

## Эффективный метод получения карбоаннелированных и функционализированных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридинов

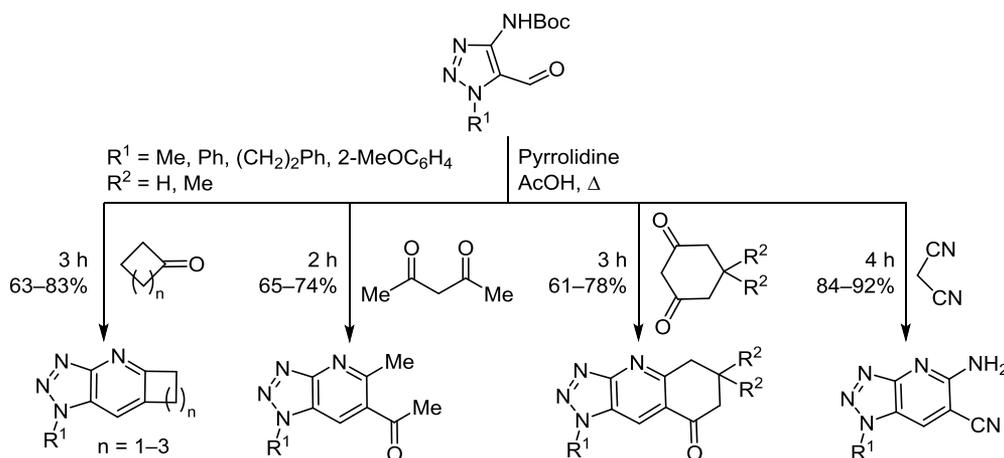
Наталья А. Сирота<sup>1\*</sup>, Сергей В. Кемский<sup>2</sup>, Андрей В. Больбут<sup>2,3</sup>,  
Игорь И. Чернобаев<sup>2</sup>, Михаил В. Вовк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет "Киево-Могилянская академия",  
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: natalie.syrota@gmail.com

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

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

Поступило 2.03.2020  
Принято после доработки 3.06.2020



4-(*N*-Вос-амино)-1,2,3-триазол-5-карбальдегиды при нагревании в кипящей уксусной кислоте в присутствии пирролидина взаимодействуют с циклоалканами, ацетилацетоном, 1,3-циклогександионами и малонитрилом по схеме аннелирования пиридинового цикла с образованием новых производных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина.

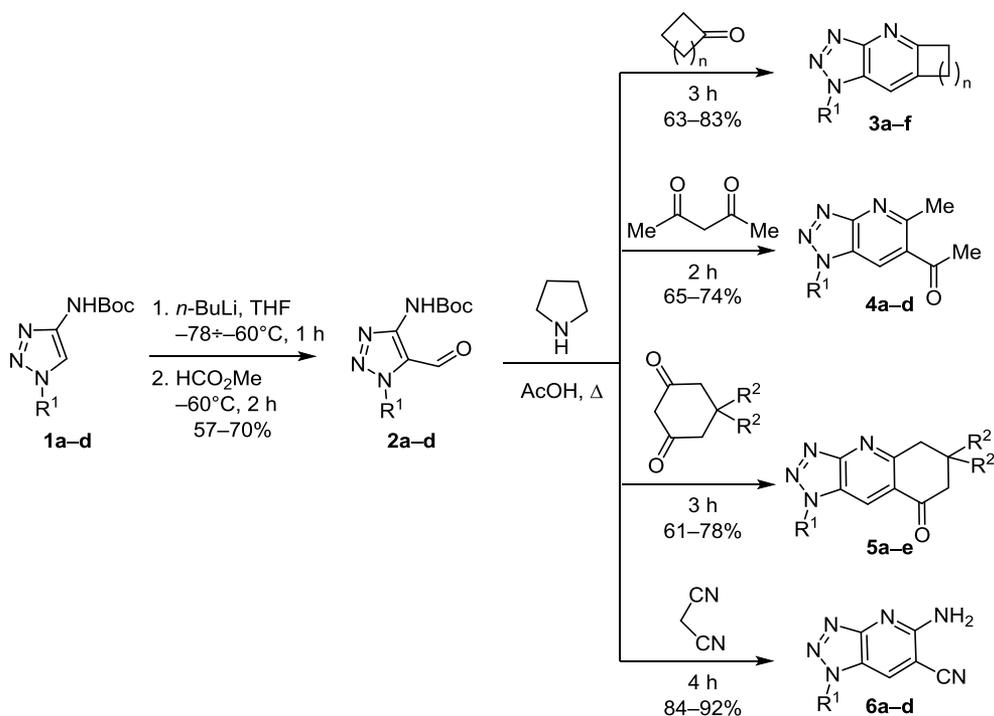
**Ключевые слова:** ацетилацетон, 4-(*N*-Вос-амино)-1,2,3-триазол-5-карбальдегиды, 4-(*N*-Вос-амино)-1,2,3-триазолы, малонитрил, производные [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина, циклоалканы, 1,3-циклогександионы, аннелирование.

[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]пиридиновая система представляет собой ценную молекулярную платформу, которая в последние несколько лет широко используется для поиска биологически активных соединений. Обычно их дизайн базируется на структурной модификации триазольного или пиридинового циклов. В результате были синтезированы различные 1-замещенные [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридины, среди которых выявлены селективные ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE10),<sup>1</sup> липаз и фосфолипаз,<sup>2</sup> человеческой рекомбинантной моноацетилглицеринлипазы (hMAGL),<sup>3</sup> гидролазы амидов жирных кислот,<sup>4</sup> тубулин-полимеразы,<sup>5</sup> *S*-аденозилгомоцистеингидролазы,<sup>6</sup> кис-

лотной церамидазы,<sup>7</sup> С-рецептора хемокина 9 (CCR-9),<sup>8</sup> агонисты фарнезоидного рецептора (FXR).<sup>9</sup> Не менее важными являются и их функционализированные по пиридиновому циклу производные, в ряду которых найдены пестициды,<sup>10,11</sup> потенциальные агенты для лечения метаболических заболеваний,<sup>12</sup> ингибиторы янус-киназ,<sup>13</sup> нейтральной эндопептидазы,<sup>14</sup> поли(АДП-рибозо)полимеразы (PAPR),<sup>15</sup> миелопероксидазы,<sup>16</sup> а также модуляторы рецепторов тирозинкиназы.<sup>17</sup>

Известные методы синтеза производных [1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]пиридина основаны на аннелировании триазольного цикла к пиридиновому, которое обычно осуществляют диазотированием 2,3-диаминопириди-

## Схема 1



нов<sup>5,14–16,18–20</sup> или же их *N*-замещенных аналогов.<sup>7,8,10,11,21–23</sup> При этом способы получения диаминов, содержащих в пиридиновом цикле функциональные заместители,<sup>10–15</sup> как правило, многостадийны, отличаются посредственными выходами и часто требуют хроматографической очистки.

По этой причине представлялась обоснованной разработка альтернативного варианта получения новых производных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина, включающего аннелирование пиридинового цикла к 1,2,3-триазольному остову. Весомой предпосылкой реализации такой идеи послужил недавно предложенный в нашей лаборатории метод синтеза разнообразных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов с использованием в реакции Фридлендера 4-(*N*-Boc-амино)пиразол-5-карбальдегидов.<sup>24,25</sup> Попутно отметим, что единственный представитель этого типа соединений – 4-амино-5-метил-1,2,3-триазол-5-карбальдегид – был получен восстановлением соответствующего нитрила еще в 1970 г.,<sup>26,27</sup> однако его применение ограничено примером синтеза 8-азапурина.<sup>28</sup>

В качестве исходных соединений для получения новых производных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина были использованы 1-замещенные 4-(*N*-Boc-амино)-1,2,3-триазолы **1a–d**, которые в растворе ТГФ при последовательном действии *n*-BuLi при -78 °C и метилформиата при -60 °C подвергаются селективному формилированию по положению 5 триазольного цикла, что приводит к 4-амино-*N*-Boc-1,2,3-триазол-5-карбальдегидам **2a–d** с выходами 57–70% (схема 1, табл. 1). Их строение подтверждается ИК спектрами, в которых содержатся интенсивные полосы поглощения групп C=O (1682–1688 см<sup>-1</sup>), C(O)O (1727–1732 см<sup>-1</sup>) и NH (3207–3213 см<sup>-1</sup>), а также спектрами ЯМР <sup>1</sup>H с сигналами

Таблица 1. Условия реакций получения и выходы соединений **2a–d**, **3a–f**, **4a–d**, **5a–e** и **6a–d**

Соединение	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Время, ч	Выход, %
<b>2a</b>	Me	–	–		65
<b>2b</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–		57
<b>2c</b>	Ph	–	–		70
<b>2d</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–		59
<b>3a</b>	Me	1	–	3	63
<b>3b</b>	Ph	1	–	3	66
<b>3c</b>	Me	2	–	3	67
<b>3d</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	–	3	70
<b>3e</b>	Me	3	–	3	76
<b>3f</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	–	3	83
<b>4a</b>	Me	–	–	2	68
<b>4b</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	2	65
<b>4c</b>	Ph	–	–	2	72
<b>4d</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	2	74
<b>5a</b>	Me	–	H	3	78
<b>5b</b>	Ph	–	H	3	61
<b>5c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	H	3	65
<b>5d</b>	Me	–	Me	3	71
<b>5e</b>	Ph	–	Me	3	68
<b>6a</b>	Me	–	–	4	92
<b>6b</b>	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	–	–	4	84
<b>6c</b>	Ph	–	–	4	88
<b>6d</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	4	90

лами соответствующих групп при 9.86–9.96 и 10.10–10.24 м. д.

Ранее было показано, что 4-(*N*-Вос-амино)пиразол-5-карбальдегиды взаимодействуют с кетонами,<sup>24</sup> а также производными малоновой и циануксусной кислот<sup>25–29</sup> как в кислых, так и в нейтральных условиях с образованием разнообразных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов. На примере соединения **2a** нами установлено, что его реакция с ацетоном, арилметилкетонами, эфирами малоновой и циануксусной кислот в АсОН протекает крайне неселективно и приводит к сложным смесям трудноидентифицируемых продуктов. В то же время взаимодействие аминоальдегидов **2a–d** с циклоалканами в кипящей АсОН в присутствии пирролидина отличается заметной селективностью, что позволяет выделить карбоаннелированные триазолопиридины **3a–f** с выходами 63–83% (схема 1). В аналогичных условиях положительный результат был получен и при реакции с ацетилацетоном и 1,3-циклогександионами, следствием которой стало образование соответственно 6-ацетил-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридинов **4a–d** и гидрированных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]хинолинов **5a–e** (схема 1). Особо интересной представляется конденсация аминоальдегидов **2a–d** с малонитрилом, которая приводит к соединениям **6a–d** (схема 1), содержащим в пиридиновом цикле удобные для последующих модификаций аминную и нитрильную группы.

В ИК спектрах соединений **4a–d** и **5a–e** имеются полосы поглощений группы С=О в интервале 1685–1693 см<sup>-1</sup>, а в спектрах соединений **6a–d** – полосы поглощения групп С≡N (2220–2226 см<sup>-1</sup>) и NH<sub>2</sub> (3288–3292 и 3451–3460 см<sup>-1</sup>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений, кроме сигналов заместителей в триазольном и пиридиновом циклах, содержат синглеты протонов Н-7 при 7.68–8.89 м. д.

Таким образом, в результате исследования разработан селективный синтез 4-(*N*-Вос-амино)-1,2,3-триазол-5-карбальдегидов, которые при действии циклических кетонов, ацетилацетона, циклических β-дикетонов и малонитрила склонны к аннелированию пиридинового цикла с образованием новых карбоциклических и функционализированных производных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридина.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75–932); растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-Analyzer серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Соединения **1a–d** синтезированы по литературной методике.<sup>30</sup>

**Синтез соединений 2a–d** (общая методика). К охлажденному до –78 °С раствору 0.051 моль карбамата **1a–d** в 125 мл абсолютного ТГФ в атмосфере аргона добавляют 47 мл (0.107 моль) 2.5 М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивают в течение 1 ч при –60 °С. К реакционной смеси добавляют 3.7 мл (0.061 моль) метилформиата, перемешивают в течение 2 ч при –60 °С, обрабатывают 20% раствором NH<sub>4</sub>Cl до pH 6–7 и упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 100 мл метил-*трет*-бутилового эфира (МТБЭ) и промывают H<sub>2</sub>O (2 × 75 мл). Органический слой сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают при пониженном давлении. Остаток чистят хроматографически, элюент СНCl<sub>3</sub>–МТБЭ, 7:3.

**трет-Бутил(1-метил-5-формил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (2a)**. Выход 7.49 г (65%), белый порошок, т. пл. 132–133 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1684, 1730 (C=O), 3207 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.49 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.18 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 9.96 (1H, с, CHO); 10.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.4 (3C); 38.6; 80.9; 123.8; 147.5; 153.7; 181.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 127 [M+2H–Вос]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 47.92; Н 6.17; N 24.61. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 47.78; Н 6.24; N 24.77.

**трет-Бутил[1-(2-фенилэтил)-5-формил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]карбамат (2b)**. Выход 9.19 г (57%), белый порошок, т. пл. 128–129 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1682, 1727 (C=O), 3213 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.46 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.10 (2H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 4.49 (2H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 7.17–7.31 (5H, м, Н Ph); 9.93 (1H, с, CHO); 10.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.4 (3C); 35.8; 52.2; 81.0; 123.2; 127.2; 128.9 (2C); 129.2 (2C); 137.7; 147.9; 153.7; 181.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 217 [M+2H–Вос]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.59; Н 6.44; N 17.88. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 60.75; Н 6.37; N 17.71.

**трет-Бутил(1-фенил-5-формил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (2c)**. Выход 10.28 г (70%), белый порошок, т. пл. 153–154 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1686, 1732 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.48 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 7.59–7.68 (5H, м, Н Ph); 9.90 (1H, с, CHO); 10.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.4 (3C); 81.1; 126.0 (2C); 128.1; 129.7 (2C); 130.6; 136.8; 147.6; 153.5; 179.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 189 [M+2H–Вос]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 58.49; Н 5.51; N 19.26. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.32; Н 5.59; N 19.43.

**трет-Бутил[1-(2-метоксифенил)-5-формил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]карбамат (2d)**. Выход 9.57 г (59%), порошок, т. пл. 126–127 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1688, 1731 (C=O), 3213 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.47 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.14 (1H, т, *J* = 8.4, Н Ar); 7.27 (1H, д, *J* = 8.4, Н Ar); 7.47 (1H, д, *J* = 8.4, Н Ar); 7.99 (1H, т, *J* = 8.4, Н Ar); 9.86 (1H, с, CHO); 10.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.4 (3C); 56.4; 80.9; 113.0; 121.1; 123.0; 125.6; 128.0; 132.3; 146.4; 153.5; 153.7; 179.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 219 [M+2H–Вос]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.78; Н 5.63; N 17.42. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 56.60; Н 5.70; N 17.60.

**Синтез соединений 3a–f** (общая методика). К раствору 8.8 ммоль альдегида **2a,c,d** в 10 мл AcOH добавляют 9.9 ммоль циклобута(пента,гекса)нона и 0.07 мл (0.88 ммоль) пирролидина. Смесь кипятят в течение 3 ч и упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл CHCl<sub>3</sub> и промывают H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл). Органический слой упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из *i*-PrOH.

**1-Метил-5,6-дигидро-1H-циклобута[b][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиридин (3a)**. Выход 0.09 г (63%), белый порошок, т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.14–3.21 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.41–3.51 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.29 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 8.00 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.6; 33.8; 35.2; 114.0; 127.4; 140.4; 157.0; 163.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 161 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 60.18; H 4.96; N 34.81. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 59.99; H 5.03; N 34.98.

**1-Фенил-5,6-дигидро-1H-циклобута[b][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиридин (3b)**. Выход 0.13 г (66%), белый порошок, т. пл. 157–159 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.15–3.28 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.41–3.47 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 7.60–7.69 (3H, м, H Ph); 7.83–7.87 (2H, м, H Ph); 8.06 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.7; 33.8; 114.6; 123.5 (2C); 126.3; 129.6; 130.6 (2C); 136.5; 141.9; 157.4; 164.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 223 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 70.08; H 4.59; N 25.39. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 70.26; H 4.54; N 25.21.

**1-Метил-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиридин (3c)**. Выход 0.10 г (67%), белый порошок, т. пл. 137–138 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.11–2.19 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.95–3.07 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 4.26 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 8.08 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.3; 30.5; 33.7; 35.2; 115.0; 125.9; 137.6; 157.3; 166.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 175 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 61.88; H 5.84; N 32.34. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 62.05; H 5.79; N 32.16.

**1-(2-Метоксифенил)-1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиридин (3d)**. Выход 0.16 г (70%), белый порошок, т. пл. 147–148 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.12–2.19 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.01–3.09 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.21 (1H, т, *J* = 8.4, H Ar); 7.39 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.55–7.67 (2H, м, H Ar); 7.73 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.3; 30.5; 33.7; 56.4; 113.5; 115.8; 121.5; 124.8; 126.5; 128.3; 132.1; 138.8; 153.6; 157.0; 166.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 267 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 67.83; H 5.21; N 20.87. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 67.65; H 5.30; N 21.04.

**1-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]хинолин (3e)**. Выход 0.13 г (76%), белый порошок, т. пл. 127–128 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.74–1.81 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.85–1.93 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.91–3.08 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 4.25 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 8.02 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.8; 22.9; 29.5; 33.2; 35.1; 119.0; 125.1; 132.4; 155.8; 157.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 189 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 63.64; H 6.47; N 29.93. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.81; H 6.43; N 29.77.

**1-(2-Метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]хинолин (3f)**. Выход 0.20 г (83%), белый порошок, т. пл. 113–114 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,

δ, м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.81 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.86–1.91 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.90–2.99 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.02–3.05 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.21 (1H, т, *J* = 8.4, H Ar); 7.39 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.54–7.68 (2H, м, H Ar); 7.68 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.5; 22.8; 29.5; 33.3; 56.6; 113.7; 119.9; 121.5; 124.9; 125.7; 128.2; 132.0; 133.7; 153.7; 155.6; 157.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 272 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.69; H 5.68; N 19.84. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 68.55; H 5.75; N 19.99.

**Синтез соединений 4a–d, 5a–e** (общая методика). К раствору 8.8 ммоль альдегида **2a–d** в 10 мл AcOH добавляют 1 мл (9.9 ммоль) ацетилацетона или 9.9 ммоль соответствующего 1,3-циклогександиона и 0.07 мл (0.88 ммоль) пирролидина. Смесь кипятят в течение 2 ч (в случае ацетилацетона) или в течение 3 ч (в случае 1,3-циклогександиона), растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл CHCl<sub>3</sub> и промывают H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл). Органический слой упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из МТБЭ (в случае соединений **4a–d**) или MeCN (в случае соединений **5a–e**).

**1-(1,5-Диметил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил)этанон (4a)**. Выход 0.11 г (68%), белый порошок, т. пл. 138–139 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1693 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 8.89 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.3; 30.4; 35.7; 122.5; 124.5; 132.5; 156.0; 156.8; 201.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 191 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 56.66; H 5.36; N 29.62. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 56.83; H 5.30; N 29.46.

**1-[5-Метил-1-(2-фенилэтил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил]этанон (4b)**. Выход 0.16 г (65%), белый порошок, т. пл. 97–98 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1689 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.62 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.68 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.27 (2H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 5.05 (2H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 7.13–7.21 (5H, м, H Ph); 8.58 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.1; 30.3; 35.9; 50.3; 122.3; 123.9; 127.1; 128.8 (2C); 129.3 (2C); 132.3; 138.1; 155.8; 156.5; 201.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 281 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.38; H 5.68; N 20.17. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 68.55; H 5.75; N 19.99.

**1-(5-Метил-1-фенил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил)этанон (4c)**. Выход 0.16 г (72%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1686 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.59–7.77 (3H, м, H Ph); 7.91–7.98 (2H, м, H Ph); 8.80 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.9; 30.8; 122.3; 123.1; 123.2 (2C); 129.8; 130.7 (2C); 134.0; 136.6; 156.3; 157.2; 201.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 253 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 66.81; H 4.72; N 22.03. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 66.65; H 4.79; N 22.21.

**1-[1-(2-Метоксифенил)-5-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил]этанон (4d)**. Выход 0.18 г (74%), белый порошок, т. пл. 189–191 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.24 (1H, т, *J* = 8.4, H Ar); 7.42 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.67–7.70 (2H, м, H Ar); 8.53 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.:

24.9; 30.7; 56.3; 113.6; 121.5; 122.7; 124.4; 124.8; 128.0; 132.2; 133.6; 153.3; 156.0; 156.5; 201.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 283  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 63.68; Н 4.93; N 20.03.  $C_{15}H_{14}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 63.82; Н 5.00; N 19.85.

**1-Метил-1,5,6,7-тетрагидро-8H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]-хинолин-8-он (5a).** Выход 0.14 г (78%), белый порошок, т. пл. 122–123 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1688 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.14–2.17 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.75–2.79 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.21–3.25 (2H, м,  $CH_2$ ); 4.41 (3H, с,  $NCH_3$ ); 8.86 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.7; 33.2; 35.8; 38.9; 120.8; 125.5; 127.0; 157.9; 162.0; 197.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 203  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 59.21; Н 5.04; N 27.86.  $C_{10}H_{10}N_4O$ . Вычислено, %: С 59.40; Н 4.98; N 27.71.

**1-Фенил-1,5,6,7-тетрагидро-8H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]-хинолин-8-он (5b).** Выход 0.14 г (61%), белый порошок, т. пл. 169–171 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1685 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.17–2.19 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.79–2.82 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.29–3.33 (2H, м,  $CH_2$ ); 7.63–7.76 (3H, м, H Ph); 7.94–7.96 (2H, м, H Ph); 8.68 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6; 33.1; 38.7; 120.4; 123.1 (2C); 127.7; 129.9; 130.7 (2C); 136.4; 158.4; 162.6; 166.1; 197.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 265  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 67.98; Н 4.63; N 21.37.  $C_{15}H_{12}N_4O$ . Вычислено, %: С 68.17; Н 4.58; N 21.20.

**1-(2-Метоксифенил)-1,5,6,7-тетрагидро-8H-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]-хинолин-8-он (5c).** Выход 0.17 г (65%), белый порошок, т. пл. 139–140 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1690 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.18–2.20 (2H, м,  $CH_2$ ); 2.78–2.80 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.28–3.31 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.81 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.25 (1H, т,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.42 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.60–7.72 (2H, м, H Ar); 8.31 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.7; 33.2; 38.8; 56.6; 113.7; 120.5; 121.7; 124.4; 125.8; 127.7; 128.2; 132.5; 153.4; 157.8; 162.4; 197.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 295  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 65.47; Н 4.71; N 18.88.  $C_{16}H_{14}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 65.30; Н 4.79; N 19.04.

**1,6,6-Триметил-1,5,6,7-тетрагидро-8H-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]-хинолин-8-он (5d).** Выход 0.14 г (71%), белый порошок, т. пл. 142–143 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1692 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.05 (6H, с,  $2CH_3$ ); 2.69 (2H, с,  $CH_2$ ); 3.16 (2H, с,  $CH_2$ ); 4.41 (3H, с,  $NCH_3$ ); 8.86 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.2 (2C); 33.0; 36.0; 47.0; 52.1; 120.5; 125.6; 126.0; 158.5; 160.8; 197.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 231  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 62.41; Н 6.07; N 24.51.  $C_{12}H_{14}N_4O$ . Вычислено, %: С 62.59; Н 6.13; N 24.33.

**6,6-Диметил-1-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-8H-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]-хинолин-8-он (5e).** Выход 0.17 г (68%), белый порошок, т. пл. 145–146 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1688 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.08 (6H, с,  $2CH_3$ ); 2.72 (2H, с,  $CH_2$ ); 3.23 (2H, с,  $CH_2$ ); 7.64–7.75 (3H, м, H Ph); 7.94–7.97 (2H, м, H Ph); 8.66 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.1 (2C); 33.0; 46.5; 51.9; 120.1; 123.2 (2C); 124.3; 126.7; 129.9; 130.7 (2C); 136.4; 158.0; 161.3; 197.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 293  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 70.04; Н 5.45; N 19.01.  $C_{17}H_{16}N_4O$ . Вычислено, %: С 69.85; Н 5.52; N 19.17.

**Синтез соединений 6a–d** (общая методика). К раствору 8.8 ммоль альдегида **2a–d** в 10 мл AcOH добавляют 0.65 г (9.9 ммоль) малонитрила и 0.07 мл (0.88 ммоль) пирролидина, кипятят в течение 4 ч и упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 5 мл  $H_2O$ , осадок отфильтровывают, промывают 5 мл  $H_2O$  и сушат на воздухе.

**5-Амино-1-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрил (6a).** Выход 0.14 г (92%), желтый порошок, т. пл. >260 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2225 (CN), 3293, 3457 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.22 (3H, с,  $NCH_3$ ); 6.70 (2H, с,  $NH_2$ ); 8.77 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.8; 93.9; 117.1; 120.1; 129.7; 157.8; 158.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 175  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 48.09; Н 3.55; N 48.44.  $C_7H_6N_6$ . Вычислено, %: С 48.27; Н 3.47; N 48.25.

**5-Амино-1-(2-фенилэтил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрил (6b).** Выход 0.20 г (84%), желтый порошок, т. пл. 208–210 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2226 (CN), 3295, 3451 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.20 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ); 4.85 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $CH_2CH_2Ph$ ); 6.97 (2H, с,  $NH_2$ ); 7.11–7.27 (5H, м, H Ph); 8.54 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 35.7; 50.4; 93.7; 116.9; 119.4; 127.1; 128.8 (2C); 129.3 (2C); 129.5; 138.0; 157.6; 158.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 265  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 63.44; Н 4.65; N 31.97.  $C_{14}H_{12}N_6$ . Вычислено, %: С 63.62; Н 4.58; N 31.80.

**5-Амино-1-фенил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрил (6c).** Выход 0.18 г (88%), желтый порошок, т. пл. 158–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2220 (CN), 3300, 3450 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.16 (2H, с,  $NH_2$ ); 7.52–7.74 (3H, м, H Ph); 7.84–7.95 (2H, м, H Ph); 8.87 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 95.1; 116.8; 118.3; 122.5 (2C); 129.6; 130.2; 130.6 (2C); 136.5; 158.2; 158.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 237  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 59.84; Н 3.49; N 35.74.  $C_{12}H_8N_6$ . Вычислено, %: С 60.01; Н 3.41; N 35.58.

**5-Амино-1-(2-метоксифенил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрил (6d).** Выход 0.21 г (90%), желтый порошок, т. пл. 252–254 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2221 (CN), 3288, 3460 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.82 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.08 (2H, с,  $NH_2$ ); 7.19 (1H, т,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.37 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.54–7.65 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 56.4; 94.8; 113.5; 116.7; 120.2; 121.4 (2C); 124.5; 127.7; 130.3; 132.1; 153.1; 157.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 267  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 58.81; Н 3.85; N 31.37.  $C_{13}H_{10}N_6O$ . Вычислено, %: С 58.64; Н 3.79; N 31.56.

#### Список литературы

- Hoover, D. J.; Witter, K. WO Patent 2008004117A1.
- Petry, S.; Zoller, G.; Muller, G.; Baringhous, K.-H.; Heuer, H. US Patent 2009030011A1.
- Patel, J. Z.; Ahenkorah, S.; Vaara, M.; Staszewski, M.; Adams, Y.; Laitinen, T.; Navia-Paldanius, D.; Parkkari, T.; Savinainen, J. R.; Walczyński, K.; Laitinen, J. T.; Nevalainen, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1436.
- Zahov, S.; Garzinsky, D.; Hanekamp, W.; Lehr, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 825.

5. Briguglio, I.; Laurini, E.; Pirisi, M. A.; Piras, S.; Corona, P.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; Carta, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 141, 460.
6. Kim, B. G.; Chun, T. G.; Lee, H.-Y.; Snapper, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 6707.
7. Ortega, J. A.; Arencibia, J. M.; La Sala, G.; Borgogno, M.; Bauer, I.; Bono, L.; Braccia, C.; Armirotti, A.; Girotto, S.; Ganesan, A.; De Vivo, M. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 5800.
8. Charvat, T. T.; Hu, C.; Melikian, A.; Novack, A.; Pennel, A. M. K.; Sullivan, E. J.; Thomas, W. D.; Ungashe, S.; Zhang, P.; Powers, J.; Sreenivas, P. US Patent 2009005410A1.
9. Kinzel, O.; Kremoser, C.; Schmitt, A. C.; Gege, C. WO Patent 2016096115A1.
10. Jung, P. J. M.; Hueter, O. F.; Edmunds, A.; Muehlebach, M.; Cassayra, J. I.; Hall, R. G.; Jeanguenat, A. WO Patent 2016091731A1.
11. Juang, P. J. M.; Muehlebach, M.; Edmund, S. A.; Rawal, E.; Sikervar, V.; Pabba, J. WO Patent 2017174449A1.
12. Hoveyda, H.; Dutheil, G.; El Bousmaqui, M.; Bernard, J. WO Patent 2011151434A1.
13. Machacek, M.; De Almeida, G.; Grimm, J. B.; Maccoss, R. N.; Romeo, E.; Siu, T.; White, G. C.; Wilson, K. WO Patent 2009155156A1.
14. Fleury, M.; Gendron, R.; Hughes, A. D.; Schmidt, J. US Patent 20120309724.
15. Fan, X.; Qin, J. EU Patent 3284743A1, 2018.
16. Shaw, S. A.; Smallheer, J. M. WO Patent 2017040451A1.
17. Holladay, M. V.; Liu, G.; Rowbottom, M. W. WO Patent 2015031613A1.
18. Tschitschibabin, A. E.; Kirsanow, A. W. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 766.
19. Graboyes, H.; Day, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 6421.
20. Dornow, A.; Hahmann, O. *Arch. Pharm.* **1957**, 290, 20.
21. Jia, H.; Dai, G.; Weng, G.; Zhang, Z.; Wang, Q.; Zhou, F.; Jiao, L.; Cui, Y.; Ren, Y.; Fan, S.; Zhou, J.; Qing, W.; Gu, Y.; Wang, J.; Sai, Y.; Su, W. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7577.
22. Zecchini, G. P.; Torrini, I.; Paradisi, M. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1363.
23. Torrini, I.; Zecchini, P.; Agrosi, F.; Paradisi, M. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1459.
24. Yakovenko, G. G.; Luk'yanov, O. O.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 379. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 379.]
25. Yakovenko, G. G.; Luk'yanov, O. O.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1211. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 1211.]
26. Albert, A.; Taguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans 1* **1973**, 1629.
27. Albert, A. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 858.
28. Albert, A.; Taguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans 1* **1973**, 2037.
29. Yakovenko, G. G.; Luk'yanov, O. O.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 347. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 347.]
30. Syrota, N. A.; Kemskiy, S. V.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1092. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 1092.]