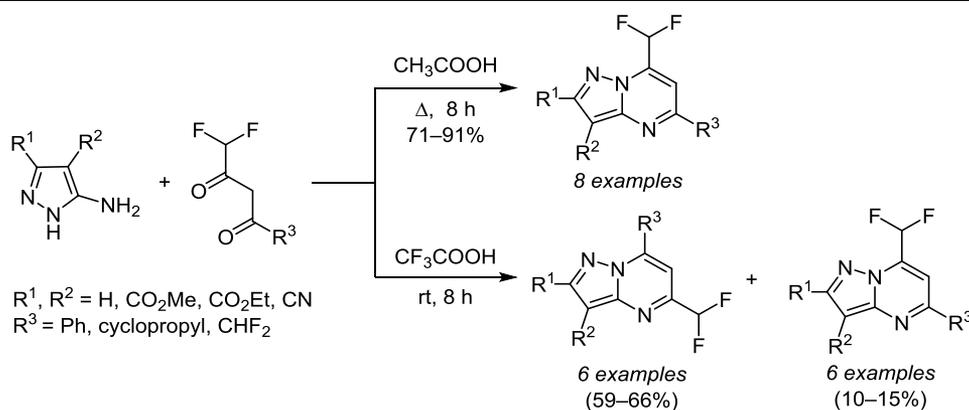


Региоселективный синтез 5-дифторметил- и 7-дифторметилзамещенных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

Валерий С. Толкунов^{1*}, Андрей С. Толкунов¹,
Ольга В. Смирнова¹, Сергей В. Толкунов¹

¹ Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,
Харьковское шоссе, 50, Киев 02160, Украина; e-mail: s_tolkuinov@yahoo.com

Поступило 2.04.2023
Принято после доработки 5.06.2023



Циклоконденсация 3,4-замещенных 5-аминопиразолов с несимметричными 1,3-дикарбонильными соединениями, содержащими дифторметильную группу, в уксусной кислоте приводит к 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинам, тогда как в трифторуксусной кислоте образуются преимущественно производные 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

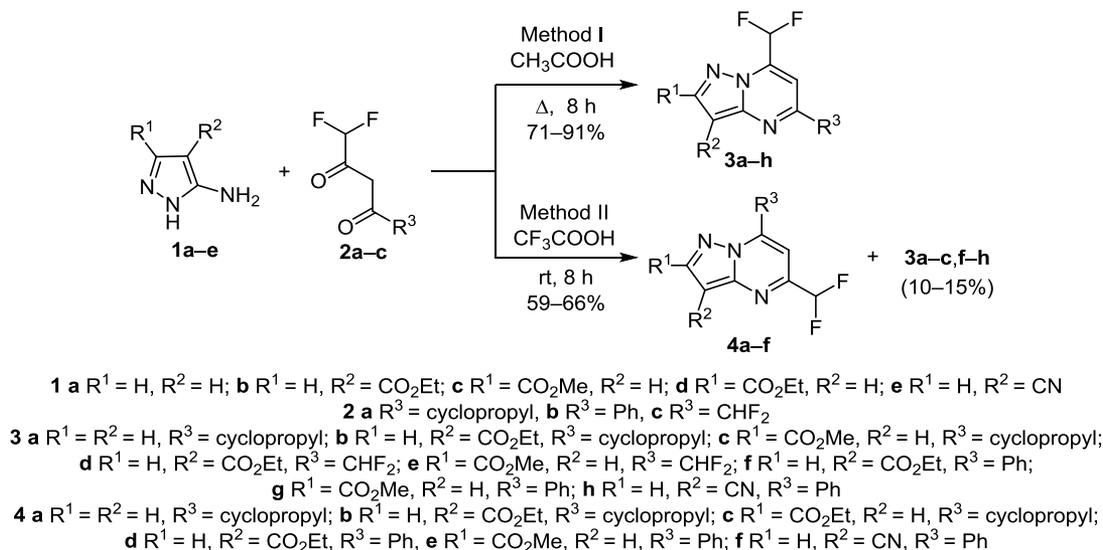
Ключевые слова: 5-аминопиразолы, 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, 4,4-дифтор-1-фенил-1,3-бутандион, 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандион, трифторуксусная кислота, конденсация.

Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов – синтетически доступные соединения, которые активно изучаются в связи с разнообразной биологической активностью.¹ Среди них найдены соединения с антибактериальным,² цитотоксическим,³ противогрибковым⁴ и противоопухолевым действием.⁵ Анксиолитики и седативные препараты залеплон, индиплон и оцинаплон – лекарственные средства, содержащие пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновый цикл.¹

Методы синтеза пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов основаны на циклоконденсациях 5-аминопиразолов с 1,3-дикарбонильными соединениями.^{6–8} При использовании в реакции несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений существует проблема возникновения изомерных соединений.^{9,10} В этих случаях для региоселективного введения заместителя используют β-алкоксипроизводные 1,3-дикетонов с предварительным получением енаминов.^{11,12} Особенно интересно селективное введение 5-дифторметильного и 7-дифторметильного заместителя в молекулу пиразоло[1,5-*a*]-

пиримидинов. Многочисленные исследования показали, что атом фтора или фторалкильные группы повышают биологическую активность молекулы, метаболическую стабильность, липофильность, аффинность связывания с рецепторами.^{13–16} Кроме того, в результате компьютерного скрининга 3 млн соединений из базы данных ZINC database было выявлено потенциально активное противовирусное соединение – 7-дифторметил-*N*-(3-карбамоил-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиофен-2-ил)-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксамид.^{17,18} В литературе приведено несколько примеров синтеза соединений, содержащих 7-дифторметильную группу: этил-7-дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата^{17–21} и этил-7-дифторметил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата,^{22,23} полученных конденсацией 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-диона и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-диона с этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилатом в уксусной кислоте. Принято считать, что конденсация протекает с образованием 7-дифтор-

Схема 1



метильных производных. Структуры приняты, вероятно, по аналогии с 7-трифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинами, строение которых доказано с помощью РСА.^{7,20} В работе¹⁹ приведена возможная альтернативная структура 5-дифторметилпроизводного, однако это соединение не описано.

Цель настоящей работы заключается в поиске экспериментальных условий для региоселективного синтеза изомерных 7-дифторметил- и 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Изучена циклоконденсация 3,4-замещенных 5-амино-1*H*-пиразолов **1a–e** с 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-дионом (**2a**), 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-дионом (**2b**) и 1,1,5-тетрафторпентан-2,4-дионом (**2c**) в уксусной и трифторуксусной кислотах. Реакцию проводили кипячением в течение 8 ч эквимолярных количеств исходных соединений **1a–e** и **2a–c** (схема 1).

Реакция в уксусной кислоте приводит исключительно к 5-замещенным производным 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **3a–h**, тогда как в трифторуксусной кислоте образуются преимущественно 7-замещенные 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины **4a–f** с небольшой примесью (10–15%) 7-дифторметилпроизводных **3a–c,f–h**. Изомеры **4** и **3** легко отделяются кристаллизацией.

7-Дифторметил- и 5-дифторметилпроизводные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов можно идентифицировать по спектрам ЯМР ¹H. Химический сдвиг 7-дифторметильной группы (в ДМСО-*d*₆) наблюдается в области 7.60 м. д. в виде триплета с константой расщепления 52 Гц, что соответствует литературным данным.¹⁹ Химический сдвиг 5-дифторметильной группы наблю-

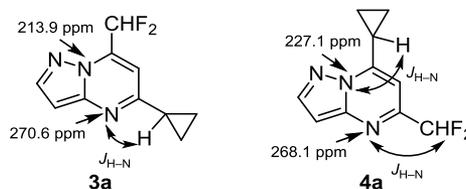


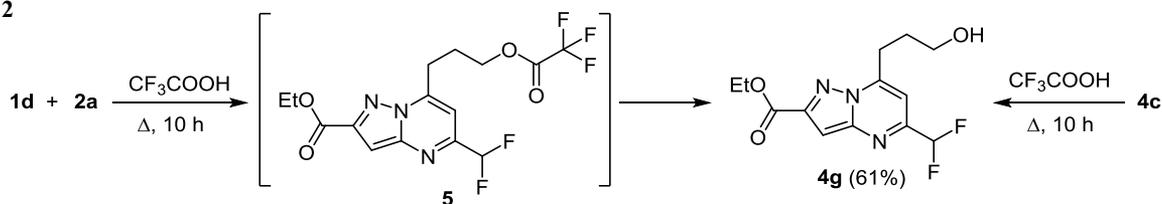
Рисунок 1. Химические сдвиги атомов азота в спектрах ¹H–¹⁵N НМВС 7-дифторметил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**3a**) и 5-дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**4a**), записанных в CDCl₃.

дается в области 7.00 м. д. Значительные различия в химических сдвигах наблюдаются также в спектрах ЯМР ¹⁹F: –125.8÷–124.9 м. д. (7-CHF₂) и –117.7÷–115.8 м. д. (5-CHF₂).

Синтез модельных соединений – этил-5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**3d**) и метил-5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилата (**3e**), содержащих две дифторметильные группы в положениях 5 и 7, подтверждают наши выводы о различиях в спектрах ЯМР. Таким образом, с помощью спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F можно идентифицировать соответствующий региоизомер. Окончательный ответ о структурах соединений **3a** и **4a** (рис. 1) получен в эксперименте ¹H–¹⁵N НМВС.

При нагревании этил-5-аминопиразол-3-карбоксилата (**1d**) и 4,4-дифтор-1-циклопропил-1,3-бутандиона (**2a**) в трифторуксусной кислоте происходит раскрытие циклопропильного цикла и образование этил-5-дифторметил-7-(3-гидроксипропил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилата (**4g**) (схема 2). Процесс протекает через промежуточное образование циклопропильного произ-

Схема 2



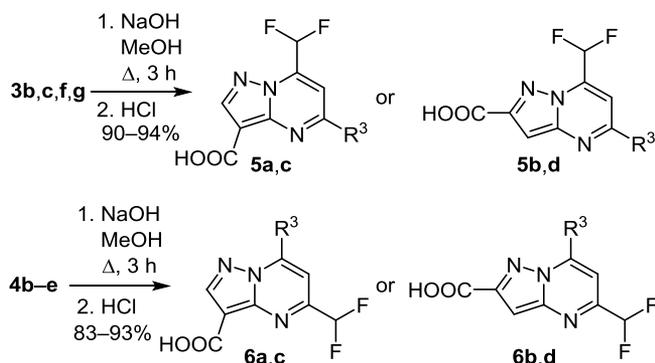
водного **4c** и трифторацетата **5**, который гидролизуется в процессе обработки до соединения **4g**. Кипячение пиразолопиримидина **4c** в трифторуксусной кислоте также приводит к гидроксипропильному производному **4g**. Поэтому синтезы 5-диформетил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4a–c** проводили при комнатной температуре.

Использование для конденсации дикетонов **1** и аминопиразолов **2** эквимолярных количеств серной или уксусной кислот в уксусной кислоте приводит к более загрязненным продуктам **4**, по сравнению с реакцией в трифторуксусной кислоте, и не улучшает региоселективности. Циклопропильная группа в этих условиях разрушается.

Возможно, селективность получения изомерных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов объясняется тем, что в уксусной кислоте в 5-аминопиразолах более нуклеофилен эндоциклический атом азота, поэтому он и взаимодействует с более электрофильной карбонильной группой, расположенной рядом с диформетильной функцией, с последующей циклоконденсацией. В трифторуксусной кислоте в 5-аминопиразолах эндоциклический атом азота протонируется, что приводит к сильной его дезактивации, причем второго протонирования по аминогруппе не происходит.^{24,25} Это приводит к тому, что теперь уже экзоциклический атом азота взаимодействует с более электрофильной карбонильной группой, вследствие чего и происходит смена региоселективности. Этим можно объяснить результаты авторов работы,⁹ которые получили смеси 7-триформетил- и 5-триформетилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов при использовании в качестве реакционной среды смеси уксусной и соляной кислот.

Щелочным гидролизом эфиров **3**, **4** с высокими выходами и чистотой получены соответствующие карбоновые кислоты **5**, **6** (схема 3), представляющие интерес для последующей модификации синтезированных молекул.

Схема 3



5, **6 a, b** $R^3 = \text{cyclopropyl}$; **c, d** $R^3 = \text{Ph}$

Таким образом, на региоселективность процесса циклоконденсации 5-амино-1*H*-пиразолов (динуклеофилов) с 1,3-дикарбонильными соединениями (1,3-диэлектрофилами) влияет баланс электронных эффектов, который определяется и регулируется кислотностью среды.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance DRX 400 (400, 100 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance DRX 500 (500, 125 и 470 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Эксперименты ^1H – ^{15}N HMBC проведены на спектрометре Varian 600. Элементный анализ (С, Н, N) выполнен на приборе vario MICRO cube. Хромато-масс-спектры записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением), ELSD Sedex 75. Температуры плавления определены с использованием устройства Фишера–Джонса.

Реагенты и растворители, использованные в этой работе, получены от НПО "Енамин".

Получение 5-замещенных 7-диформетилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **3a–h и 7-замещенных 5-диформетилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **4a–f**** (общая методика). Метод I. Смесь 5 ммоль соответствующего аминопиразола **1a–c, e** и 5 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения **2a–c** в 20 мл AcOH кипятят в течение 8 ч. AcOH упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют 30 мл 0.5 н. раствора NaHCO_3 и осадок отфильтровывают. Кристаллизуют из подходящего растворителя. Получают соединения **3a–h**.

Метод II. К раствору 5 ммоль соответствующего аминопиразола **1a–e** в 8 мл трифторуксусной кислоты добавляют раствор 5 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения **2a, b** в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. После этого трифторуксусную кислоту и CH_2Cl_2 упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют 30 мл 0.5 н. раствора NaHCO_3 и осадок отфильтровывают. Кристаллизуют из подходящего растворителя. Получают соединения **3a–c, f–h** и **4a–f**.

7-Диформетил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (3a**)** получают конденсацией 5-амино-1*H*-пиразола (**1a**) и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-диона (**2a**). Выход 0.8 г (77%, метод I), 0.14 г (13%, метод II), бесцветные кристаллы (гексан), т. пл. 51–53°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95–1.35 (4H, м, CH_2CH_2); 1.98–2.20 (1H, м, CH); 6.57 (1H, с, H-2); 6.94 (1H, с, H-3); 7.30 (1H, т, *J* = 53.2, 7- CHF_2); 8.08 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 11.5 (2C); 17.9; 96.1; 103.9; 108.3 (т, *J* = 241.3, 7- CHF_2); 137.7 (т, *J* = 27.7); 145.3; 149.0; 163.8. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: –125.4 (с, 7- CHF_2). Мас-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 210 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 57.50; Н 4.23; N 20.20. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$. Вычислено, %: С 57.41; Н 4.34; N 20.09.

Этил-7-диформетил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3b**)** получают конденсацией этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (**1b**) и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-диона (**2a**). Выход 1.0 г (71%, метод I), 0.15 г (11%, метод II), бесцветные кристаллы (EtOH), т. пл. 95–96°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12–1.25 (4H, м,

CH₂CH₂); 1.31 (3H, т, $J = 7.0$, COOCH₂CH₃); 2.39–2.47 (1H, м, CH); 4.27 (2H, к, $J = 7.0$, COOCH₂CH₃); 7.55 (1H, с, Н-6); 7.58 (1H, т, $J = 52.5$, 7-CHF₂); 8.57 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 12.9 (2С); 14.7; 18.3; 60.1; 101.7; 106.7; 109.5 (т, $J = 239.8$); 138.9 (т, $J = 27.0$); 147.6; 147.9; 162.0; 168.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –125.3 (с, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 55.64; Н 4.60; N 14.87. C₁₃H₁₃F₂N₃O₂. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 14.94.

Метил-7-дифторметил-5-циклопропилпиразоло-[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (3с) получают конденсацией метил-5-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (1с) и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-диона (2а). Выход 1.1 г (79%, метод I), 0.16 г (12%, метод II), бесцветные кристаллы (EtOH), т. пл. 102–103°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.03–1.22 (4H, м, CH₂CH₂); 2.30–2.43 (1H, м, CH); 3.89 (3H, с, COOCH₃); 7.08 (1H, с, Н-6); 7.52 (1H, с, Н-3); 7.59 (1H, т, $J = 52.0$, 7-CHF₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 12.4 (2С); 17.9; 52.7; 98.4; 107.6; 107.7 (т, $J = 238.0$); 138.3 (т, $J = 28.0$); 147.1; 149.2; 162.5; 166.1. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –125.6 (с, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 53.86; Н 4.10; N 15.81. C₁₂H₁₁F₂N₃O₂. Вычислено, %: С 53.93; Н 4.15; N 15.72.

Этил-5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3д) получают конденсацией этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1б) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона (2с). Выход 1.2 г (83%, метод I), бесцветные кристаллы (гексан), т. пл. 85–86°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃); 4.33 (2H, к, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃); 7.18 (1H, т, $J = 54.0$, 5-CHF₂); 7.74 (1H, т, $J = 54.0$, 7-CHF₂); 7.79 (1H, с, Н-6); 8.87 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 14.6; 60.5; 103.8; 104.4; 109.2 (т, $J = 240.0$ 5-CHF₂); 112.8 (т, $J = 241.0$, 7-CHF₂); 141.7 (т, $J = 28.0$, С-5); 147.0; 148.8; 155.1 (т, $J = 28.0$, С-7); 161.4. Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): –117.2 (д, $J = 56.4$, 5-CHF₂); –124.9 (д, $J = 56.4$, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 45.29; Н 3.16; N 14.50. C₁₁H₉F₄N₃O₂. Вычислено, %: С 45.37; Н 3.12; N 14.43.

Метил-5,7-бис(дифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (3е) получают конденсацией метил-5-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (1с) и 1,1,5,5-тетрафторпентан-2,4-диона (2с). Выход 1.1 г (79%, метод I), бесцветные кристаллы (гексан), т. пл. 130–131°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, COOCH₃); 7.14 (1H, т, $J = 52.0$, 5-CHF₂); 7.59 (1H, с, Н-6); 7.69 (1H, т, $J = 52.0$, 7-CHF₂); 7.74 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 52.9; 101.6 (2С); 104.3; 109.2 (т, $J = 240.0$); 112.3 (т, $J = 241.0$); 141.0 (т, $J = 28.0$); 148.2; 153.1 (т, $J = 28.0$); 162.1. Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): –117.7 (д, $J = 51.7$, 5-CHF₂); –125.7 (д, $J = 56.4$, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 43.39; Н 2.51;

N 15.22. C₁₀H₇F₄N₃O₂. Вычислено, %: С 43.33; Н 2.55; N 15.16.

Этил-7-дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3ф) получают конденсацией этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1б) и 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-диона (2б). Выход 1.3 г (82%, метод I), 0.24 г (15%, метод II), светло-желтые кристаллы (EtOH), т. пл. 130°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃); 4.31 (2H, к, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃); 7.55–7.65 (3H, м, Н-3–5 Ph); 7.66 (1H, т, $J = 52.0$, CHF₂); 8.14 (1H, с, Н-6); 8.30–8.36 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.72 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 14.8; 60.3; 103.3; 104.4; 109.6 (т, $J = 240.0$); 128.2 (2С); 129.5 (2С); 132.2; 135.9; 140.2 (т, $J = 27.0$); 147.8; 148.2; 158.9; 162.0. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –125.0 (с, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.66; Н 4.15; N 13.17. C₁₆H₁₃F₂N₃O₂. Вычислено, %: С 60.57; Н 4.13; N 13.24.

Метил-7-дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (3г) получают конденсацией метил-5-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (1с) и 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-диона (2б). Выход 1.2 г (82%, метод I), 0.15 г (10%, метод II), светло-желтые кристаллы (*i*-PrOH), т. пл. 161–163°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 3.92 (3H, с, COOCH₃); 7.34 (1H, с, Н-6); 7.50–7.60 (3H, м, Н-3–5 Ph); 7.65 (1H, т, $J = 52.0$, 7-CHF₂); 8.04 (1H, с, Н-3); 8.20–8.30 (2H, м, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 52.8; 100.3; 105.5; 109.6 (т, $J = 240.0$); 128.0 (2С); 129.6 (2С); 131.8; 136.0; 139.5 (т, $J = 28.0$); 147.6; 149.1; 156.9; 162.4. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –125.2 (с, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 59.66; Н 3.72; N 13.75. C₁₅H₁₁F₂N₃O₂. Вычислено, %: С 59.41; Н 3.66; N 13.86.

7-Дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (3h) получают конденсацией 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (1е) и 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-диона (2б). Выход 1.23 г (91%, метод I), 0.2 г (15%, метод II), бесцветные кристаллы (ДМФА), т. пл. 212–213°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 7.40–7.58 (3H, м, Н-3–5 Ph); 7.62 (1H, т, $J = 52.0$, 7-CHF₂); 8.15 (1H, с, Н-6); 8.20–8.38 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.86 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 82.7; 105.7; 109.4 (т, $J = 240.0$); 113.5; 128.3 (2С); 129.6 (2С); 132.5; 135.2; 140.7 (т, $J = 27.7$); 148.7; 150.5; 159.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: –124.8 (с, 7-CHF₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.59; Н 3.03; N 20.61. C₁₄H₈F₂N₄. Вычислено, %: С 62.22; Н 2.98; N 20.73.

5-Дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (4а) получают конденсацией 5-аминопиразола (1а) и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-диона (2а). Выход 0.62 г (59%), бесцветные кристаллы (гексан), т. пл. 86–87°C. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.07–1.09 (2H, м, CH₂); 1.29–1.33 (2H, м, CH₂); 2.85–2.89 (1H, м, CH); 6.55 (1H, т, $J = 55.5$, 5-CHF₂); 6.61 (1H, с, Н-3); 6.79 (1H, с, Н-2); 8.24 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц):

9.9; 10.9; 96.7; 98.0; 113.8 (т, $J = 240.0$, CHF_2); 145.4; 147.6; 151.3 (т, $J = 25.7$); 154.1. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: -115.8 (с, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.56; Н 4.23; N 20.21. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3$. Вычислено, %: С 57.41; Н 4.34; N 20.09.

Этил-5-дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (4b) получают конденсацией этил-5-аминопиразол-4-карбоксилата с 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-дионом (**2a**). Выход 0.87 г (62%), бесцветные кристаллы (*i*-PrOH), т. пл. 133–134°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.30–1.38 (5H, м, CH_2 , CH_2CH_3); 1.39–1.41 (2H, м, CH_2); 2.01–2.02 (1H, м, CH); 4.29 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 6.99 (1H, т, $J = 53.5$, 5-CHF_2); 7.12 (1H, с, Н-6); 8.73 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 10.9 (3C); 14.4; 59.7; 99.8; 102.6; 113.0 (т, $J = 240.1$); 146.4; 147.7; 154.1 (т, $J = 26.4$); 155.9; 161.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): -117.2 (д, $J = 60.2$, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.40; Н 4.85; N 14.81. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 14.94.

Этил-5-дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-2-карбоксилат (4c) получают конденсацией этил-5-аминопиразол-3-карбоксилата (**1d**) и 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-дионом (**2a**). Выход 0.90 г (64%), бесцветные кристаллы (EtOH), т. пл. 132–133°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.38 (7H, м, CH_2CH_3 , CH_2CH_2); 2.85–2.92 (1H, м, CH); 4.30 (3H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 7.00 (1H, т, $J = 52.0$, 5-CHF_2); 7.12 (1H, с, Н-6); 8.73 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 11.4 (3C); 14.6; 60.2; 100.3; 103.1; 113.5 (т, $J = 239.0$); 146.9; 148.2; 154.6 (т, $J = 26.0$); 156.4; 161.9. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): -117.3 (д, $J = 64.0$, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.31; Н 4.70; N 14.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 14.94.

Этил-5-дифторметил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (4d) получают конденсацией этил-5-аминопиразол-3-карбоксилата (**1d**) с 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-дионом (**2b**). Выход 0.98 г (62%), бесцветные кристаллы (EtOH), т. пл. 101–102°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 4.32 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 7.14 (1H, т, $J = 54.0$, 5-CHF_2); 7.64–7.70 (3H, м, Н-3–5 Ph); 7.67 (1H, с, Н-6); 8.11–8.21 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.75 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.9; 60.3; 103.4; 106.2; 113.3 (т, $J = 240.0$); 129.0 (2C); 130.1; 130.4 (2C); 132.3; 147.9; 148.3; 149.3; 154.8 (т, $J = 26.0$); 161.8. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: -117.5 (с, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 60.63; Н 4.17; N 13.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.57; Н 4.13; N 13.24.

Метил-5-дифторметил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-2-карбоксилат (4e) получают конденсацией метил-5-амино-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (**1c**) с 4,4-дифтор-1-фенилбутан-1,3-дионом (**2b**). Выход 0.96 г

(64%), бесцветные кристаллы (MeOH), т. пл. 99–100°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, COOCH_3); 7.09 (1H, т, $J = 54.0$, 5-CHF_2); 7.44 (1H, с, Н-6); 7.59 (1H, с, Н-3); 7.59–7.65 (3H, м, Н-3–5 Ph); 8.10–8.12 (2H, м, Н-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 52.8; 100.8; 106.3 (2C); 113.2 (т, $J = 240.0$); 129.0 (2C); 130.1 (2C); 132.1; 147.5; 148.4; 149.0; 152.8 (т, $J = 25.1$); 162.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: -117.5 (с, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.68; Н 3.75; N 13.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.41; Н 3.66; N 13.86.

5-Дифторметил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбонитрил (4f) получают конденсацией 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрила (**1e**) с 1-фенил-4,4-дифторбутан-1,3-дионом (**2b**). Выход 0.89 г (66%), бесцветные кристаллы (MeCN), т. пл. 201–202°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.19 (1H, т, $J = 54.0$, 5-CHF_2); 7.60–7.66 (3H, м, Н-3–5 Ph); 7.78 (1H, с, Н-6); 8.12 (2H, д, $J = 8.0$, Н-2,6 Ph); 8.95 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 82.9; 107.2; 112.9 (т, $J = 241.3$); 113.4; 129.0 (2C); 129.5; 130.4 (2C); 132.5; 148.8; 150.0; 150.7; 155.3 (т, $J = 25.1$). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): -117.7 (д, $J = 51.7$, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 62.13; Н 2.94; N 20.65. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$. Вычислено, %: С 62.22; Н 2.98; N 20.73.

Этил-7-(3-гидроксипропил)-5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-2-карбоксилат (4g). Смесь 5 ммоль этил-5-аминопиразол-3-карбоксилата (**1d**) и 5 ммоль 4,4-дифтор-1-циклопропилбутан-1,3-дионом (**2a**) или пиразолопиримидина **4c** кипятят в 10 мл трифторуксусной кислоты в течение 10 ч. Выход 0.86 г (61%), светлые-серые кристаллы, т. пл. 98–99°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 6.8$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1.83–1.97 (2H, м, CH_2); 3.26–3.36 (2H, м, CH_2); 3.40–3.52 (2H, м, CH_2); 4.29 (2H, к, $J = 6.8$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 4.61 (1H, т, $J = 5.2$, OH); 7.05 (1H, т, $J = 54.0$, 5-CHF_2); 7.44 (1H, с, Н-6); 8.71 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 14.8; 27.7; 29.1; 60.2; 60.4; 103.3; 105.2; 113.4 (т, $J = 240.0$); 146.9; 148.0; 153.9; 154.4 (т, $J = 26.3$); 161.8. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: -117.4 (с, 5-CHF_2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.09; Н 5.09; N 14.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.05; N 14.04.

Получение 7-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-карбоксилатов 5a–d и 5-дифторметилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидинкарбоксилатов 6a–d (общая методика). К суспензии 5 ммоль эфира **3b,c,f,g**, **4b–e** в 30 мл MeOH добавляют 5 мл (10 ммоль) 2 н. водного раствора NaOH и кипятят в течение 3 ч. MeOH удаляют при пониженном давлении, добавляют 10 мл H_2O и подкисляют до pH 4, используя 2 н. HCl. Продукт фильтруют, промывают 5 мл H_2O , сушат. Полученные кислоты **5**, **6 a–d** не требуют очистки. Чистота, по данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР, $\geq 95\%$.

7-Дифторметил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (5a). Выход 1.14 г (90%),

бесцветные кристаллы, т. пл. 192°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.10–1.18 (4H, м, CH_2CH_2); 2.41–2.50 (1H, м, CH); 7.50 (1H, с, H-6); 7.57 (1H, т, $J = 53.0$, 7- CHF_2); 8.55 (1H, с, H-2); 12.40 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 12.7 (2C); 18.4; 102.5; 106.3 (т, $J = 5.0$); 109.5 (т, $J = 238.8$); 138.9 (т, $J = 28.4$); 147.9; 148.1; 163.5; 168.5. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -125.3 (с, 7- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.24; Н 3.52; N 16.64. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.58; N 16.60.

7-Дифторметил-5-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-2-карбоксилат (5b). Выход 1.16 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 177°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.00–1.20 (4H, м, CH_2CH_2); 2.30–2.40 (1H, м, CH); 7.06 (1H, с, H-6); 7.52 (1H, с, H-3); 7.60 (1H, т, $J = 52.0$, 7- CHF_2); 13.46 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 12.3 (2C); 17.8; 98.3; 107.2; 109.4 (т, $J = 238.8$); 138.2 (т, $J = 26.4$); 148.4; 149.2; 163.5; 165.7. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -125.5 (с, 7- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.22; Н 3.54; N 16.53. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.58; N 16.60.

7-Дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (5c). Выход 1.36 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 244°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.50–7.59 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.66 (1H, т, $J = 52.0$, 7- CHF_2); 8.09 (1H, с, H-6); 8.30–8.40 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.68 (1H, с, H-2); 12.60 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 104.1; 104.4; 109.6 (т, $J = 240.0$); 128.2 (2C); 129.5 (2C); 132.1; 136.0; 140.2 (т, $J = 27.7$); 147.8; 148.7; 158.8; 163.5. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -125.1 (с, 7- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 $[\text{M}-\text{COOH}-\text{H}]^-$ (100), 288 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (25). Найдено, %: С 58.20; Н 3.11; N 14.50. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.14; Н 3.14; N 14.53.

7-Дифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (5d). Выход 1.34 г (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 225°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.60 (1H, уш. с, COOH, H_2O); 7.31 (1H, с, H-6); 7.48–7.60 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.67 (1H, т, $J = 52.0$, 7- CHF_2); 8.06 (1H, с, H-3); 8.18–8.40 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 99.8; 104.7; 109.1 (т, $J = 240.1$); 127.4 (2C); 129.0 (2C); 131.3; 135.6; 139.0 (т, $J = 26.2$); 148.5; 148.7; 156.2; 162.9. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -125.2 (с, 7- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.18; Н 3.10; N 14.51. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.14; Н 3.14; N 14.53.

5-Дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (6a). Выход 1.06 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 232°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.23–1.42 (4H, м, CH_2CH_2); 2.79–2.96 (1H, м, CH); 6.99 (1H, т, $J = 54.4$, 5- CHF_2); 7.08 (1H, с, H-2); 8.69 (1H, с, H-6); 12.15 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.9; 11.0; 99.6; 103.7; 113.1 (т, $J = 239.0$, 5- CHF_2);

146.5; 148.2; 153.9 (т, $J = 26.0$); 155.9; 163.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -117.0 (с, 5- CHF_2). Найдено, %: С 52.26; Н 3.52; N 16.73. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.58; N 16.60.

5-Дифторметил-7-циклопропилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-2-карбоксилат (6b). Выход 1.05 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–232°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.32–1.38 (2H, м, CH_2); 1.39–1.40 (2H, м, CH_2); 2.90–2.96 (1H, м, CH); 7.00 (1H, т, $J = 52.0$, 5- CHF_2); 7.12 (1H, с, H-6); 8.73 (1H, с, H-3); 12.47 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 11.24; 11.36; 100.0; 103.9; 113.5 (т, $J = 239$); 146.9; 148.6; 154.3 (т, $J = 26.0$); 156.3; 163.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -117.1 (с, 5- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.22; Н 3.54; N 16.63. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.18; Н 3.58; N 16.60.

5-Дифторметил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (6c). Выход 1.30 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 242°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.14 (1H, т, $J = 53.5$, 5- CHF_2); 7.63–7.68 (4H, м, H-3–5 Ph, H-6); 8.12 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 8.73 (1H, с, H-2); 12.65 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 104.2; 105.9; 113.3 (т, $J = 240.0$); 128.9 (2C); 130.1; 130.3 (2C); 132.1; 147.8; 148.7; 149.2; 154.5 (т, $J = 26.4$); 163.3. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -117.5 (с, 5- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.18; Н 3.10; N 14.51. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.14; Н 3.14; N 14.53.

5-Дифторметил-7-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксилат (6d). Выход 1.34 г (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 238°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.50 (1H, уш. с, COOH, H_2O); 7.09 (1H, т, $J = 54.4$, 5- CHF_2); 7.37 (1H, с, H-6); 7.56 (1H, с, H-3); 7.59–7.71 (3H, м, H-3–5 Ph, H-6); 8.15 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 105.3; 110.6; 118.0 (т, $J = 240.1$); 133.8 (2C); 134.8 (2C); 135.0; 136.8; 153.1; 153.7; 154.3; 157.2 (т, $J = 26.0$); 168.4. Спектр ЯМР ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: -117.4 (с, 5- CHF_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.16; Н 3.12; N 14.49. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.14; Н 3.14; N 14.53.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F всех синтезированных соединений, а также спектры ^1H - ^{15}N НМВС соединений **3a**, **4a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Cherukupalli, S.; Karpoornath, R.; Chandrasekaran, B.; Hampannavar, G. A.; Thapliyal, N.; Palakollu, V. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 298.
- Hassan, A. S.; Masoud, D. M.; Sroor, F. M.; Askar, A. A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2909.
- Abdelall, E. K. A.; Philoppes, J. N. *ARKIVOC* **2016**, (v), 210.
- Zhang, J.; Peng, J.-F.; Bai, Y.-B.; Wang, P.; Wang, T.; Gao, J.-M.; Zhang, Z.-T. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 887.

5. Mulakayala, N.; Reddy, U.; Chaitanya, M.; Hussain, M.; Kumar, C. S.; Golla, N. *J. Kor. Chem. Soc.* **2011**, 55(4), 719.
6. Yoshida, M.; Mori, A.; Inaba, A.; Oka, M.; Makino, H.; Yamaguchi, M.; Fujita, H.; Kawamoto, T.; Goto, M.; Kimura, H.; Baba, A.; Yasuma, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 8501.
7. Liu, J.; Ge, H.-G.; Lu, J.-F. *J. Chem. Res.* **2015**, 39, 4.
8. Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Claramunt, R. M.; Garcia, M. A.; Sanz, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1259.
9. Dalinger, I. L.; Vatsadse, I. A.; Shevelev, S. A.; Ivachtchenko, A. V. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 236.
10. Secrieru, A.; O'Neill, P. M.; Cristiano, M. L. S. *Molecules* **2020**, 25, 42.
11. Stepaniuk, O. O.; Matviienko, V. O.; Kondratov, I. S.; Vitruk, I. V.; Tolmachev, A. O. *Synthesis* **2013**, 925.
12. Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20(2), 205.
13. Filler, R.; Saha, R. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 777.
14. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
15. Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.
16. Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.
17. Muratore, G.; Goracci, L.; Mercorelli, B.; Foeglein, Á.; Digard, P.; Cruciani, G.; Palù, G.; Loregian, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 6247.
18. Lepri, S.; Nannetti, G.; Muratore, G.; Cruciani, G.; Ruzziconi, R.; Mercorelli, B.; Palu, G.; Loregian, A.; Goracci, L. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4337.
19. Patnaik, S.; Zheng, W.; Choi, J. H.; Motabar, O.; Southall, N.; Westbroek, W.; Lea, W. A.; Velayati, A.; Goldin, E.; Sidransky, E.; Leister, W.; Marugan, J. J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5734.
20. Filyakova, V. I.; Kuznetsova, O. A.; Ulomskii, E. N.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Yu. V.; Kodess, M. I.; Rusinov, V. L.; Pashkevich, K. I. *Rus. Chem. Bull.* **2002**, 51, 332.
21. Yokokawa, F.; Wang, G.; Chan, W. L.; Ang, S. H.; Wong, J.; Ma, I.; Rao, S. P. S.; Manjunatha, U.; Lakshminarayana, S. B.; Herve, M.; Kounde, C.; Tan, B. H.; Thayalan, P.; Ng, S. H.; Nanjundappa, M.; Ravindran, S.; Gee, P.; Tan, M.; Wei, L.; Goh, A.; Chen, P.-Y.; Lee, K. S.; Zhong, C.; Wagner, T.; Dix, I.; Chatterjee, A. K.; Pethe, K.; Kuhen, K.; Glynn, R.; Smith, P.; Bifani, P.; Jiricek, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 451.
22. Manetti, F.; Stecca, B.; Santini, R.; Maresca, L.; Giannini, G.; Taddei, M.; Petricci, E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 832.
23. Robb, G. R.; Boyd, S.; Davies, C. D.; Dossetter, A. G.; Goldberg, F. W.; Kemmitt, P. D.; Scott, J. S.; Swales, J. G. *MedChemComm* **2015**, 6, 926.
24. Bruix, M.; Mendoza, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, 23, 367.
25. Catalan, J.; Menendez, M.; Laynez, J.; Claramunt, R. M.; Bruix, M.; Mendoza, J.; Elguero, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 997.