

## 5(4)-Аминопиразолы – эффективные реагенты в синтезе пиразолоаннелированных пиридинов

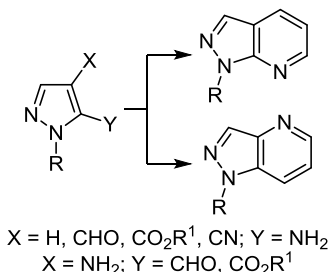
Георгий Г. Яковенко<sup>1</sup>, Леся Н. Салиева<sup>2\*</sup>, Михаил В. Вовк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НПО "Енамин",  
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: chemgeorge@i.ua

<sup>2</sup> Вольнский национальный университет им. Леси Украинки,  
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: salieva.lesia@ynu.edu.ua

<sup>3</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Поступило 10.02.2022  
Принято после доработки 25.03.2022



В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по использованию 5(4)-аминопиразолов в синтезе пиразоло[3,4-*b*]- и пиразоло[4,3-*b*]пиридинов. Классификация синтетических методов выполнена по степени исследованности пиразолопиридинового фрагмента: от более к менее изученному. Библиография обзора включает 91 источник за последние два десятилетия.

**Ключевые слова:** 5(4)-аминопиразолы, метиленактивные соединения, пиразоло[3,4-*b*]пиридины, пиразоло[4,3-*b*]пиридины, конденсация, реакция Фридлендера, циклизация.

Пиразолы, содержащие в положении 5 или 4 аминогруппы, принадлежат к привлекательным молекулярным платформам для конструирования конденсированных гетероциклических систем. При этом наиболее распространенной сферой использования 5-аминопиразолов является синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, а сферой использования 4-аминопиразолов – синтез изомерных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.

Особый интерес к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам обусловлен открытием в их ряду медицинского препарата риоцигуата (Адемпаза) (I), который является стимулятором растворимой гуанилатциклазы и используется для лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии.<sup>1</sup> Кроме этого, среди производных пиразоло[3,4-*b*]пиридина найдены ингибиторы индуцированного белком SCL2 хемотаксиса моноцитов и макрофагов человека (соединение II),<sup>2</sup> митогенактивированных протеинкиназ p38 (соединение III)<sup>3</sup> и JNK1 (соединение IV),<sup>4</sup> ацетилхолинэстеразы угря *Electrophorus electricus* и сывороточной бутирилхолинэстеразы (соединение

V),<sup>5</sup> а также ацетилхолинэстераз (соединения VI и VII).<sup>6</sup> 6-(Тиофен-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиримидин VIII оказался активным против непوليوмиелитного энтеровируса EV-A71 в клетках карциномы легких Льюиса (рис. 1).<sup>7</sup>

Анализ литературных источников засвидетельствовал, что в ранее опубликованных обзорных статьях<sup>8–12</sup> главным образом обобщены результаты по методам получения пиразоло[3,4-*b*]пиридинов на основе 4-незамещенных 5-аминопиразолов. В то же время использование 4(5)-функционализированных 5(4)-аминопиразолов для дизайна пиразоло[3,4-*b*]- и пиразоло[4,3-*b*]пиридиновых систем представлено в обзорных работах<sup>8,10,11</sup> фрагментарно, лишь примерами нескольких реакций. Выраженная биологическая активность пиразоло[3,4-*b*]пиридинов как ингибиторов киназ нашла отражение в обзоре патентов, опубликованном в 2013 г.<sup>13</sup> В 2020 г. в микрообзоре<sup>14</sup> были обобщены литературные данные, касающиеся применения метода микроволновой активации в синтезе производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. К сожалению, эти публика-

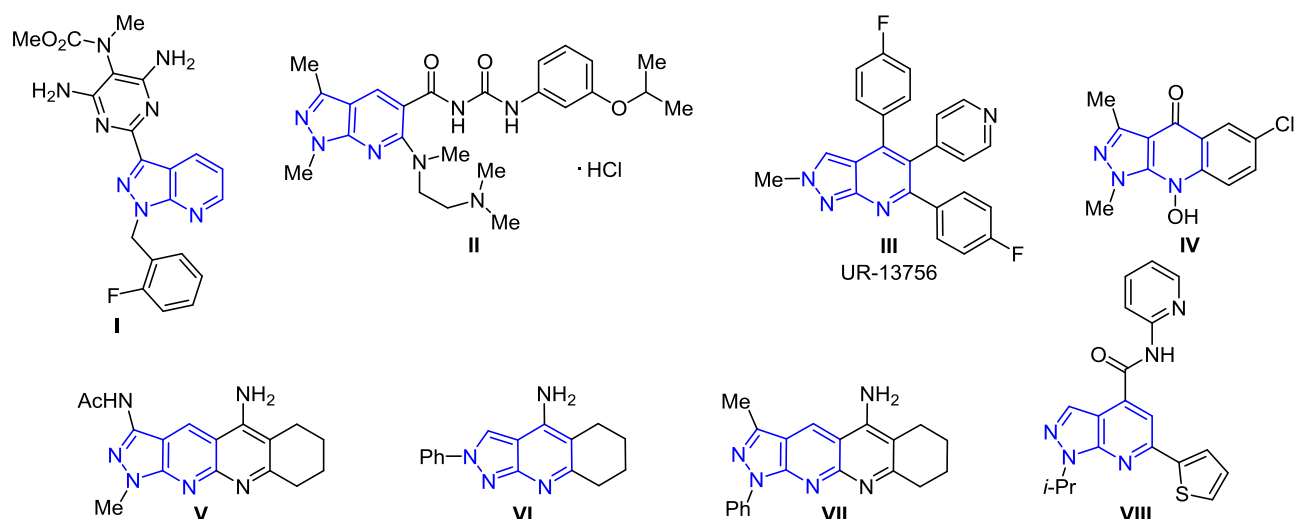


Рисунок 1. Структуры препарата риоцигуата (Адемпа) (I) и биологически активных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов II–VIII.

ции не дают полного представления о современных достижениях в химии пиразолоаннелированных пиридинов.

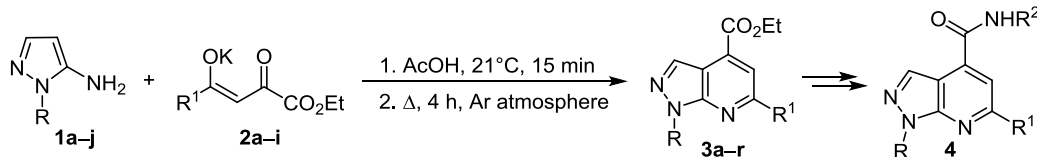
В силу изложенного выше представлялось целесообразным проанализировать и систематизировать литературные сведения о синтетических подходах к конструированию пиразоло[3,4-*b*]- и пиразоло[4,3-*b*]пиридинов исходя из разнообразных типов 5(4)-аминопиразолов.

## 1. СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИНОВ

### 1.1. Синтез на основе 4-незамещенных 5-аминопиразолов

4-Незамещенные 5-аминопиразолы, которые являются гетероциклическими аналогами енаминов, оказались удобными и доступными строительными блоками в синтезе пиридоаннелированных производных. Так, в качестве метода формирования пиразоло[3,4-*b*]пиридиновой системы использовалась циклоконденсация пиразол-5-аминов **1a–j** с 4-арил-2,4-дикетозфиратами **2a–i**, которая и привела к образованию эфиров 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновых кислот **3a–r** (выходы не указаны). Последние были трансформированы в амиды **4**, протестированные против репликации энтеровирусов: полиовируса-1, EV-A71 и CV-B3 (схема 1).<sup>7</sup>

Схема 1



**1 a** R = H, **b** R = *i*-Pr, **c** R = *t*-Bu, **d** R = cyclobutyl, **e** R = cyclopentyl, **f** R = cyclohexyl,

**g** R = cycloheptyl, **h** R = 4-MeOBn, **i** R = Ph, **j** R = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>

**2 a** R<sup>1</sup> = furan-2-yl, **b** R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl, **c** R<sup>1</sup> = thiophen-3-yl, **d** R<sup>1</sup> = thiazol-2-yl, **e** R<sup>1</sup> = thiazol-5-yl, **f** R<sup>1</sup> = oxazol-5-yl,

**g** R<sup>1</sup> = pyridin-2-yl, **h** R<sup>1</sup> = pyridin-3-yl, **i** R<sup>1</sup> = pyridin-4-yl

**3 a** R = H, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **b** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **c** R = *t*-Bu, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **d** R = cyclobutyl, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl;

**e** R = cyclopentyl, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **f** R = cyclohexyl, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **g** R = cycloheptyl, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl;

**h** R = 4-MeOBn, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **i** R = Ph, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **j** R = CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl; **k** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = thiophen-3-yl;

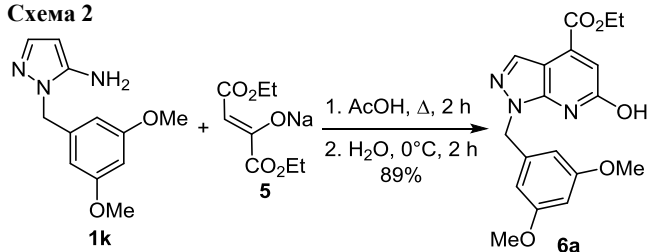
**l** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = furan-2-yl; **m** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = thiazol-2-yl; **n** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = thiazol-5-yl; **o** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = oxazol-5-yl;

**p** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = pyridin-2-yl; **q** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = pyridin-3-yl; **r** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = pyridin-4-yl

R<sup>2</sup> = 2-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,3-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,6-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-F<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Для получения 6-гидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилата **6a** удобной оказалась циклоконденсация 5-аминопиразола **1k** с натриевой солью диэтил-2-гидроксифумарата (**5**) в кипящей AcOH (схема 2).<sup>15</sup>

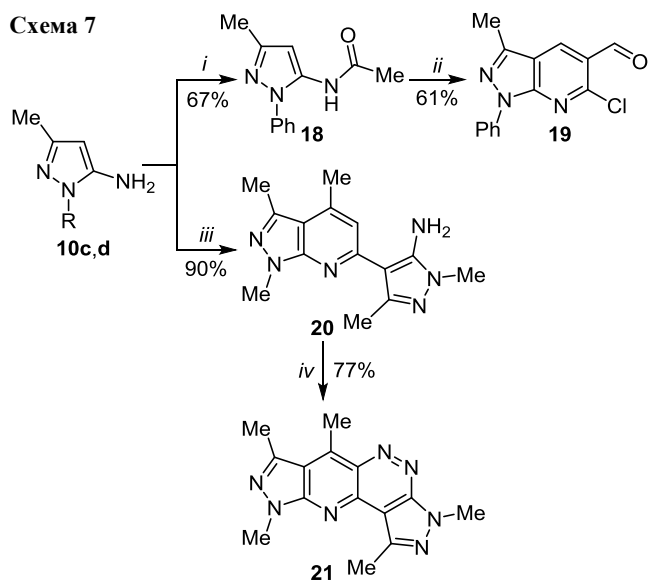
Схема 2



В свою очередь, синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилатов **8a–c** осуществляли взаимодействием 5-аминопиразолов **1h,l,m** с диэтилэтоксиметилиденмалонатом (**7**). Образующиеся в этом процессе промежуточные 4-гидропиразолопиридины **A** действием POCl<sub>3</sub> превращали в 4-хлорпроизводные **8a–c**, модификацией которых получали аминопроизводные **9**, оказывающие умеренное действие в качестве антагонистов СС-хемокиновых рецепторов,<sup>16</sup> также являющиеся сильнодействующими и селективными ингибиторами



Схема 7



10 c R = Ph, d R = Me

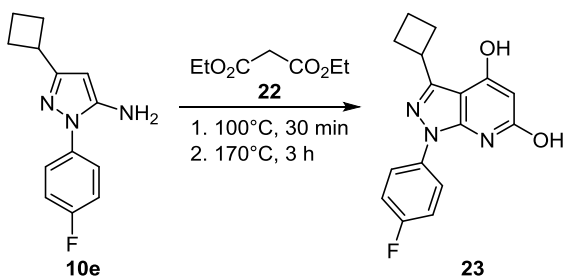
i (from 10c): Ac<sub>2</sub>O, AcOH. ii: 1. POCl<sub>3</sub>, DMF, 0–5°C, 1 h

2. 80°C, 2 h; iii (from 10d): Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Δ, 22 h

iv: 1. NaNO<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O, 0–5°C, 1 h. 2. rt, 2 h

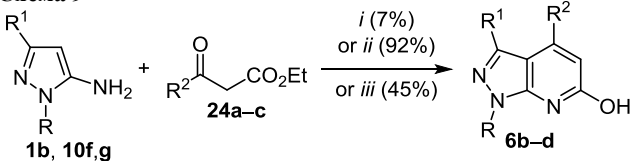
1*H*-Пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4,6-диол **23** был синтезирован высокотемпературным взаимодействием 1-(4-фторфенил)-3-циклобутил-1*H*-пиразол-5-амина (**10e**) с диэтилмалонатом (**22**) (схема 8).<sup>23</sup>

Схема 8



Для получения 6-гидроксипиразоло[3,4-*b*]пиридинов **6b–d**, содержащих в положении 4 алкильную, трифторметильную или сложноэфирную группу, удобной оказалась циклоконденсация 5-аминопиразолов **1b**, **10f,g** с этил-4-метил-3-оксопентаноатом (**24a**),<sup>24</sup> этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом (**24b**)<sup>25</sup> или диэтил-2-оксосукцинатом **24c**<sup>26,27</sup> (схема 9).

Схема 9



**1 b** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = H; **10 f** R = All, R<sup>1</sup> = Me; **g** R = H, R<sup>1</sup> = Ph

**24 a** R<sup>2</sup> = *i*-Pr, **b** R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>, **c** R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et

**6 b** R = All, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *i*-Pr; **c** R = H, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>;

**d** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et

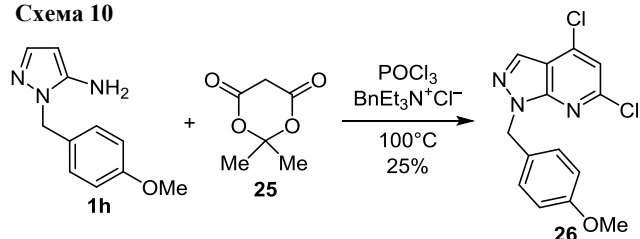
i (for **6b**): 1. MeCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Δ, 20 h. 2. EtOAc, Δ, 1 h

ii (for **6c**): AcOH–H<sub>2</sub>O, 1:1, 90°C, 18 h

iii (for **6d**): 1. PhMe, Δ, 16 h. 2. AcOH, Δ, 4 h

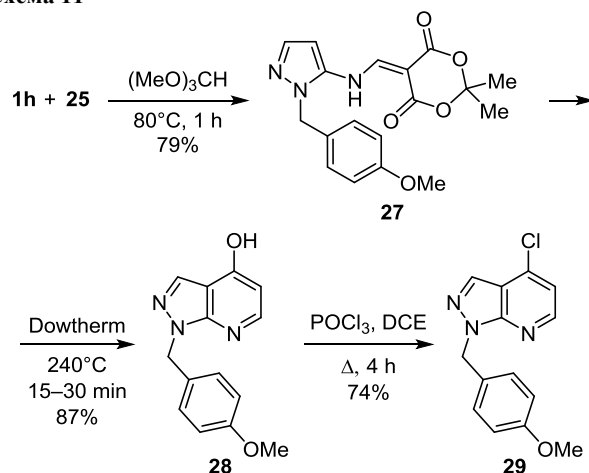
Разработан одностадийный способ получения 4,6-дихлорпиразоло[3,4-*b*]пиридина **26** взаимодействием аминопиразола **1h** с кислотой Мельдрума (**25**) в присутствии POCl<sub>3</sub> и хлорида бензилтриэтиламония (схема 10).<sup>28</sup>

Схема 10



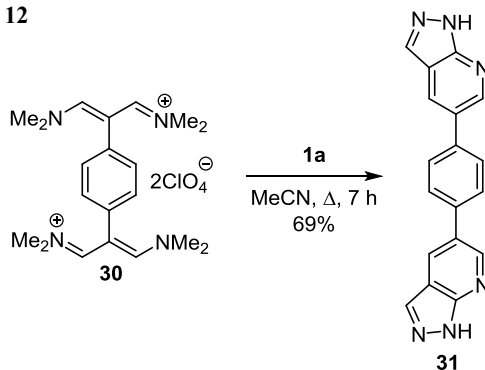
Для синтеза 4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридина **29** также была использована конденсация 5-аминопиразола **1h** с кислотой Мельдрума (**25**). Следствием нагревания реагентов в среде ортоэфира является образование енаминопроизводного **27**, высокотемпературная циклизация которого приводит к 4-гидроксипиразоло[3,4-*b*]пиридину **28**, превращенному действием POCl<sub>3</sub> в дихлорэтане (DCE) в монохлорпиразолопиридин **29** (схема 11).<sup>29</sup>

Схема 11



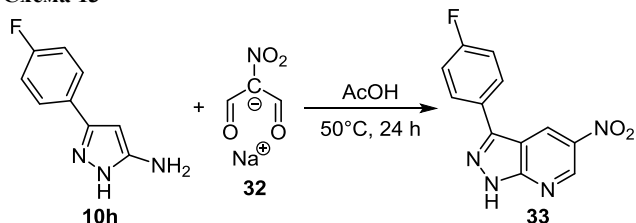
Интересный и удобный способ получения 5,5'-бензол-1,4-диилбис-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (**31**) был разработан на основе реакции 5-аминопиразола (**1a**) с бисвинамидиниевой солью **30** (схема 12).<sup>30</sup>

Схема 12



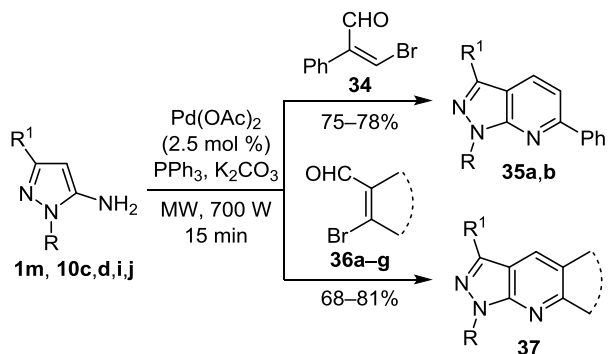
Простой метод синтеза 5-нитропиразоло[3,4-*b*]-пиридинов **33** основан на циклизации аминопиразола **10h** с натриевой солью нитромаленового альдегида (**32**) (схема 13).<sup>31</sup>

Схема 13

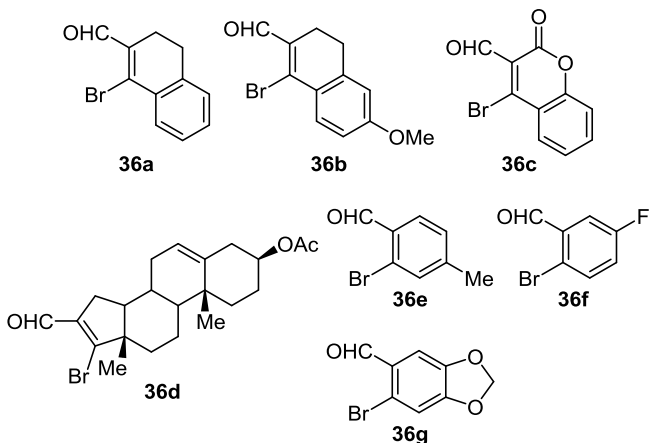


Описан эффективный катализируемый палладием метод синтеза пиразолоаннелированных пиридинов и хинолинов с применением микроволнового облучения. Так, при взаимодействии 5-аминопиразолов **1m**, **10c** с 3-бром-2-фенилакриальдегидом (**34**) были получены 1,3,6-тризамещенные пиразоло[3,4-*b*]пиридины **35a,b**. Использование в данной реакции различных циклических β-бромвиниловых альдегидов **36a–c**, стероидного β-бромвинилового альдегида **36d** или производных 2-бромбензальдегида **36f,g** позволило синтезировать карбоаннелированные пиразоло[3,4-*b*]пиридины и пиразоло[3,4-*b*]хинолины **37** соответственно (схема 14).<sup>32</sup>

Схема 14

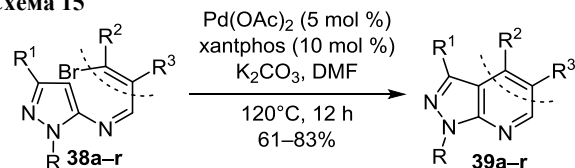


**1 m** R = Et, R<sup>1</sup> = H  
**10 c** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; **d** R = R<sup>1</sup> = Me; **i** R = Me, R<sup>1</sup> = *t*-Bu;  
**j** R = R<sup>1</sup> = Ph  
**35 a** R = Et, R<sup>1</sup> = H, **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me  
**37** R = Me, Et, *t*-Bu, Ph, R<sup>1</sup> = H, Me, Ph

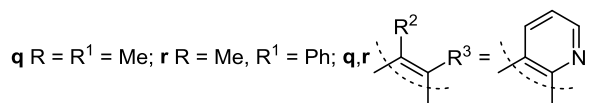
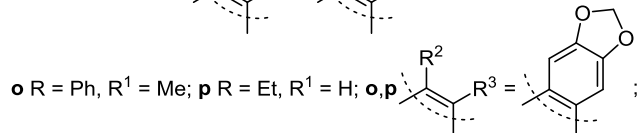
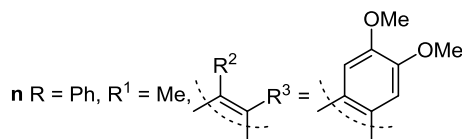
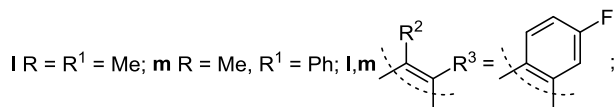
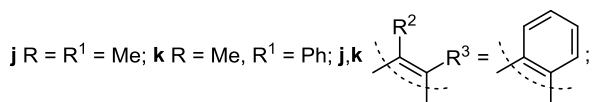
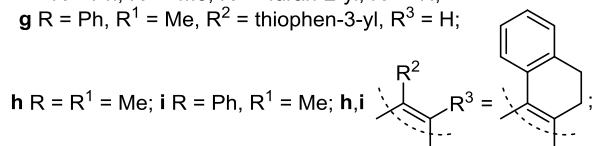


Для протекания региоселективной внутримолекулярной реакции Хека иминопроводных **38a–r** и получения 1,3,4-тризамещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **39a–g**, 3*H*-пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **39h–p** и 3*H*-пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридинов **39q,r** (схема 15)<sup>33</sup> использовали ацетат палладия в присутствии ксантофоса в качестве лиганда в термических условиях.

Схема 15



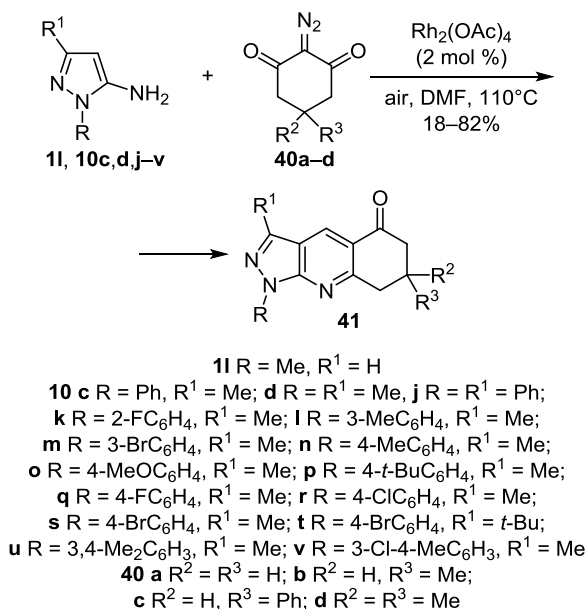
**a** R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = H;  
**b** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = H;  
**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = H;  
**d** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = H;  
**e** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = naphthalen-2-yl, R<sup>3</sup> = H;  
**f** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = furan-2-yl, R<sup>3</sup> = H;  
**g** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = thiophen-3-yl, R<sup>3</sup> = H;



Описан новый метод синтеза карбоаннелированных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **41** посредством катализируемой солями родия циклизации пиразол-5-аминов **11**, **10c,d,j–v** с 2-диазо-1,3-циклогексанонами **40a–d**. В мягких условиях была реализована формальная реакция [3+2+1]-циклизации с использованием метильной группы ДМФА в качестве моноуглеродного источника при образовании пиридинового цикла. Конечным окислителем в этом превращении выступил кислород воздуха (схема 16).<sup>34</sup>

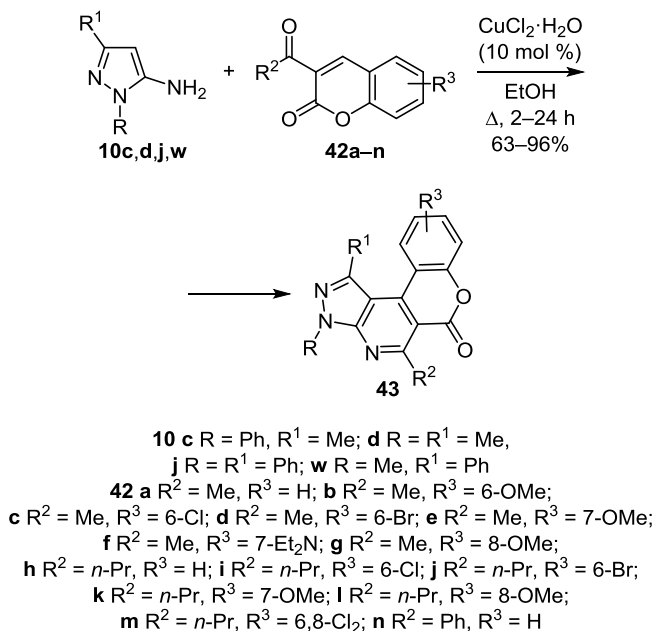
Катализируемая медью конденсация 5-аминопиразолов **10c,d,j,w** с 2*H*-хромен-2-онами **42a–n** оказалась эффективной для получения хромено[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(3*H*)-онов **43**, которые харак-

Схема 16



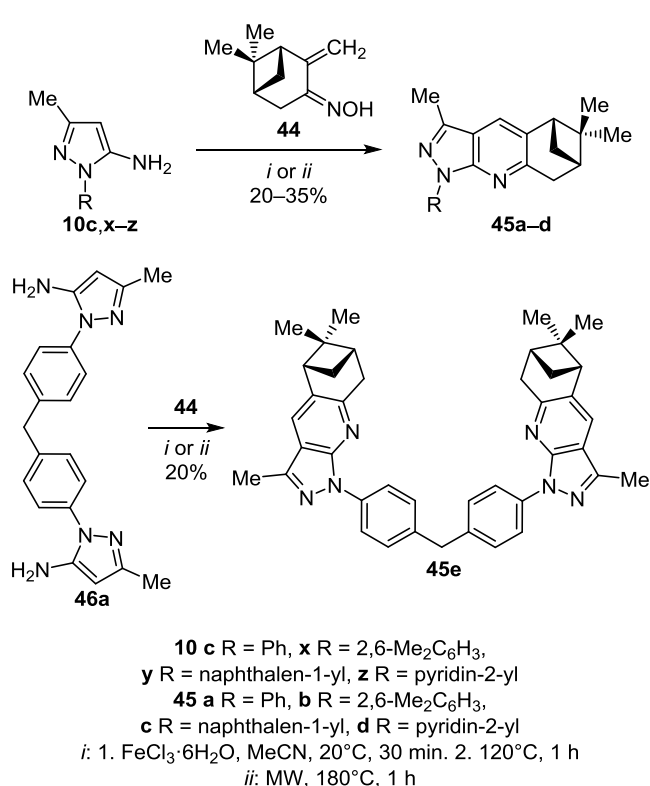
теризуются высокими квантовыми выходами флуоресценции и могут найти применение в качестве зондов люминесценции или флуоресценции (схема 17).<sup>35</sup>

Схема 17



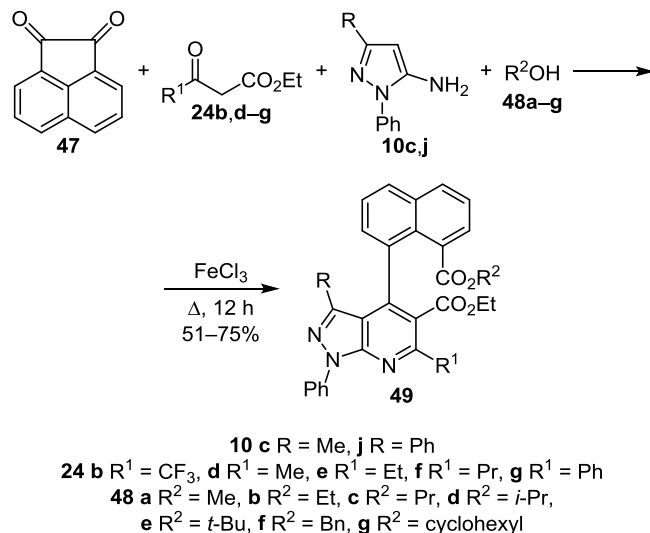
Синтез новых гетероциклических хиральных 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинов, аннелированных с нопиновым остовом, был осуществлен катализируемой  $\text{FeCl}_3$  реакцией оксима пинокарвона (44) с 1-арил-1H-пиразол-5-аминами 10c,x–z, 46a при 120°C. В результате были получены 3-метил-1-арил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридины 45a–e с выходами 20–35%. При этом следует отметить, что попытка применения микроволнового облучения не привела к увеличению выходов целевых соединений (схема 18).<sup>36</sup>

Схема 18



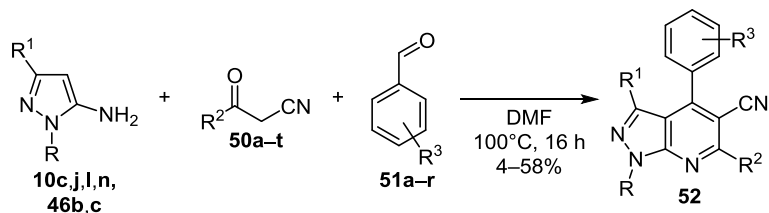
Разработан эффективный катализируемый  $\text{FeCl}_3$  вариант четырехкомпонентной конденсации аценафтохинона (47), β-кетэфиров 24b,d–g, 5-аминопиразолов 10c,j и алифатических спиртов 48a–g, следствием которого стал синтез 8-нафтилзамещенных пиразоло[3,4-b]пиридинов 49. Найденная реакция является интересным примером превращения аценафтохинона в фрагмент сложного эфира нафтойной кислоты посредством разрыва связи C–C (схема 19).<sup>37</sup>

Схема 19



Однореакторная трехкомпонентная конденсация аминопиразолов 10c,j,l,n, 46b,c, 3-оксопропано-

Схема 20

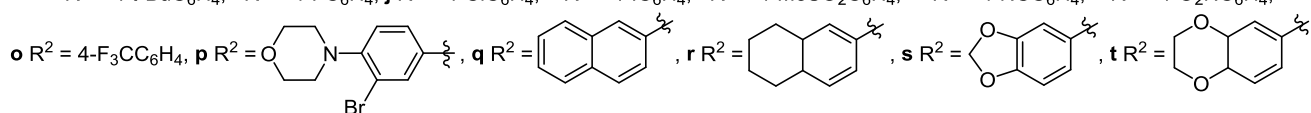


10 c R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; j R = R<sup>1</sup> = Ph; l R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me; n R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me

46 b R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me; c R = Ph, R<sup>1</sup> = cyclopropyl

50 a R<sup>2</sup> = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, b R<sup>2</sup> = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c R<sup>2</sup> = 3-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, e R<sup>2</sup> = 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, f R<sup>2</sup> = 4-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, g R<sup>2</sup> = 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

h R<sup>2</sup> = 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, i R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, j R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, k R<sup>2</sup> = 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, l R<sup>2</sup> = 4-MeSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m R<sup>2</sup> = 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n R<sup>2</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,



51 a R<sup>3</sup> = 2-H, b R<sup>3</sup> = 2-Me, c R<sup>3</sup> = 2-MeO, d R<sup>3</sup> = 2-ethynyl, e R<sup>3</sup> = 2-OH, f R<sup>3</sup> = 2-F, g R<sup>3</sup> = 2-Cl, h R<sup>3</sup> = 2-Br, i R<sup>3</sup> = 2-I, j R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>H, k R<sup>3</sup> = 2-CO<sub>2</sub>Me, l R<sup>3</sup> = 2-MeSO<sub>2</sub>, m R<sup>3</sup> = 2-CF<sub>3</sub>, n R<sup>3</sup> = 2-OCF<sub>3</sub>, o R<sup>3</sup> = 2-NO<sub>2</sub>, p R<sup>3</sup> = 2-CN, q R<sup>3</sup> = 2-OH, r R<sup>3</sup> = 2-OH

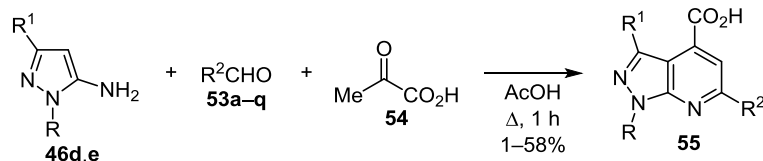
нитрилов **50a–t** и ароматических альдегидов **51a–r** оказалась весьма удобной для построения комбинаторных библиотек пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **52** (схема 20).<sup>38</sup>

Для получения производных пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты **55** использовали трехкомпонентную конденсацию аминопиразолов **46d,e**, ароматических и гетероароматических альдегидов **53a–q**

и пировиноградной кислоты (**54**) в кипящей AcOH (схема 21).<sup>39</sup>

В свою очередь, метилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты **57a,b** и этилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоксилаты **60** получали взаимодействием аминопиразолов **46e–j**, альдегидов **53e,h,r–z**, **58a–x** и соответствующих эфиров пировиноградной кислоты **56**, **59** в условиях микроволнового облучения (схема 22).<sup>39</sup>

Схема 21



46 d R = H, R<sup>1</sup> = *i*-Pr; e R = H, R<sup>1</sup> = 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

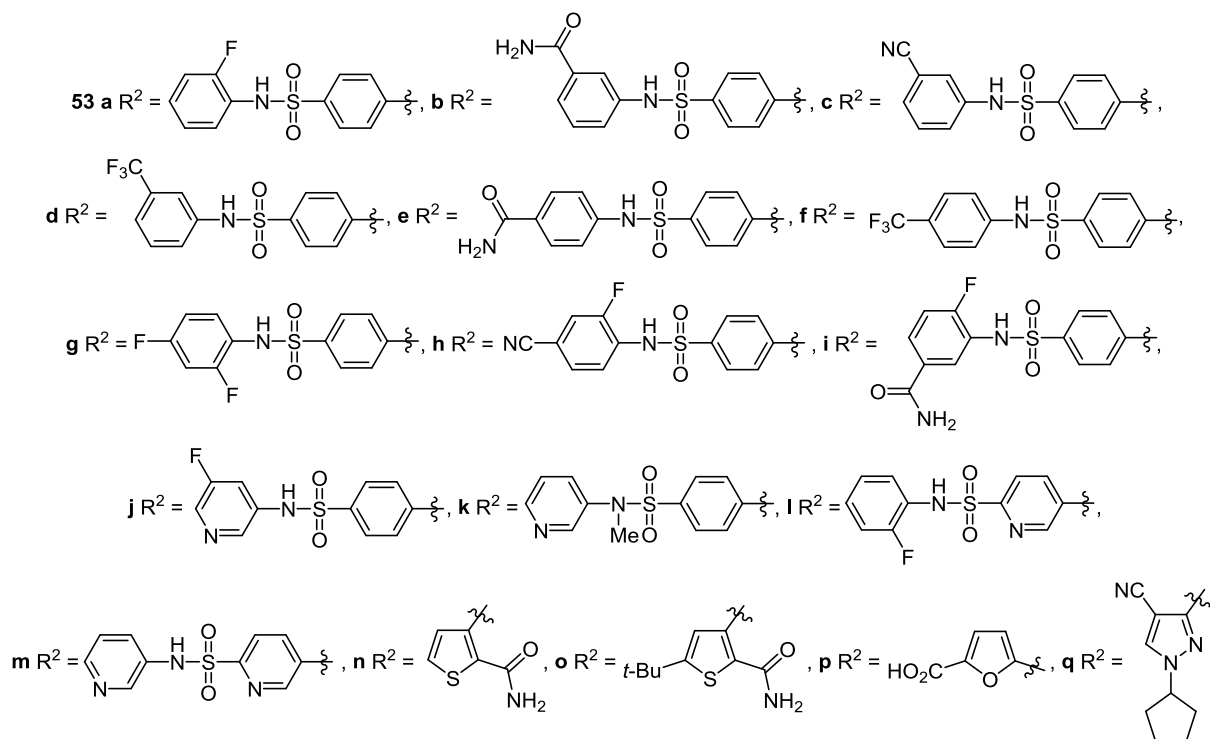
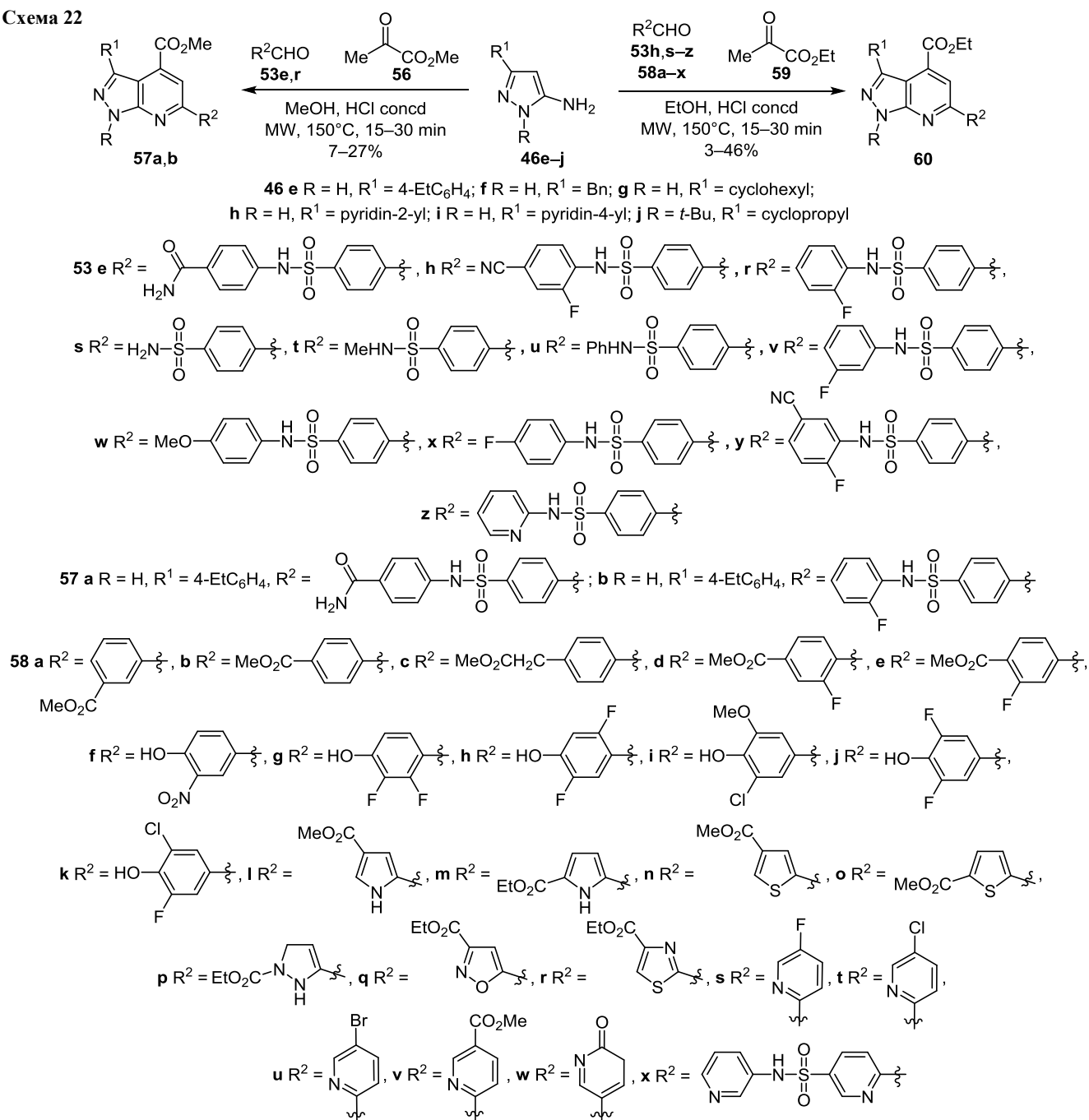


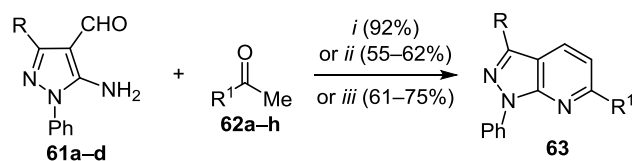
Схема 22



## 1.2. Циклоконденсации 5-аминопиразол-4-карбальдегидов

Для создания комбинаторных библиотек на основе пиразоло[3,4-*b*]пиридинового скэффолда наиболее часто используют циклоконденсацию по Фридлиндеру 4-формилфункционализированных 5-аминопиразолов с различными метиленактивными соединениями. Так, взаимодействием 5-аминопиразол-4-карбальдегидов **61a–d** с ацетоном (**62a**) или ацетофеноном (**62b**) и его производными **62c–h** в кипящем EtOH<sup>21</sup> в условиях основного катализа пиперидином<sup>40,41</sup> или KOH<sup>42</sup> получена серия 1,3,6-тризамещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **63** (схема 23).

Схема 23

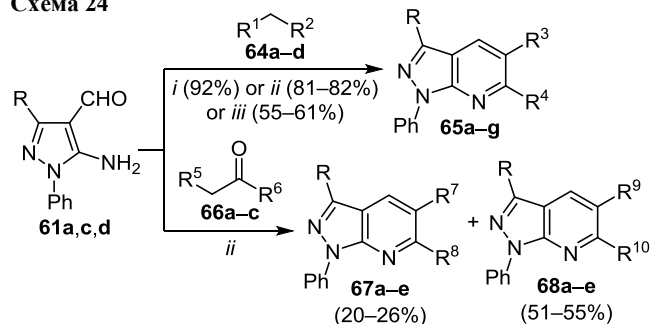


**61 a** R = Me, **b** R = CO<sub>2</sub>Et, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**62 a** R<sup>1</sup> = Me, **b** R<sup>1</sup> = Ph, **c** R<sup>1</sup> = 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**g** R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** R<sup>1</sup> = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
*i*: EtOH, Δ, 2 h; *ii*: piperidine, EtOH, Δ, 3–4 h  
*iii*: KOH, EtOH, Δ, 1 h



Реакцией аминоальдегидов **61a,c,d** с такими метилен-активными соединениями, как пропиофенон (**64a**),<sup>43</sup> этилацетоацетат (**64b**)<sup>44</sup> или β-кетоефиры **64c,d**,<sup>42</sup> были синтезированы 1,3,5,6-тетразамещенные пиразоло[3,4-*b*]-пиридины **65a–g**. Однако взаимодействие 5-аминопиразол-4-карбальдегидов **61c,d** с несимметричными диалкилкетонами **66a–c** привело к образованию смеси продуктов **67** и **68 a–e** в соотношении 1:2 (схема 24).<sup>42,43</sup>

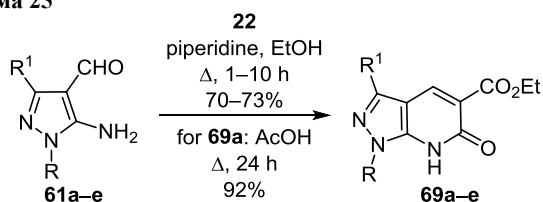
Схема 24



- 61 a** R = Me, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**64 a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = COPh; **b** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = COMe;  
**c** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = COMe; **d** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = COPh  
**65 a** R = Me, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup> = Me;  
**b** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Ph;  
**c** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = Ph;  
**d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup> = Me;  
**e** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup> = Ph;  
**f** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup> = Me,  
**g** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>4</sup> = Ph  
**66 a** R<sup>5</sup> = Me, R<sup>6</sup> = Me, **b** R<sup>5</sup> = Bn, R<sup>6</sup> = Me;  
**c** R<sup>5</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>6</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me  
**67 a** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = Et;  
**b** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>2</sub>Bn;  
**c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>8</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me;  
**d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = Et;  
**e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = H, R<sup>8</sup> = CH<sub>2</sub>Bn;  
**f** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>7</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>8</sup> = Me  
**68 a** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = R<sup>10</sup> = Me;  
**b** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = Bn, R<sup>10</sup> = Me;  
**c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>10</sup> = Me;  
**d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = R<sup>10</sup> = Me;  
**e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = Bn, R<sup>10</sup> = Me;  
**f** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>9</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>10</sup> = Me  
*i*: AcOH, Δ, 24 h; *ii*: KOH, EtOH, Δ, 1 h  
*iii*: piperidine, EtOH, Δ, 4 h

Для получения 6-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилатов **69a–e** удобной оказалась конденсация аминоальдегидов **61a–e** с диэтилмалонатом (**22**) в кипящем EtOH с каталитическим количеством пиперидина<sup>40,42,45</sup> или в кипящей ледяной AcOH (схема 25).<sup>44</sup>

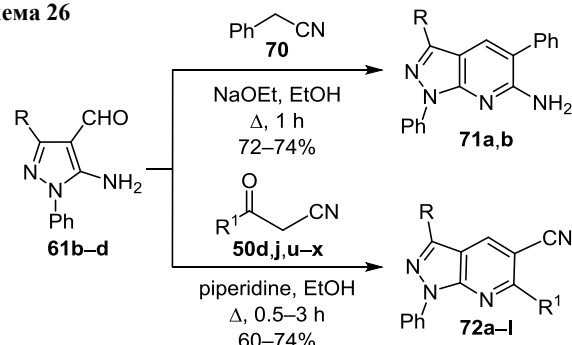
Схема 25



- 61, 69 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et,  
**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R = 4-MeOBn, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>

Конденсация 5-аминопиразол-4-карбальдегидов **61c,d** с фенилацетонитрилом **70** приводит к 5-фенилпиразоло-[3,4-*b*]пиридин-6-аминам **71a,b** соответственно,<sup>43</sup> однако при использовании ароилацетонитрилов **50d,j,u–x** в реакции с 5-аминопиразол-4-карбальдегидами **61b–d** образуются 6-замещенные 5-цианопиразолопиридины **72a–l** (схема 26).<sup>40</sup>

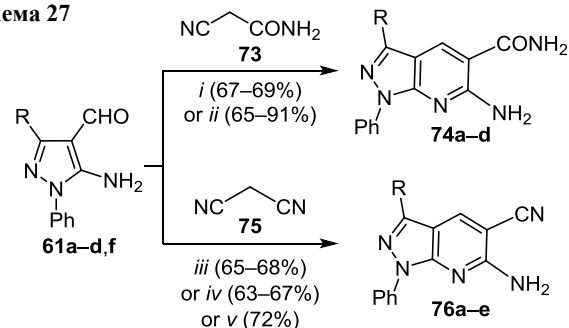
Схема 26



- 61 b** R = CO<sub>2</sub>Et, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**71 a** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**50 d** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **u** R<sup>1</sup> = Ph, **v** R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**w** R<sup>1</sup> = 2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **x** R<sup>1</sup> = 3,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
**72 a** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = 2,4-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **d** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = 3,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**e** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **f** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**g** R = R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**i** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **j** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**k** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l** R = R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Конденсация по Фридлиндеру также была применена для создания библиотеки пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, содержащих перспективные для дальнейших превращений функциональные группы. В частности, взаимодействием пиразолов **61a–d,f** с цианацетамидом (**73**) получены амиды **74a–d**,<sup>43,46</sup> а с малонитрилом (**75**) – 6-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы **76a–e** (схема 27).<sup>40,41,43,46</sup>

Схема 27

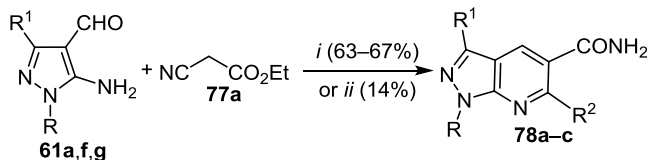


- 61 a** R = Me, **b** R = CO<sub>2</sub>Et, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = Ph  
**74 a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**76 a** R = Me, **b** R = CO<sub>2</sub>Et, **c** R = Ph,  
**d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
*i*: piperidine, EtOH, Δ, 1 h; *ii*: NaOMe, MeOH, Δ, 48 h  
*iii*: piperidine, EtOH, Δ, 1–3 h; *iv*: NaOMe, MeOH, Δ, 8 h  
*v*: TEA, MeOH, Δ, 3 h

Подобным образом при использовании этилциан-ацетата (**77a**) были синтезированы 6-гидроксипиразоло-

[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **78a,b** (схема 28).<sup>46</sup> Описан также способ получения 6-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамиды **78c** конденсацией 5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида **61g** с этилциан-ацетатом (**77a**) в присутствии дихлорида фенилфосфо-новой кислоты.<sup>47</sup>

Схема 28



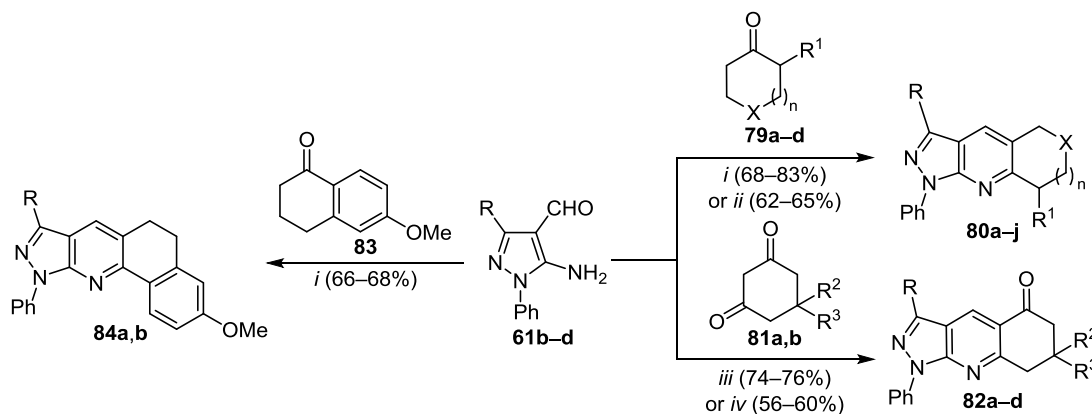
**61 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, **f** R = R<sup>1</sup> = Ph, **g** R = Me, R<sup>1</sup> = H  
**78 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OH, **b** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = OH,  
**c** R = Me, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Cl  
*i*: NaOMe, MeOH, Δ, 8 h  
*ii* (for **78c**): 1. 185°C, 6 h. 2. EtOAc, PhPOCl<sub>2</sub>, 150°C, 18 h

С целью расширения границ применимости реакции синтеза трициклических (соединения **80a-j**, **82a-d**) и тетрациклических производных (соединения **84a,b**) пиразоло[3,4-*b*]пиридина в качестве метиленовых компо-

нентов были использованы циклические кетоны: циклопентанон (**79a**), циклогексаноны **79b,c**, *N*-бензил-4-пиперидон (**79d**), циклогексан-1,3-дион (**81a**), димедон (**81b**) и 6-метокси-1-тетралон (**83**). Реакции проводили в кипящем EtOH в присутствии катали- тических количеств KOH<sup>48</sup> или пиперидина.<sup>40,41</sup> Для получения 1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хино- линов **82c,d** процесс осуществляли путем сплавления соединений **61c,d** с димедоном **81b** (схема 29).<sup>48</sup>

Предложен простой способ синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинового взаимодействия 5-аминопиразол-4-карб- альдегидов **61a,f,h-j** с β-енаминокетонами **85a-h** в при- сутствии FeCl<sub>3</sub>. Наиболее вероятно, такая реакция реализуется через стадию присоединения–элиминиро- вания по Михаэлю с образованием интермедиата **A**. Дальнейшая индуцированная FeCl<sub>3</sub> внутримолекуляр- ная альдольная реакция, сопровождающаяся отщеп- лением H<sub>2</sub>O, приводит к целевым продуктам **86**. Важным преимуществом найденного превращения является возможность использования как электронно-обо- гащенных, так и электронно-дефицитных гетероцикли- ческих и бициклических β-енаминокетонов, а также аминопиразолкарбальдегидов с группой CF<sub>3</sub> (схема 30).<sup>49</sup>

Схема 29

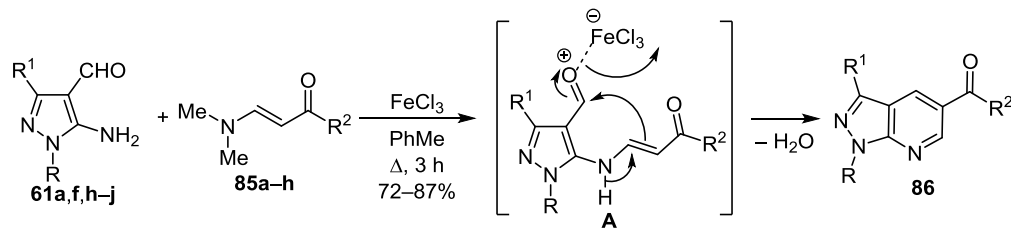


**61 b** R = CO<sub>2</sub>Et, **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**79 a** R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0; **b** R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 1; **c** R<sup>1</sup> = Me, X = CH<sub>2</sub>, n = 1; **d** R<sup>1</sup> = H, X = NBn, n = 1  
**80 a** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0; **b** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0;  
**c** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 0; **d** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 1;  
**e** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 1; **f** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = CH<sub>2</sub>, n = 1;  
**g** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me, X = CH<sub>2</sub>, n = 1; **h** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me, X = CH<sub>2</sub>, n = 1;  
**i** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = NBn, n = 1; **j** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, X = NBn, n = 1

**81 a** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, **b** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me  
**82 a** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; **b** R = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me; **c** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me  
**84 a** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*i*: KOH, EtOH, Δ, 1 h; *ii*: piperidine, EtOH, Δ, 1–4 h; *iii* (for **82c,d**): 1. 140–150°C, 30 min. 2. EtOH, rt, 10 min; *iv*: piperidine, EtOH, Δ, 1–3 h

Схема 30

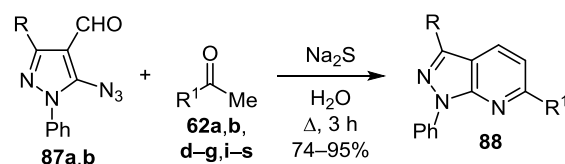


**61 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; **f** R = R<sup>1</sup> = Ph; **h** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me; **i** R = 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me; **j** R = Ph, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>  
**85 a** R<sup>2</sup> = Ph, **b** R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R<sup>2</sup> = thiophen-2-yl, **g** R<sup>2</sup> = naphthalen-2-yl, **h** R<sup>2</sup> =

Удобный одностадийный способ синтеза замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **88** был реализован при взаимодействии азидоальдегидов **87a,b** с кетонами **62a,b,d-g,i-s** в H<sub>2</sub>O в присутствии Na<sub>2</sub>S как восстановителя (схема 31).<sup>50</sup>

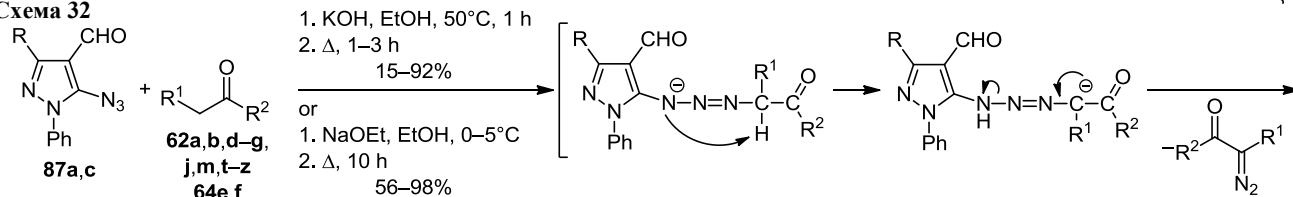
Для синтеза пиразолоаннелированных пиридинов **89** эффективной оказалась двухстадийная реакция 5-азидо-1-фенилпиразол-4-карбальдегидов **87a,c** с кетонами **62a,b,d-g,j,m,t-z** и diketонами **64e,f** в двукратном избытке, включающая стадию диазопереноса и последующую конденсацию Фриденлера соответствующих 5-аминоальдегидов (схема 32).<sup>51,52</sup>

Схема 31



**87 a** R = Me, **b** R = CF<sub>3</sub>  
**62 a** R<sup>1</sup> = Me, **b** R<sup>1</sup> = Ph, **d** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R<sup>1</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**k** R<sup>1</sup> = 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l** R<sup>1</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m** R<sup>1</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
**n** R<sup>1</sup> = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **o** R<sup>1</sup> = furan-2-yl, **p** R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl,  
**q** R<sup>1</sup> = pyridin-3-yl, **r** R<sup>1</sup> = naphthalen-1-yl, **s** R<sup>1</sup> =

Схема 32



**87 a** R = Me, **c** R = Ph  
**62 a** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me; **b** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph;  
**d** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**f** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**j** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **m** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**t** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **u** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**v** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **w** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;  
**x** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; **y** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = C(O)CH<sub>2</sub>CM<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
**z** R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = *o*-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**64 e** R<sup>1</sup> = COMe, R<sup>2</sup> = Me; **f** R<sup>1</sup> = COMe, R<sup>2</sup> = Ph

### 1.3. Циклизации

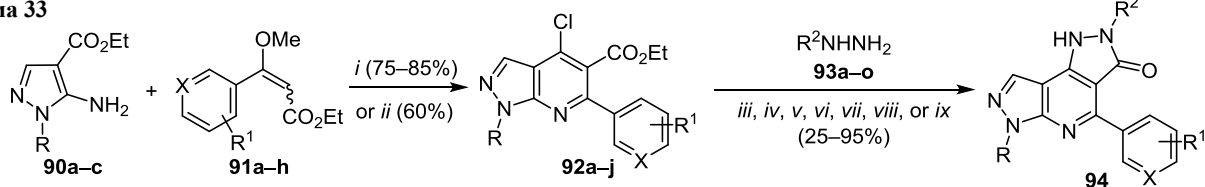
#### 5-аминопиразол-4-карбоксилатов

Циклизация Гулда–Джейкоба этил-5-амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксилатов **90a-c** с этил-3-метоксиакрилатами **91a-h** в сильнощелочных условиях с последующим замещением гидроксильной группы на атом хлора при действии POCl<sub>3</sub> приводит к 4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксилатам **92a-j**.<sup>53,54</sup>

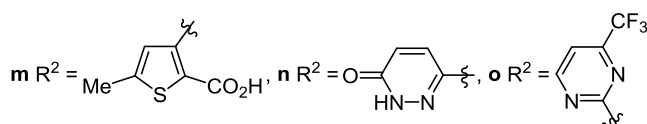
Нагревание последних с гидразином **93a** и его производными **93b-o** приводит к аннелированию пиразольного цикла и образованию дипиразоло[3,4-*b*:3',4'-*d'*]пиридинов **94** (схема 33).

Для построения пиразоло[3,4-*b*]пиридинового цикла также была использована катализируемая NaOEt конденсация аминокарбоксилатов **90a,d-g** с диэтилмалонатом (**22**) в кипящем EtOH (схема 34).<sup>28,53,55-58</sup>

Схема 33

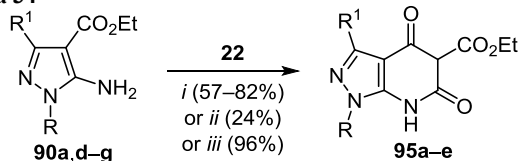


**90 a** R = Me, **b** R = Bn, **c** R = Ph  
**91 a** R<sup>1</sup> = H, X = CH; **b** R<sup>1</sup> = 3-Br, X = CH; **c** R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, X = CH; **d** R<sup>1</sup> = 3-CN, X = CH; **e** R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>, X = CH;  
**f** R<sup>1</sup> = 4-F, X = CH; **g** R<sup>1</sup> = H, X = N; **h** R<sup>1</sup> = 3-Br, X = N  
**92 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H, X = CH; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = 3-Br, X = CH; **c** R = Me, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, X = CH; **d** R = Me, R<sup>1</sup> = 3-CN, X = CH;  
**e** R = Me, R<sup>1</sup> = 3-NO<sub>2</sub>, X = CH; **f** R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, X = CH; **g** R = Me, R<sup>1</sup> = H, X = N; **h** R = Me, R<sup>1</sup> = 3-Br, X = N;  
**i** R = Bn, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, X = CH; **j** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>, X = CH  
**93 a** R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>2</sup> = BnO, **c** R<sup>2</sup> = Ph, **d** R<sup>2</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R<sup>2</sup> = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R<sup>2</sup> = 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R<sup>2</sup> = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**i** R<sup>2</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R<sup>2</sup> = 4-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** R<sup>2</sup> = 4-HO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l** R<sup>2</sup> = 3-Cl-4-FC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,



*i*: 1. NaH, 1,4-dioxane, Δ, 24 h. 2. POCl<sub>3</sub>, Δ, 2–6 h; *ii* (for **92c**): 1. NaH, THF, Δ, 16 h. 2. POCl<sub>3</sub>, 120°C, 2 h  
*iii*: EtOH, Δ, 4 h; *iv*: 1. EtOH, Δ, 20 h. 2. AcOH, Δ, 6 h; *v*: 1. NaOt-Bu, 70°C, 1 h. 2. 150°C, 16 h  
*vi*: NaOt-Bu, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, 100°C, 18 h; *vii*: 1. EtOH, Δ, 6 h. 2. NaH, DMF, 70°C, 24 h  
*viii*: KI, AcOH–H<sub>2</sub>O, 1:1, 100°C, 5 days; *ix*: 1. EtOH, Δ, 6 h. 2. NaH, DMF, 90°C, 12 h

Схема 34



**90 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **d** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = H; **e** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **f** R = 4-MeOBn, R<sup>1</sup> = H; **g** R = Me, R<sup>1</sup> = *i*-Pr

**95 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **b** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = H; **c** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **d** R = 4-MeOBn, R<sup>1</sup> = H; **e** R = Me, R<sup>1</sup> = *i*-Pr

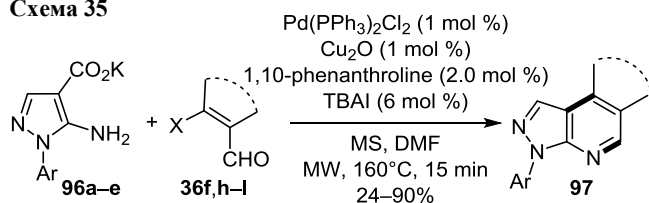
*i*: 1. NaOEt, EtOH, Δ, 15–72 h

*ii*: 1. NaOEt, EtOH, rt, 15–30 min. 2. 100°C, 12 h – 5 days

*iii*: 1. 21% NaOEt, EtOH, rt, 15 min. 2. Δ, 5 days

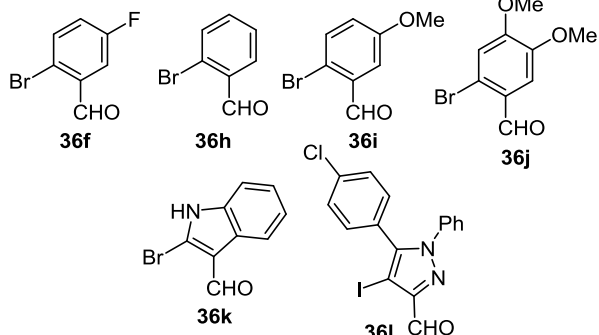
Описан общий подход к синтезу 3H-пиразоло[3,4-*c*]-изохинолинов **97**, основанный на каскадном иминировании – внутримолекулярном сочетании с декарбоксилированием между калий-5-аминопиразол-4-карбоксилатами **96a–e** и 2-галогенарилальдегидами **36f, h–l** в присутствии каталитической системы Pd–Cu (схема 35).<sup>59</sup>

Схема 35



**96 a** Ar = Ph, **b** Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

**d** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

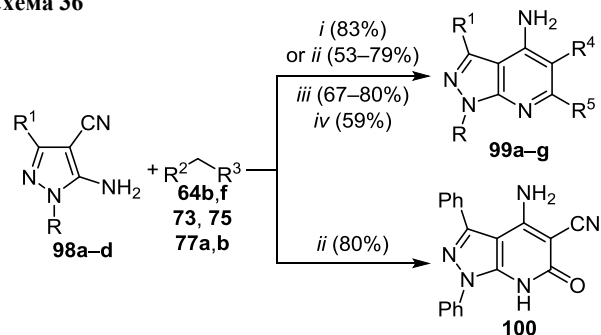


#### 1.4. Циклизации 5-аминопиразол-4-карбонитрилов

5-Амино-4-цианопиразолы **98a–d** при кипячении взаимодействуют с этилацетоацетатом (**64b**) в присутствии триэтиламина (ТЕА) в EtOH<sup>60</sup> или в AcOH,<sup>61,62</sup> с бензоилацетоном (**64f**), цианацетамидом (**73**) или малондинитрилом (**75**) в присутствии NaOEt в

EtOH<sup>60,63</sup> или с цианацетоном (**77b**) только в ДМФА<sup>63</sup> с образованием 5,6-бифункционализированных 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинов **99a–g**. При этом конденсация соединения **98a** с этилцианацетатом **77a** в EtOH в присутствии каталитического количества ТЕА приводит к 4-амино-6-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилу (**100**) (схема 36).<sup>60</sup>

Схема 36



**98 a** R = R<sup>1</sup> = Ph; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**c** R = , R<sup>1</sup> = H; **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = SMe

**64 b** R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup> = COMe; **f** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = COPh

**73** R<sup>2</sup> = CONH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> = CN; **75** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CN

**77 a** R<sup>2</sup> = CN, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **b** R<sup>2</sup> = CN, R<sup>3</sup> = COMe

**99 a** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>5</sup> = Me;

**b** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>5</sup> = Me;

**c** R = , R<sup>1</sup> = H, R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>5</sup> = Me;

**d** R = Ph, R<sup>1</sup> = SMe, R<sup>4</sup> = COMe, R<sup>5</sup> = Ph;

**e** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = CN, R<sup>5</sup> = NH<sub>2</sub>; **f** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = CONH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH<sub>2</sub>;

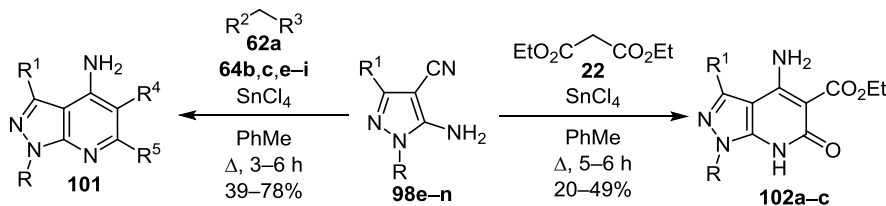
**g** R = Ph, R<sup>1</sup> = SMe, R<sup>4</sup> = CN, R<sup>5</sup> = Me

*i* (for **99a**): TEA, EtOH, Δ, 3 h; *ii* (for **99a, b**, **100**): TEA, AcOH, Δ, 3 h

*iii* (for **99c–f**): NaOEt, EtOH, Δ, 8 h; *iv* (for **99g**): DMF, Δ, 10 h

Построение пиразоло[3,4-*b*]пиридиновой системы было продемонстрировано на примере взаимодействия 5-аминопиразол-4-карбонитрилов **98e–n** с дикарбонильными соединениями **22**, **62a**, **64b, c, e–i** в присутствии кислотного катализатора SnCl<sub>4</sub> (схема 37).

Схема 37



**62 a** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = H; **64 b** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et; **c** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **e** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = COMe;

**f** R<sup>2</sup> = COMe, R<sup>3</sup> = COPh; **g** R<sup>2</sup> = COEt, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **h** R<sup>2</sup> = COPh, R<sup>3</sup> = SO<sub>2</sub>Me; **i** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = SO<sub>2</sub>Me

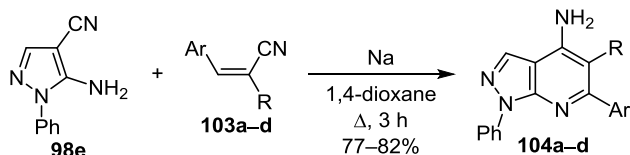
**98 e** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **f** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **g** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **h** R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **i** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **j** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **k** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **l** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **m** R = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H; **n** R = Ph, R<sup>1</sup> = SMe

**102 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **b** R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **c** R = Ph, R<sup>1</sup> = SMe

В результате с удовлетворительными выходами были получены 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридины **101** и 4-амино-6-оксо-6,7-дигидропиразоло[3,4-*b*]пиридины **102a–c**.<sup>64–68</sup>

Производные 4-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина **104a–d** также были получены при конденсации 5-амино-4-циано-1-фенилпиразола (**98e**) с циннамилнитрилами **103a–d** при кипячении в диоксане в присутствии металлического натрия (схема 38).<sup>69</sup>

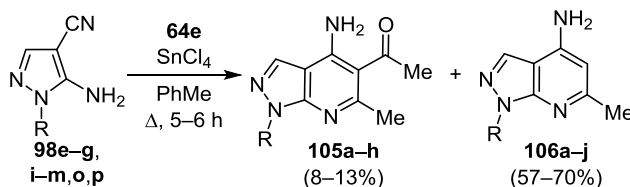
## Схема 38



**103, 104 a** Ar = 4-MeOBn, R = CSNH<sub>2</sub>; **b** Ar = Ph, R = CN;  
**c** Ar = Ph, R = CO<sub>2</sub>Et; **d** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CN

При расширении синтетических пределов катализируемой SnCl<sub>4</sub> циклоконденсации *орто*-аминонитрилов **98e–g, i–m, o, p** с ацетилацетоном (**64e**), обнаружен неожиданный результат реакции, приводящей к смеси соединений **105** и **106 a–h**. Ожидаемые пиразолопиридин-5-ацетаты **105a–h** образовывались только как минорные продукты, основными же были деацелированные производные **106a–h**. Отмечается, что наличие электроноакцепторного заместителя в пиразольном цикле оказывает существенное влияние на направление реакции. Так, в случае моно- и динитрофенилзамещенных пиразолов **98l, m** продуктами были только производные **106i, j** (схема 39).<sup>65</sup>

## Схема 39

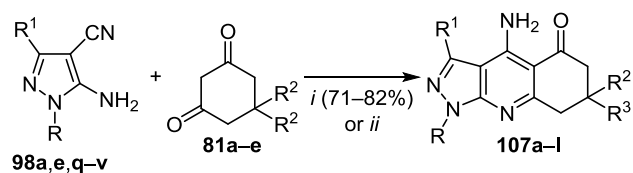


**98 e** R = Ph, **f** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**j** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**m** R = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **o** R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **p** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**105, 106 a** R = Ph, **b** R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**d** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**h** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R = 2,4-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Аналогичные условия оказались эффективными и для получения 4-амино-1,6,7,8-тетрагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов **107a–g** взаимодействием 5-аминопиразол-4-карбонитрилов **98a, e, q, r** с циклогексан-1,3-дионами **81a–e**.<sup>64</sup> Проведение конденсации 5-аминопиразол-4-карбонитрилов **98a, s–v** и димедона **81b** в кипящей трихлоруксусной кислоте позволяет получить производные пиразолохинолина **107h–l** и сократить время реакции до 15 мин (схема 40).<sup>70</sup>

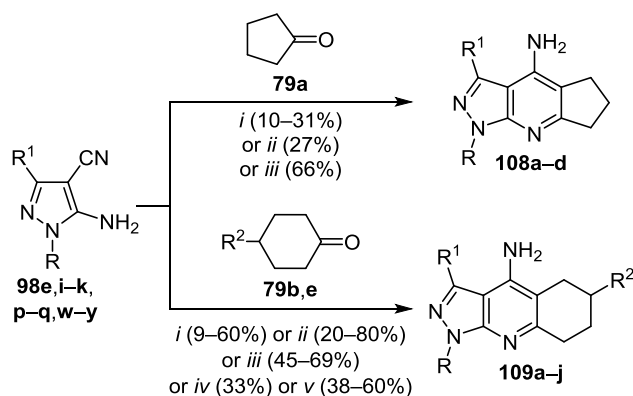
Для синтеза пиразольных аналогов ингибитора ацетилхолинэстеразы такрина **109a, e, g** была использована реакция Фридлендера пиразолокарбонитрилов **98e, i, k, p–q, w–y** с циклическими кетонами **79b, e** (схема 41).

## Схема 40



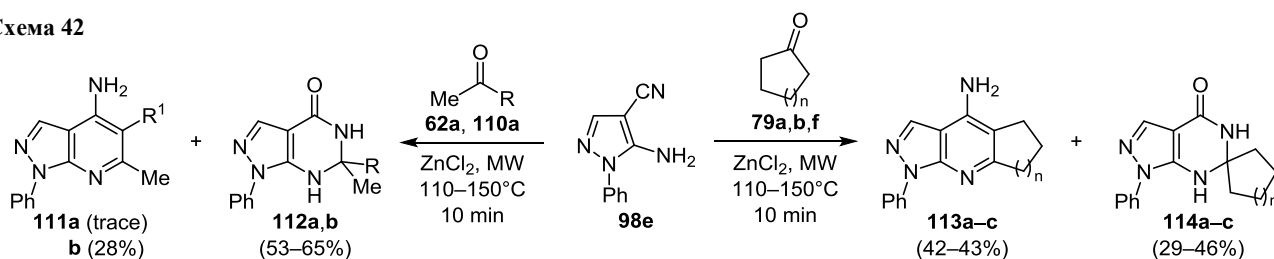
**81 a** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; **b** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me; **c** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**d** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 3,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
**98 a** R = R<sup>1</sup> = Ph; **e** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **q** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
**r** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **s** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**t** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **u** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**v** R = Ph, R<sup>1</sup> = PhCH=CH  
**107 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**b** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**d** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 3,5-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**e** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H;  
**f** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**g** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H;  
**h** R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**i** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**j** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**k** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**l** R = Ph, R<sup>1</sup> = PhCH=CH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me  
*i* (for **107a–g**): SnCl<sub>4</sub>, PhMe, Δ, 6 h  
*ii* (for **107h–l**): CCl<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 160°C, 15 min

## Схема 41



**79 b** R<sup>2</sup> = H, **e** R<sup>2</sup> = Me  
**98 e** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, **i** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
**j** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **k** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
**p** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **q** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
**w** R = 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **x** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me;  
**y** R = Me, R<sup>1</sup> = CN  
**108 a** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **b** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
**c** R = 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me  
**109 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **b** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H;  
**c** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **d** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H;  
**e** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **f** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H;  
**g** R = 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **h** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me;  
**i** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **j** R = Me, R<sup>1</sup> = CN, R<sup>2</sup> = H  
*i* (for **108a–d, 109a, b, d, g, i, j**): 1. AlCl<sub>3</sub>, DCE, Δ, 3–10 h  
2. THF–H<sub>2</sub>O, 10% NaOH  
*ii* (for **108b, 109c, e, f**): 1. AlCl<sub>3</sub>, sealed tube, 150°C, 6 h  
2. THF–H<sub>2</sub>O, 10% NaOH  
*iii* (for **108c, 109a, d, e, g**): 1. AlCl<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MW (400 W),  
Δ, 30–32 min. 2. THF–H<sub>2</sub>O, 10% NaOH  
*iv* (for **109e**): ZnCl<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub>, 4:1, screw-cap tube, 150°C, 4 h  
*v* (for **109e, h**): 1. ZnCl<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub>, 2:1, H<sub>2</sub>O, rt, 15 min  
2. 80°C, 3 h. 3. 150°C, 15 h

Схема 42



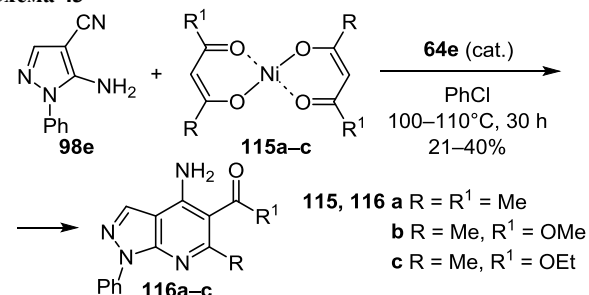
62 a R = Me; 110 a R = Et; 79 a n = 1, b n = 2, f n = 3; 111 a R<sup>1</sup> = H, b R<sup>1</sup> = Me; 112 a R = Me, b R = Et; 113, 114 a n = 1, b n = 2, c n = 3

Однако ее проведение в DCE в присутствии AlCl<sub>3</sub> часто приводило к невысоким выходам целевых продуктов: соединения **108a–d** и **109a,b,d,g** были получены с низкими выходами,<sup>6,71,72</sup> хотя в случае взаимодействия пиразол-3,4-дикарбонитрила **98y** с циклогексаноном **79b** пиразоло[3,4-*b*]хинолин-3-карбонитрил **109j** был получен с выходом 60%.<sup>5</sup> Для увеличения выходов некоторых целевых продуктов **108** и **109** также были применены микроволновое облучение, повышенная температура и гетерогенный катализатор ZnCl<sub>2</sub>–SiO<sub>2</sub> (схема 41).<sup>72</sup>

Особенностью циклизации *орто*-аминоциано-пиразола **98e** с кетонами **62a**, **79a,b,f** и **110a** в присутствии ZnCl<sub>2</sub> в условиях микроволнового облучения является образование как пиразолохинолиновых (соединения **111**, **112 a,b**), так и пиразолопиримидиновых каркасов (соединения **113**, **114 a–c**). Характерно, что при взаимодействии аминитрила **98e** с ацетоном (**62a**) наблюдалось практически одно направление реакции, приводящее к соответствующему пиразолопиримидину **112a** и следовым количествам пиразолопиридина **111a**. Иная картина наблюдалась при конденсации соединения **98e** с циклоалканами **79a,b,f**, в которой образовывались как карбоанилированные пиразолопиридины **113a–c**, так и соответствующие пиразолопиримидиноны **114a–c** (схема 42).<sup>73</sup>

Комплексы никеля с 1,3-дикарбонильными соединениями **115a–c** использовали в качестве реагентов в присутствии каталитических количеств ацетоацетона (**64e**) для превращения аминитрила **98e** в конденсированные системы с 4-аминопиридиновым фрагментом **116a–c**, выходы которых не превышали, однако, 40% (схема 43).<sup>74</sup>

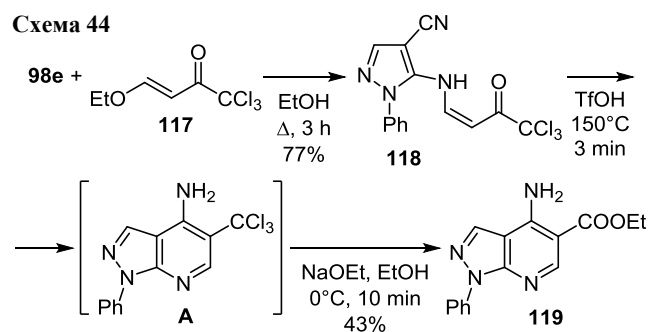
Схема 43



Еще одним интересным примером синтетического потенциала 5-аминопиразола **98e** является его конденсация с 1,1,1-трихлор-4-этоксипут-3-еноном (**117**), протекающая через образование енамина **118**, циклиза-

ция которого в среде трифторметансульфокислоты (TfOH) через интермедиат **A** приводила к 4-аминохинолину **119** (схема 44).<sup>75</sup>

Схема 44

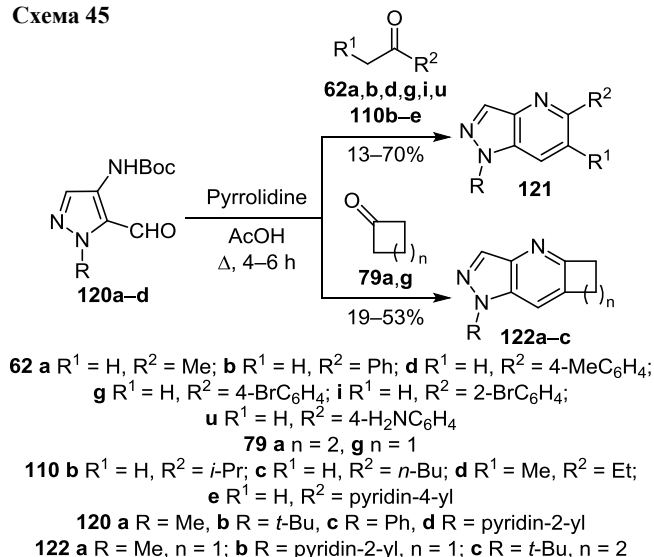


## 2. СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ

### 2.1. Циклоконденсации 4-аминопиразол-5-карбальдегидов

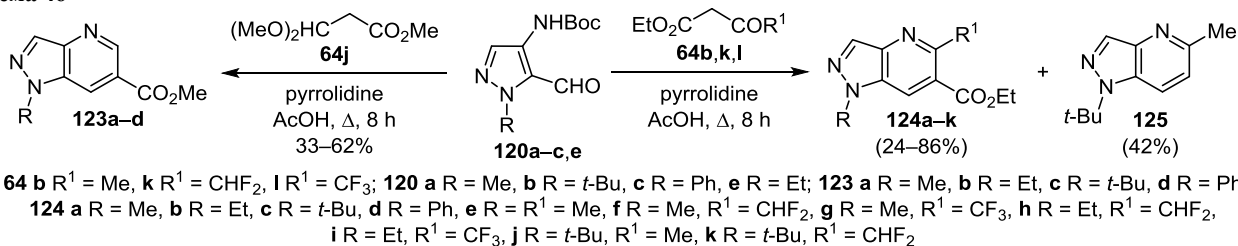
В отличие от 5-аминопиразол-4-карбальдегидов, изомерные им 4-аминопиразол-5-карбальдегиды представляют собой нестабильные соединения. По этой причине в синтетических превращениях нашли применение их устойчивые *N*-Вос-производные или в меньшей степени 4-нитропиразол-5-карбальдегиды. Так, удобный синтетический путь к соединениям пиразоло[4,3-*b*]пиридинового типа был разработан при использовании в реакции Фридлендера 4-(Вос-амино)пиразол-5-карбальдегидов **120a–d** и диалкил-, арил-, гетерилметилкетонов **62a,b,d,g,i,u**, **110b–e** и циклоалкилкетонов **79a,g** (схема 45). При

Схема 45



62 a R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me; b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph; d R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; g R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; i R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; u R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
79 a n = 2, g n = 1  
110 b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *i*-Pr; c R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = *n*-Bu; d R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et; e R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = pyridin-4-yl  
120 a R = Me, b R = *t*-Bu, c R = Ph, d R = pyridin-2-yl  
122 a R = Me, n = 1; b R = pyridin-2-yl, n = 1; c R = *t*-Bu, n = 2

Схема 46



кипячении реагентов в AcOH в присутствии пирролидина как катализатора были получены 5-замещенные (соединения **121**) и карбо[b]аннелированные пиразоло[4,3-*b*]пиридины (соединения **122**).<sup>76</sup>

Приведенные выше условия оказались эффективными в случае конденсации аминоальдегидов **120a–c,e** с метил-3,3-диметоксипропаноатом (**64j**), при которой образуются 5-незамещенные пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты **123a–d**, или же в случае конденсации с β-кетоефирами **64b,k,l**, приводящей к 5-замещенным, в том числе и фторметильными группами, пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатам **124a–k**. Особенностью реакции 1-*tert*-бутилзамещенного аминоальдегида **120b** является то, что, наряду с карбоксилатом **124j** (выход 24%), был выделен продукт его гидролиза и последующего декарбоксилирования – соединение **125** (выход 42%, схема 46).<sup>77</sup>

Успешный результат был получен при циклоконденсации 4-(Вос-амино)пиразол-5-карбалдегидов **120a–f** с цианацетамидом (**73**) или малононитрилом (**75**) в кипящей AcOH, которая реализуется через стадию промежуточных продуктов конденсации Кнёвенагеля **A** и приводит к производным 5-аминопиразоло[4,3-*b*]пиридина **126a–o**. Следует также отметить, что для синтеза аминокарбоксилатов **126m–o** приемлемыми оказались условия кипячения аминоальдегидов **120a,d,e** с *tert*-бутилцианацетатом (**77c**) только в системе MeCN–пирролидин–пролин (схема 47).<sup>78</sup>

*N*-Вос-защищенные 5-формил-1*H*-пиразол-4-амины **120a–g** взаимодействуют с малоновой кислотой (**127a**) в пиридине в присутствии пирролидина при 45–50°C с образованием 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот **128a–g**. Однако при использовании монометилового эфира малоновой кислоты (**127b**) в реакцию вступали только 3-незамещенные пиразолы **120a–e** в среде AcOH–пирролидин. В свою очередь реакция с циануксусной кислотой (**77d**) в пиридине в присутствии пирролидина при 45–50°C приводит к образованию 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрилов **129**. Последние также могут быть получены циклоконденсацией аминоальдегидов **120a–g** с *tert*-бутилцианацетатом (**77c**) в системе кипящая AcOH – пирролидин или циклоконденсацией с метилцианацетатом (**77e**) в кипящей AcOH в присутствии пирролидина или в кипящем MeCN, содержащем пирролидин и каталитическое количество пролина (схема 48).<sup>78,79</sup>

Выявленные закономерности реакции Фридлендера были применены для синтеза карбоаннелированных

Схема 47

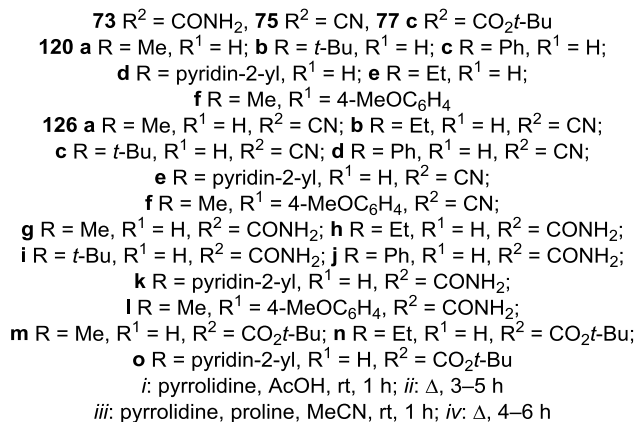
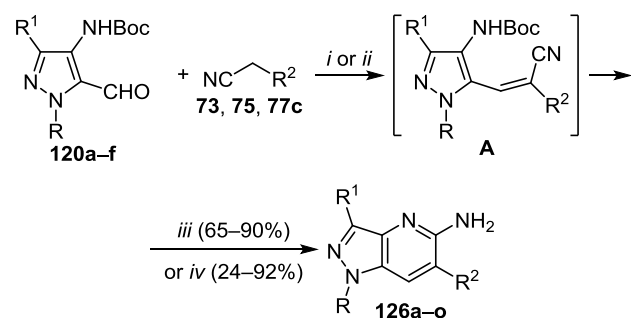
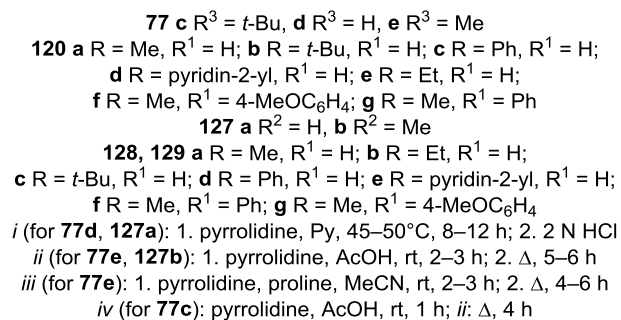
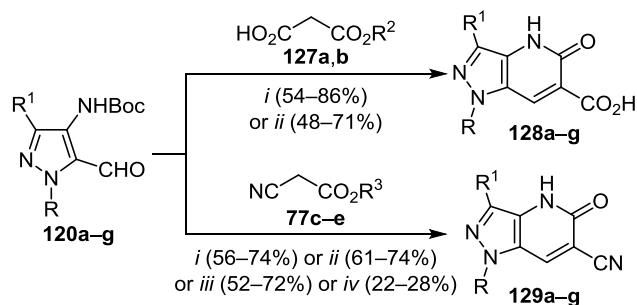
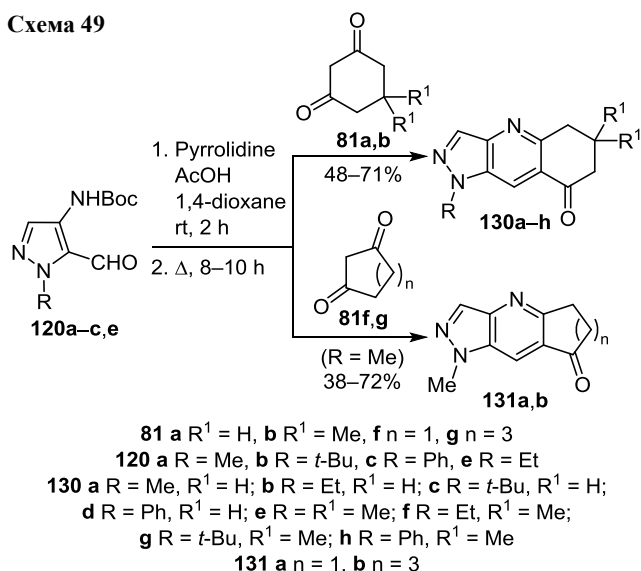


Схема 48



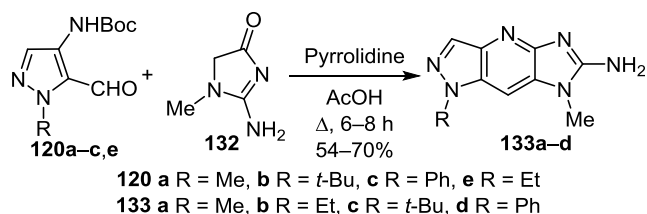
пиразоло[3,4-*e*]пиридинов. Найдено, что нагревание *N*-Вос-5-формилпиразол-4-аминов **120a–c,e** с 1,3-циклогександионами **81a,b** в смеси AcOH–1,4-диоксан в присутствии эквимольного количества пирролидина приводит к производным пиразоло[4,3-*b*]хинолин-8-она **130a–h** с выходами 48–71%. При попытке расширения синтетических границ этой реакции и использования 1,3-циклопентандиона (**81f**) и 1,3-циклогептандиона (**81g**) целевые карбоанелированные пиразоло[3,4-*e*]пиридины **131a,b** в аналогичных условиях были получены только в случае альдегида **120a** (схема 49).<sup>80</sup>

Схема 49



Эффективным подходом к получению новых био-перспективных имидазо[4,5-*b*]пиразоло[3,4-*e*]пиридинов **133a–d** оказалась циклоконденсация аминоальдегидов **120a–c,e** с креатинином (**132**) в ледяной AcOH в присутствии пирролидина (схема 50).<sup>81</sup>

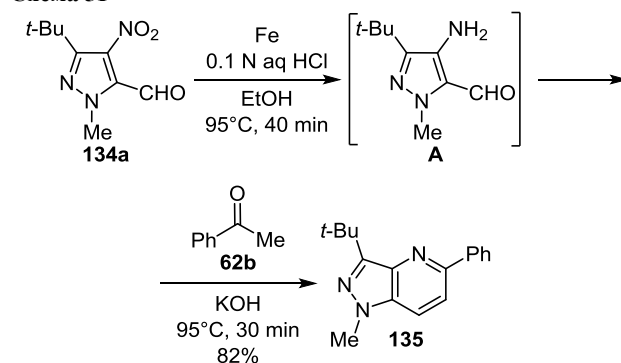
Схема 50



Предложен одnoreакторный метод синтеза пиразоло[4,3-*b*]пиридина **135**, основанный на использовании в качестве субстрата 4-нитро-5-формилпиразола **134a**. Восстановлением его железом в присутствии каталитического количества HCl в EtOH получали *in situ* соответствующий аминоальдегид **A**, реакция которого с ацетофеноном (**62b**) в щелочных условиях приводила к целевому продукту (схема 51).<sup>82,83</sup>

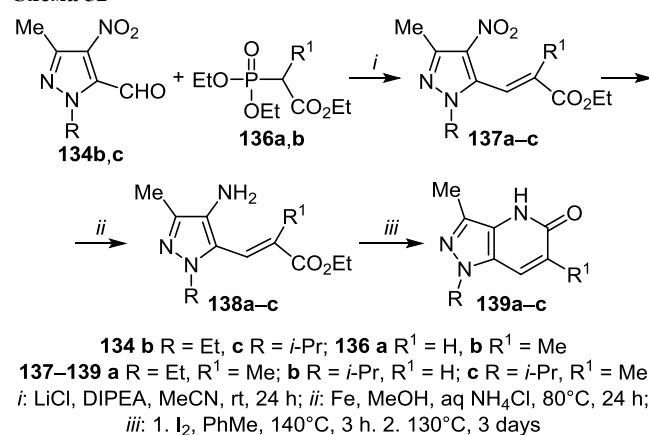
Для синтеза производных пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5(4*H*)-онов **139a–c** внутримолекулярной циклизации под действием I<sub>2</sub> подвергали (пиразол-5-ил)акрилаты **138a–c**, полученные конденсацией нитроальдегидов **134b,c** с

Схема 51



этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетатом (**136a**) или пропаноатом (**136b**) с последующим восстановлением нитрогруппы соединений **137a–c** (схема 52).<sup>55</sup>

Схема 52

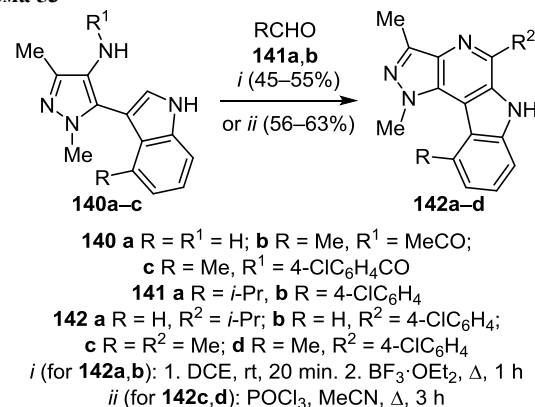


## 2.2. Циклизации

### 5-функционализированных 4-аминопиразолов

Для синтеза пиразолоконденсированных β-карболинов (пиразоло[3',4':5,6]пиридо[3,4-*b*]индолов) **142a,b** удобной оказалась региоселективная циклизация 3-(4-амино-1,3-диметилпиразол-5-ил)индола (**140a**) с альдегидами **141a,b** в условиях реакции Пикте–Шпенглера,<sup>84</sup> а для синтеза пиразолокарболинов **142c,d** – внутримолекулярная циклизация 4-амидопиразолов **140b,c** (схема 53).<sup>85</sup>

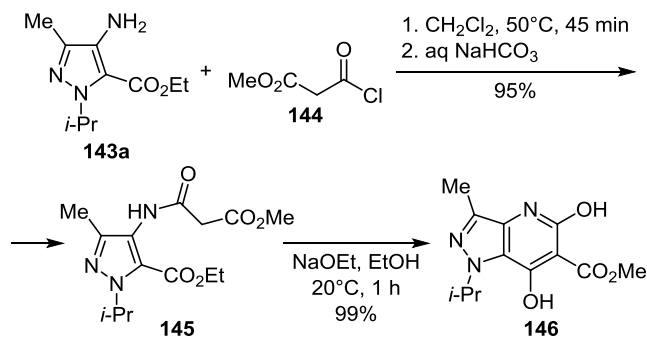
Схема 53





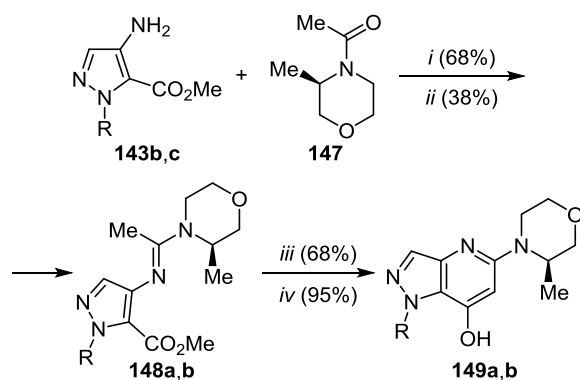
В семействе патентов<sup>86–90</sup> описан двустадийный способ получения 5,7-дигидроксипирозоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата **146** – молекулярного скаффолда, который используется в синтезе ингибиторов фосфо-диэстеразы 1-го типа, средств для лечения нейро-дегенеративных и психических расстройств. Пред-ложенная схема предполагает первоначальное ацили-рование аминокарбоксилата **143a** ацилхлоридом **144** и образование 4-(3-метокси-3-оксопропанамидо)пирозол-5-карбоксилата **145**, который легко циклизуется в целевой продукт **146** в основных условиях (схема 54).

## Схема 54



Новый способ достройки пиридинового цикла был осуществлен конденсацией 4-аминопирозол-5-карбоксилатов **143b,c** с (*R*)-1-(3-метилморфолин-4-ил)этаном (**147**) в DCE в присутствии  $\text{POCl}_3$  с последующей внутримолекулярной циклизацией 4-этилиденамино-пирозол-5-карбоксилатов **148a,b** под действием гексаметилдисилазида лития ( $\text{LiHMDS}$ ) в 5-морфолинзамещенные пирозолопиридины **149a,b** (схема 55).<sup>91</sup>

## Схема 55



**143 b** R = H, **c** R = Me

**148, 149 a** R = Me, **b** R =  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$

*i* (for **148a**): 1. DCE,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min. 2.  $\text{POCl}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 16 h

*ii* (for **148b**): 1. DCE,  $\text{POCl}_3$ , rt, 30 min. 2.  $80^\circ\text{C}$ , 2 h

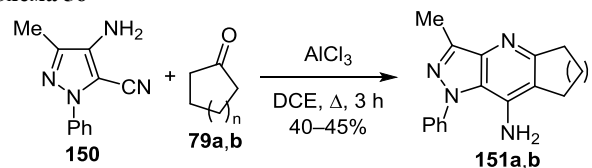
3.  $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ , TEA, THF, rt, 1 h

*iii* (for **149a**): 1. DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min. 2.  $\text{LiHMDS}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h

*iv* (for **149b**): 1. 1M  $\text{LiHMDS}$ , THF, rt, 2 h. 2. 2 N HCl

Циклоконденсация аминонитрила **150** с циклическими кетонами **79a,b**, катализируемая  $\text{AlCl}_3$ , была успешно использована для синтеза пирозолосодержащих аналогов такрина **151a,b** (схема 56).<sup>6</sup>

## Схема 56



**79, 151 a** n = 1, **b** n = 2

Таким образом, накопленные за последние 20 лет литературные данные свидетельствуют, что высокая реакционная способность 5(4)-аминопирозолов, особенно дополнительно карбофункционализованных по положению 4(5), делает их ценными субстратами для конструирования пирозолоаннелированных пиридинов. Несмотря на то, что для построения таких гетероциклов чаще всего используют конденсацию аминопирозолов с метиленактивными соединениями в щелочных условиях или при кипячении только в растворителе, в последние годы все большее внимание уделяется металлокатализируемым и трехкомпонентным реакциям, а также методам микроволновой активации. Кроме этого, производные пирозоло[3,4-*b*] и пирозоло[4,3-*b*]пиридинов обладают достойным внимания спектром биологических свойств и могут найти свое применение в создании лекарственных средств.

## Список литературы

- Khaybullina, D.; Patel, A.; Zerilli, T. *Pharm. Ther.* **2014**, *39*, 749.
- Laborde, E.; Macsata, R. W.; Meng, F.; Peterson, B. T.; Robinson, L.; Schow, S. R.; Simon, R. J.; Xu, H.; Baba, K.; Inagaki, H.; Ishiwata, Y.; Jomori, T.; Matsumoto, Y.; Miyachi, A.; Nakamura, T.; Okamoto, M.; Handel, T. M.; Bernard, C. C. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1667.
- Bagley, M. C.; Davis, T.; Rokicki, M. J.; Widdowson, C. S.; Kipling, D. *Future Med. Chem.* **2010**, *2*, 193.
- Bagley, M. C.; Baashen, M.; Paddock, V. L.; Kipling, D.; Davis, T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8429.
- Silva, D.; Chioua, M.; Samadi, A.; Carmo Carreiras, M.; Jimeno, M.-L.; Mendes, E.; de los Ríos, C.; Romero, A.; Villarroya, M.; López, M. G.; Marco-Contelles, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4676.
- Barreiro, E. J.; Camara, C. A.; Verli, H.; Brazil-Más, L.; Castro, N. G.; Cintra, W. M.; Aracava, Y.; Rodrigues, C. R.; Fraga, C. A. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1144.
- Xing, Y.; Zuo, J.; Krogstad, P.; Jung, M. E. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1688.
- Dodiya, D. K.; Trivedi, A. R.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 400.
- Aggarwal, R.; Kumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 203.
- Kumar, S. V.; Muthusubramanian, S.; Perumal, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **2019**, *51*, 1.
- Shaabani, A.; Nazeri, M. T.; Afshari, R. *Mol. Diversity* **2019**, *23*, 751.
- Panchal, V.; Variya, H. H.; Patel, G. R. *Int. J. Appl. Eng. Res.* **2019**, *14*(Spl. 1), 43.
- Wenglowsky, S. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, *23*, 281.
- Dyadyuchenko, L. V.; Dmitrieva, I. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1414.
- Crane, S. N.; Truong, V. L.; Ab-Doli, A.; Truchon, J.-F.; Black, C.; Dorich, S.; Fader, L.; Lanoix, S.; Jones, P.; St-Onge, M.; Picard, A.; Lacbay, C. M. WO Patent 2020087170.

16. Miah, A. H.; Champigny, A. C.; Graves, R. H.; Hodgson, S. T.; Percy, J. M.; Procopiou, P. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5327.
17. Hamblin, J. N.; Angell, T. D. R.; Ballantine, S. P.; Cook, C. M.; Cooper, A. W. J.; Dawson, J.; Delves, C. J.; Jones, P. S.; Lindvall, M.; Lucas, F. S.; Mitchell, C. J.; Neu, M. Y.; Ranshaw, L. E.; Solanke, Y. E.; Somers, D. O.; Wiseman, J. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4237.
18. Xue, C.-B.; Li, Y.-L.; Geng, H.; Pan, J.; Wang, A.; Zhang, K.; Yao, W.; Zhang, F.; Zhuo, J. US Patent 20140200227.
19. Griebenow, N.; Hübsch, W.; Schwarz, H.-G.; Zhuang, W.; Alig, B.; Köhler, A.; Kulke, D.; Heisler, I.; Ilg, T. WO Patent 2020083971.
20. Maqbool, M.; Rajvansh, R.; Srividya, K.; Hoda, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115640.
21. El-Emary, T. I. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, 54, 507.
22. Rolim Bernardino, A. M.; Ain Khan, M.; da Silva Pinheiro, L. C.; Reis de Azevedo, A. *Heterocycl. Commun.* **2003**, 9, 271.
23. Conrath, K. E.; Brys, R. C. X.; Christophe, T. J.-C. M.; Van Der Geest, R. WO Patent 2020216740.
24. Swenson, R. E. WO Patent 2014158302.
25. Alcouffe, C. WO Patent 2014198942.
26. Bradner, J. E.; Blazar, B.; Flynn, R.; Qi, J. WO Patent 2016073903.
27. Bradner, J. E.; Qi, J.; Wong, K. K. WO Patent 2016073956.
28. Fournier, J.; Yan, X.; Tran, A. T.; Grange, R. L.; Jacob, S. D.; Kalisiak, J.; Lawson, K. V.; Connor, E. F.; Leleti, M. R.; Powers, J. P. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, 25, 157.
29. Vankayalapati, H.; Yerramreddy, V.; Ganipisetty, V. B.; Talluri, S.; Applaneni, R. P. WO Patent 2014093383.
30. Mehranpour, A.; Hashemnia, S.; Bornak, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1087.
31. Wu, G.; Chan, K.; Ewing, T.; Ibrahim, P. N.; Lin, J.; Nespi, M.; Spevak, W.; Zhang, Y. WO Patent 2014100620.
32. Shekarrao, K.; Kaishap, P. P.; Saddanapu, V.; Addlagatta, A.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24001.
33. Prakash, R.; Shekarrao, K.; Saikia, P.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. *RSC Adv.* **2015**, 5, 21099.
34. Ning, Y.; He, X.; Zuo, Y.; Cai, P.; Xie, M.; Wang, J.; Shang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3518.
35. Liu, X.-C.; Lin, W.; Wang, H.-Y.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1036.
36. Ustimenko, Y. P.; Agafontsev, A. M.; Komarov, V. Yu.; Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 584.
37. Fan, L.; Yao, C.; Wei, X. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 1597.
38. Eagon, S. C.; Guy, R. K.; Hammill, J. T. US Patent 20210101901.
39. Ombrato, R.; Garofalo, B.; Prati, F.; Magarò, G.; Buonfiglio, R. WO Patent 2020178316.
40. Toche, R. B.; Bhavsar, D. C.; Kazi, M. A.; Bagul, S. M.; Jachak, M. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 287.
41. Bhavsar, D. C.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Toche, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 635.
42. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Tantak, C. D.; Toche, R. B.; Reidlinger, C.; Stadlbauer, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 1311.
43. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Toche, R. B.; Sabnis, R. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 343.
44. Aly, A. A.; El-Emary, T. I.; Mourad, A. E.; Alyan, Z. K.; Bräse, S.; Nieger, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 1369.
45. Xiao, Z.; Peng, Y.; Zheng, B.; Chang, Q.; Guo, Y.; Chen, Z.; Li, Q.; Hu, G. *Arch. Pharm.* **2021**, 354, 2000458.
46. Panda, N.; Karmakar, S.; Jena, A. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1500.
47. Glunz, P. W.; Ladziata, V.; De Lucca, I.; Tora, G. O.; Maishal, T. K.; Tangirala, R.; Thiyagarajan, K. WO Patent 2019014308.
48. Jachak, M. N.; Avhale, A. B.; Medhane, V. J.; Toche, R. B. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1169.
49. Medishetti, N.; Kale, A.; Nanubolu, J. B.; Atmakur, K. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3642.
50. Kale, A.; Medishetti, N.; Sirisha, K.; Ganesh Kumar, C.; Atmakur, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3186.
51. Girisha, K. S.; Kalluraya, B.; Vidyashree, J. H. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2012**, 51B, 1767.
52. Zheng, A.; Zhang, W.; Pan, J. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1549.
53. Green, N. J.; Xiang, J.; Chen, J.; Chen, L.; Davies, A. M.; Erbe, D.; Tam, S.; Tobin, J. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2991.
54. Taddio, M. F.; Mu, L.; Castro Jaramillo, C. A.; Bollmann, T.; Schmid, D. M.; Muskalla, L. P.; Gruene, T.; Chiotellis, A.; Ametamey, S. M.; Schibli, R.; Krämer, S. D. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8090.
55. Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Langgard, M.; Jessing, M.; Vieira Vital, P. J.; Juhl, K.; Marigo, M. US Patent 20180179200.
56. Chesworth, R.; Moradei, O. M.; Shapiro, G.; Duncan, K. W.; Mitchell, L. H.; Jin, L.; Babine, R. E. WO Patent 2016044650.
57. Chesworth, R.; Moradei, O. M.; Shapiro, G.; Duncan, K. W.; Mitchell, L. H.; Jin, L.; Babine, R. E. WO Patent 2014144455.
58. Jaen, J. C.; Jeffrey, J. L.; Jin, L.; Kalisiak, J.; Lawson, K. V.; Leleti, M. R.; Karakunnel, M. D. J. J.; Powers, J. P. WO Patent 2019173682.
59. Pandey, G.; Bhowmik, S.; Batra, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5044.
60. Mohamed, S. S.; Dawoud, N. T.; Shaban, S. N.; Abdelghaffar, N. F.; Sayed, G. H.; Anwer, K. E. *Egypt. J. Chem.* **2021**, 64, 3187.
61. Sayed, G. H.; Azab, M. E.; Negm, N. A.; Anwer, K. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1615.
62. Amer, A. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 2330.
63. El-Sayed Ali, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4385.
64. Potapov, A. Yu.; Vandyshev, D. Yu.; Kosheleva, Y. A.; Polikarchuk, V. A.; Potapov, M. A.; Shikhaliev, K. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 207.
65. Hu, H.; Peng, Y.; Huang, H.; Yang, T.; Chen, F.; Yan, P. *J. Chem. Res.* **2018**, 42, 412.
66. Hu, H.; Song, L.; Fang, Q.; Zheng, J.; Meng, Z.; Luo, Y. *Molecules* **2011**, 16, 1878.
67. Wang, T.; Zheng, C. H.; Liu, S.; He, H. W. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3386.
68. Zhao, W. G.; Li, Z. M.; Yuan, D. K. *J. Chem. Res.* **2002**, 454.
69. Hussein, A. M.; Hafez, I. S. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 347.
70. Teleb, M. A. M.; Hassaneen, H. M.; Abdelhamid, I. A.; Saleh, F. M. *Synth. Commun.* **2021**, 51, 2357.
71. Alshareef, H. F.; Mohamed, H. A. E. H.; Salaheldin, A. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65, 732.
72. Rodrigues, L. M.; Francisco, C. S.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Salaheldin, A. M. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 4369.
73. Zhang, L.-J.; Shi, D.-X.; Li, J.-R. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 4010.
74. Vydzhak, R. N.; Panchishin, S. Ya.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, 90, 1439.
75. Lavrard, H.; Larini, P.; Popowycz, F. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4203.
76. Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 379.
77. Yakovenko, G. G.; Saliyeva, L. N.; Rusanov, E. B.; Donchak, I. S.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 1137.

78. Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 347.
79. Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1211.
80. Yakovenko, G. G.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Suykov, S. Yu.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 199.
81. Yakovenko, G. G.; Vovk, M. V. *J. Org. Pharm. Chem.* **2021**, 19(1), 10.
82. Li, A.-H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; Crew, A. P.; Dong, H.-Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Stolz, K. M.; Tavares, P. A. R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Mulvihill, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 61.
83. Li, A.-H.; Beard, D.; Coate, H.; Honda, A.; Kadalbajoo, M.; Kleinberg, A.; Laufer, R.; Mulvihill, K.; Nigro, A.; Rastogi, P.; Sherman, D.; Siu, K.; Steinig, A.; Wang, T.; Werner, D.; Crew, A.; Mulvihill, M. *Synthesis* **2010**, 1678.
84. Fafous, I. I.; El-Abadela, M. M.; Sabri, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 225.
85. Abu-Safieh, K. A.; El-Abadela, M. M.; Sabri, S. S.; Voelter, W.; Mössmer, C. M.; Stroebel, M. *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* **2002**, 57B, 1327.
86. Juhl, K.; Jessing, M.; Langgård, M.; Vieira Vital, P. J.; Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S.; Marigo, M. US Patent 20190185489.
87. Juhl, K.; Jessing, M.; Langgård, M.; Vieira Vital, P. J.; Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S.; Marigo, M. US Patent 20190194189.
88. Kehler, J.; Juhl, K.; Marigo, M.; Vital, P. J. V.; Jessing, M.; Langgård, M.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S. WO Patent 2019115566.
89. Kehler, J.; Juhl, K.; Marigo, M.; Vieira Vital, P. J.; Jessing, M.; Langgård, M.; Rasmussen, L. K.; Clementson, C. M. S. WO Patent 2019115567.
90. Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Langgård, M.; Jessing, M.; Vieira Vital, P. J.; Juhl, K.; Marigo, M. WO Patent 2019121840.
91. Burgdorf, L.; Tsaklakidis, C. WO Patent 2020049017.