

Удобный метод синтеза 5-оксопирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот и их нитрилов

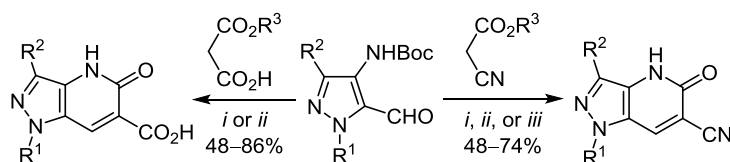
Георгий Г. Яковенко^{1,2*}, Олег А. Лукьянов²,
Андрей В. Больбут^{2,3}, Михаил В. Вовк²

¹ Национальный университет "Киево-Могилянская академия",
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: chemgeorge@i.ua

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

³ НПО "Енамин",
ул. Красноквацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 6.06.2019
Принято 3.08.2019



R¹ = Me, Et, *t*-Bu, Ph, 2-Py; R² = H, OMe, Ph; R³ = H, Me

i: pyrrolidine, Py, 45–50 °C, 8–12 h (R³ = H); *ii*: pyrrolidine, AcOH, Δ, 5–6 h (R³ = Me)

iii: pyrrolidine, proline, MeCN, Δ, 4–6 h (R³ = Me)

N-Boc-защищенные 5-формил-1*H*-пиразол-4-амины взаимодействуют с малоновой кислотой в пиридине в присутствии пирролидина при 45–50 °C или с монометилловым эфиром малоновой кислоты в кипящей AcOH в присутствии пирролидина с образованием 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот. Реакция *N*-Boc-защищенных 5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов с циануксусной кислотой в пиридине в присутствии пирролидина при 45–50 °C приводит к образованию 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилов. Последние также могут быть получены циклоконденсацией *N*-Boc-защищенных 5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов с метилцианоацетатом в кипящей AcOH в присутствии пирролидина или в кипящем MeCN, содержащим пирролидин и каталитическое количество пролина.

Ключевые слова: малоновая кислота, метилцианоацетат, монометилмалонат, пирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил, пирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота, 5-формил-1*H*-пиразол-4-амин, циануксусная кислота, циклоконденсация.

Производные 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридина представляют собой конденсированные азотсодержащие гетероциклические соединения с выраженными биологическими свойствами. Среди них выявлены ингибиторы митогенактивированных протеинкиназ p38 как перспективные средства для лечения вирусных заболеваний, артритов, болезни Альцгеймера и дерматитов,¹ ингибиторы бромдоменовых и экстротерминальных протеинов для лечения аутоиммунных заболеваний, вирусных и воспалительных инфекций,² а также ингибиторы киназы NIK для терапии и профилактики воспалительных заболеваний.³ Имеется также сообщение об использовании производных 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридина в качестве важных промежуточных продуктов в синтезе пирозолопиперидинов – антагонистов хемокинового рецептора.⁴

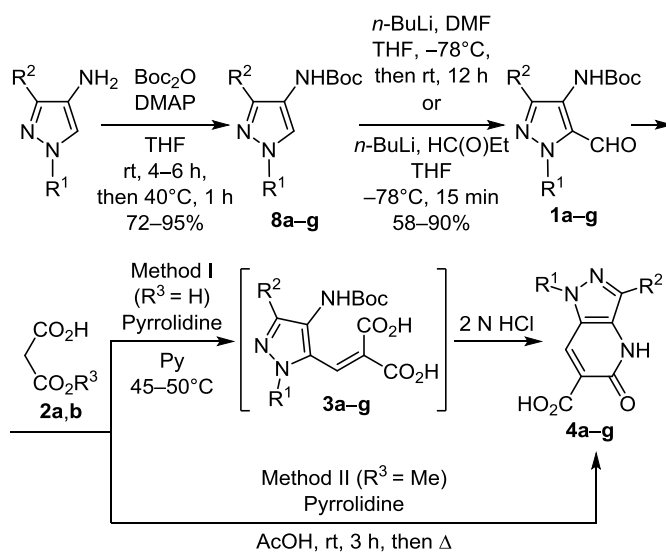
Однако, несмотря на достаточно широкий фармакологический профиль производных 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридина, известные способы их синтеза являются многостадийными, требуют использования дорогостоящих и агрессивных реагентов и, как правило, включают ряд последовательных превращений в процессе аннелирования пиридинового цикла к пирозольному.^{1b,3,5} В частности, конденсация 3,5-диацил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-аминов с циануксусной кислотой протекает в среде Ac₂O в условиях микроволновой активации с образованием *N*-(3,5-диацил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)-2-цианацетамидов, которые циклизуются в 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилы только при кипячении в ДМФА в присутствии NaOAc.^{5a} В свою очередь, внутримолекулярное катализируемое медью амидирование 4-иодпирозолов не

отличается высокой селективностью и приводит к образованию производных 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина с относительно невысокими выходами.^{5b} В контексте изложенного представляется обоснованной разработка препаративно удобного способа получения новых представителей данной гетероциклической системы, дополнительно содержащих в пиридиновом цикле карбоксильную или нитрильную функциональную группу, которая может быть эффективно подвергнута структурным модификациям фармакофорными группировками. Выбор в качестве заместителей указанных функциональных групп также обусловлен мощным синтетическим потенциалом⁶ и биологической активностью⁷ изостерных 3-карбофункционализованных хинолин-2-онов.

В предыдущем сообщении мы показали, что реакция Фридлендера *N*-Бос-защищенных 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов с различными метиленсодержащими кетонами может быть использована для получения 5-замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.⁸ С учетом выявленных закономерностей, а также литературных данных, касающихся циклоконденсации ароматических *орто*-аминоальдегидов или кетонов с СН-кислотами как эффективного метода синтеза 3-замещенных хинолонов,^{6a,7a,b,9} в представленной работе исследованы реакции *N*-Бос-защищенных 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов **1a–g** с малоновой кислотой (**2a**), ее метиловым эфиром **2b**, а также циануксусной кислотой (**2c**) и ее метиловым эфиром **2d**.

В результате поиска оптимальных условий для проведения циклоконденсации 5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов **1a–g** с малоновой кислотой (**2a**) обнаружено, что наиболее эффективным является применение в качестве растворителя пиридина, а в качестве катализатора – эквивалентного количества пирролидина. В такой среде взаимодействие реагентов при 45–50 °C протекает в течение 8–12 ч и реализуется через стадию промежуточных продуктов **3a–g**, которые удается зафиксировать спектрами ЯМР ¹H (табл. 1, метод I). Последующая обработка 2 н. HCl приводит к снятию *N*-Бос-защиты и циклизации в целевые 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновые кислоты **4a–g** с выходами 54–86%. Проведение реакции в системе кипящая АсОН – пирролидин, которая ранее была использована для конденсации *N*-Бос-защищенных 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1*H*-пиразол-4-аминов с кетонами,⁸ оказалось неэффективным. Так, при взаимодействии 5-формил-1*H*-пиразол-4-амина **1a** с кислотой **2a** в таких условиях установлено, что содержание целевого продукта **4a** в реакционной смеси по данным хромато-масс-спектрометрии составляло всего 18%. Однако замена малоновой кислоты (**2a**) на ее метиловый эфир **2b** оказалась успешной для циклоконденсации с *N*-Бос-защищенными 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1*H*-пиразол-4-аминами **1a–e** в среде АсОН–пирролидин при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 ч с последующим кипячением в течение 5–6 ч (метод II). Наиболее вероятно, что в этих условиях стадия циклизации протекает заметно

Таблица 1. Синтез 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот **4a–g**



Соединение	R ¹	R ²	Метод I		Метод II	
			Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %
4a	Me	H	9	86	5	71
4b	Et	H	8	82	5	68
4c	<i>t</i> -Bu	H	12	62	6	58
4d	Ph	H	10	59	6	52
4e	2-Py	H	12	60	6	48
4f	Me	OMe	9	62	–	–
4g	Me	Ph	10	54	–	–

быстрее конкурирующей реакции декарбоксилирования малонатной карбоксильной группы промежуточного продукта кротоновой конденсации, хотя целевые соединения **4a–e** получают с выходами на 4–15% ниже, чем при использовании метода I. Формирование пиридинового цикла в результате выявленной циклизации подтверждается наличием в ИК спектрах соединений **4a–g** полос поглощения групп N–H в диапазоне 3201–3217 см⁻¹, C=O карбоновой кислоты в диапазоне 1721–1739 см⁻¹ и C=O пиридоны в диапазоне 1652–1665 см⁻¹, а в спектрах ЯМР ¹H – синглетов протонов 7-CH при 8.70–8.97 (для соединений **4a–d,f,g**) и 9.63 м. д. (для соединения **4e**), NH при 13.26–13.61 м. д. и CO₂H при 15.20–15.50 м. д.

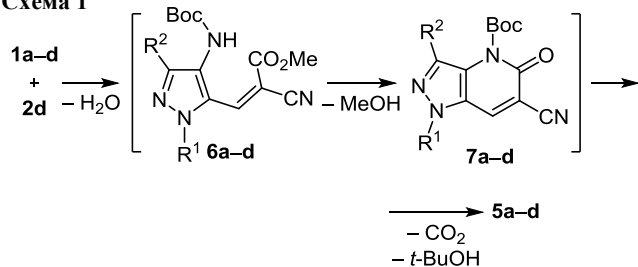
Реакционные способности циануксусной (соединение **2c**) и малоновой кислот (соединение **2a**) при взаимодействии с 5-формил-1*H*-пиразол-4-аминами **1a,c,e,g** практически не отличаются. В результате такого взаимодействия в системе пиридин–пирролидин при 45–50 °C образуются 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилы **5a,c,e,g** с выходами 48–74% (табл. 2, метод I). В то же время в этих условиях метилцианоацетат (**2d**) не взаимодействует с 5-формил-1*H*-пиразол-4-аминами **1a–g**. Положительного результата, однако, удалось достичь при проведении реакции в кипящей АсОН при наличии эквивалентного количества пирролидина (метод II).

Таблица 2. Синтез 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилов **5a–g**

Соединение	R ¹	R ²	Метод I		Метод II		Метод III	
			Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %
5a	Me	H	8	74	5	67	4	56
5b	Et	H	–	–	5	69	4	52
5c	<i>t</i> -Bu	H	10	56	6	67	5	60
5d	Ph	H	8	–	6	74	6	72
5e	2-Py	H	12	48	6	70	–	–
5f	Me	OMe	–	–	5	68	–	–
5g	Me	Ph	12	49	6	61	–	–

Заслуживает внимания и применение каталитической системы пирролидин–пролин, которая оказалась эффективной при использовании MeCN в качестве растворителя. На примере взаимодействия бифункциональных пиразолов **1a–d** с эфиром **2d** в кипящем MeCN показано, что использование эквимолярного количества пирролидина и 0.1 экв. пролина приводит к целевым продуктам **5a–d** с выходами 52–72% (табл. 2, метод III). При этом следует отметить, что в отсутствие пролина выходы соединений **5a–d** понижаются на 8–11%.

Наиболее вероятно, что в случае метода III реакция протекает через формирование продукта Кнёвенагеля **6**, обнаруженного с помощью хромато-масс-спектрометрии. В дальнейшем под действием пирролидина как основания происходит внутримолекулярное ацилирование промежуточного продукта **6** с образованием интермедиата **7**.¹⁰ Последний в условиях реакции (повышенная температура, наличие основания и образовавшейся H₂O) подвергается снятию *N*-Вос-защиты, что согласуется с литературными данными¹¹ (схема 1).

Схема 1

Замена карбоксильной группы в кислотах **4a–g** на цианогруппу сказывается на спектральных характеристиках нитрилов **5a–g**. Так, в ИК спектрах продуктов **5a–g** наблюдается незначительное коротковолновое смещение полос поглощения связей N–H (3205–3252 см⁻¹), коротковолновое смещение полос поглощения связей C=O пиридона (1658–1694 см⁻¹), а также появление полос поглощения средней интенсивности групп C≡N в интервале 2220–2230 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H нитрилов **5a–g** химические сдвиги синглетов протона 7-CN практически не изменяются, однако сигнал протона NH претерпевает заметный сильнополюсный сдвиг на 1 м. д.

Таким образом, нами предложен простой и удобный метод получения новых перспективных синтетических интермедиатов – 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилов и их нитрилов. Данный подход базируется на циклоконденсации *N*-Вос-защищенных 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1*H*-пиразоло-4-аминов с малоновой или циануксусной кислотой и их эфирами.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **1b,f,g** и **9b,f,g**) или DMSO-*d*₆ (соединения **4a–g** и **5a–g**), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Agilent LC/MSD SL с колонкой Zorbax SB-C18 (4.6 × 150 мм, 1.8 мкм), ионизация электрораспылением при атмосферном давлении, растворитель DMSO. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400 CHN. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Используемые в работе исходные пиразолы **1a**,¹² **1c–e**⁸ и **8b,f,g**⁸ получены по литературным методикам. 1-Этил-1*H*-пиразол-4-амин, 1-метил-3-метокси-1*H*-пиразол-4-амин и 1-метил-3-фенил-1*H*-пиразол-4-амин для синтеза *N*-Вос-защищенных 1-алкил-5-формил-1*H*-пиразоло-4-аминов **1b,f,g** приобретены у компании НПО "Енамин".

Синтез *N*-Вос-защищенных 1-алкил-1*H*-пиразоло-4-аминов **8b,f,g** (общая методика).⁸ К раствору 0.257 моль пиразоло-4-амина в 400 мл ТГФ при охлаждении до 0 °С и перемешивании добавляют 1.22 г (0.01 моль) ДМАП, потом в течение 20 мин 56.8 г (0.260 моль) ди(*трет*-бутил)дикарбоната. Реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 4–6 ч и, наконец, при 40 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток экстрагируют 300 мл *t*-BuOMe. К полученному маслообразному продукту добавляют 300 мл смеси *t*-BuOMe–гексан, 3:2. Образовавшийся после перемешивания осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

***трет*-Бутил(1-этил-1*H*-пиразоло-4-ил)карбамат (**8b**)** получают из 35.4 г (0.319 моль) 1-этил-1*H*-пиразол-

4-амина. Выход 61.3 г (91%), светло-розовый порошок, т. пл. 68–69 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3376 (N–H), 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41–1.48 (12H, м, CH_3 , C(CH_3) $_3$); 4.08 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 6.40 (1H, уш. с, NH); 7.28 (1H, с, H-5); 7.65 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.9; 27.8; 46.7; 79.5; 118.9; 121.1; 129.2; 152.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 56.39; H 8.20; N 19.68. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 56.85; H 8.11; N 19.89.

трет-Бутил(1-метил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-карбамат (8f) получают из 24.9 г (0.196 моль) 1-метил-3-метокси-1H-пиразол-4-амина. Выход 42.3 г (95%), бесцветные кристаллы, т. пл. 69–70 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3285 (N–H), 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.47 (9H, с, C(CH_3) $_3$); 3.66 (3H, с, NCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 6.08 (1H, уш. с, NH); 7.48 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.3; 38.9; 56.3; 80.1; 105.7; 123.1; 153.1; 153.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 53.10; H 7.61; N 18.31. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.85; H 7.54; N 18.49.

трет-Бутил(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-карбамат (8g) получают из 24.6 г (0.142 моль) 1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-амина. Выход 34.2 г (88%), коричневый порошок, т. пл. 93–94 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3301 (N–H), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (9H, с, C(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). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.8; 38.8; 80.0; 117.6; 122.7; 127.3; 128.5; 132.1; 140.8; 152.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 65.68; H 7.08; N 15.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.91; H 7.01; N 15.37.

Синтез N-Вос-защищенных 1-алкил-5-формил-1H-пиразол-4-аминов 1b,f,g (общая методика).⁸ К охлажденному до –78 °С раствору 0.18 моль карбамата **8b,f,g** в 600 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляют 159 мл (0.40 моль) 2.5 М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивают при –78 °С в течение 2–3 ч. К реакционной смеси при –78 °С добавляют 15.4 мл (0.20 моль) ДМФА, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 10–12 ч. Потом к реакционной смеси добавляют 200 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Смесь дополнительно перемешивают в течение 20–30 мин и экстрагируют *t*-BuOMe (3 × 200 мл). Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl (2 × 150 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и фильтруют сквозь слой силикагеля. Растворитель упаривают, к маслообразному остатку добавляют 150 мл смеси *t*-BuOMe–гексан, 3:2. Образовавшийся после перемешивания осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

трет-Бутил(5-формил-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-карбамат (1b). Выход 37.4 г (87%), светло-розовый порошок, т. пл. 68–69 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3376 (N–H), 1725 (C=O альдегид), 1698 (C=O карбамат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47–1.50 (12H, м, CH_3 , C(CH_3) $_3$); 4.39 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 8.01 (1H, уш. с, NH); 8.28 (1H, с, H-5); 9.98 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.5; 27.7; 45.2; 80.7; 125.0; 128.2; 129.0; 152.0; 179.0.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 55.38; H 7.21; N 17.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.22; H 7.16; N 17.56.

трет-Бутил(1-метил-3-метокси-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (1f). Выход 39.0 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 76–77 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3239 (N–H), 1710 (C=O альдегид), 1678 (C=O карбамат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.49 (9H, с, C(CH_3) $_3$); 3.94 (3H, с, NCH_3); 3.98 (3H, с, OCH_3); 6.05 (1H, уш. с, NH); 9.90 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6; 38.7; 56.1; 80.7; 109.5; 131.5; 153.6; 154.2; 180.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 51.05; H 6.74; N 16.18. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 51.76; H 6.71; N 16.46.

трет-Бутил(1-метил-3-фенил-5-формил-1H-пиразол-4-ил)карбамат (1g). Выход 31.4 г (58%), коричневый порошок, т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3258 (N–H), 1759 (C=O альдегид), 1671 (C=O карбамат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (9H, с, C(CH_3) $_3$); 3.94 (3H, с, NCH_3); 7.14–7.23 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.50 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 7.67 (1H, уш. с, NH); 9.65 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.6; 39.6; 80.1; 126.4; 127.5; 127.9; 131.1; 133.0; 144.2; 154.1; 179.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 63.58; H 6.40; N 13.78. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.77; H 6.36; N 13.94.

Синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот 4a–g (общая методика). Метод I. К раствору 5 ммоль *N*-Вос-защищенного 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1H-пиразол-4-амина **1a–g** в 15 мл пиридина последовательно добавляют 0.62 г (6 ммоль) малоновой кислоты (**2a**) и 0.5 мл (6 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь нагревают при 45–50 °С в течение 8–12 ч. Пиридин упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 10 мл 2 н. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H_2O и 10 мл *трет*-бутилметилового эфира, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH.

Метод II. К раствору 5 ммоль *N*-Вос-защищенного 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1H-пиразол-4-амина **1a–e** в 20 мл ледяной AcOH последовательно добавляют 0.70 г (6 ммоль) монометилмалоната (**2b**) и 0.5 мл (6 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем кипятят в течение 5–6 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к маслянистому остатку добавляют 30–40 мл H_2O и перемешивают до образования рассыпчатого осадка. Осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H_2O и 10 мл *трет*-бутилметилового эфира, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH.

1-Метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота (4a). Выход 0.83 г (86%, метод I), 0.69 г (71%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 264–265 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3201 (N–H), 1739 (C=O карбоновая кислота), 1652 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.10 (3H, с, CH_3); 7.69 (1H, с, H-3); 8.92 (1H, с, 7-CH); 13.26 (1H, с, NH); 15.38 (1H, с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.2; 115.2; 124.0; 127.3; 129.2; 131.4; 163.9; 165.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):

194 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 49.95; Н 3.57; N 21.91. C₈H₇N₃O₃. Вычислено, %: С 49.74; Н 3.65; N 21.75.

5-Оксо-1-этил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4b). Выход 0.85 г (82%, метод I), 0.70 г (68%, метод II), желтый порошок, т. пл. 259–261 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3214 (N–H), 1732 (C=O карбоновая кислота), 1663 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 4.50 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂); 7.74 (1H, с, Н-3); 8.97 (1H, с, 7-CH); 13.27 (1H, с, NH); 15.39 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.6; 44.9; 115.3; 124.3; 126.5; 129.2; 131.2; 164.0; 165.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 208 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.32; Н 4.23; N 20.46. C₉H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

1-трет-Бутил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4c). Выход 0.73 г (62%, метод I), 0.68 г (58%, метод II), бежевый порошок, т. пл. 261–263 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3212 (N–H), 1725 (C=O карбоновая кислота), 1660 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.69 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.75 (1H, с, Н-3); 8.87 (1H, с, 7-CH); 13.38 (1H, с, NH); 15.39 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.1; 62.2; 114.7; 123.4; 125.2; 130.9; 132.2; 163.3; 165.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 236 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 55.93; Н 5.65; N 17.75. C₁₁H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 56.16; Н 5.57; N 17.86.

5-Оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4d). Выход 0.74 г (59%, метод I), 0.66 г (52%, метод II), коричневый порошок, т. пл. 269–272 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213 (N–H), 1729 (C=O карбоновая кислота), 1658 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.52 (1H, т, *J* = 7.2, Н-4 Ph); 7.65 (2H, т, *J* = 7.6, Н-3,5 Ph); 7.76 (2H, д, *J* = 7.2, Н-2,6 Ph); 8.07 (1H, с, Н-3); 8.70 (1H, с, 7-CH); 13.53 (1H, с, NH); 15.20 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 116.5; 123.1; 125.8; 127.1; 128.5; 130.4; 130.8; 131.0; 138.6; 163.2; 165.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 256 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.98; Н 3.58; N 16.33. C₁₃H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 61.18; Н 3.55; N 16.46.

5-Оксо-1-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4e). Выход 0.75 г (60%, метод I), 0.61 г (48%, метод II), коричневый порошок, т. пл. 284–287 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (N–H), 1724 (C=O карбоновая кислота), 1656 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.44 (1H, т, *J* = 7.4, Н-5 Py); 7.89 (1H, д, *J* = 6.2, Н-3 Py); 8.08 (1H, т, *J* = 5.4, Н-4 Py); 8.14 (1H, с, Н-3); 8.63 (1H, д, *J* = 5.4, Н-6 Py); 9.63 (1H, с, 7-CH); 13.61 (1H, с, NH); 15.24 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 113.1; 117.0; 122.5; 125.4; 128.8; 131.9; 134.4; 140.1; 148.5; 152.5; 163.8; 165.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 257 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 56.16; Н 3.22; N 21.75. C₁₂H₈N₄O. Вычислено, %: С 56.25; Н 3.15; N 21.87.

1-Метил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4f). Выход 0.69 г (62%, метод I), белый порошок, т. пл. 264–265 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3211 (N–H), 1725 (C=O карбоновая кислота), 1665 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.94 (3H, с, NCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 8.85 (1H, с, 7-CH);

13.42 (1H, с, NH); 15.50 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 36.6; 57.3; 114.2; 116.5; 128.6; 131.5; 148.1; 163.7; 165.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 224 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 48.24; Н 4.01; N 18.78. C₉H₉N₃O₄. Вычислено, %: С 48.43; Н 4.06; N 18.83.

1-Метил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (4g). Выход 0.73 г (54%, метод I), бурый порошок, т. пл. 290–293 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3216 (N–H), 1721 (C=O карбоновая кислота), 1662 (C=O пиридон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.16 (3H, с, NCH₃); 7.36–7.56 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.75–7.95 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.95 (1H, с, 7-CH); 13.28 (1H, с, NH); 15.25 (1H, с, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 38.8; 116.9; 128.1; 129.6; 130.8; 132.5; 133.0; 133.8; 136.6; 141.6; 166.2; 171.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 270 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.29; Н 4.06; N 15.55. C₁₄H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 62.45; Н 4.12; N 15.61.

Синтез пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбонитрилов 5a–g (общая методика). Метод I. Соединения **5a,c,e,g** получают аналогично методу I получения соединений **4a–g** из 5 ммоль *N*-Вос-защищенного 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1H-пиразол-4-аминов **1a,c,e,g** и 0.51 г (6 ммоль) циануксусной кислоты (**2c**).

Метод II. К раствору 5 ммоль *N*-Вос-защищенного 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1H-пиразол-4-амин **1a–g** в 20 мл AcOH последовательно добавляют 0.5 мл (6 ммоль) метилцианоацетата (**2d**) и 0.5 мл (6 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем кипятят в течение 5–6 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 50 мл H₂O и перемешивают. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H₂O и 10 мл трет-бутилметилового эфира, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH.

Метод III. К раствору 5 ммоль *N*-Вос-защищенного 1-алкил- или 1-арил-5-формил-1H-пиразол-4-амин **1a–d** в 30 мл сухого MeCN последовательно добавляют 0.5 мл (6 ммоль) метилцианоацетата (**2d**), 0.5 мл (6 ммоль) пирролидина и 6 мг (0.5 ммоль) пролина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2–3 ч, затем кипятят в течение 4–6 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 20 мл H₂O и перемешивают. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл трет-бутилметилового эфира, сушат и перекристаллизовывают из MeOH.

1-Метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбонитрил (5a). Выход 0.64 г (74%, метод I), 0.58 г (67%, метод II), 0.48 г (56%, метод III), желтый порошок, т. пл. 243–245 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3251 (N–H), 2226 (C≡N), 1671 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.98 (3H, с, NCH₃); 7.52 (1H, с, Н-3); 8.81 (1H, с, 7-CH); 12.32 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 39.9; 103.4; 117.1; 123.7; 125.5; 130.1; 134.6; 159.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 175 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 55.36; Н 3.57; N 32.32. C₈H₆N₄O. Вычислено, %: С 55.17; Н 3.47; N 32.17.

5-Оксо-1-этил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбонитрил (5b). Выход 0.65 г (69%, метод II), 0.49 г (52%, метод III), бежевый порошок,

т. пл. 251–253 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232 (N–H), 2220 (C≡N), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 4.36 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂); 7.54 (1H, с, Н-3); 8.83 (1H, с, 7-CH); 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.0; 44.4; 103.0; 116.7; 123.5; 124.1; 129.7; 134.1; 158.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 189 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 57.28; Н 4.31; N 29.66. C₉H₈N₄O. Вычислено, %: С 57.44; Н 4.29; N 29.77.

1-трет-Бутил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло-[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил (5с). Выход 0.61 г (56%, метод I), 0.73 г (67%, метод II), 0.65 г (60%, метод III), коричневатый порошок, т. пл. 279–281 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3244 (N–H), 2228 (C≡N), 1674 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.64 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.53 (1H, с, Н-3); 8.97 (1H, с, 7-CH); 12.38 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.9; 61.6; 117.1; 122.8; 123.1; 131.7; 136.1; 158.7; 164.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 217 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.03; Н 5.46; N 25.75. C₁₁H₁₂N₄O. Вычислено, %: С 61.10; Н 5.59; N 25.91.

5-Оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло-[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил (5d). Выход 0.87 г (74%, метод II), 0.85 г (72%, метод III), бежевый порошок, т. пл. 259–261 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3205 (N–H), 2230 (C≡N), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.45 (1H, т, *J* = 7.2, Н-4 Ph); 7.57 (2H, т, *J* = 7.6, Н-3,5 Ph); 7.71 (2H, д, *J* = 7.2, Н-2,6 Ph); 7.88 (1H, с, Н-3); 8.78 (1H, с, 7-CH); 12.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 104.8; 116.9; 122.8; 124.0; 127.2; 128.3; 130.3; 132.4; 135.2; 138.8; 159.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 237 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 65.97; Н 3.45; N 23.56. C₁₃H₈N₄O. Вычислено, %: С 66.10; Н 3.41; N 23.72.

5-Оксо-1-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло-[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил (5е). Выход 0.57 г (48%, метод I), 0.83 г (70%, метод II), бледно-желтый порошок, т. пл. 286–287 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3247 (N–H), 2229 (C≡N), 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.41 (1H, т, *J* = 7.1, Н-5 Py); 7.89 (1H, д, *J* = 6.0, Н-3 Py); 8.04 (1H, с, Н-3); 8.06 (1H, т, *J* = 5.2, Н-4 Py); 8.56 (1H, д, *J* = 5.2, Н-6 Py); 9.34 (1H, с, 7-CH); 13.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 105.0; 112.9; 116.7; 122.4; 123.4; 128.5; 132.7; 137.5; 140.1; 145.5; 152.2; 159.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.55; Н 2.85; N 29.43. C₁₂H₇N₅O. Вычислено, %: С 60.76; Н 2.97; N 29.52.

1-Метил-3-метокси-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло-[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил (5f). Выход 0.69 г (68%, метод II), светло-бежевый порошок, т. пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3224 (N–H), 2224 (C≡N), 1658 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.82 (3H, с, NCH₃); 3.92 (3H, с, OCH₃); 8.73 (1H, с, 7-CH); 12.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.5; 57.2; 114.7; 117.1; 127.3; 134.4; 148.8; 152.6; 159.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 204 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.84; Н 4.01; N 27.38. C₉H₈N₄O₂. Вычислено, %: С 52.94; Н 3.95; N 27.44.

1-Метил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло-[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил (5g). Выход 0.61 г (49%, метод I), 0.76 г (61%, метод II), белый порошок, т. пл. 285–288 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3252 (N–H), 2230 (C≡N), 1671 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.07 (3H, с, NCH₃); 7.38 (1H, т, *J* = 7.2, Н-4 Ph); 7.47 (2H, т, *J* = 8.0, Н-3,5 Ph); 7.85–8.08 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.85 (1H, с, 7-CH); 12.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.0; 116.9; 126.8; 127.1; 128.5; 129.2; 129.9; 131.3; 136.9; 155.1; 159.9; 167.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 251 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 67.41; Н 4.09; N 22.30. C₁₄H₁₀N₄O. Вычислено, %: С 67.19; Н 4.03; N 22.39.

Список литературы

- (a) Arora, N.; Billedeau, R. J.; Dewdney, N. J.; Gabriel, T.; Goldstein, D. M.; O'Yang, C.; Soth, M. US Patent 20050197340. (b) Arora, N.; Billedeau, R. J.; Dewdney, N. J.; Gabriel, T.; Goldstein, D. M.; O'Yang, C.; Soth, M.; Trejo-Martin, T. A. WO Patent 2007023105.
- Duffy, B. C.; Liu, S.; Quinn, J. F.; Wang, R.; Jiang, M. X.; Martin, G. S.; Wagner, G. S.; Young, P. R. WO Patent 2015002754.
- Blaquiere, N.; Burch, J.; Castanedo, G.; Feng, J. A.; Hu, B.; Staben, S.; Wu, G.; Yuen, P.-W. WO Patent 2015025025.
- Betageri, R.; Cook, B. N.; Disalvo, D.; Harcken, C.; Kuzmich, D.; Liu, P.; Lord, J.; Mao, C.; Razavi, H. WO Patent 2012087782.
- (a) Ibrahim, H. M.; Behbehani, H.; Makhseed, S.; Elnagdi, M. N. *Molecules* **2011**, *16*, 3723. (b) Nag, S.; Nayak, M.; Batra, S. *Adv. Synt. Catal.* **2009**, *351*, 2715.
- (a) Turkman, N.; Shavrin, A.; Ivanov, R. A.; Rabinovich, B.; Volgin, A. A.; Gelovani, J. G.; Alauddin, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5698. (b) del Mar Blanco, M.; Avendaño, C.; Cabezas, N.; Menéndez, J. C. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1387. (c) El-Sayed, O. A.; Aboul-Enein, H. Y. *Arch. Pharm.* **2001**, *334*, 117. (d) El-Sayed, O. A.; Al-Bassam, B. A.; Hussein, M. E. *Arch. Pharm.* **2002**, *335*, 403.
- (a) Desos, P.; Lepagnol, J. M.; Morain, P.; Lestage, P.; Cordi, A. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 197. (b) Shi, J.; Xiao, Z.; Ilnat, M. A.; Kamat, C.; Pandit, B.; Hu, Z.; Li, P.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1187. (c) 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.; Hoffmann, 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. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 971. (d) Pathuri, G.; Li, Q.; Mohammed, A.; Gali, H.; Pento, J. T.; Rao, C. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1380.
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 379. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 379.]
- Watson, B. T.; Christiansen, G. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9839.
- Dagar, A.; Biswas, S.; Samanta, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52497.
- El Kazzouli, S.; Koubachi, J.; Berteina-Rabooin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8575.
- Yamanaka, T.; Ohki, H.; Ohgaki, M.; Okuda, S.; Toda, A.; Kawabata, K.; Inoue, S.; Misumi, K.; Itoh, K.; Satoh, K. WO Patent 2004101571.