

В. В. Ткаченко<sup>1,2</sup>, Е. А. Муравьёва<sup>1</sup>, С. В. Шишкина<sup>1</sup>,  
**О. В. Шишкин**<sup>1,2</sup>, С. М. Десенко<sup>1,2</sup>, В. А. Чебанов<sup>1,2\*</sup>

**ИЗУЧЕНИЕ ТРЁХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ  
С УЧАСТИЕМ 5-АМИНО-3-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛА,  
N-АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ  
И АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ**

Изучена трёхкомпонентная циклоконденсация 5-амино-3-метилизоксазола, *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях термической активации и ультразвукового облучения. Показано, что при нагревании в *n*-бутаноле, в зависимости от заместителя в альдегиде, реакция приводит либо к *N*,4-диарил-3,6-диметилизоксазол[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидам, либо к их 4,7-дигидропроизводным. Обнаружено неожиданное протекание взаимодействия под воздействием ультразвукового облучения, приводящее к *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидам.

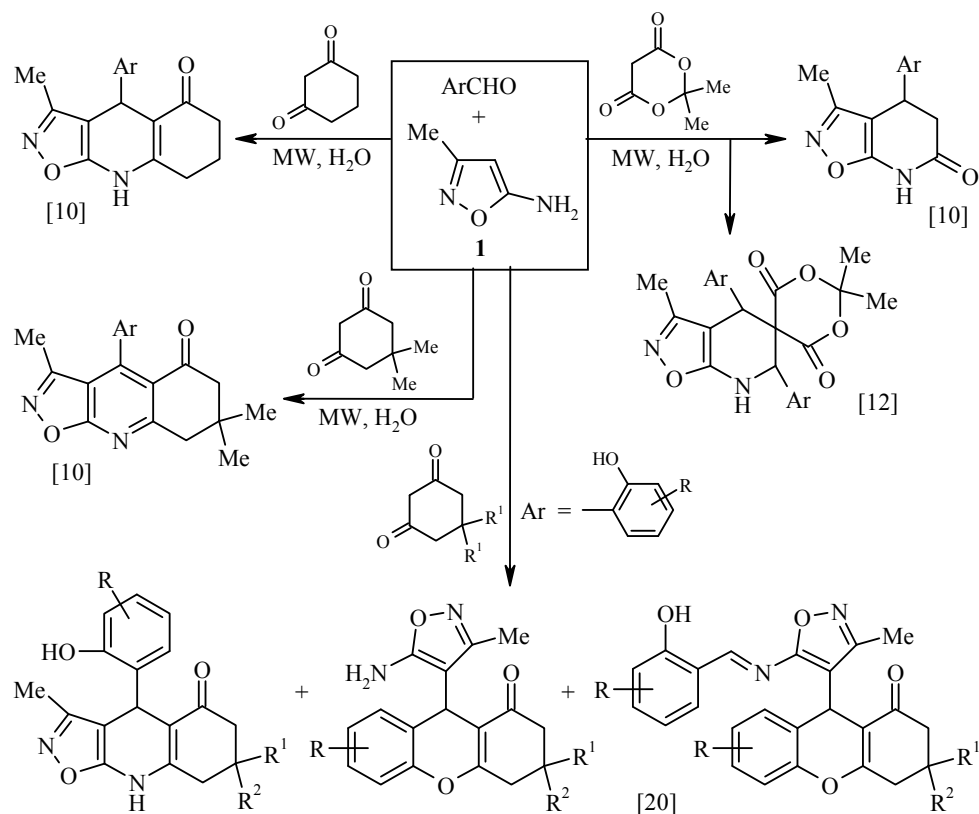
**Ключевые слова:** 5-амино-3-метилизоксазол, *N*-арилкарбоксамид, изоксазол[5,4-*b*]пиридин, гетероциклизация, трёхкомпонентная реакция, ультразвуковая активация.

Мощным инструментом для решения задач современной химии гетероциклических соединений стали многокомпонентные методы их синтеза. Многокомпонентные реакции выгодно отличаются от многостадийных своей эффективностью, лёгкостью получения библиотек органических соединений и при этом высокой вариабельностью реагентов и условий проведения реакций.

Производные изоксазола представляют интерес для медицинской химии и являются важными исходными соединениями для формирования конденсированных гетероциклических систем, обладающих разными типами биологической активности, в частности гипогликемической [1, 2], антибактериальной [3, 4], противоопухолевой [5, 6], анальгетической и противовоспалительной [7]. Конденсированные азолоазинозные системы с карбоксамидным заместителем также проявляют широкий спектр биологической активности [8, 9], что обуславливает выбор амидов ацетоуксусной кислоты в качестве метилен-активных соединений для дальнейшего изучения многокомпонентных реакций 5-амино-3-метилизоксазола.

Многокомпонентным реакциям с участием аминоксозолов и карбонильных соединений посвящено крайне ограниченное число публикаций, дающих порой противоречивое представление о таких взаимодействиях [10–12]. Так, Ту с соавторами [10] изучали циклоконденсации 5-амино-3-метилизоксазола (**1**) с ароматическими альдегидами и различными циклическими СН-кислотами в воде под действием микроволнового облучения. При этом в реакциях с димедоном формировались 4-арил-7,8-дигидроизоксазол[5,4-*b*]-хинолин-5(6*H*)-оны, тогда как в случае 1,3-циклогександиона в идентичных условиях образовывались 4-арил-6,7,8,9-тетрагидроизоксазол[5,4-*b*]хинолин-5(6*H*)-оны. О получении последних сообщалось также и в случае димедона [11]. В случае кислоты Мельдрума описано выделение 4-арил-4,5-дигидро-

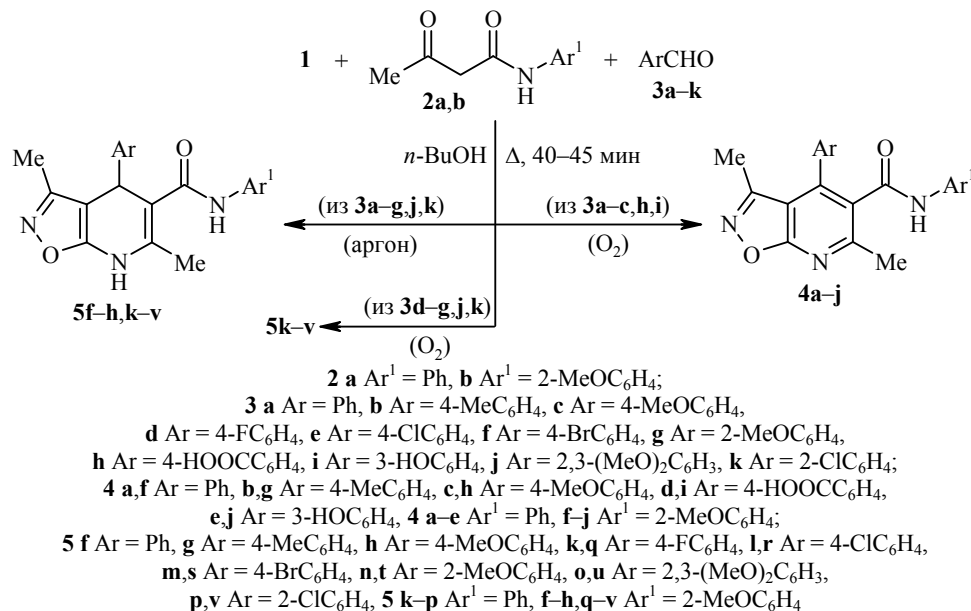
изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-онов [10], а в публикации [12] – формирование в аналогичной реакции производных другого класса гетероциклических соединений – спиро[изоксазоло[5,4-*b*]диоксанопиридин]-4,6-дионов. Получение спиросоединений в трёхкомпонентной конденсации 5-амино-3-метилизоксазола (**1**) с изатином и барбитуровой кислотой в воде описано также в работе [13].



Нашей научной группой, а также другими авторами ранее были исследованы многокомпонентные взаимодействия с участием альдегидов, амидов ацетоуксусной кислоты и целого ряда аминоазолов: 3-амино-1,2,4-триазолов [14–18], 5-аминотетразола [16], 5-аминопиразолов [18], 5-амино-1,2,3-триазолов [19]. В случае протекания этих реакций по двум или более альтернативным путям определялись условия, позволяющие контролировать направленность взаимодействия, что давало возможность с высокой хемо- и региоселективностью получать желаемую азолазиновую систему [18, 20–22]. В частности, исследованы взаимодействия 5-амино-3-метилизоксазола (**1**) с различными альдегидами, в том числе салициловыми, и производными 1,3-циклогександиона [20]. В большинстве случаев реакция приводила к формированию 4-арил-6,7,8,9-тетрагидроизоксазоло[5,4-*b*]хинолин-5(6*H*)-онов, однако для салициловых альдегидов, варьируя условия проведения взаимодействия (температура, растворитель, использование катализатора, применение микроволновой и ультразвуковой активации), удалось селективно получить соединения ещё одного класса – 9-(5-амино-3-метилизоксазол-4-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-ксантен-1-оны.

В результате проведённых в данной работе исследований нами обнаружено, что кипячение эквимольной смеси 5-амино-3-метилизоксазола (**1**),

*N*-ариламинов ацетоуксусной кислоты **2a,b** и ароматических альдегидов **3a–k** в *n*-бутаноле, в зависимости от заместителей в исходном альдегиде, позволяет выделить из реакционной смеси *N*,4-диарил-3,6-диметилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **4a–j** либо дигидроаналоги этих соединений – *N*,4-диарил-3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **5k–v**.

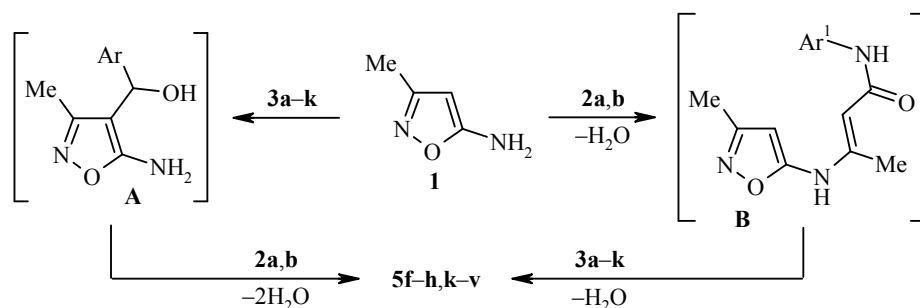


Установлено, что образованию дигидропроизводных **5** способствует наличие в альдегиде следующих заместителей: 4-F, 4-Cl, 2-Cl, 4-Br, 2-OMe, 2,3-(OMe)<sub>2</sub>. Вероятно, в случае галоидных заместителей самопроизвольное окисление соединений **5** не происходит из-за электронного влияния арильного фрагмента на гетероциклическую систему, тогда как при введении во взаимодействие *орто*-замещённых альдегидов гетероароматизации препятствуют стерические эффекты. В то же время при проведении данного трёхкомпонентного взаимодействия в атмосфере аргона дигидроизоксазолопиридины **5f–h** были селективно получены и в случае других заместителей (H, 4-Me, 4-OMe).

Изучение возможности окисления дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидов **5** до соответствующих гетероароматических соединений показало, что пропускание воздуха через раствор дигидропроизводных **5f–h** в этаноле или диметилсульфоксиде приводит к их гетероароматическим аналогам **4f–h** практически с количественными выходами. В то же время попытки гетероароматизации производных карбоксамидов **5k–v**, не подверженных самопроизвольному окислению кислородом воздуха, оказались безуспешными даже при длительном пропускании кислорода через раствор дигидропроизводного в кипящем ДМСО. Использование таких методов гетероароматизации частично гидрированных азолазиновых систем, как взаимодействие с бромом или нитритом натрия в уксусной кислоте или с *N*-бромсукцинимидом в метаноле, также не позволяло получить изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды из соответствующих дигидропроизводных **5k–v**, а приводило либо к разложению исходных соединений (окисление бромом или нитритом натрия при нагревании), либо к выделению их из реакционной смеси без изменений (окисление *N*-бромсукцинимидом).

Трёхкомпонентная реакция 5-амино-3-метилизоксазола (**1**) с альдегидами **3a–k** и *N*-ариламидами ацетоуксусной кислоты **2a,b** в ДМСО также приводила к выделению из реакционной смеси либо соединений **4a–j**, либо дигидроизоксазолотиридинов **5k–v**. Проведение взаимодействия в инертной атмосфере позволило выделить дигидропроизводные **5f–h**. Следует отметить, что реакция в ДМСО требует меньше времени, чем в *n*-бутаноле (10–20 вместо 40–45 мин), однако выходы целевых продуктов при этом снижаются с 50–65 до 30–40%. Более длительное нагревание в ДМСО приводило к осмолению реакционной смеси. При кипячении эквимолярной смеси исходных соединений в 2-пропанол или в амиловом спирте, а также в ДМФА наблюдались низкие выходы целевых продуктов (<30%). Введение в реакционную смесь каталитических количеств соляной кислоты либо триэтиламина, а также кипячение в ледяной уксусной кислоте приводило к осмолению реакционной смеси. Таким образом, применение данных катализаторов и условий в случае изучаемой трёхкомпонентной реакции оказалось неэффективным.

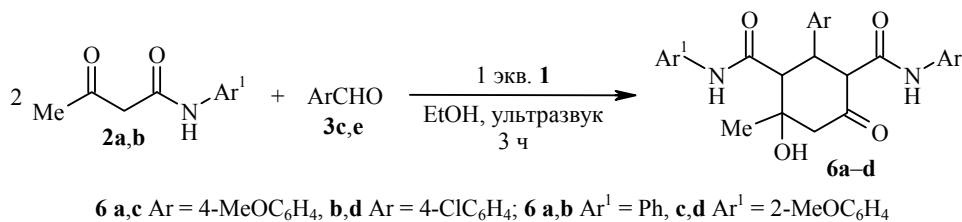
Механизм изучаемой многокомпонентной гетероциклизации аминизоксазола **1** с амидами ацетоуксусной кислоты **2a,b** и ароматическими альдегидами **3a–k**, как можно предположить, схож с механизмами подобных реакций с участием других аминозолов [21]. Данный путь реакции предполагает первоначальное нуклеофильное присоединение эндоциклического атома С-4 аминозола по карбонильной группе альдегида (интермедиат **A**) с последующей циклизацией с амидом ацетоуксусной кислоты, приводящей к формированию пиридинового кольца. Возможна также альтернативная последовательность стадий, которая начинается с образования енамина (интермедиат **B**) из исходных аминизоксазола и амида ацетоуксусной кислоты с дальнейшей его циклоконденсацией с альдегидом [23].



Ещё один альтернативный путь, включающий образование *N*-арил-2-арилден-3-оксобутанамида в качестве интермедиата, в данном случае маловероятен, поскольку для его реализации необходимо присутствие в реакционной среде сильного основания [24].

Под воздействием ультразвукового облучения изучаемая трёхкомпонентная реакция имеет необычную направленность и протекает как АВВ'-взаимодействие с образованием триарилзамещённых 4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **6a–d**. Как видно, во взаимодействии принимают участие две молекулы *N*-ариламида ацетоуксусной кислоты **2a,b** и одна молекула альдегида **3c,e**. При этом 5-амино-3-метилизоксазол (**1**) выступает в качестве основного катализатора. Это предположение подтверждается тем фактом, что в его отсутствие реакция не протекает, однако соединения **6a–d** образуются при добавлении в реакционную смесь экви-

молярного количества триэтиламина вместо амина **1**. Следует отметить, что структурные аналоги циклогексан-1,3-дикарбоксамидов **6a–d** ранее уже были описаны в литературе [25–27].



Идентификация полученных соединений осуществлялась на основании данных элементного анализа, масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также рентгеноструктурного анализа.

Так, спектры ЯМР <sup>1</sup>H *N*,4-диарил-3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидов **5f–h,k–v** содержат синглет протона метиновой группы 4-СН при 5.13–5.67 м. д., синглеты протонов метильных групп изоксазольного и дигидропиридинового фрагментов при 1.72–1.80 и 2.01–2.17 м. д. соответственно, уширенный синглет протона NH дигидропиридинового фрагмента при 9.67–9.92 м. д., синглет протона амидной группы при 8.13–9.64 м. д., а также сигналы протонов арильных заместителей и функциональных групп. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H гетероароматических аналогов **4a–j** сигналы протонов метильных групп в положениях 3 и 6 смещены в более слабое поле, причём этот сдвиг сильнее проявляется для метильной группы, связанной с пиридиновым циклом. Так, спектры карбоксамидов **4a–j** содержат синглеты протонов метильных групп изоксазольного и пиридинового фрагментов при 1.95–2.01 и 2.63–2.69 м. д. соответственно, синглет протона амидной группы в области 9.76–10.44 м. д., а также сигналы протонов арильных заместителей и функциональных групп.

Строение полученных изоксазолопиридинов дополнительно было доказано на основании экспериментов по установлению ядерного эффекта Оверхаузера для соединения **5I** (рис. 1), которые показали пространственную сближенность протонов метильной группы изоксазольного фрагмента с метиновым протоном 4-СН (значение ЯЭО 24%), а также с *орто*-протонами хлорфенильного заместителя (значение ЯЭО 17%). Такой результат эксперимента соответствует структуре 3,6-диметил-*N*-фенил-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (**5I**) и опровергает образование его позиционного изомера **5'I** (рис. 1).

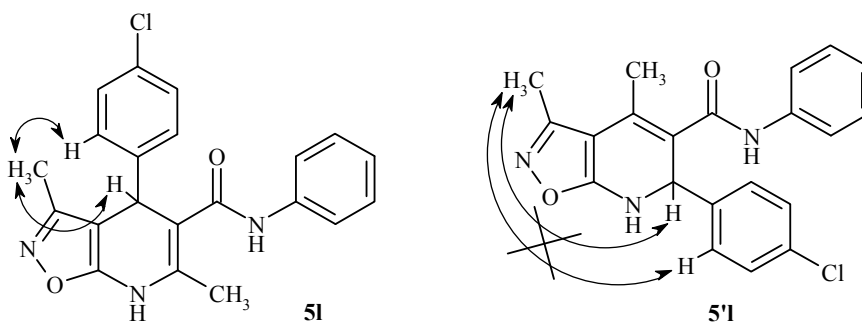


Рис. 1. Результаты экспериментов по установлению ядерного эффекта Оверхаузера для соединения **5I**

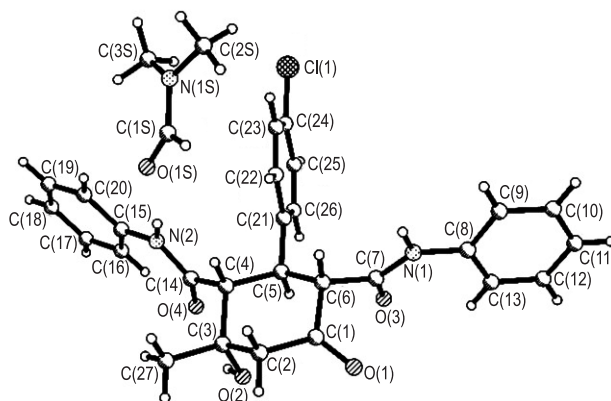


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **6b** по данным РСА

Структура полученных циклогександикарбоксамидов **6a–d** была доказана на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и рентгеноструктурного анализа (на рис. 2 приведена структура 4-гидрокси-4-метил-6-оксо- $N^1, N^3$ -дифенил-2-(4-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксиамида (**6b**), кристаллизующегося в виде кристаллосольвата с ДМФА). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **6a–d** присутствуют синглет метильной группы при 1.28–1.33 м. д., два дублета протонов метиленовой группы 5- $\text{CH}_2$  при 2.45–2.48 и 2.71–2.77 м. д., дублеты протонов 3- $\text{CH}$  (3.18–3.22 м. д.) и 1- $\text{CH}$  (3.82–3.91 м. д.), триплет метинового протона 2- $\text{CH}$  при 4.08–4.15 м. д., уширенные синглеты протона гидроксигруппы при 5.10–5.18 м. д. и двух протонов амидных групп при 8.35–9.68 м. д., а также сигналы протонов арильных заместителей и функциональных групп.

Таким образом, нами изучена трёхкомпонентная реакция 5-амино-3-метилизоксазола, ароматических альдегидов ( $\text{ArCHO}$ ) и  $N$ -ариламидов ацетоуксусной кислоты ( $\text{AcCH}_2\text{CONHAr}^1$ ) и установлено влияние структуры исходных альдегидов и реакционных условий на её прохождение. В частности, показано, что при нагревании в  $n$ -бутаноле, в зависимости от заместителя  $\text{Ar}$  в альдегиде, взаимодействие приводит к разным продуктам. Так, при  $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{HOCC}_6\text{H}_4$  или 3- $\text{HOCC}_6\text{H}_4$  образуются 4- $\text{Ar-N-Ar}^1$ -3,6-диметилизоксазоло[5,4- $b$ ]пиридин-5-карбоксамиды, а при  $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 2,3-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  – 4- $\text{Ar-N-Ar}^1$ -3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4- $b$ ]пиридин-5-карбоксамиды. Дигидропроизводные, содержащие другие заместители в альдегидном фрагменте, могут быть получены при проведении гетероциклизации в атмосфере аргона. При проведении изучаемой реакции при комнатной температуре под действием ультразвукового облучения реализуется иное направление реакции с образованием 2- $\text{Ar-N}^1, N^3$ - $\text{Ar}^2$ -4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Varian Mercury VX-200 (200 и 50 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе GC-MS Varian 1200L, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проведён на элементном анализаторе EA 3000 EuroVector. Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе

ацетон–гексан 5:1. Коммерчески доступные реагенты и растворители использованы без дополнительной очистки.

Ультразвуковое облучение осуществлено с помощью стандартной ультразвуковой бани (фирма СЭЛДИ, Украина), обеспечивающей излучение на частоте 44.2 кГц.

**Получение *N*,4-диарил-3,6-диметилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидов 4а–*j*** (общая методика). Смесь 196 мг (2 ммоль) 5-амино-3-метилизоксазола (**1**), 2 ммоль *N*-арил-3-оксобутанамида **2а,б** и 2 ммоль ароматического альдегида **3а–с, h, i** кипятят в 1.5 мл *n*-BuOH в течение 40–45 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 3 мл EtOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**3,6-Диметил-*N*,4-дифенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4а).** Выход 322 мг (47%), белый порошок, т. пл. 262–263 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.96 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.65 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 6.99–7.45 (10H, м, H Ph); 10.41 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 343 [M]<sup>+</sup> (43), 251 (100), 159 (21), 94 (44). Найдено, %: C 73.39; H 4.96; N 12.26. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.45; H 4.99; N 12.24.

**3,6-Диметил-4-(4-метилфенил)-*N*-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4б).** Выход 320 мг (45%), белый порошок, т. пл. 283–284 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.98 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.34 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 6.97–7.41 (9H, м, H Ar); 10.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.3; 20.9; 22.9; 109.1; 119.7; 119.8; 123.9; 124.0; 128.5; 128.6; 128.8; 129.0; 130.3; 131.5; 131.6; 138.5; 138.7; 145.0; 156.1; 157.5; 165.0; 168.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 357 [M]<sup>+</sup> (56), 265 (100), 184 (35), 156 (53), 62 (27). Найдено, %: C 73.96; H 5.32; N 11.74. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.93; H 5.36; N 11.76.

**3,6-Диметил-4-(4-метоксифенил)-*N*-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4с).** Выход 413 мг (55%), белый порошок, т. пл. 265–266 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.98 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.66 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.82–7.40 (9H, м, H Ar); 10.43 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 373 [M]<sup>+</sup> (23), 281 (100), 159 (24). Найдено, %: C 70.78; H 5.09; N 11.23. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.76; H 5.13; N 11.25.

**4-(4-Карбоксифенил)-3,6-диметил-*N*-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4д).** Выход 481 мг (62%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 269–270 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.97 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 7.07–7.99 (9H, м, H Ar); 10.44 (1H, уш. с, NH); 12.50 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 387 [M]<sup>+</sup> (35), 343 (74), 251 (100), 185 (56), 130 (19). Найдено, %: C 68.18; H 4.44; N 10.87. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 68.21; H 4.42; N 10.85.

**4-(3-Гидроксифенил)-3,6-диметил-*N*-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4е).** Выход 416 мг (58%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 258–259 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.98 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.66 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 6.88–7.42 (9H, м, H Ar); 9.32 (1H, уш. с, OH); 10.42 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.1; 21.4; 107.9; 110.9; 114.1; 114.5; 117.4; 118.7; 119.2; 121.3; 121.5; 122.3; 124.8; 129.0; 129.7; 136.4; 145.2; 150.5; 156.9; 158.0; 167.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 359 [M]<sup>+</sup> (26), 267 (100), 159 (32), 130 (23). Найдено, %: C 70.22; H 4.74; N 11.65. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.18; H 4.77; N 11.69.

**3,6-Диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4-фенилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4ф).** Выход 373 мг (50%), белый порошок, т. пл. 270–271 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.95 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.68 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.81–7.47 (9H, м, H Ar); 9.76 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 373 [M]<sup>+</sup> (24), 251 (100), 184 (37), 143 (22). Найдено, %: C 70.80; H 5.15; N 11.29. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.76; H 5.13; N 11.25.

**3,6-Диметил-4-(4-метилфенил)-*N*-(2-метоксифенил)изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (4г).** Выход 469 мг (61%), белый порошок, т. пл. 290–291 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.99 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.34 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.81–7.42 (8H, м, H Ar); 9.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.4; 21.0; 22.9; 55.7; 109.0; 111.6; 120.1; 120.2; 123.9; 125.9; 126.2; 128.5; 128.6; 129.0; 129.1; 130.5; 138.6; 144.9; 151.4; 156.1; 157.6; 165.3; 168.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %):

387 [M]<sup>+</sup> (20), 265 (100), 184 (46), 156 (63), 143 (74), 94 (29). Найдено, %: С 71.51; Н 5.46; N 10.92. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 71.30; Н 5.46; N 10.85.

**3,6-Диметил-N-(2-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)изоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (4h).** Выход 432 мг (53%), белый порошок, т. пл. 276–277 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.01 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.63 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.80–7.43 (8H, м, H Ar); 9.76 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 403 [M]<sup>+</sup> (26), 281 (100), 156 (20). Найдено, %: С 68.49; Н 5.27; N 10.40. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.47; Н 5.25; N 10.42.

**4-(4-Карбоксифенил)-3,6-диметил-N-(2-метоксифенил)изоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (4i).** Выход 538 мг (65%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 278–279 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.97 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.69 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.81–7.99 (8H, м, H Ar); 9.81 (1H, уш. с, NH); 12.30 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 417 [M]<sup>+</sup> (35), 373 (64), 251 (100), 94 (29). Найдено, %: С 66.20; Н 4.62; N 10.09. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.18; Н 4.59; N 10.07.

**4-(3-Гидроксифенил)-3,6-диметил-N-(2-метоксифенил)изоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (4j).** Выход 459 мг (59%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 282–283 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.00 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.66 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.72 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.83–7.40 (8H, м, H Ar); 9.30 (1H, уш. с, OH); 9.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.0; 21.2; 55.6; 108.0; 111.9; 114.0; 114.7; 116.0; 118.4; 120.2; 120.3; 121.3; 124.0; 127.5; 129.5; 138.2; 146.6; 149.4; 157.7; 158.1; 160.1; 166.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 389 [M]<sup>+</sup> (28), 267 (100), 156 (17). Найдено, %: С 67.83; Н 4.90; N 10.76. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 67.86; Н 4.92; N 10.79.

**Получение N,4-диарил-3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамидов 5k–v** (общая методика А). Смесь 196 мг (2 ммоль) 5-амино-3-метилизоксазола (1), 2 ммоль *N*-арил-3-оксобутанамида 2a,b и 2 ммоль ароматического альдегида 3d–g,j,k кипятят в 1.5 мл *n*-BuOH в течение 40–45 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 3 мл EtOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**Получение N,4-диарил-3,6-диметил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамидов 5f–h,k–v** (общая методика Б). Смесь 196 мг (2 ммоль) 5-амино-3-метилизоксазола (1), 2 ммоль *N*-арил-3-оксобутанамида 2a,b и 2 ммоль ароматического альдегида 3a–g,j,k кипятят в 1.5 мл дегазированного *n*-BuOH в атмосфере аргона в течение 40–45 мин. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 3 мл EtOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**3,6-Диметил-N-(2-метоксифенил)-4-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (5f).** Выход 427 мг (57%), белый порошок, т. пл. 221–222 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.14 (1H, с, 4-CH); 6.80–7.46 (9H, м, H Ar); 8.35 (1H, уш. с, CONH); 9.88 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.7; 20.5; 55.1; 92.3; 108.8; 113.6; 124.1; 124.3; 125.6; 125.9; 126.2; 127.2; 127.5; 129.2; 130.7; 132.9; 133.6; 133.8; 134.4; 137.2; 158.0; 160.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 375 [M]<sup>+</sup> (12), 281 (100), 159 (18), 62 (53). Найдено, %: С 70.64; Н 5.63; N 11.23. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.38; Н 5.64; N 11.19.

**3,6-Диметил-4-(4-метилфенил)-N-(2-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (5g).** Выход 420 мг (54%), белый порошок, т. пл. 226–227 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.14 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2.19 (3H, с, 4'-CH<sub>3</sub>); 3.72 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.15 (1H, с, 4-CH); 6.81–7.49 (8H, м, H Ar); 8.31 (1H, уш. с, CONH); 9.90 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 20.7; 39.1; 92.2; 108.7; 125.8; 126.2; 126.3; 128.1; 128.2; 128.8; 128.9; 130.6; 130.7; 132.8; 133.8; 134.4; 135.6; 142.1; 158.1; 160.7; 167.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 389 [M]<sup>+</sup> (20), 374 (33), 297 (100), 239 (35), 93 (37). Найдено, %: С 71.09; Н 5.92; N 10.75. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

**3,6-Диметил-N-(2-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пирин-5-карбоксамид (5h).** Выход 421 мг (52%), белый порошок, т. пл. 218–219 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.80 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.14 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.65 (3H, с,



OCH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.13 (1H, с, 4-CH); 6.77–7.49 (8H, м, H Ar); 8.33 (1H, уш. с, CONH); 9.91 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 55.0; 55.4; 92.3; 109.0; 113.6; 113.7; 119.4; 119.5; 123.1; 128.5; 128.6; 128.9; 129.0; 134.4; 137.1; 139.3; 157.9; 158.1; 158.6; 160.6; 167.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 405 [M]<sup>+</sup> (18), 281 (100), 156 (37), 93 (45). Найдено, %: С 68.19; Н 5.74; N 10.42. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.13; Н 5.72; N 10.36.

**3,6-Диметил-*N*-фенил-4-(4-фторфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5k).** Выход 421 мг (58%, метод А), 436 мг (60%, метод Б), белый порошок, т. пл. 247–248 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.72 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.01 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 5.20 (1H, с, 4-CH); 6.95–7.47 (9H, м, H Ar); 9.56 (1H, уш. с, CONH); 9.75 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 92.0; 108.7; 115.0; 115.1; 119.5; 119.6; 123.2; 128.5; 128.6; 129.7; 129.8; 134.6; 139.2; 141.2; 158.1; 160.0; 160.7; 161.9; 167.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 363 [M]<sup>+</sup> (12), 175 (19), 133 (22), 93 (100). Найдено, %: С 69.69; Н 4.97; N 11.66. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.41; Н 4.99; N 11.56.

**3,6-Диметил-*N*-фенил-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5l).** Выход 440 мг (58%, метод А), 470 мг (62%, метод Б), белый порошок, т. пл. 244–245 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.73 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.01 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 5.20 (1H, с, 4-CH); 6.92–7.47 (9H, м, H Ar); 9.58 (1H, уш. с, CONH); 9.78 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 91.7; 108.4; 119.5; 119.6; 123.1; 123.2; 128.3; 128.4; 128.6; 128.7; 129.7; 129.8; 131.2; 134.9; 139.2; 143.9; 158.0; 160.8; 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 381 [M (<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (11), 379 [M (<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (32), 289 (35), 287 (100), 178 (16), 176 (45), 93 (88). Найдено, %: С 66.58; Н 4.68; N 11.01. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.40; Н 4.78; N 11.06.

**4-(4-Бромфенил)-3,6-диметил-*N*-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5m).** Выход 517 мг (61%, метод А), 576 мг (68%, метод Б), белый порошок, т. пл. 263–264 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.74 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.02 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 5.20 (1H, с, 4-CH); 6.93–7.48 (9H, м, H Ar); 9.61 (1H, уш. с, CONH); 9.81 (1H, уш. с, 7-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 425 [M (<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (11), 423 [M (<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (11), 183 (12), 93 (100). Найдено, %: С 59.52; Н 4.29; N 9.87. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.45; Н 4.28; N 9.90.

**3,6-Диметил-4-(2-метоксифенил)-*N*-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5n).** Выход 382 мг (51%, метод А), 412 мг (55%, метод Б), белый порошок, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.73 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.03 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.67 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.55 (1H, с, 4-CH); 6.85–7.47 (9H, м, H Ar); 9.52 (1H, уш. с, CONH); 9.67 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 9.7; 17.6; 55.6; 92.7; 108.2; 110.9; 119.2; 119.3; 120.8; 120.9; 122.9; 127.7; 128.5; 128.6; 130.1; 133.4; 135.4; 139.5; 155.5; 157.8; 160.8; 167.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 375 [M]<sup>+</sup> (11), 177 (12), 115 (25), 93 (100), 43 (93). Найдено, %: С 70.55; Н 5.75; N 11.21. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.38; Н 5.64; N 11.19.

**4-(2,3-Диметоксифенил)-3,6-диметил-*N*-фенил-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5o).** Выход 486 мг (60%, метод А), 462 мг (57%, метод Б), белый порошок, т. пл. 227–228 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.72 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.02 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.59 (1H, с, 4-CH); 6.78–7.45 (8H, м, H Ar); 9.54 (1H, уш. с, CONH); 9.69 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.6; 18.1; 56.0; 60.2; 105.9; 117.8; 117.9; 125.4; 125.5; 126.8; 126.9; 130.1; 130.2; 131.1; 131.7; 131.8; 140.2; 140.4; 144.5; 150.6; 153.0; 153.2; 159.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 405 [M]<sup>+</sup> (13), 177 (19), 93 (100), 43 (88). Найдено, %: С 68.06; Н 5.68; N 10.33. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.13; Н 5.72; N 10.36.

**3,6-Диметил-*N*-фенил-4-(2-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5p).** Выход 417 мг (55%, метод А), 409 мг (54%, метод Б), белый порошок, т. пл. 222–223 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.73 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.03 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 5.67 (1H, с, 4-CH); 6.95–7.46 (9H, м, H Ar); 9.64 (1H, уш. с, CONH); 9.84 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 91.7; 108.1; 125.5; 125.7; 125.8; 126.0; 128.2; 128.3; 130.0; 130.2; 130.3; 131.2; 133.1; 134.3; 136.3; 143.9; 158.1; 160.7; 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 381 [M (<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (10), 379 [M (<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (27), 289 (36), 287 (100), 93 (90). Найдено, %: С 66.48; Н 4.83; N 11.04. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.40; Н 4.78; N 11.06.

**3,6-Диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4-(4-фторфенил)-4,7-дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5q).** Выход 400 мг (51%, метод А), 455 мг (58%, метод Б), белый порошок, т. пл. 228–229 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.77 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.16 (1H, с, 4-CH); 6.77–7.60 (8H, м, H Ar); 8.43 (1H, уш. с, CONH); 9.88 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.7; 55.2; 91.9; 108.8; 113.7; 113.8; 114.9; 115.1; 115.2; 121.1; 121.2; 129.7; 129.8; 132.3; 134.2; 135.0; 141.2; 155.3; 158.1; 160.8; 166.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 393 [M]<sup>+</sup> (12), 149 (78), 108 (94), 43 (100). Найдено, %: С 67.14; Н 5.11; N 10.70. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.17; Н 5.12; N 10.68.

**3,6-Диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4-(4-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5r).** Выход 492 мг (60%, метод А), 508 мг (62%, метод Б), белый порошок, т. пл. 220–221 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.17 (1H, с, 4-CH); 6.78–7.59 (8H, м, H Ar); 8.44 (1H, уш. с, CONH); 9.90 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 18.1; 55.6; 92.4; 107.2; 111.1; 120.2; 122.4; 124.5; 127.1; 128.2; 128.5; 129.3; 129.7; 129.8; 131.3; 137.1; 144.1; 150.0; 158.0; 160.4; 166.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 411 [M (<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (6), 409 [M (<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (17), 287 (36), 285 (86), 165 (14), 163 (36), 123 (100), 42 (47). Найдено, %: С 64.49; Н 4.93; N 10.36. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.47; Н 4.92; N 10.25.

**4-(4-Бромфенил)-3,6-диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5s).** Выход 572 мг (63%, метод А), 554 мг (61%, метод Б), белый порошок, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.80 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.13 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.19 (1H, с, 4-CH); 6.77–7.58 (8H, м, H Ar); 8.46 (1H, уш. с, CONH); 9.92 (1H, уш. с, 7-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 455 [M (<sup>81</sup>Br)]<sup>+</sup> (9), 453 [M (<sup>79</sup>Br)]<sup>+</sup> (8), 149 (24), 93 (100), 43 (52). Найдено, %: С 58.23; Н 4.49; N 9.30. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.16; Н 4.44; N 9.25.

**3,6-Диметил-*N*,4-бис(2-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5t).** Выход 446 мг (55%, метод А), 470 мг (58%, метод Б), белый порошок, т. пл. 224–225 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.79 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.17 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.66 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.41 (1H, с, 4-CH); 6.78–7.83 (8H, м, H Ar); 8.13 (1H, уш. с, CONH); 9.90 (1H, уш. с, 7-NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 405 [M]<sup>+</sup> (10), 283 (13), 123 (100), 108 (54), 77 (38). Найдено, %: С 68.15; Н 5.75; N 10.39. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.13; Н 5.72; N 10.36.

**4-(2,3-Диметоксифенил)-3,6-диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5u).** Выход 513 мг (59%, метод А), 522 мг (60%, метод Б), белый порошок, т. пл. 239–240 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.15 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.47 (1H, с, 4-CH); 6.74–7.85 (7H, м, H Ar); 8.18 (1H, уш. с, CONH); 9.89 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.7; 18.8; 58.7; 59.0; 60.2; 106.5; 112.7; 112.9; 123.3; 123.5; 125.2; 125.3; 130.9; 131.0; 133.7; 133.8; 135.0; 142.2; 147.4; 150.8; 151.0; 152.5; 152.6; 159.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 435 [M]<sup>+</sup> (9), 313 (21), 123 (100), 43 (56). Найдено, %: С 66.13; Н 5.75; N 9.63. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.19; Н 5.79; N 9.65.

**3,6-Диметил-*N*-(2-метоксифенил)-4-(2-хлорфенил)-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (5v).** Выход 466 мг (57%, метод А), 507 мг (62%, метод Б), белый порошок, т. пл. 205–206 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.13 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.76–7.64 (8H, м, H Ar); 8.30 (1H, уш. с, CONH); 9.88 (1H, уш. с, 7-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 10.0; 17.6; 58.8; 91.6; 108.1; 119.8; 125.5; 125.9; 126.0; 129.7; 130.2; 130.4; 130.5; 131.2; 131.3; 133.1; 134.3; 136.3; 144.3; 158.1; 160.7; 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 411 [M (<sup>37</sup>Cl)]<sup>+</sup> (6), 409 [M (<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (17), 287 (36), 285 (86), 165 (14), 163 (36), 123 (100), 42 (47). Найдено, %: С 64.52; Н 4.98; N 10.22. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.47; Н 4.92; N 10.25.

**Получение 4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов ба–d** (общая методика). Смесь 196 мг (2 ммоль) 5-амино-3-метилизоксазола (1), 2 ммоль *N*-арил-3-оксобутанамидов 2a,b и 2 ммоль ароматического альдегида 3c,e растворяют в 5 мл EtOH и помещают в ультразвуковую баню на 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**4-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксифенил)-6-оксо- $N^1,N^3$ -дифенилциклогексан-1,3-дикарбоксамид (6a).** Выход 396 мг (42%), белые кристаллы, т. пл. 252–253 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.28 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.45 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 2.71 (1H, д,  $J = 14.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.20 (1H, д,  $J = 15.0$ , 3- $\text{CH}$ ); 3.66 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.82 (1H, д,  $J = 15.0$ , 1- $\text{CH}$ ); 4.08 (1H, т,  $J = 15.0$ , 2- $\text{CH}$ ); 5.10 (1H, уш. с, OH); 6.75–7.28 (14H, м, H Ar); 9.55 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.4; 39.1; 43.7; 54.0; 54.2; 62.9; 73.1; 118.9; 120.1; 123.2; 123.8; 128.2; 128.5; 128.6; 128.9; 129.0; 130.2; 130.8; 131.0; 132.1; 133.4; 135.7; 137.3; 138.1; 138.9; 168.5; 170.9; 204.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 472  $[\text{M}]^+$  (11), 318 (74), 185 (50), 109 (44), 93 (100), 77 (70). Найдено, %: C 71.21; H 6.01; N 5.95.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 71.17; H 5.97; N 5.93.

**4-Гидрокси-4-метил-6-оксо- $N^1,N^3$ -дифенил-2-(4-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (6b).** Выход 420 мг (44%), белые кристаллы, т. пл. 244–245 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.47 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 2.75 (1H, д,  $J = 14.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.22 (1H, д,  $J = 14.5$ , 3- $\text{CH}$ ); 3.89 (1H, д,  $J = 14.5$ , 1- $\text{CH}$ ); 4.13 (1H, т,  $J = 14.5$ , 2- $\text{CH}$ ); 5.15 (1H, уш. с, OH); 6.69–7.41 (14H, м, H Ar); 9.68 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.8; 35.8; 43.5; 54.1; 62.7; 73.1; 119.0; 119.8; 120.1; 123.3; 123.9; 124.5; 124.8; 125.1; 127.9; 128.0; 128.6; 128.7; 129.1; 130.2; 131.4; 138.0; 138.8; 139.4; 162.4; 165.9; 204.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 478  $[\text{M} (^{37}\text{Cl})]^+$  (3), 476  $[\text{M} (^{35}\text{Cl})]^+$  (9), 340 (6), 338 (19), 93 (46), 73 (100), 62 (93), 44 (50). Найдено, %: C 68.01; H 5.29; N 5.85.  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.99; H 5.28; N 5.87.

**4-Гидрокси-4-метил- $N^1,N^3$ -бис(2-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-6-оксо-циклогексан-1,3-дикарбоксамид (6c).** Выход 436 мг (41%), белые кристаллы, т. пл. 260–261 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.46 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 2.73 (1H, д,  $J = 14.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.18 (1H, д,  $J = 15.0$ , 3- $\text{CH}$ ); 3.70 (9H, с, 3 $\text{OCH}_3$ ); 3.84 (1H, д,  $J = 15.0$ , 1- $\text{CH}$ ); 4.11 (1H, т,  $J = 15.0$ , 2- $\text{CH}$ ); 5.12 (1H, уш. с, OH); 6.74–7.46 (12H, м, H Ar); 8.44 (2H, уш. с, 2NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 532  $[\text{M}]^+$  (8), 177 (32), 93 (100), 73 (59). Найдено, %: C 67.68; H 6.07; N 5.28.  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 67.66; H 6.06; N 5.26.

**4-Гидрокси-4-метил- $N^1,N^3$ -бис(2-метоксифенил)-6-оксо-2-(4-хлорфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (6d).** Выход 494 мг (46%), белые кристаллы, т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.33 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.48 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 2.77 (1H, д,  $J = 14.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.20 (1H, д,  $J = 15.0$ , 3- $\text{CH}$ ); 3.72 (6H, с, 2 $\text{OCH}_3$ ); 3.91 (1H, д,  $J = 15.0$ , 1- $\text{CH}$ ); 4.15 (1H, т,  $J = 15.0$ , 2- $\text{CH}$ ); 5.18 (1H, уш. с, OH); 6.73–7.48 (12H, м, H Ar); 8.35 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.9; 38.6; 44.7; 54.2; 55.7; 56.0; 62.2; 72.8; 111.1; 111.2; 119.9; 120.2; 120.3; 120.7; 124.0; 124.3; 126.9; 127.3; 128.2; 128.7; 129.0; 130.6; 130.9; 139.8; 148.7; 149.2; 166.3; 170.2; 204.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 538  $[\text{M} (^{37}\text{Cl})]^+$  (6), 536  $[\text{M} (^{35}\text{Cl})]^+$  (16), 370 (12), 368 (33), 93 (61), 73 (100). Найдено, %: C 64.88; H 5.47; N 5.24.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 64.86; H 5.44; N 5.22.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 6b.** Кристаллы соединения **6b** (в виде кристаллосольвата с ДМФА,  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ,  $M$  550.04) ромбические, при 293 °С:  $a$  9.928(2),  $b$  19.058(9),  $c$  31.201(5) Å;  $V$  5903(3) Å<sup>3</sup>;  $Z$  8; пространственная группа  $Pbca$ ;  $d_{\text{выч}}$  1.238 г/см<sup>3</sup>;  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  0.171 мм<sup>-1</sup>;  $F(000)$  2320. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 34716 отражений (8549 независимых,  $R_{\text{int}}$  0.110) определены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$ -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}}$  60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [28]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для метильных групп и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Атомы водорода гидроксильной и аминогрупп уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2$  0.266 по 8468 отражениям ( $R_1$  0.081 по 3330 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S$  0.906). Координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1004997).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. D. Shin, M.-Y. Lee, D.-S. Shin, S. Lee, K.-H. Son, S. Koh, Y.-K. Paik, B.-M. Kwon, D. C. Han, *J. Biol. Chem.*, **280**, 41439 (2005).
2. J. P. Demers, W. E. Hageman, S. G. Johnson, D. H. Klaubert, R. A. Look, J. B. Moore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 2451 (1994).
3. U. S. Gahlot, S. S. Rao, Y. S. Jhala, S. S. Dulawat, B. L. Verma, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 111 (2003).
4. Y. K. Kang, K. J. Shin, K. H. Yoo, K. J. Seo, C. Y. Hong, C.-S. Lee, S. Y. Park, D. J. Kim, S. W. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 95 (2000).
5. E. Rajanarendar, M. Nagi Reddy, K. Rama Murthy, P. Surendar, R. N. Reddy, Y. N. Reddy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 149 (2012).
6. H. S. Hilal, M. S. Ali-Shtayeh, R. Arafat, T. Al-Tel, W. Voelter, A. Barakat, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 1017 (2006).
7. A. Mishra, S. K. Jain, J. G. Asthana, *Orient. J. Chem.*, **14**, 151 (1998).
8. K. S. Atwal, W. Vaccaro, J. Lloyd, H. Finlay, L. Yan, R. S. Bhandaru, WO Pat. Appl. 0140231.
9. K. S. Atwal, S. Moreland, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 291 (1991).
10. S.-J. Tu, X.-H. Zhang, Z.-G. Han, X.-D. Cao, S.-S. Wu, S. Yan, W.-J. Hao, G. Zhang, N. Ma, *J. Comb. Chem.*, **11**, 428 (2009).
11. B. Jiang, G. Zhang, N. Ma, F. Shi, S.-J. Tu, P. Kaur, G. Li, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 3834 (2011).
12. N. Ma, B. Jiang, G. Zhang, S.-J. Tu, W. Wever, G. Li, *Green Chem.*, **12**, 1357 (2010).
13. A. Rahmati, Z. Khalesi, *Tetrahedron*, **68**, 8472 (2012).
14. S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. Y. Boron, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Mol. Diversity*, **15**, 189 (2011).
15. V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko, V. I. Musatov, I. V. Knyazeva, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.*, **8**, 427 (2006).
16. E. Gladkov, S. Sirko, B. Khanetskii, E. Lukinova, S. Desenko, *Chem. Pap.*, **61**, 146 (2007).
17. M. Borisagar, K. Joshi, H. Ram, K. Vyas, K. Nimavat, *Acta Chim. Pharm. Indica*, **2**, 101 (2012).
18. E. A. Muravyova, S. M. Desenko, R. V. Rudenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, Y. V. Sen'ko, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *Tetrahedron*, **67**, 9389 (2011).
19. E. S. Gladkov, S. N. Sirko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Knyazeva, S. M. Desenko, V. A. Chebanov, *Monatsh. Chem.*, **141**, 773 (2010).
20. E. A. Muravyova, V. V. Tkachenko, S. M. Desenko, Y. V. Sen'ko, T. J. J. Müller, E. V. Vashchenko, V. A. Chebanov, *ARKIVOC*, iii, 338 (2013).
21. V. A. Chebanov, S. M. Desenko, *Curr. Org. Chem.*, **10**, 297 (2006).
22. V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko, *Top. Heterocycl. Chem.*, **23**, 41 (2010).
23. M. A. E. Shaban, A. E. A. Morgaan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **73**, 131 (1999).
24. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 147 (1977). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **13**, 117 (1977).]
25. Ch. Rajveer, B. Stephenrathinaraj, N. K. Bimal, S. Sudharshini, Ch. Swarnalatha, P. K. Choudhury, *J. Chin. Pharm. Sci.*, **19**, 318 (2010).
26. A. Sharma, J. Pandey, R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1812 (2009).
27. M. Srinivasan, S. Perumal, *Tetrahedron*, **62**, 7726 (2006).
28. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

<sup>1</sup> НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,  
пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина  
e-mail: chebanov@isc.kharkov.com

Поступило 15.06.2014

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,  
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина  
e-mail: info@karazin.ua