

## Синтез 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинов катализируемым палладием кросс-сочетанием Сузуки–Мияуры

Евгений В. Гринишин<sup>1,2\*</sup>, Анна Р. Мусийчук<sup>2</sup>, Назар М. Цизорик<sup>2</sup>,  
Андрей В. Больбут<sup>2,3</sup>, Михаил В. Вовк<sup>2</sup>

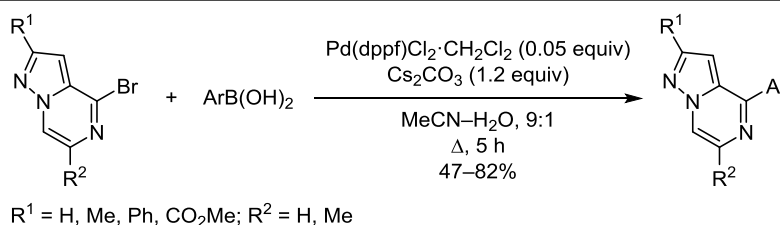
<sup>1</sup> Национальный университет "Киево-Могилянская академия",  
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: yevhenii.hrynyshyn@ukma.edu.ua

<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 7.06.2019

Принято 16.07.2019



4-Бромпиразоло[1,5-*a*]пиразины взаимодействуют с арил(гетарил)борными кислотами при наличии каталитических количеств Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и избытка Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в системе растворителей MeCN–H<sub>2</sub>O, 9:1 с образованием 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинов.

**Ключевые слова:** арилборные кислоты, 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]пиразины, 4-бромпиразоло[1,5-*a*]пиразины, палладиевый катализ, реакция Сузуки–Мияуры.

Впервые описанное в 1981 г.<sup>1</sup> катализируемое палладием кросс-сочетание арилгалогенидов с арилборными кислотами вошло в современную органическую химию как реакция Сузуки–Мияуры. В последующие 40 лет она стала одним из наиболее мощных инструментов синтеза полиолефинов, стиролов, замещенных диариллов, их аналогов и производных.<sup>2</sup> Важным аспектом указанной реакции является ее применение для функционализации связи C–C разнообразных гетероциклических структур с целью их биоориентируемой структурной модификации.<sup>3</sup> К числу гетероциклических систем, для которых в последние годы исследуется реакция Сузуки–Мияуры как эффективный вариант конструирования фармакологически полезных веществ, принадлежит пиразин и его конденсированные аналоги. В частности, найдено, что синтезированные реакцией Сузуки–Мияуры арилзамещенные пиразины могут быть полезны при лечении заболеваний легких,<sup>4</sup> диабета,<sup>5</sup> а также проявлять свойства ингибиторов человеческой эластазы нейтрофилов.<sup>6</sup>

Не менее важным комплексом биологических свойств обладают производные пиразина, среди которых 3-арил-

хиноксалины<sup>7</sup> и 2-арилпиридо[2,3-*b*]пиразолины являются стимуляторами секреции инсулина, а 6-арилптеридины – селективными стимуляторами фосфатидилинозитол-3-киназы,<sup>8</sup> 5-арилпиразоло[1,5-*a*]пиразины – агонистами рецептора дофамина D1<sup>9</sup> и антираковыми агентами,<sup>10</sup> 6-арилпиразоло[4,3-*b*]пиразины – ингибиторами P38 MAP-киназы,<sup>11</sup> а 4-пиразолилпиразоло[1,5-*a*]пиразины<sup>12</sup> – ингибиторами янус-киназы и потенциальными средствами для лечения аутоиммунных, воспалительных и гематологических заболеваний. Кроме того, сочленение пиразина с терпеноидами ведет к соединениям, проявляющим противовоспалительное и антипролиферативное действие.<sup>13</sup> Следует отметить, что на данный момент 4-пиразолилпиразоло[1,5-*a*]пиразины представляют собой единственный описанный тип соединений, получаемых кросс-сочетанием Сузуки–Мияуры соответствующих 4-хлорпиразолопиразинов с 4-(1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом, катализируемым Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в присутствии лиганда XPHOS. Нам представлялось обоснованным разработать эффективный синтетический подход к ранее неизвестным 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинам, который бы

включал применение в палладиевой каталитической системе менее дорогостоящих лигандов.

В качестве исходных соединений для последовательных превращений, приводящих к решению поставленной задачи, использовались пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-оны **1a–d**. С учетом выраженной эффективности в реакции Сузуки–Мияуры бромзамещенных ароматических и гетероароматических субстратов соединения **1a–d** при действии  $\text{POBr}_3$  в кипящем PhH были трансформированы с выходами 56–68% в 4-бромпиразоло[1,5-*a*]пиразины **2a–d**, которые собственно и исследовались в реакции кросс-сочетания с арил- и гетарилборными кислотами **3a–g**. Выбор указанных субстратов вместо 4-хлорпроизводных обусловлен тем, что реакция даже наиболее активного этил-4-хлор-6-метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилата с метилборной кислотой протекает в довольно жестких условиях.<sup>14</sup>

Поскольку такого рода превращения зависят от влияния значительного числа факторов, представлялось закономерным оптимизировать их на примере модельной реакции 4-бромпиразолопиразина **2a** с фенилборной кислотой (**3a**) (схема 1, табл. 1). Учитывая, что определяющая роль в реакции Сузуки–Мияуры принадлежит палладиевым катализаторам, нами был выполнен скрининг четырех наиболее распространенных их представителей: тетраакис(трифенилфосфин)палладия  $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ , дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия  $[\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2]$ , трис(дибензилиденацетон)дипалладия  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , дихлорида  $[1,1'$ -бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Опыты проводили в системах кипящих растворителей THF–H<sub>2</sub>O<sup>12</sup> и MeCN–H<sub>2</sub>O,<sup>10</sup> которые ранее

успешно использовались при арилировании галогеназолопиразинов, в присутствии оснований Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Концентрация субстрата составляла 0.07 М, что соответствует 1 ммоль в 15 мл смеси растворителей. Содержание продукта **4a** в реакционной смеси определяли методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и хромато-масс-спектрометрии.

Установлено, что использование 0.05 мольных эквивалента каждого из указанных выше катализаторов и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> как основания в системе THF–H<sub>2</sub>O (5:1) приводит к низкому или посредственному содержанию в реакционной смеси 4-фенилпроизводного **4a** (опыты 1–4). Показательно, что при применении как катализатора  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  в смеси MeCN–H<sub>2</sub>O (9:1) и в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> наблюдается увеличение содержания продукта до 86–88% (опыты 5, 6). Использование для всех катализаторов в качестве основания Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в смеси MeCN–H<sub>2</sub>O (9:1) позволяет существенно повысить степень конверсии реагентов (опыты 7–10). При этом наиболее эффективным оказался упомянутый выше катализатор  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в случае которого содержание соединения **4a** достигает 94%. Также отметим, что сокращение времени процесса с 5 до 3 ч (опыт 11) или же уменьшение дозы катализатора до 0.02 мольных эквивалента приводит к понижению содержания целевого продукта более чем на 10%.

Приведенные в опыте 10 оптимальные условия были распространены на реакцию кросс-сочетания 4-бромпроизводных **2b–d** с арилборными кислотами **3a–g**. В результате синтезирован ряд новых 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинов **4a–k**, препаративные выходы которых колеблются в пределах 47–82% (схема 2, табл. 2).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии.

Таким образом, в результате выполненного исследования найдены условия протекания реакции кросс-сочетания 4-бромпиразоло[1,5-*a*]пиразинов с арил-

Схема 1

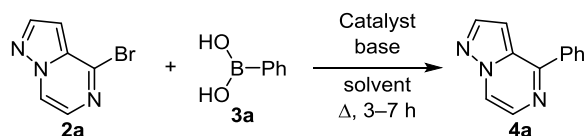
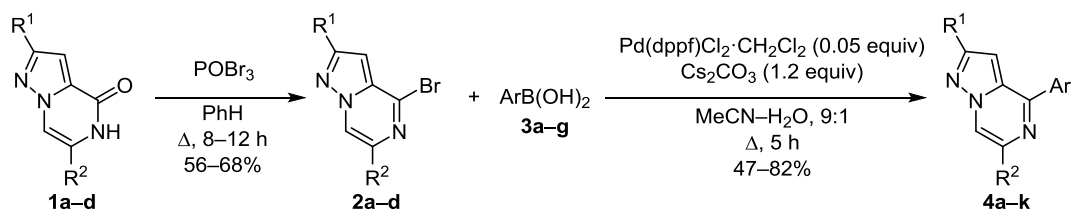


Таблица 1. Оптимизация условий реакции 4-бромпиразоло[1,5-*a*]пиразина (**2a**) с фенилборной кислотой (**3a**)

Опыт	Катализатор (экв.)	Основание (экв.)	Растворитель* (объемное соотношение)	Время, ч	Конверсия соединения <b>2a</b> , %	Содержание соединения <b>4a</b> , %
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	THF–H <sub>2</sub> O, 5:1	5	61	29
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	THF–H <sub>2</sub> O, 5:1	5	63	46
3	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	THF–H <sub>2</sub> O, 5:1	7	62	48
4	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	THF–H <sub>2</sub> O, 5:1	7	76	54
5	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	5	93	86
6	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	5	95	88
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	7	94	73
8	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	7	92	76
9	$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	7	96	85
10	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	5	100	94
11	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	3	97	81
12	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2)	MeCN–H <sub>2</sub> O, 9:1	4	98	83

\* Эксперименты проводились в кипящих растворителях.

Схема 2



1, 2 a R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; b R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; c R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; d R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me  
 3 a Ar = Ph, b Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d Ar = 4-Py,  
 e Ar = furan-3-yl, f Ar = thiophen-3-yl, g Ar = (4-CF<sub>3</sub>)thiophen-3-yl  
 4 a R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph; b R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 d R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-Py; e R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = Ph; f R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 g R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; h R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Ar = furan-3-yl; i R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, Ar = thiophen-3-yl;  
 j R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me, Ar = thiophen-3-yl; k R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me, Ar = (4-CF<sub>3</sub>)thiophen-3-yl

Таблица 2. Выходы соединений 4a–k

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Выход, %
4a	H	H	Ph	82
4b	H	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67
4c	H	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62
4d	H	H	4-Py	56
4e	Me	H	Ph	76
4f	Me	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71
4g	Me	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65
4h	Ph	H	Фуран-3-ил	75
4i	Ph	H	Тиофен-3-ил	78
4j	CO <sub>2</sub> Me	Me	Тиофен-3-ил	55
4k	CO <sub>2</sub> Me	Me	(4-CF <sub>3</sub> )тиофен-3-ил	47

(гетарил)борными кислотами, что позволило синтезировать ряд новых 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-*a*]-пиразинов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в CDCl<sub>3</sub> (соединения 2a–d) и в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (соединения 1c, 4a–d), внутренний стандарт TMC. 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.

Используемые палладиевые катализаторы представлены НПО "Енамин" (Киев, Украина). Исходные соединения 1a,b<sup>15</sup> и 1d<sup>16</sup> синтезированы по литературным методикам. Соединение 1c синтезировано аналогично методу<sup>15</sup> из предоставленной НПО "Енамин" 3-фенил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты через ее последовательное превращение в *N*-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамид и 7-гидрокси-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5H)-он.

*N*-(2,2-Диметоксиэтил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксамид получают из 1130 мг (6.0 ммоль) 5-фенил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. Выход 1390 мг (84%), желтый порошок, т. пл. 148–150 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O), 3324 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.29 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>O); 3.35–3.41 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.53 (1H, т, *J* = 5.0, СН(ОСН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7.15 (1H, с, H-4); 7.35 (1H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.45 (2H, т, *J* = 8.0, H Ph); 7.79 (2H, д, *J* = 8.0, H Ph); 8.21 (1H, уш. с, CONH); 13.50 (1H, уш. с, NH-1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 40.7; 53.6; 102.3; 102.9; 125.7; 128.7; 129.4; 141.3; 146.2; 162.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 276 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 61.27; H 6.37; N 15.45. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 61.08; H 6.22; N 15.26.

7-Гидрокси-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиазин-4(5H)-он получают из 1380 мг (5.0 ммоль) амида 5. Выход 820 мг (72%), белый порошок, т. пл. 242–244 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1671 (C=O), 3247–3401 (NH, OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 3.41–3.54 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 3.78–3.88 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 5.80–5.85 (1H, м, СНОН); 7.25 (1H, с, H-3); 7.34 (1H, уш. с, OH); 7.42 (1H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.44 (2H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.90 (2H, д, *J* = 7.5, H Ph); 8.21 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 46.4; 76.2; 104.4; 125.8; 128.6; 129.3; 132.8; 135.6; 151.0; 157.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 230 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 63.04; H 4.71; N 18.52. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.87; H 4.84; N 18.33.

2-Фенилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5H)-он (1c) получают из 800 мг (3.5 ммоль) 7-гидрокси-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5H)-она. Выход 660 мг (89%), белый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1674 (C=O), 3327 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.89 (1H, с, H-3); 7.36 (1H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.43 (2H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.51 (1H, д, *J* = 5.4, H-6); 7.71 (1H, д, *J* = 5.5, H-7); 7.96 (2H, д, *J* = 7.5, H Ph); 11.29 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 101.9; 110.6; 116.9; 126.2; 128.9; 129.3; 132.3; 135.5; 151.7; 155.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 212 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 68.45; H 4.41; N 20.08. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: C 68.24; H 4.29; N 19.89.

Синтез 4-бромпиразоло[1,5-*a*]пиазинов 2a–d (общая методика). К суспензии 3.0 ммоль пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-она 1a–d в 30 мл сухого бензола при перемешивании добавляют 1.29 г (4.5 ммоль) POBr<sub>3</sub> и несколько капель ДМФА. Реакционную смесь кипятят в течение 8–12 ч, растворитель упаривают, твердый

остаток обрабатывают 30 мл 10% раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают, остаток кристаллизуют из смеси гексан–PhH, 3:2.

**4-Бромпиразоло[1,5-а]пиразин (2a)**<sup>17</sup>. Выход 400 мг (67%), желтый порошок, т. пл. 88–90 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 6.82 (1H, д, J = 1.6, H-3); 7.61 (1H, д, J = 4.8, H-6); 8.02 (1H, д, J = 1.6, H-2); 8.32 (1H, д, J = 4.8, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 101.4; 121.6; 127.9; 135.5; 136.5; 142.2. Найдено, %: C 36.57; H 2.15; N 21.42. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 36.39; H 2.04; N 21.22.

**4-Бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиразин (2b)**. Выход 410 г (65%), желтый порошок, т. пл. 87–89 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.49 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.57 (1H, с, H-3); 7.53 (1H, д, J = 4.8, H-6); 8.20 (1H, д, J = 4.8, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.9; 99.2; 120.8; 126.7; 135.4; 143.6; 152.7. Найдено, %: C 39.85; H 2.94; N 20.01. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 39.65; H 2.85; N 19.82.

**4-Бром-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиразин (2c)**. Выход 560 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 98–99 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.07 (1H, с, H-3); 7.40 (1H, т, J = 6.8, H Ph); 7.46 (2H, т, J = 7.6, H Ph); 7.60 (1H, д, J = 4.6, H-6); 7.94 (2H, д, J = 7.2, H Ph); 8.30 (1H, д, J = 4.6, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 97.8; 121.5; 126.6; 128.0; 129.0; 129.4; 131.6; 134.9; 137.8; 154.1. Найдено, %: C 52.39; H 2.83; N 15.14. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 52.58; H 2.94; N 15.33.

**Метил-4-бром-6-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-2-карб-оксилат (2d)**. Выход 450 мг (56%), бежевый порошок, т. пл. 116–117 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1721(C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.51 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.98 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>); 7.30 (1H, с, H-3); 8.15 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.7; 52.6; 104.1; 118.6; 134.9; 135.5; 140.0; 144.3; 161.9. Найдено, %: C 39.83; H 3.13; N 15.74. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 40.02; H 2.99; N 15.56.

**Синтез 4-арил(гетарил)пиразоло[1,5-а]пиразинов 4a–k** (общая методика). К смеси 1.0 ммоль 4-бромпиразоло[1,5-а]пиразина **2a–d**, 1.2 ммоль борной кислоты **3a–g** и 590 мг (1.2 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 15 мл раствора MeCN–H<sub>2</sub>O, 9:1, в атмосфере аргона добавляют 41 мг (0.05 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 5 ч, растворитель упаривают, к твердому остатку добавляют 20 мл H<sub>2</sub>O и экстрагируют EtOAc (3 × 15 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 9:1).

**4-Фенилпиразоло[1,5-а]пиразин (4a)**. Выход 160 мг (82%), коричневый порошок, т. пл. 123–125 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.14 (1H, д, J = 1.6, H-3); 7.51–7.59 (3H, м, H Ph); 7.96–8.13 (3H, м, H Ph, H-6); 8.22 (1H, д, J = 1.6, H-2); 8.77 (1H, д, J = 4.5, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 100.3; 121.5; 128.6; 129.3; 129.4; 130.7; 133.8; 137.3; 142.9; 152.5. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 196 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 73.62; H 4.79; N 21.59. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 73.83; H 4.65; N 21.52.

**4-(4-Метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4b)**. Выход 140 мг (67%), коричневый порошок, т. пл. 123–124 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.14 (1H, д, J = 1.2, H-3); 7.37 (2H, д, J = 7.0, H Ar); 7.91–

8.03 (3H, м, H Ar, H-6); 8.21 (1H, д, J = 1.2, H-2); 8.73 (1H, д, J = 4.2, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.5; 100.4; 121.3; 128.5; 129.4; 129.9; 133.9; 134.7; 140.6; 142.8; 152.5. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 210 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 74.49; H 5.18; N 20.33. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 74.62; H 5.30; N 20.08.

**4-(4-Нитрофенил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4c)**. Выход 150 мг (62%), желтый порошок, т. пл. 154–156 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.22 (1H, д, J = 1.2, H-3); 8.08 (1H, д, J = 4.2, H-6); 8.27 (1H, д, J = 1.2, H-2); 8.32 (2H, д, J = 8.4, H Ar); 8.39 (2H, д, J = 8.4, H Ar); 8.82 (1H, д, J = 4.2, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 100.3; 122.5; 124.4; 129.5; 130.0; 133.8; 142.9; 143.4; 148.6; 150.1. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 241 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 60.22; H 3.51; N 23.13. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.00; H 3.36; N 23.32.

**4-(Пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4d)**. Выход 110 мг (56%), желтый порошок, т. пл. 117–118 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.28 (1H, д, J = 2.0, H-3); 8.02 (2H, д, J = 6.4, H пиридин); 8.09 (1H, д, J = 4.8, H-6); 8.29 (1H, д, J = 2.0, H-2); 8.80 (2H, д, J = 6.4, H пиридин); 8.89 (1H, д, J = 4.8, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 100.0; 122.6; 122.7; 129.4; 133.8; 143.2; 144.1; 150.1; 150.9. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 197 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 67.52; H 4.16; N 28.32. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.34; H 4.11; N 28.55.

**2-Метил-4-фенилпиразоло[1,5-а]пиразин (4e)**. Выход 160 мг (76%), коричневый порошок, т. пл. 167–169 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.95 (1H, с, H-3); 7.49–7.62 (3H, м, H Ph); 7.94 (1H, д, J = 4.4, H-6); 8.04 (2H, д, J = 6.8, H Ph); 8.64 (1H, д, J = 4.4, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.9; 99.3; 120.9; 128.2; 128.6; 129.3; 130.6; 134.7; 137.5; 151.3; 152.3. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 210 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 74.85; H 5.39; N 19.76. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 74.62; H 5.30; N 20.08.

**2-Метил-4-(4-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4f)**. Выход 160 мг (71%), коричневый порошок, т. пл. 164–165 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.45 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.91 (1H, с, H-3); 7.35 (2H, д, J = 6.8, H Ar); 7.82–7.97 (3H, м, H Ar, H-6); 8.59 (1H, д, J = 4.2, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.0; 21.4; 99.1; 120.7; 128.3; 128.6; 129.9; 134.6; 134.8; 140.4; 151.3; 152.2. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 224 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 75.11; H 5.74; N 19.15. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 75.31; H 5.87; N 18.82.

**2-Метил-4-(4-нитрофенил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4g)**. Выход 170 мг (65%), коричневый порошок, т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.01 (1H, с, H-3); 8.00 (1H, д, J = 4.5, H-6); 8.28 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 8.36 (2H, д, J = 8.5, H Ar); 8.73 (1H, д, J = 4.5, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.8; 99.2; 122.0; 124.2; 128.8; 129.7; 134.7; 143.2; 148.6; 148.9; 153.0. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 255 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 61.28; H 4.11; N 22.21. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61.41; H 3.96; N 22.04.

**2-Фенил-4-(фуран-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин (4h)**. Выход 200 мг (75%), коричневый порошок, т. пл. 99–100 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.24 (1H, с, H-3); 7.42 (1H, т, J = 7.0, H Ph); 7.51 (2H, т, J = 7.5, H Ph); 7.85 (1H, с, H фуран); 7.89–7.97 (2H, м, H фуран, H-6);

8.15 (2H, д,  $J = 7.2$ , Н Ph); 8.69 (1H, с, Н фуран); 8.89 (1H, д,  $J = 4.5$ , Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 96.7; 109.8; 120.8; 124.6; 126.8; 129.3; 129.4; 129.5; 132.4; 134.4; 144.7; 144.9; 145.6; 153.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 262  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 73.78; Н 4.37; N 15.91.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.55; Н 4.24; N 16.08.

**4-(Тиофен-3-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиразин (4i)**. Выход 220 мг (78%), коричневый порошок, т. пл. 112–113 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.38–7.55 (3H, м, Н Ph); 7.77 (1H, с, Н-3); 7.86–7.99 (3H, м, Н тиофен, Н-6); 8.15 (2H, д,  $J = 7.2$ , Н Ph); 8.65 (1H, с, Н тиофен); 8.76 (1H, д,  $J = 4.5$ , Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 97.0; 121.0; 126.8; 127.3; 127.9; 128.3; 128.7; 129.2; 129.4; 132.4; 134.8; 139.2; 147.4; 153.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 69.52; Н 4.13; N 15.32.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 69.29; Н 4.00; N 15.15.

**Метил-6-метил-4-(тиофен-3-ил)пиразоло[1,5-а]-пиразин-2-карбоксилат (4j)**. Выход 150 мг (55%), коричневый порошок, т. пл. 158–160 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1718 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.48 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.91 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.67–7.75 (2H, м, Н-3, Н тиофен); 8.84 (1H, д,  $J = 4.4$ , Н тиофен); 8.56 (1H, с, Н тиофен); 8.63 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.9; 52.7; 102.5; 118.0; 120.6; 127.5; 128.9; 132.5; 138.5; 140.1; 144.3; 147.5; 162.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 56.91; Н 3.92; N 15.19.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.13; Н 4.06; N 15.37.

**Метил-6-метил-4-[4-(трифторметил)тиофен-3-ил]-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат (4k)**. Выход 150 мг (47%), коричневый порошок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1716 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 7.36 (1H, с, Н-3); 8.45 (1H, с, Н тиофен); 8.48 (1H, с, Н тиофен); 8.74 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.6; 52.5; 102.4; 118.5; 124.6 ( $\kappa$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 270.2$ ); 129.3 ( $\kappa$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 35.2$ ); 129.7; 132.6; 133.9; 134.7; 140.1; 144.3; 147.5; 162.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 49.09; Н 2.82; N 12.12.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.27; Н 2.95; N 12.31.

#### Список литературы

- Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 9633. (c) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11. (d) McConnell, A. J.; Beer, P. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5052. (e) Li, H.; Seechurn, C. C. J.; Colacot, T. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147. (f) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. (g) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270. (h) Maluenda, I.; Navarro, O. *Molecules*. **2015**, *20*, 7528. (i) Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 820. (j) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 381.
- (a) Ronga, L.; Del Favero, M.; Cohen, A.; Soum, C.; Le Pape, P.; Savrimoutou, S.; Pinaud, N.; Mullié, C.; Daulouede, S.; Vincendeau, P.; Farvacques, N.; Agnamey, P.; Pagniez, F.; Hutter, S.; Azas, N.; Sonnet, P.; Guillon, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 378. (b) Tan, J.; Chen, Y.; Li, H.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8871. (c) Petrera, M.; Wein, T.; Allmendinger, L.; Sindelar, M.; Pabel, J.; Höfner, G.

- Wanner, K. T. *Chem. Med. Chem.* **2016**, *11*, 519. (d) Zhang, Y.; Banwell, M. G.; Carr, P. D.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 704. (e) Driowya, M.; Saber, A.; Marzag, H.; Demange, L.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Molecules* **2016**, *21*, 1032. (f) Hamdy, A. M.; Khaddour, Z.; Al-Masoudi, N. A.; Rahman, Q.; Hering-Junghans, C.; Villinger, A.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5115. (g) Sarkar, U.; Hillebrand, R.; Johnson, K. M.; Cummings, A. H.; Phung, N. L.; Rajapakse, A.; Zhou, H.; Willis, J. R.; Barnes, C. L.; Gates, K. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 155. (h) Jafari, B.; Ospanov, M.; Ejaz, S. A.; Yelibayeva, N.; Khan, S. U.; Amjad, S. T.; Safarov, S.; Abilov, Z. A.; Turmukhanova, M. Zh.; Kalugin, S. N.; Ehlers, P.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Iqbal, J.; Langer, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 116. (i) Pedron, J.; Boudot, C.; Bourgeade-Delmas, S.; Sournia-Saquet, A.; Paloque, L.; Rastegari, M.; Abdoulaye, M.; El-Kashef, H.; Bonduelle, C.; Pratiel, G.; Wyllye, S.; Fairlamb, A. H.; Courtioux, B.; Verhaeghe, P.; Valentin, A. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 2217. (j) Pomarański, P.; Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Budzianowski, A.; Czarnocki, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2384.
- Brough, S.; Evans, R.; Luker, T. J.; Raubo, P. WO Patent 2009001132.
- Botton, G.; Valeur, E.; Charon, C.; Kergoat, M.; Elbawab, S. WO Patent 2009132739.
- Burkamp, F.; Hansen, P.; Hossain, N.; Lisius, A.; Lönn, H.; Lundkvist, M. WO Patent 2009058076.
- Botton, G.; Valeur, E.; Kergoat, M.; Charon, C.; Elbawab, S. WO Patent 2009109258.
- Botton, G.; Valeur, E.; Kergoat, M.; Charon, C.; Elbawab, S. WO Patent 2009109341.
- Liu, K. K.-C.; Bagrodia, S.; Bailey, S.; Cheng, H.; Chen, H.; Gao, L.; Greasley, S.; Hoffman, J. E.; Hu, Q.; Johnson, T. O.; Knighton, D.; Liu, Z.; Marx, M. A.; Nambu, M. D.; Ninkovic, S.; Pascual, B.; Rafidi, K.; Rodgers, C. M.-L.; Smith, G. L.; Sun, S.; Wang, H.; Yang, A.; Yuan, J.; Zou, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6096.
- Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 9885.
- Tasker, A.; Pettus, L. H.; Wurcz, R. WO Patent 2009117156.
- Allen, S.; Boys, M. L.; Chicarelli, M. J.; Fell, J. B.; Fischer, J. P.; Gaudino, J.; Hicken, E. J.; Hinklin, R. J.; Kraser, C. F.; Laird, E.; Robinson, J. E.; Tang, T. P.; Burgess, L. E.; Rieger, R. A.; Pheneger, J.; Satoh, Y.; Leftheris, K.; Raheja, R. K.; Bennett, B. L. Patent WO 2016090285.
- Zorina, A. D.; Nikiforova, N. S.; Zarubaev, V. V.; Marchenko, S. A.; Selivanov, S. I.; Starova, G. L.; Mehtiev, A. R.; Rodionov, E. I.; Rodionova, A. A.; Trifonov, R. E. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 500.
- Qi, H.; Choi, S.; Dakka, A.; Karp, G. M.; Narasimhan, J.; Naryshkin, N.; Turpoff, A. A.; Weetall, M. L.; Welch, E.; Woll, M. G.; Yang, T.; Zhang, N.; Zhang, X.; Zhao, X.; Green, L.; Pinard, E.; Ratni, H. WO Patent 2013119916.
- Hrynyshyn, Ye. V.; Tszorik, N. M.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1242. [Химия гетероцикл. соединений 2017, 53, 1242.]
- Woll, M. G.; Qi, H.; Turpoff, A.; Zhang, N.; Zhang, X.; Chen, G.; Li, C.; Huang, S.; Yang, T.; Moon, Y.-C.; Lee, C.-S.; Choi, S.; Almstead, N. G.; Naryshkin, N. A.; Dakka, A.; Narasimhan, J.; Gabbeta, V.; Welch, E.; Zhao, X.; Risher, N.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Karp, G. M. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6070.
- (a) Liverton, N.; Kuduk, S. D.; Beshore, D. C.; Meng, N.; Luo, Y. WO Patent 2016106106. (b) Liverton, N.; Kuduk, S. D.; Beshore, D. C.; Meng, N.; Luo, Y. WO Patent 2016101119. (c) Pasternak, A.; Pio, B.; Chobanian, H. R.; Shi, Z.-C.; Dong, S.; Guo, Y.; Walsh, S. P.; Guo, Z.; Ferguson, R. D.; Cato, B. WO Patent 2016060941.