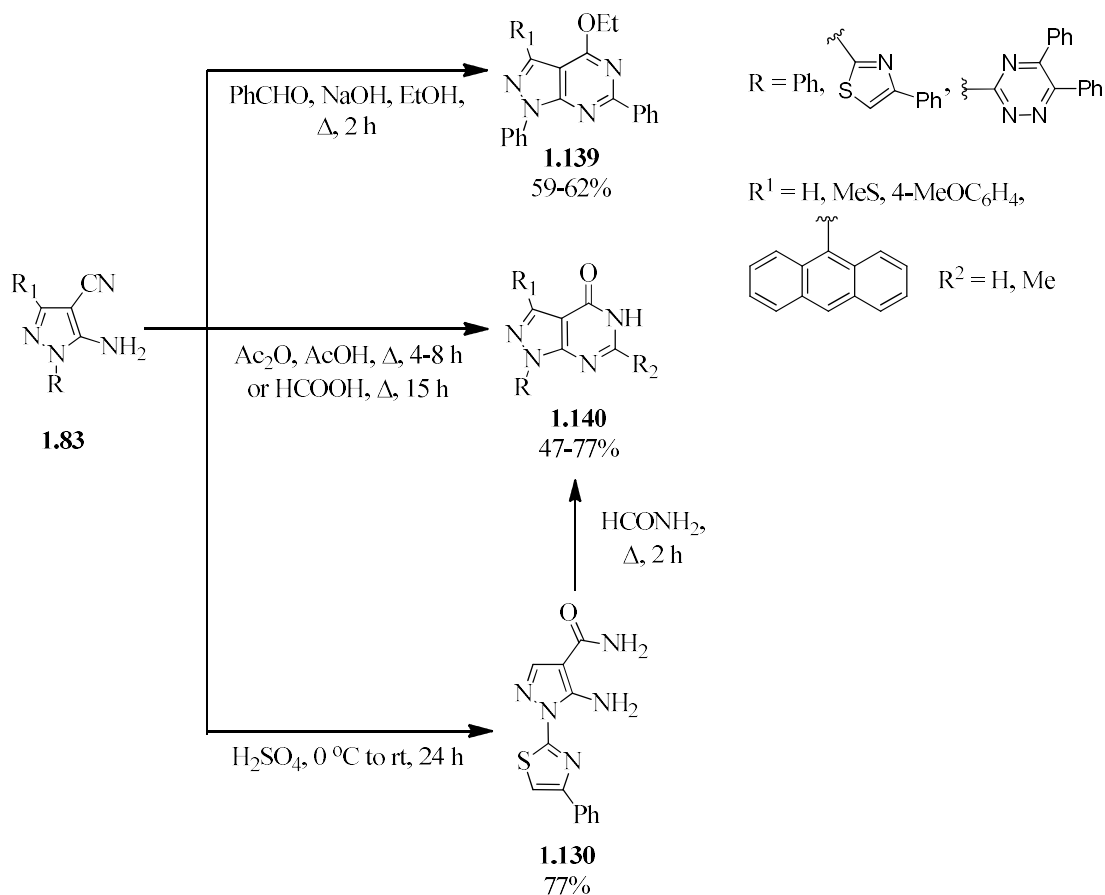


Схема 1.57

Нітрильна група піразолів **1.83** була використаний для синтезу тетразольних похідних **1.141**, циклізація яких під дією бензальдегіду або сірковуглецю приводить до піразолотетразолопіримідинів **1.142** [35].

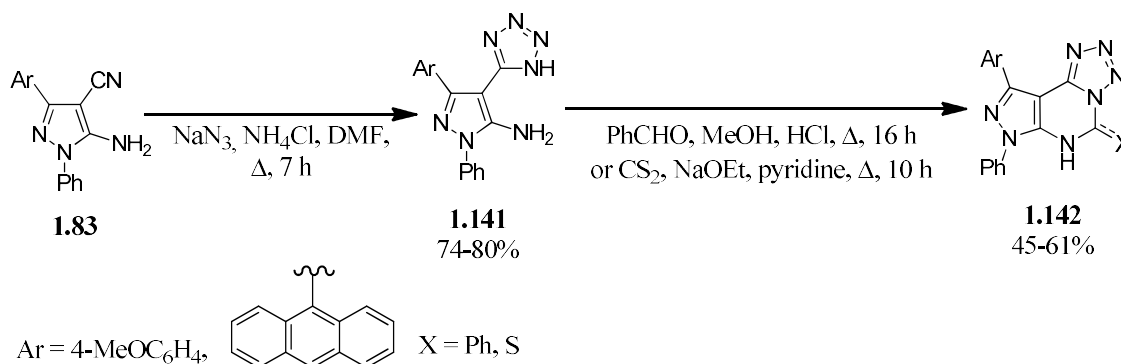


Схема 1.58

Алкенілуванням амініонітрилу **1.83** 2-[бис(метилтіо)метиліден]-малононітрилом **1.143** отримували енамінопохідну піразолу **1.144**, подальша реакція якої із гідразиним у ДМФА супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією за участю $\text{C}\equiv\text{N}$ групи із утворенням піразоло[1,5-*a*:3',4'-*d*]піримідинів **1.145** [37].

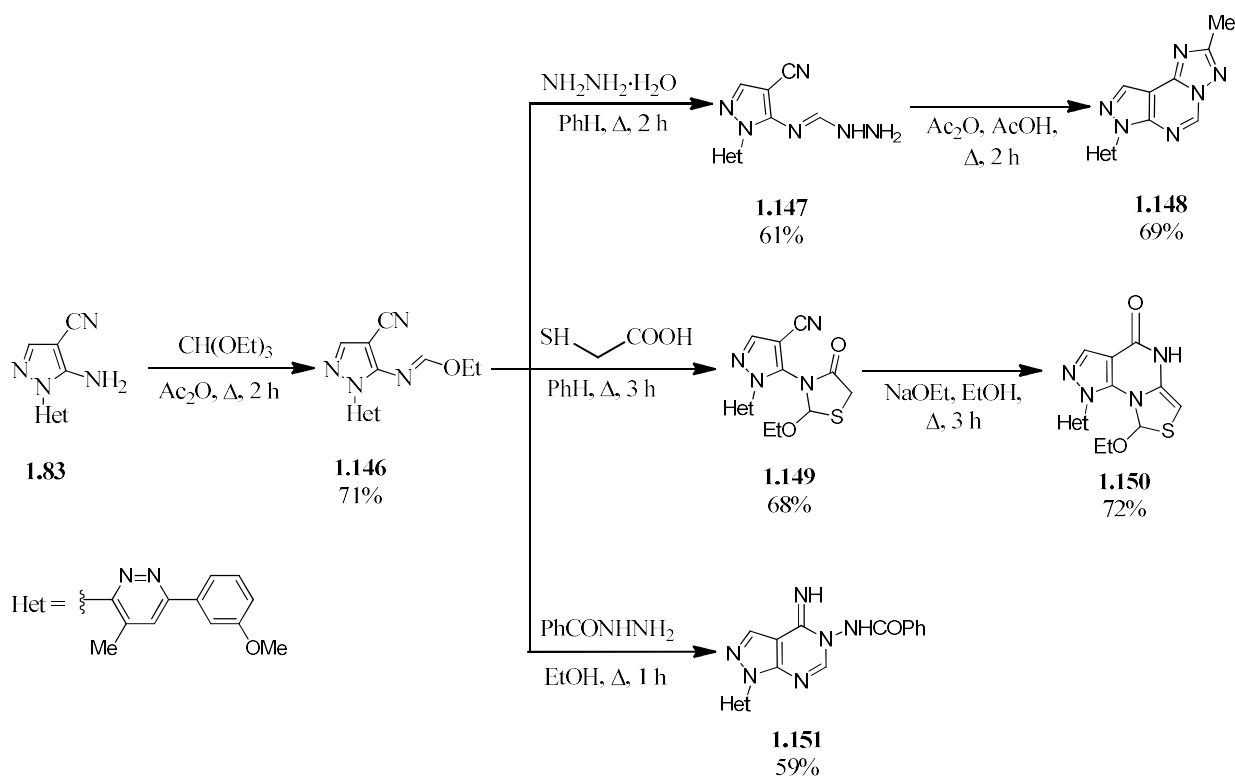


Схема 1.60

Встановлено, що 5-аміно-4-ціано-3-фенілпіразол **1.83** реагує із ариліденмалорохідними **1.87** із утворенням піразоло[1,5-*a*]піримідину **1.152**. Найвірогідніше, що реакція перебігає за схемою приєднання за Міхаелем 1-NH-атома піразолу до α,β -ненасиченої системи з наступною циклізацією, що узгоджується із поведінкою 1-незаміщених 5-амінопіразолів при взаємодії із цинамонітрилами [43].

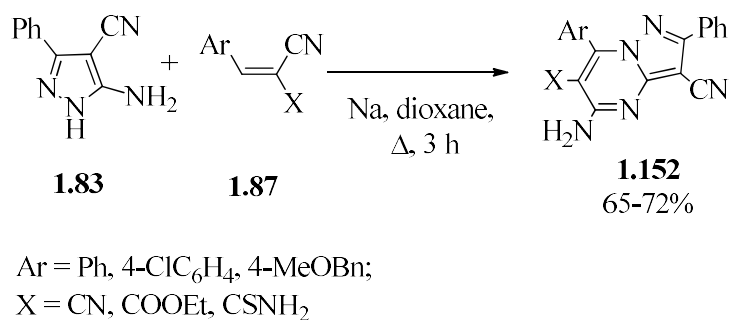
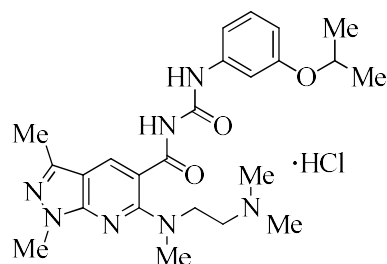


Схема 1.61

1.3. Біоактивність піразолопіридинів та піразолопіримідинів

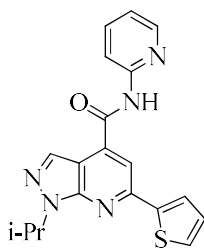
Серед наявного масиву біологічно активних гетероциклів піразолопіридини та піразолопіримідини займають чільне місце. Так, 1,3,5,6-тетразаміщений піразоло[3,4-*b*]піридин **1.153** був ідентифікований як сильний

інгібітор індукованого CCL2 хемотаксису моноцитів/макрофагів людини ($IC_{50} = 80$ нМ) з чудовою пероральною біодоступністю у щурів ($F = 60\%$). Крім цього, вказана сполука зменшувала набряк і руйнування суглобів на двох моделях ревматоїдного артриту у щурів, уповільнювала початок захворювання і приводила до майже повного зникнення симптомів в моделі розсіяного склерозу на мишах [71].



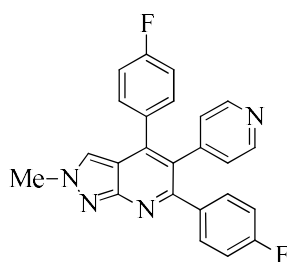
1.153

6-(Тіофен-2-іл)-піразоло[3,4-*b*]піридин **1.154** проявив активність проти неполіомієлітного ентеровірусу EV-A71 ($EC_{50} = 0.5$ μ М) в карциномі Льюїса у легенях [5].

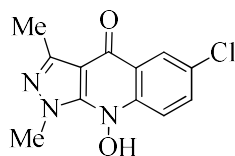


1.154

2*H*-Піразоло[3,4-*b*]піридин UR-13756 **1.155** є потужним та селективним інгібітором мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) р38, відзначається вираженою біодоступністю та фармакокінетичними властивостями і може потенційно використовуватись при лікуванні прискореного старіння при синдромі Вернера [72].

1.155
UR-13756

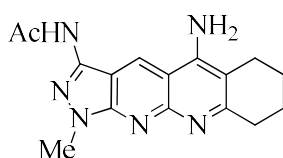
9-Гідроксипіразолохінолін-4-он **1.156** є АТФ-конкурентним інгібітором МАРК *c-Jun-N*-термінальної кінази 1 (JNK1) ($IC_{50} = 1.22 \mu\text{M}$, $Pc\text{-Jun} > 30$) і може бути також застосований для проліферації фібробластів синдрому Вернера [69].



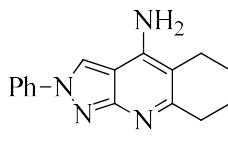
1.156

Клінічні дослідження виявили, що піразолотакрин **1.157** є інгібітором ацетилхолінестерази *Electrophorus electricus* (EeAChE) змішаного типу ($K_i = 155 \text{ nM}$), а також досить селективним до інгібування сироваткової бутирилхолінестерази (e_qBuChE) ($IC_{50} = 6,3 \pm 0,6 \mu\text{M}$). Він показав 45% значення нейрозахисту проти відмирання нейронів, викликаного ротеноном/олігоміцином А [45].

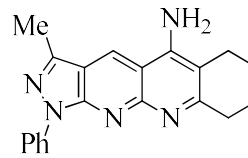
Азагетероциклічні аналоги такрину з піразоло[3,4-*b*]хіноліновим **1.158** та піразоло[3,4-*b*][1,8]нафтиридиновим **1.159** ядрами є ефективними проти ацетилхолінестерази (AChE) ($IC_{50} = 6,0$ та $6,4 \text{ мкМ}$ відповідно) [48].



1.157

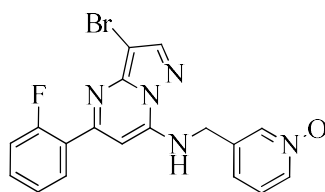


1.158



1.159

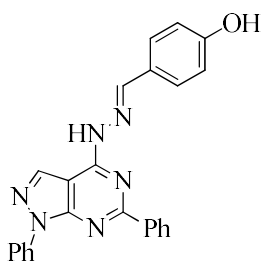
Серед піразоло[1,5-*a*]піримідинів знайдено потужний та селективний інгібітор CDK2. Проведений скринінг *N*-оксиду **1.160** на 50 кіназах не виявив жодної перехресної реактивності з CDK, сполука помірно зв'язується з білками (миші: 90%, щурі: 85%, мавпи: 89%, собаки: 93%, люди: 95%) і відповідно допустима перорально. Окрім цього, сполука **1.160** продемонструвала активність проти 17 ліній ракових клітин ($IC_{50} = 120\text{-}390 \text{ nM}$) і виявилась ефективною на моделі ксенотрансплантату миші A2780 [63].



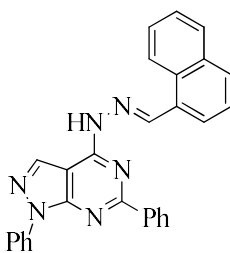
1.160

Похідні 1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину **1.161-1.163** інгібують експресію рецептора епідермального фактора росту тирозинкінази (EGFR-TKI) дикого типу EGFR^{WT} у мікромолярних значеннях ($IC_{50} = 0.19, 0.16, 0.09 \mu\text{M}$ відповідно), які близькі до значень протиракового препарату «Ерлотинібу».

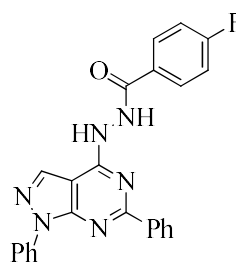
Сполуки **1.164-1.165** проявили сильну інгібуючу активність проти мутантного EGFR^{T790M}. Значення $IC_{50} = 2.72$ та 3.90 нМ відповідно і близькі до результатів препарату «Осімертинібу» При цьому найактивніша сполука **1.165** була вибрана для подальших досліджень його впливу на розвиток клітинного циклу та індукування апоптозу в клітинній лінії НерG2. Вона також є хорошим засобом для зупинки фази G0/G1 та G2/M клітинного циклу [66].



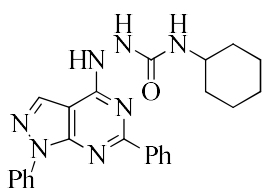
1.161



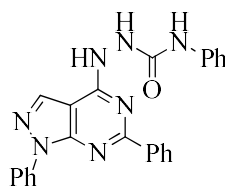
1.162



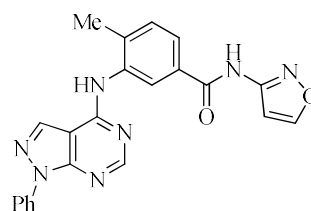
1.163



1.164



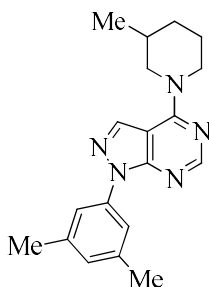
1.165



1.166

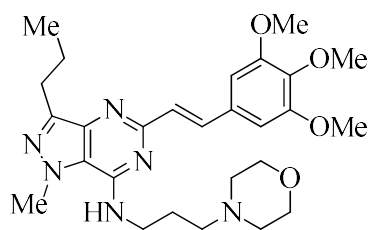
[(Піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-іл)аміно]бензамід **1.166** ідентифіковано як сильний та селективний інгібітор p38α MAP-кінази з чудовою клітинною активністю по відношенню до інгібування TNFα (p38α $IC_{50} = 5 \text{ нМ}$ та hPBMC TNFα $IC_{50} = 6 \text{ нМ}$) [67].

Позитивний алостеричний модулятор mGluR4 розроблено на основі піразоло[3,4-*d*]піримідинового каркасу. Зокрема, сполука **1.167** (VU0080421) відзначається потужним терапевтичним потенціалом [73].



1.167
VU0080421

Піразоло[4,3-*d*]піримідин **1.168** є сильним інгібітором, який знижує продукування таких цитокінів як NO, IL-6 и TNF- α , *in vitro* із значеннями IC₅₀ 2,64, 4,38 и 5,63 мкМ відповідно. Подальші дослідження показали, що вказана сполука інгібує секрецію цитокінів макрофагами за рахунок пригнічення сигнального шляху TLR4/p38 [56].



1.168

* * *

Таким чином, аналіз літературних джерел, які стосуються функціоналізованих 4(5)-амінопіразолів як зручних та доступних будівельних блоків для синтезу піразолоанельованих піридинів та піримідинів, засвідчив їх значну роль в гетероциклічній та медичній хімії. Разом з тим, синтетичний потенціал 5-карбофункціоналізованих 4-амінопіразолів, як ефективних біцентрових молекулярних платформ для конструювання піразоло[4,3-*d*]піридинових систем досі залишається недостатньо вивченим. Тому обґрунтованою видається розробка нових селективних методів їх одержання та синтетичного використання, що і стало предметом наступного розділу дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 2

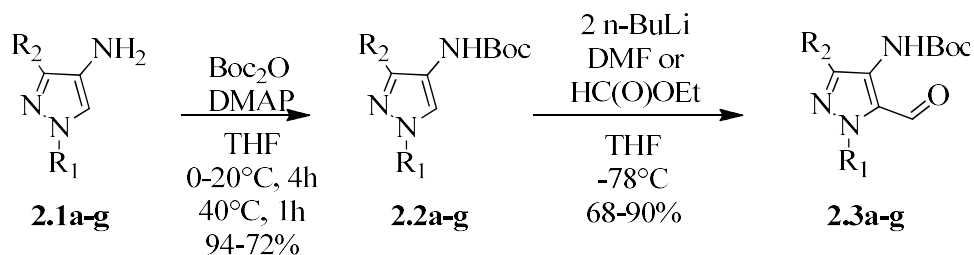
ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ *N*-ВОС-4-АМІНОПІРАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ ІЗ МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ І ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПІРАЗОЛО[4,3-*b*]ПІРИДИНІВ

Виходячи з проаналізованих у попередньому розділі літературних джерел, нами запропонована стратегія синтезу різноманітних типів маловивчених піразоло[4,3-*b*]піридинів, що базується на анелюванні піридинового ядра до 1-заміщеного піразольного циклу. На нашу думку, такий підхід дозволить отримати цільові піразоло[4,3-*b*]піридини із чітко визначеною функцією в 5-му та 6-му положеннях піридинового циклу із найменшою кількістю стадій та без додаткових очисток і розділення ізомерів. Обрані нами на цю роль 4-амінопіразол-5-карбальдегіди виявилися найбільш вдалим і найменш вивченими субстратами для подальшого конструювання цільових структур.

2.1 Синтез вихідних *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів

Нами вдосконалена методика синтезу описаного в патентному джерелі [74] *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіду та розширена не лише на *N*-алкіл-, але і на *N*-арилзаміщені *N*-Вос-4-амінопіразоли. З цією метою ключові сполуки **2.2.a-g** були синтезовані взаємодією 4-амінопіразолів **2.1.a-g** із Vos_2O в розчині THF у присутності DMAP як каталізатора (Схема 2.1). Отримані *N*-Вос-4-амінопіразоли **2.2.a-g** були успішно перетворені в цільові альдегіди **2.3.a-g** при дії 2-х еквівалентів *n*-BuLi при -78°C з подальшим формілюванням такими реагентами, як DMF або етилформіат (у випадку сполук **2.2d,e,g**). Варто зазначити, що етилформіат за кімнатної температури реагує із Vos-NLi -групою в положенні 4, тому препаративно доцільно завершити реакцію за температури нижче -20°C , що мінімізує утворення побічних продуктів. Описаний метод дозволяє отримувати *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіди у макрограмових кількостях до 200г.

Структура синтезованих сполук **2.3a-g** надійно доведена методами ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C , спектроскопії.



2.1-2.3. **a** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$; **b** $\text{R}^1=\text{Et}$, $\text{R}^2=\text{H}$; **c** $\text{R}^1=t\text{-Bu}$, $\text{R}^2=\text{H}$; **d** $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{H}$;
e $\text{R}^1=2\text{-Py}$, $\text{R}^2=\text{H}$; **f** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{OMe}$; **g** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$;

Схема 2.1

Оскільки в літературі описані *орто*-амінокарбальдегіди у вигляді гідрохлоридів, як відносно стійкі за нормальних умов речовини, нами були здійснені спроби зняття Boc- захисту на сполуках типу **2.3** використовуючи водну хлоридну кислоту, розчин хлороводню в діоксані, а також розчин трифлуорооцтової кислоти в хлороформі. Однак, нами були виділені лише продукти поліконденсації та осмолення, що доводить нестійкість отриманих 4-амінопіразол-5-карбальдегідів та спонукало до пошуку і реалізації однореакторних методів перетворення синтезованих *N*-Boc-4-амінопіразол-5-карбальдегідів.

Таблиця 2.1. Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.2b-g**, **2.3b-g**.

Сполука	Вихід,%	Т.пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено,%			Формула	Розраховано,%		
				C	H	N		C	H	N
2.2b	91	68–69	212	56.39	8.20	19.68	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	56.85	8.11	19.89
2.2c	93	72–73	240	60.02	8.71	17.44	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	60.23	8.84	17.56
2.2d	72	93–94	260	64.68	6.72	16.11	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	64.85	6.61	16.20
2.2e	94	88-89	261	60.21	6.33	21.38	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂	59.99	6.20	21.52
2.2f	95	69–70	228	53.10	7.61	18.31	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	52.85	7.54	18.49
2.2g	88	93–94	274	65.68	7.08	15.49	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂	65.91	7.01	15.37
2.3b	87	68–69	240	55.38	7.21	17.49	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	55.22	7.16	17.56
2.3c	90	93-94	268	58.62	8.07	15.59	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₃	58.41	7.92	15.72
2.3d	72	97-98	288	62.45	5.77	14.74	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	62.71	5.96	14.63
2.3e	68	82-83	289	58.51	5.74	19.65	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	58.32	5.59	19.43
2.3f	85	76–77	256	51.05	6.74	16.18	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	51.76	6.71	16.46
2.3g	58	105–106	302	63.58	6.40	13.78	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	63.77	6.36	13.94

Таблиця 2.2. Дані спектрів ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **2.2b-g**, **2.3b-g**.

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (KCCB, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (KCCB, J , Гц)
2.2b	3376 (N–H), 1725 (C=O)	CDCl_3 : 1.41–1.48 (12H, м, CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.08 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 6.40 (1H, ш. с, NH); 7.28 (1H, с, H-5); 7.65 (1H, с, H-3)	CDCl_3 : 14.9; 27.8; 46.7; 79.5; 118.9; 121.1; 129.2; 152.8.
2.2c	3273, (N–H) 1710 (C=O)	CDCl_3 : 1.50 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.56 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.25 (1H, с, NH); 7.33 (1H, с, H-5); 7.80 (1H, с, H-3)	CDCl_3 : 27.9; 29.2; 58.0; 79.7; 116.6; 120.4; 128.9; 152.8
2.2d	3290, (N–H), 1706 (C=O)	$\text{DMSO-}d_6$: 1.52 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.53 (1H, с, NH); 7.24 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.42 (2H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.54 (1H, с, H-5); 7.66 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.21 (1H, с, H-3)	$\text{DMSO-}d_6$: 28.1; 79.0; 116; 117.8; 124.6; 125.7; 129.5; 132.4; 139.8; 152.7.
2.2e	3287 (N–H), 1698 (C=O)	CDCl_3 : 1.50 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.43 (1H, с, NH); 7.12 (1H, т, $J = 5.6$, H Py); 7.70–7.78 (2H, м, H-5, H Py); 7.88 (1H, д, $J = 8.4$, H Py); 8.34 (1H, д, $J = 4.0$, H Py); 8.60 (1H, с, H-3)	CDCl_3 : 28.1; 79.1; 111.2; 114.8; 121.4; 124.8; 133.6; 139.2; 148.2; 150.9; 152.7
2.2f	3285 (N–H), 1714 (C=O)	CDCl_3 : 1.47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.66 (3H, с, NCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 6.08 (1H, ш. с, NH); 7.48 (1H, с, H-5)	CDCl_3 : 28.3; 38.9; 56.3; 80.1; 105.7; 123.1; 153.1; 153.7.
2.2g	3301 (N–H), 1687 (C=O)	CDCl_3 : 1.12 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.89 (3H, с, NCH_3); 7.25–7.40 (4H, м, NH, H-3,4,5 Ph); 7.67 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ph); 7.80 (1H, с, H-5)	CDCl_3 : 27.8; 38.8; 80.0; 117.6; 122.7; 127.3; 128.5; 132.1; 140.8; 152.8
2.3b	3376 (N–H), 1698, 1725, (C=O)	CDCl_3 : 1.47–1.50 (12H, м, CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 8.01 (1H, ш. с, NH); 8.28 (1H, с, H-5); 9.98 (1H, с, CHO)	CDCl_3 : 15.5; 27.7; 45.2; 80.7; 125.0; 128.2; 129.0; 152.0; 179.0

Продовження таблиці 2.2.

2.3c	3373, (N–H); 1696, 1719 (C=O)	CDCl ₃ : 1.57 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 1.72 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 8.00 (1H, c, H-3); 8.70 (1H, c, NH); 10.36 (1H, c, CH=O)	CDCl ₃ : 25.1; 30.6; 61.2; 67.4; 116.5; 126.9; 131.2; 152.1; 180.9
2.3d	3382, (N–H); 1701, 1722 (C=O)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 1.54 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 7.48–7.56 (5H, м, H Ph); 8.33 (1H, c, NH); 8.52 (1H, c, H-3); 9.89 (1H, c, CH=O)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 28.3; 81.5; 125.0; 126.0; 128.9; 129.7; 130.7; 130.8; 138.3; 152.5; 181.7
2.3e	3388, (N–H), 1696, 1728 (C=O)	CDCl ₃ : 1.50 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 7.45 (1H, т, <i>J</i> = 5.6, H Py); 7.90 (1H, д, <i>J</i> = 8.4, H Py); 8.06 (1H, т, <i>J</i> = 6.8, H Py); 8.21 (1H, c, NH); 8.52 (1H, д, <i>J</i> = 4.4, H Pyr); 8.81 (1H, c, H-3); 10.97 (1H, c, CH=O)	CDCl ₃ : 28.3; 81.5; 114.7; 122.0; 126.4; 131.9; 132.0; 138.9; 147.7; 152.6; 152.7; 186.1.
2.3f	3239 (N–H), 1678, 1710 (C=O)	CDCl ₃ : 1.49 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 3.94 (3H, c, NCH ₃); 3.98 (3H, c, OCH ₃); 6.05 (1H, ш. c, NH); 9.90 (1H, c, CHO)	CDCl ₃ : 27.6; 38.7; 56.1; 80.7; 109.5; 131.5; 153.6; 154.2; 180.6
2.3g	3258 (N–H), 1671, 1759 (C=O)	CDCl ₃ : 1.27 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 3.94 (3H, c, NCH ₃); 7.14–7.23 (3H, м, H- 3,4,5 Ph); 7.50 (2H, д, <i>J</i> = 7.6, H-2,6 Ph); 7.67 (1H, ш. c, NH); 9.65 (1H, c, CHO)	CDCl ₃ : 27.6; 39.6; 80.1; 126.4; 127.5; 127.9; 131.1; 133.0; 144.2; 154.1; 179.7.

2.2 Синтез 5,6-алкіл (арил)заміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів

Реакція Фрідлендера та її сучасні модифікації [75–77] є важливим методом отримання хінолінових похідних уже впродовж 130 років [78–80]. Її суть полягає у формуванні піридинового ядра із відповідних *орто*-амінозаміщених арил альдегідів та кетонів під дією лужного або кислого каталізу. [77,81]. Найширше використання вказана реакція знайшла у синтезі хінолінів та їх похідних. Наприклад, *орто*-амінонікотинальдегіди широко використовують для отримання біологічно важливих 1,6- та 1,8- нафтиридинів [82–85]. Крім того, в літературі зустрічаються випадки використання в реакції азолоаміноальдегідів, а саме 5-аміноімідазол-4-карбальдегідів [86], 5-аміноізоксазол-4-карбальдегідів [87], 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбальдегідів [88]. Однак, найбільш вивченими представниками гетериламіноальдегідів залишаються 5-амінопіразол-4-карбальдегіди [17,29,89–92]. Така ситуація зумовлена суттєвою цінністю продуктів циклізації – піразоло[3,4-*b*]піридинів, серед яких виявлені антибактеріальні агенти [93], селективні інгібітори ацетилхолінестерази [48] та хемокінінового рецептора CCR2 [94].

На відміну від стійких за кімнатних умов 5-амінопіразол-4-карбальдегідів, ізомерні до них 4-амінопіразол-5-карбальдегіди не відзначаються достатньою стабільністю і не були виділені в індивідуальному стані. В літературі, на разі, описаний метод використання *in situ*, синтезованого із 4-нітро-5-формілпіразолу під дією відновника 4-аміно-5-формілпіразол, який одразу ж вступає в конденсацію із ацетофеноном, що приводить до відповідних піразоло[4,3-*b*]піридинів [12]. Як і вищезгадані піразоло[3,4-*b*]піридини, ізомерні до них піразоло[4,3-*b*]піридини також характеризуються широким спектром таких біологічних активностей, як антивірусна [95,96], протизапальна [97,98], протипухлинна [99,100] та бактерицидна [101].

Виходячи з цього, перед нами постало завдання пошуку ефективного та препаративно зручного методу синтезу піразоло[4,3-*b*]піридинів. Виходячи із

уже описаних випадків самоконденсації притаманних для деяких аміноальдегідів у процесі реакції Фрідлендера [102], а також вже відомих хімічних властивостей 4-амінопіразол-5-карбальдегідів, видавалось доцільним використати у реакції утворення піридинового циклу стабільні 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегіди. Огляд літературних джерел показав, що *N*-Вос-аміноарил(гетерил)карбальдегіди здатні до циклоконденсації із метиленактивними сполуками в різних умовах: MeONa в розчині MeOH [103], при послідовній обробці реакційної суміші *t*-BuOK і HCl, [104], або CF₃COOH і NaOH [105,106] , або в CF₃COOH як у розчиннику [107]. Виконані нами експерименти показали, що жоден із описаних методів не є достатньо ефективним, або взагалі не приводить до цільових сполук. Тому, для визначення оптимальних умов проведення реакції 4-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів із кетонами, нами проведені дослідження розчинників, каталізаторів та температурних режимів для реакції модельного аміноальдегіду **2.3a** та **2.4a** методом хромато-мас-спектрометрії реакційного середовища. (Схема 2.2). Встановлено, що при використанні EtOH, MeCN або діоксану в присутності 0.1, 0.5, або 1 еквіваленту каталізатора (KOH, EtONa, AcONH₄, H₂SO₄, піролідин) при кімнатній температурі реакція не відбувалася, а при нагріванні до 50 °C починалось осмолення реагентів реакційної суміші, котре помітно прискорювалось з підвищенням температури. Використання CF₃COOH як розчинника і одночасно каталізатора не виявилось успішним, оскільки за нормальних умов не відбувалось жодних перетворень, а при короткочасному кип'ятінні був отриманий продукт ацилювання – *N*-трифлуороацетиламінопіразолкарбальдегід. Натомість, позитивний результат показали експерименти із використанням амоній ацетату або вторинних амінів у киплячій AcOH, (Схема 2.2, табл. 2.3).

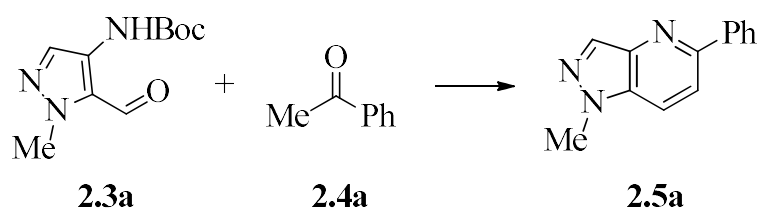


Схема 2.2

Таблиця 2.3. Оптимізація умов циклокондесанції сполуки **2.3a** і **2.4** в киплячій АсОН.

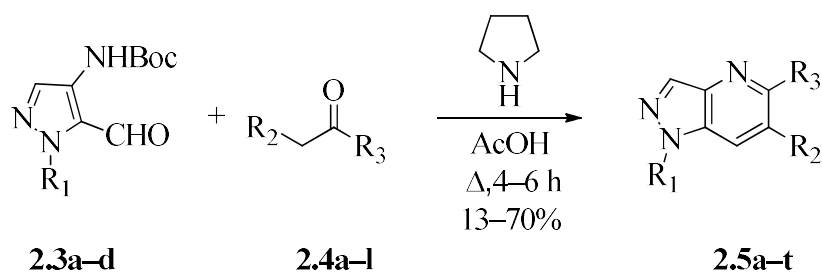
Дослід	Каталізатор (екв.)	Час реакції, год.	Вміст сполуки 2.5a за LCMS, %
1	АсОНН ₄ (0.5)	6	26
2	АсОНН ₄ (1.0)	6	54
3	Піролідин (0.5)	6	62
4	Піролідин (1.0)	2	45
5	Піролідин (1.0)	4	76
6	Піролідин (2.0)	4	74
7	Морфолін (1.0)	4	65

Результати скринінгу засвідчують, що вторинні аміни є достатньо ефективним в ролі каталізатора. При цьому, особливо варто відзначити піролідин, в присутності якого було отримано найкращі виходи при повній конверсії вихідних речовин. На додачу, варто зазначити, що збільшення кількості каталізатора до 2-х еквівалентів не виявляє відчутного впливу на вихід цільового продукту.

Дані дослідження оптимальних умов синтезу піразоло[4,3-*b*]піридину **2.5a**, були застосовані до ряду похідних 4-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів **2.3b-d**, які піддавали взаємодії із арил(гетерил)кетонами **2.4a-f**, діалкілкетонами **2.4g-j** та циклоалкілкетонами **2.4k,l** (Схема 2.3). Отримані результати циклоконденсацій якісно ілюструють закономірності впливу замісника в положенні 1 піразолу та структури реагенту на перебіг процесу. Встановлено що, найбільші виходи спостерігались у випадку взаємодії 1-алкіл- та 2-піридилпіразолів **2.3a,b,d** із кетонами **2.4a-f**. Продукт **2.5e** був виділений з реакційної суміші у вигляді N-ацетилпохідні, а **2.5h** як відповідний ацетат **2.4f**. Порівняння виходу 2-х ізомерних продуктів, похідних метилбромфенілкетонів, **2.5c** (52%) і **2.5d** (36%) демонструє вплив локалізації бром у фенольному ядрі кетону на перебіг процесу утворення піридинової структури. В свою чергу, у випадку 1-фенілзаміщеного піразолу отримані негативні результати із більшістю реагентів, окрім реакції з кетоном **2.4f**, де вдалось виділити

піразолопіридин **2.5i** із виходом 22%. Реакції із діалкіл- та циклоалкілкетонами проходили ще гірше і не перевищували 44% при повній конверсії реагентів. Вірогідно, це пов'язано із більшою схильністю алифатичних кетонів до побічних реакцій полімеризації. Показово, що з найбільш хімічно активним представником обраних для реакції кетонів – ацетоном **2.4i**, продукт конденсації **2.5o** вдалось виділити лише з виходом 29%.

У випадку несиметричного кетону **2.4j**, реакція, очікувано, відбувається неселективно за участі метильної і метиленової груп. Із реакційної суміші методом препаративної хроматографії були виділені з сумарним виходом 43% ізомерні піразолопіридини **2.5m** та **2.5n** у співвідношенні 2.5:1 відповідно.



2.4 a $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Ph}$; **b** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **c** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$;
d $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **e** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; **f** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = 4\text{-Py}$;
g $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Et}$; **h** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = i\text{-Pr}$; **i** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$; **j** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = n\text{-Bu}$;
k $R^2 = R^3 = (\text{CH}_2)_2$; **l** $R^2 = R^3 = (\text{CH}_2)_3$

Схема 2.4

Будова всіх синтезованих піразоло[3,4]піридинів **2.5a-t** однозначно підтверджена методами ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопі та хроматомас-спектрометрії.

Підсумовуючи наведене вище можна стверджувати, що нами розроблений ефективний одnoreакторний метод синтезу низки цільових піразоло[4,3-*b*]піридинів **2.5a-t**, досліджені закономірності перебігу реакції в залежності від розчинника, температури, каталізатора та особливостей будови реагенту і субстрату; запропонований механізм перебігу реакції на базі зафіксованих інтермедіатів. Сукупність отриманих знань, які стосуються реакційних особливостей *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів **2.3** спонукало нас до експериментів із іншими метиленактивними реагентами в контексті розробленої модифікації реакції Фрідлендера.

Таблиця 2.4. Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук 2.5a-t.

Сполука	Вихід,%	Т.пл.,°С	[M+1] ⁺	Знайдено,%			Формула	Розраховано,%		
				С	Н	N		С	Н	N
2.5a	70	155-156	210	74.44	5.24	19.98	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	74.62	5.30	20.08
2.5b	63	157-158	224	75.14	5.72	18.71	C ₁₄ H ₁₃ N ₃	75.31	5.87	18.82
2.5c	48	174-176	288	54.37	3.59	14.47	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃	54.19	3.50	14.58
2.5d	32	170-171	290	54.04	3.59	14.49	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃	54.19	3.50	14.58
2.5e	69	180-182	267	67.44	5.36	20.91	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	67.65	5.30	21.04
2.5f	59	172-173	266	76.79	7.06	15.99	C ₁₇ H ₁₉ N ₃	76.95	7.22	15.84
2.5g	54	178-180	332	58.41	4.74	12.55	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃	58.19	4.88	12.72
2.5h	58	180-182	253	65.12	6.36	17.82	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	65.37	6.45	17.94
2.5i	22	192-194	273	75.16	4.59	20.41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	74.98	4.44	20.58
2.5j	38	174-175	273	74.79	4.38	20.47	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	74.98	4.44	20.58
2.5k	36	115-116	176	68.72	7.33	23.81	C ₁₀ H ₁₃ N ₃	68.54	7.48	23.98
2.5l	44	110-111	176	69.38	7.55	23.84	C ₁₀ H ₁₃ N ₃	68.54	7.48	23.98
2.5m	30	рідина	190	69.65	8.13	22.08	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	69.81	7.99	22.20
2.5n	13	108-109	190	69.63	7.92	22.31	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	69.81	7.99	22.20
2.5o	29	88-89	190	69.64	7.81	22.01	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	69.81	7.99	22.20

2.5p	30	92-93	218	71.99	8.72	19.18	C ₁₃ H ₁₉ N ₃	71.85	8.81	19.34
2.5q	43	108-109	239	70.68	5.97	23.35	C ₁₄ H ₁₄ N ₃	70.57	5.92	23.51
2.5r	19	107-108	160	68.11	5.61	26.57	C ₉ H ₉ N ₃	67.90	5.70	26.40
2.5s	39	88-89	216	72.71	7.79	19.43	C ₁₃ H ₁₇ N ₃	72.52	7.96	19.52
2.5t	53	121-122	223	70.52	4.41	25.07	C ₁₃ H ₁₀ N ₃	70.26	4.54	25.21

Таблиця 2.5. Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **2.5a-t**.

Сполука	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)
2.5a	DMSO- d_6 : 3.94 (3H, с, CH ₃); 7.44–7.51 (3H, м, H Ph); 7.99 (1H, д, $J = 8.5$, H-6); 8.14 (2H, д, $J = 7.0$, H Ph); 8.20 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 8.31 (1H, с, H-3)	DMSO- d_6 : 36.4; 118.8; 119.5; 127.3; 129.1; 129.2; 132.3; 133.6; 139.6; 141.7; 152.5.
2.5b	DMSO- d_6 : 2.36 (3H, с, CH ₃); 4.09 (3H, с, CH ₃); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.97 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 8.03 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.20 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.28 (1H, с, H-3)	DMSO- d_6 : 21.3; 36.4; 118.5; 119.4; 127.2; 129.8; 132.2; 133.5; 136.8; 138.7; 141.7; 152.5.
2.5c	DMSO- d_6 : 4.11 (3H, с, CH ₃); 7.69 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 8.11 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.25 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.32 (1H, с, H-3)	DMSO- d_6 : 36.5; 118.6; 119.7; 122.8; 129.3; 132.2; 132.4; 133.6; 138.7; 141.7; 151.2
2.5d	CDCl ₃ : 4.12 (3H, с, CH ₃); 7.38 (1H, т, $J = 8.0$, H Ar); 7.48–7.60 (3H, м, H-6, H Ar); 7.67 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 8.26 (1H, с, H-3).	CDCl ₃ : 36.5; 118.5; 122.0; 122.4; 128.3; 130.6; 132.0; 132.2; 133.4; 133.5; 141.2; 141.8; 153.9.
2.5e	DMSO- d_6 : 2.08 (3H, с, CH ₃); 4.08 (3H, с, CH ₃); 7.71 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.96 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 8.0 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.17 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 8.26 (1H, с, H-3); 10.13 (1H, с, NH)	DMSO- d_6 : 22.5; 36.3; 118.3; 119.4; 127.6; 129.9; 133.3; 134.1; 140.4; 141.6; 144.1; 152.1; 168.9
2.5f	DMSO- d_6 : 1.72 (9H, с, C(CH ₃) ₃); 2.36 (3H, с, CH ₃); 7.30 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 8.01 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.26 (1H, с, H-3); 8.37 (1H, д, $J = 8.0$, H-7).	DMSO- d_6 : 20.8; 29.3; 60.2; 117.4; 121.2; 126.6; 128.3; 129.2; 129.4; 132.0; 134.4; 136.2; 151.5.
2.5g	DMSO- d_6 : 1.70 (9H, с, C(CH ₃) ₃); 7.64 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 8.05 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.28 (1H, с, H-3); 8.35 (1H, д, $J = 7.8$, H-7)	DMSO- d_6 : 29.7; 60.7; 117.9; 121.8; 122.8; 129.2; 130.6; 132.2; 136.2; 138.6; 143.0; 150.7

2.5h	DMSO- <i>d</i> ₆ : 1.74 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 1.90 (3H, c, CH ₃ COO ⁻); 8.06 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-6); 8.10 (2H, д, <i>J</i> = 5.6, H Py); 8.37 (1H, c, H-3); 8.51 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-7); 8.70 (2H, д, <i>J</i> = 5.6, H Py)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 21.5; 29.7; 60.9; 118.3; 121.4; 121.9; 130.9; 133.0; 143.1; 146.3; 149.2; 150.7; 172.5.
2.5i	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7.38–7.65 (5H, м, H Ph); 7.84 (2H, д, <i>J</i> = 6.4, H Py); 8.14 (1H, c, H-3); 8.23 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-6); 8.46 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H-7); 8.73 (2H, д, <i>J</i> = 6.4, H Py).	DMSO- <i>d</i> ₆ : 107.3; 120.2; 120.9; 121.5; 122.4; 124.0; 127.7; 127.8; 130.4; 137.0; 139.2; 139.5; 150.7.
2.5j	DMSO- <i>d</i> ₆ : 7.36 (1H, т, <i>J</i> = 7.6, H Ph); 7.46–7.53 (3H, м, H Ph, H-6); 8.01–8.05 (2H, м, H Ph); 8.12–8.18 (3H, м, H Py); 8.59 (1H, д, <i>J</i> = 5.4, H Py); 8.71 (1H, c, H-3); 9.08 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H-7).	DMSO- <i>d</i> ₆ : 113.0; 120.4; 121.5; 124.3; 127.4; 128.6; 129.1; 129.3; 129.5; 138.1; 139.0; 139.8; 148.6; 153.5; 154.1.
2.5k	CDCl ₃ : 1.30 (3H, т, <i>J</i> = 8.0, CH ₃); 2.45 (3H, c, CH ₃); 2.88 (2H, к, <i>J</i> = 8.0, CH ₂); 4.02 (3H, c, CH ₃); 7.43 (1H, c, H-7); 8.08 (1H, c, H-3).	CDCl ₃ : 12.8; 19.9; 28.9; 35.7; 117.3; 129.3; 132.2; 132.8; 139.8; 158.1.
2.5l	CDCl ₃ : 1.23 (6H, д, <i>J</i> = 6.8, 2CH ₃); 3.08 (1H, гепт, <i>J</i> = 6.8, CH); 3.94 (3H, c, CH ₃); 7.10 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-6); 7.58 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-7); 8.00 (1H, c, H-3).	CDCl ₃ : 23.2; 35.8; 36.2; 118.9; 119.6; 132.0; 132.7; 140.9; 162.5.
2.5m	DMSO- <i>d</i> ₆ : 0.87–0.91 (3H, м, CH ₃); 1.25–1.31 (2H, м, CH ₂); 1.64–1.69 (2H, м, CH ₂); 2.81–2.86 (2H, м, CH ₂); 4.04 (3H, c, CH ₃); 7.28 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-6); 8.02 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-7); 8.12 (1H, c, H-3).	DMSO- <i>d</i> ₆ : 14.2; 22.3; 32.1; 36.2; 37.6; 118.5; 121.0; 131.8; 132.5; 141.1; 157.7.
2.5n	DMSO- <i>d</i> ₆ : 0.99 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃); 1.62–1.69 (2H, м, CH ₂); 2.55 (3H, c, CH ₃); 2.68 (2H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₂); 4.01 (3H, c, CH ₃); 7.80 (1H, c, H-7); 8.04 (1H, c, H-3)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 14.2; 22.9; 23.0; 35.2; 36.1; 117.2; 132.2; 132.7; 134.0; 140.0; 153.1
2.5o	DMSO- <i>d</i> ₆ : 1.70 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 2.61 (3H, c, CH ₃); 7.30 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-6); 8.10 (1H, c, H-3); 8.37 (1H, д, <i>J</i> = 8.8, H-7)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 23.6; 29.7; 60.7; 121.3; 122.5; 130.2; 130.5; 140.6; 153.0.
2.5p	CDCl ₃ : 1.30 (3H, т, <i>J</i> = 7.6, CH ₃); 1.72 (9H, c, C(CH ₃) ₃); 2.44 (3H, c, CH ₃), 2.88 (2H, к, <i>J</i> = 7.6, CH ₂); 7.73 (1H, c, H-7); 8.08 (1H, c, H-3).	CDCl ₃ : 12.7; 19.8; 28.4; 29.7; 60.1; 120.8; 128.8; 130.5; 131.5; 140.9; 157.1.

2.5q	CDCl ₃ : 1.29 (3H, т, $J = 7.6$, CH ₃); 2.48 (3H, с, CH ₃); 2.89 (2H, κ, $J = 7.6$, CH ₂); 7.31–7.35 (1H, м, H Py); 7.98–8.03 (2H, м, H Py); 8.51 (1H, с, H-7); 8.56 (1H, д, $J = 4.8$, H Py); 8.77 (1H, с, H-3).	CDCl ₃ : 12.5; 19.9; 28.5; 112.9; 121.2; 123.2; 131.2; 131.5; 137.4; 139.7; 141.5; 148.5; 153.8; 159.4
2.5r	CDCl ₃ : 3.00–3.04 (2H, м, CH ₂); 3.28–3.32 (2H, м, CH ₂); 3.91 (3H, с, CH ₃); 7.29 (1H, с, H-7); 7.94 (1H, с, H-3)	CDCl ₃ : 25.3; 33.6; 36.4; 56.5; 112.4; 132.3; 134.8; 138.5; 140.6.
2.5s	CDCl ₃ : 1.73 (9H, с, C(CH ₃) ₃); 2.17–2.22 (2H, м, CH ₂); 3.00–3.08 (4H, м, 2CH ₂); 7.80 (1H, с, H-7); 8.06 (1H, с, H-3)	CDCl ₃ : 24.4; 29.6; 30.8; 33.0; 60.2; 116.0; 130.9; 131.3; 135.4; 141.2; 161.7
2.5t	DMSO- <i>d</i> ₆ : 3.18–3.22 (2H, м, CH ₂); 3.41–3.45 (2H, м, CH ₂); 7.33–7.37 (1H, м, H Py); 8.03 (2H, д, $J = 4.8$, H Py); 8.51 (1H, с, H-7); 8.55 (1H, д, $J = 4.8$, H Py); 8.74 (1H, с, H-3).	DMSO- <i>d</i> ₆ : 25.6; 33.7; 113.3; 117.2; 121.4; 133.0; 137.3; 139.8; 140.5; 142.8; 148.4; 153.8; 161.9.

2.3 Синтез піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів та їх трансформація в піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни

Одним із важливих молекулярних платформ для створення біологічно привабливих речовин є піридо[3,2-*b*]азепінові системи, їх конструювання може реалізуватися шляхом структурної модифікації гідрованого азепінового циклу. Наприклад, сполуки, синтезовані екзофункціоналізацією положення 7 біциклу, здатні виступати як: інгібітори глікогенфосфорилази [110], протеїнкінази RIP1 [111], антагоністи рецепторів брадикордину V_1 [112], модулятори γ -секретази [113] (сполуки типу **I**, рис. 1). В їх ряду чинне місце займає 1-азапауллон типу **II**, який представляє собою анельований індольний каркас до азепінового циклу. Сполуки цього типу можна використовувати для лікування діабету 1-го типу [86,114] та нейродегенеративних захворюваннях [115].

Варто зазначити, що циклофункціоналізація з боку піридинового циклу при наявності азепінового кільця описана досить побіжно і представлена лише декількома прикладами сполуки типу **III**, [116–118], а їх біологічна активність поки що залишається повністю не вивченою (рис. 2.1).

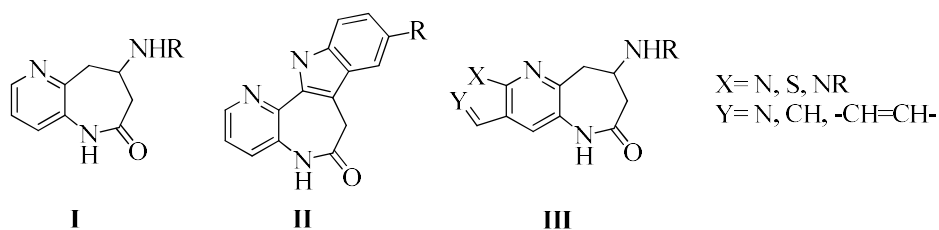
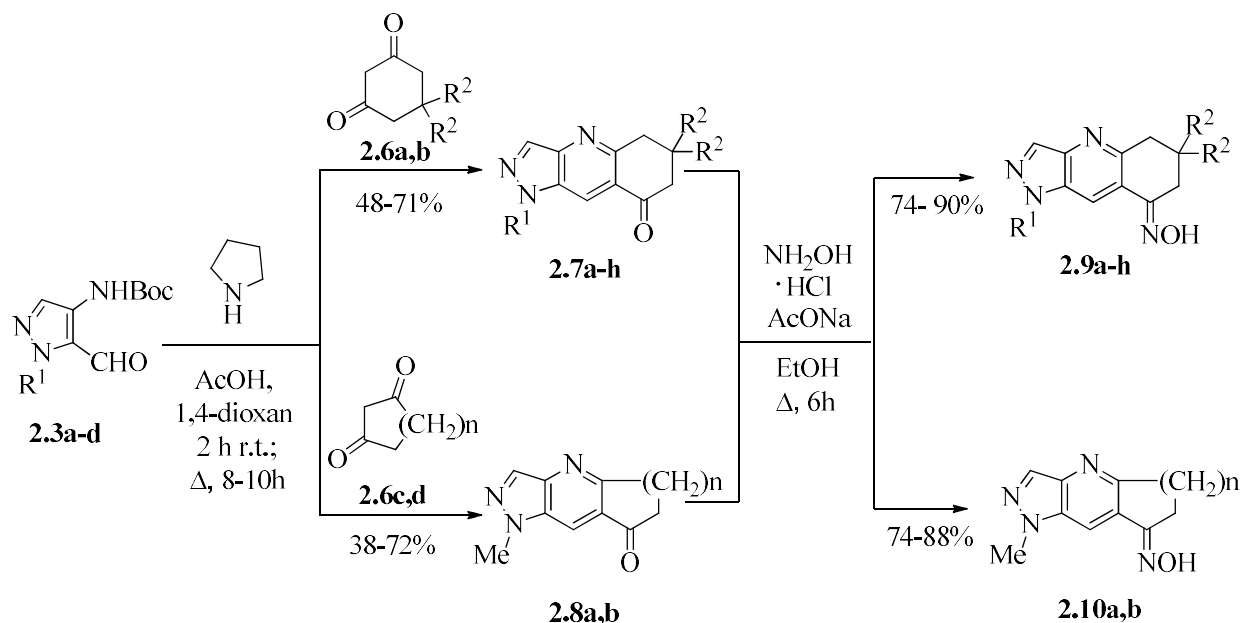


Рис. 2.1. Приклади описаних похідних піридо[3,2-*b*]азепінів.

2.3.1. Синтез піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів

Зважаючи на обмежену кількість описаних літературних даних, досліджень які стосуються азолопіридоазепінових систем, метою нашої роботи стала розробка методу синтезу раніше невідомих піразолопіридоазепінових систем споріднених до сполук типу **III**. Стратегія синтезу базувалася на попередньо вивчених закономірностях перебігу реакції Фрідлендера і полягала у анелюванні до 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів хінолінового скелета, який в подальшому може бути перетворений у піридоазепін. З цією метою на першому етапі, в циклокондесацию із альдегідами **2.3a-d** були введені β -

циклоалкілдікетони **2.6a-d**. Позитивний результат був отриманий за подібними до описаних вище умовах реакції: при кип'ятінні реагентів у суміші AcOH–1,4-діоксан впродовж 8-10 год. в присутності еквімолярної кількості піролідину. Найкращі результати були досягнуті у випадку кетонів **2.6a,b** які успішно реагували із усіма субстратами і приводили до піразолохінолінонів **2.7a-h** із виходами 48-71%. β -Дикетони **2.6c,d** виявились менш хемоселективними реагентами, що підтверджується фактом отримання продуктів циклізації **2.8a,b** тільки із найпростішим піразолокарбальдегідом **2.3a**. Синтезовані піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-они легко вступали в реакцію із гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності ацетату натрію в середовищі етанолу із утворенням оксимів **2.9a-h** та **2.10a,b** із високими виходами (Схема 2.5).



2.3, a $R^1=Me$, b $R^1=Et$, c $R^1=i-Bu$, d $R^1=Ph$;

2.6, a $R^2=H$, b $R^2=Me$;

2.7, 2.9, a $R^1=Me$, $R^2=H$; b $R^1=Et$, $R^2=H$; c $R^1=i-Bu$, $R^2=H$; d $R^1=Ph$, $R^2=H$;

e $R^1=R^2=Me$; f $R^1=Et$, $R^2=Me$; g $R^1=i-Bu$, $R^2=Me$; h $R^1=Ph$, $R^2=Me$;

2.8, 2.10, a $n=1$; b $n=3$;

Схема 2.5

2.3.2. Синтез піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепінів

Основним методом синтезу азепінів, в тому числі й піридо[3,2-*b*]азепінів, є реакція Бекмана. Її суть полягає у перегрупуванні оксимів у відповідні лактами в одностадійній [116,119,120] реакції з кислотними дегідратувачими агентами, або включає в себе послідовне тозилування (мезилування) оксимної групи із подальшим розширенням циклу під дією основ [112,121–123]. З урахуванням наведених вище літературних даних, модельний оксим **2.9a** був випробуваний у реакціях із метансульфохлоридом в розчині CHCl_3 в присутності триетиламіну та із *para*-толуолсульфохлоридом в THF із NaN, які приводять до відповідних *O*-сульфонілоксимів **2.11a,b**. Проте, подальші спроби перетворити їх в піридиназепіни, обробкою NaOAc або іншими основами не були успішними, оскільки приводили лише продуктів осмолення. Досліди із такими кислотними водовіднімаючими реагентами, як сірчана, поліфосфорна кислоти або трифлуорооцтовий ангідрид приводили до вихідних оксимів, або смолоподібних субстанцій. Однак, продукти перегрупування Бекмана **2.12a** відносно легко вдалось отримати у вигляді відповідної трифлатної солі використовуючи еквівалентну кількість трифлуорометансульфонового ангідриду у хлороформі (Схема 2.6). Зважаючи на певну подібність характеру спектри ЯМР ^1H між вихідним оксимом **2.9a** та продуктом перегрупування **2.12a**, однозначним фактом проходження реакції є зміщення області прояву сигналу карбону C 8 у ЯМР ^{13}C із 151.9-154.9 м. ч. у слабше поле 171.9-173.0 м. ч., що можна трактувати як хімічне перетворення оксимної групи в амідну. Виявлений метод розширення циклу був поширений на інші оксими **2.9b-h**, які перегрупувались у відповідні солі піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепінінів **2.12b-h** із виходами 62-89%. Варто відзначити, що всі спроби перетворити їх у несольову форму у водних або безводних умовах зазнали невдачі та приводили до деструкції продукту. Тому важливими умовами існування синтезованих піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепінінів типу **2.12** є безводні умови, сольовий стан та температура +4 °C.

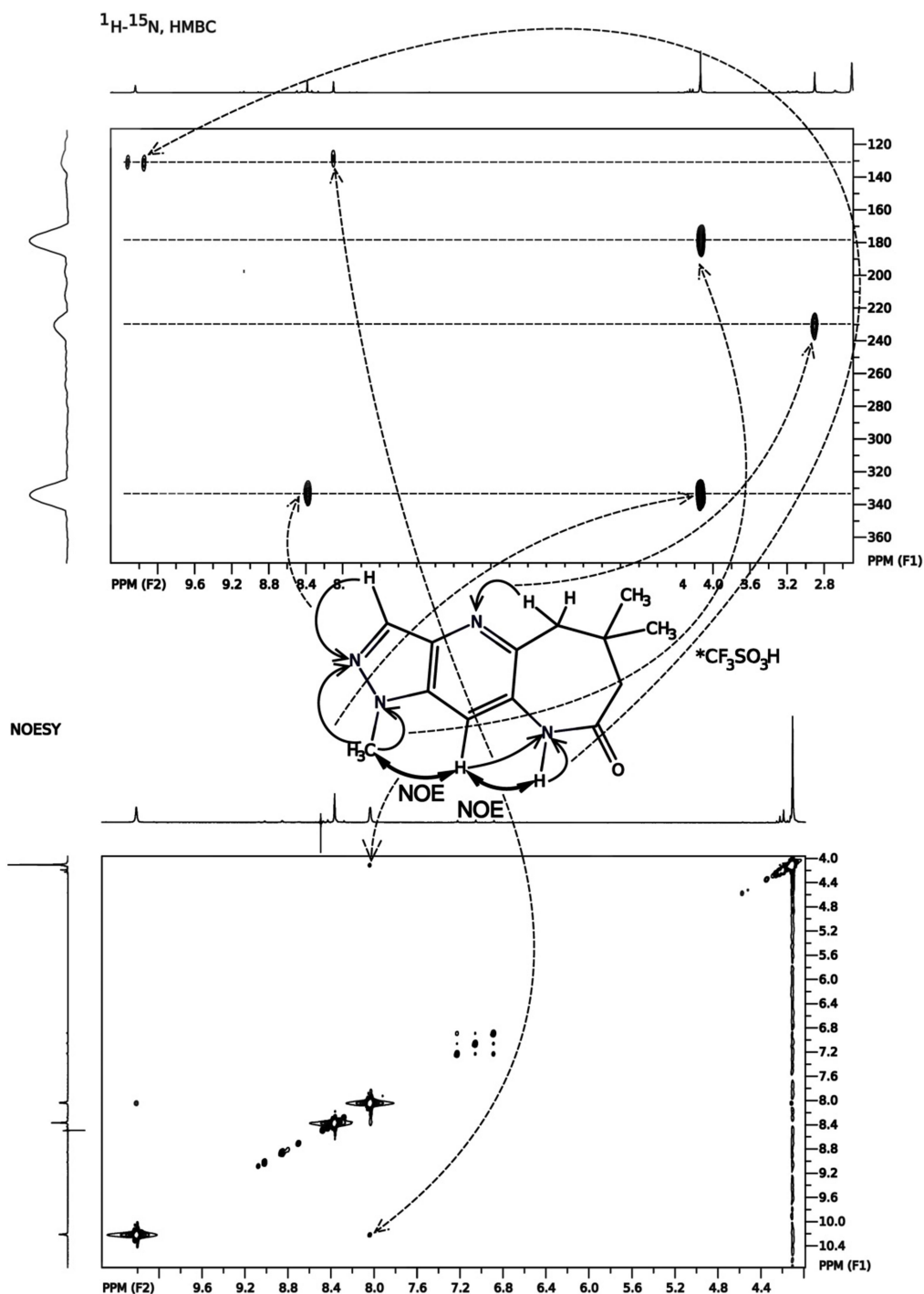


Рисунок 2.2. Основні кореляції в 2D спектрах ^1H - ^{15}N HMBC та NOESY для сполуки 2.12e.

Провівши аналіз спектральних даних, можна відзначити, що в спектрі ^1H - ^{15}N HMBC для протонів метильної групи в положенні 1 спостерігається два крос-піки при 180 та 334 м. ч., котрі, очевидно, відносяться для атомів азоту N-1 і N-2. Сигнал при 128 м. ч. має лише один крос-пик і може бути віднесений тільки до атома азоту N-9. Сигнал при 334 м. ч. проєцюється по шкалі F1 на

сигнал атома нітрогену N-2, у котрого спостерігається ще один крос-пик із протоном при 8.38 м. ч. Як висновок із перелічених вище фактів можна стверджувати що синглет протона 8.10 в обох варіантах структури можна віднести тільки для протона H-10. Саме для цього протона є характерним крос-пик із атомом N-9, що в сукупності підтверджує структурну будову речовини **2.12e**. На додачу можна відзначити, що подвоєний по осі F2 сигнал при 134 м. ч. відповідає взаємодії через один зв'язок, безпосередньо зв'язаний з протоном біля атома нітрогену N-9. В спектрі NOESY сигнал протона H-10 проявляється у вигляді двох протифазних сигналів ЯЕО по відношенню до діагональних піків – з протонами групи Me-N і протоном H-9.

Таким чином, за допомогою перегрупування Бекмана оксимів піразолохінолінонів, ініційованого трифлуорметансульфо ангідридом, був розроблений ефективний метод синтезу нових похідних піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепінів.

Таблиця 2.6. Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.12a-h**.

Сполука	Вихід,%	Т.пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено,%			Формула	Розраховано,%		
				C	H	N		C	H	N
2.12a	89	164-166	217	39.58	3.72	15.15	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₄ S	39.35	3.58	15.29
2.12b	80	167-168	231	41.11	3.95	14.69	C ₁₃ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄ S	41.05	3.98	14.73
2.12c	62	170-171	259	43.98	4.72	12.64	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S	44.11	4.69	12.72
2.12d	70	247- 249	287	47.73	3.49	13.14	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄ S	47.66	3.53	13.08
2.12e	78	148-150	245	42.73	4.18	14.57	C ₁₄ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S	42.64	4.34	14.45
2.12f	84	139-140	259	44.34	4.53	12.58	C ₁₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S	44.11	4.69	12.72
2.12g	65	154-156	287	46.86	5.27	12.77	C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ S	46.78	5.31	12.84
2.12h	68	228-230	307	49.91	4.24	12.33	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ S	50.00	4.20	12.27

Таблиця 2.7. Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **2.12a-h**.

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц).
2.12a	3508 (N–H), 1685 (C=O)	2.16–2.33 (4H, м, CH ₂); 3.10–3.19 (2H, м, CH ₂); 4.13 (3H, с, CH ₃); 8.10 (1H, с, H-9); 8.35 (1H, с, H-3); 10.19 (1H, с, NH); 10.88 (1H, уш. с, N ⁺ H)	26.1; 30.2; 32.8; 36.8; 117.2; 121.1 (к, $^1J_{\text{CF}} = 320.0$); 128.5; 129.4; 134.4; 134.8, 150.1; 173.0	–78.3
2.12b	3504 (N–H), 1688 (C=O)	1.41 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₃); 2.17–2.26 (4H, м, CH ₂); 3.07 (2H, т, $J = 6.4$, CH ₂); 4.53 (2H, к, $J =$ 7.2, CH ₂); 8.05 (1H, с, H-9); 8.36 (1H, с, H-3); 10.09 (1H, с, NH)	15.3; 26.2; 30.7; 32.6; 44.8; 116.3; 121.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 321.0$); 129.2; 130.5; 133.7; 134.3; 150.5; 173.1.	–78.6
2.12c	3486 (N–H), 1688 (C=O)	1.64 (9H, с, (CH ₃) ₃); 2.16–2.20 (2H, м, CH ₂); 3.19 (2H, т, $J = 6.4$, CH ₂); 3.36 (2H, т, $J = 6.2$, CH ₂); 8.54 (1H, с, H-9); 9.26 (1H, с, H-3); 9.68 (1H, с, NH)	18.4; 24.6; 27.7; 28.8; 63.9; 121.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 325.0$); 121.6, 125.9; 126.8; 133.0; 148.3; 153.0; 164.1.	–79.1
2.12d	3491 (N–H), 1684 (C=O)	2.01–2.29 (4H, м, 2CH ₂); 3.00–3.42 (2H, м, CH ₂); 7.45 (1H, т, $J = 7.0$, H Ph); 7.61 (2H, т, $J =$ 7.4, H Ph); 7.76 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 7.87 (1H, с, H-9); 8.54 (1H, с, H-3); 9.84 (1H, с, NH)	19.8, 26.5; 33.0; 117.8; 120.2, 121.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 322.0$); 122.5; 123.3, 127.7; 130.4; 131.7; 134.7; 135.3; 152.3; 173.2.	–78.3.
2.12e	3497 (N–H), 1686 (C=O)	1.10 (6H, с, (CH ₃) ₂); 2.04 (2H, с, CH ₂); 2.86 (2H, с, CH ₂); 4.11 (3H, с, CH ₃); 8.07 (1H, с, H-9); 8.34 (1H, с, H-3); 10.25 (1H, с, NH); 11.05 (1H, уш. с, N ⁺ H)	29.1; 36.7; 44.8; 46.3; 79.5; 114.9; 116.3; 119.8; 121.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 325.0$); 129.9; 132.2; 134.1; 149.3; 171.9	–78.6

2.12f	3492 (N–H), 1682 (C=O)	1.12 (6H, c, (CH ₃) ₂); 1.42 (3H, т, $J = 6.8$, CH ₃); 2.09 (2H, c, CH ₂); 2.93 (2H, c, CH ₂); 4.55 (2H, κ, $J = 6.8$, CH ₂); 8.24 (1H, c, H-9); 8.44 (1H, c, H- 3); 10.06 (1H, c, NH); 11.32 (1H, уш. c, N+H).	5.3; 25.9; 30.2; 44.8; 56.5; 62.5; 116.2; 121.2 (κ, $^1J_{CF} = 325.0$); 129.2; 130.5; 133.9; 134.3; 148.9; 171.9.	-78.7
2.12g	3501 (N–H), 1690 (C=O)	1.09 (6H, c, (CH ₃) ₂); 1.66–1.74 (11H, м, CH ₂ , (CH ₃) ₃); 2.80 (2H, c, CH ₂); 7.98 (1H, c, H-9); 8.26 (1H, c, H-3); 9.83 (1H, c, NH)	29.2; 29.8; 46.1; 46.5; 61.2; 119.9; 121.2 (κ, $^1J_{CF} = 320.0$); 129.7; 131.4; 133.2; 135.8; 144.1; 149.2; 172.0	-77.9
2.12h	3496 (N–H), 1689 (C=O).	1.10 (6H, c, (CH ₃) ₂); 2.03 (2H, c, CH ₂); 2.82 (2H, c, CH ₂); 7.45 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.62 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.75 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 7.81 (1H, c, H-9); 8.56 (1H, c, H-3); 9.87 (1H, c, NH)	25.8; 29.1; 46.8; 62.5; 118.1; 119.8; 121.1; (κ, $^1J_{CF} = 326.0$); 122.5; 125.9; 127.9; 130.3; 132.4; 134.9; 139.2; 150.9; 171.9	-77.9

2.4 Синтез піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів та їх 4,5,6,7-тетрагідропохідних.

Розширення спектру метиленактивних компонент для реакції Фрідлендера 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів видалось вельми перспективним для синтезу їх нових функціональних похідних. Саме тому з метою отримання піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот нами були випробувані 3,3-диметоксипропаноат та β-кетоестери. Вказані кислоти можуть бути використані як субстрати для синтезу їх гідрованих похідних – піразолоніпекотинових (піперидин-3-карбонових) кислот **I** (рис 2.3). Для низки похідних таких кислот притаманний широкий спектр біологічних властивостей. Зокрема, особливо цікавими серед них є інгібітори транспортера γ-аміномасляної кислоти (GABA) підтипу (GAT-1) [125–133]. Окрім цього, результатом поглиблених досліджень по дизайну гібридних похідних ніпекотинових кислот розробка та введення в терапевтичну практику протиепілептичного препарату Тіагабін **II** [134].

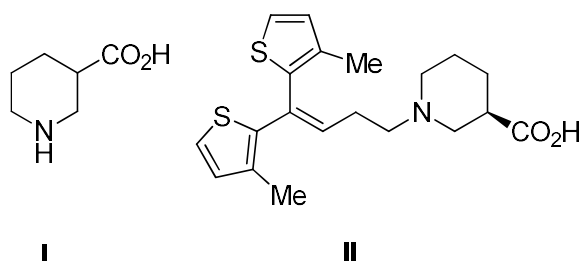


Рисунок 2.3. Ніпекотинова кислота **I** та препарат Тіагабін **II**.

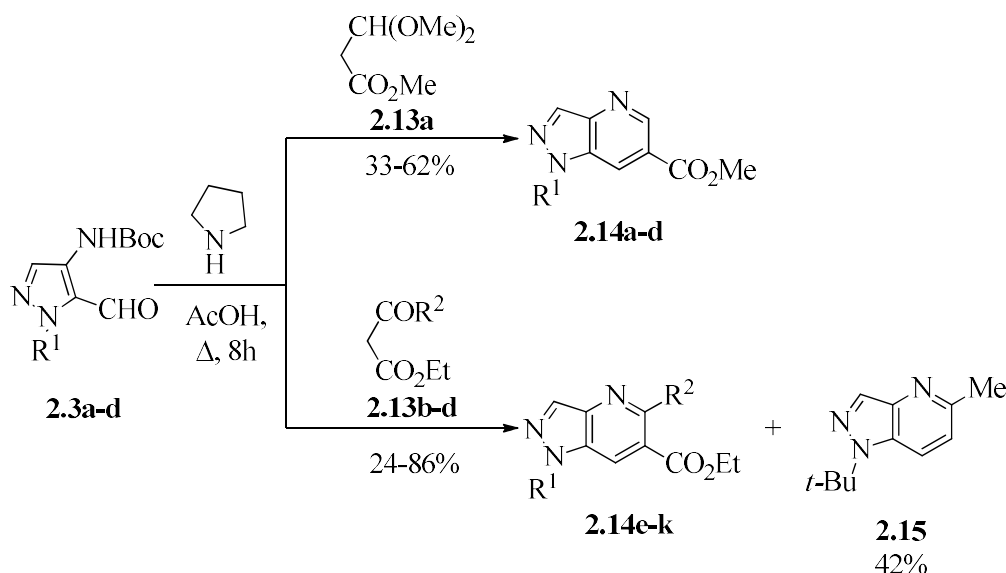
Позитивні біологічні результати, отримані сполуками для кислот типу **I** стимулювали розширення кола досліджень, які стосуються їх конденсованих похідних. Відносно недавно з'явилися роботи присвячені анелюванню піперидинового ядра ароматичними [135–140] та гетероароматичними циклами [136,138,141–143]. Зокрема, були синтезовані сполуки ряду карбоксизаміщених 1,2,3,4-тетрагідрохінолінів, які проявляють інгібуючу дію на мієлоїдну клітинну лейкемію [137]. Іншим вдалим прикладом біологічно активних гетероанельованих похідних є аміді 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридинів,

які можуть бути використані для лікування аутоімунних розладів [142,143]. При цьому варто зазначити, що метод їх синтезу включає 9 стадій і базується на анелюванні піразольного циклу до полізаміщеного піридинового скелету.

Нами запропонований альтернативний препаративно зручний підхід до одержання похідних піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот, який базується на анелюванні піридинового ядра до піразольного циклу. Як базові субстрати були обрані 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегіди **2.3a-d**, які вже успішно зарекомендували себе в ролі вдалої платформи для формування функціоналізованих піразолопіридинових структур.

В процесі дослідження гетероциклізації *N*-Вос-аміноальдегідів **2.3a-d**, із 3,3-диметоксипропаноат **2.13a** та β -кетоестерами **2.13b-d**, встановлено, що в присутності еквімолярної кількості піролідину в киплячій оцтовій кислоті. Вона приводить до відповідних карбоксилатів **2.14a-k**. Хоча зазвичай, β -ацеталі вступають в кротонові конденсації в присутності сильних основ, таких як гідрид натрію, неочікувано для нас, експерименти із 3,3-диметоксипропаноатом **2.13a**, показали хороші результати в наведених вище умовах реакції

Важливо відзначити вплив стеричних факторів на виходи піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів. Показово, що такі об'ємні замісники у положенні 1 піразолу, як *трет*-бутиловий, або фенільний знижує виходи цільових сполук. Окрім цього, на прикладі модельної реакції 1-*N*-*трет*-бутилпіразолу **2.3c** із стерично малоутрудненим ацетооцтовим естером **2.13b** був виділений із виходом 42% продукт **2.15** побічної реакції декарбоксилювання, натомість, цільовий продукт **2.14f** утворився лише з виходом 24%. (Схема 2.7)



- 2.3, 2.14, a** $R^1 = \text{Me}$, **b** $R^1 = \text{Et}$, **c** $R^1 = t\text{-Bu}$, **d** $R^1 = \text{Ph}$;
2.13, b $R^2 = \text{Me}$; **c** $R^2 = \text{CHF}_2$; **d** $R^2 = \text{CF}_3$;
2.14, e $R^1 = R^2 = \text{Me}$; **f** $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Me}$; **g** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CHF}_2$; **h** $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CHF}_2$;
i $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{CHF}_2$; **j** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CF}_3$; **k** $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CF}_3$.

Схема 2.7

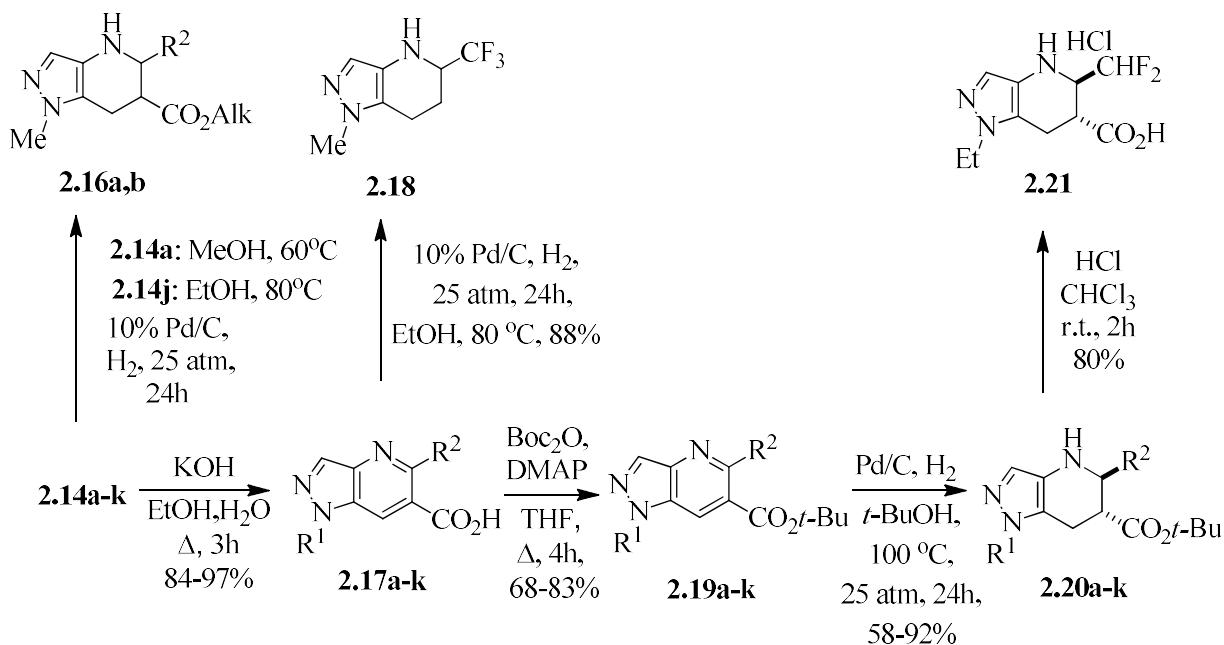
Будова синтезованих піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів **2.14a-k** була строго доведена спектральними та мас-спектральними методами аналізу. Так, в ІЧ спектрах спостерігаються смуги поглинання естерної групи в діапазоні 1706-1713 cm^{-1} , але при цьому відсутні смуги поглинання карбонільної та карбаматної груп. В ЯМР ^1H спектрах фіксуються синглетні сигнали 5-СН протону піридинового циклу в слабкому полі для сполук **2.14a-d** в області 8.98-9.12 м. ч., а для всіх продуктів циклізації **2.14a-k** сигнал 7-СН протону в діапазоні 8.55-8.81 м. ч.

Естери **2.14a-k** піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот були використані як базові субстрати для гідрування піридинового циклу з використанням металокатализаторів для розробки ефективного та відносно простого методу синтезу похідних піразолоніпекотинових кислот.

Зазвичай, для гідрування хінолінів та їх аналогів під тиском, в залежності від місцезнаходження та природи замісників в молекулі використовують 5-10% Pd/C [142], 20% Pd(OH)₂ для ціанопохідних [144] або PtO₂ для амінопохідних. З урахуванням найбільшої доступності саме Pd/C каталізатора, він був обраний для відновлення піридинового ядра у сполуках **2.14a-k**. На модельних

прикладях **2.14a,j**, нами продемонстрована низька ефективність стандартних методів відновлення. Зокрема, їх гідрування в MeOH при 60 °C у випадку сполук **2.14a** або в EtOH при 80 °C для сполуки **2.14j**, впродовж 24 год. під тиском 25 атм. приводить до утворення сумішей речовин, в яких методом LCMS зафіксовано 12% та 15% вмісту відповідних цільових тетрагідропохідних **2.16a,b** (Схема 2.8), які так і не вдалось виділити в індивідуальному стані. Не виключено, що такі низькі виходи пов'язані із побічними конденсаціями алкоксикарбонільної групи відновлених піперидинів. Проблему небажаних реакцій було вирішено заміною метального або етильного замісника в карбоксильній групі на *трет*-бутильний, як менш нуклеофільний, що дозволило збільшити виходи до препаративних. Задля цього, синтезовані на першому етапі алкілкарбоксилати **2.14a-k** були легко перетворені при кип'ятінні в водно-спиртовому розчині KOH у відповідні калієві солі, із яких при підкисленні були отримані карбонові кислоти **2.17a-k**. Спеціально проведений експеримент по каталітичному відновленню карбонової кислоти **2.17j** в умовах аналогічних до експерименту із субстратом **2.14j** показав неможливість використання карбонових кислот, в ролі вихідних речовин для синтезу тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів, оскільки під час гідрування відбувається кількісне декарбоксилювання до продукту **2.18** із виходами 88%.

З урахуванням цього факту, карбонові кислоти **2.17a-k** при дії надлишку Wos_2O в присутності DMAP в розчині THF з високими виходами були перетворені у відповідні *трет*-бутил піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилати **2.19a-k**. Експерименти по їх каталітичному гідруванню привели до цільових тетрагідропохідних **2.20a-k** із збереженням карбоксильної функції та перпаративними виходами 52-92%.



2.16, a $R^2 = \text{H}$, Alk = Me; b $R^2 = \text{CF}_3$, Et;
2.17, **2.19**, **2.20**, a $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; b $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$; c $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{H}$; d $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$;
 e $R^1 = R^2 = \text{Me}$; f $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Me}$; g $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CHF}_2$; h $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CHF}_2$;
 i $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{CHF}_2$; j $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CF}_3$; k $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CF}_3$;

Схема 2.8

Фізико-хімічні дослідження синтезованих сполук **2.20a-k**, а саме аналіз їх ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F та хроматомас-спектрів однозначно підтверджують наявність тетрагідропіридинового циклу, хоча не пояснює стереохімію замісників R^2 та $\text{CO}_2\text{-But}$ у атомів 5-С і 6-С. Відповідь на це питання було отримане методом РСА на прикладі спеціально синтезованого м'яким кислотним гідролізом естеру **2.20h** гідрохлориду амінокислоти **2.21** (рис. 2.4). Встановлено, що дифлуорметильна та *трет*-бутилкарбоксилатна групи знаходяться в аксіально-екваторіальному положенні, що можна вважати характерним і для конфігурацій всієї серії **2.20e-k**.

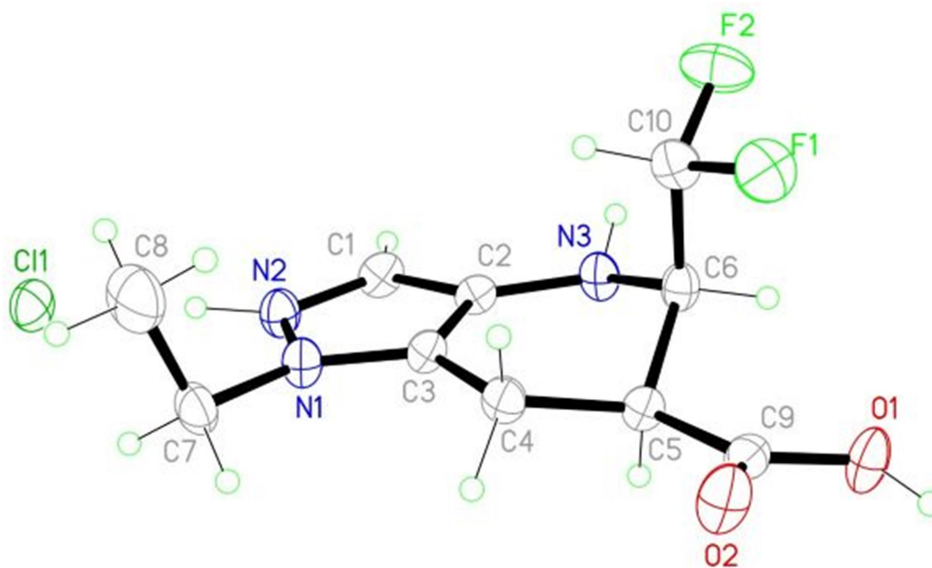


Рисунок 2.4. Загальний вигляд молекули **2.21** (атоми представлені еліпсоїдами теплових коливань з вірогідністю 50%) та її основні геометричні параметри: N1N2 1.346(3), N1C3 1.350(3), N2C1 1.335(3), C1C2 1.388(3), C2C3 1.393(3)Å; N2N1C3 108.6(2), C1N2N1 109.5(2), N2C1C2 108.0(2), C1C2C3 106.2(2), N1C3C2 107.7(2), C3C2N3 122.6(2), C2N3C6 114.5(2)°

У сполучі **2.21** піразольний цикл планарний, середньоквадратичне відхилення атомів із площини 0.004Å. Шестиланковий цикл має твіст-конформацію з атомами N3C2C3C4, які лежать в площині (середньоквадратичне відхилення атомів із площини 0.0067Å), а атоми C5 і C6 виходять із цієї площини в протилежні сторони на 0.506 і -0.232Å. Розподілення довжини зв'язків та валентних кутів у молекулі піразолу звичайне. Зв'язки N3C2 і N3C6 нееквівалентні (1.403(3) і 1.458(3)Å). Перше значення зменшене в порівнянні із стандартною довжиною одинарного зв'язку N-C (1.45-1.47Å). Це пояснюється спряженням НЕП атома N-3 із π -електронною системою піразольного циклу. Одночасно із цим, другий зв'язок, аналогічно із N1C7 1.465(3) знаходяться в типовому діапазоні для одинарних зв'язків карбон-нітроген.

Молекули в кристалі з'єднуються за допомогою водневих зв'язків O1-N1O \cdots C11, N2-H2n \cdots C11 і N3 H3n \cdots O2 (табл.2.8).

Таблиця 2.8. Параметри водневих зв'язків в кристалі сполуки **2.21**.

Н-зв'язки	D-H (Å)	D...A(Å)	DHA(°)	Операція симетрії
N2-H2N...CL1	1.03(4)	3.017(2)	175(3)	
O1-H1O...CL1	0.89(3)	3.004(2)	160(3)	$x+1, y, z+1$
N3-H3N...O2	0.91(3)	3.032(3)	148(2)	$x-1, y, z$

Отримані результати показують, що 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегіди є ефективними біфункціональними реагентами в циклоконденсаціях з 3,3-диметоксипропаноатом або з β -кетоестерами, які приводять до відповідних піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів.

Таблиця 2.9. Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.20a-k**.

Сполука	Вихід,%	Т.пл.,°C	[M+1] ⁺	Знайдено,%			Формула	Розраховано,%		
				C	H	N		C	H	N
2.20a	88	112-113	238	60.95	8.00	17.56	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	60.74	8.07	17.71
2.20b	86	89-90	252	62.31	8.36	16.56	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	62.13	8.42	16.72
2.20c	89	125-126	280	64.68	9.09	14.88	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O ₂	64.49	9.02	15.04
2.20d	71	148-150	300	68.39	7.12	13.88	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂	68.20	7.07	14.04
2.20e	80	72-73	252	62.29	8.48	16.61	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	62.13	8.42	16.72
2.20f	76	81-82	294	66.22	7.96	14.35	C ₁₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	66.41	8.01	14.52
2.20g	73	96-97	288	54.17	6.73	14.76	C ₁₃ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₂	54.35	6.67	14.63
2.20h	92	118-119	302	55.97	6.87	14.09	C ₁₄ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂	55.80	7.02	13.94
2.20i	52	107-108	330	55.67	6.97	13.79	C ₁₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂	55.80	7.02	13.94
2.20j	70	147-148	306	51.02	5.89	13.80	C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₃ O ₂	51.14	5.94	13.76
2.20k	90	129-130	320	52.83	6.35	13.02	C ₁₄ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂	52.66	6.31	13.16

Таблиця 2.10. Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **2.20а-к**.

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц)
2.20а	1722 (C=O), 3385 (N-H).	1.41 (9H, с, 3CH ₃); 2.55-2.96 (4H, м, 2CH ₂); 3.20-3.38 (2H, м, NH, CH); 3.61 (3H, с, CH ₃); 6.84 (1H, с, H-3)	22.5; 28.2; 31.9; 36.1; 45.7; 80.5; 125.2; 126.7; 128.6; 172.9	—
2.20б	1724 (C=O), 3381 (N-H)	1.24 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH ₃); 1.41 (9H, с, 3CH ₃); 2.59-2.87 (5H, м, NH, 2CH ₂); 3.23 (1H, м, CH); 3.92 (2H, к, $^3J = 6.8$, CH ₂); 6.85 (1H, с, H-3)	15.3; 22.0; 27.7; 31.2; 43.2; 45.3; 80.1; 123.9; 126.4; 128.2; 172.6	—
2.20с	1720 (C=O), 3388 (N-H)	1.38 (9H, с, 3CH ₃); 1.47 (9H, с, 3CH ₃); 2.63 (1H, д, $J = 7.5$, CH); 2.90-3.01 (4H, м, 2CH ₂); 3.16-3.19 (1H, м, CH); 6.81 (1H, с, H-3).	25.2; 28.1; 29.8; 38.6; 43.9; 60.6; 81.6; 120.6; 124.8; 128.5; 170.4.	—
2.20д	1719 (C=O), 3385 (N-H)	1.39 (9H, с, 3CH ₃); 2.88-3.08 (4H, м, 2CH ₂); 3.33-3.38 (1H, м, CH); 4.54 (1H, уш.с, NH); 7.21 (1H, с, H-3); 7.32 (1H, т, $^3J = 7.2$, H Ph); 7.44-7.56 (4H, м, H Ph).	24.9; 27.9; 45.1; 57.0; 80.6; 121.6; 123.6; 126.3; 129.5; 130.0; 131.0; 140.3; 172.7	—
2.20е	1721 (C=O), 3388 (NH)	0.92 (3H, д, $^3J = 6.0$ CH ₃) 1.42 (9H, с, 3CH ₃); 2.65-2.78 (4H, м, 2CH ₂); 3.42 (1H, уш.с, NH); 3.51-3.62 (4H, м, CH, CH ₃); 6.83 (1H, с, H-3).	15.9; 19.1; 28.2; 36.1; 43.5; 48.8; 80.5; 124.4; 127.1; 132.7; 172.4.	—
2.20ф	1724 (C=O), 3391 (NH)	0.95 (3H, д, $^3J=6.0$, CH ₃) 1.41 (9H, с, 3CH ₃); 1.50 (9H, с, 3CH ₃); 2.68 (1H, уш.с., NH); 2.80-3.01 (3H, м, CH, CH ₃); 3.48-3.55 (1H, м, CH); 6.84 (1H, с, H-3).	15.6; 22.4; 27.7; 29.5; 43.4; 48.0; 58.7; 80.00; 122.4; 125.8; 127.8; 171.8.	—

Таблица 2.10. (продовження).

2.20g	3393 (NH), 1718 (C=O)	1.42 (9H, с, 3CH ₃); 2.72-2.91 (3H, м, NH, CH ₂); 3.62 (3H, с, CH ₃); 3.67-3.73 (1H, м, CH); 4.90-4.94 (1H, м, CH); 5.88 (1H, д. д., ² J _{HF} = 60.0, ³ J _{HF} = 6.4, CHF ₂); 6.88 (1H, с, H-3)	19.4; 27.6; 35.7; 40.5; 55.1 (д. д., ² J _{CF} = 21.6, ² J _{CF} = 20.1) 80.6; 115.5 (т, ¹ J _{CF} = 252.5); 124.4; 126.0; 126.1; 170.2.	-123.05 (д. д. д., ² J _{FH} = 282.0, ³ J _{FH} = 51.7, ⁴ J _{FH} = 14.1, CHF ₂)
2.20h	1722 (C=O), 3384 (NH)	1.26 (3H, т, ³ J = 6.8, CH ₂ CH ₃) 1.41 (9H, с, 3CH ₃); 2.73-2.94 (3H, м, NH, CH ₂); 3.66-3.75 (1H, м, CH); 3.91 (2H, к, ³ J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 4.90-4.94 (1H, м, CH); 5.90 (1H, д. д., ² J _{HF} = 56.0, ³ J _{HF} = 6.4, CHF ₂); 6.90 (1H, с, H-3).	15.6; 19.4; 28.0; 40.3; 43.7; 55.6 (д. д., ¹ J _{CF} = 21.0, ² J _{CF} = 20.4); 81.0; 116.0 (т, ¹ J _{CF} = 241.5); 123.9; 126.4; 126.6; 170.6.	-123.12 (д. д. д., ² J _{FH} = 286.8, ³ J _{FH} = 56.4, ⁴ J _{FH} = 14.1, CHF ₂)
2.20i	1725 (C=O), 3390 (NH)	1.46-1.52 (18H, м, 6CH ₃); 2.79-2.87 (2H, м, CH ₂); 3.64-3.70 (1H, м, CH); 4.88-4.93 (1H, м, CH); 5.86 (1H, д. д., ² J _{HF} = 58.0, ² J _{HF} = 6.2, CHF ₂); 7.06 (1H, с, H-3).	22.6; 27.3; 29.5; 42.0; 49.2; 60.6 (д. д., ¹ J _{CF} = 21.1, ² J _{CF} = 20.2); 72.1; 115.6 (т, ¹ J _{CF} = 241.5); 122.4; 124.3; 131.1; 173.1.	-122.94 (д. д. д., ² J _{FH} = 284.2, ³ J _{FH} = 56.8, ⁴ J _{FH} = 13.8, CHF ₂)
2.20j	1727 (C=O), 3386 (NH)	1.44 (9H, с, 3CH ₃); 2.59-2.67 (1H, м, NH); 2.89-2.99 (2H, м, CH ₂); 3.63 (3H, с, CH ₃); 4.17-4.22 (1H, м, CH); 5.16-5.21 (1H, м, CH); 6.92 (1H, с, H-3).	19.2; 27.9; 36.0; 40.4; 54.2 (к, ² J _{CF} = 27.5); 81.4; 124.5; 126.5; 126.6 (к, ¹ J _{CF} = 287.5); 127.0; 170.1.	-70.00 (с, CF ₃)
2.20k	1725 (C=O) 3384 (NH)	1.51 (3H, т, ³ J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 1.68 (9H, с, 3CH ₃); 2.74-3.08 (3H, м, CH ₂ , NH); 4.32 (2H, к, ² J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 4.47-4.52 (1H; м; CH); 4.62-4.69 (1H; м; CH); 6.94 (1H, с, H-3).	15.2; 18.8; 27.5; 43.3; 53.7 (д. д., ¹ J _{CF} = 26.3, ² J _{CF} = 28.8); 81.0; 123.2; 125.5; 126.0 (к, ¹ J _{CF} = 283.7); 126.2; 126.3; 169.6.	-70.51 (с, CF ₃)

2.5 Синтез похідних 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та нітрилів

У попередніх підрозділах нами описаний підхід до реалізації реакції Фрідлендера 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів із метиленактивними кетонами та їх похідними. При цьому встановлено, що алифатичні кетони, в реакційних умовах можуть вступати в побічні реакції поліконденсації, що суттєво позначалось на виходах цільових піразоло[4,3-*b*]піридинів. Саме тому, наступним кроком для розвитку теми дослідження, стало використання таких метиленактивних реагентів, як маленова кислота, її моноестер та ціаноцтова кислота та її естери. Варто відзначити, що похідні оксопіридинів, синтезовані класичними методами за участю цих реагентів вже зарекомендували себе як перспективні скафолди для синтезу біологічно активних речовин. Серед них виявлені інгібітори мітогенактивних протеїнкіназ р38, які можуть знайти використання у лікуванні вірусних захворювань, артритів та хвороби Альцгеймера [145,146]. Крім того, знайдені інгібітори бромдоменових та екстротермінальних протеїнів, що може бути використано проти деяких аутоімунних розладів, вірусних та інфекційних захворювань [147]. Не менш важливою їх властивістю є інгібування NIK кіназ, що дозволяє протидіяти запальним процесам [148]. Ще одним значущим напрямом використання 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридинів залишається їх хімічна трансформація у піразолопіридини, які досліджуються в ролі антагоністів хемокінінового рецептора [149].

2.5.1. Синтез 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот

Не дивлячись на достатньо високу біологічну і синтетичну привабливість 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридинів, відомі методи їх синтезу багатостадійні, передбачають використання дорогих реагентів та багаторазові хроматографічні очистки. Загальна методологія описаних способів синтезу полягає у анелюванні піридинового циклу до піразольного ядра [146,148,150,151]. Нам видавалось актуальним розробити простий, ефективний та препаративно зручний метод отримання 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридинових систем із додатковою карбоксильною або нітрильною групою в 6-му положенні. Вона здатна помітно розширити хімічний потенціал молекули та модифікувати її біоформними фрагментами, ґрунтуючись на вже відомих прикладах ізостерних хінолінонів. [152–159]. Для цієї цілі в ролі базових субстратів був використаний розширений ряд 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів **2.3a-g**, які зарекомендували себе в ролі вдалих синтетичних блоків для конструювання анелюваних піразоло5,6-заміщених піридинів у процесі конденсації з такими реагентами, як маленова кислота **2.22a**, її метиловий естер **2.22b**, а також ціаноцтова кислота **2.22c** та її естер **2.22d**. В результаті пошуку оптимальних умов перебігу реакції було відзначено декілька вдалих синтетичних варіантів, які можна використовувати в залежності від характеру субстратів та визначеної синтетичної стратегії.

Перший із них полягає у взаємодії 4-*N*-Вос-аміноальдегідів **2.3a-g** з маленовою кислотою **2.22a** в розчині піридину та при наявності еквімолярної кількості піролідину. Така реакція відбувається впродовж 8-12 год. при 50°C і реалізується через стадію утворення проміжних малостійких аддуктів **2.23a-g**, які зафіксовані методом ЯМР ¹H (Схема 2.9, табл. 2.3, метод I). Подальша обробка реакційної суміші 2М розчином хлоридної кислоти, зумовлює дебокування інтермедіату **2.23** і його швидку циклізацію у відповідні 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти **2.24a-g** з виходами 54-86%. Проведення процесу в киплячій оцтовій кислоті, замість піридину, не привело до успіху, вихід цільових оксикислот не перевищував 18%. Результат

такого експерименту видається закономірним, оскільки адукт **2.23** є нестійким у високотемпературних кислих умовах, і його декарбоксілювання відбувається раніше, ніж зняття N-Boc захисту, що унеможливило формуванню піридинового ядра. Для запобігання такому процесу, малінова кислота була замінена на її метиловий моноестер **2.22b** (Метод II). В результаті при перемішуванні при кімнатній температурі в продовж 2-3 год, в суміші AcOH-піролідин, з подальшим кип'ятінням протягом 5-6 год були синтезовані продукти **2.24a-e**. (Схема 2.9, табл. 2.3, метод II). Формування піридинового циклу надійно підтверджено спектральними методами ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії та мас-спектрометрії.

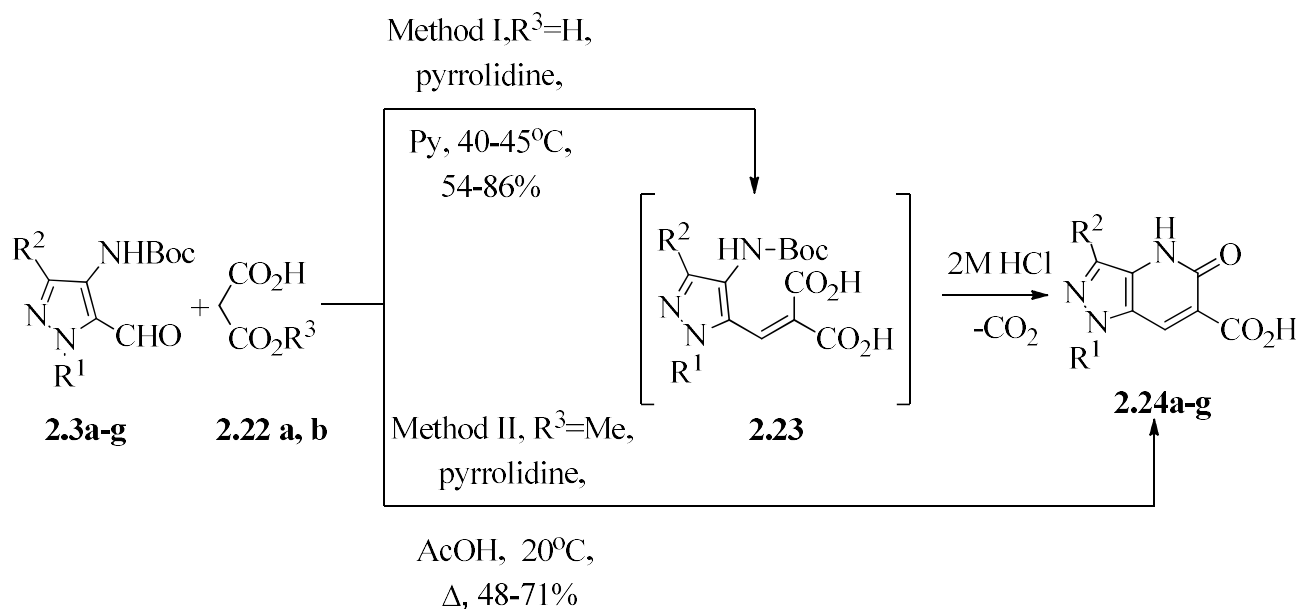


Схема 2.9

Таблиця 2.11. Умови реакції та виходи сполук **2.24a-g**.

Сполука	R ¹	R ²	Метод I		Метод II	
			Час, год.	Вихід, %	Час, год.	Вихід, %
2.24a	Me	H	9	86%	6	71%
2.24b	Et	H	8	82%	6	68%
2.24c	<i>t</i> -Bu	H	12	62%	6	58%
2.24d	Ph	H	10	59%	6	52%
2.24e	2-Py	H	12	60%	6	48%
2.24f	Me	MeO	9	62%	-	-
2.24g	Me	Ph	10	54%	-	-

2.5.2. Синтез похідних 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрилів

В результаті реакції 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів **2.3a-g** із ціаноцтовою кислотою **2.22c** по методу I були синтезовані 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрили **2.25a,c,e,g** з виходами 48-74%. (Схема 2.10, табл. 2.4, метод I). Натомість, взаємодія з ціаноцтовим естером **2.22d** в таких умовах не відбувалась, але, як і в попередньому випадку, вдалось здійснити циклізацію в оцтовій кислоті в присутності еквімолярної кількості піролідину (метод II). Неочікуваним можна вважати перебіг реакції циклізації в ацетонітрилі при наявності каталітичної системи піролідін-пролін, в якій перший використовується в еквімолярних кількостях, а амінокислота – 0.1 еквівалента (метод III). Таким чином досить успішно вдалось синтезувати продукти **2.25a-g** з виходами 52-72%.

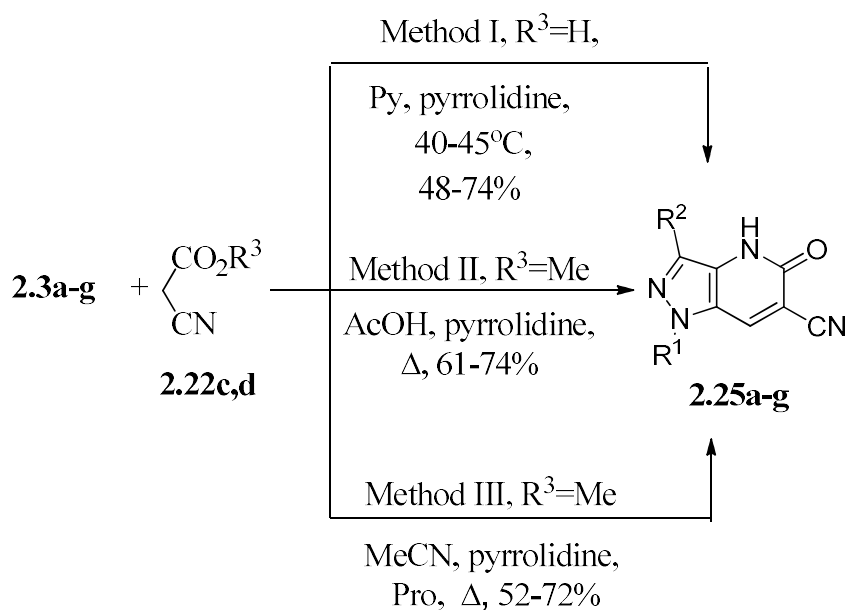


Схема 2.10

Таблиця 2.12. Умови реакції та виходи сполук **2.25a-g**

Сполука	R ¹	R ²	Час, год.	Вихід, %	Час, год.	Вихід, %	Час, год.	Вихід, %
			<i>Метод I</i>		<i>Метод II</i>		<i>Метод III</i>	
2.25a	Me	H	8	74	5	67	4	56
2.25b	Et	H	–	–	5	69	4	52
2.25c	<i>t</i> -Bu	H	10	56	6	67	5	60
2.25d	Ph	H	8	–	6	74	6	72
2.25e	2-Py	H	12	48	6	70	–	–
2.25f	Me	MeO	–	–	5	68	–	–
2.25g	Me	Ph	12	49	6	61	–	–

Можна допустити, що у випадку синтезу методом III, реакція відбувається через інтермедіат реакції Кньюенагеля **2.26a-d**, зафіксованого методом LCMS та ЯМР ¹H. В подальшому під дією температури та піролідину як основи, відбувається внутрішньомолекулярне ацилювання карбаматної групи із утворенням нестійких інтермедіатів **2.27a-d** [160]. Останні при нагріванні, в присутності основи та води піддаються дебокуванню [161]. (Схема 2.11).

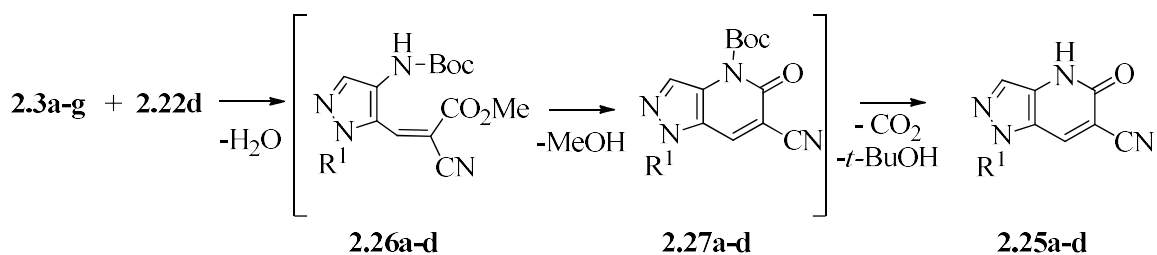


Схема 2.11

Підсумовуючи відзначимо, що нами запропоновані прості, доступні та препаративно зручні методи отримання синтетично перспективних скафолдів – 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот та -6-карбонітрилів.

2.6 Синтез похідних 5-аміно-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридинів та їх імідазо- та піримідоанелювання

2.6.1. Синтез похідних 5-аміно-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридинів

В ряду піразоло[4,3-*b*]піридинових систем на особливу увагу заслуговують 5-аміно-6-карбофункціоналізовані похідні. Встановлено, що аміновмісні піразолопіридини відзначаються такими цінними фармакологічними властивостями такими як противірусна активність [95,162], лікування розладів ЦНС [48], антипроліферантивні агенти [163], інгібітори Янус кінази [164], циклінзалежної кінази [165] та фосфодіестерази I [166].

Описані способи синтезу 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів характеризуються багатостадійністю, недостатньою селективністю на проміжних стадіях, а також малою варіативністю функціональних груп кінцевих сполук. Вони сконцентровані на двох основних векторах: на анелюванні піразольного фрагмента до піридинового циклу [162]; введені аміногрупи у вже готове піразолопіридинове ядро. [164,166]; інший варіант синтезу реалізований на прикладі циклоконденсації фенілазоціантіоацетаміду із малононітрилом і не отримав будь якого подальшого розвитку [80].

Нам вдалось обґрунтованим розробити новий метод отримання піразоло[4,3-*b*]піридинових систем, які поєднували б у собі аміногрупу та

додаткову нітрильну, карбоксилатну або амідну функції. Завдяки біцентровим реакційним центрам, яким властивий нуклеофільний та електрофільний характер, подібні молекули є потужною платформою, для конструювання нових біологічно привабливих систем.

Попередньо розроблений метод циклізації 4-*N*-Boc-амінопіразол-5-карбальдегідів по Фрідлендеру та Кньовенагелю був успішно адаптований для реакцій із малонітрилом **2.28a**, ціанацетамідом **2.28b** та *tert*-бутилціанацетатом **2.28c**. Показано, що *N*-Boc-амінокарбальдегіди **2.3a-e** реагують із сполуками **2.28a** та **2.28b** в розчині киплячої оцтової кислоти, в присутності 1.2 екв. піролідину (Схема 2.12, табл. 2.5, метод I), із утворенням цільових продуктів **2.29a-l**. Крім цього, кип'ятіння впродовж 3-5 год у MeCN із такою самою кількістю піролідину та каталітичною кількістю проліну (0.12 екв), можна розглядати як альтернативний більш м'який шлях синтезу відповідних 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів **2.29a-o**. (Схема 2.12, табл. 2.5, метод II). Варто також відзначити, що 1-2 год перемішування приводить до кількісного утворення інтермедіата Кньовенагеля **A** та суттєво зменшує кількість смолянистих мас, як результат побічних процесів. Також варто відзначити, що *N*-Boc-амінокарбальдегід **2.3f** вступає в реакцію із малоновими похідними **2.28a,b** лише в умовах методу I, натомість в більш м'яких умовах, методом LCMS були зафіксовані лише домішки продукту **2.29f**. Такий факт на нашу думку можна пояснити сильним донорним впливом метоксигрупи у положенні 3 піразолу, яка знижує електрофільність альдегідної групи.

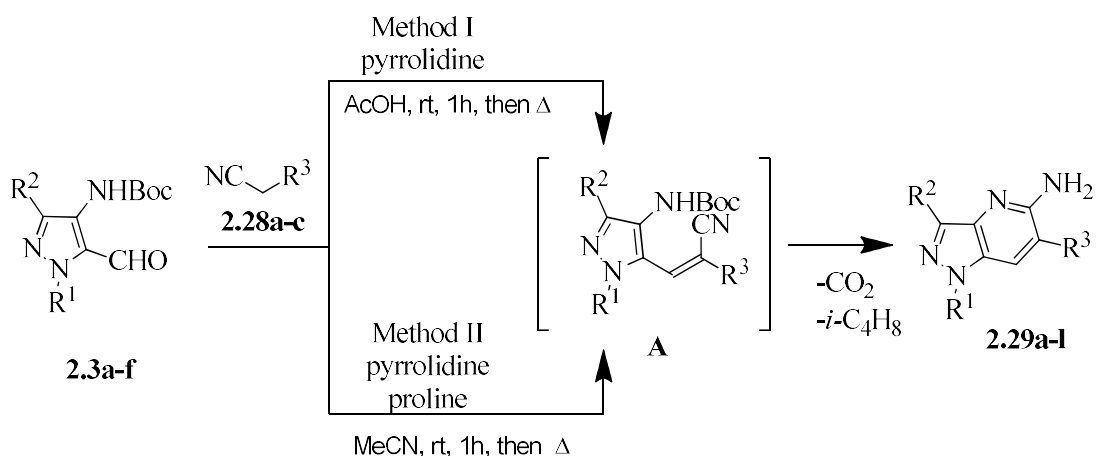


Схема 2.12

Таблиця 2.13. Умови синтезу та виходи кінцевих продуктів у залежності від використаного методу.

Сполука	R ¹	R ²	R ³	Метод I		Метод II	
				Час, год.	Вихід, %	Час, год.	Вихід, %
2.29a	Me	H	CN	3	76	4	69
2.29b	Et	H	CN	3	80	4	85
2.29c	<i>t</i> -Bu	H	CN	3	88	5	90
2.29d	Ph	H	CN	4	71	6	76
2.29e	2-Py	H	CN	4	73	6	68
2.29f	Me	MeO	CN	4	Слідові к-ті	6	65
2.29g	Me	H	C(O)NH ₂	4	73	5	69
2.29h	Et	H	C(O)NH ₂	4	79	5	80
2.29i	<i>t</i> -Bu	H	C(O)NH ₂	4	70	5	66
2.29j	Ph	H	C(O)NH ₂	5	89	6	88
2.29k	2-Py	H	C(O)NH ₂	5	90	6	92
2.29l	Me	MeO	C(O)NH ₂	4	Слідові к-ті	6	75
2.29m	Me	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	-	-	6	24
2.29n	Et	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	-	-	6	25
2.29o	2-Py	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu	-	-	6	28

Наступним етапом вивчення процесу циклізації 4-*N*-Вос-амінопіразол-5-карбальдегідів **2.3a-f** у 5-амінопохідні, стала реакція із ціаномалонатом **2.28c**. Попередні дослідження показали, що як в кислих, так і в слабколужних умовах утворюються відповідні 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридини-6-карбонітрили. Для зменшення нуклеофільності карбоксильної групи в реагенті, було вирішено замість метилового використати *трет*-бутиловий естер. Такий підхід дозволив провести гетероциклізацію альдегідів **2.3a,b,e** лише за методом II, але не з усіма субстратами, із невисокими виходами цільових продуктів **2.29m-o**. Подальші дослідження показали недоцільність такого методу для отримання 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридини-6-карбонових кислот, для яких зручнішим виявився гідроліз 6-аміноамідів **2.29g-l**. Будова синтезованих сполук надійно доведена мас-спектральними методами аналізу, а також ІЧ спектрами, в яких вирізняються смуги поглинання в діапазонах 3452-3462 см⁻¹ (N-H) та 2217-2223 см⁻¹ (C≡N). У разі карбоксамідів та карбоксилатів фіксується характерне

поглинання в області 1693–1738 cm^{-1} . Результати ІЧ спектрів корелюються із даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів.

2.6.2. Синтез імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридинів та піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинів

Аналіз літературних джерел показав, що трициклічні структури з піримідиновим ядром, зокрема, імідазо[1,2-*a*]хіноліни [167,168] та піримідо[4,5-*b*]хіноліни [169–171], позитивно проявили себе в фармакологічних дослідженнях. Зокрема, синергія функціоналізованого імідазольного циклу із хіноліновим дозволяє виконувати функцію ліганда NK_1 рецептора або чинити протиантисмаптичну або протимікробну дію. Поєднання піримідинового фрагмента із хіноліновим ядром дає підстави стверджувати про антиалергічні та протипухлинні властивості речовини. Незважаючи на достатньо позитивні результати біологічних випробувань структурних аналогів, власне, імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини та піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини залишаються маже невивченими.

Зважаючи на описане вище, нами було проведено анелювання заміщеного імідазольного циклу до 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридинів **2.29a-d,f,g,j**. В ролі реагентів для цієї мети були обрані хлорацетальдегід **2.30a**, бромотрифлуорацетон **2.30b** та етилбромпіруват **2.30c**, сама реакція перебігала в киплячому діоксані в присутності NaHCO_3 і з високими виходами (69-93%) приводила до продуктів **2.31a-j** (схема 2.13, табл. 2.6).

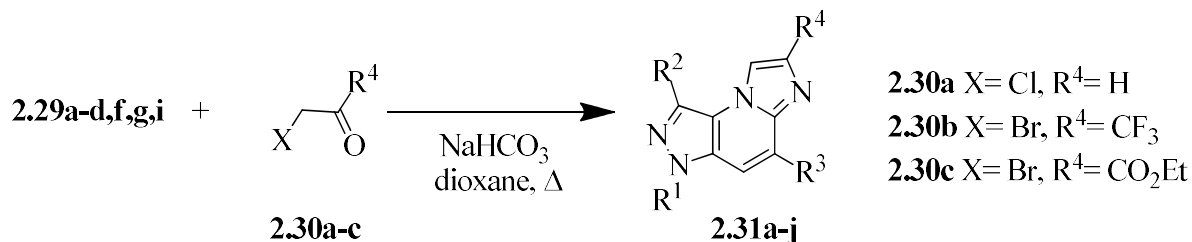
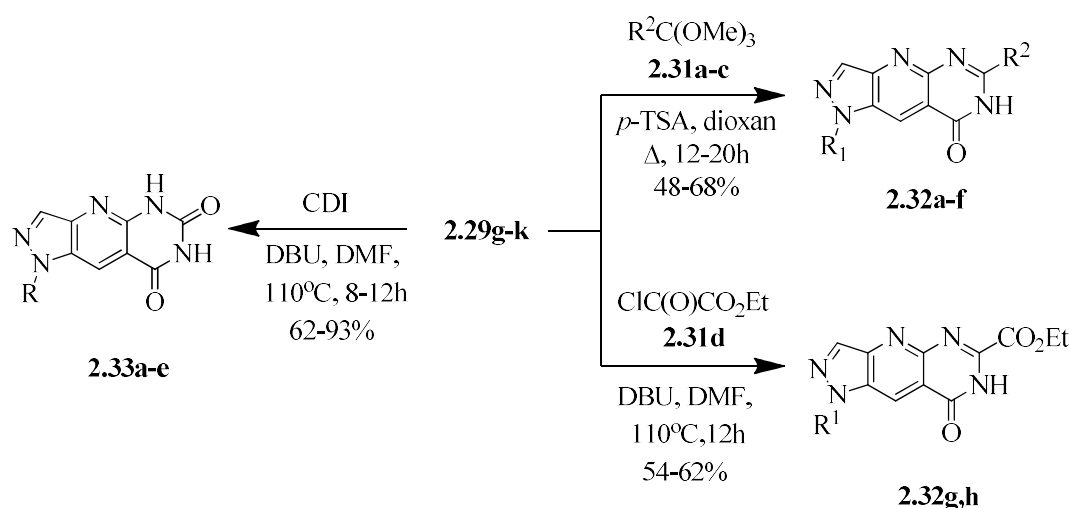


Схема 2.13

Іншим вдалим прикладом хімічної модифікації 5-аміно-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридинів стало анелювання до нього піримідинового циклу. Для такої процедури широко використовують такі доступні реагенти, як формамід, фінілізоціанат та діетилоксалат. [172,173]. На жаль, аміноаміди типу **2.29g** не

вступали в реакцію з перерахованими вище циклізуючими агентами навіть при довготривалому нагріванні. Це спонукало нас до пошуку інших підходів синтезу піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинів. Скринінг реагентів та реакційних параметрів дозволив підібрати умови для анелювання різнотипових піримідинових фрагментів. Так, успішним виявився експеримент по проведенню реакції з ортоетерами **2.31a-c** в киплячому діоксані, яка каталізувалась *para*-толуолсульфо кислотою, що дало змогу синтезувати 2-алкіл(феніл)заміщені продукти **2.32a-f**. Також вдалою стала взаємодія із етилоксалілхлоридом **2.31d** в DMF при 110°C в присутності DBU, в результаті якої були отримані піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-2-карбоксилати **2.32g,h**. Слід додати, що за таких умов у присутності сильної основи естерна група може легко гідролізувати і декарбоксилюватись, тому важливо забезпечити відсутність слідів води в реакційній суміші. В достатньо жорстких умовах, але з хорошими виходами вдалось отримати піразолопіридоксопіримідини **2.33a-e**. В цьому випадку результативним видалось використання як конденсуючого реагенту (CDI) карбонілдіімідазолу в поєднанні з сильною основою (DBU) у розчині DMF (схема 2.14).



- 2.32a**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **b**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **c**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$; **d**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$;
e, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **f**, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **g**, $\text{R}^1 = \text{Me}$; **h**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$;
2.33a, $\text{R} = \text{Me}$; **b**, $\text{R} = \text{Et}$; **c**, $\text{R} = t\text{-Bu}$; **d**, $\text{R} = \text{Ph}$; **e**, $\text{R} = 2\text{-Py}$.

Схема 2.14

Будова всіх синтезованих сполук узгоджується із результатами вимірів їх ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C та хроматом ас-спектрів.

Таблиця 2.14. Виходи, температури топлення, мас-спектральні дані та результати елементного аналізу сполук **2.31a-j**.

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.31a	91	215-217	198	60.65	3.44	35.42	C ₁₀ H ₇ N ₅	60.91	3.58	35.51
2.31b	92	224-227	228	58.01	4.09	30.65	C ₁₁ H ₉ N ₅ O	58.14	3.99	30.82
2.31c	93	224-226	266	49.97	2.35	26.30	C ₁₁ H ₆ F ₃ N ₅	49.82	2.28	26.41
2.31d	65	208-210	284	59.18	4.57	24.61	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂	59.36	4.63	24.72
2.31e	89	218-220	240	65.11	5.36	29.21	C ₁₃ H ₁₃ N ₅	65.25	5.48	29.27
2.31f	78	226-229	308	54.94	3.88	22.64	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₅	54.72	3.94	22.79
2.31g	69	209-211	312	61.98	5.38	22.61	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂	61.72	5.50	22.49
2.31h	71	260-262	332	65.16	3.91	21.05	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₂	65.25	3.95	21.14
2.31i	86	253-256	284	46.72	2.91	24.85	C ₁₁ H ₈ F ₃ N ₅ O	46.65	2.85	24.73
2.31j	75	281–284	345	55.47	2.76	20.42	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₅ O ₂	55.66	2.92	20.28

Таблиця. 2.15. Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C сполук **2.31a-j**.

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц),	Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м. ч. (КССВ, J , Гц),
2.31a	2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	4.15 (3H, с, CH_3); 7.70 (1H, с, H-1); 8.43-8.47 (2H, м, H-7, H-8); 8.63 (1H, с, H-4)	37.4; 98.7; 115.0; 116.4; 120.5; 123.6; 125.3; 128.9; 130.3; 140.2.
2.31b	2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	3.97 (3H, с, CH_3); 4.07 (3H, с, CH_3O); 7.70 (1H, с, H-7); 8.05 (1H, с, H-8); 8.44 (1H, с, H-4).	36.8; 57.6; 99.9; 108.6; 114.1; 116.3; 120.6; 130.6; 133.7; 139.9; 143.8.
2.31c	2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	4.17 (3H, с, CH_3); 8.49 (1H, с, H-1); 8.87 (1H, с, H-8); 9.16 (1H, с, H-4)	37.3; 98.74; 115.3; 115.5; 121.9 (κ , $^1J_{\text{CF}}=255.1$); 123.2; 123.6; 125.8; 129.1; 133.6 (κ , $^2J_{\text{CF}}=27.2$); 140.2.
2.31d	2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	1.35 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.44 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 4.35 (2H, κ , $J = 7.2$, CH_2); 4.52 (2H, κ , $J = 7.2$, CH_2); 8.52 (1H, с, H-1); 8.82 (1H, с, H-8); 9.10 (1H, с, H-4)	14.7; 15.6; 45.3; 60.9; 99.2; 115.9; 119.8; 123.0; 126.2; 128.0; 128.4; 135.9; 140.4; 162.4.
2.31e	2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	1.74 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.76 (1H, с, H-1); 8.41-8.45 (2H, м, H-7, H-8); 8.76 (1H, с, H-4)	29.9; 62.1; 98.6; 114.9; 116.4; 122.0; 124.0; 125.0; 126.6; 133.7; 140.1
2.31f	2233 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	1.75 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 8.85 (1H, с, H-1); 9.06 (1H, с, H-8); 9.17 (1H, с, H-4)	29.9; 62.5; 98.7; 115.1; 115.6; 122.0 (κ , $^1J_{\text{CF}} = 225.0$); 124.4; 124.8; 125.2; 127.1; 133.9 (κ , $^1J_{\text{CF}} = 32.5$); 140.5
2.31g	1704 ($\text{C}=\text{O}$), 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$)	DMSO- d_6 : 1.35 (3H, т, $J=6.8$, CH_3), 1.74 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.35 (2H, κ , $J = 6.8$, CH_2); 8.57 (1H, с, H-1); 8.98 (1H, с, H-8); 9.16 (1H, с, H-4)	14.7; 29.9; 60.4; 62.4; 98.9; 115.9; 119.8; 124.7; 124.7; 124.8; 127.0; 135.9; 135.8; 140.1; 162.4

Таблиця. 2.15. (продовження).

2.31h	1708 (C=O), 2230 (C≡N)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 1.37 (3H, т, <i>J</i> =7.2, CH ₃); 4.38 (2H, к, <i>J</i> = 7.2, CH ₂); 7.55-7.65 (3H, м, Н Ph); 7.81 (2H, д, <i>J</i> = 8.2, Н Ph); 8.71 (1H, с, Н-1); 8.88 (1H, с, Н-8); 9.25 (1H, с, Н-4)	14.7; 61.0; 100.6; 115.7; 120.1; 123.5; 123.7, 124.9; 128.2; 128.7; 128.9; 130.4; 136.3; 138.6; 140.7; 162.4
2.31i	3329, (N-H), 1683 (C=O)	DMSO- <i>d</i> ₆ : 4.21 (3H, с, CH ₃); 8.18 (1H, с, NH); 8.44 (1H, с, Н-1); 8.64 (1H, с, Н-8); 9.13-9.17 (2H, м, Н-4, NH).	37.3; 114.3; 118.1; 119.1; 122.3 (к, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 225.0); 122.6; 125.1; 130.0; 132.5 (к, ¹ <i>J</i> _{CF} = 32.5); 141.3; 163.3.
2.31j	3336, (N-H), 1690 (C=O)	7.57 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, Н Ph); 7.70 (2H, т, <i>J</i> = 7.6, Н Ph); 7.81 (2H, д, <i>J</i> = 7.8, Н Ph); 8.29 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, Н-1); 8.82 (1H, с, Н-8); 9.17 (1H, уш. с, NH); 9.29 (1H, с, Н-4)	117.2; 120.8; 121.7 (к, ¹ <i>J</i> _{CF} = 231.0); 123.4; 123.8; 124.2; 128.1; 128.9; 129.3; 130.4; 132.7 (к, ¹ <i>J</i> _{CF} = 34.0); 138.8; 141.5; 163.1

2.7 Синтез 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів

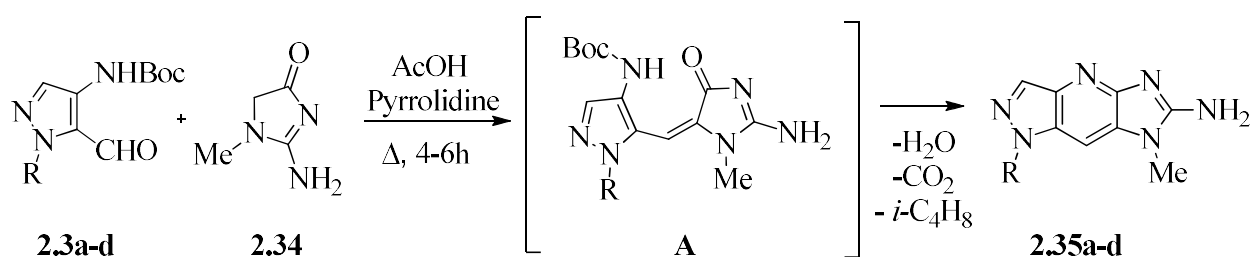
Імідазо[4,5-*b*]піридини є свого роду ізостерними аналогами пурину і схильні проявляти широкий спектр біологічної дії. Серед їх похідних виявлені сполуки із такими цінними фармакологічними властивостями як інгібітори тромбоксан A2 простагландинового рецептора [174], антагоністи рецептора ангіотензину [175], специфічної серин\треонін протеїнкінази [176,177] та дипептидилпептинази [178]. Звичайно, негативні ефекти для таких сполук теж не виключені. Наприклад, деякі 2-аміноімідазо[4,5-*b*]піридини можуть проявляти мутагенну дію [179,180]. Варто зазначити, що ускладнення структури молекулярного скелету практично не знижує біологічний потенціал об'єктів. Зокрема, похідні імідазо[4,5-*h*][1,6]нафтиридину [181] відомі як інгібітори циклічного аденозинмонофосфату тромбоцитів крові.

Однак, на відміну від вище описаних гетероциклічних систем, 6-аміно- та 6-оксоімідазо-[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини, залишаються маловивченими, як в області синтезу, так і біологічних властивостей. Наведені в літературі синтетичні підходи стосуються імідазо[4,5-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-6-онів, які утворюються в результаті трикомпонентної конденсації, 4-іміноімідазоліну, 5-амінопіразолу та ароматичних альдегідів [182]. З іншого боку, знайшов використання метод добудови піразольного циклу до імідазопіридинів [183]. Найбільш поширеним методом синтезу 2-аміно- та 2-оксоімідазо[4,5-*b*]піридинів є реакції на основі 1,2-діамінопіридинів, які виступають в ролі біснуклефільних реагентів [178,184–190]. Зрештою, також варто відзначити перегрупування Курціуса [191–193] з 2-амінонікотиновими кислотами, а також реакцію Гофмана [194–199] відповідних амідів піридинових амінокислот як ефективний інструмент синтезу 2-оксопохідних.

Спираючись на описані в літературі експерименти, що стосуються синтезу похідних 2-аміноімідазо[4,5-*b*]тієно[2,3-*e*]піридину [200], який був отриманий в умовах реакції Фрідлендера із 3-аміно-5-метил-2-тіофенкарбальдегіду та креатину (2-аміно-1-метил-5*H*-імідазол-4-ону), нами розроблений альтернативний підхід до конструювання їх піразоловмісних

аналогів. Продемонстровано, що N-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіди **2.3a-d** реагують із креатиніном **2.34** в киплячій оцтовій кислоті в присутності еквімолярної кількості піролідину з утворенням 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів **2.35a-d** із виходами 54–70%. На відміну від описаного в літературі методу, розроблений нами підхід не вимагає використання спеціальних умов або дорогих реактивів. Суттєвий вплив на перебіг реакції чинить стеричний фактор, оскільки із такими просторово утрудненими замісниками як 1-фенільний та 1-*трет*-бутильний, реакція відбувається за 5-6 год з помітно меншими виходами, натомість у разі 1-метил- або 1-етилпохідних вона завершується за 4 год. Запропонований нами механізм перебігу реакції передбачає конденсацію за Кньюенагелем карбонільної групи піразолу із активною метиленою групою креатиніну з утворенням інтермедіату **A**, який був зафіксований методом LCMS. Подальше кип'ятіння в AcOH призводить до дебокування та формування піридинового ядра. Для препаративної зручності важливо відзначити факт того, що нагрівання довше зазначених 6 год призводить до збільшення вмісту побічного продукту – *N*-ациламіно-імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридину (схема 2.15).

Будова синтезованих сполук надійно доведена за допомогою спектральних вимірювань, серед яких показовими являються хімічні зсуви синглетів Н-3 та Н-8 в області 7.63-7.88 та 7.87-8.26 м. ч. відповідно. Доповнює спектральну картину характерний уширений сигнал NH₂ групи в діапазоні 7.05-7.21 м. ч.



a: R=Me; b: R=Et; c: R=*t*-Bu; d: R=Ph

Схема 2.15

На відміну від попередніх експериментів, отримання 6-оксопохідних виявилось складнішою задачею. Заміна креатиніну на гідантоїн (імідазолідин-

2,4-он), в ролі метиленактивної компоненти, не дало позитивних результатів. При нагріванні в оцтовій кислоті, були виділені лише продукти поліконденсації. Випробування іншого синтетичного підходу також не привело до очікуваної мети, оскільки описані раніше 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксаміди **2.29g-j** не вступали в реакцію Гофмана в усіх опробуваних реакційних умовах. На відміну від попередньої реакції, аміноаміди **2.29g-j** відносно легко піддаються лужному гідролізу з утворенням 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот **2.36a-d**. Вони, в свою чергу, вступали в перегрупування Курціуса із дифенілфосфорилазидом при нагріванні в діоксані в присутності триетиламіну (схема 2.16). Результатом такого перетворення, амінокарбонових кислот стало формування ацилазидів **A**, які легко перегруповуються у відповідні аміноізоціанати **B**. Останні, в свою чергу, трансформуються у анельовані оксоімідазоліни **2.37a-d** з виходами 67-80%. Показовими для синтезованих 1-заміщених імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(5*H*)-онів **2.37a-d** є наявність в ІЧ спектрах смуг поглинання в області 1705–1708 cm^{-1} та 3275–3281 cm^{-1} для C=O та NH фрагментів груп відповідно, а в спектрах ЯМР ^1H сигнали NH протонів, які проявляються двома широкими синглетами в діапазоні 10.90-11.37 м. ч.

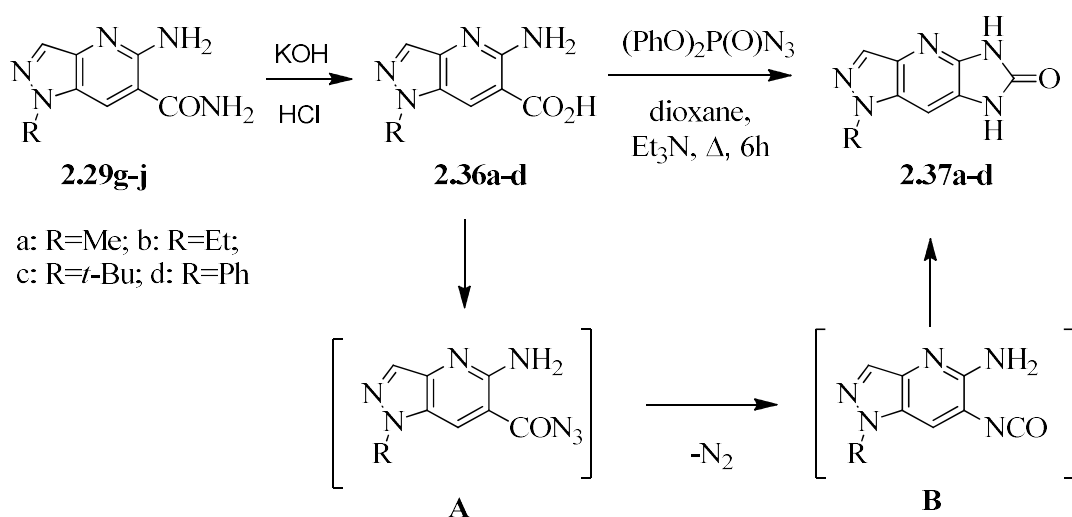


Схема 2.16

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ-спектри синтезованих сполук у таблетках KBr записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР ^1H отримали на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчинах $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 та CD_3CN внутрішній стандарт – ТМС. Спектри C^{13} ЯМР одержано на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчинах $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 та CD_3CN , внутрішній стандарт – ТМС. Спектри $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ HSQC, $^1\text{H-}^{15}\text{N}$ HMBC для сполуки **2.12e** записані на спектрометрі Bruker Avance 500 в $\text{DMSO-}d_6$; спектр NOESY записаний на приладі Varian Mercury+ в CD_3CN . Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, $4,6 \times 15$ мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник $\text{H}_2\text{O}/\text{DMCO}$. Елементний аналіз виконано на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначено на столику Кофлера і не відкореговано. Перебіг реакцій контролювали методом тонкошарової хроматографії.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **2.21** з лінійними розмірами $0,05 \times 0,14 \times 0,43$ мм проведено при 173К на дифрактометрі Bruker Smart Apex II (λMoK_α - випромінення, графітовий монохроматор, $\theta_{\text{макс}} 25,7^\circ$). Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм Bruker SHELXTL. Структура задепонована в Кембриджкому банку структурних даних (депонент CCDC2090694).

3.1 Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Синтез *трет*-бутил-(1-заміщених-1*H*-піразол-4-іл)карбаматів **2.2b–g** (табл. 2.2; 2.3) (загальна методика). До розчину 1.03 моль 4-амінопіразолу **2.1b–g** в 1400 мл THF при активному перемішуванні та охолодженні до 0°C додавали 5.03г (0.041 моль) DMAP, далі порціями досипали ди(*трет*-бутил)дикарбонат 229г (1.05 моль). Суміш витримували охолодженою

впродовж 1-ї год, потім температуру підвищували до кімнатної і перемішували ще 5-6 год. Для повноти конверсії вихідних речовин реакційну суміш підігрівали до 40-45 °С протягом ще 1-ї год. Після закінчення реакції продукт виділяли екстракцією за допомогою 800 мл *трет*-бутил-метилового естеру (ТБМЕ), органічну фазу упарювали. Отриману маслоподібну субстанцію заливали сумішшю розчинників ТБМЕ-гексан, 3:2 і перемішували до випадання осаду карбамату, який відфільтровували і сушили на повітрі.

Синтез *трет*-Бутил-[(1-заміщених)-5-форміл-1*H*-піразол-4-іл]карбаматів 2.3b–g (табл..2.1; 2.2.) (загальна методика). До охолодженого до –78 °С розчину 0.36 моль карбамату **2.2b–g** в 1200 мл THF в атмосфері аргону додавали 317 мл (2.2 еквівалента) 2.5 М розчину *n*-BuLi в гексані і перемішували протягом 2-3 годин при охолодженні. Далі, у випадку карбаматів **2.2b,c,f**, при температурі –78 °С до реакційної суміші додавали 29.3 г (0.4 моль) DMF, нагрівали до кімнатної температури і залишали при перемішуванні на ніч. Через 10-12 год до реакційної суміші додавали 200 мл насиченого розчину амоній хлориду. У випадку сполук **2.3d,e,g**, до *біс*-літієвої солі карбаматів **2.2d,e,g**, після 2-х год перемішування при –78 °С, додавали 27г (0.365 моль) безводного етилформиату, зберігаючи температурний режим, суміш нагрівали до –20 °С і додавали 200 мл насиченого розчину амоній хлориду. Далі продукти синтезовані за обома методами, екстрагували ТБМЕ (3 × 300 мл), органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували крізь шар силікагелю і упарювали. Отриману маслоподібну суміш заливали 150 мл суміші розчинників ТБМЕ-гексан, 3:2 і залишали при +4 °С до утворення осаду продукту, який відфільтровували, промивали гексаном та сушили на повітрі.

3.2 Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Синтез 1-заміщених-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридинів 2.5a–t (табл. 2.4; 2.5) (загальна методика). До розчину *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіду **2.3a–d** в 100 мл AcOH додавали 0.022 моль кетону **2.4a–l** та 1.4 г (0.02 моль) піролідину, перемішували 1 год при кімнатній температурі, а потім кип'ятили

протягом 4-6 год, контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, упарювали до отриманого олієподібного продукту доливали 150 мл води. У випадку арил-(гетерил-)кетонів випадає осад продукту, який фільтрували, промивали гексаном та кристалізували із суміші розчинників ТБМЕ-CH₃CN, 1:5 (для **2.5a,b,q,t**) або із CH₃CN (для **2.5c-j**). У випадку алкілкетонів продукт екстрагували етилацетатом (2 × 75 мл), органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ та NaCl, сушили над безводним сульфатом натрію та упарювали. Отриману олієподібну речовину кип'ятили у 100 мл суміші толуен-ТБМЕ 3:1, розчин декантували, фільтрували крізь шар силікагелю, упарювали насухо та перекристалізовували із толуен-ТБМЕ, 2:1.

3.3 Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Синтез 1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолінонів 2.7a-h та 1-метил-5,6,7,8-тетрагідроциклогепта[*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-7(1H)-онів 2.8a,b (загальна методика). До розчину *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіду **2.3a-d** в суміші 150 мл крижаної АсОН і 50 мл діоксану послідовно додавали 0.06 моль β-дикетону **2.6a-d** та 5 мл (0.06 моль) піролідину, перемішували при кімнатній температурі 2 год, а потім, кип'ятили протягом 8-10 год. Розчинник відганяли при пониженому тиску, до отриманого олієподібного продукту додавали 100 мл H₂O і екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Органічний шар сушили Na₂SO₄ та упарювали. До маслоподібного продукту додавали суміш розчинників ТБМЕ-2-пропанол, 3:1, нагрівали до кипіння, декантували, охолоджували і залишали при -18 °С на 10 год. Осад продукту, що утворився, відфільтрували та сушили на повітрі.

1-Метил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7a). Вихід 7.17 г (71%), світло-жовтий порошок, т. пл. 201–203 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1672 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 2.07–2.12 (2H, м, CH₂); 2.73 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 3.17 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂); 4.14 (3H, с, CH₃); 8.25 (1H, с, Н-9); 8.56 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 22.1; 33.0; 36.6; 39.1; 117.8; 125.5; 132.0; 132.6;

142.9; 158.4; 195.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 202 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 65.49; Н 5.34; N 20.72. $C_{11}H_{11}N_3O$. Розраховано, %: С 65.66; Н 5.51; N 20.88.

1-Етил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7b). Вихід 7.34 г (68%), світло-коричневий порошок, т. пл. 171–172°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.06–2.12 (2H, м, CH_2); 2.71 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.14 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.53 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 8.26 (1H, с, Н-9); 8.59 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.4; 22.0; 33.1; 38.7; 44.4; 117.6; 125.5; 131.2; 132.8; 143.0; 158.4; 198.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 216 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 67.19; Н 6.03; N 19.38. $C_{12}H_{13}N_3O$. Розраховано, %: С 66.96; Н 6.09; N 19.52.

1-трет-Бутил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7c). Вихід 6.31 г (52%), жовтий порошок, т. пл. 143–144°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1674 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.72 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.08–2.15 (2H, м, CH_2); 2.71 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2); 3.15 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2); 8.28 (1H, с, Н-9); 8.58 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 21.3; 21.9; 29.7; 32.8; 61.3; 119.2; 124.8; 129.9; 131.9; 144.2; 158.1; 198.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 244 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 68.86; Н 7.17; N 17.15. $C_{14}H_{17}N_3O$. Розраховано, %: С 69.11; Н 7.04; N 17.27.

1-Феніл-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7d). Вихід 8.84 г (67%), коричневий порошок, т. пл. 165–166°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 2.12–2.16 (2H, м, CH_2); 2.64 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2); 3.08 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2); 7.38 (1H, т, $J = 7.0$, Н Ph); 7.80 (2H, т, $J = 7.0$, Н Ph); 7.88 (2H, д, $J = 7.8$, Н Ph); 8.24 (1H, с, Н-9); 8.61 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 21.9; 33.0; 38.9; 118.1; 122.5; 126.4; 127.9; 130.5; 130.8; 135.8; 139.5; 144.5; 159.7; 197.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 264 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 72.75; Н 5.13; N 15.81. $C_{16}H_{13}N_3O$. Розраховано, %: С 72.99; Н 4.98; N 15.96.

1,6,6-Триметил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7e). Вихід 8.05 г (70%), жовтий порошок, т. пл. 158–159°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1671 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 1.01 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.61 (2H, с, CH_2); 3.06 (2H, с, CH_2); 4.13 (3H, с, CH_3); 8.23 (1H, с, Н-9); 8.55 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР

^{13}C , δ , м. ч.: 27.7; 32.6; 36.2; 46.0; 51.8; 117.3; 124.2; 131.7; 132.1; 142.8; 158.2; 197.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 68.26; Н 6.46; N 18.19. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: С 68.10; Н 6.59; N 18.33.

6,6-Диметил-1-етил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7f). Вихід 9.15 г (75%), жовтий порошок, т. пл. 128–129°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1672 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.04 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 1.40 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3); 2.64 (2H, с, CH_2); 3.09 (2H, с, CH_2); 4.55 (2H, к, $J = 6.6$, CH_2); 8.29 (1H, с, Н-9); 8.63 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.4; 28.2; 33.0; 44.3; 46.5; 52.2; 117.3; 124.6; 131.2; 132.8; 143.4; 157.1; 198.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 68.93; Н 7.18; N 17.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: С 69.11; Н 7.04; N 17.27.

1-трет-Бутил-6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7g). Вихід 6.51 г (48%), світло-коричневий порошок, т. пл. 126–127°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 1.04 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 1.73 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.64 (2H, с, CH_2); 3.08 (2H, с, CH_2); 8.29 (1H, с, Н-9); 8.59 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.2; 29.8; 33.0; 46.4; 52.1; 61.4; 118.9; 123.9; 130.0; 131.9; 144.7; 156.7; 198.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 70.97; Н 7.63; N 15.56. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: С 70.82; Н 7.80; N 15.49.

6,6-Диметил-1-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.7h). Вихід 10.08 г (69%), коричневий порошок, т. пл. 157–158°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.06 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.66 (2H, с, CH_2); 3.15 (2H, с, CH_2); 7.47 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.65 (2H, т, $J = 7.0$, Н Ph); 7.81 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ph); 8.54 (1H, с, Н-9); 8.63 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 27.7; 32.6; 45.9, 51.6; 117.3; 122.1; 124.9; 127.4; 129.9; 130.3; 135.4; 138.9; 144.5; 157.9; 197.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 74.45; Н 5.75; N 14.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: С 74.20; Н 5.88; N 14.42.

1-Метил-5,6-дигідроциклопента[*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-7(1H)-он (2.8a). Вихід 3.57 г (38%), світло-бежевий порошок, т. пл. 195–196°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 2.85 (2H, т, $J = 6.2$, CH_2);

3.27 (2H, т, $J = 6.2$, CH₂); 4.15 (3H, с, CH₃); 8.31 (1H, с, Н-9); 8.47 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 28.6; 36.7; 37.2; 114.3; 127.5; 132.4; 132.6; 145.7; 168.1; 205.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 188 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 64.08; Н 4.79; N 22.29. C₁₀H₉N₃O. Розраховано, %: С 64.16; Н 4.85; N 22.45.

1-Метил-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*]піридин-9(1H)-он (2.8b). Вихід 7.78 г (72%), світло-жовтий порошок, т. пл. 183–184°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.71–1.73 (2H, м, CH₂); 1.84–1.87 (2H, м, CH₂); 2.78–2.81 (2H, м, CH₂); 3.15–3.17 (2H, м, CH₂); 4.14 (3H, с, CH₃); 8.24 (1H, с, Н-9); 8.29 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 21.0; 24.4; 35.2; 36.6; 39.0; 119.3; 131.8; 132.1; 132.6; 142.2; 155.5; 205.0. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 216 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 66.71; Н 6.23; N 19.39. C₁₂H₁₃N₃O. Розраховано, %: С 66.96; Н 6.09; N 19.52.

Синтез оксимів 2.9a-h та 2.10a,b (загальна методика). До розчину 0.01 моль кетону **2.7a-h** та **2.8a,b** в 50 мл ЕтОН послідовно при перемішуванні додавали 0.84 г (0.012 моль) NH₂OH×HCl та 1.15г (0.014 моль) NaOAc. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 6-8 год, розчинник відганяли, до залишку додавали 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували і сушили на повітрі та перекристалізовували із етанолу.

N-(1-Метил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9a). Вихід 1.91 г (88%), білий порошок, т. пл. 271–273°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3140 (O–H), 1626 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1.84–1.87 (2H, м, CH₂); 2.72–2.76 (2H, м, CH₂); 2.93–2.96 (2H, м, CH₂); 4.07 (3H, с, CH₃); 8.15 (1H, с, Н-9); 8.38 (1H, с, Н-3); 11.40 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.м. ч.: 20.9; 24.0; 33.1; 36.3; 113.3; 125.2; 128.5; 131.7; 132.5; 152.8; 154.5. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 217 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 61.22; Н 5.52; N 25.77. C₁₁H₁₂N₄O. Розраховано, %: С 61.10; Н 5.59; N 25.91.

N-(1-Етил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9b). Вихід 1.87 г (81%), сірий порошок, т. пл. 266–268°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3143 (O–H), 1628 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 1.85–1.88 (2H, м, CH₂); 2.74 (2H, т, $J = 6.0$ CH₂);

2.95 (2H, т, $J = 6.0$, CH₂); 4.53 (2H, к, $J = 7.2$, CH₂); 8.15 (1H, с, Н-9); 8.39 (1H, с, Н-3); 11.36 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 15.4; 21.1; 24.1; 33.4; 44.1; 112.3; 125.1; 131.4; 132.5; 141.0; 153.0; 154.8. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 231 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 62.77; Н 6.02; N 24.19. C₁₂H₁₄N₄O. Розраховано, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

***N*-(1-трет-Бутил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9с).** Вихід 1.92 г (74%), білий порошок, т. пл. 272–274°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3145 (О–Н), 1631 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.65 (9H, с, (CH₃)₃); 1.86–1.89 (2H, м, CH₂); 2.73 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂); 2.94 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂); 8.14 (1H, с, Н-9); 8.55 (1H, с, Н-3); 11.48 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 21.0; 24.0; 29.7; 33.2; 60.6; 114.2; 124.3; 130.3; 131.7; 142.2; 152.9; 154.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 259 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 65.12; Н 7.06; N 21.64. C₁₄H₁₈N₄O. Розраховано, %: С 65.09; Н 7.02; N 21.69.

***N*-(1-Феніл-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-он (2.9d).** Вихід 2.28 г (82%), коричневий порошок, т. пл. 289–291°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3147 (О–Н), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.81–1.82 (2H, м, CH₂); 2.76 (2H, т, $J = 7.8$, CH₂); 3.01 (2H, т, $J = 7.8$, CH₂); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.63 (2H, т, $J = 7.6$, Н Ph); 7.76 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ph); 8.50 (1H, с, Н-9); 8.55 (1H, с, Н-3); 11.53 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 20.9; 23.9; 33.3; 112.9; 122.2; 126.2; 127.4; 130.3; 131.0; 135.7; 139.7; 142.3; 152.6; 155.8. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 279 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 69.24; Н 5.17; N 20.28. C₁₆H₁₄N₄O. Розраховано, %: С, 69.05; Н 5.07; N 20.13.

***N*-(1,6,6-Триметил-1,5,6,7-тетрагідро-8H-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9е).** Вихід 2.05 г (84%), білий порошок, т. пл. 249–251°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3144 (О–Н), 1626 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 0.97 (6H, с, (CH₃)₂); 2.60 (2H, с, CH₂); 2.85 (2H, с, CH₂); 4.07 (3H, с, CH₃); 8.13 (1H, с, Н-9); 8.39 (1H, с, Н-3); 11.36 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 28.6; 30.5; 36.3; 46.8; 50.6; 112.0; 120.3; 124.4; 132.3; 141.4; 152.4; 153.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 245 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 63.66; Н 6.64; N 22.79. C₁₃H₁₆N₄O. Розраховано, %: С 63.91; Н 6.60; N 22.93.

***N*-(6,6-Диметил-1-етил-1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9f).** Вихід 2.33 г (90%), бежевий порошок, т. пл. 264–266°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3141 (O–H), 1628 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 0.96 (6H, с, (CH₃)₂); 1.38 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 1.87 (2H, с, CH₂); 2.84 (2H, с, CH₂); 4.46 (2H, к, *J* = 6,8 CH₂); 8.15 (1H, с, Н-9); 8.40 (1H, с, Н-3); 11.52 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.3; 28.6; 30.4; 37.2; 44.1; 46.8; 111.7; 124.4; 131.4; 132.5; 141.5; 152.2; 153.5. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 259 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 65.32; Н 7.15; N 21.56. С₁₄Н₁₈Н₄О. Розраховано, %: С 65.09; Н 7.02; N 21.69.

***N*-(1-трет-Бутил-6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9g).** Вихід 2.15 г (75%), світло-жовтий порошок, т. пл. 281–283°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3145 (O–H), 1624 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 0.96 (6H, с, (CH₃)₂); 1.70 (9H, с, (CH₃)₃); 2.60 (2H, с, CH₂); 2.84 (2H, с, CH₂); 8.14 (1H, с, Н-9); 8.57 (1H, с, Н-3); 11.47 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.6; 29.8; 30.5; 37.1; 46.6; 60.7; 113.7; 123.6; 130.3; 131.7; 142.7; 152.2; 153.0. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 287 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 67.26; Н 7.51; N 19.73. С₁₆Н₂₂Н₄О. Розраховано, %: С, 67.11; Н, 7.74; N, 19.56.

***N*-(6,6-Диметил-1-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іліден)гідроксиламін (2.9h).** Вихід 2.40 г (78%), світло-коричневий порошок, т. пл. 285–288°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3145 (O–H), 1628 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.01 (6H, с, (CH₃)₂); 2.63 (2H, с, CH₂); 2.97 (2H, с, CH₂); 7.44 (1H, т, *J* = 7.2, Н Ph); 7.63 (2H, т, *J* = 7.6, Н Ph); 7.76 (2H, д, *J* = 7.6, Н Ph); 8.46 (1H, с, Н-9); 8.56 (1H, с, Н-3); 11.42 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.5; 30.5; 37.0; 46.6; 112.4; 122.3; 125.5; 127.5; 130.3; 131.0; 135.7; 139.7; 142.8; 151.9; 154.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 307 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 70.37; Н 6.07; N 18.45. С₁₈Н₁₈Н₄О. Розраховано, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

***N*-(1-Метил-5,6-дигідроциклопента[*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-7(1*H*)-іліден)гідроксиламін (2.10a).** Вихід 1.81 г (89%), світло-сірий порошок, т. пл. 194–196°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3153 (O–H), 1638 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.

(*J*, Гц): 2.91 (2H, т, *J* = 6.8, CH₂); 3.27 (2H, т, *J* = 6.8, CH₂); 4.08 (3H, с, CH₃); 8.15 (1H, с, Н-9); 8.20 (1H, с, Н-3); 11.28 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. ч.: 25.4; 29.8; 36.5; 109.9; 128.6; 132.4; 132.7; 143.2; 158.9; 163.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 203 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 59.34; Н 5.02; N 27.66. C₁₀H₁₀N₄O. Розраховано, %: С 59.40; Н 4.98; N 27.71.

***N*-(1-Метил-5,6,7,8-тетрагідролопента[*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-9(1*H*)-іліден)гідроксиламін (2.10b)**. Вихід 1.87 г (81%), білий порошок, т. пл. 235–236°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3144, (N–H), 1627 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.47–1.52 (2H, м, CH₂); 1.77–1.82 (2H, м, CH₂); 2.61–2.67 (2H, м, CH₂); 3.04–3.10 (2H, м, CH₂); 4.14 (3H, с, CH₃); 7.92 (1H, с, Н-9); 8.22 (1H, с, Н-3); 11.37 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. ч.: 21.7; 25.4; 26.4; 34.9; 36.2, 117.2; 130.6; 132.2; 132.4; 140.8; 154.9; 159.3. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 231 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 62.42; Н 6.27; N 24.17. C₁₂H₁₄N₄O. Розраховано, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

Синтез *N*-[(метансульфоніл)окси]-1-метил-1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іміну (2.11a). До суспензії 0.43 г (2 ммоль) оксиму **2.7a** в 30 мл CHCl₃ послідовно при перемішуванні додавали 0.3 мл (2.2 ммоль) Et₃N і 0.16 мл (2.1 ммоль) MeSO₂Cl. Реакційну суміш перемішували 12 год., додавали 20 мл води, розділяли та повторно екстрагували CHCl₃ (2 × 20 мл), органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄, відфільтровували, органічну фазу упарювали, продукт перекристалізовували із ТБМЕ.

Вихід 0.46 г (79%), білий порошок, т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1.91–1.95 (2H, м, CH₂); 2.92–2.95 (2H, м, CH₂); 3.01–3.07 (2H, м, CH₂); 3.51 (3H, с, SO₂CH₃); 4.15 (3H, с, CH₃); 8.26 (1H, с, Н-9); 8.73 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. ч.: 23.2; 29.2; 37.0; 40.2; 49.8; 110.0; 120.3; 126.6; 127.8; 134.5; 150.7; 152.8. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 295 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: С 48.35; Н 4.62; N 18.87. C₁₂H₁₄N₄O₃S. Розраховано, %: С 48.10; Н 4.79; N 19.04.

Синтез 1-Метил-*N*-[(*n*-толуолсульфоніл)окси]-1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-іміну (2.11b). До розчину 430 мл (2 ммоль) оксиму **2.7a** в 30мл THF додавали 90 мг (2.2 ммоль) 60% NaH, перемішували при

кімнатній температурі протягом 10 хв., порціями додавали 420 мг (2.2 ммоль) *n*-толуолсульфохлориду і перемішували протягом 12 год. Продукт виділяли аналогічно до методики, описаної для речовини **2.11a** і перекристалізовували із етилацетату.

Вихід 0.38 г (52%), бежевий порошок, т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.82–1.88 (2H, м, CH_2); 2.41 (3H, с, CH_3); 2.87 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2); 2.95 (2H, т, $J = 6.4$, CH_2); 4.13 (3H, с, CH_3); 7.50 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.01 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.22 (1H, с, H-9); 8.75 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 20.7; 21.5; 25.6; 32.7; 36.5; 114.4; 121.1; 129.0; 130.3; 131.6; 132.3; 132.5; 142.6; 146.0; 155.5; 163.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 58.29; Н 4.88; N 15.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 58.36; Н 4.90; N 15.12

Синтез трифлуорметансульфонатів 2.12 a-h (табл. 2.6, 2.7.) (загальна методика). До суспензії (8 ммоль) оксиму **2.7a-h** в 50 мл безводного CHCl_3 в атмосфері азоту при 0 °C прибавляли протягом 10 хв. 1.68 мл (10 ммоль) ангідриду трифлуорометансульфонової кислоти. Температуру реакційної суміші підвищували до кімнатної, перемішували додатково ще 2 год. Суміш упарювали насухо, до порошкоподібного залишку додавали 10 мл ТБМЕ, осад відфільтровували, сушили при пониженому тиску, на кімнатній температурі. Цільові продукти зберігали при +4 °C без доступу вологи та повітря.

3.4 Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

Синтез алкіл піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів 2.14a–k, 2.15 (загальна методика). До розчину 0.05 моль *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіду **2.3a–d** в 150 мл крижаної AcOH послідовно додавали 8.88г (0.06 моль) 3,3-диметоксипропаноату **2.13a** або β -кетоестеру **2.13b-d**, 5 мл (0.06 моль) піролідину і кип'ятили протягом 8 год. Розчинник відганяли при пониженому тиску, отриманий маслоподібний продукт розчиняли в 300 мл етилацетату, промивали насиченим розчином NaHCO_3 та NaCl , органічний шар упарювали. У випадку реакції сполук **2.3c** та **2.13b** продукти були розділена методом колонкової хроматографії елюент EtOAc-CHCl_3 , 6:1. В інших випадках, до

маслоподібного залишку додавали 150 мл MeCN, нагрівали до розчинення, охолоджували до $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ і залишали на 10 год. Осад продукту, що утворився, відфільтровували і сушили на повітрі.

Метил 1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14a). Вихід 5.92 г (62%), жовтий порошок, т.пл. $144\text{-}145\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 3.92 (3H, с, OCH₃); 4.14 (3H, с, CH₃); 8.37 (1H, с, H-3); 8.74 (1H, с, H-7); 8.98 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.7; 53.0; 121.2; 121.4; 122.5; 132.2; 133.0; 145.2; 165.8. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 192 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 56.71; H 4.80; N 21.91. C₉H₉N₃O₂. Розраховано, %: C 56.54; H 4.74; N 21.98.

Метил 1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14b). Вихід 6.15 г (60%), жовтий порошок, т.пл. $138\text{-}139\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, *J*=7.2, CH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃); 4.58 (2H, к, *J*=7.2, CH₂); 8.42 (1H, с, H-3); 8.80 (1H, с, H-7); 9.02 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.4; 44.3; 52.9; 120.3; 122.4; 131.1; 133.6; 143.5; 145.6; 166.0. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 206 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 58.34; H 5.49; N 20.66. C₁₀H₁₁N₃O₂. Розраховано, %: C 58.53; H 5.40; N 20.48.

Метил 1-трет-бутил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14c). Вихід 7.10 г (61%), світло-коричневий порошок, т.пл. $99\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.74 (9H, с, 3CH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 8.39 (1H, с, H-3); 8.71 (1H, с, H-7); 8.99 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.8; 53.0; 61.5; 121.9; 122.0; 129.9; 132.6; 144.8; 145.2; 166.0. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 234 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 61.96; H 6.43; N 18.11. C₁₂H₁₅N₃O₂. Розраховано, %: C 61.79; H 6.48; N 18.01.

Метил 1-феніл-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14d). Вихід 4.17 г (33%), коричневий порошок, т.пл. $175\text{-}177\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 3.92 (3H, с, OCH₃); 7.50 (1H, т, 3J = 6.8, H Ph); 7.66 (2H, т, 3J = 8.0, H Ph); 7.81 (2H, д, 3J = 8.0, H Ph); 8.64 (1H, с, H-3); 8.76 (1H, с, H-7); 9.12 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 53.1; 120.7; 122.8; 123.5; 128.1; 130.4; 130.7; 136.3; 139.1; 144.8; 146.5; 165.7. Мас-спектр,

m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 254 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 66.21; Н 4.45; N 16.42. $C_{14}H_{11}N_3O_2$. Розраховано, %: С 66.40; Н 4.38; N 16.59.

Етил 1,5-диметил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14e). Вихід 6.82 г (62%), жовтий порошок, т.пл. 136-137 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1711 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH_3); 2.76 (3H, с, CH_3); 4.12 (3H, с, CH_3); 4.36 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2); 8.22 (1H, с, Н-3); 8.55 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.5; 25.1; 36.6; 61.7; 121.2; 123.4; 130.9; 132.5; 141.9; 153.1; 167.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 220 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 60.09; Н 5.83; N 19.02. $C_{11}H_{13}N_3O_2$. Розраховано, %: С 60.26; Н 5.98; N 19.17.

Етил 1-трет-бутил-5-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14f). Вихід 3.13 г (24%), бурій порошок, т.пл. 132-133 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH_3); 1.72 (9H, с, 3CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 4.36 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2); 8.22 (1H, с, Н-3); 8.59 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.5; 24.9; 29.8; 61.1; 61.7; 122.8; 123.0; 129.0; 131.8; 143.2; 152.6; 167.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 262 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 64.13; Н 7.39; N 16.16. $C_{14}H_{19}N_3O_2$. Розраховано, %: С 64.35; Н 7.33; N 16.08.

Етил 5-(дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14g). Вихід 9.81 г (77%), помаранчевий порошок, т.пл. 151-153 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $^3J = 6.4$, CH_3); 4.20 (3H, с, CH_3); 4.44 (2H, к, $^3J = 7.6$, CH_2); 7.47 (1H, д, $^2J_{\text{HF}} = 54.4$, CHF_2); 8.50 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.4; 36.9; 62.4; 112.0 (т, $^1J_{\text{CF}} = 237.3$); 122.2; 123.1; 131.9; 134.2; 141.3; 145.9 (т, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$); 165.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (J , Гц): -115.15 (д, $^2J_{\text{FH}} = 51.8$, CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 256 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 51.93; Н 4.18; N 14.68. $C_{11}H_{11}F_2N_3O_2$. Розраховано, %: С 51.77; Н 4.34; N 14.89.

Етил 5-(дифлуорометил)-1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14h). Вихід 11.57 г (86%), світло-коричневий порошок, т.пл. 130-131 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1713 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.35-1.46 (6H, м, 2 CH_3); 4.40 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2); 4.61 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2); 7.49

(1H, д, $^2J_{HF} = 54.1$, CHF₂); 8.55 (1H, с, Н-3); 8.81 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 14.3; 15.2; 44.5; 62.4; 112.0 (т, $^1J_{CF} = 238.2$); 121.9; 123.0; 131.1; 134.3; 141.3; 146.0 (т, $^2J_{CF} = 25.0$); 165.6. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (*J*, Гц): -115.09 (д, $^2J_{FH} = 51.7$, CHF₂). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 270 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 53.66; Н 4.91; N 15.68. C₁₂H₁₃F₂N₃O₂. Розраховано, %: С 53.53; Н 4.87; N 15.61.

Етил 1-трет-бутил-5-(дифлуорометил)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14i). Вихід 11.88 г (80%), коричневий порошок, т.пл. 161-163 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH₃); 1.74 (9H, с, 3CH₃); 4.39 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH₂); 7.44 (1H, д, $^2J_{HF} = 54.5$, CHF₂); 8.52 (1H, с, Н-3); 8.75 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 14.3; 28.3; 29.8; 62.4; 112.1 (т, $^1J_{CF} = 240.0$); 122.8; 123.5; 129.9; 133.4; 142.4; 145.5 (т, $^2J_{CF} = 25.4$); 165.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (*J*, Гц): -115.21 (д, $^2J_{FH} = 51.8$, CHF₂). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 298 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 56.63; Н 5.80; N 14.20. C₁₄H₁₇F₂N₃O₂. Розраховано, %: С 56.56; Н 5.76; N 14.13.

Етил 1-метил-5-(трифлуорометил)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14j).

Вихід 11.05 г (81%), помаранчевий порошок, т.пл. 146-148 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH₃); 4.19 (3H, с, CH₃); 4.41 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH₂); 8.60 (1H, с, Н-3); 8.77 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 13.7; 36.4; 62.7; 121.3; 121.9 (к, $^1J_{CF} = 273.7$); 123.8; 131.7; 134.1; 138.6 (к, $^2J_{CF} = 33.8$); 139.9; 165.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (*J*, Гц): -62.56 (с, CF₃). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 274 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 48.27; Н 3.74; N 15.31. C₁₁H₁₀F₃N₃O₂. Розраховано, %: С 48.36; Н 3.69; N 15.38.

Етил 5-(трифлуорометил)-1-етил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.14k).

Вихід 11.48 г (80%), жовтий порошок, т.пл. 118-119 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.33-1.45 (6H, м, 2 CH₃); 4.41 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH₂); 4.59 (2H, к, $^3J = 7.0$, CH₂); 8.62 (1H, с, Н-3); 8.81 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 14.1; 15.2; 44.7; 62.7; 120.5 (к, $^1J_{CF} = 273.8$); 121.5; 124.3; 131.4; 134.7; 139.1 (к, $^2J_{CF} = 33.7$); 140.3; 165.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (*J*, Гц): -61.48

(с, CF₃). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 288 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 50.25; Н 4.17; N 14.69. C₁₂H₁₂F₃N₃O₂. Розраховано, %: С 50.18; Н 4.21; N 14.63.

1-трет-Бутил-5-метил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин (2.15). Вихід 3.97 г (42%), бура рідина. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.68 (9H, с, 3CH₃); 2.56 (3H, с, CH₃); 7.20 (1H, д, ³ J = 8.8, CH); 8.07 (1H, с, Н-3); 8.21 (1H, ³ J = 8.8, CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 24.3; 29.7; 60.3; 120.8; 120.9; 129.8; 131.4; 142.4; 153.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 190 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 69.97; Н 8.06; N 22.12. C₁₁H₁₅N₃. Розраховано, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

Синтез *N*-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот 2.17а–к (загальна методика). До розчину 0.025 моль піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилату **2.14а–к** 50 мл EtOH при перемішуванні додавали 100 мл 2М водного розчину КОН і кип'ятили 3 год. Розчинник відганяли, до залишку додавали 100 мл води, підкисляли 1М HCl до рН=3. Осад, що випав, перемішували ще 15 хв., відфільтровували, сушили на повітрі та перекристалізовували із MeOH.

1-Метил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17а). Вихід 4.29 г (97%), білий порошок, т.пл. 206-208°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1704 (C=O), 2408-2613 (димер COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 4.16 (3H, с, CH₃); 8.36 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7); 9.01 (1H, с, Н-5); 13.62 (1H, уш. с. CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 36.6; 120.5; 123.5; 132.1; 133.3; 143.4; 146.0; 167.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 178 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 54.08; Н 4.04; N 23.56. C₈H₇N₃O₂. Розраховано, %: С 54.24; Н 3.98; N 23.72.

1-Етил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17б). Вихід 4.01 г (84%), бежевий порошок, т.пл. 215-217 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1709 (C=O), 2388-2603 (димер COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J , Гц): 1.41 (3H, т, ³ J = 7.2, CH₃); 4.58 (2H, к, ³ J = 7.2, CH₂); 8.40 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7); 9.00 (1H, с, Н-5); 13.36 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 15.4; 44.3; 120.3; 123.5; 131.3; 133.5; 143.4; 146.0; 167.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 192 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 56.32; Н 4.80; N 21.83. C₉H₉N₃O₂. Розраховано, %: С 56.54; Н 4.74; N 21.98.

1-трет-Бутил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбонова кислота (2.17c).

Вихід 4.60 г (84%), коричневий порошок, т.пл. 203-205 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (C=O), 2399-2614 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.72 (9H, с, 3CH₃); 8.36 (1H, с, H-3); 8.68 (1H, с, H-7); 8.98 (1H, с, H-5); 13.91 (1H, уш.с, CO₂H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.8; 61.5; 122.0; 123.0; 130.1; 132.6; 144.6; 145.6; 167.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 220 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 60.47; Н 6.13; N 19.28. C₁₁H₁₃N₃O₂. Розраховано, %: С 60.26; Н 5.98; N 19.17.

1-Феніл-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбонова кислота (2.17d).

Вихід 5.38 г (90%), бежевий порошок, т.пл. 233-235 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O), 2418-2607 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.48 (1H, т, $^3J = 7.2$, Н Ph); 7.65 (2H, т, $^3J = 7.6$, Н Ph); 7.83 (2H, д, $^3J = 8.0$; Н Ph); 8.62 (1H, с, H-3); 8.73 (1H, с, H-7); 9.10 (1H, с, H-5); 14.06 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 120.7; 122.8; 124.7; 128.9; 130.4; 130.9; 136.3; 139.2; 144.9; 147.0; 165.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 240 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 65.05; Н 3.91; N 17.72. C₁₃H₉N₃O₂. Розраховано, %: С 65.27; Н 3.85; N 17.56.

1,5-Диметил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбонова кислота (2.17e).

Вихід 4.44 г (93%), білий порошок, т.пл. 242-244 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 2425-2594(димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 2.80 (3H, с, CH₃); 4.11 (3H, с, CH₃); 8.22 (1H, с, H-3); 8.59 (1H, с, H-7); 13.25 (1H, уш. с., CO₂H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 25.3; 36.5; 121.3; 124.1; 131.1; 132.4; 141.8; 153.5; 168.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 192 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 56.71; Н 4.85; N 21.91. C₉H₉N₃O₂. Розраховано, %: С 56.54; Н 4.79; N 21.98.

1-трет-Бутил-5-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбонова кислота (2.147). Вихід 5.07 г (87%), жовтий порошок, т.пл. 195-197 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1708 (C=O), 2415-2599 (димер COOH).. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.72 (9H, с, 3CH₃); 2.81 (3H, с, CH₃); 8.25 (1H, с, H-3); 8.69 (1H, с, H-7); 13.69 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 24.5; 29.8; 61.4; 123.8; 124.1; 129.6; 131.0; 143.5; 153.0; 168.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 234 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 61.63; Н 6.55; N 18.18. C₁₂H₁₅N₃O₂. Розраховано, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

5-(Дифлуорометил)-1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17g). Вихід 5.39 г (95%), світло - жовтий порошок, т.пл. 205-207 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (C=O), 2418-2603 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.19 (3H, с, CH_3); 7.60 (1H, д, $^2J_{\text{HF}} = 54.8$, CHF_2); 8.51 (1H, с, Н-3); 8.79 (1H, с, Н-7); 13.54 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.4; 111.3 (т, $^1J_{\text{CF}} = 237.1$); 121.9; 123.4; 131.7; 133.7; 140.9; 145.8 (т, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$); 166.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (J , Гц): -115.37 (д, $^2J_{\text{FH}} = 56.5$, CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Знайдено, %: С 47.36; Н 3.26; N 18.42. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Розраховано, %: С 47.58; Н 3.11; N 18.50.

5-(Дифлуорометил)-1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17h). Вихід 5.72 г (95%), бежевий порошок, т.пл. 210-212 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O), 2410-2593 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH_3); 4.58 (2H, к, $^3J = 7.4$, CH_2); 7.59 (1H, д, $^2J_{\text{HF}} = 54.8$, CHF_2); 8.50 (1H, с, Н-3); 8.80 (1H, с, Н-7); 13.75 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.4; 44.6; 111.7 (т, $^1J_{\text{CF}} = 234.0$); 122.1; 123.8; 131.3; 134.3; 141.4; 146.5 (т, $^2J_{\text{CF}} = 25.6$); 167.2. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (J , Гц): -115.40 (д, $^2J_{\text{FH}} = 56.4$, CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 242 $[\text{M}+1]^+(100)$. Знайдено, %: С 49.92; Н 3.81; N 15.68. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Розраховано, %: С 49.80; Н 3.76; N 15.75.

1-трет-Бутил-5-(дифлуорометил)-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17i). Вихід 6.12 г (91%), коричневий порошок, т. пл. 222-224 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1708 (C=O), 2417-2598 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.73 (9H, с, 3CH_3); 7.55 (1H, д, $^2J_{\text{HF}} = 54.0$, CHF_2); 8.51 (1H, с, Н-3); 8.75 (1H, с, Н-7); 13.51 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.7; 61.8; 111.6 (т, $^1J_{\text{CF}} = 237.5$); 123.3; 123.7; 130.1; 133.4; 142.5; 146.0 (т, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$); 167.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (J , Гц): -115.68 (д, $^2J_{\text{FH}} = 56.4$, CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ %): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Знайдено, %: С 53.45; Н 4.81; N 15.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Розраховано, %: С 53.53; Н 4.87; N 15.61.

1-Метил-5-(трифлуорометил)-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.17j). Вихід 5.69 г (93%), бурий порошок, т.пл. 199-201 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1704 (C=O), 2412-2608 (димер COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц):

4.18 (3H, с, CH₃); 8.56 (1H, с, Н-3); 8.73 (1H, с, Н-7); 13.70 (1H, уш. с., CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 36.4; 121.0; 121.7 (к, ¹J_{CF} = 272.5); 125.2; 131.9; 134.0; 138.7 (к, ²J_{CF} = 33.8); 139.6; 166.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): -61.37(с, CF₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 246 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 44.27; Н 2.58; N 17.01. C₉H₆F₃N₃O₂. Розраховано, %: С 44.09; Н 2.47; N 17.14.

5-(Трифлуорометил)-1-етил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбонова кислота (2.17k). Вихід 6.02 г (93%), світло-жовтий порошок, т.пл. 236-238 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1707 (C=O), 2409-2601 (димер COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1.42 (3H, т, ³J = 7.2, CH₃); 4.58 (2H, к, ³J = 7.2, CH₂); 8.58 (1H, с, Н-3); 8.77 (1H, с, Н-7); 13.89 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 14.8; 44.2; 120.5 (к, ¹J_{CF} = 272.5); 120.6; 125.4; 131.1; 134.0; 138.8 (к, ²J_{CF} = 33.7); 139.7; 165.8. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): -61.38 (с, CF₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 260 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 46.16; Н 3.04; N 16.38. C₁₀H₈F₃N₃O₂. Розраховано, %: С 46.34; Н 3.11; N 16.21.

1-Метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-b]піридин (2.18). В автоклав ємністю 250 мл поміщали 100 мл EtOH, 2.45 г (10 ммоль) кислоти **2.17j**, 0.2 г 10% Pd/C і нагрівали під тиском водню 25 атм. протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували каталізатор, фільтрат упарювали, залишок перекристалізували із ТБМЕ.

Вихід 1.81 г (88%), білий порошок, т.пл. 82-83 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3305 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1.87-2.15 (2H, м, CH₂); 2.48-2.23 (2H, м, CH₂); 3.52 (3H, с, CH₃); 3.48-3.56 (1H, м, CH); 4.21 (1H, уш. с, NH); 6.64 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 17.1; 20.3; 35.7; 52.1 (к, ²J_{CF} = 30.0); 59.7; 121.6; 126.4 (к, ¹J_{CF} = 280.4); 126.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. м. ч. (J, Гц): 75.0 (с, CF₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 206 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 46.90; Н 4.86; N 20.41. C₈H₁₀F₃N₃. Розраховано, %: С 46.83; Н 4.91; N 20.48.

Синтез трет-бутил піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилатів 2.19a-k (загальна методика). До розчину 0.018 моль кислоти **2.17a-k** в 150 мл THF послідовно додавали 1.1 г (0.009 ммоль) DMAP, і 5.5 г (0.025 ммоль) Woc₂O і кип'ятили при перемішуванні протягом 4-х год. Розчинник відганяли, до

олієподібного залишку додавали 200 мл 1М NaHSO₄, екстрагували EtOAc (3 × 150 мл). Органічний шар упарювали, залишок перекристалізували із ТБМЕ.

трет-Бутил 1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.19а). Вихід 3.43 г (82%), жовтий порошок, т.пл. 82-83 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1712 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.60 (9H, с, 3CH₃); 4.16 (3H, с, CH₃); 8.36 (1H, с, H-3); 8.69 (1H, с, H-7); 9.01 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 28.3; 39.9; 80.6; 120.1; 124.0; 131.9; 133.2; 143.3; 145.5; 164.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 234 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 61.60; Н 6.56; N 17.92. C₁₂H₁₅N₃O₂. Розраховано, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

трет-Бутил 1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.19б). Вихід 3.15 г (71%), бежевий порошок, т.пл. 113-114 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, ³*J* = 7.2, CH₃); 1.60 (9H, с, 3CH₃); 4.60 (2H, к, ³*J* = 7.2, CH₂); 8.40 (1H, с, H-3); 8.67 (1H, с, H-7); 8.97 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 15.4; 28.2; 44.2; 82.2; 120.0; 124.1; 131.2; 133.5; 143.4; 145.7; 164.7. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 248 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 63.31; Н 6.79; N 17.14. C₁₃H₁₇N₃O₂. Розраховано, %: С 63.14; Н 6.93; N 16.99.

трет-Бутил 1-трет-бутил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.19с). Вихід 3.81 г (77%), коричневий порошок, т.пл. 103-104 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1709 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.60 (9H, с, 3CH₃); 1.72 (9H, с, 3CH₃); 8.39 (1H, с, H-3); 8.65 (1H, с, H-7); 8.97 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 27.8; 29.8; 61.5; 81.9; 121.4; 123.1; 129.4; 132.2; 144.2; 144.9; 164.3. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 276 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 65.27; Н 7.63; N 15.35. C₁₅H₂₁N₃O₂. Розраховано, %: С 65.43; Н 7.69; N 15.26.

трет-Бутил 1-феніл-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.19д). Вихід 4.40 г (83%), бурий порошок, т.пл. 163-165 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1714 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.59 (9H, с, 3CH₃); 7.50 (1H, т, ³*J* = 7.6, H Ph); 7.66 (2H, т, ³*J* = 7.6, H Ph); 7.83 (2H, д, ³*J* = 8.0, H Ph); 8.58 (1H, с, H-3); 8.74 (1H, с, H-7); 9.08 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 28.2; 82.6; 120.5; 122.9; 125.1; 128.0; 130.4; 130.9; 136.4; 139.2; 144.9; 146.6; 165.4. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}

%) : 296 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 69.28; Н 5.74; N 14.07. $C_{17}H_{17}N_3O_2$. Розраховано, %: С 69.14; Н 5.80; N 14.23.

трет-Бутил 1,5-диметил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19e). Вихід 3.29 г (74%), жовтий порошок, т.пл. 206-208 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1713 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.59 (9H, с, 3CH₃); 2.73 (3H, с, CH₃); 4.11 (3H, с, CH₃); 8.20 (1H, с, H-3); 8.45 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 24.6; 27.8; 36.1; 81.9; 120.2; 124.8; 130.6; 132.1; 141.2; 152.1; 166.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 248 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 63.29; Н 6.89; N 16.82. $C_{13}H_{17}N_3O_2$. Розраховано, %: С 63.14; Н 6.93; N 16.99.

трет-Бутил 1-трет-бутил-5-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19f). Вихід 3.69 г (71%), жовтий порошок, т.пл. 139-140 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1711 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.59 (9H, с, 3CH₃); 1.72 (9H, с, 3CH₃); 2.74 (3H, с, CH₃); 8.23 (1H, с, H-3); 8.55 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.1; 29.8; 61.3; 62.4; 82.53; 123.2; 124.8; 129.3; 131.3; 139.4; 142.0; 152.2; 152.8; 166.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 290 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 66.58; Н 7.96; N 14.35. $C_{16}H_{23}N_3O_2$. Розраховано, %: С 66.41; Н 8.01; N 14.52.

трет-Бутил 5-(дифлуорометил)-1-метил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19g). Вихід 3.77 г (75%), жовтий порошок, т.пл. 122-123 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.60 (9H, с, 3CH₃); 4.19 (3H, с, CH₃); 7.11 (1H, д, $^2J_{HF} = 54.6$, CHF₂); 8.51 (1H, с, H-3); 8.69 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 27.9; 36.6; 83.3; 112.6 (т, $^1J_{CF} = 228.7$); 121.6; 124.8; 131.9; 134.0; 141.0; 145.6 (т, $^2J_{CF} = 21.4$); 165.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (J , Гц): -114.77 (д, $^2J_{FH} = 55.1$, CHF₂). Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 284 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 55.33; Н 5.30; N 14.72. $C_{13}H_{15}F_2N_3O_2$. Розраховано, %: С 55.12; Н 5.34; N 14.83.

трет-Бутил 5-(дифлуорометил)-1-етил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19h). Вихід 3.69 г (69%), коричневий порошок, т.пл. 131-132 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.44 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH₃); 1.60 (9H, с, 3CH₃); 4.60 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH₂); 7.40 (1H, д, $^2J_{HF} = 54.4$,

CHF₂); 8.53 (1H, с, Н-3); 8.72 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 15.3; 28.0; 44.5; 83.5; 112.4 (т, ¹J_{CF} = 229.0); 121.6; 124.8; 131.2; 134.3; 141.0; 145.7 (т, ²J_{CF} = 23.2); 165.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): -114.76 (д, ²J_{FH} = 52.7, CHF₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 298 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 56.73; Н 5.81; N 14.20. С₁₄H₁₇F₂N₃O₂. Розраховано, %: С 56.56; Н 5.76; N 14.13.

трет-Бутил 1-трет-бутил-5-(дифлуорометил)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19i). Вихід 4.09 г (70%), коричневий порошок, т.пл. 88-89 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1713(C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1.60 (9H, с, 3CH₃); 1.73 (9H, с, 3CH₃); 7.40 (1H, д, ²J_{HF} = 54.4, CHF₂); 8.52 (1H, с, Н-3); 8.69(1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 28.0; 29.8; 61.8; 83.6; 112.5 (т, ¹J_{CF} = 232.0); 123.5; 124.3; 130.1; 133.4; 142.3; 145.3 (т, ²J_{CF} = 23.0); 164.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): -115.11 (д, ²J_{HF} = 56.4, CHF₂). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 326 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 59.25; Н 6.55; N 12.79. С₁₆H₂₁F₂N₃O₂. Розраховано, %: С 59.07; Н 6.51; N 12.92.

трет-Бутил 1-метил-5-(трифлуорометил)-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19j). Вихід 3.84 г (71%), помаранчевий порошок, т.пл. 82-83 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1.57 (9H, с, 3CH₃); 4.18 (3H, с, CH₃); 8.56 (1H, с, Н-3); 8.68 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 27.8; 36.9; 83.8; 120.9 (к, ¹J_{CF} = 273.7); 121.2; 125.4; 131.8; 134.0; 138.4 (к, ²J_{CF} = 33.6); 139.7; 164.8. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): 61.12 (с, CF₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 302 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: С 51.62; Н 4.73; N 13.78. С₁₃H₁₄F₃N₃O₂. Розраховано, %: С 51.83; Н 4.68; N 13.95.

трет-Бутил 5-(трифлуорометил)-1-етил-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилат (2.19k). Вихід 4.36 г (77%), коричневий порошок, т.пл. 70-71 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч. (J, Гц): 1.42 (3H, т, ³J = 7.2, CH₃); 1.56 (9H, с, 3CH₃); 4.58 (2H, к, ³J = 7.2, CH₂); 8.59 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 15.2; 27.7; 44.6; 83.7; 120.7 (к, ¹J_{CF} = 273.9); 121.1; 125.9; 131.5; 134.6; 138.9 (к, ²J_{CF} = 33.7); 140.0; 165.2. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч. (J, Гц): -61.17 (с, CF₃). Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 316 [M+H]⁺(100).

Знайдено, %: С 53.22; Н 5.23; N 13.41. $C_{14}H_{16}F_3N_3O_2$. Розраховано, %: С 53.33; Н 5.11; N 13.33.

Синтез 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-b]піридин-6-карбоксилатів 2.20a–k (табл. 2.8)(загальна методика). В автоклав ємністю 250 мл поміщали 100 мл *t*-BuOH, (10 ммоль) кислоти **2.19a–k** 0.2 г 10% Pd/C і нагрівали під тиском водню 25 атм. протягом 24 год, а у випадку естеру **2.19j** 72 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували каталізатор, фільтрат упарювали, залишок перекристалізовували із суміші гептан-ТБМЕ, 1:9.

Гідрохлорид 5-(дифлуорометил)-1-етил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-b]піридиніум-6-карбонової кислоти (2.21). До розчину 900 мг (0.003 моль) карбоксилату **2.20h** в 40 мл $CHCl_3$ додавали 20 мл 20% розчину хлороводню в діоксані і перемішували 4 год. Осад продукту, що випав, відфільтровували, промивали ТБМЕ і сушили під вакуумом. Зразок для РСА отримували кристалізацією із суміші MeCN-AcOH, 1:2.

Вихід 0.67 г (80%), білі кристали, т.пл. 182-183 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3408 (NH), 2495-2602 (COOH), 1697 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.30 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH_3) 2.84-3.23 (3H, м, CH_2 ; CH); 3.87-3.90 (1H, м, CH); 4.10 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2); 6.09 (1H, д. д., $^2J_{FH} = 52.0$, $^3J_{FH} = 6.0$, CHF_2); 7.31 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.2; 19.9; 27.2; 43.9; 54.6 (д. д., $^1J_{CF} = 21.1$, $^2J_{CF} = 20.4$); 115.0 (т, $^1J_{CF} = 241.5$); 120.1; 129.8; 133.8; 172.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. ч. (*J*, Гц): -123.61. (д. д. д., $^2J_{FH} = 286.6$, $^3J_{FH} = 56.4$, $^4J_{FH} = 14.1$, CHF_2). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 246 $[M-HCl]^+$ (100). Знайдено, %: С 49.17; Н 5.40; Cl 12.63; N 17.78. $C_{10}H_{14}ClF_2N_3O_2$. Розраховано, %: С 48.99; Н 5.35; Cl 12.54; N 17.86.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 2.21. Лінійний розмір кристалу 0.05 × 0.14 × 0.43 мм проведено при 173K на дифрактометрі Bruker Smart Apex II (λMoK_{α} - випромінення, графітовий монохроматор, θ_{max} . 25.7°). Кристали сполуки **2.21** ($C_{10}H_{14}ClFN_3O_2$, *M* = 281.69) триклинні, просторова група *P-1*, *a* = 7.6005(5), *b* = 9.3743(6), *c* = 9.5781(6)Å, α = 71.557(4), β = 87.842(4), γ = 70.630(4)°, *V* = 609.01(7)Å³, *Z* = 2, *d*_c = 1.536, μ

0.338 mm^{-1} , $F(000)$ 292. Сумарно зібрано 9284 відображення, із яких 2314 являються незалежними (R -фактор усереднення 0.0521). Структура розшифрована прямим методом и уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм Bruker SHELXTL.²⁴ Положення всіх атомів гідрогену (CH) розраховані геометрично і уточнені як «найзники», а атоми гідрогену при гетероатомах виявлені із разностного Фур'є-синтезу електронної густини і уточнені ізотропно. Остаточні значення факторів розбіжності $R_1(F)$ 0.0504, $wR_2(F^2)$ 0.1085 по 1761 відображенню с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.0724, $wR_2(F^2)$ 0.1183, GOF 1.056 по всім незалежним відображенням, 175 уточнених параметрів, використана вагова схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0546P)^2 + 0.1359P]$, де $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, відношення максимального (середнього) зсуву до погрішності в останньому циклі 0.000(0.000). Залишкова електронна густина із разностного ряду Фур'є після останнього циклу уточнені 0.35 и -0.22 $\text{e}/\text{Å}^3$. Структура задепонована в Кембриджком банку структурних даних (депонент CCDC2090694).

3.5 Експериментальна частина до підрозділу 2.5.

Синтез сполук 2.24a-g. Спосіб I. До розчину 5 ммоль *N*-Вос-амінопіразолкарбальдегіду **2.3a-g** у 15 мл піридину послідовно прибавляли 0.62г (6 ммоль) малонової кислоти, 0.43 г (6 ммоль) піролідину и нагрівали при 45-50°C 8-12 год. Піридин відганяли при пониженому тиску, залишок обробляли 10 мл 2М розчином хлоридної кислоти, перемішували при кімнатній температурі до утворення осаду, який відфільтровували, промивали 10 мл води и 10 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили на повітрі та перекристалізовували з метанолу.

Спосіб II. До розчину 5 ммоль *N*-Вос-амінопіразолкарбальдегіду **2.3a-e** в 20 мл крижаної АсОН послідовно додавали 0.7г (6 ммоль) монометилового естеру малонової кислоти, 0.43 г (6 ммоль) піролідину і перемішували при кімнатній температурі 3 год., а потім кип'ятили 5-6 год. Розчинник відганяли, до маслянистого залишку прибавляли 30-40 мл води і перемішували до утворення

розсипчастого осаду, котрий відфільтровували, промивали 10 мл води и 10 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили на повітрі та перекристалізовували з метанолу.

1-Метил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24a). Вихід 0.83 г (86%) (спосіб I), 0.69 г (71%) (спосіб II), світло-жовтий порошок, т. пл. 264-265°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3201 (N–H), 1739 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 4.10 (3H, с, CH₃), 7.69 (1H, с, H-3), 8.92 (1H, с, H-7), 13.26 (1H, с, NH), 15.38 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 37.2, 115.2, 124.0, 127.3, 129.2, 131.4, 163.9, 165.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 194 [M+1]⁺(100). Знайдено, %: С 49.95; Н 3.57; N 21.91. C₈H₇N₃O₃. Розраховано, %: С 49.74; Н 3.65; N 21.75.

1-Етил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24b). Вихід 0.85 г (82%) (спосіб I), 0.70 г (68%) (спосіб II), жовтий порошок, т. пл. 259-261°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3214 (N–H), 1732 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.39 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃), 4.50 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂), 7.74 (1H, с, H-3), 8.97 (1H, с, H-7), 13.27 (1H, с, NH), 15.39 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.6, 44.9, 115.3, 124.3, 126.5, 129.2, 131.2, 164.0, 165.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 208 [M+1]⁺(100). Знайдено, %: С 52.32; Н 4.23; N 20.46. C₉H₉N₃O₃. Розраховано, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

1-*трет*-Бутил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24c). Вихід 0.73 г (62%) (спосіб I), 0.68 г (58%) (спосіб II), бежевий порошок, т. пл. 261-263°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3212 (N–H), 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.69 [9H, с, C(CH₃)₃], 7.75 (1H, с, H-3), 8.87 (1H, с, H-7), 13.38 (1H, с, NH), 15.39 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 30.1, 62.2, 114.7, 123.4, 125.2, 130.9, 132.2, 163.3, 165.6. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 236 [M+1]⁺ (100). Знайдено, %: С 55.93; Н 5.65; N 17.75. C₁₁H₁₃N₃O₃. Розраховано, %: С 56.16; Н 5.57; N 17.86.

1-Феніл-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24d). Вихід 0.61 г (59%) (спосіб I), 0.54 г (52%) (спосіб II), коричневий порошок, т. пл. 269-272°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3213 (N–H), 1729

(C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.52 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph), 7.65 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph), 7.76 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph), 8.07 (1H, с, H-3), 8.70 (1H, с, H-7), 13.53 (1H, с, NH), 15.20 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 116.5, 123.1, 125.8, 127.1, 128.5, 130.4, 130.8, 131.0, 138.6, 163.2, 165.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 256 $[\text{M}+1]^+$ (100). Знайдено, %: C 60.98; H 3.58; N 16.33. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: C 61.18; H 3.55; N 16.46.

1-(2-Пириділ)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24e). Вихід 0.65 г (60%) (спосіб I), 0.52 г (48%) (спосіб II), коричневий порошок, т. пл. 284-287°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3217 (N-H), 1724 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.44 (1H, т, $J = 7.4$, H Py), 7.89 (1H, д, $J = 6.2$, H Py), 8.08 (1H, т, $J = 5.4$, H Py), 8.14 (1H, с, H-3), 8.63 (1H, д, $J = 5.4$, H Py), 9.63 с (1H, H-7), 13.61 (1H, с, NH), 15.24 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 113.1, 117.0, 122.5, 125.4, 128.8, 131.9, 134.4, 140.1, 148.5, 152.5, 163.8, 165.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 257 $[\text{M}+1]^+$ (92). Знайдено, %: C 56.16; H 3.22; N 21.75. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: C 56.25; H 3.15; N 21.87.

1-Метил-3-метоксі-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24f). Вихід 0.69 г (62%) (спосіб I), білий порошок, т. пл. 264-265°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3211 (N-H), 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.94 (3H, с, CH_3), 3.97 (3H, с, CH_3O), 8.85 (1H, с, H-7), 13.42 (1H, с, NH), 15.50 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.6, 57.3, 114.2, 116.5, 128.6, 131.5, 148.1, 163.7, 165.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 224 $[\text{M}+1]^+$ (100). Знайдено, %: C 48.24; H 4.01; N 18.78. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Розраховано, %: C 48.43; H 4.06; N 18.83.

1-Метил-3-Феніл-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2.24g). Вихід 0.73 г (54%) (спосіб I), бурий порошок, т. пл. 290-293°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3216 (N-H), 1721 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.16 (3H, с, CH_3), 7.36-7.56 (3H, м, H Ph), 7.75-7.95 (2H, м, H Ph), 8.95 (1H, с, H-7), 13.28 (1H, с, NH), 15.25 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 38.8, 116.9, 128.1, 129.6, 130.8, 132.5, 133.0, 133.8, 136.6, 141.6, 166.2, 171.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 270 $[\text{M}+1]^+$ (95). Знайдено, %: C 62.29; H 4.06; N 15.55. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: C 62.45; H 4.12; N 15.61.

Синтез сполук 2.25a-g. Спосіб I. Сполуки **2.25a,c-e,g** отримували аналогічно до способу I для сполук **2.24a-g**.

Спосіб II. До розчину 5 ммоль *N*-Вос-амінопіразолкарбальдегіду **2.3a-g** в 20 мл крижаної АсОН послідовно додавали 0.51г (6 ммоль) метилового естеру ціаноцтової кислоти, 0.43 г (6 ммоль) піролідину і перемішували при кімнатній температурі 2 год., а потім кип'ятили 5-6 год. Розчинник відганяли, до олієподібного залишку додавали 50 мл води і перемішували до утворення осаду, котрий відфільтровували, промивали 10 мл води і 10 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили на повітрі та перекристалізовували із метанолу.

Спосіб III. До розчину 5 ммоль *N*-Вос-амінопіразолкарбальдегіду **2.3a-d** в 30 мл сухого MeCN послідовно прибавляли 0.51г (6 ммоль) метилового етеру ціаноцтової кислоти, 0.43 г (6 ммоль) піролідину і 6 мг (0.5 ммоль) проліну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2-3 год., а потім кип'ятили 5-6 год. Розчинник відганяли, до залишку додавали 50 мл води і перемішували до утворення осаду, котрий відфільтровували, промивали 10 мл води и 10 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили на повітрі та перекристалізовували із метанолу.

1-Метил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25a). Вихід 0.64 г (74%) (спосіб I), 0.58 г (67%) (спосіб II), 0.48 г (56%) (спосіб III), жовтий порошок, т. пл. 243-245°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3251 (N–H), 2226 (C≡N), 1671 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 3.98 (3H, с, CH₃), 7.52 (1H, с, H-3), 8.81 (1H, с, H-7), 12.32 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 39.9, 103.4, 117.1, 123.7, 125.5, 130.1, 134.6, 159.2. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн.} %): 175 [M+1]⁺ (99). Знайдено, %: С 55.36; Н 3.57; N 32.32. С₈Н₆Н₄О. Розраховано, %: С 55.17; Н 3.47; N 32.17.

1-Етил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25b). Вихід 0.65 г (69%) (спосіб II), 0.49 г (52%) (спосіб III); бежевий, т. пл. 251-253°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3232, (N–H), 2220 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.38(3H, т, *J* = 7.2, CH₃), 4.36 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂), 7.54 (1H, с, H-3), 8.83 (1H, с, H-7), 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.:

15.0, 44.4, 103.0, 116.7, 123.5, 124.1, 129.7, 134.1, 158.8. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 189 $[M+1]^+$ (99). Знайдено, %: С 57.28; Н 4.31; N 29.66. $C_9H_8N_4O$. Розраховано, %: С 57.44; Н 4.28; N 29.77.

1-трет-Бутил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25с). Вихід 0.61 г (56%) (спосіб I), 0.73 г 67% (спосіб II), 0.65 г 60% (спосіб III), коричневий порошок, т. пл. 279-281°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3244, (N–H), 2228 (C≡N), 1674 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.64 (9H, с, $C(CH_3)_3$), 7.53 (1H, с, Н-3), 8.97 (1H, с, Н-7), 12.38 с (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.9, 61.6, 117.1, 122.8, 123.1, 131.7, 136.1, 158.7, 164.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 217 $[M+1]^+$ (92). Знайдено, %: С 61.03; Н 5.46; N 25.75. $C_{11}H_{12}N_4O$. Розраховано, %: С 61.10; Н 5.59; N 25.91.

1-Феніл-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25d). Вихід 0.87 г (74%) (спосіб II), 0.85 г (72%) (спосіб III); т. пл. 259-261°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3205 (N–H), 1712 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.45 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph), 7.57 (2H, т, $J = 7.6$, Н Ph), 7.71 (2H, д, $J = 7.2$, Н Ph), 7.88 (1H, с, Н-3), 8.78 (1H, с, Н-7), 12.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 104.8, 116.9, 122.8, 124.0, 127.2, 128.3, 130.3, 132.4, 135.2, 138.8, 159.3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 237 $[M+1]^+$ (100). Знайдено, %: С 65.97; Н 3.45; N 23.56. $C_{13}H_8N_4O$. Розраховано, %: С 66.10; Н 3.41; N 23.72.

1-(2-Пириділ)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25е). Вихід 0.57 г (48%) (спосіб I), 0.83 г (70%) (спосіб II), блідо-жовтий порошок, т. пл. 286-287°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3247 (N–H), 2231 (C≡N), 1676 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.41 (1H, т, $J = 7.1$, Н Py), 7.89 (1H, д, $J = 6.0$, Н Py), 8.04 (1H, с, Н-7), 8.06 (1H, т, $J = 5.2$, Н Py), 8.56 (1H, $J = 5.2$, д, Н Py), 9.34 (1H, с, Н-7), 13.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 105.0, 112.9, 116.7, 122.4, 123.4, 128.5, 132.7, 137.5, 140.1, 145.5, 152.2, 159.0. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 238 $[M+1]^+$ (97). Знайдено, %: С 60.55; Н 2.85; N 29.43. $C_{12}H_7N_5O$. Розраховано, %: С 60.76; Н 2.97; N 29.52.

1-Метил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25f). Вихід 0.78 г (68%) (спосіб II), світло-бежевий порошок, т.

пл. 252-254°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3224 (N–H), 1731 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.82 (3H, с, CH_3), 3.92 (3H, с, CH_3O), 8.73 (1H, с, Н-7), 12.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.5, 57.2, 114.7, 117.1, 127.3, 134.4, 148.8, 152.6, 159.0. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 204 $[\text{M}+1]^+$ (100). Знайдено, %: С 52.84; Н 4.01; N 27.38. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 52.94; Н 3.95; N 27.44.

1-Метил-3-феніл-5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.25g). Вихід 0.61 г (49%) (*спосіб I*), 0.76 г (61%) (*спосіб II*), білий порошок, т. пл. 285-288°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3252 (N–H), 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1671 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.07 (3H, с, CH_3), 7.38 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph), 7.47 (2H, т, $J = 8.0$, Н Ph), 7.85-8.08 (2H, м, Н Ph), 8.85 (1H, с, Н-7), 12.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 37.0, 116.9, 126.8, 127.1, 128.5, 129.2, 129.9, 131.3, 136.9, 155.1, 159.9, 167.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 251 $[\text{M}+1]^+$ (95). Знайдено, %: С 67.41; Н 4.09; N 22.30. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Розраховано, %: С 67.19; Н 4.03; N 22.39.

3.6 Експериментальна частина до підрозділу 2.6.

Синтез 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрилів 2.29a-І (загальна методика) *Спосіб I.* До розчину 5 ммоль *N*-Вос-4-аміно-1H-піразол-5-карбальдегіду **2.3a-f** у 25 мл крижаної оцтової кислоти послідовно додавали (6 ммоль) малононітрилу **2.28a** або ціанацетаміду **2.28b**, 0.49 мл (6 ммоль) піролідину, перемішували при кімнатній температурі 1 год., а потім кип'ятили 4 год. Розчинники відганяли, до залишку прибавляли 30-40 мл H_2O і перемішували до утворення осаду, котрий відфільтрували, промивали 20 мл H_2O і 30 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили на повітрі і перекристалізовували із MeOH.

Спосіб II. До розчину 5 ммоль *N*-Вос-4-аміно-1H-піразол-5-карбальдегіду **2.3a-f** в 30 мл MeCN послідовно додавали (6 ммоль) малононітрилу **2.28a** або ціанацетаміду **2.28b**, 0.49 мл (6 моль) піролідину і 35 мг (0.3 ммоль) проліну. Суміш перемішували при кімнатній температурі 1 год., а потім кип'ятили 6 год. Розчинники упарили, до залишку прибавляли 30-40 H_2O , перемішували, осад,

що випав, відфільтрували, промивали 30 мл *трет*-бутил-метилового етеру, сушили і перекристалізували із MeOH.

5-Аміно-1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29a).

Вихід 0.66 г (76%, спосіб I), 0.59 г (69%, спосіб II), порошок, т. пл. 195-197°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3454 (N–H), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.99 (3H, с, CH₃); 6.44 (2H, уш. с, NH₂); 7.83 (1H, с, H-3); 8.56 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.2; 91.9; 117.3; 126.8; 127.0; 130.0; 141.7; 155.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 174 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 55.63; H 4.13; N 44.51. C₈H₇N₅. Розраховано, %: C 55.48; H 4.07; N 40.44.

5-Аміно-1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29b).

Вихід 0.75 г (80%, спосіб I), 0.80 г (85%, спосіб II), рожевий порошок, т.пл. 200-202°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3459 (N–H), 2221 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J=6.8$, CH₃); 4.36 (2H, к, $J=6.8$, CH₂); 6.44 (2H, уш. с, NH₂); 7.85 (1H, с, H-3); 8.61 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.3; 44.4; 92.3; 117.8; 126.5; 127.1; 130.5; 142.2; 155.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 188 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 57.57; H 4.90; N 37.26. C₉H₉N₅. Розраховано, %: C 57.74; H 4.85; N 37.41.

5-Аміно-1-(*трет*-бутил)-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29c).

Вихід 0.95г (88%, спосіб I), 0.97 г (90%, спосіб II), коричневий порошок, т.пл. 201-203°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3462 (N–H), 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.64 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.45 (2H, уш. с, NH₂); 7.82 (1H, с, H-3); 8.72 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.2; 60.4; 91.5; 117.3; 124.7; 128.5; 129.1; 143.1; 152.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 216 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 61.55; H 6.03; N 32.41. C₁₁H₁₃N₅. Розраховано, %: C 61.38; H 6.09; N 32.54.

5-Аміно-1-феніл-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29d).

Вихід 0.83 г (71%, спосіб I), 0.89 г (76%, спосіб II); фіолетовий порошок, т.пл. 221-223°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3452 (N–H), 22239 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 6.70 (2H, уш. с, NH₂); 7.38 (1H, т, $J=8.0$, H Ph); 7.54 (2H, т, $J=8.0$, H Ph); 7.76 (2H, д, $J=7.8$, H Ph); 8.19 (1H, с, H-3); 8.67 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ ,

м. ч.: 93.3; 117.5; 121.8; 125.6; 127.2; 128.2; 130.2; 134.0; 139.6; 144.1; 156.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}},\%$): 236 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 66.53; Н 3.82; N 29.65. $C_{13}H_9N_5$. Розраховано, %: С 66.37; Н 3.86; N 29.77.

5-Аміно-1-(піридин-2-іл)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29e). Вихід 0.86 г (73%, спосіб I), 0.80 г (68%, спосіб II), коричневий порошок, т.пл. 247-249°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3458 (N–H), 2218 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 6.78 (2H, уш. с, NH_2); 7.31 (1H, т, $J = 6.8$, Н Ру); 7.89 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ру); 7.96 (1H, т, $J = 7.6$, Н Ру); 8.23 (1H, с, Н-3); 8.52 (1H, д, $J = 4.4$, Н Ру); 9.11 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 93.3; 112.3; 117.5; 121.4; 125.4; 131.2; 135.6; 139.8; 144.8; 148.5; 153.0; 157.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}},\%$): 237 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 61.22; Н 3.57; N 35.43. $C_{12}H_8N_6$. Розраховано, %: С 61.01; Н 3.41; N 35.58.

5-Аміно-1-метил-3-метокси-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонітрил (2.29f).

Вихід 0.66 г (65%, спосіб II), білі кристали, т.пл. 213-215°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3456 (N–H), 2219 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.39 (3H, с, CH_3); 3.95 (3H, с, CH_3O); 6.40 (2H, уш. с, NH_2), 8.44 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 35.6; 56.4; 92.9; 117.1; 126.6; 128.4; 129.0; 152.8; 154.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}},\%$): 204 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 53.11; Н 4.39; N 34.39. $C_9H_9N_5O$. Розраховано, %: С 53.20; Н 4.46; N 34.47.

5-Аміно-1-метил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29g). Вихід 0.70 г (73%, спосіб I), 0.65 г (68%, спосіб II), жовтий порошок, т.пл. 205-207°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3448, 3332, (N–H), 1702 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.12 (3H, с, CH_3); 6.80 (2H, уш. с, NH_2); 7.93-7.98 (2H, м, Н-3, NH); 8.57 (1H, с, NH); 9.12 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.7; 112.9; 125.0; 127.3; 128.0; 128.8; 153.3; 167.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}},\%$): 192 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 50.49; Н 4.42; N 36.42. $C_8H_9N_5O$. Розраховано, %: С 50.26; Н 4.47; N 36.63.

5-Аміно-1-етил-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29h). Вихід 0.81 г (79%, спосіб I), 0.82 г (80%, спосіб II), світло-жовтий порошок, т.пл. 210-212°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3451, 3338, (N–H), 1697 ($C=O$). Спектр ЯМР

^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 4.33 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.80 (2H, с, NH_2); 7.55 (1H, с, NH); 7.75 (1H, с, H-3); 8.13 с (1H, NH); 8.35 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.5; 44.3; 112.5; 120.9; 127.3; 130.0; 141.1; 155.7; 170.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 206 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Знайдено, %: С 52.49; Н 5.53; N 33.97. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 52.66; Н 5.40; N 34.13.

5-Аміно-1-(трет-бутил)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29i).

Вихід 0.92 г (79%, спосіб I), 0.83 г (71%, спосіб II), сірий порошок, т.пл. 215-2176°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3329, (N–H), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.67 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 6.78 (2H, с, NH_2); 7.53 (1H, с, NH); 7.72 (1H, с, H-3); 8.35-7.39 (2H, м, H-7, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.2; 59.9; 111.4; 122.2; 125.6; 128.4; 142.1; 154.9; 170.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 234 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Знайдено, %: С 56.40; Н 6.54; N 29.88. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 56.64; Н 6.49; N 30.02.

5-Аміно-1-феніл-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29j).

Вихід 1.12 г (89%, спосіб I), 1.04 г (82%, спосіб II), світло-коричневий порошок, т.пл. 251-254°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3457, 3331, (N–H), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 6.95 (2H, уш. с, NH_2); 7.38 (1H, т, $J = 8.0$, H Ph); 7.52-7.63 (3H, м, H Ph, NH); 7.82 (2H, д, $J = 8.0$, H Ph); 8.12 (1H, с, H-3); 8.35 (1H, с, NH); 8.42 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 113.4; 121.8; 126.5; 126.9; 130.0; 130.2; 133.6; 140.0; 142.9; 156.4; 170.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Знайдено, %: С 61.52; Н 4.31; N 27.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 61.65; Н 4.38; N 27.65.

5-Аміно-1-(піридин-2-іл)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29k).

Вихід 1.13 г (89%, спосіб I), 1.04 г (82%, спосіб II), світло-жовтий порошок, т.пл. 266-269°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3447, 3336, (N–H), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 6.87 (2H, уш.с., NH_2); 7.32 (1H, т, $J = 6.2$, H Py); 7.62 (1H, с, NH); 7.91-8.80 (2H, м, H Py); 8.20 (1H, с, H-3); 8.31 (1H, с, NH); 8.57 (1H, д, $J = 4.4$, H Py); 9.14 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 112.6, 114.4,

121.1, 125.3, 126.6, 135.4, 139.7, 143.3, 148.5, 153.4, 156.7, 170.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}, \%$): 255 $[M+H]^+(98)$. Знайдено, $\%$: С 56.49; Н 3.91; N 32.91. $C_{12}H_{10}N_5O$. Розраховано, $\%$: С 56.69; Н 3.96; N 33.05.

5-Аміно-1-метил-3-метокси-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамід (2.29l). Вихід 0.83г (75%, спосіб I), 0.33 г (30%, спосіб II), жовті кристали, т.пл. 220-222°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3459, 3329, (N–H), 1702 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.78 (3H, с, CH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 6.70 (2H, уш. с, NH_2); 7.55 (1H, уш. с, NH); 8.10 (1H, с, NH); 8.21 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 35.3; 56.2; 113.3; 120.4; 127.2; 130.0; 154.2; 154.7; 170.0. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}, \%$): 222 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, $\%$: С 48.69; Н 5.07; N 31.58. $C_9H_{11}N_5O_2$. Розраховано, $\%$: С 48.86; Н 5.01; N 31.66.

трет-Бутил 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилати **2.29m-о** отримували аналогічно до способу II із (5 ммоль) ммоль *N*-Вос-4-аміно-1*H*-піразол-5-карбальдегіду **2.3a,b,e** і 0.85 г (6 ммоль) *трет*-бутил ціаноацетату **2.28с**.

трет-Бутил 5-аміно-1-метил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (**2.29m**). Вихід 0.29 г (24%), жовтий порошок, т.пл. 190-192°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3441, (N–H), 1735 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.59 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 4.02 (3H, с, CH_3); 6.80 (2H, уш. с, NH_2); 7.78 (1H, с, H-3); 8.42 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.3; 36.5; 82.3; 108.9; 123.8; 128.2; 129.8; 142.6; 155.9; 166.7. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}, \%$): 249 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, $\%$: С 57.87; Н 6.54; N 22.40. $C_{12}H_{16}N_4O_2$. Розраховано, $\%$: С 58.05; Н 6.50; N 22.57.

трет-Бутил 5-аміно-1-етил-1*H*-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (**2.29n**).

Вихід 0.33г (25%), жовтий порошок, т.пл. 194-196°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3453 (N–H), 1738 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.58 (9H, с, $C(CH_3)_3$), 4.38 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.81 (2H, с, NH_2); 7.80 (1H, с, H-3); 8.44 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.5; 28.3; 44.0; 82.2; 108.9; 123.6; 127.3; 130.0; 142.6; 155.9; 166.6. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}, \%$): 263

$[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 59.68; Н 6.85; N 21.28. $C_{13}H_{18}N_4O_2$. Розраховано, %: С 59.53; Н 6.92; N 21.36.

трет-Бутил 5-аміно-1-(піридин-2-іл)-1H-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилат (2.29o). Вихід 0.43г (28%), світло-жовтий порошок, т.пл. 241-243°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3452 (N–H), 1732 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.02 (2H, уш. с., NH_2); 7.28 (1H, т, $J=6.2$, Н Ру); 7.87-8.08 (2H, м, Н Ру); 8.20 (1H, с, Н-3); 8.51 (1H, д, $J=4.4$, Н Ру), 9.39 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.2; 82.3; 109.4; 112.4; 120.1; 126.4; 128.6; 135.3; 139.6; 145.0; 148.3; 153.3; 157.1; 166.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 312 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 61.66, Н 5.63, N 22.41 $C_{16}H_{17}N_5O_2$. Розраховано, %: С 61.82, Н 5.50, N 22.49.

Синтез 3H-імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридинів 2.31a-j (загальна методика). До розчину 2 ммоль 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридину **2.29a-d,f,g,i** в 10 мл діоксану при перемішуванні послідовно додавали 0.2 г (2.4 ммоль) $NaHCO_3$ і 2.2 ммоль галогенметилкарбонільної сполуки **2.30a-c** і суміш перемішували 15 хв. при кімнатній температурі, а потім кип'ятили (6 год для **2.31a-e**, 7 год для **2.31f,g**, 8 год для **2.31h-j**), охолоджували, фільтрували, фільтрат упарювали, залишок перекристалізували із MeOH, а у випадку **2.31j** з суміші MeOH-DMF, 9: 1.

3-Метил-3H-імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридин-5-карбонітрил (2.31a). Вихід 0.41г (91%), коричневий порошок, т. пл. 215-217°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2229 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.15 (3H, с, CH_3); 7.70 (1H, с, Н-1); 8.43-8.47 (2H, м, Н-7, Н-8); 8.63 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 37.4; 98.7; 115.0; 116.4; 120.5; 123.6; 125.3; 128.9; 130.3; 140.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 198 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 60.65; Н, 3.44; N, 35.42. $C_{10}H_7N_5$. Розраховано, %: С 60.91; Н, 3.58; N, 35.51.

1-Метил-3-метоксі-3H-імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридин-5-карбонітрил (2.31b). Вихід 0.49 г (92%), світло-коричневий порошок, т. пл. 224-227°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2228 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.97 (3H, с, CH_3); 4.07 (3H, с, CH_3O); 7.70 (1H, с, Н-7); 8.05 (1H, с, Н-8); 8.44 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.8; 57.6; 99.9; 108.6; 114.1; 116.3; 120.6; 130.6;

133.7; 139.9; 143.8. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 228 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 58.01; Н 4.09; N 30.65. $C_{11}H_9N_5O$. Розраховано, %: С 58.14; Н 3.99; N 30.82.

3-Метил-7-(трилуорорметил)-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-5-карбонітрил (2.31c). Вихід 0.48г (93%), коричневий порошок, т. пл. 224-226°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2231 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.17 (3H, с, CH_3); 8.49 (1H, с, Н-1); 8.87 (1H, с, Н-8); 9.16 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (J , Гц): 37.3; 98.74; 115.3; 115.5; 121.9 (к, $^1J_{C-F}=255.1$); 123.2; 123.6; 125.8; 129.1; 133.6 (к, $^2J_{C-F}=27.2$); 140.2. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 266 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 49.97; Н 2.35; N 26.30. $C_{11}H_6F_3N_5$. Розраховано, %: С 49.82; Н 2.28; N 26.41.

Етил 5-ціано-3-етил-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-7-карбоксилат (2.31d). Вихід 0.37г (65%), коричневий порошок, т. пл. 208-210°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1704 ($C=O$), 2232 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.44 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 4.52 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 8.52 (1H, с, Н-1); 8.82 (1H, с, Н-8); 9.10 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.7; 15.6; 45.3; 60.9; 99.2; 115.9; 119.8; 123.0; 126.2; 128.0; 128.4; 135.9; 140.4; 162.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 284 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 59.18; Н 4.57; N 24.61. $C_{14}H_{13}N_5O_2$. Розраховано, %: С 59.36; Н 4.63; N 24.72.

3-трет-Бутил-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-5-карбонітрил (2.31e). Вихід 0.42 г (89%), сірий порошок, т. пл. 218-220°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2229 ($C\equiv N$) Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.74 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 7.76 (1H, с, Н-1); 8.41-8.45 (2H, м, Н-7, Н-8); 8.76 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.9; 62.1; 98.6; 114.9; 116.4; 122.0; 124.0; 125.0; 126.6; 133.7; 140.1. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 240 $[M+H]^+(100)$. Знайдено, %: С 65.11; Н 5.36; N 29.21. $C_{13}H_{13}N_5$. Розраховано, %: С 65.25; Н, 5.48; N, 29.27.

3-трет-Бутил-7-(трифлуорометил)-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-5-карбонітрил (2.31f). Вихід 0.37 г (78%), світло-коричневий порошок, т. пл. 226-229°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2233 ($C\equiv N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.75 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 8.85 (1H, с, Н-1); 9.06 (1H, с, Н-8); 9.17 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (J , Гц): 29.9; 62.5; 98.7; 115.1; 115.6; 122.0 (к, $^1J_{C-F} =$

225.0); 124.4; 124.8; 125.2; 127.1; 133.9 ($^1J_{C-F} = 32.5$); 140.5. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 308 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 54.94; Н 3.88; N 22.64. $C_{14}H_{12}F_3N_5$. Розраховано, %: С 54.72; Н 3.94; N 22.79.

Етил 3-(трет-бутил)-5-ціано-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-7-карбоксилат (2.31g). Вихід 0.43г (69%), бурий порошок, т. пл. 209-211°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1704 (C=O), 2232 (C≡N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J=6.8$, CH_3), 1.74 (9H, с, $C(CH_3)_3$); 4.35 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 8.57 (1H, с, Н-1); 8.98 (1H, с, Н-8); 9.16 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.7; 29.9; 60.4; 62.4; 98.9; 115.9; 119.8; 124.7; 124.7; 124.8; 127.0; 135.9; 135.8; 140.1; 162.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 312 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 61.98; Н 5.38; N 22.61. $C_{16}H_{17}N_5O_2$. Розраховано, %: С 61.72; Н, 5.50; N, 22.49.

Етил 3-феніл-5-ціано-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-7-карбоксилат (2.31h). Вихід 0.47г (71%), коричневий порошок, т. пл. 260-262°C. ІЧ спектр, ν , 1708 (C=O), 2230 (C≡N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J=7.2$, CH_3); 4.38 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 7.55-7.65 (3H, м, Н Ph); 7.81 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ph); 8.71 (1H, с, Н-1); 8.88 (1H, с, Н-8); 9.25 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.7; 61.0; 100.6; 115.7; 120.1; 123.5; 123.7, 124.9; 128.2; 128.7; 128.9; 130.4; 136.3; 138.6; 140.7; 162.4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 332 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 65.16; Н 3.91; N 21.05. $C_{18}H_{13}N_5O_2$. Розраховано, %: 65.25; Н 3.95; N 21.14.

3-Метил-7-(трифлуорометил)-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-5-карбоксамід (2.31i). Вихід 0.44 г (86%), коричневий порошок, т. пл. 253-256°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3329, (N-H), 1683 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.21 (3H, с, CH_3); 8.18 (1H, с, NH); 8.44 (1H, с, Н-1); 8.64 (1H, с, Н-8); 9.13-9.17 (2H, м, Н-4, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (J , Гц): 37.3; 114.3; 118.1; 119.1; 122.3 (к, $^1J_{C-F} = 225.0$); 122.6; 125.1; 130.0; 132.5 (к, $^1J_{C-F} = 32.5$); 141.3; 163.3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 284 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 46.72; Н 2.91; N 24.85. $C_{11}H_8F_3N_5O$. Розраховано, %: С 46.65; Н 2.85; N 24.73.

7-Трифлуорометил-3-феніл-3H-імідазо[1,2-а]піразоло[3,4-е]піридин-5-карбоксамід (2.31j). Вихід 0.51 г (75%), світло-бурий порошок, т. пл. 281-

284°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3336, (N–H), 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.57 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.70 (2H, т, $J = 7.6$, H Ph); 7.81 (2H, д, $J = 7.8$, H Ph); 8.29 (1H, с, NH); 8.48 (1H, с, H-1); 8.82 (1H, с, H-8); 9.17 (1H, уш. с, NH); 9.29 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч. (J , Гц) : 117.2; 120.8; 121.7 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 231.0$); 123.4; 123.8; 124.2; 128.1; 128.9; 129.3; 130.4; 132.7 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 34.0$); 138.8; 141.5; 163.1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 55.47; Н 2.76; N 20.42;. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: 55.66; Н 2.92; N 20.28.

Синтез 1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-онів 2.32a-f (загальна методика). До розчину 2 ммоль 5-амінопіразоло[4,3-*b*]-6-карбоксаміду **2.29g-i,k** в 25 мл діоксану додавали 2.2 моль ортоестеру **2.31a-c**, 38 мг (0.02 ммоль) *n*-ТСК, перемішували 0.5 год, при кімнатній температурі, а потім кип'ятили 12 год., а у випадку сполук **2,29g** и **2,31c** – 20 год. Реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 30 мл 30%-го етанолу, перемішували 0.5 год., осад фільтрували, промивали 10 мл *трет*-бутил-метилового етера, сушили и перекристалізовували із MeOH, а у випадку **2,29b,d,e** - із суміші MeOH -DMF, 8:1.

1-Метил-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32a). Вихід 0.27г (68%), бежевий порошок, т.пл. 270-272°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3064, (N–H), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.15 (3H, с, CH_3); 8.23 (1H, с, H-3); 8.41(1H, с, H-9); 8.92 (1H, с, H-6); 11.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.8; 116.6; 118.5; 131.4; 133.4; 145.1; 147.3; 154.2; 162.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 53.89; Н 3.42; N 34.74. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 53.73; Н 3.51; N 34.89.

1-Феніл-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32b). Вихід 0.33г (63%), коричневий порошок, т.пл. 276-279°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3116, (N–H), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.48 (1H, т, $J = 7.8$, H Ph); 7.60 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 7.86 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 8.32 (1H, с, H-3); 8.77 (1H, с, H-9); 8.42 (1H, с, H-6); 12.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 116.9; 118.2; 122.0; 127.5; 129.5; 130.1; 136.1; 139.1; 146.3; 147.5; 154.6; 162.2. Мас-

спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 264 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 63.65; Н 3.58; N 26.43. $C_{14}H_9N_5O$. Розраховано, %: С 63.87; Н 3.45; N 26.60.

6-Ізопропіл-1-метил-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32c). Вихід 0.29 г (59%), світло-коричневий порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3031, (N–H), 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.29 (6H, д, $J = 6.4$, $C(\text{CH}_3)_2$); 2.94 (1H, гепт, $J = 6.4$, CH); 4.21 (3H, с, CH_3); 8.38 (1H, с, Н-3); 8.93 (1H, с, Н-9); 8.93 (1H, с, Н-6), 12.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 20.74; 33.9; 36.3; 114.7; 118.1; 121.4; 129.5; 133.0; 145.0; 155.4; 170.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 244 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 59.02, Н 5.27, N 28.88. $C_{12}H_{13}N_5O$. Розраховано, %: С 59.25, Н 5.39, N 28.79.

1-Метил-6-феніл-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32d). Вихід 0.26 г (48%), помаранчевий порошок, т.пл. $282\text{--}283^\circ\text{C}$. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3141, (N–H), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 4.24 (3H, с, CH_3); 7.57-7.62 (3H, м, Н Ph); 7.60 (2H, д, $J = 6.8$, Н Ph); 8.43 (1H, с, Н-3); 9.02 (1H, с, Н-9); 12.32 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.3; 115.1; 118.3; 122.3; 128.4; 129.2; 131.2; 132.6; 133.3; 145.5; 154.1; 164.6; 172.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 278 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 65.21; Н 4.13; N 25.09. $C_{15}H_{11}N_5O$. Розраховано, %: С 64.97; Н 4.00; N 25.26.

1-(трет-Бутил)-6-феніл-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32e). Вихід 0.32 г (50%), світло-коричневий порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3138, (N–H), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.74 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 7.57-7.62 (3H, м, Н Ph); 7.60 (2H, д, $J = 6.8$, Н Ph); 8.46 (1H, с, Н-3); 8.96 (1H, с, Н-9); 12.32 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.1; 60.9; 113.6; 118.7; 127.6; 128.4; 128.5; 128.8; 131.5; 131.9; 132.3; 146.0; 153.2; 163.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 320 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 67.85; Н 5.25; N 21.79. $C_{18}H_{17}N_5O$. Розраховано, %: С 67.69; Н 5.37; N 21.93.

1-(трет-Бутил)-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-8(7H)-он (2.32f).

Вихід 0.25 г (52%), світло-жовтий порошок, т.пл. $>300^\circ\text{C}$. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3061 (N–H), 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.78 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$);

8.27 (1H,с, Н-3); 8.46 (1H, с, Н-9); 8.93 (1H,с, Н-6); 12.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.8; 61.5; 115.7; 119.6; 128.5; 129.4; 132.7; 146.3; 150.2; 157.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 59.44; Н 5.28; N 28.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 59.25, Н 5.39, N 28.79.

Синтез етил 8-оксо-7,8-дигідро-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-6 карбоксилатів 2.32g,h. (загальна методика). До розчину 2 ммоль 5-амінопіразоло[4,3-*b*]-6-карбоксаміду **2.29g,h** в 20 мл DMF прибавляли 0.24 г (2.2 ммоль) етил хлорформату, 34 мг (0.21 ммоль) DBU і нагрівали при 110°C 8 год. Із реакційної суміші відганяли розчинник, до залишку прибавляли 30 мл H_2O , осад фільтрували, промивали 30 мл *трет*-бутил-метилового етеру і сушили на повітрі, перекристалізували із метанолу.

Етил 1-метил-8-оксо-7,8-дигідро-1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат (8g). Вихід: 0.33 г (60%), бурий порошок, т.пл. 258-260°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3178 (N–H), 1712 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 4.25 (3H, с, CH_3); 4.41 (2H, к, $J = 4.2$, CH_2); 8.54 (1H, с, Н-3); 9.06 (1H, с, Н-9); 12.79 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.3; 36.9; 49.0; 63.2; 116.8; 118.3; 131.7; 133.7; 145.4; 160.9; 170.2; 184.3. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 52.59; Н 4.24; N 25.48. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: С 52.75; Н 4.06; N 25.63.

Етил 1-(трет-бутил)-8-оксо-7,8-дигідро-1H-піразоло[3',4:5,6]-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат (8h). Вихід 0.34 г (54%), сірий порошок, т.пл. >300°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3172 (N–H), 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3); 1.78 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.42 (2H, к, $J = 6.6$, CH_2), 8.53 (1H, с, Н-3); 8.94 (1H, с, Н-9); 12.79 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 13.7; 29.2; 61.2; 62.6; 115.5; 118.9; 129.1; 132.5; 144.5; 146.1; 151.9; 160.1; 162.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 56.94; Н 5.54; N 22.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: С 57.13; Н 5.43; N 22.21.

Синтез 1H-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-d]піримідин-6,8(5H,7H)-діонів 2.33a-e. (загальна методика). До розчину 2 ммоль 5-амінопіразоло[4,3-*b*]-6-карбоксаміду **2.29g-k** в 20 мл DMF прибавляли 0.4 г (2.5 ммоль) CDI, 31 мг (0.2

ммоль) DBU нагрівали при 110°C 10 год. (у випадку сполук **2.29i**) і 12 год. (випадку сполук **2.29j,k**). Із реакційної суміші відганяли розчинник, до залишку прибавляли 30 мл H₂O, осад фільтрували, промивали 30 мл *трет*-бутилметилового етеру, розчиняли в 20 мл 50%-го NaOH, фільтрували, фільтрат підкисляли 30 мл конц. HCl, осад відфільтровували, промивали 40 мл H₂O і сушили на повітрі.

1-Метил-1*H*-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-6,8(5*H*, 7*H*)-діон (2.33a).

Вихід 0.40 г (93%), білий порошок, т. пл. >300°C. ІК спектр, ν , см⁻¹: 3181, 3120, (N–H), 1693, 1651 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 4.15 (3H, с, CH₃); 8.18 (1H, с, H-9); 8.76 (1H, с, H-3); 11.36-11.44 (2H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 36.5; 111.8; 129.0; 129.1; 132.5; 135.0; 146.9; 151.5; 164.0. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 218 [M+H]⁺(100). Знайдено, %: C 49.86; H 3.19; N 32.31. C₉H₇N₅O₂. Розраховано, %: C 49.77; H 3.25; N 32.25.

1-Етил-1*H*-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-6,8(5*H*, 7*H*)-діон (2.33b). Вихід 0.42 г (90%), світло-жовтий порошок, т. пл. >300°C. ІК спектр, ν , см⁻¹: 3170, 3114, (N–H), 1695, 1649 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.39 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 4.54 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂); 8.19 (1H,с, H-3); 8.78 (1H,с, H-9); 11.40-11.48 (2H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 15.4; 44.6; 109.9; 120.4; 129.7; 131.8; 142.8; 148.3; 150.9; 163.1. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 232 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 51.77; H 3.81; N 30.21. C₁₀H₉N₅O₂. Розраховано, %: C 51.95; H 3.92; N 30.29.

1-(*трет*-Бутил)-1*H*-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-6,8(5*H*, 7*H*)-діон (2.33c). Вихід 0.42 г (82%), світло-жовтий порошок, т. пл. >300°C. ІК спектр, ν , см⁻¹: 3172, 3110, (N–H), 1696, 1657 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. ч. (*J*, Гц): 1.71 (9H, с, C(CH₃)₃); 8.19 (1H, с, H-3); 8.68 (1H, с, H-9); 11.48 (2H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. ч.: 29.8; 61.5; 109.2; 121.7; 128.4; 131.0; 144.2; 147.9; 150.9; 163.2. Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 260 [M+H]⁺ (100). Знайдено, %: C 55.34; H 5.13; N 26.85. C₁₂H₁₃N₅O₂. Розраховано, %: C 55.59, H 5.05, N 27.01.

1-Феніл-1*H*-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-6,8(5*H*, 7*H*)-діон (2.33d).

Вихід 0.40 г (72%), світло-жовтий порошок, т. пл. >300°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3178, 3117, (N–H), 1689, 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.20-7.26 (5H, м, Н Ph); 8.28 (1H, с, Н-3); 8.86 (1H, с, Н-9); 10.23 (2H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 115.6; 119.2; 127.8; 132.5; 134.2; 134.3; 134.5; 135.2; 140.4; 150.7; 154.9; 166.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 60.44; Н, 3.09; N, 25.01. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: С 60.21; Н, 3.25; N, 25.08.

1-(Піридин-2-іл)-1*H*-піразоло[3',4:5,6]піридо[2,3-*d*]піримідин-6,8(5*H*, 7*H*)-діон (2.33e). Вихід 0.35 г (62%), жовтий порошок, т. пл. >300°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3173, 3111, (N–H), 1694, 1652 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.00 (1H, т, $J = 6.2$, Н Py); 7.41 (1H, д, $J = 5.4$, Н Py); 7.62 (1H, т, $J = 7.6$, Н Py); 8.05 (1H, с, Н-3); 8.64 (1H, д, $J = 5.4$, Н Py); 9.53 (1H, с, Н-9); 11.60-11.68 (2H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 114.5; 118.0; 125.9; 126.8; 132.2; 142.2; 143.2; 146.6; 148.6; 151.5; 152.5; 154.3; 165.4. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 55.93; Н, 2.76; N, 30.16. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Розраховано, %: С 55.72; Н, 2.88; N, 29.99.

3.7 Експериментальна частина до підрозділу 2.7.

6-Аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини 2.35a-d. До розчину 2.51 ммоль альдегіду **2.3a-d** в 25 мл крижаної оцтової кислоти послідовно додавали 0.3г (2.65 ммоль) креатиніну **2.34** 0.2 мл (2.52 ммоль) піролідину, перемішували 1 год при кімнатній температурі та кип'ятили 4 год (у випадку альдегідів **2.3a,b**), 5 год (у випадку альдегіду **2.3c**) та 6 год (у випадку альдегіду **2.3d**). Після завершення реакції розчинник відганяли, до отриманого олієподібного продукту додавали 50 мл води та інтенсивно перемішували до утворення осаду, який відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували із етанолу.

1,7-Диметил-1,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6-амін (2.35a).

Вихід 0.3 г (58%), білий порошок, т. пл. 276-278 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3371 (N–H), 1667 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.55 (3H, с, N-Me); 4.01 (3H, с, N-Me); 7.05 (2H, уш. с, NH_2); 7.63 (1H, с, H-3); 7.89 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 28.9; 36.1; 94.2; 129.5; 130.2; 131.3; 136.3; 155.9; 159.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 53.59; Н, 5.08; N, 41.71. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6$. Розраховано, %: С 53.46; Н, 4.98; N, 41.56.

1-Етил-7-метил-1,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6-амін (2.35b).

Вихід 0.38 г (70%), білий порошок, т. пл. 268-271 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3368 (N–H), 1665 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.55 (3H, с, N-Me); 4.01 (3H, с, N-Me); 7.05 (2H, уш. с, NH_2); 7.63 (1H, с, H-3); 7.89 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.9; 28.6; 43.5; 94.0; 128.8; 129.2; 130.9; 135.9; 155.5; 159.6. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 55.60; Н, 5.46; N, 38.79. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6$. Розраховано, %: С 55.54; Н, 5.59; N, 38.86.

1-трет-Бутил-7-метил-1,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6-амін (2.35c).

Вихід 0.35 г (57%), сірий порошок, т. пл. 262-264 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3366 (N–H), 1666 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.71 (9H, с, 3 CH_3); 3.58 (3H, с, N-Me); 7.12 (2H, уш. с, NH_2); 7.72 (1H, с, H-3); 7.87 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.6; 41.1; 59.8; 98.0; 128.0; 130.1; 137.6; 135.9; 155.1; 159.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 58.77; Н, 6.53; N, 34.23. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6$. Розраховано, %: С 59.00; Н, 6.60; N, 34.40.

7-Метил-1-феніл-1,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6-амін (2.35d).

Вихід 0.35 г (54%), коричневий порошок, т. пл. 280-263 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3374 (N–H), 1672 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.59 (3H, с, N-Me); 7.21 (2H, уш. с, NH_2); 7.37 (1H, т, $J = 7,2$, H Ph); 7.59 (2H, т, $J = 7,6$, H Ph); 7.81-7.88 (3H, м, H Ph, H-3); 8.26 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.0; 95.0; 121.8; 126.4; 128.5; 130.0; 130.2; 135.0; 137.7; 140.6; 156.5; 160.4. Мас-спектр, m/z

($I_{\text{відн}}$, %): 265 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 63.78; Н, 4.71; N, 31.97. $C_{14}H_{12}N_6$. Розраховано, %: С 63.62; Н, 4.58; N, 31.80

5-Амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти 2.36а-d. До суспензії 2.2 ммоль аміду **2.36а-d** в 20 мл етанолу додавали 2.2 мл 2М розчину гідроксиду калію. Реакційну суміш кип'ятили 6 год, охолоджували, упарювали, до залишку додавали 40 мл 0.1 М розчину хлоридної кислоти, утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі.

5-Аміно-1-метил-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота 2.36а

Вихід 0.4 г (94%), білий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3260 (N–H), 1718 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.40 (3H, с, N-Me); 7.76 (1H, с, Н-3); 7.89 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 36.8; 115.0; 124.1; 127.5; 129.1; 131.4; 141.9; 165.8. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 193 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 50.14; Н, 4.13; N, 29.19. $C_8H_8N_6O_2$. Розраховано, %: С 50.00; Н, 4.20; N, 29.15.

5-Аміно-1-етил-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота 2.36б.

Вихід 0.43 г (96%), білий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (N–H), 1719 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7,2$, CH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7,2$, CH_2); 7.57 (1H, с, Н-3); 7.80 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.1; 44.4; 118.8; 124.1; 126.4; 127.2; 130.3; 142.4; 166.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 207 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 49.76; Н, 4.28; N, 29,23. $C_9H_{10}N_4O_2$. Розраховано, %: С 49.86; Н, 4.19; N, 29.35.

5-Аміно-1-трет-бутил-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота 2.36с.

Вихід 0.46 г (89%), білий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (N–H), 1719 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7,2$, CH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7,2$, CH_2); 7.57 (1H, с, Н-3); 7.80 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 15.1; 44.4; 118.8; 124.1; 126.4; 127.2; 130.3; 142.4; 166.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 235 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 56.27; Н, 5.89; N, 23.98. $C_{11}H_{14}N_4O_2$. Розраховано, %: С 56.39; Н, 5.81; N, 24.06.

5-Аміно-1-феніл-піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонова кислота 2.36d.

Вихід 0.51 г (91%), сірий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3266 (N–H), 1721 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.42 (1H, т, $J = 7,2$, H Ph); 7.62 (2H, т, $J = 6.8$, H Ph); 7.73 (2H, д, $J = 7.6$ H Ph); 8.15 (1H, с, H-3); 8.58(1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 108.6; 121.5; 124.6; 126.2; 126.8; 129.8 ; 132.9; 139.3; 143.4; 156.3; 168.2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 61.57; Н, 3.88; N, 21.87. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С 61.41; Н, 3.96; N, 22.04.

Імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(1*H*)-они 3.27а-d. До суспензії 2.0 ммоль амінокислоти **3.36а-d** у 50 мл безводного діоксану додавали 0.85мл (6.1 ммоль) триетиламіну і при інтенсивному перемішуванні додавали 0.58г (2.1 ммоль) дифенілфосфорилазиду. Суміш поступово нагрівали до 100 °С, витримували при заданій температурі 6 год, розчинник відганяли, до залишку додавали 20 мл ізопропанолу, утворений осад відфільтровували, сушили на повітрі та перекристалізовували із крижаної оцтової кислоти.

1-Метил-5,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(1*H*)-они 3.27а.

Вихід 0.3 г (80%), білий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3275 (N–H), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 3.99 (3H, с, N-Me); 7.43 (1H, с, H-3); 7.92 (1H, с, H-8); 10.99 (1H, уш. с., N-H); 11.25 (1H, уш. с., N-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 35.9; 95.6; 124.6; 130.7; 130.9; 133.7; 143.5; 155.5. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 50.71; Н, 3.70; N, 37.10. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 50.78; Н, 3.73; N, 37.02.

1-Етил-5,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(1*H*)-они 3.27б.

Вихід 0.29 г (73%), білий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3276 (N–H), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.2$ CH_3); 4.38 (2H, к, $J = 7.08$, CH_2); 7.49 (1H, с, H-3); 7.96 (1H, с, H-8); 11.07 (1H, ш. с., N-H); 11.32 (1H, уш. с., N-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 14.7; 42.9; 96.1; 123.9; 129.7; 131.0; 134.1; 144.2; 155.7. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 53.27; Н, 4.53; N, 34.31. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 53.20; Н, 4.46; N, 34.47.

1-трет-Бутил-5,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(1*H*)-они 3.27с.

Вихід 0.31 г (67%), жовтий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3278 (N–H), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 1.66 (9H, с, 3 CH_3); 7.57 (1H, с, Н-3); 7.92 (1H, с, Н-8); 10.90 (1H, ш. с., N-H); 11.32 (1H, уш. с., N-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 29.6; 60.1; 98.4; 124.9; 128.9; 130.4; 135.5; 143.5; 155.9. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 57.28; Н, 5.60; N, 30.44. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 57.13; Н, 5.67; N, 30.28.

1-Феніл-5,7-дигідроімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(1*H*)-они 3.27d.

Вихід 0.33 г (69%), жовтий порошок, т. пл. >300 °С. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (N–H), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч. (J , Гц): 7.28 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.47 (2H, т, $J = 7.4$, Н Ph); 7.55 (2H, т, $J = 7.4$, Н Ph); 8.08 (1H, с, Н-3). 8.32 (1H, с, Н-8); 11.12 (1H, ш. с., N-H); 11.37 (1H, уш. с., N-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 99.1; 122.1; 126.2; 128.5; 129.9; 130.3; 136.3; 138.4; 140.2; 145.7; 160.4. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 62.31; Н, 3.49; N, 28.97. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 62.15; Н, 3.61; N, 28.87.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі описаний підхід до синтезу *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів у мультиграмових кількостях. Вони продемонстрували свою ефективність ролі субстратів для конструювання ряду 5,6-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів.

1. Розроблено новий загальний метод синтезу *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів, який реалізується через стадію селективного лініювання *N*-Вос-4-амінопіразолів за допомогою *n*-бутиллітію і подальшим формілюванням DMF або етил форміатом.

2. Встановлено, що *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегіди є вдалими субстратами у реакції Фрідлендера в середовищі киплячої оцтової кислоти і у присутності еквімолярної кількості піролідину, що стало основою синтезу 5,6-алкіл(арил)заміщених піразоло[4,3-*b*]піридинів.

3. Запропоновані оптимальні умови взаємодії *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із циклічними β-дикетонами та отримані представники піразоло[4,3-*b*]хінолін-8-онів, які через проміжні оксими, з використанням перегрупування Бекмана були трансформовані у піразоло[3',4':5,6]піридо[3,2-*b*]азепіни.

4. Виявлені закономірності циклоконденсації *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із ацетоцтовими естерами та 3,3-диметоксипропаноатом, які приводять 5-заміщених піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів, гідруванням яких на Pd/C каталізаторі отримано 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксилатів – піразоланельвані аналоги ніпекотинових кислот.

5. Показано, що при взаємодії *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-карбальдегідів із малоновою та ціаноцтовою кислотою і її похідними утворюються 5-аміно(оксо)піразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоновові кислоти та їх похідні на базі яких були синтезовані нові імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини, і імідазо[1,2-*a*]піразоло[3,4-*e*]піридини або піразоло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідини.

6. Розроблені підходи до синтезу нових 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів, які включають циклізацію *N*-Вос-4-амінопіразоло-5-

карбальдегідів із креатиніном в киплячій оцтовій кислоті в присутності піролідину. Перетворення 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбамідів, до 5-аміно-6-карбонових кислот та їх подальше перегрупування в умовах реакції Курціуса дозволило отримати цільові 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини з високими виходами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Quintela, J. M.; Peinador, C. Pyridopyrimidines, Pyrazolopyrimidines, Pyridothienopyrimidines and Pyridothienotriazines. Synthesis and Biological Activity. *Trends Heterocycl. Chem.* **2005**, *10*, 97–114.
2. Dyadyuchenko, L. V.; Dmitrieva, I. G. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridine Derivatives (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (11), 1414–1416. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02830-1>.
3. Dal Piaz, V.; Ciciani, G.; Chimichi, S. New Pyrazolo[3,4-b]Pyridine and Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine Derivatives from 4-Acetyl-5-Amino-1,3-Diphenylpyrazole. *Heterocycles* **1985**, *23* (10), 2639. <https://doi.org/10.3987/r-1985-10-2639>.
4. El-Emary, T. I. Synthesis of Newly Substituted Pyrazoles and Substituted Pyrazolo[3,4-b]Pyridines Based on 5-Amino-3-Methyl-1-Phenylpyrazole. *J. Chinese Chem. Soc.* **2007**, *54* (2), 507–518. <https://doi.org/10.1002/jccs.200700072>.
5. Xing, Y.; Zuo, J.; Krogstad, P.; Jung, M. E. Synthesis and Structure-Activity Relationship (SAR) Studies of Novel Pyrazolopyridine Derivatives as Inhibitors of Enterovirus Replication. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (4), 1688–1703. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01863>.
6. Alice Maria Rolim Bernardino; Misbahul Ain Khan; Luiz Carlos da Silva Pinheiro; Alexandre Reis de Azevedo. Dipyrazolo[4",3":5,6] [4',3'-e]Pyrido[3,2-c]Pyridazine - a New Heteroaromatic Tetracyclic System. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9* (3), 271–274. <https://doi.org/10.1515/HC.2003.9.3.271>.
7. Hamblin, J. N.; Angell, T. D. R.; Ballantine, S. P.; Cook, C. M.; Cooper, A. W. J.; Dawson, J.; Delves, C. J.; Jones, P. S.; Lindvall, M.; Lucas, F. S.; Mitchell, C. J.; Neu, M. Y.; Ranshaw, L. E.; Solanke, Y. E.; Somers, D. O.; Wiseman, J. O. Pyrazolopyridines as a Novel Structural Class of Potent and Selective PDE4 Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (14), 4237–4241. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.052>.

8. Miah, A. H.; Champigny, A. C.; Graves, R. H.; Hodgson, S. T.; Percy, J. M.; Procopiou, P. A. Identification of Pyrazolopyrimidine Arylsulfonamides as CC-Chemokine Receptor 4 (CCR4) Antagonists. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (20), 5327–5340. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.052>.
9. Rusinov, V. L.; Petrov, A. Y.; Chupakhin, O. N. Nitroazines. 20. Simple Syntheses of Nitropyrazolopyridines from Aliphatic Nitrosynthons and Aminopyrazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28* (11), 1335–1339. <https://doi.org/10.1007/BF00532089>.
10. Brack, A. Uber Kondensierte Pyrazolopyridine. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *681* (I), 105–110.
11. Hennig, L.; Müller, T.; Grosche, M. Synthese von Pyrazolo[3,4-b]Chinolinen Aus 4-Aroyl-5-Chlor-Pyrazolen. *J. für Prakt. Chemie* **1990**, *332* (5), 693–698. <https://doi.org/10.1002/PRAC.19903320518>.
12. Li, A. H.; Beard, D. J.; Coate, H.; Honda, A.; Kadalbajoo, M.; Kleinberg, A.; Laufer, R.; Mulvihill, K. M.; Nigro, A.; Rastogi, P.; Sherman, D.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Wang, T.; Werner, D.; Crew, A. P.; Mulvihill, M. J. One-Pot Friedlander Quinoline Synthesis: Scope and Limitations. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, *2010* (10), 1678–1686. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218701>.
13. Barreiro, E. J.; Camara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M. Design, Synthesis, and Pharmacological Profile of Novel Fused Pyrazolo[4,3-d]Pyridine and Pyrazolo[3,4-b][1,8]Naphthyridine Isosteres: A New Class of Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (7), 1144–1152. <https://doi.org/10.1021/jm020391n>.
14. Fasfous, I. I.; El-Abadelah, M. M.; Sabri, S. S. Pictet-Spengler Synthesis of Pyrazole-Fused β -Carbolines. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39* (1), 225–227. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570390133>.
15. Cecchi, L.; Colotta, V.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A. Synthesis of 1,5-Diaryl-3-Methyl-1 H-Pyrazolo[4,5-c]Isoquinolines and Studies of Binding to Specific Peripheral

- Benzodiazepine Binding Sites. *J. Pharm. Sci.* **1989**, 78 (6), 437–442. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600780602>.
16. Abu-Safieh, K. A.; El-Abadelah, M. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Mössmer, C. M.; Stroebele, M. Bischler-Napieralski Synthesis of Some New Pyrazole-Fused β -Carbolines. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **2002**, 57 (11), 1327–1332. <https://doi.org/10.1515/ZNB-2002-1120>.
17. Toche, R. B.; Bhavsar, D. C.; Kazi, M. A.; Bagul, S. M.; Jachak, M. N. Synthesis of Pyrazolopyridine 3-Carboxylates by Friedlander Condensation. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47 (2), 287–291. <https://doi.org/10.1002/jhet.294>.
18. Bhavsar, D. C.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Toche, R. B. Synthesis of Polysubstituted Pyrazolo[3,4-b]Pyridine-3-Carbohydrazide and Pyrazolo[3,4-d]Pyridazine Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51 (3), 635–641. <https://doi.org/10.1002/jhet.1779>.
19. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Tantak, C. D.; Toche, R. B.; Reidlinger, C.; Stadlbauer, W. Friedländer Condensation of 5-Aminopyrazole-4-Carbaldehydes with Reactive α -Methylene Ketones: Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42 (7), 1311–1319. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420710>.
20. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Toche, R. B.; Sabnis, R. W. Synthesis of Pyrazolo-Annulated Heterocyclic Ring Compounds Such as Pyrazolo[3,4-b]Pyridines and Pyrazolo[4',3':5,6]-Pyrido[2,3-d] Pyrimidines. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44 (2), 343–347. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570440210>.
21. Aly, A. A.; El-Emary, T. I.; Mourad, A. F. E.; Alyan, Z. K.; Bräse, S.; Nieger, M. Synthesis of New Heterocycles from Reactions of 1-Phenyl-1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridine-5-Carbonyl Azides. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56 (4), 1369–1375. <https://doi.org/10.1002/jhet.3511>.
22. Sabitha, G.; Srividya, R.; Archana, B.; Yadav, J. S. A Facile Route to Pyrazolo[3,4-b]Pyridines and [1]Benzopyrano[4',3'-e]Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **1999**, 29 (4), 655–665. <https://doi.org/10.1080/00397919908085814>.

23. Ahluwalia, V. K.; Goyal, B. A Facile Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (7), 1341–1348. <https://doi.org/10.1080/00397919608003494>.
24. Sabitha, G.; Srividya, R.; Archana, B.; Yadav, J. S. A Facile Route to Pyrazolo[3,4-b]Pyridines and [1]Benzopyrano[4',3'-e]Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **1999**, *29* (4), 655–665. <https://doi.org/10.1080/00397919908085814>.
25. Panda, N.; Karmakar, S.; Jena, A. K. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Novel Pyrazolopyridine Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46* (12), 1500–1508. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0699-y>.
26. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Medhane, V. J.; Toche, R. B. A Convenient Route for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine, Pyrazolo[3,4-b][1,6]Naphthyridine and Pyrazolo[3,4-b]Quinoline Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43* (5), 1169–1175. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430506>.
27. Piao, M. Z.; Imafuku, K. Friedländer Reaction of 3-Acetyltropolones: Synthesis of Naphthyridinyl- and Allied Heterocyclic-Substituted Tropolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33* (2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330230>.
28. Kale, A.; Medishetti, N.; Kanugala, S.; Ganesh Kumar, C.; Atmakur, K. Na₂S-Promoted Reduction of Azides in Water: Synthesis of Pyrazolopyridines in One Pot and Evaluation of Antimicrobial Activity. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (12), 3186–3194. <https://doi.org/10.1039/c8ob03171a>.
29. Zheng, A.; Zhang, W.; Pan, J. One-Pot and Convenient Conversion of 5-Azidopyrazole-4-Carboxaldehyde to Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (11), 1549–1556. <https://doi.org/10.1080/00397910600588868>.
30. Taddio, M. F.; Mu, L.; Castro Jaramillo, C. A.; Bollmann, T.; Schmid, D. M.; Muskalla, L. P.; Gruene, T.; Chiotellis, A.; Ametamey, S. M.; Schibli, R.; Krämer, S. D. Synthesis and Structure-Affinity Relationship of Small Molecules for Imaging Human CD80 by Positron Emission Tomography. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (17), 8090–8100.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00858>.
31. Green, N. J.; Xiang, J.; Chen, J.; Chen, L.; Davies, A. M.; Erbe, D.; Tam, S.; Tobin, J. F. Structure-Activity Studies of a Series of Dipyrazolo[3,4-b:3',4'-d]Pyridin-3-Ones Binding to the Immune Regulatory Protein B7.1. *Bioorganic Med. Chem.* **2003**, *11* (13), 2991–3013. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(03\)00183-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00183-4).
 32. Pandey, G.; Bhowmik, S.; Batra, S. Synthesis of 3H-Pyrazolo[3,4-c]Isoquinolines and Thieno[3,2-c]Isoquinolines via Cascade Imination/Intramolecular Decarboxylative Coupling. *Org. Lett.* **2013**, *15* (19), 5044–5047. <https://doi.org/10.1021/ol4023722>.
 33. Salaheldin, A. M.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Rodrigues, L. M. Heterocyclic Synthesis with Nitriles: Synthesis of Pyrazolopyrimidine and Pyrazolopyridine Derivatives. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (7), 1186–1195. <https://doi.org/10.1080/00397910802517814>.
 34. Fayed, A. A.; Al-Harbi, N. O.; Amr, A. E.-G. E.; Kalmoush, A. A.; Shadid, K. A.; Flefel, E. M. Synthesis, Reactions, and Pharmacological Evaluations of Some Novel Pyridazolopyridiazine Candidates. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (6), 1770–1777. <https://doi.org/10.1002/jhet.1881>.
 35. Sayed, G. H.; Azab, M. E.; Negm, N. A.; Anwer, K. E. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Some Novel Heterocycles Bearing Pyrazole Moiety. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55* (7), 1615–1625. <https://doi.org/10.1002/jhet.3196>.
 36. Amer, A. A. Synthesis and Reactions of Some New Thiazolylpyrazole Derivatives and Related Compounds. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183* (9), 2330–2343. <https://doi.org/10.1080/10426500801963608>.
 37. El-Sayed Ali, T. Synthesis of Some Novel Pyrazolo[3,4-b]Pyridine and Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine Derivatives Bearing 5,6-Diphenyl-1,2,4-Triazine Moiety as Potential Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (11), 4385–4392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.031>.
 38. Potapov, A. Y.; Vandyshev, D. Y.; Kosheleva, Y. A.; Polikarchuk, V. A.; Potapov, M. A.; Shikhaliev, K. S. Cyclization of 5-Amino-1-Aryl-1H-Pyrazole-

- 4-Carbonitriles with β -Dicarbonyl Compounds. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (2), 207–212. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2041-9>.
39. Hu, H. nan; Peng, Y.; Huang, H. nan; Yang, T.; Chen, F. shan; Yan, P. Deacylation during the Synthesis of New 4-Amino-1H-Pyrazolo [3,4-b] Pyridines Catalysed by SnCl₄. *J. Chem. Res.* **2018**, *42* (8), 412–415. <https://doi.org/10.3184/174751918X15337230783041>.
40. Zhao, W. G.; Li, Z. M.; Yuan, D. K. A Novel and Facile Synthesis of Pyrazolo [3,4-b]Pyridines. *J. Chem. Res. - Part S* **2002**, No. 9, 454–455. <https://doi.org/10.3184/030823402103172635>.
41. Hu, H.; Song, L.; Fang, Q.; Zheng, J.; Meng, Z.; Luo, Y. Tin (IV) Chloride-Promoted One-Pot Synthesis of Novel Tacrine Analogues. *Molecules* **2011**, *16* (2), 1878–1887. <https://doi.org/10.3390/molecules16021878>.
42. Wang, T.; Zheng, C. H.; Liu, S.; He, H. W. Facile Method for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]-Pyrido[4,3-d]- Pyrimidine-4-Ones via a Tandem Aza-Wittig Reaction. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (19), 3386–3398. <https://doi.org/10.1080/00397910902730895>.
43. Hussein, A. M.; Abdel Hafez, I. S.; Elnagdi, M. H. Studies with Polyfunctionally Substituted Heteroaromatics: The Reaction of Heterocyclic Enaminonitriles with α - β -Unsaturated Nitrites. *J. Chinese Chem. Soc.* **2000**, *47* (2), 347–350. <https://doi.org/10.1002/jccs.200000045>.
44. Alshareef, H. F.; Mohamed, H. A. E. H.; Salaheldin, A. M. Synthesis and Biological Evaluation of New Tacrine Analogues under Microwave Irradiation. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65* (8), 732–738. <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00113>.
45. Silva, D.; Chioua, M.; Samadi, A.; Carmo Carreiras, M.; Jimeno, M. L.; Mendes, E.; Ríos, C. D. L.; Romero, A.; Villarroya, M.; López, M. G.; Marco-Contelles, J. Synthesis and Pharmacological Assessment of Diversely Substituted Pyrazolo[3,4-b]Quinoline, and Benzo[b]Pyrazolo[4,3-g][1,8]Naphthyridine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (9), 4676–4681. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.068>.

46. Rodrigues, L. M.; Francisco, C. S.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Salaheldin, A. M. Synthesis of Tacrine Analogs Derived from N -Aryl-5-Amino-4-Cyanopyrazoles. *Synth. Commun.* **2008**, *38* (24), 4369–4378. <https://doi.org/10.1080/00397910802331638>.
47. Zhang, L. J.; Shi, D. X.; Li, J. R. Simultaneous Synthesis of Pyrazolopyridines and Pyrazolopyrimidinones under Microwave Irradiation. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (22), 4010–4018. <https://doi.org/10.1080/00397910902883629>.
48. Barreiro, E. J.; Camara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M. Design, Synthesis, and Pharmacological Profile of Novel Fused Pyrazolo[4,3-d]Pyridine and Pyrazolo[3,4-b][1,8]Naphthyridine Isosteres: A New Class of Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (7), 1144–1152. <https://doi.org/10.1021/jm020391n>.
49. Gatta, F.; Pomponi, M.; Marta, M. Synthesis of 7,8-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-b]Quinolin-5-ones and Related Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28* (5), 1301–1307. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570280523>.
50. Campbell, J. B.; Firor, J. W. Synthesis of Tricyclic Aminopyridines by a Cadmium Promoted Cyclization. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (16), 5243–5249. <https://doi.org/10.1021/jo00121a048>.
51. Campbell, J. B.; Firor, J. W. Trimethylaluminum-Promoted Cyclization of Cyanoenaminones. A Versatile Synthesis of Substituted Pyrazolopyridines. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (5), 981–990. <https://doi.org/10.1080/00397919608003702>.
52. Lavrard, H.; Larini, P.; Popowycz, F. Superacidic Cyclization of Activated Anthranilonitriles into 2-Unsubstituted-4-Aminoquinolines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (16), 4203–4206. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01798>.
53. Tominaga, Y.; Castle, R. N.; Kent Dalley, N. The Diels-Alder Reaction of 5-Aminopyrazole-4-Carbonitrile with Dmad: Synthesis and Structural Determination of Dimethyl 2-(p -Toluenesulfonylamino)-3-Cyano-4-Imino-1,4-Dihydropyridine-5,6-Dicarboxylate. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30* (1),

- 295–299. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570300153>.
54. Tominaga, Y.; Yoshioka, N.; Castle, R. N.; Luo, J. K.; Hata, T. Reaction of 5-Amino-1-Phenylpyrazole-4-Carbonitriles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. Synthesis and Structural Determination of Trimethyl 4,8-Dioxo-1-Phenyl-4,5,5a,8-Tetrahydro-1H-Pyrazolo[3,4-e]Indolizine-5,5a,6-Tricarboxylate Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1997, pp 613–620. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570340244>.
55. Wang, C.; Ashton, T. D.; Gustafson, A.; Bland, N. D.; Ochiana, S. O.; Campbell, R. K.; Pollastri, M. P. Synthesis and Evaluation of Human Phosphodiesterases (PDE) 5 Inhibitor Analogs as Trypanosomal PDE Inhibitors. Part 1. Sildenafil Analogs. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (7), 2579–2581. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.119>.
56. Wang, B. S.; Huang, X.; Chen, L. Z.; Liu, M. M.; Shi, J. B. Design and Synthesis of Novel Pyrazolo[4,3-d]Pyrimidines as Potential Therapeutic Agents for Acute Lung Injury. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34* (1), 1121–1130. <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1618291>.
57. Shi, J. B.; Chen, L. Z.; Wang, B. S.; Huang, X.; Jiao, M. M.; Liu, M. M.; Tang, W. J.; Liu, X. H. Novel Pyrazolo[4,3- d]Pyrimidine as Potent and Orally Active Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Dimerization Inhibitor with Efficacy in Rheumatoid Arthritis Mouse Model. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (8), 4013–4031. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00039>.
58. Fellowship, P. Synthesis and Potential Antipsychotic Activity. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (2), 454–461.
59. Lee, W.; Ortwine, D. F.; Bergeron, P.; Lau, K.; Lin, L.; Malek, S.; Nonomiya, J.; Pei, Z.; Robarge, K. D.; Schmidt, S.; Sideris, S.; Lyssikatos, J. P. A Hit to Lead Discovery of Novel N-Methylated Imidazolo-, Pyrrolo-, and Pyrazolo-Pyrimidines as Potent and Selective mTOR Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (18), 5097–5104. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.07.027>.
60. Rote, R. V.; Shelar, D. P.; Patil, S. R.; Jachak, M. N. A Convenient Synthesis of New Pyrazolo[4,3-d]Pyrimidines and Their Fused Heterocycles. *J. Heterocycl.*

- Chem.* **2014**, *51* (3), 815–823. <https://doi.org/10.1002/JHET.2006>.
61. Baraldi, P. G.; Saponaro, G.; Aghazadeh Tabrizi, M.; Baraldi, S.; Romagnoli, R.; Moorman, A. R.; Varani, K.; Borea, P. A.; Preti, D. Pyrrolo- and Pyrazolo-[3,4-e][1,2,4]Triazolo[1,5-c]Pyrimidines as Adenosine Receptor Antagonists. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (2), 1046–1059. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.037>.
62. Abdelhamid, A. O.; Al-Atoom, A. A. 2-[4-(2-Thienyl)-1,3-Thiazol-2-Yl]Ethanenitrile in Heterocyclic Synthesis of Biological Interist. <http://dx.doi.org/10.1080/104265090885048> **2007**, *180* (7), 1629–1646. <https://doi.org/10.1080/104265090885048>.
63. Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Alvarez, C.; Brown, C.; Chan, T. Y.; Doll, R. J.; Keertikar, K.; Knutson, C.; McKittrick, B.; Rivera, J.; Rossman, R.; Tucker, G.; Fischmann, T. O.; Hruza, A.; Madison, V.; Nomeir, A. A.; Wang, Y.; Lees, E.; Parry, D.; Sgambellone, N.; Seghezzi, W.; Schultz, L.; Shanahan, F.; Wiswell, D.; Xu, X.; Zhou, Q.; James, R. A.; Paradkar, V. M.; Park, H.; Rokosz, L. R.; Stauffer, T. M.; Guzi, T. J. Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidines as Orally Available Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (22), 6220–6223. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.017>.
64. Daniels, R. N.; Kim, K.; Lebois, E. P.; Muchalski, H.; Hughes, M.; Lindsley, C. W. Microwave-Assisted Protocols for the Expedited Synthesis of Pyrazolo[1,5-a] and [3,4-d]Pyrimidines. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (2), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.11.054>.
65. Dorokhov, V. A.; Komkov, A. V.; Ugrak, B. I. Synthesis of 4-Acetyl-5(3)-Amino-3(5)-Methylpyrazoles and Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidines from Diacetylketene N,S-Acetal. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42* (8), 1364–1368. <https://doi.org/10.1007/BF00699932>.
66. Gaber, A. A.; Bayoumi, A. H.; El-morsy, A. M.; Sherbiny, F. F.; Mehany, A. B. M.; Eissa, I. H. Design, Synthesis and Anticancer Evaluation of 1H-Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine Derivatives as Potent EGFR WT and EGFR T790M Inhibitors and Apoptosis Inducers. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 375–395.

- <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.017>.
67. Das, J.; Moquin, R. V.; Pitt, S.; Zhang, R.; Shen, D. R.; McIntyre, K. W.; Gillooly, K.; Doweyko, A. M.; Sack, J. S.; Zhang, H.; Kiefer, S. E.; Kish, K.; McKinnon, M.; Barrish, J. C.; Dodd, J. H.; Schieven, G. L.; Leftheris, K. Pyrazolo-Pyrimidines: A Novel Heterocyclic Scaffold for Potent and Selective P38 α Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (8), 2652–2657. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.019>.
68. Miller, D. C.; Klute, W.; Calabrese, A.; Brown, A. D. Optimising Metabolic Stability in Lipophilic Chemical Space: The Identification of a Metabolically Stable Pyrazolopyrimidine CRF-1 Receptor Antagonist. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (21), 6144–6147. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.016>.
69. Bagley, M. C.; Baashen, M.; Paddock, V. L.; Kipling, D.; Davis, T. Regiocontrolled Synthesis of 3- and 5-Aminopyrazoles, Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidines, Pyrazolo[3,4-b]Pyridines and Pyrazolo[3,4-b]Quinolinones as MAPK Inhibitors. *Tetrahedron* **2013**, *69* (39), 8429–8438. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.07.055>.
70. Miah, A. H.; Champigny, A. C.; Graves, R. H.; Hodgson, S. T.; Percy, J. M.; Procopiou, P. A. Identification of Pyrazolopyrimidine Arylsulfonamides as CC-Chemokine Receptor 4 (CCR4) Antagonists. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (20), 5327–5340. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.052>.
71. Laborde, E.; MacSata, R. W.; Meng, F.; Peterson, B. T.; Robinson, L.; Schow, S. R.; Simon, R. J.; Xu, H.; Baba, K.; Inagaki, H.; Ishiwata, Y.; Jomori, T.; Matsumoto, Y.; Miyachi, A.; Nakamura, T.; Okamoto, M.; Handel, T. M.; Bernard, C. C. A. Discovery, Optimization, and Pharmacological Characterization of Novel Heteroaroylphenylureas Antagonists of C-C Chemokine Ligand 2 Function. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (6), 1667–1681. <https://doi.org/10.1021/jm1012903>.
72. Bagley, M. C.; Davis, T.; Rokicki, M. J.; Widdowson, C. S.; Kipling, D. Synthesis of the Highly Selective P38 MAPK Inhibitor UR-13756 for Possible

- Therapeutic Use in Werner Syndrome. *Future Med. Chem.* **2010**, *2* (2), 193–201. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.163>.
73. Niswender, C. M.; Lebois, E. P.; Luo, Q.; Kim, K.; Muchalski, H.; Yin, H.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 4 (mGluR4): Part I. Discovery of Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidines as Novel mGluR4 Positive Allosteric Modulators. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (20), 5626–5630. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.08.087>.
74. Yamanaka, T.; Ohki, H.; Ohgaki, M.; Okuda, S.; Toda, A.; Kawabata, K.; Inoue, S.; Misumi, K.; Itoh, K.; Satoh, K. Description Cephem Compounds -. WO-2004101571-A1, 2004.
75. Friedlaender, P. Ueber O-Amidobenzaldehyd. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, *15* (2), 2572–2575. <https://doi.org/10.1002/cber.188201502219>.
76. A. Hassner, C. S. *Organic Syntheses Based on Name Reactions - 2nd Edition*; 2002.
77. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Abdelouahid Samadi; Carreiras, M. D. C.; Soriano, E. Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2652–2671. <https://doi.org/10.1021/cr800482c>.
78. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. The Friedländer Synthesis of Quinolines. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1982; pp 37–201. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or028.02>.
79. Coffey, D. S.; Kolis, S. P.; May, S. A. Chapter 6.1 Six-Membered Ring Systems: Pyridines and Benzo Derivatives. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; 2002; Vol. 14, pp 257–278. [https://doi.org/10.1016/S0959-6380\(02\)80014-9](https://doi.org/10.1016/S0959-6380(02)80014-9).
80. Negm, A. M.; Abdelrazek, F. M.; Elnagdi, M. H.; Shaaban, L. H. Heterocyclic Synthesis with Nitriles: New Routes for Synthesis of Pyridazines, Pyridines and Their Fused Derivatives. *Arch. Pharm. Res.* **1994**, *17* (6), 411–414. <https://doi.org/10.1007/BF02979116>.

81. Yang, D.; Jiang, K.; Li, J.; Xu, F. Synthesis and Characterization of Quinoline Derivatives via the Friedländer Reaction. *Tetrahedron* **2007**, *63* (32), 7654–7658. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.05.037>.
82. Litvinov, V. P. The Chemistry and Biological Activities of 1,8-Naphthyridines. *Usp. Khim.* **2004**, *73* (7), 692–726. <https://doi.org/10.1070/rc2004v073n07abeh000856>.
83. Litvinov V.P. No Title. In *Adv. Heterocycl. Chem.*; 2006; Vol. 91, p 189.
84. Madaan, A.; Verma, R.; Kumar, V.; Singh, A. T.; Jain, S. K.; Jaggi, M. 1,8-Naphthyridine Derivatives: A Review of Multiple Biological Activities. *Archiv der Pharmazie*. Wiley-VCH Verlag December 1, 2015, pp 837–860. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500237>.
85. Fadda, A. A.; El-Hadidy, S. A.; Elattar, K. M. Advances in 1,8-Naphthyridines Chemistry. *Synth. Commun.* **2015**, *45* (24), 2765–2801. <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1089577>.
86. Perandones, F.; Soto, J. L. Synthesis of Pyrido[2,3-d]Pyrimidines from Aminopyrimidinecarbaldehydes. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35* (2), 413–419. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350226>.
87. Yamanaka, H.; Sakamoto, T.; Shiozawa, A. Synthesis of Isoxazolo[5,4-b]Pyridines and Isoxazolo[5,4-d]Pyrimidines from 5-Aminoisoxazoles. *Heterocycles* **1977**, *7* (1), 51. <https://doi.org/10.3987/s-1977-01-0051>.
88. L'Abbé, G.; Vandendriessche, A.; Weyns, N. A New General Synthetic Method of [1, 2, 3] Triazolo [4, 5-B] Pyridines. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **1988**, *97* (1), 85–86. <https://doi.org/10.1002/bscb.19880970113>.
89. Ahluwalia, V. K.; Goyal, B. A Facile Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (7), 1341–1348. <https://doi.org/10.1080/00397919608003494>.
90. Piao, M. Z.; Imafuku, K. Friedländer Reaction of 3-Acetyltropolones: Synthesis of Naphthyridinyl- and Allied Heterocyclic-Substituted Tropolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33* (2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330230>.

91. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Tantak, C. D.; Toche, R. B.; Reidlinger, C.; Stadlbauer, W. Friedländer Condensation of 5-Aminopyrazole-4-Carbaldehydes with Reactive α -Methylene Ketones: Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42* (7), 1311–1319. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420710>.
92. El-Emary, T. I. Synthesis of Newly Substituted Pyrazoles and Substituted Pyrazolo[3,4-b]Pyridines Based on 5-Amino-3-Methyl-1-Phenylpyrazole. *J. Chinese Chem. Soc.* **2007**, *54* (2), 507–518. <https://doi.org/10.1002/jccs.200700072>.
93. Panda, N.; Karmakar, S.; Jena, A. K. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Novel Pyrazolopyridine Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46* (12), 1500–1508. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0699-y>.
94. Laborde, E.; MacSata, R. W.; Meng, F.; Peterson, B. T.; Robinson, L.; Schow, S. R.; Simon, R. J.; Xu, H.; Baba, K.; Inagaki, H.; Ishiwata, Y.; Jomori, T.; Matsumoto, Y.; Miyachi, A.; Nakamura, T.; Okamoto, M.; Handel, T. M.; Bernard, C. C. A. Discovery, Optimization, and Pharmacological Characterization of Novel Heteroaroylphenylureas Antagonists of C-C Chemokine Ligand 2 Function. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (6), 1667–1681. <https://doi.org/10.1021/jm1012903>.
95. Tucker, T. J.; Sisko, J. T.; Tynebor, R. M.; Williams, T. M.; Felock, P. J.; Flynn, J. A.; Lai, M. T.; Liang, Y.; McGaughey, G.; Liu, M.; Miller, M.; Moyer, G.; Munshi, V.; Perlow-Poehnelt, R.; Prasad, S.; Reid, J. C.; Sanchez, R.; Torrent, M.; Vacca, J. P.; Wan, B. L.; Yan, Y. Discovery of 3-{5-[(6-Amino-1H-Pyrazolo[3,4-b]Pyridine-3-Yl)Methoxy]-2-Chlorophenoxy}-5-Chlorobenzonitrile (MK-4965): A Potent, Orally Bioavailable HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Improved Potency against Key Mutant Viruses. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (20), 6503–6511. <https://doi.org/10.1021/jm800856c>.
96. Tite, T.; Lougiakis, N.; Skaltsounis, A. L.; Marakos, P.; Pouli, N.; Tenta, R.; Balzarini, J. The Application of Mitsunobu Cyclization for the Synthesis of

- 2',3'-Dideoxy-C-Nucleosides Designed as Didanosine Analogues. *Synlett* **2009**, 2009 (11), 1741–1744. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217364>.
97. Herdemann, M.; Heit, I.; Bosch, F. U.; Quintini, G.; Scheipers, C.; Weber, A. Identification of Potent ITK Inhibitors through Focused Compound Library Design Including Structural Information. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (23), 6998–7003. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.119>.
98. Pryde, D. C.; Marron, B. E.; West, C. W.; Reister, S.; Amato, G.; Yoger, K.; Antonio, B.; Padilla, K.; Cox, P. J.; Turner, J.; Warmus, J. S.; Swain, N. A.; Omoto, K.; Mahoney, J. H.; Gerlach, A. C. Discovery of a Series of Indazole TRPA1 Antagonists. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8 (6), 666–671. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00140>.
99. Czodrowski, P.; Mallinger, A.; Wienke, D.; Esdar, C.; Pöschke, O.; Busch, M.; Rohdich, F.; Eccles, S. A.; Ortiz-Ruiz, M. J.; Schneider, R.; Raynaud, F. I.; Clarke, P. A.; Musil, D.; Schwarz, D.; Dale, T.; Urbahns, K.; Blagg, J.; Schiemann, K. Structure-Based Optimization of Potent, Selective, and Orally Bioavailable CDK8 Inhibitors Discovered by High-Throughput Screening. *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (20), 9337–9349. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00597>.
100. Lin, H.; Yamashita, D. S.; Zeng, J.; Xie, R.; Verma, S.; Luengo, J. I.; Rhodes, N.; Zhang, S.; Robell, K. A.; Choudhry, A. E.; Lai, Z.; Kumar, R.; Minthorn, E. A.; Brown, K. K.; Heerding, D. A. 2,3,5-Trisubstituted Pyridines as Selective AKT Inhibitors. Part II: Improved Drug-like Properties and Kinase Selectivity from Azaindazoles. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (2), 679–683. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.060>.
101. Yoshizawa, H.; Kubota, T.; Itani, H.; Ishitobi, H.; Miwa, H.; Nishitani, Y. New Broad-Spectrum Parenteral Cephalosporins Exhibiting Potent Activity against Both Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) and Pseudomonas Aeruginosa. Part 2: Synthesis and Structure-Activity Relationships in the S-3578 Series. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, 12 (15), 4211–4219. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.05.022>.

102. Chelucci, G. Synthesis and Application in Asymmetric Catalysis of Camphor-Based Pyridine Ligands. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (12), 1230–1243. <https://doi.org/10.1039/b604793a>.
103. Siu, T.; Liang, J.; Arruda, J.; Li, Y.; Jones, R. E.; Defeo-Jones, D.; Barnett, S. F.; Robinson, R. G. Discovery of Potent and Cell-Active Allosteric Dual Akt 1 and 2 Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (14), 4186–4190. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.085>.
104. Chelucci, G.; Orrù, G. Chiral 5-(Diphenylphosphanyl)-1,2,3,4-Tetrahydroacridines: New N,P-Ligands for Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (20), 3493–3496. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.113>.
105. Vu, C. B.; Casaubon, R. 8-Substituted Quinolines and Related Analogs as Sirtuin Modulators - Patent. WO-2010101949-A1, 2010.
106. Chan, L.; Jin, H.; Stefanac, T.; Lavallée, J. F.; Falardeau, G.; Wang, W.; Bédard, J.; May, S.; Yuen, L. Discovery of 1,6-Naphthyridines as a Novel Class of Potent and Selective Human Cytomegalovirus Inhibitors [4]. *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society August 12, 1999, pp 3023–3025. <https://doi.org/10.1021/jm9902483>.
107. Chan, L.; Jin, H.; Stefanac, T.; Wang, W.; Lavallée, J. F.; Bédard, J.; May, S. Isoquinoline-6-Carboxamides as Potent and Selective Anti-Human Cytomegalovirus (HCMV) Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, *9* (17), 2583–2586. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00435-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00435-7).
108. Muchowski, J. M.; Maddox, M. L. Concerning the Mechanism of the Friedländer Quinoline Synthesis. *Can. J. Chem.* **2004**, *82* (3), 461–478. <https://doi.org/10.1139/v03-211>.
109. Makarov, A. S.; Sorotskaja, L. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. Synthesis of Quinolines via Acid-Catalyzed Cyclodehydration of 2-(Tosylamino)Chalcones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52* (12), 1087–1091. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2010-3>.
110. Sher, P.; Wu, G.; Stouch, T.; Ellsworth, B. Lactam Glycogen Phosphorylase Inhibitors and Method of Use. - US 2004/0002495 A1, 2004.

111. Patel, S. Bicyclic Pyridone Lactams and Methods of Use Thereof- WO Patent 2018073193, 2018.
112. Tung, J. S.; Garofalo, A. W.; Pleiss, M. A.; Wu, J.; Wone, D. W. G.; Guinn, A. C.; Dressen, D. B.; Neitz, R. J.; Marugg, J.; Neitzel, M. 4- Bromo - 5 - (2-Chloro - Benzoylamino) - 1h - Pyrazole - 3 - Carboxylic Acid Amide Derivatives and Related Compounds as Bradykinin B1 Receptor Antagonists for the Treatment of Inflammatory Diseases, April 30, 2004.
113. Fischer, C.; Zultanski, S. L.; Zhou, H.; Methot, J. L.; Shah, S.; Hayashi, I.; Hughes, B. L.; Moxham, C. M.; Bays, N. W.; Smotrov, N.; Hill, A. D.; Pan, B. S.; Wu, Z.; Moy, L. Y.; Tanga, F.; Kenific, C.; Cruz, J. C.; Walker, D.; Bouthillette, M.; Nikov, G. N.; Deshmukh, S. V.; Jeliaskova-Mecheva, V. V.; Diaz, D.; Michener, M. S.; Cook, J. J.; Munoz, B.; Shearman, M. S. Discovery of Novel Triazolobenzazepinones as γ -Secretase Modulators with Central A β 42 Lowering in Rodents and Rhesus Monkeys. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, 25 (17), 3488–3494. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.003>.
114. Stukenbrock, H.; Mussmann, R.; Geese, M.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Lemcke, T.; Kegel, S.; Lomow, A.; Burk, U.; Dohrmann, C.; Meijer, L.; Austen, M.; Kunick, C. 9-Cyano-1-Azapauillone (Cazpauillone), a Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitor Activating Pancreatic β Cell Protection and Replication. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (7), 2196–2207. <https://doi.org/10.1021/jm701582f>.
115. Mussmann, R.; Kunick, C.; Stukenbrock, H.; Geese, M.; Kegel, S.; Burk, K. Use of Azapauillones for Preventing and Treating Pancreatic Autoimmune Disorders - WO Patent 2006117221A1, 2006.
116. Abd El-Aal, H. A. K.; El-Emary, T. I. Corrigendum: Synthesis of Tetracyclic Fused Quinolines via a Friedel-Crafts and Beckmann Ring Expansion Sequence (Journal of Physical Chemistry (2019) DOI: 10.1071/CH19363_CO). *Australian Journal of Chemistry*. CSIRO November 6, 2019, pp 945–956. <https://doi.org/10.1071/CH19363>.
117. Song, Y. H.; Joe, B. S.; Lee, H. M. Synthesis of 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-1-Thia-

- 5,10-Diaza-Cyclohepta[f]Inden-4- Ylamine Derivatives. *Heterocycl. Commun.* **2009**, *15* (3), 203–207. <https://doi.org/10.1515/HC.2009.15.3.203>.
118. Gatta, F.; Pomponi, M.; Marta, M. Synthesis of 7,8-Dihydro-6 H -Pyrazolo[3,4-b]Quinolin-5-Ones and Related Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28* (5), 1301–1307. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570280523>.
119. Maquestiau, A.; van Haverbeke, Y.; Vanden, J. -J E.; De Pauw, N. Étude Du Comportement D'Oximes de 7,8-Dihydroquinoléine-5 (6H) - Ones Lors de La Réaction de Beckmann. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **1980**, *89* (1), 45–50. <https://doi.org/10.1002/bscb.19800890106>.
120. Tolkunov, S. V.; Khyzhan, A. I.; Dulenko, V. I. Anomalous Beckmann Reaction of 4-Aryl-2,7,7-Trimethyl-5-Oxo-5,6,7,8- Tetrahydroquinoline Oximes in Polyphosphoric Acid. 1. New Synthesis of 1-Ethoxycarbonyl-2,5,5-Trimethyl-5,6-Dihydro-4H-Pyrido[2,3,4-k,l]Acridines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39* (12), 1627–1632. <https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000018341.97883.c0>.
121. Jössang-Yanagida, A.; Gansser, C. Tetrahydropyridoazepines and Tetrahydropyridoazepinones from the Corresponding Dihydroquinolones. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15* (2), 249–251. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570150213>.
122. Muylaert, K.; Jatzak, M.; Wuyts, B.; De Coen, L. M.; Van Hecke, K.; Loones, H.; Keemink, J.; García, D.; Mangelinckx, S.; Annaert, P.; Stevens, C. V. Synthesis and Early ADME Evaluation of a Novel Scaffold, Tetrahydro-6 h - Pyrido[3,2- B]Azepin-6-One. *Synlett* **2014**, *25* (10), 1443–1447. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341258>.
123. Deng, Y.; Achab, A.; Becker, B. A.; Bharathan, I.; Fradera, X.; Gibeau, C.; Han, Y.; Li, D.; Liu, K.; Pu, Q.; Yu, W.; Zhang, H.; Bennett, J. D.; Sanyal, S.; Sloman, D. Novel Substituted Tetrahydroquinolin Compounds as Indoleamine 2,3-Dioxygenase (Ido) Inhibitors - WO Patent 2019089412, 2019.
124. Henrich, M.; Abel, U.; Muller, S.; Kubas, H.; Meyer, U.; Hechenberger, M.; Kauss, V.; Zemribo, R. Metabotropic Glutamate Receptor Modulators -

- WO2012052451A1, 2012.
125. Seth, A.; Sharma, P. A.; Tripathi, A.; Choubey, P. K.; Srivastava, P.; Tripathi, P. N.; Shrivastava, S. K. Design, Synthesis, Evaluation and Computational Studies of Nipecotic Acid-Acetonaphthone Hybrids as Potential Antiepileptic Agents. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2018**, *14*. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180116104225>.
 126. Lutz, T.; Wein, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Development of Highly Potent GAT1 Inhibitors: Synthesis of Nipecotic Acid Derivatives with N-Arylalkynyl Substituents. *ChemMedChem* **2017**, *12* (5), 362–371. <https://doi.org/10.1002/CMDC.201600599>.
 127. Böck, M. C.; Höfner, G.; Wanner, K. T. N-Substituted Nipecotic Acids as (S)-SNAP-5114 Analogues with Modified Lipophilic Domains. *ChemMedChem* **2020**, *15* (9), 756–771. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900719>.
 128. Hellenbrand, T.; Höfner, G.; Wein, T.; Wanner, K. T. Synthesis of 4-Substituted Nipecotic Acid Derivatives and Their Evaluation as Potential GABA Uptake Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24* (9), 2072–2096. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2016.03.038>.
 129. Tóth, K.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-Substituted Nipecotic Acid Derivatives with an Alkyne Spacer as GABA Uptake Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2018**, *26* (12), 3668–3687. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.049>.
 130. Hauke, T. J.; Höfner, G.; Wanner, K. T. MS-Based Screening of 5-Substituted Nipecotic Acid Derived Hydrazone Libraries as Ligands of the GABA Transporter 1. *ChemMedChem* **2019**, *14* (5), 583–593. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800729>.
 131. Tóth, K.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-Substituted Nipecotic Acid Derivatives with a Cis-Alkene Spacer as GABA Uptake Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2019**, *27* (5), 822–831. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.024>.
 132. Moldavan, M.; Cravetchi, O.; Allen, C. N. GABA Transporters Regulate Tonic

- and Synaptic GABAA Receptor-Mediated Currents in the Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *J. Neurophysiol.* **2017**, *118* (6), 3092–3106. <https://doi.org/10.1152/jn.00194.2017>.
133. Schaarschmidt, M.; Höfner, G.; Wanner, K. T. Synthesis and Biological Evaluation of Nipecotic Acid and Guvacine Derived 1,3-Disubstituted Allenes as Inhibitors of Murine GABA Transporter MGAT1. *ChemMedChem* **2019**, *14* (12), 1135–1151. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900170>.
134. Madsen, K. K.; White, H. S.; Schousboe, A. Neuronal and Non-Neuronal GABA Transporters as Targets for Antiepileptic Drugs. *Pharmacology and Therapeutics*. Pergamon March 1, 2010, pp 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.11.007>.
135. Rabong, C.; Hametner, C.; Mereiter, K.; Kartsev, V. G.; Jordis, U. Scope and Limitations of the T-Reaction Employing Some Functionalized C-H-Acids and Naturally Occurring Secondary Amines. *Heterocycles* **2008**, *75* (4), 799–838. <https://doi.org/10.3987/COM-07-11260>.
136. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Pipko, S. E.; Tolmachev, A. A. Facile One-Pot Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-3-Carboxylic Acids and Their Heterocyclic Analogs. *Synth. Commun.* **2008**, *38* (17), 3032–3043. <https://doi.org/10.1080/00397910802044272>.
137. Chen, L.; Wilder, P. T.; Drennen, B.; Tran, J.; Roth, B. M.; Chesko, K.; Shapiro, P.; Fletcher, S. Structure-Based Design of 3-Carboxy-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines as Inhibitors of Myeloid Cell Leukemia-1 (Mcl-1). *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (24), 5505–5510. <https://doi.org/10.1039/c5ob02063h>.
138. Yu, J.-S.; Espinosa, M.; Noda, H.; Shibasaki, M. Traceless Electrophilic Amination for the Synthesis of Unprotected Cyclic β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (26), 10530–10537. <https://doi.org/10.1021/JACS.9B05476>.
139. Grenier, M. C.; Ding, S.; Vézina, D.; Chapleau, J. P.; Tolbert, W. D.; Sherburn, R.; Schön, A.; Somisetti, S.; Abrams, C. F.; Pazgier, M.; Finzi, A.; Smith, A. B.

- Optimization of Small Molecules That Sensitize HIV-1 Infected Cells to Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11* (3), 371–378. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00445>.
140. Anderson, D.; Beutel, B.; Cooper, C.; Dandliker, P.; David C.; Gu, Y.-G.; Hinman, M.; Kalvin, D.; Lynch, L.; Ma, Z.; Motter, C.; Rosenberg, T.; Sanders, W.; Tufano, M.; Wagner, R.; Weitzberg, M.; Yong, H. Apparatus and Methods for Monitoring and Controlling Network Activity in Real-Time - WO Patent 2004/072817 A2, February 10, 2004.
 141. Sun, C.; Ewing, W. R.; Sulsky, R.B.; Huang, Y. Bicyclic Heterocycles as Cannabinoid Receptor Modulators - US 2006/0155126A1, 2006.
 142. Betageri, R.; Cook, B. N.; Disalvo, D.; Harcken, C. .; Kuzmich, D.; Liu, P.; Lord, J.; Mao, C.; Razavi, H. Pyrazolopiperidine Compounds as CCR1 Receptor Antagonists - WO2012/87782, 2012.
 143. Lapointe, Blair, T.; Fuller, Peter, H.; Gunaydin, H.; Liu, K.; Sciammetta, N.; Trotter, Benjamin, W.; Zhang, H.; Barr, Kenneth, J.; MacLean, John, K., F.; Molinari, Danielle, F.; Simov, V. Substituted Pyrazole Compounds as RORgammaT Inhibitors and Uses Thereof - US 2018 / 0016239 A1, 2016.
 144. Chen, X.; Dragoli, D. R.; Fan, P.; Li, Y.; Powers, J. P.; Punna, S.; Tanaka, H.; Zhang, P. Antagonists of Chemokine Receptors, August 27, 2014.
 145. Arora, N.; Billedeau, R. J.; Dewdney, N. J.; Gabriel, T. .; Goldstein, D. M.; O'Yang, C.; Soth, M. Fused-Pyrazolo Pyrimidine and Pyrazolo Pyrimidinone Derivatives and Methods for Using the Same, February 25, 2005.
 146. Arora, Nidhi; Billedeau, Roland Joseph; Dewdney, Nolan James; Gabriel, Tobias; Goldstein, David Michael; O'Yang, Counde; Soth, Michael; Trejo-Martin, T. A. Preparation of Fused Pyrazole Derivatives as P38 MAP Kinase Inhibitors, 2007.
 147. Quinn, J. F.; Duffy, B. C.; Liu, S.; Wang, R.; Jiang, M. X.; ... Bicyclic Bromodomain Inhibitors. *US Pat. ...* **2019**.
 148. Blaquiere, N.; Burch, J.; Castanedo, G.; Feng, J. A.; Hu, B.; Lin, X.; Staben, S.; Wu, G.; Yuen, P. Alkynyl Alcohols and Methods of Use, August 22, 2015.

149. Betageri, R.; Cook, B. N.; Disalvo, D.; Harcken, C.; Kuzmich, D.; Liu, P.; Lord, J.; Mao, C.; Razavi, H. Composés de Pyrazolopipéridine En Tant Qu'antagonistes de Récepteur Ccr1, 2012.
150. Ibrahim, H. M.; Behbehani, H.; Makhseed, S.; Elnagdi, M. H. Acylation of Heteroaromatic Amines: Facile and Efficient Synthesis of a New Class of 1,2,3-Triazolo[4,5-b]Pyridine and Pyrazolo[4,3-b]Pyridine Derivatives. *Molecules* **2011**, *16* (5), 3723–3739. <https://doi.org/10.3390/molecules16053723>.
151. Nag, S.; Nayak, M.; Batra, S. First Copper-Catalyzed Intramolecular Amidation in Substituted 4-Iodopyrazoles Leading to the Synthesis of Pyrazolo [4,3-b] Pyridin-5-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (16), 2715–2723. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900438>.
152. Turkman, N.; Shavrin, A.; Ivanov, R. A.; Rabinovich, B.; Volgin, A.; Gelovani, J. G.; Alauddin, M. M. Fluorinated Cannabinoid CB2 Receptor Ligands: Synthesis and in Vitro Binding Characteristics of 2-Oxoquinoline Derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19* (18), 5698–5707. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.062>.
153. del Mar Blanco, M.; Avendaño, C.; Cabezas, N.; Menéndez, J. C. A Friedländer Approach to 3-Substituted 2,5,8-(1H)-Quinolinetriones. *Heterocycles* **1993**, *36* (6), 1387–1398. <https://doi.org/10.3987/com-93-6341>.
154. El-Sayed, O. A.; Aboul-Enein, H. Y. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Pyrazolo[3,4-b]Quinoline Derivatives. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2001**, *334* (4), 117–120. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200104\)334:4<117::AID-ARDP117>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200104)334:4<117::AID-ARDP117>3.0.CO;2-9).
155. El-Sayed, O. A.; Al-Bassam, B. A.; Hussein, M. E. Synthesis of Some Novel Quinoline-3-Carboxylic Acids and Pyrimidoquinoline Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2002**, *335* (9), 403–410. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200212\)335:9<403::AID-ARDP403>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200212)335:9<403::AID-ARDP403>3.0.CO;2-9).
156. Desos, P.; Lepagnol, J. M.; Morain, P.; Lestage, P.; Cordi, A. A. Structure - Activity Relationships in a Series of 2(1H)-Quinolones Bearing Different

- Acidic Function in the 3-Position: 6,7-Dichloro-2(1H)-Oxoquinoline-3-Phosphonic Acid, a New Potent and Selective AMPA/Kainate Antagonist with Neuroprotective Properties. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (1), 197–206. <https://doi.org/10.1021/jm950323j>.
157. Shi, J.; Xiao, Z.; Ihnat, M. A.; Kamat, C.; Pandit, B.; Hu, Z.; Li, P. K. Structure-Activity Relationships Studies of the Anti-Angiogenic Activities of Linomide. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (6), 1187–1189. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00047-7).
158. Tedesco, R.; Shaw, A. N.; Bambal, R.; Chai, D.; Concha, N. O.; Darcy, M. G.; Dhanak, D.; Fitch, D. M.; Gates, A.; Gerhardt, W. G.; Halegoua, D. L.; Han, C.; Hofmann, G. A.; Johnston, V. K.; Kaura, A. C.; Liu, N.; Keenan, R. M.; Lin-Goerke, J.; Sarisky, R. T.; Wiggall, K. J.; Zimmerman, M. N.; Duffy, K. J. 3-(1,1-Dioxo-2H-(1,2,4)-Benzothiadiazin-3-Yl)-4-Hydroxy-2(1H)-Quinolinones, Potent Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3), 971–983. <https://doi.org/10.1021/jm050855s>.
159. Pathuri, G.; Li, Q.; Mohammed, A.; Gali, H.; Pento, J. T.; Rao, C. V. Synthesis and in Vivo Evaluation of N-Ethylamino-2-Oxo-1,2-Dihydro-Quinoline-3-Carboxamide for Inhibition of Intestinal Tumorigenesis in APC Min/+ Mice. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (5), 1380–1382. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.01.042>.
160. Dagar, A.; Biswas, S.; Samanta, S. A Catalyst-Free, Efficient Green MCR Protocol for Access to Functionalized γ -Carbolines in Water. *RSC Adv.* **2015**, *5* (65), 52497–52507. <https://doi.org/10.1039/c5ra08422a>.
161. El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. A Mild and Selective Method for the N-Boc Deprotection by Sodium Carbonate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (48), 8575–8577. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.09.129>.
162. Lougiakis, N.; Marakos, P.; Poul, N.; Balzarini, J. Synthesis and Antiviral Activity Evaluation of Some Novel Acyclic C-Nucleosides. *Chem. Pharm.*

- Bull.* **2008**, *56* (6), 775–780. <https://doi.org/10.1248/CPB.56.775>.
163. Huang, P. Q.; Kahraman, M.; Slee, D. H.; Bunker, K. D.; Hopkins, C. D.; Pinchman, J. R.; Abraham, S.; Sit, R. K.; Severance, D. L. Spirocyclic Compounds, March 31, 2016.
164. Vidal Gispert, L.; Llera Soldevila, O.; Gomez Castillo, E.; Alonso Diez, J. A.; Vidal Juan, B.; Gonzales Rodriguez, J. Dérivés de Pyrazole Condensés Utilisés En Tant Qu'inhibiteurs de Jak, June 15, 2017.
165. Liu, B.; Zhang, Y.; Nie, L.; Bai, S.; Guan, M.; Li, X.; Cheng, C. Compounds as Cdk Small-Molecule Inhibitors and Uses Thereof, July 24, 2015.
166. Kehler, J.; Juhl, K.; Marigo, M.; Vital, P. J. V.; Jessing, M.; Langgard, M.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S. 1H-Pyrazolo[4,3-b]Pyridines as Pde1 Inhibitors, 2018.
167. Ager, I. R.; Barnes, A. C.; Danswan, G. W.; Hairsine, P. W.; Kay, D. P.; Kennewell, P. D.; Matharu, S. S.; Miller, P.; Robson, P.; Rowlands, D. A.; Roger Tully, W.; Westwood, R. Synthesis And Oral Antiallergic Activity Of Carboxylic Acids Derived From Imidazo[2,1-c][1,4]Benzoxazines, Imidazo[1,2-a]Quinolines, Imidazo[1,2-a]Quinoxalines, Imidazo[1,2-a]Quinoxalinones, Pyrrolo[1,2-a]Quinoxalinones, Pyrrolo[2,3-a]Quinoxalinones, And . *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (6), 1098–1115. <https://doi.org/10.1021/jm00401a009>.
168. Cappelli, A.; Giuliani, G.; Anzini, M.; Riitano, D.; Giorgi, G.; Vomero, S. Design, Synthesis, and Structure-Affinity Relationship Studies in NK1 Receptor Ligands Based on Azole-Fused Quinolinecarboxamide Moieties. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (14), 6850–6859. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.05.067>.
169. Althuis, T. H.; Kadin, S. B.; Czuba, L. J.; Moore, P. F.; Hess, H. J. Structure-Activity Relationships in a Series of Novel 3, 4-Dihydro-4-Oxopyrimido[4, 5-b]Quinoline-2-Carboxylic Acid Antiallergy Agents. *J. Med. Chem.* **1980**, *23* (3), 262–269. <https://doi.org/10.1021/jm00177a010>.
170. Cui, Z.; Chen, S.; Wang, Y.; Gao, C.; Chen, Y.; Tan, C.; Jiang, Y. Design,

- Synthesis and Evaluation of Azaacridine Derivatives as Dual-Target EGFR and Src Kinase Inhibitors for Antitumor Treatment. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 372–381. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.006>.
171. Faidallah, H. M.; Saqer, A. A.; Alamry, K. A.; Khan, K. A.; Asiri, A. M. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Tetrahydroquinolines as Anticancer and Antimicrobial Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29* (3), 367–378. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.787421>.
172. Taylor, E. C.; Kalenda, N. W. The Synthesis of Pyrimido [4,5-b] Quinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (19), 5108–5115. <https://doi.org/10.1021/ja01600a079>.
173. El-Sayed, O. A.; El-Bieh, F. M.; El-Aqeel, S. I.; Al-Bassam, B. A.; Hussein, M. E. Novel 4-Aminopyrimido[4,5-b]Quinoline Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Boll. Chim. Farm.* **2002**, *141* (6), 461–465.
174. Nicolai, E.; Goyard, J.; Benchetrit, T.; Teulon, J. M.; Caussade, F.; Virone, A.; Delchambre, C.; Cloarec, A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Benzimidazole and Imidazo[4,5-b]Pyridine Acid Derivatives as Thromboxane A₂ Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (9), 1175–1187. <https://doi.org/10.1021/jm00061a008>.
175. Mantlo, N. B.; Chakravarty, P. K.; Ondeyka, D. L.; Patchett, A. A.; Greenlee, W. J.; Siegl, P. K. S.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Faust, K. A.; Chen, T. B.; Schorn, T. W.; Sweet, C. S.; Emmert, S. E. Potent, Orally Active Imidazo[4,5-b]Pyridine-Based Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (9), 2919–2922. <https://doi.org/10.1021/jm00113a035>.
176. Cristalli, G.; Vittori, S.; Eleuteri, A.; Volpini, R.; Camaioni, E.; Lupidi, G.; Mahmood, N.; Bevilacqua, F.; Palù, G. Synthesis and Biological Evaluation of N⁶-Cycloalkyl Derivatives of 1-Deazaadenine Nucleosides: A New Class of Anti-Human Immunodeficiency Virus Agents. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (20), 4019–4025. <https://doi.org/10.1021/jm00020a017>.
177. Ménard, D.; Niculescu-Duvaz, I.; Dijkstra, H. P.; Niculescu-Duvaz, D.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; Zambon, A.; Nourry, A.; Roman, E.; Davies, L.;

- Manne, H. A.; Friedlos, F.; Kirk, R.; Whittaker, S.; Gill, A.; Taylor, R. D.; Marais, R.; Springer, C. J. Novel Potent BRAF Inhibitors: Toward 1 NM Compounds through Optimization of the Central Phenyl Ring. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (13), 3881–3891. <https://doi.org/10.1021/jm900242c>.
178. Shu, C.; Ge, H.; Song, M.; Chen, J. H.; Zhou, H.; Qi, Q.; Wang, F.; Ma, X.; Yang, X.; Zhang, G.; Ding, Y.; Zhou, D.; Peng, P.; Shih, C. K.; Xu, J.; Wu, F. Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (8), 921–926. <https://doi.org/10.1021/ml5001905>.
179. Lindström, S.; Ahmad, T.; Grivas, S. Synthesis of the Mutagenic 2-Amino-1,6-Dimethyl-Imidazo[4,5-b]Pyridine (1,6-DMIP) and Five of Its Isomers. *Heterocycles* **1994**, *38* (3), 529–540. <https://doi.org/10.3987/com-93-6573>.
180. Tanga, M. J.; Bradford, W. W.; Bupp, J. E.; Kozocas, J. A. Syntheses of Two Potential Food Mutagens. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40* (4), 569–573. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400403>.
181. Li, Y.; Guo, Q.; Zhang, C.; Huang, Z.; Wang, T.; Wang, X.; Wang, X.; Xu, G.; Liu, Y.; Yang, S.; Fan, Y.; Xiang, R. Discovery of a Highly Potent, Selective and Novel CDK9 Inhibitor as an Anticancer Drug Candidate. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (15), 3231–3237. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.041>.
182. Komogortsev, A. N.; Lichitsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Krylov, K. S.; Bogacheva, A. M.; Kobeleva, O. I.; Barachevskii, V. A.; Krayushkin, M. M. Three-Component Condensation of Iminoazolidines with Aldehydes and 5-Aminopyrazole. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (4), 222–223. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.07.015>.
183. Lougiakis, N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Fragopoulou, E.; Tenta, R. Synthesis of New Nebularine Analogues and Their Inhibitory Activity against Adenosine Deaminase. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63* (2), 134–142. <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00731>.
184. Papadakis, G.; Gerasi, M.; Snoeck, R.; Marakos, P.; Andrei, G.; Lougiakis, N.;

- Pouli, N. Synthesis of New Imidazopyridine Nucleoside Derivatives Designed as Maribavir Analogues. *Molecules* **2020**, *25* (19), 4531. <https://doi.org/10.3390/molecules25194531>.
185. Chrisman, W.; Knize, M. G.; Tanga, M. J. Synthesis and Mutagenic Potency of Structural Isomers of 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo[4,5-b]Pyridine. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (6), 1641–1649. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570450614>.
186. Nguyen, T. M.; Novak, M. Synthesis and Decomposition of an Ester Derivative of the Procarcinogen and Promutagen, PhIP, 2-Amino-1-Methyl-6-Phenyl-1H-Imidazo[4,5-b]Pyridine: Unusual Nitrenium Ion Chemistry. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4698–4706. <https://doi.org/10.1021/jo070306p>.
187. Deasy, R. E.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; Kjell, D. P.; Hawk, M. K. N.; Joo, J. M.; Gu, R. L.; Moynihan, H. Preparation of 2-Aminopyridoimidazoles and 2-Aminobenzimidazoles via Phosphorus Oxychloride-Mediated Cyclization of Aminoureas. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (8), 3688–3695. <https://doi.org/10.1021/jo500360k>.
188. Takeda, K.; Ogura, H. Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion Reaction of Carbonyl Group Using Disuccinimido Carbonate (Dsc). *Synth. Commun.* **1982**, *12* (3), 213–217. <https://doi.org/10.1080/00397918208063680>.
189. Liu, Y.; Zhang, W.; Sayre, L. M. A Straightforward Synthesis of Pentosidine Framework. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47* (3), 683–686. <https://doi.org/10.1002/jhet.374>.
190. Kourafalos, V. N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Terzis, A.; Townsend, L. B. Synthesis of 7-Aminopyrazolo[3,4-c]Pyridine as a Probe for the Preparation of Compounds of Pharmacological Interest. *Heterocycles* **2002**, *57* (12), 2335–2343. <https://doi.org/10.3987/COM-02-9621>.
191. Gritzalis, D.; Park, J.; Chiu, W.; Cho, H.; Lin, Y. S.; De Schutter, J. W.; Lacbay, C. M.; Zielinski, M.; Berghuis, A. M.; Tsantrizos, Y. S. Probing the Molecular and Structural Elements of Ligands Binding to the Active Site versus an Allosteric Pocket of the Human Farnesyl Pyrophosphate Synthase.

- Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (5), 1117–1123. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.089>.
192. Rodgers, G. R.; Neish, W. J. P. Linear Expanded Xanthenes - Short Communication. *Monatshefte für Chemie Chem. Mon.* **1986**, *117* (6–7), 879–882. <https://doi.org/10.1007/BF00810080>.
193. Dornow, A.; Hahmann, O. Synthese von 2-Oxy-imidazolo-(5',4':2,3)-pyridinen Synthesen Stickstoffhaltiger Heterocyclen, XII. Mitteilung. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1957**, *290* (1), 20–31. <https://doi.org/10.1002/ardp.19572900104>.
194. Banda, V.; Gautham, S. K.; Pillalamarri, S. R.; Chavva, K.; Banda, N. Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole/Isoxazole-Functionalized Imidazo[4,5-b]Pyridin-2(3H)-One Derivatives, Their Antimicrobial and Anticancer Activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (4), 1168–1175. <https://doi.org/10.1002/jhet.2370>.
195. Senanayake, C. H.; Fredenburgh, L. E.; Reamer, R. A.; Liu, J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. Magnesium-Assisted Imidazole Formation from Unreactive Ureas. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (32), 5775–5778. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78181-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78181-0).
196. Lee, H.; Kim, D. G.; Banskota, S.; Lee, Y. K.; Nam, T. G.; Kim, J. A.; Jeong, B. S. Pyridoxine-Derived Bicyclic Amido-, Ureido-, and Carbamato-Pyridinols: Synthesis and Antiangiogenic Activities. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (43), 8702–8710. <https://doi.org/10.1039/c4ob01221f>.
197. Casimiro-Garcia, A.; Filzen, G. F.; Flynn, D.; Bigge, C. F.; Chen, J.; Davis, J. A.; Dudley, D. A.; Edmunds, J. J.; Esmail, N.; Geyer, A.; Heemstra, R. J.; Jalaie, M.; Ohren, J. F.; Ostroski, R.; Ellis, T.; Schaum, R. P.; Stoner, C. Discovery of a Series of Imidazo[4,5-b]Pyridines with Dual Activity at Angiotensin II Type 1 Receptor and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ . *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4219–4233. <https://doi.org/10.1021/jm200409s>.
198. Senanayake, C. H.; Fredenburgh, L. E.; Reamer, R. A.; Liu, J.; Roberts, F. E.; Humphrey, G.; Thompson, A. S.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.;

- Shinkai, I. New Approach to the Imidazolotidine Moiety of MK-996. *Heterocycles* **1996**, *42* (2), 821–830. <https://doi.org/10.3987/com-95-s91>.
199. Prakash, O.; Batra, H.; Kaur, H.; Sharma, P. K.; Sharma, V.; Singh, S. P.; Moriarty, R. M. Hypervalent Iodine Oxidative Rearrangement of Anthranilamides, Salicylamides and Some β -Substituted Amides: A New and Convenient Synthesis of 2-Benzimidazolones, 2-Benzoxazolones and Related Compounds. *Synthesis (Stuttg)*. **2001**, No. 4, 541–543. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12346>.
200. Björk, M.; Grivas, S. Synthesis of Novel 2-Aminoimidazo[4,5-b]Pyridines, Including the Thieno Analogue of the Cooked-Food Mutagen IFP. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43* (1), 101–109. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430116>.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:07:21 06.02.2023

Назва файлу з підписом: !Дисертація_PDF_Final_Yakovenko_G1.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 4.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: !Дисертація_PDF_Final_Yakovenko_G1.pdf

Розмір файлу без підпису: 4.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Яковенко Георгій Геннадійович

П.І.Б.: Яковенко Георгій Геннадійович

Країна: Україна

РНОКПП: 3355516299

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:07:21 06.02.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 3ED5083160DBC59B04000000741F6600EB68BC00

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований