

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Никольский Владислав Владимирович

**Синтез азолопиридинов на основе реакций
нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы
в 3-нитропиридинах**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

В.н.с., д.х.н. Старосотников А.М.

Москва - 2025

Оглавление

Список сокращений	4
1. Введение.	6
2. Обзор литературы.	10
2.1. Синтез азаиндолов.	10
2.1.1. Реакция Фишера.....	11
2.1.2. Синтезы на основе циклизации аминокарбонильных соединений.	12
2.1.3. Синтезы с использованием ацетиленов.....	17
2.1.4. Другие методы.	21
2.2. Синтез пиразолопиридинов.	24
2.2.1. Нуклеофильное замещение фрагментом гидразина.....	25
2.2.2. Циклизация N-нитрозосоединений.	30
2.2.3. Другие методы.	34
2.2.4. 2-Замещенные пиразолопиридины.	35
2.3. Синтез изоксазолопиридинов.	39
2.4. Синтез имидазопиридинов.....	43
2.4.1. Синтезы из орто-диаминопиридинов.	44
2.4.2. Другие методы.	65
2.5. Синтез триазолопиридинов.....	69
2.5.1. Циклизация о-диаминопиридинов.	70
2.5.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	79
3. Обсуждение результатов.....	82
3.1. Реакционная способность 3-нитро-5-R-пиридинов по отношению к нуклеофилам.....	82
3.1.1. Синтез 3-нитро-5-R-пиридинов.....	82

3.1.2. S _N Ar реакции с анионными O,N,S-нуклеофилами.	85
3.1.3. Реакции нуклеофильного присоединения с C-нуклеофилами.	88
3.2. Реакции нуклеофильного замещения в 2-метил и 2-алкенил-3- нитропиридинах.	93
3.2.1. Синтез 2-метил-3-нитропиридинов и 2-алкенил-3-нитропиридинов..	94
3.2.2. S _N Ar реакции с S-нуклеофилами. Региоселективность замещения в 2- метил(арилвинил)-3,5-динитропиридинах.	98
3.2.3. УФ-Вид спектроскопия и флуоресценция 2-арилвинилпиридинов. .	103
3.3. Синтез пиридоаннелированных систем на основе внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы.	108
3.3.1. Синтез 1-арил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридинов.	109
3.3.2. Синтез изоксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридинов.	120
3.3.3. Синтез пирроло[2,3- <i>c</i>]пиридинов.	126
3.3.4. Синтез 2-арил-2 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридинов.	129
4. Выводы.	134
5. Экспериментальная часть.	136
6. Список литературы.	186

Список сокращений

Woc	– трет-бутоксикарбонил
CDI	– N,N'-карбонилдиимидазол
CuTC	– тиофен-2-карбоксилат меди (I)
Dbu	– дибензилиденацетон
DBU	– 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	– N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DCE	– 1,2-дихлорэтан
DCM	– дихлорметан
DHP	– 3,4-дигидропиран
DIAD	– диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	– N,N-диизопропилэтиламин
DMA	– N,N-диметилацетамид
DMAP	– 4-диметиламинопиридин
DMF	– N,N-диметилформамид
DMF-DMA	– диметилацеталь N,N-диметилформамида
DMSO	– диметилсульфоксид
NHC	– N-гетероциклический карбен
Dppf	– 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Dppr	– 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
EDCI	– 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT	– 1-гидроксисбензотриазол
LDA	– диизопропиламид лития
LiHDMS	– бис(триметилсилил)амид лития
mCPBA	– 3-хлорпербензойная кислота
NBS	– N-бромсукцинимид
NCS	– N-хлорсукцинимид
NIS	– N-йодсукцинимид
NMP	– N-метилпирролидон
PDC	– дихромат пиридиния

PMB – 4-метоксибензил

PPA – полифосфорная кислота

pTSA – пара-толуолсульфоновая кислота

PuBrOP – гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония

TBAN – нитрат тетрабутиламмония

TBHP – трет-бутил гидропероксид

THF – тетрагидрофуран

TFA – трифторуксусная кислота

TFAA – трифторуксусный ангидрид

1. Введение.

Актуальность работы.

Пиридиновый цикл является одним из наиболее распространенных фрагментов среди молекул, находящих применение в самых разнообразных сферах деятельности человека. В дизайне новых биологически активных соединений пиридиновый цикл является привилегированным мотивом. По состоянию на 2021 год 14% среди всех N-гетероциклических лекарственных препаратов, одобренных FDA, содержат пиридиновый цикл. В настоящий момент существует большое количество методов функционализации пиридиновой системы, однако 3-нитропиридины в качестве интермедиатов используются относительно редко. Во многом это связано с тем, что химические превращения 3-нитропиридинов не исследованы с достаточной систематичностью. Тем не менее, данные соединения обладают большим потенциалом для применения в синтезе благодаря сочетанию электроноакцепторной нитрогруппы и особенностям распределения электронной плотности в ароматической системе пиридина, обусловленным влиянием атома азота.

Ранее в нашей лаборатории были изучены реакции различных нитро(гет)аренов с нуклеофилами, на основании которых можно сделать предположение о возможности применения данного подхода к функционализации 3-нитропиридинов. Таким образом разработка новых методов синтеза замещенных пиридинов на основе реакций 3-нитропиридинов с нуклеофильными реагентами является актуальной задачей современной органической химии.

Аннелирование дополнительных азотсодержащих гетероциклов к молекуле пиридина позволяет ввести дополнительные функциональные группы и получить молекулы с еще более разнообразными и ценными свойствами, в связи с этим разработка новых методов синтеза азолопиридинов представляют особый интерес. Реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-

нитропиридинах могут позволить синтезировать азолопиридины, труднодоступные иными путями.

Цель работы. Целью данной работы разработка новых методов синтеза замещенных азолопиридинов, основанных на реакциях ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- 1) Разработка оптимальных методов синтеза исходных 3-нитропиридинов, подходящих для дальнейшей нуклеофильной функционализации.
- 2) Изучение реакционной способности замещенных 3-нитропиридинов по отношению к различным нуклеофилам и подбор условий для протекания реакции замещения нитрогруппы.
- 3) Изучение влияния электронных и стерических эффектов заместителей в 3-нитропиридинах на протекание реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы и её селективность. Поиск границ применимости разработанных методик.
- 4) Применение полученных результатов для синтеза азолопиридиновых систем, таких как 1-арил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридины (**I**), 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридины (**II**), изоксазоло[4,5-*b*]пиридины (**III**) и пирроло[2,3-*c*]пиридины (**IV**) (Схема 1.1). Разработка общих экспериментальных протоколов для синтеза библиотек соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

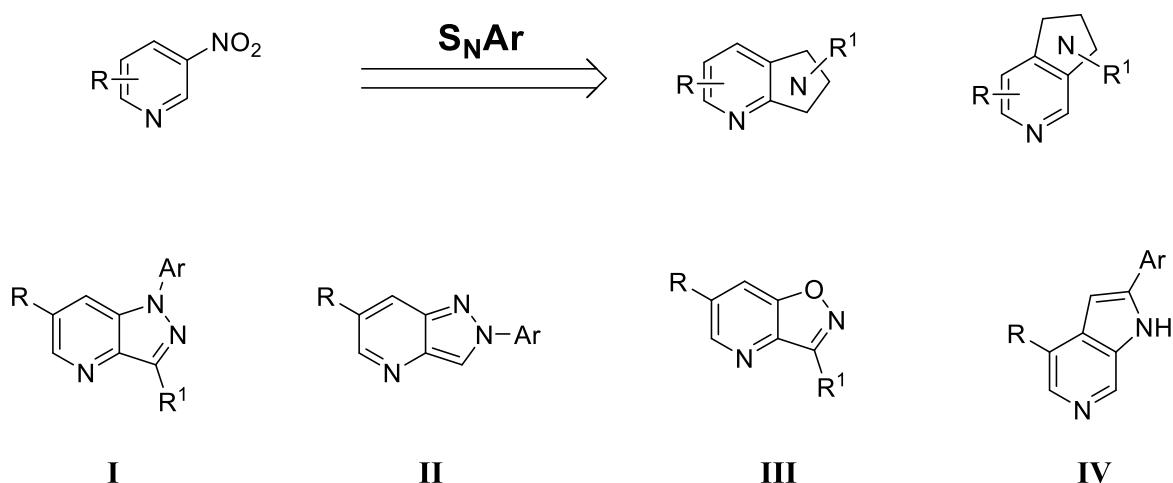


Схема 1.1. Графическое представление целей работы.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые проведено обширное и систематическое изучение реакций нуклеофильного ароматического замещения неактивированной нитрогруппы в пиридинах на анионные O,N,S-нуклеофилы. Была продемонстрирована широкая применимость данного подхода на примере 2-незамещенных, 2-метил и 2-арилвинилпиридинов, а также изучено влияние электронных и стерических эффектов на селективность замещения нитрогруппы в несимметричных 2-замещенных-3,5-динитропиридинах.

Обнаружена и изучена конкуренция между замещением нитрогруппы и нуклеофильным присоединением в случае амбидентных нуклеофилов, таких как фенолы, индолы и енолы. На основе данной реакции был синтезирован ряд труднодоступных 2-замещенных-1,2- и 4-замещенных-1,4-дигидропиридинов.

Изучено поглощение света в УФ-Вид области ряда 2-арилвинил-3-нитропиридинов и найдены закономерности между структурой и спектрами поглощения. Кроме того, обнаружен новый класс перспективных флуоресцентных соединений с настраиваемыми свойствами – 2-арилвинил-3-SR-5-нитропиридины.

Разработан универсальный one-pot протокол для синтеза 1-арил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов с применением стабильных тозилатов арилдiazония

и обнаружен необычный механизм реакции. Разработанный протокол также был применен для синтеза соответствующих производных индазола.

Синтезирован ряд новых 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов, изучено образование побочных продуктов в реакции иминов 3-нитропикколиналидегидов с азидом натрия и предложен удобный метод очистки целевых соединений.

Разработан новый метод синтеза изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов на основе внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах, содержащих оксимный фрагмент. Было обнаружено, что гидразоны 2-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридинов легко вступают в перегруппировку Болтона-Катрицкого, позволяя получить труднодоступные 2-(2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридины с отличными выходами.

Изучено взаимодействие 4-арилвинил-3,5-динитропиридинов с азидом натрия и разработан one-pot протокол для синтеза пирроло[2,3-*c*]пиридинов без промежуточного выделения нестабильных азидопиридинов.

Публикации. По результатам проведенных исследований было опубликовано 5 статей в рецензируемых международных журналах.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 7 всероссийских и международных конференциях: Марковниковский конгресс по органической химии (Казань, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2019), Марковниковские чтения WSOC-2020 (Красновидово, 2020), The 24th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (2020), Марковниковские чтения WSOC-2021 (Сочи, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), «Химия нитросоединений и аминокислот» (Санкт-Петербург, 2024).

Структура и объем работы. Диссертационное исследование включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Работа изложена на 200 страницах, включая 102 схемы, 13 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список включает 98 источников.

2. Обзор литературы.

Литературный обзор посвящен методам синтеза бициклических гетероароматических систем посредством аннелирования пятичленных азотсодержащих циклов к пиридиновому кольцу. Выбор рассматриваемых бициклических систем основан на их значимости в контексте современной органической и медицинской химии, которую можно оценить по количеству публикаций в научной литературе за последние 10 лет. Таким образом для обзора были выбраны азаиндолы, пиразолопиридины, имидазопиридины, изоксазопиридины и триазолопиридины. В обзоре не рассматриваются синтезы систем, аннелированных по связи C-N, в связи с принципиальными различиями в реакционной способности и синтетическим подходам относительно C-C аннелированных азолопиридинов.

Структура литературного обзора состоит из разделов, посвященных каждой из рассматриваемых бициклических систем. В них приведены основные особенности гетероциклической системы, её номенклатура и подходы к получению. Синтезы сгруппированы в соответствии со структурой исходных соединений или механизмами используемых реакций и включают ряд репрезентативных примеров использования каждого подхода в современном органическом синтезе. Кроме того, в обзор включен ряд публикаций, которые содержат в себе нестандартные реакции, представляющие научный интерес для дальнейшего изучения.

Отдельное внимание в обзоре уделено применению рассматриваемых бициклических гетероароматических систем в поиске, разработке и оптимизации новых биологически активных соединений и лекарственных препаратов.

2.1. Синтез азаиндолов.

Гетероциклическую систему, состоящую из пиррольного и пиридинового конденсированных колец, зачастую называют азаиндолом. Существует четыре

изомера азаиндола, которые отличаются друг от друга взаимным расположением атомов азота (Схема 2.1). Интерес к производным азаиндолов во многом обусловлен их сходством с индолом, который служит основой большого числа биологически активных соединений. Наличие дополнительного атома азота пиридинового кольца дает производным азаиндолов возможность образовывать более прочные связи с активными центрами ферментов и рецепторов, в связи с чем в настоящее время большое внимание уделяется синтезу аналогов известных биологически активных соединений, в которых индольный фрагмент заменен на азаиндол [1], [2]. Кроме того, производные азаиндолов часто включаются в качестве перспективных кандидатов при скрининге *in silico* и *in vitro*.

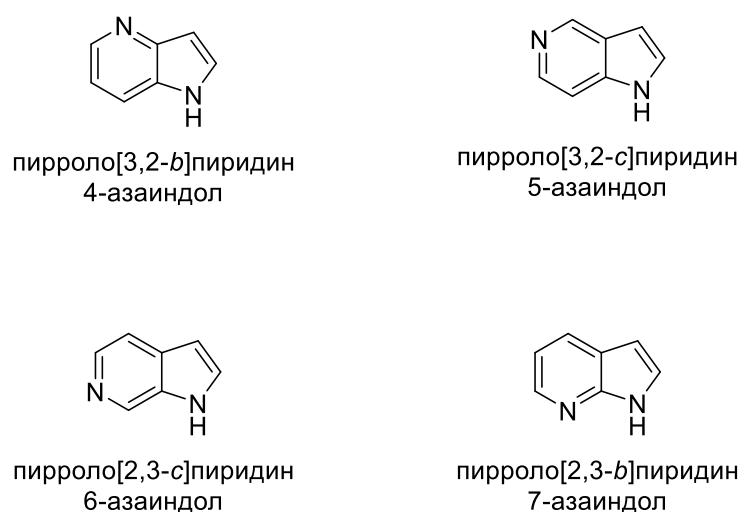


Схема 2.1. Изомеры азаиндола.

В недавних публикациях описан ряд методов синтеза всех четырех азаиндольных систем. Часть методов в значительной степени пересекаются с хорошо изученными реакциями синтеза производных индола, однако электронодефицитный характер пиридинового кольца и возможность координации реагентов по атому азота дает возможность использовать уникальные подходы, не имеющие аналогов в химии индола.

2.1.1. Реакция Фишера.

Реакция Фишера, представляющая собой кислотно-катализируемую циклизацию арилгидразонов, является одним из самых известных и изученных методов синтеза индолов, однако она находит весьма ограниченное применение в синтезе азаиндолов. Электронодефицитный характер пиридинового кольца препятствует протеканию реакции для субстратов, не содержащих сильных электронодонорных заместителей. Тем не менее Alekseyev et al. [3],[4] синтезировали ряд галогенсодержащих 7-азаиндолов с помощью реакции Фишера в полифосфорной кислоте с выходами от умеренных до хороших (Схема 2.2). Необходимость использования высоких температур для протекания реакции ограничивает применимость данного подхода. Реакция не протекает для гидразонов ацетона и ацетофенона, которые содержат метильную группу вместо метиленовой. Таутомерия производных 2-гидразинопиридина также может приводить к протеканию побочных реакций с образованием продуктов циклизации по внутрициклическому атому азота при наличии благоприятного расположения заместителей.

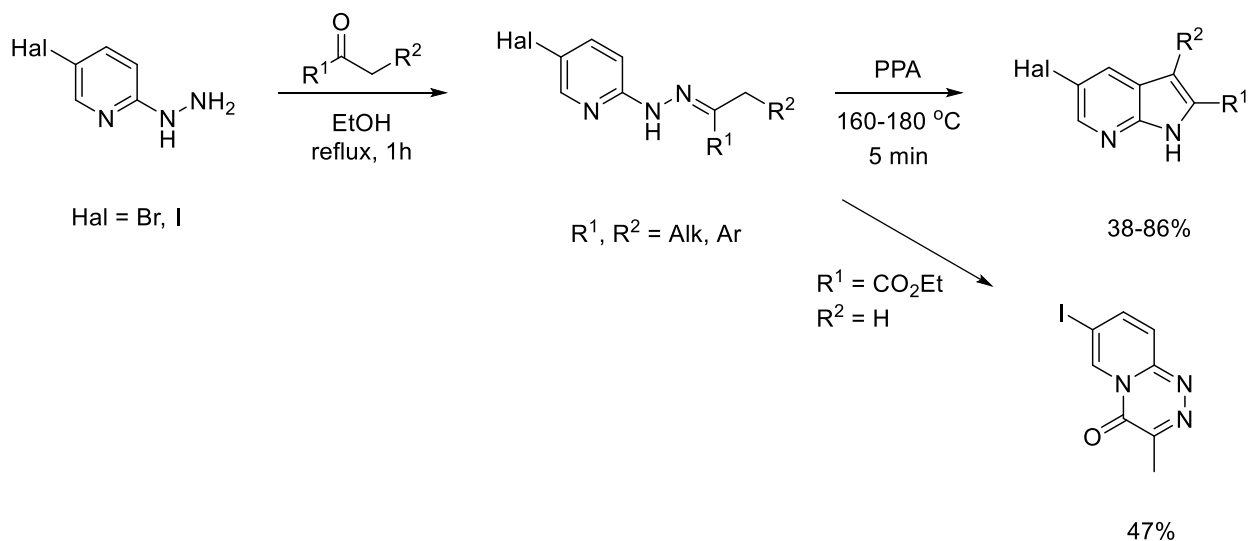


Схема 2.2. Синтез 7-азаиндолов по реакции Фишера.

2.1.2. Синтезы на основе циклизации аминокарбонильных соединений.

Внутримолекулярная циклизация карбонильной группы боковой цепи аминопиридинов являются распространенным методом синтеза азаиндолов.

Наиболее часто подобные подходы применяются для синтеза 4- и 6-азаиндолов, так как производные 3-нитропиридина обладают высоким дефицитом электронной плотности из-за согласованного действия двух акцепторных групп. Данная особенность значительно облегчает введение и/или модификацию алкильных цепей в орто-положение к нитрогруппе, что позволяет за минимальное число стадий создать требуемую комбинацию функциональных групп для протекания внутримолекулярной циклизации.

Метильная группа в положениях 2 и 4 пиридинового цикла обладает повышенной кислотностью и способна реагировать с C-электрофилами в присутствии сильных оснований. 2-Метил-3-аминопиридин и 4-метил-3-аминопиридин реагируют с этил бензоатом в присутствии втор-бутиллития с образованием фенилкетонов, которые самопроизвольно циклизуются в азаиндолы [5]. 3-Метил-2-аминопиридин не обладает достаточной реакционной способностью, однако получение азаиндола возможно через N-бензоильное производное по реакции Маделунга (Схема 2.3). Использование более электрофильного трифторуксусного ангидрида позволяет провести ацилирование метильной группы без добавления сильных оснований и получить 2-трифторметил-6-азаиндол с хорошим выходом [6].

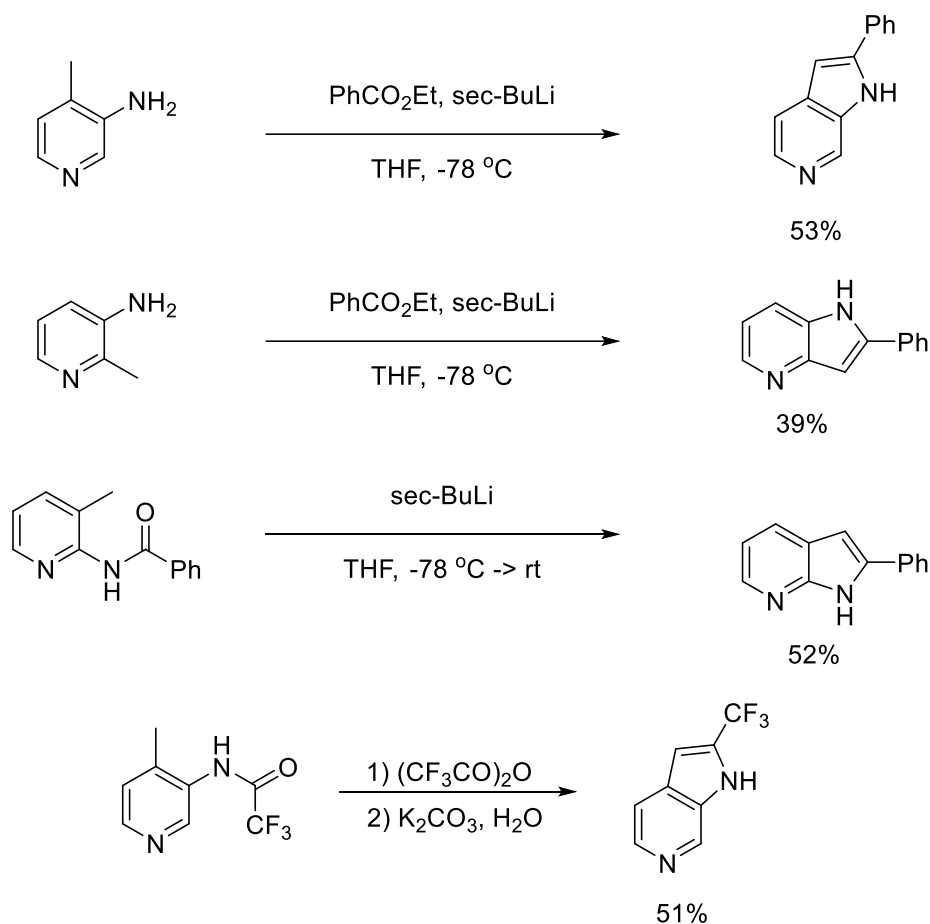


Схема 2.3. Синтез азаиндолов из аминометилпиридинов.

Прямые синтезы азаиндолов из аминометилпиридинов имеют преимущество минимального количества стадий, но невысокие выходы и использование крайне сильных алкиллитиевых оснований значительно ограничивают их применение. Значительно более удобными исходными соединениями для синтеза азаиндолов являются 2- и 4-метил-3-нитропиридины. Они легко реагируют с ацетальми диметилформаида, давая с высокими выходами диметиламиновинилпиридины. Восстановление нитрогруппы приводит к спонтанной циклизации в азаиндолы [7].

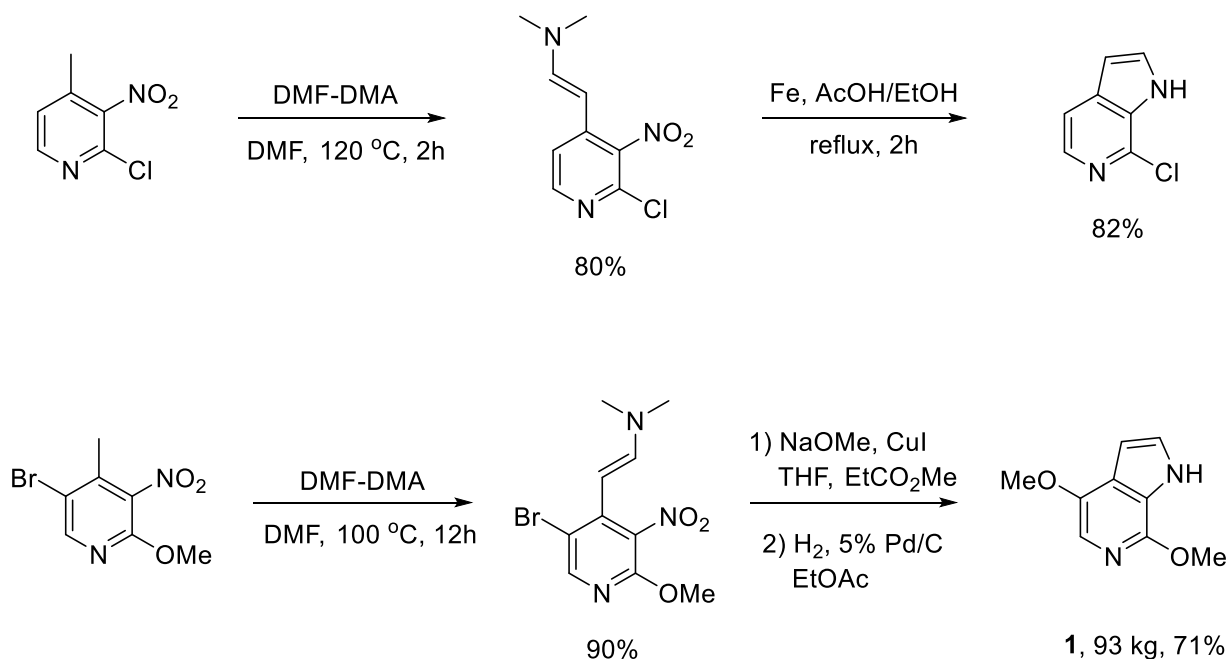


Схема 2.4. Синтез азаиндолов по реакции Лемгрубера-Бачо.

Соединение **1** является интермедиатом в синтезе нового семейства перспективных антиретровирусных препаратов, которые способны подавлять проникновение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в клетки. Fox et al. [8] синтезировали **1** из соответствующего 3-нитро-4-метилпиридина в три стадии с высоким выходом, при этом синтез масштабирован на 340 килограмм исходного соединения (Схема 2.4).

Sheidt et al. [9] разработали способ синтеза азаиндолов из замещенных хлорметиламинопиридинов **2** с использованием N-гетероциклических карбенов. На первой стадии исходное соединение под действием основания элиминирует HCl с образованием нестабильного о-азахинонметида **3**. Интермедиат **3** реагирует с ацильным анионом, который образуется из NHC и ароматического альдегида, образуя соответствующий кетон. Авторы провели оптимизацию условий реакции и установили, что добавление метансульфоновой кислоты в реакционную смесь к образующимся кетонам позволяет провести one-pot циклизацию в азаиндолы (Схема 2.5). Был получен ряд замещенных 4-, 5- и 7-азаиндолов с высокими выходами, однако попытка получить 6-азаиндол привела с низким выходом к кетону **4**, который не удалось циклизовать.

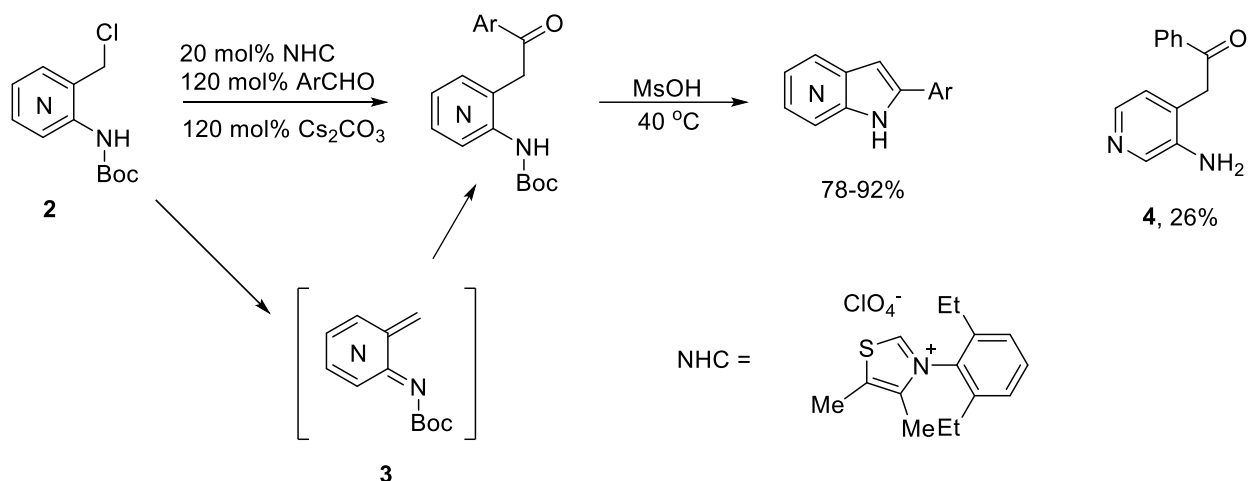


Схема 2.5. Синтез азаиндолов с помощью NHC.

Другой широко распространенный способ создания боковой двухуглеродной цепи в производных пиридина — это непосредственное замещение подвижной группы в положения 2 или 4 под действием углеродных нуклеофилов, таких как 1,3-дикарбонильные соединения. Эфиры цианоуксусной кислоты могут быть использованы в данном подходе в качестве замаскированного эквивалента аниона ацетальдегида. Одновременное каталитическое гидрирование нитро- и цианогруппы позволяет в мягких условиях замкнуть азаиндольный цикл [10], [11]. Сложноэфирная группа может быть удалена в мягких условиях перед стадией восстановления или сохранена в зависимости от необходимости (Схема 2.6). Гидрирование соединения 5 сопровождается восстановлением атома брома, который был введен для обеспечения селективного моно-нитрования.

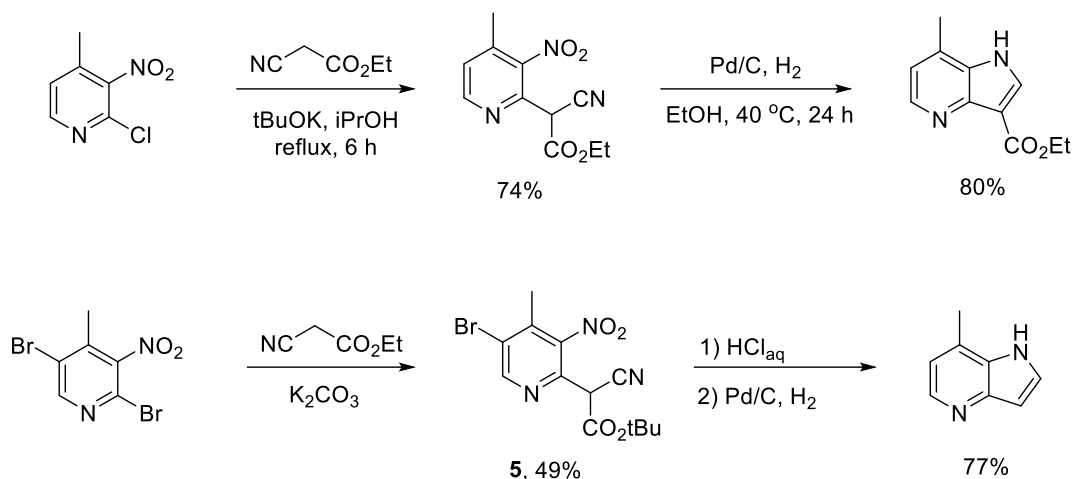


Схема 2.6. Синтез 4-азаиндолов с помощью цианоуксусных эфиров.

Bozkurt et al. [12] разработали необычный вариант синтеза 4-азаиндола, в котором вместо нитрогруппы в положении 3 пиридинового кольца используется карбоксильная группа, которая подвергается перегруппировке Курциуса. Образующийся 4-азаиндол **6** вступает в дальнейшую реакцию с промежуточным изоцианатом с образованием вещества **7** в качестве основного продукта с высоким выходом (Схема 2.7).

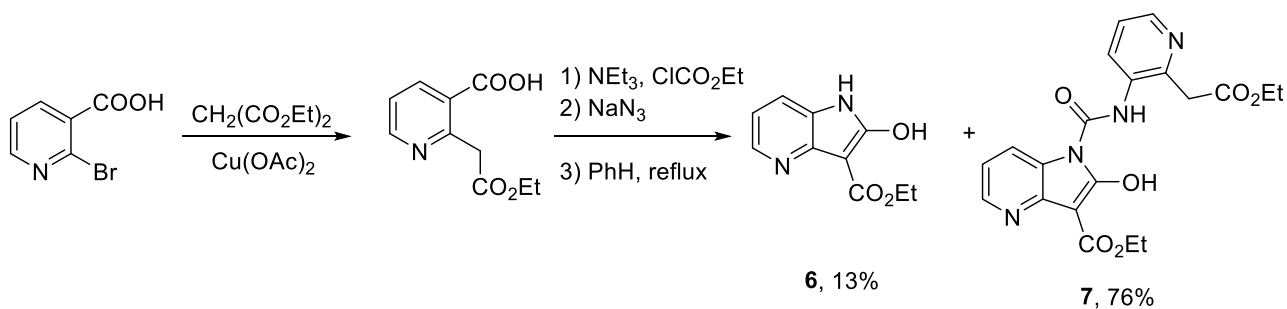


Схема 2.7 Синтез 4-азаиндола с помощью перегруппировки Курциуса.

2.1.3. Синтезы с использованием ацетиленов.

Одним из наиболее распространенных подходов к синтезу азаиндолов в современной литературе является применение ацетиленовых производных. Это связано с широким применением каталитических реакций кросс-сочетания в современном органическом синтезе, которые позволяют в относительно мягких условиях ввести в молекулу фрагмент ацетилена, который затем может

участвовать в реакциях образования гетероциклической системы по различным механизмам. Как правило для замыкания цикла между аминогруппой и тройной связью используются основной катализ, микроволновое излучение также может быть использовано для облегчения реакции [13], [14]. De Koning et al. [15], [16] изучили кислотно-катализируемый вариант циклизации 3-алкинил-2-аминопиридинов в 7-азаиндолы. Реакция протекает с высокими выходами под действием трифторуксусной кислоты и трифторуксусного ангидрида (Схема 2.8).

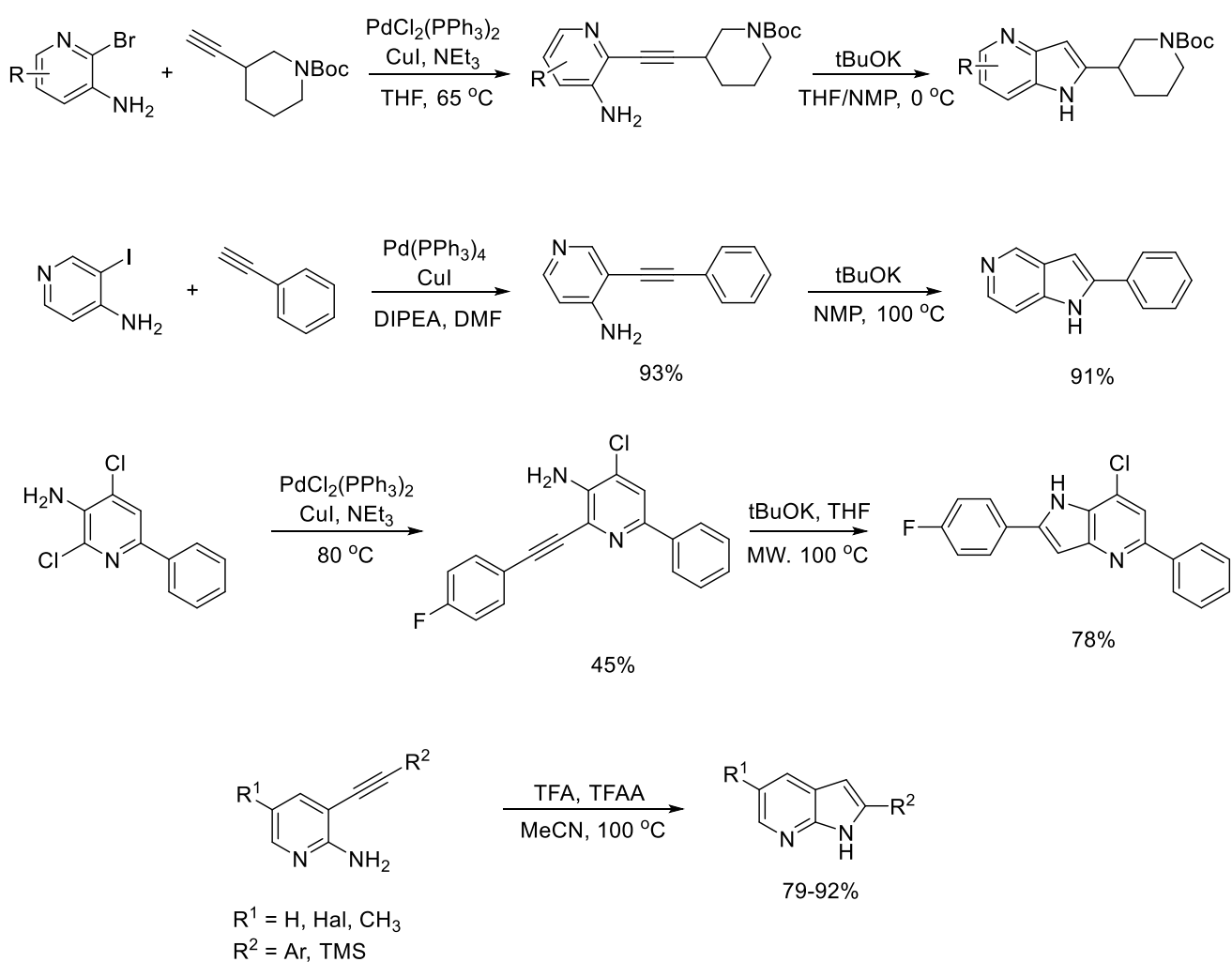


Схема 2.8. Синтез 3-незамещенных азаиндолов из ацетиленов.

Suzenet et al. [17] разработали метод синтеза 4-азаиндолов на основе 2-меркапто-3-аминопиридинов. Реакция представляет собой каскадную

десульфуризацию-алкинилирование и циклизацию под действием каталитической системы, содержащей Pd(II) и Cu(I) (Схема 2.9). Наличие аминогруппы и азинового атома азота является необходимым условием для протекания десульфуризации, в качестве объяснения было предложено образование координационного комплекса, в котором происходит синхронный перенос атома серы на медный центр и внедрение палладия.

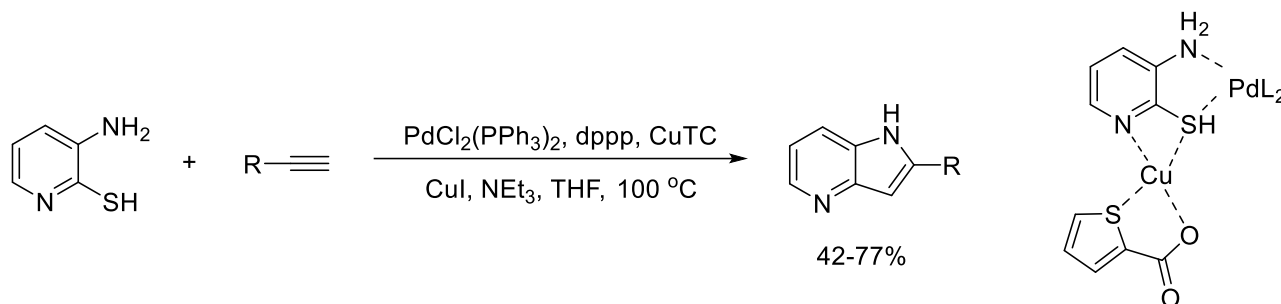


Схема 2.9. Pd/Cu-катализируемая десульфуризация-алкинилирование.

Описанные выше методы синтеза азаиндолов на основе кросс-сочетания алкинов имеют общий недостаток в виде невозможности синтеза 3-замещенных азаиндолов, так как исходные ацетилены могут иметь только один заместитель. Для синтеза 2,3-дизамещенных азаиндолов из дизамещенных ацетиленов был разработан ряд методов, среди которых можно отметить модифицированную реакцию Гаччи (Схема 2.10), обладающую хорошей толерантностью к большому числу функциональных групп [18].

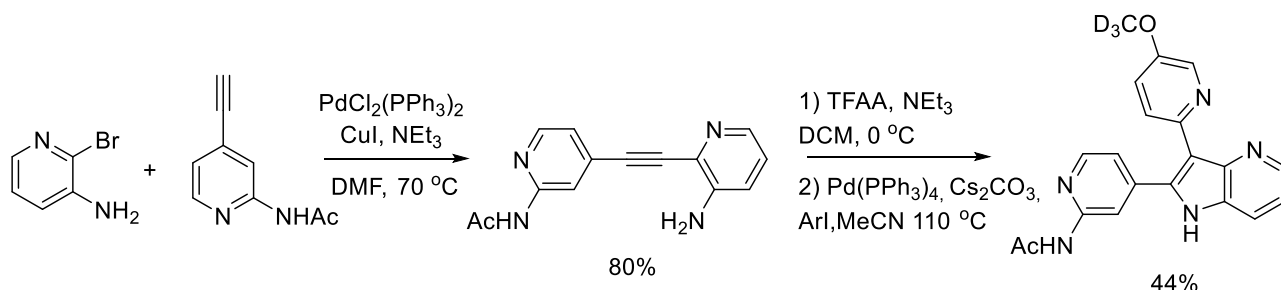


Схема 2.10. Синтез 2,3-дизамещенного 4-азаиндола.

Zhang et al. [19] синтезировали ряд 1,2,3-тризамещенных индолов по трехкомпонентной реакции между арилиодидами, дизамещенными ацетиленами и ди-третбутил-диазиридином (Схема 2.11). Реакция протекает через образование С,С-палладацикла с высокими выходами для индолов, однако в случае пиридинов выходы азаиндола оказались намного ниже, что можно объяснить низкой электронной плотностью пиридинового кольца.

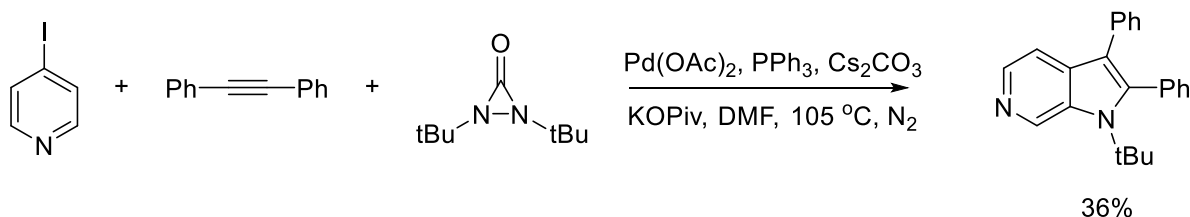


Схема 2.11. Трехкомпонентный синтез 6-азаиндола из диазиридина.

Hong et al. [20] разработали Rh-катализируемый синтез 7-азаиндолов из 2-аминопиридинов и дизамещенных ацетиленов на основе С-Н функционализации. Важную роль в реакции играет направляющая адамантилкарбонильная группа, которая обеспечивает высокую эффективность координации и внедрения атома Rh по СН-связи пиридинового цикла. Данная группа может быть удалена из продукта реакции в мягких условиях под действием КОН в метаноле. В случае несимметричных ацетиленов может быть селективно получен единственный продукт, если один из групп является ароматической, при этом арильный заместитель оказывается в положении 2 азаиндола (Схема 2.12). Авторы предполагают, что селективность реакции обусловлена координацией π -системы заместителя и атома родия. Метод отличается высокими выходами и толерантностью к функциональным группам.

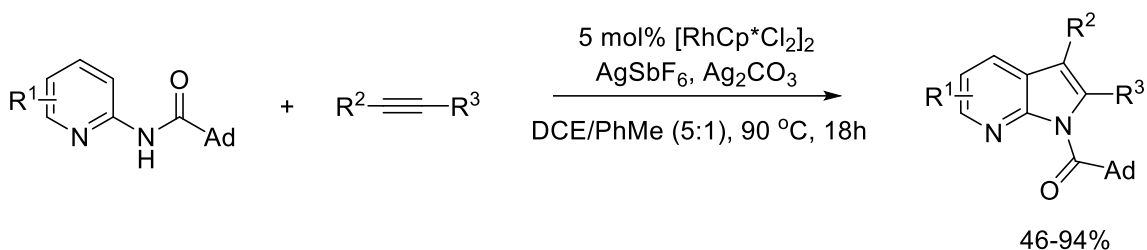


Схема 2.12. Rh-катализируемая СН-функционализация.

Еще один метод на основе СН-функционализации N-метиламинопиридинов был разработан Guo et al [21]. Реакция протекает под действием света, однако не требует фотокатализатора или соединений переходных металлов (Схема 2.13). Одной из стадий реакции является нуклеофильное присоединение аминогруппы к эфиру ацетилендикарбоновой кислоты, поэтому менее нуклеофильные аминопиридины склонны давать невысокие выходы азаиндолов.

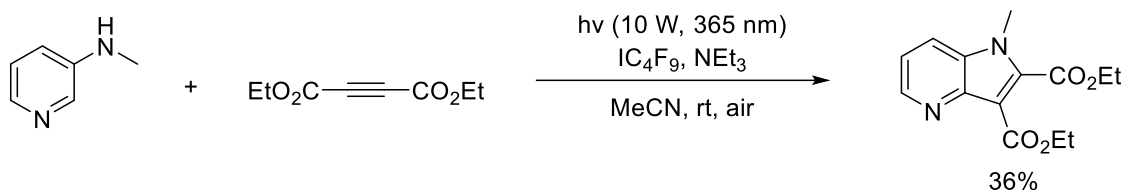


Схема 2.13. Фотохимическая СН-функционализация.

2.1.4. Другие методы.

Одним из методов синтеза индолов является реакция Бартоли, в которой нитробензол реагирует с тремя эквивалентами винилмагнийбромида при пониженной температуре. Эта реакция также находит ограниченное применение в синтезе азаиндолов [10]. Повышенная электрофильность нитропиридиновой системы по сравнению с нитробензольной приводит к протеканию побочных процессов нуклеофильного присоединения, в связи с чем выходы азаиндолов зачастую не превышают 25%. Fox et al. [8] в своем синтезе 4,7-диметокси-6-азаиндола изучили альтернативный путь синтеза по реакции Бартоли, однако низкий выход и сложность масштабирования реакции с

большими количествами магнийорганических реактивов заставили отказаться от этого пути в пользу реакции Лемгрубера-Бачо (Схема 2.14).

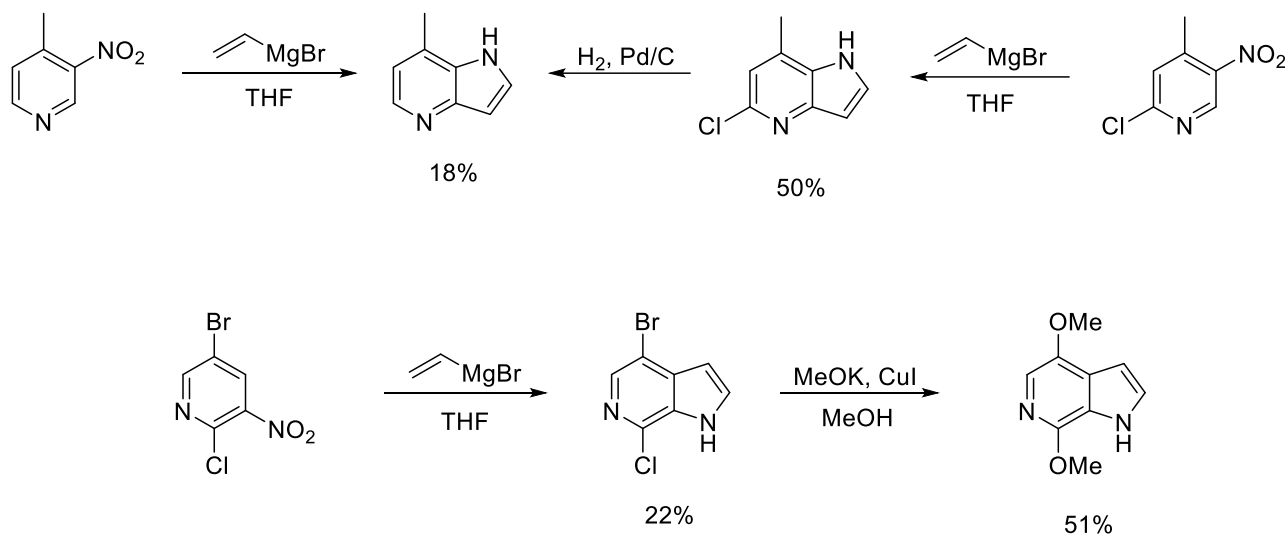


Схема 2.14. Синтезы азаиндолов по реакции Бартоли.

Kassiou et al. [22] применили Cu-катализируемую каскадную реакцию для синтеза эфира 7-азаиндазол-2-карбоновой кислоты из 2-бромоникотинальдегида. Этиловый эфир изоцианоуксусной кислоты в присутствии основания и Cu(I) вступает в реакцию циклизации, давая соответствующий 7-азаиндазол **8** с выходом 63%. Полученное соединение было использовано для синтеза аналогов синтетических агонистов каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 (Схема 2.15).

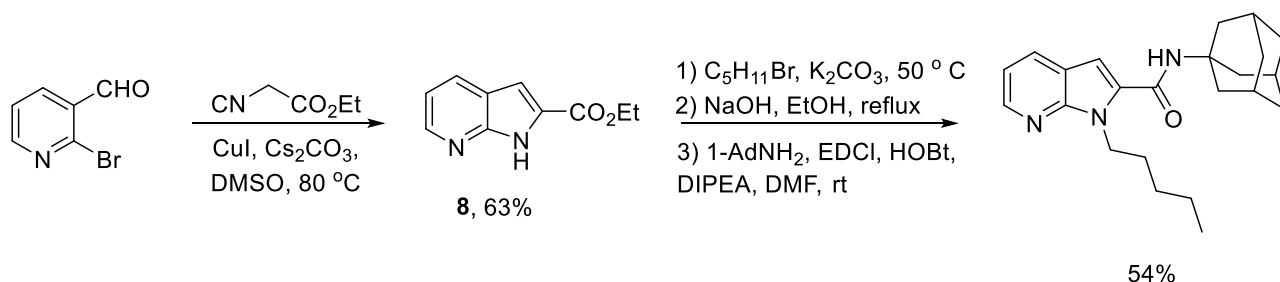


Схема 2.15 Cu(I)-катализируемый каскадный синтез.

Nuhant et al. [23] разработали многостадийный протокол для синтеза полифункциональных 7-азаиндазолов на основе коммерчески доступных 2-

фторопиридинов. Орто-металлирование диизопропиламидом лития и 1,4-присоединение 3-лителированных 2-фторопиридинов к нитроалкенам позволяет ввести 2-нитроэтильный заместитель с высокими выходами, даже в случае незамещенного нитроэтилена, отличающегося низкой стабильностью. Полученные нитроалканы **9** были превращены в соответствующие альдегиды с помощью реакции Нефа, которые подвергаются восстановительному алкилированию и последующей внутримолекулярной циклизации с помощью нуклеофильного замещения атома фтора по механизму S_NAr . 7-Азаиндолины **10** могут быть окислены диоксидом марганца с высокими выходами сразу или после дополнительной функционализации электрофилами (Схема 2.16).

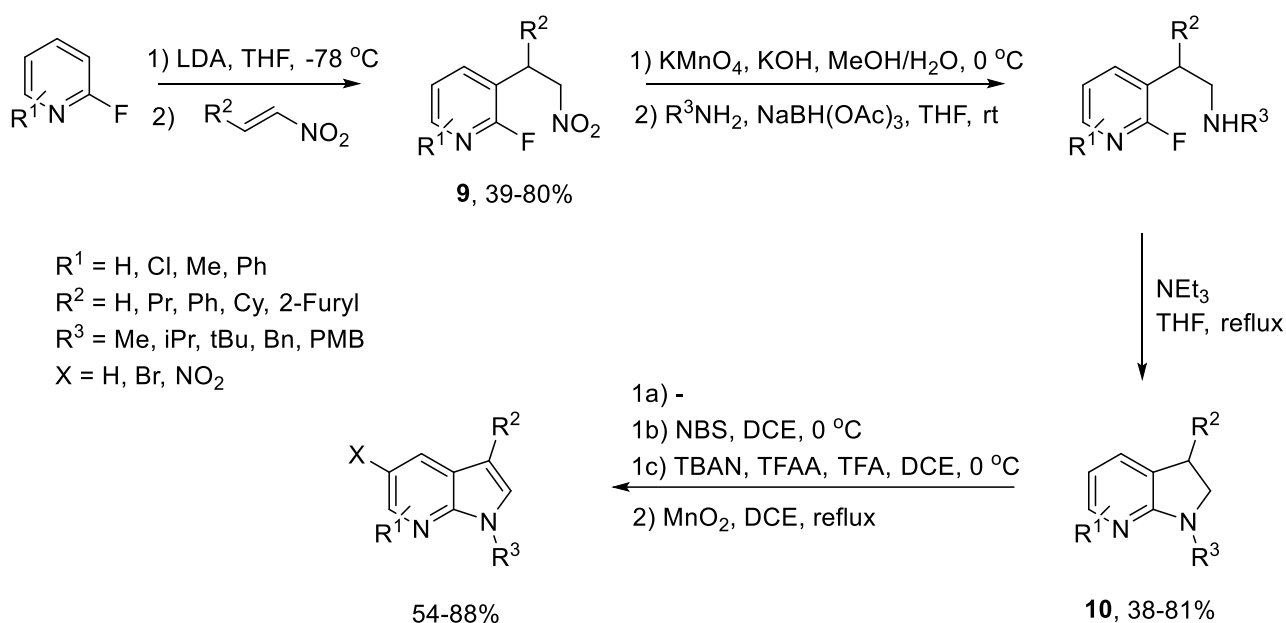


Схема 2.16. Синтез 7-азаиндолов из 2-фторпиридинов и нитроалкенов.

Marques et al. [24] изучили возможность синтеза азаиндолов с помощью окислительной C-H функционализации аминопиридинов, не содержащих атомов галогенов. На первой стадии аминопиридины вступают в Pd-катализируемое кросс-сочетание с 1-бромостиролом, после чего происходит медленная циклизация в азаиндолы (Схема 2.17). Авторы предполагают переходное состояние **11** в качестве объяснения механизма реакции. Выходы

азаиндолов варьируются от 75% для 4-азаиндола до 5% для 5-азаиндола, а 7-азаиндол не удалось обнаружить в продуктах реакции 2-аминопиридина.

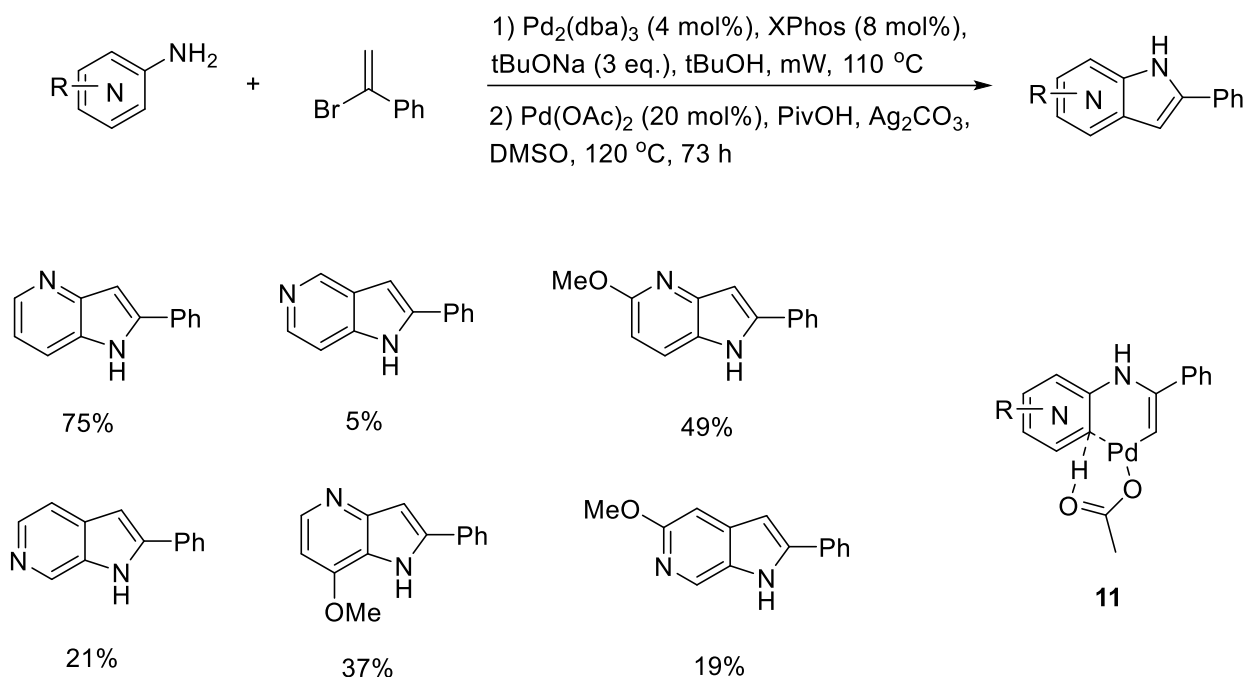


Схема 2.17. Pd-катализируемая CН-функционализация аминопиридинов.

2.2. Синтез пиразолопиридинов.

Пиразолопиридины являются аза-аналогами индазола и подходы к их синтезу обладают рядом сходств. Тем не менее, наличие электроотрицательного атома азота в ароматической системе обеспечивает более высокую применимость методов, основанных на применении различных нуклеофильных реагентов или на функционализации алифатической боковой цепи пиридинового кольца. Существует 4 возможных изомера пиразолопиридина, а также дополнительно можно выделить 2-замещенные производные.

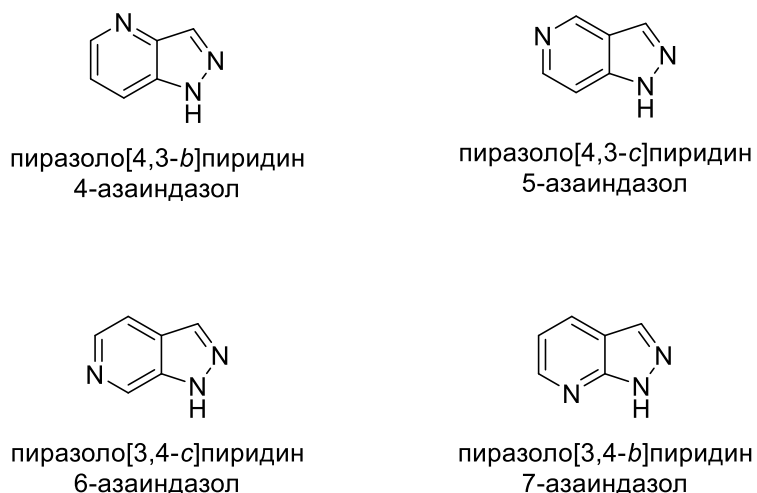


Схема 2.18. Изомеры пиразолопиридина.

В современной литературе в разной степени представлены производные всех изомеров пиразолопиридина, при этом наибольшее число публикаций посвящено синтезу 7-азаиндазолов. Непрекращающийся интерес к данной гетероциклической системе объясняется высоким потенциалом в качестве скаффолда для синтеза различных биологически активных соединений благодаря наличию возможности гибкой функционализации и варьирования расположения заместителей.

2.2.1. Нуклеофильное замещение фрагментом гидразина.

Одним из самых распространенных подходов к синтезу пиразолопиридинов является аннелирование пиразольного цикла с помощью внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения, где нуклеофилом является атом азота гидразина. Это обусловлено тем, что атом азота в гидразине обладает высокой нуклеофильностью, а производные пиридина легче вступают в реакции нуклеофильного замещения благодаря своему электронодефицитному характеру. Положение 2 является наиболее активным в реакциях S_NAr , поэтому наиболее мягкие условия наблюдаются при получении 7-азаиндазолов.

Cui et al. [25] синтезировали ряд перспективных ингибиторов киназы анапластической лимфомы (ALK), содержащих центральный фрагмент 7-

азаиндазола (Схема 2.19). Для введения карбонильной группы в положение 3 пиридинового цикла была использована реакция СН-металлирования, направляемая атомом галогена в положении 2. Диизопропиламид лития является предпочтительным реагентом для реакций такого типа, при этом контроль температуры крайне важен для подавления конкурирующего процесса нуклеофильного замещения. В качестве электрофилов были использованы ароматические альдегиды и DMF, образующиеся спирты в мягких условиях окисляются диоксидом марганца. Ключевая стадия замыкания цикла протекает в относительно мягких условиях под действием спиртового раствора гидразин гидрата.

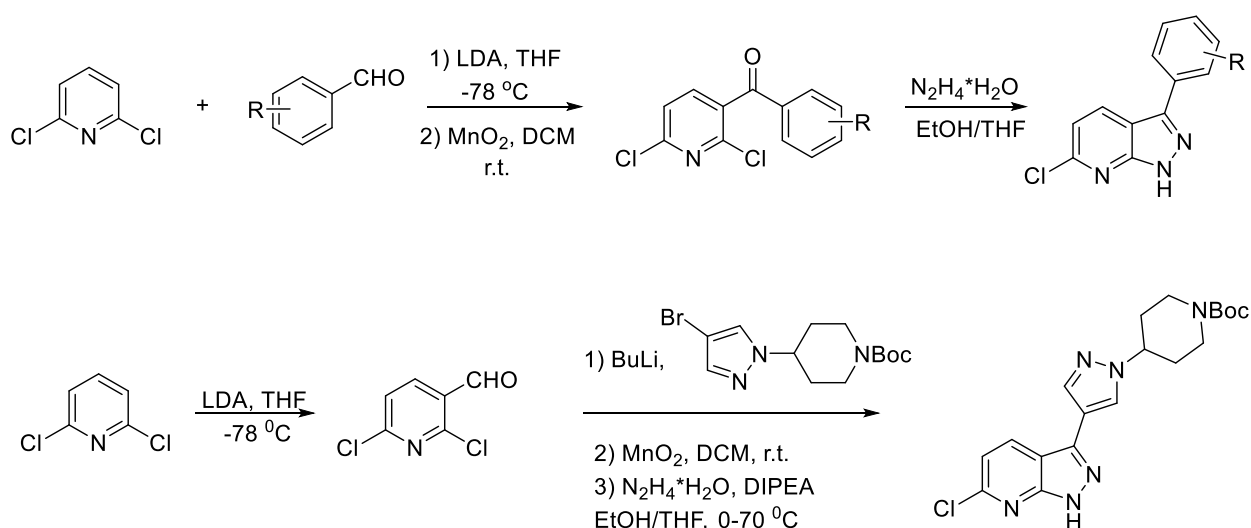


Схема 2.19. Синтез 7-азаиндазольных ингибиторов ALK из 2,6-дихлорпиридина.

Uno et al. [26] использовали этот подход для синтеза нового селективного водорастворимого ингибитора HSP90. Металлирование 2-фторо-3-йодопиридина сопровождается перегруппировкой с переносом атома йода, последующая обработка ангидридом карбоновой кислоты приводит к промежуточному пиридин-3-илкетону **12**. Использование ангидрида карбоновой кислоты позволяет избежать дополнительной стадии окисления, однако ограничивает выбор исходных соединений. Циклизация образующегося *in situ* гидразона дает 7-азаиндол **13**, содержащий атом йода в положении 4, который

был использован для дальнейшего введения заместителя по реакции кросс-сочетания.

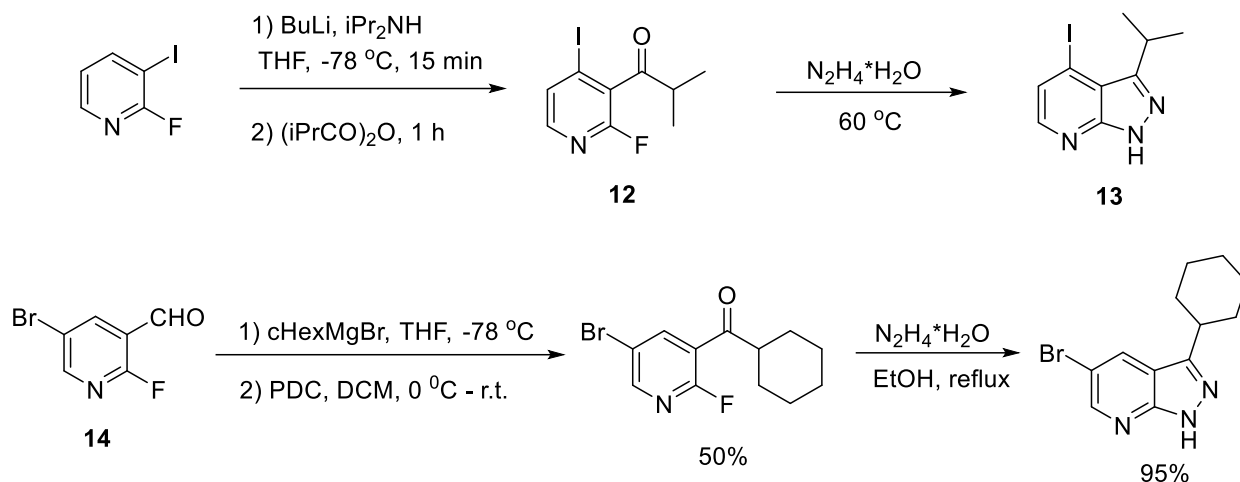


Схема 2.20. Синтез 7-азаиндазолов из 2-фторпиридинов.

Gilbert et al. [27] синтезировали библиотеку ингибиторов киназы *Trypanosoma brucei*, среди которых производные 7-азаиндазола оказались одними из наиболее активных. В качестве исходного соединения был использован коммерчески доступный 3-формилпиридин **14**, который был введен в реакцию с реактивом Гриньяра и промежуточный спирт окислен хлорхроматом пиридиния. Циклизация под действием спиртового раствора гидразин гидрата протекает в мягких условиях с выходами, близким к количественным.

Shirok et al. [28] разработали оптимизированный метод синтеза 3-трифторметил-7-азаиндазола. В этом методе все стадии проводятся *one-pot*. Это позволяет провести аннелирование пиразольного цикла с выходом 55% без выделения промежуточного трифторметилкетона (Схема 2.21). Полученный 3-трифторметил-7-азаиндазол обладает уникальной реакционной способностью и способен в мягких условиях вступать в реакции трансформации трифторметильной группы благодаря элиминированию с участием фрагмента N-NH.

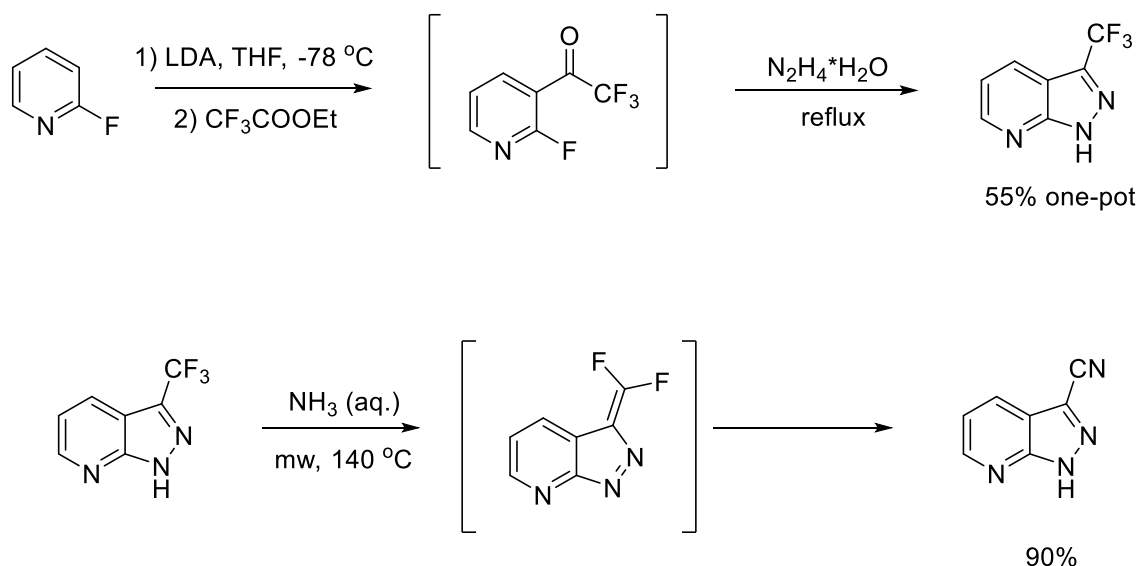


Схема 2.21. Синтез 3-трифторметил-7-азаиндазола.

Атомы галогена в положении 3 пиридинового цикла значительно тяжелее подвергаются нуклеофильному замещению, поэтому синтез 4-азаиндазолов этим способом протекает в более жестких условиях. Engers et al. [29] синтезировали новый положительный аллостерический модулятор метаботропного глутаматного рецептора 4 (mGlu4) на основе 3-фторо-2-формилпиридина (Схема 2.22). На первой стадии 3-фторпиридиновый альдегид реагирует с гидразин-гидратом, образующийся 4-азаиндазол затем бромруется с суммарным выходом 29%. Последующая реакция Бухвальда-Хартвига дает вещество VU0418506 с высоким выходом.

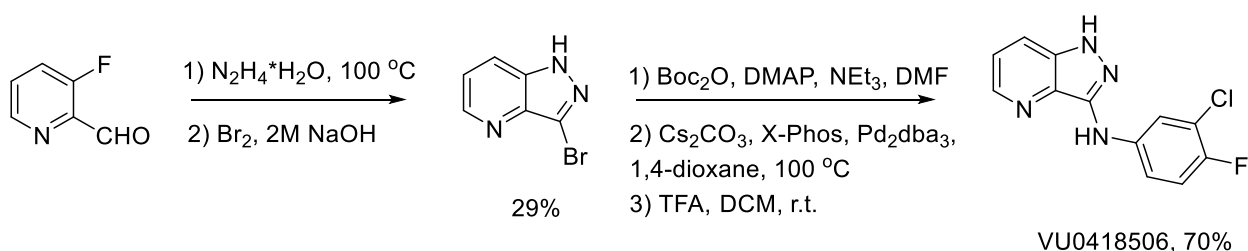


Схема 2.22. Синтез VU0418506.

Цианопиридины также могут быть использованы для синтеза азаиндазолов, в этом случае образуются 3-аминопроизводные. Noda et al. [30] синтезировали и исследовали ряд 7-азаиндазолов на активность против болезни

Альцгеймера. В качестве строительного блока был использован хлороацетамид 3-амино-7-азаиндазола **15**, который был синтезирован в две стадии из 2-хлоро-3-цианопиридина. Циклизация протекает легко в спиртовом растворе гидразина. Образующийся 3-амино-7-азаиндазол обладает достаточно нуклеофильной аминогруппой, которая может быть селективно ацилирована в присутствии NH фрагмента гетероциклической системы.

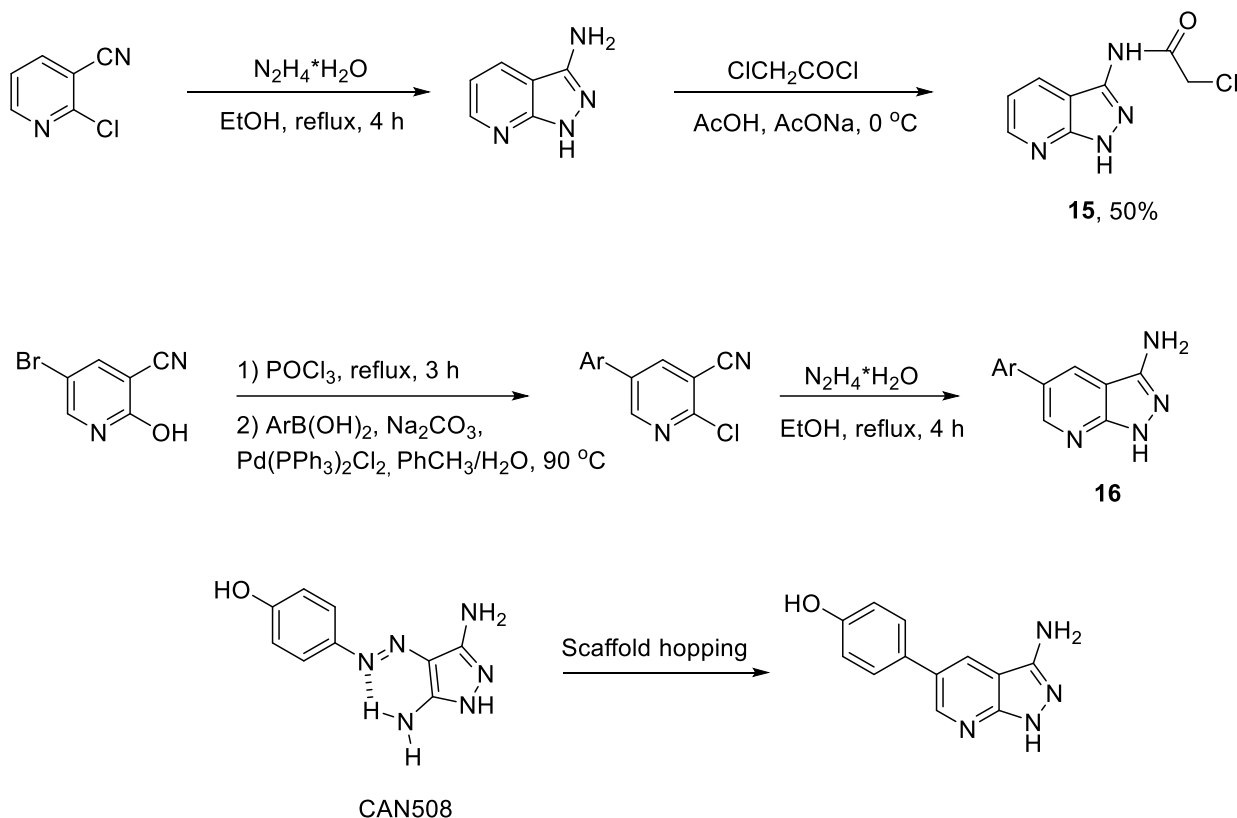


Схема 2.23. Синтез 7-азаиндазолов из 3-цианопиридинов.

Xiao et al. [31] использовали стратегию изменения скаффолда для синтеза серии новых ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK). Было показано, что производные 3-амино-5-арил-7-азаиндазола **16** являются биоизостерами соединения CAN508, которое является известным ингибитором CDK (Схема 2.23). Ключевыми стадиями являются селективная реакция Сузуки с 2-хлоро-3-циано-5-бромопиридином для введения арильной группы и последующая циклизация пиразольного цикла под действием раствора гидразина. Полученная

серия соединений показала высокую степень ингибирования CDK, при этом изменение скаффолда привело к изменению селективности между подтипами CDK2/CDK9.

Для введения заместителей, необходимых для создания пиразольного цикла, могут быть использованы реакции N-оксидов пиридина. Feng et al. [32] использовали подобный подход для синтеза малых молекул, способных ингибировать взаимодействие PD-1/PD-L1. Для введения цианогруппы в положение 2 пиридинового кольца было использовано последовательное окисление м-хлорпербензойной кислотой и обработка полученного N-оксида триметилсилилцианидом (Схема 2.24). Интересно, что введение цианогруппы в несимметричный N-оксид происходит региоселективно в орто-положение к атому фтора. Интермедиат **17** под действием метилгидразина с высоким выходом дает производное 3-амино-4-азаиндазола. Стоит отметить, что использование несимметричного гидразина не приводит к образованию изомерного соединения, содержащего метильную группу в положении 2.

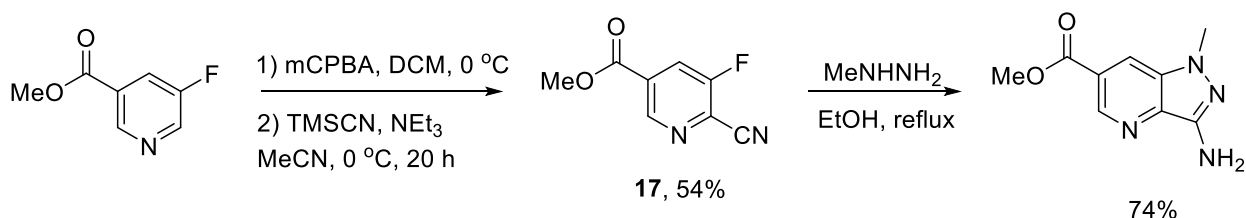


Схема 2.24. Синтез 3-амино-4-азаиндазола посредством цианирования N-оксида пиридина.

2.2.2. Циклизация N-нитрозосоединений.

Еще один распространенный метод аннелирования пиразольного цикла к пиридиновому ядру основан на внутримолекулярной циклизации интермедиатов, образующихся при нитрозировании замещенной аминогруппы, и боковой углеродной цепи. Протеканию циклизаций подобного типа способствует электронодефицитный характер пиридинового цикла, который

повышает кислотность боковой алкильной цепи и облегчает ее депротонирование.

Pouli et al. [33] синтезировали ряд цитотоксичных производных 6-азаиндазола из коммерчески доступных 2-аминопиридинов. Аминогруппа в исходных пиридинах используется в качестве ориентирующего заместителя для введения нитрогруппы в положение 3 пиридинового цикла. Последовательность диазотирования и восстановления нитрогруппы позволяет получить менее доступные 3-аминопиридины из 2-аминопиридинов. N-Ацетилированный интермедиат подвергается **18** нитрозированию под действием изоамилнитрита в присутствии основания, в результате чего образуется замещенный N-ацетил-6-азаиндазол (Схема 2.25). Некоторые из полученных соединений показали антипролиферативные свойства и способность вызывать апоптоз клеточных линий DU145, A2058 и PC-3, блокируя клеточный цикл в фазе G₀/G₁.

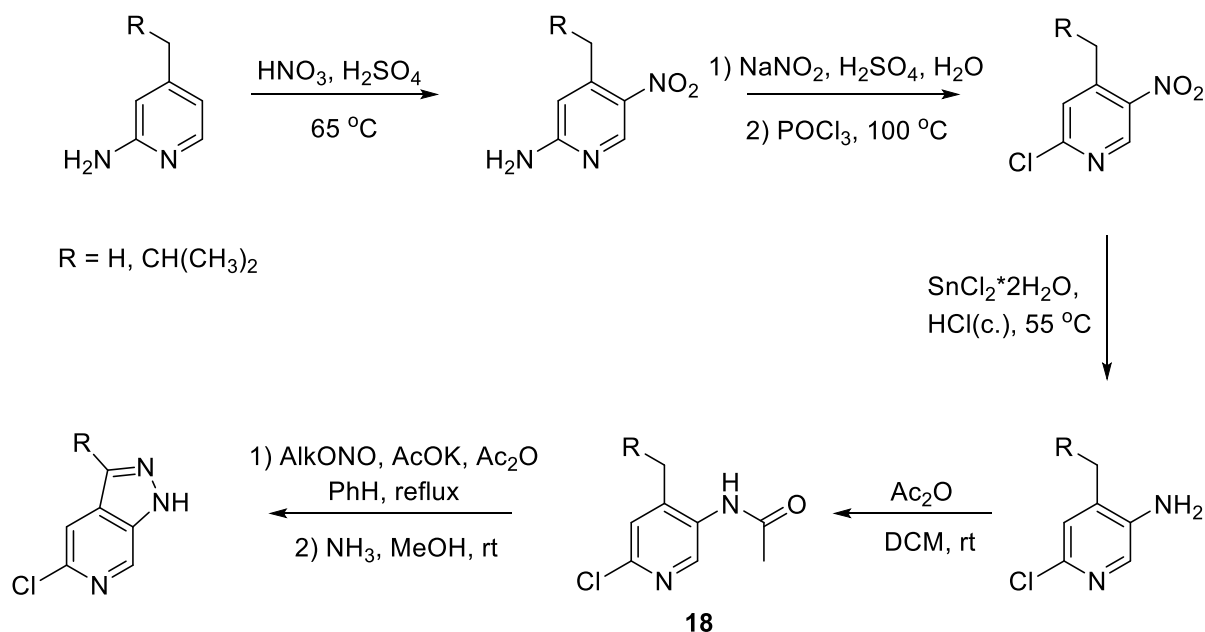


Схема 2.25. Синтез 6-азаиндазолов из N-нитрозоамидов.

Kolesnikov et al. [34] открыли новое семейство 3,5-дизамещенных 6-азаиндазолов, обладающих высокой способностью ингибировать Pim киназы, которые являются мишенями в терапии различных видов рака. Создание 6-азаиндазольной системы осуществляется прямым диазотированием 3-амино-4-

метилпиридина в мягких условиях с выходом 73%. Дальнейшая функционализация гетероциклической системы с помощью последовательности реакций Стилле, Сузуки и S_N2 в пиридиновом кольце дает соединение **19**, обладающее ингибирующей активностью в пикомолярной концентрации (Схема 2.26).

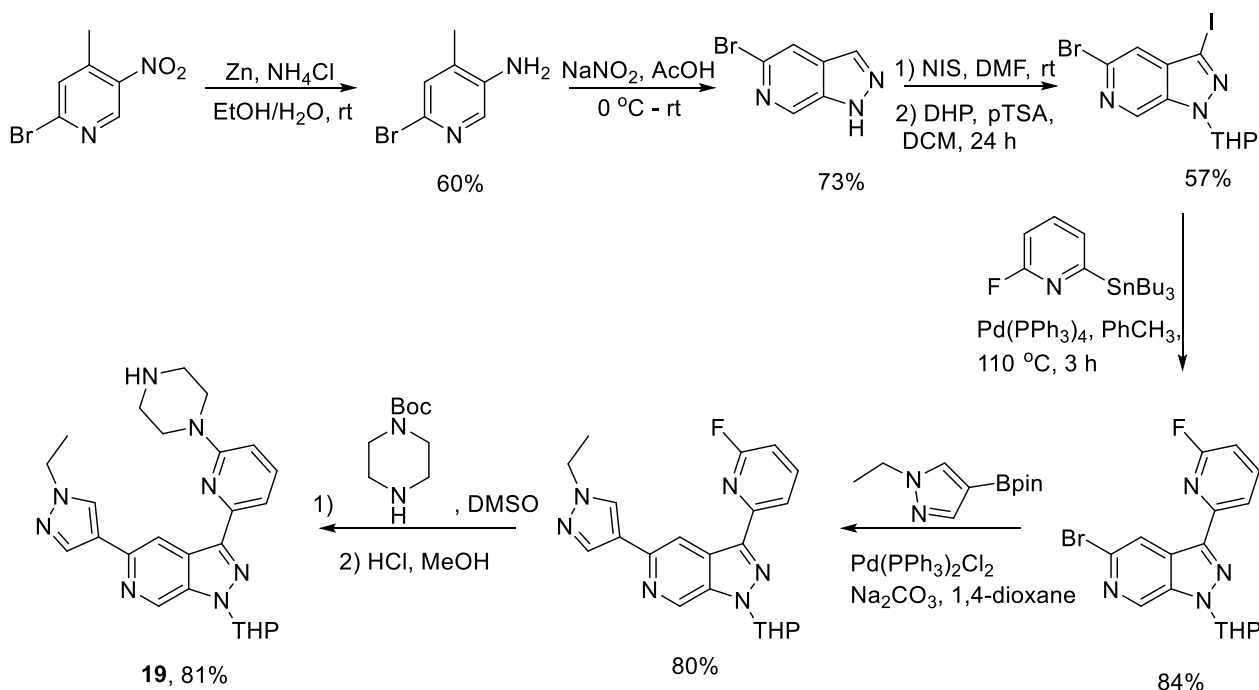


Схема 2.26. Синтез соединения **19**.

Дальнейшая работа той же группы по оптимизации фармакологических свойств аналогов **19** привела к открытию ряда производных 5-азаиндазола, которые обладают значительно более высокой биодоступностью [35]. Изменение положения атома азота в азиноиндазольном ядре привела к новому типу связывания с активным центром Pim киназы и повышенной устойчивостью к метаболизму. Соединение GNE-955 было получено в 6 стадий из 2-хлоро-4-амино-5-метилпиридина (Схема 2.27). N-ацетилирование и обработка изоамилнитритом в присутствии ацетата калия приводят к замыканию системы 5-азаиндазола, последующее деацетилирование и реакция Стилле приводят к интермедиату **20**. Cu-катализируемое замещение атома брома в соответствующем 2-бромопиридине дает целевое соединение GNE-955.

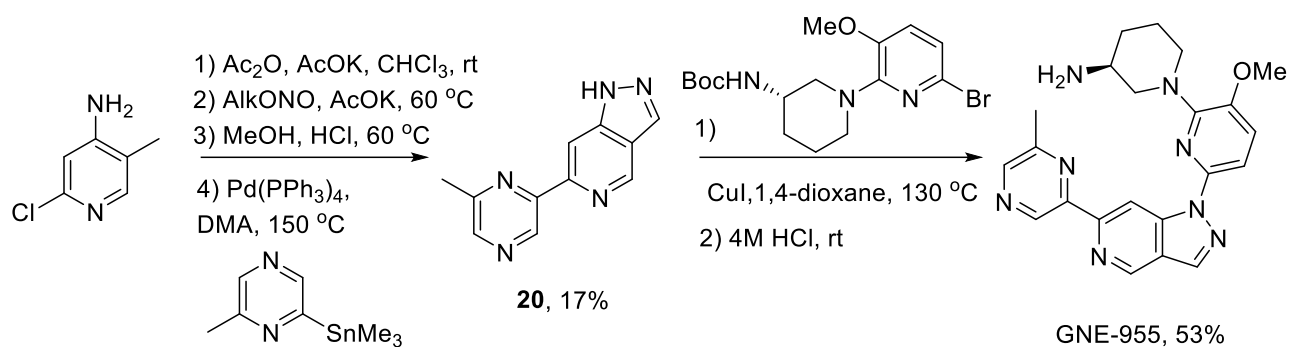


Схема 2.27. Синтез соединения GNE-955.

Pouli et al. [36] синтезировали деазоаналоги небуларина – биологически активного аналога пуриновых нуклеотидов, впервые обнаруженного в грибе *Lepista nebularis*. Имидазопиридин **21** был получен в три стадии из коммерчески доступного 2-амино-6-метилпиридина и введен в реакцию N-гликозилирования под действием N,O-бис(триметилсилил)ацетамида и триметилсилилтрифлата. Продуктом реакции является смесь двух региоизомеров в соотношении ~4:1 вместе со следовыми количествами соответствующих α -аномеров. Оба β -аномера были изолированы в чистом виде и превращены в соответствующие гетероциклические рибофуранозиды **22** и **23** с суммарными выходами 16% и 8%, в значительной степени выход лимитирует стадия образования пиразольного цикла под действием изоамилнитрита и ацетата калия (25% и 18% соответственно). Интересно отметить, что авторы также выделили и охарактеризовали побочные продукты **24** и **25**, которые образуются при восстановительном дезаминировании N-нитрозоамидов.

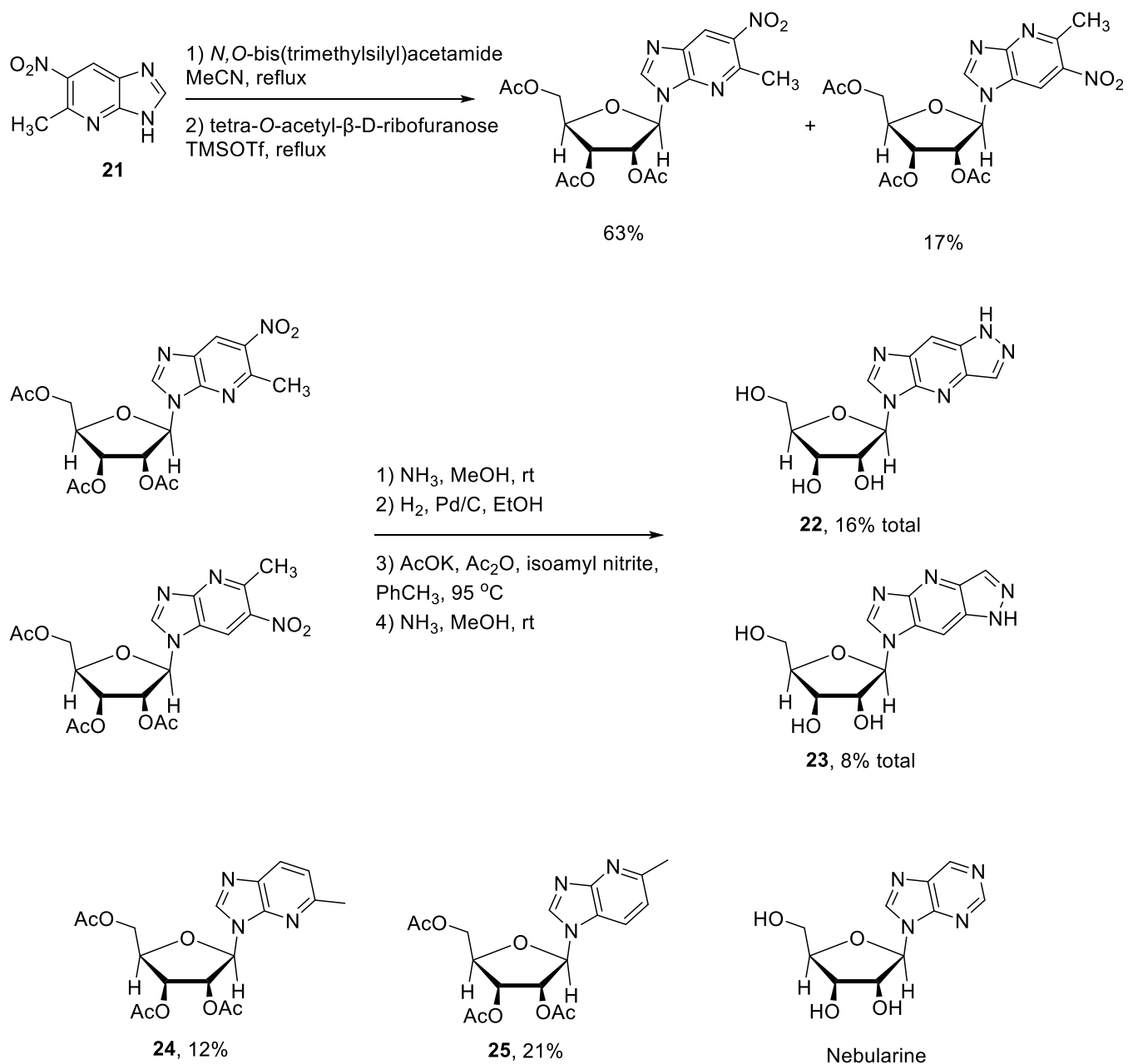


Схема 2.28. Синтез аналогов небуларина.

2.2.3. Другие методы.

Garg et al. [37] изучили возможность применения 2,3-дидегидропиридина для синтеза пиридоаннелированных гетероциклов. Ариновый прекурсор был синтезирован в две стадии с высокими выходами из 2-пиридона. Обработка соединения **26** фторидом цезия приводит к двойному элиминированию и образованию *in situ* 2,3-дидегидропиридина, который может быть перехвачен различными нуклеофилами и диполями. Реакция с триметилсилилдиазометаном

дает 3-триметилсилил-4-азаиндазол с хорошим выходом, попытка ввести в реакцию диазоуксусный эфир не привела к успеху. Реакция с циклическим азометинимином позволила получить насыщенное производное 7-азаиндазола с умеренным выходом (Схема 2.29). Применимость данного подхода ограничивается относительно узким кругом потенциальных 1,3-диполей, а также необходимостью использовать большой избыток реагента.

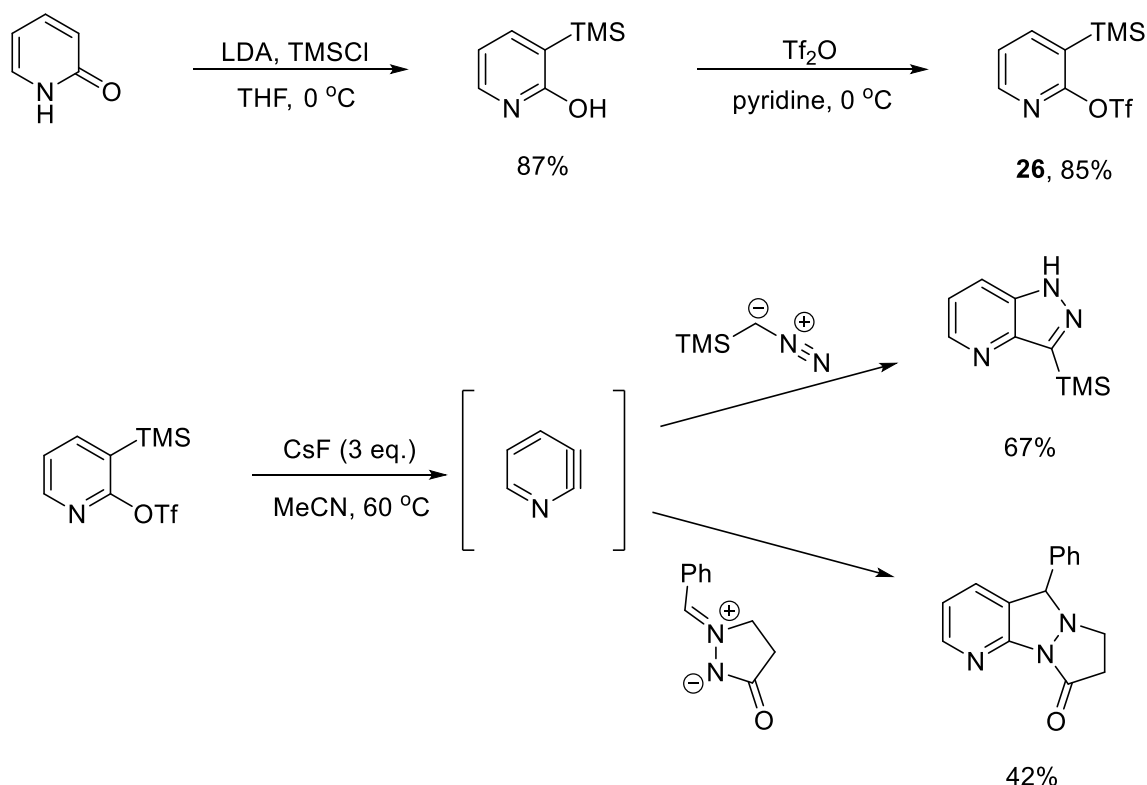


Схема 2.29. Синтез азаиндазолов из 2,3-дидегидропиридина

2.2.4. 2-Замещенные пиразолопиридины.

Синтезы 2-замещенных пиразолопиридинов стоит рассмотреть отдельно от 1-замещенных или N-незамещенных пиразолопиридинов. Введение заместителя в положение 2 пиразольного цикла приводит к изменению положения двойных связей, что придает 2-замещенным пиразолопиридинам сходство с соответствующими изоиндолами. Наиболее очевидным подходом к синтезу подобных соединений является прямое N-алкилирование, однако в большинстве случаев оно протекает неселективно и приводит к смеси 1- и 2-

замещенных производных [38], [39]. В связи с этим, реакции аннелирования 2-замещенного пиразольного цикла к пиридиновой системе представляют особый интерес.

Zhou et al. [40] изучили катализируемую основаниями циклизацию *о*-метилазоксibenзолов и пиридинов в 2-арилиндазолы/2-арилпиразолопиридины. Реакция протекает при нагревании в полярном растворителе с сильными основаниями, способными депротонировать метильную группу в ароматическом кольце. Оптимизация условий показала, что наиболее подходящим основанием является метилат калия в количестве 30-50 мольных процентов (Схема 2.30). Стоит отметить, что присутствие кислорода значительно снижает выход продукта циклизации и приводит к образованию соответствующих карбоновых кислот.

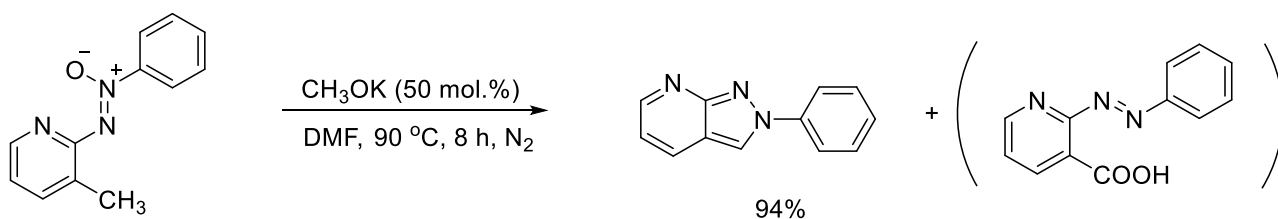


Схема 2.30. Внутримолекулярная циклизация 2-азокси-3-метилпиридина.

Halland et al. [41] разработали Pd-катализируемый синтез 2-замещенных 3-аминоиндазолов и -азаиндазолов из ароматических *о*-галонитрилов. Реакция протекает как каскад из Pd-катализируемого кросс-сочетания между *о*-галонитрилом и последующей 5-экзо-диг циклизации. Применение этого протокола к пиридиновым производным позволило получить 2-фенил-3-аминопиразоло[4,3-*b*]пиридин **27** и его [3,4-*b*]-изомер **28** с выходами 63% и 35% соответственно (Схема 2.31). Интересно, что региоселективность Pd-катализируемого кросс-сочетания в данном случае контролируется стерическими факторами, тогда как на Схеме 2.24 замещение протекает по механизму S_NAr и контролируется нуклеофильностью атома азота в алкилгидразине. Таким образом обе реакции являются комплементарными друг

другу и позволяют селективно получать 1- или 2-замещенные пиазолопиридины.

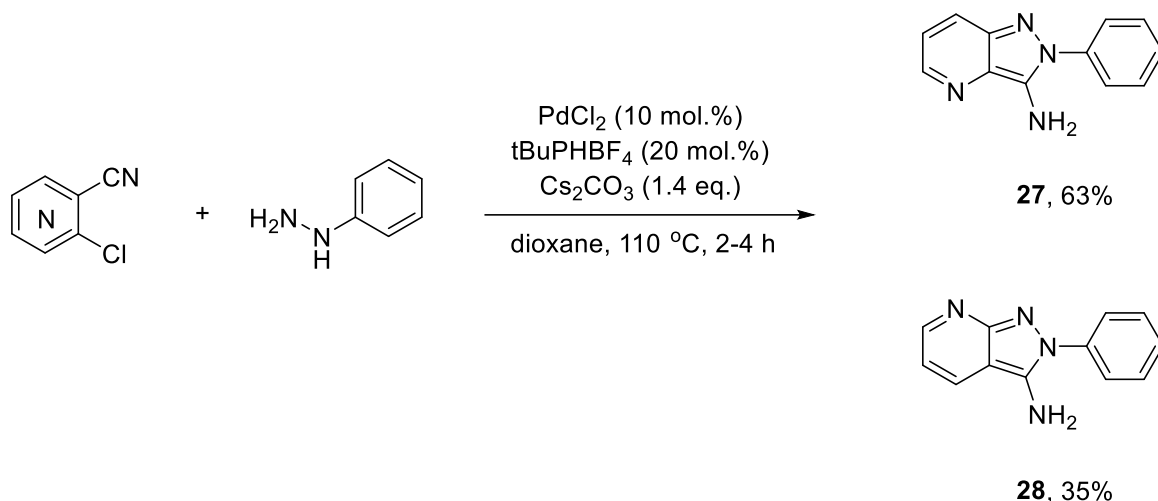


Схема 2.31 Синтез 2-фенилазаиндазолов из фенилгидразина.

Genung et al. [42] разработали мягкий one-pot протокол для синтеза 2-замещенных индазолов на основе модифицированной реакции Кадогана. На первом этапе ароматический о-нитроальдегид конденсируется с соответствующим амином, после чего добавление три-н-бутилфосфина позволяет провести восстановление нитрогруппы и циклизацию (Схема 2.32). 2-Фенилпиазоло[3,4-с]пиадин был получен по этой методике с выходом 74%.

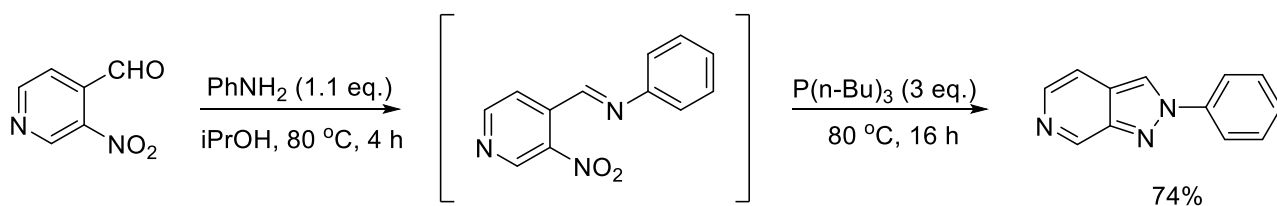


Схема 2.32. Синтез 2-фенил-6-азаиндазола по реакции Кадогана.

Nazare et al. [43] разработали улучшенный протокол синтеза 2-замещенных индазолов и пиазолопиридинов по реакции Кадогана. В отличие от предыдущего примера, в этой работе для дезоксигенации нитрогруппы используется каталитическая система из 3-метил-1-фенил-2-фосфолен-1-оксида и дифенилсилана, которая вводится в реакцию вместе с остальными исходными

соединениями (Схема 2.33). Это позволяет избежать необходимости контролировать протекание промежуточной реакции образования имина. Авторы также опубликовали продолжение своей работы [44], где изучили применение данного протокола для синтеза новых ингибиторов киназ SGK1, Tie2 и SRC. В качестве исходных соединений используются 2-метокси-5-нитроизоникотинальдегид и монозащищенные о- и п-фенилендиамины. Продукты циклизации были получены с выходами до 79%, после чего они были подвергнуты функционализации аминогруппы и деметилированию хлоридом алюминия.

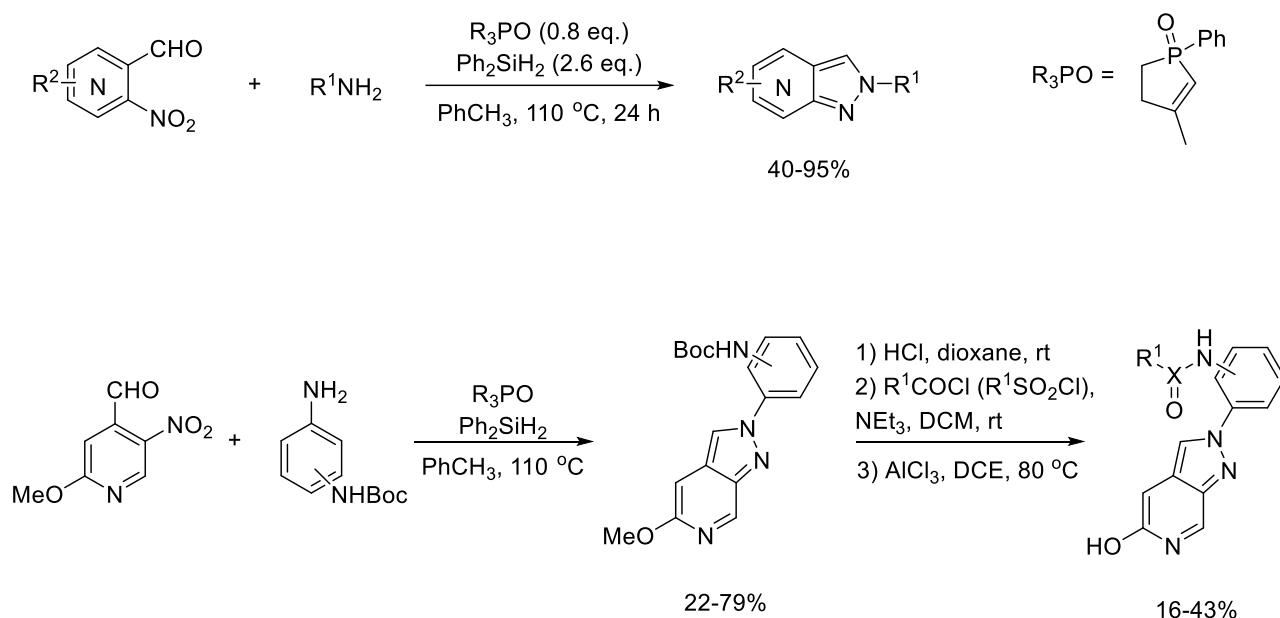


Схема 2.33. Модифицированный каталитический вариант реакции Кадогана.

Другим способом генерации нитреноида в орто-положении к иминогруппе является разложение азидогруппы. Routier et al. [45] изучили микроволновый синтез изомерных 2-(4-метилтиофенил)-пиразолопиридинов из соответствующих о-бромоникотинальдегидов (Схема 2.34). На первой стадии исходные альдегиды были введены в реакцию с 4-метилтиоанилином в присутствии безводного сульфата магния, соответствующие о-бромоимины были получены с отличными выходами. На второй стадии атом брома подвергается Cu-катализируемому нуклеофильному замещению на

азидогруппу, которая при повышенной температуре разлагается с выделением азота и замыканием пиразольного цикла. 4-Аза, 6-аза и 7-азаиндазолы были выделены с умеренными выходами, однако соответствующий 5-азаиндазол не был обнаружен в продуктах реакции. Полученные соединения были использованы для синтеза библиотеки селективных COX-2 ингибиторов.

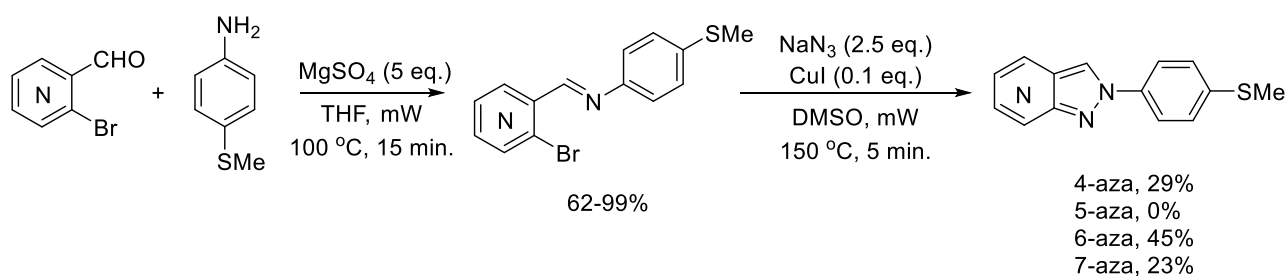


Схема 2.34. Синтез изомерных азаиндазолов термолизом азидогруппы.

2.3. Синтез изоксазолопиридинов.

Производные изоксазолопиридина изучены меньше, чем рассмотренные ранее пиридоаннелированные системы, однако интерес к данным гетероциклам значительно вырос в последние годы. Большинство описанных в литературе подходов к аннелированию изоксазольного цикла основано на использовании производных гидроксилamina, содержащих необходимую связь N-O.

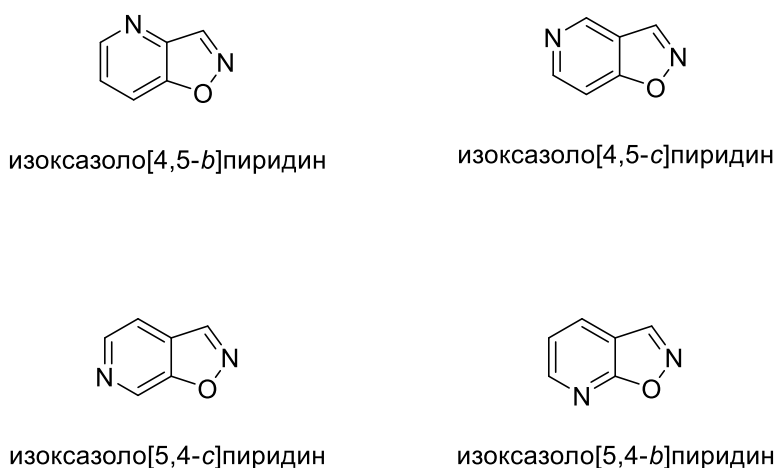


Схема 2.35. Изомеры изоксазолопиридина.

Stavenger et al. [46] синтезировали серию антибактериальных агентов, способных селективно ингибировать ДНК гиразу бактерий. Варьирование центральной гетероциклической системы дало два производных изоксазоло[5,4-*b*]пиридина и изоксазоло[4,5-*b*]пиридина. Оба соединения были синтезированы из соответствующих *o*-гидроксиникотиновых кислот посредством циклизации гидросиламидов. В первом случае циклизация была осуществлена при катализе гидроксидом натрия с выходом 59%, а во втором случае для циклизации использовался карбонилдидиимдазол с выходом 23% (Схема 2.36). Полученные соединения показали высокую активность, однако наличие нежелательного связывания с белками сердечной мышцы стало препятствием для дальнейшей оптимизации структуры.

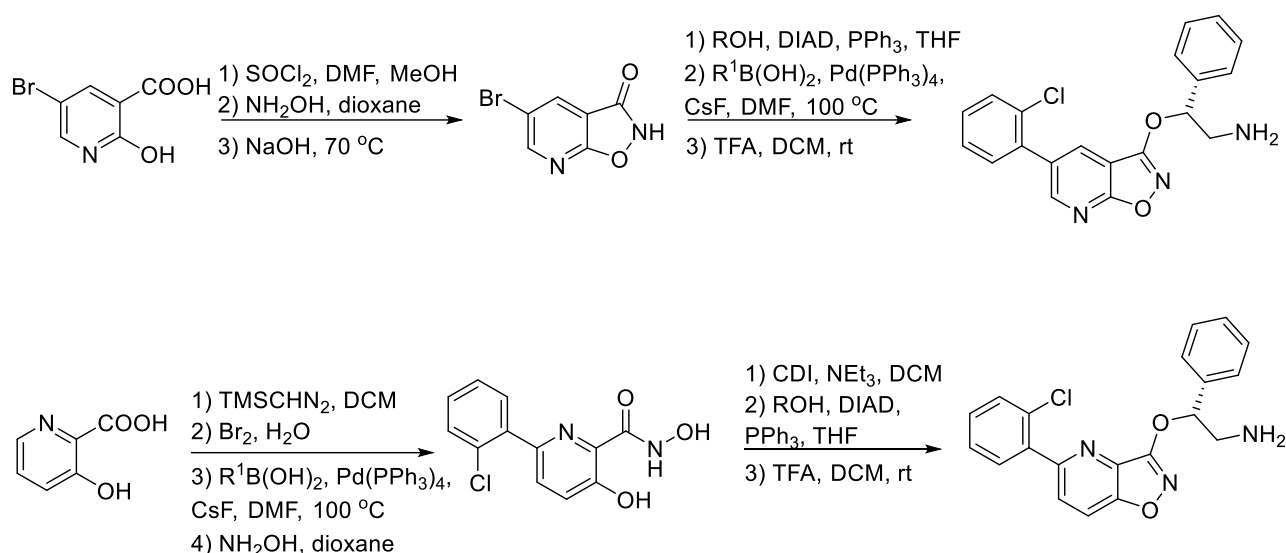


Схема 2.36. Циклизации гидросиламидов *o*-гидроксиникотиновых кислот.

McIver et al. [47] провели оптимизацию серии перспективных ингибиторов киназы LRRK2, которая предположительно может играть роль в патогенезе болезни Паркинсона. Изоксазоло[4,5-*c*]пиридин **29** был синтезирован в 5 стадий из 2,4-дихлороникотинальдегида (Схема 2.37). Реакция с метилмагний бромидом и окисление системой перрутената тетрапропиламмония дает метилкетон, нагревание которого с гидросиламином приводит к соответствующему оксиму. Внутримолекулярное Pd-катализируемое

кросс-сочетание по более активному положению 4 пиридинового цикла дает изоксазоло[4,5-с]пиридин с низким выходом. Второй атом хлора может быть замещен в жестких условиях на циклогексиламин по механизму S_NAr .

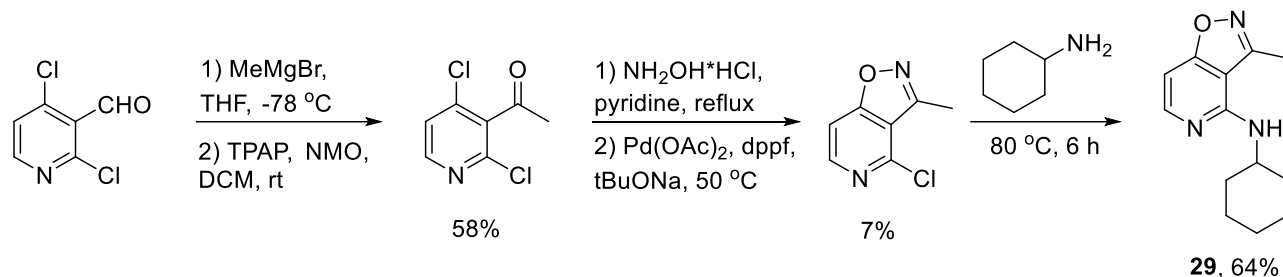


Схема 2.37. Pd-катализируемый синтез изоксазоло[4,5-с]пиридина **29**.

Sakurada et al. [48] открыли новое семейство селективных ингибиторов фактора IXa, содержащих фрагмент изоксазоло[5,4-с]пиридина. 2,3-Дифторо-5-хлоропиридин металлируется диизопропиламидом лития по положению 4, последующая обработка сухим льдом и амидирование дают амид **30**. Нуклеофильное замещение активированного атома фтора в положении 2 и дегидратация амидной группы дают о-фторонитрил **31**, который под действием ацетилгидроксиламина циклизуется в изоксазоло[5,4-с]пиридин **32** с высоким выходом (Схема 2.38).

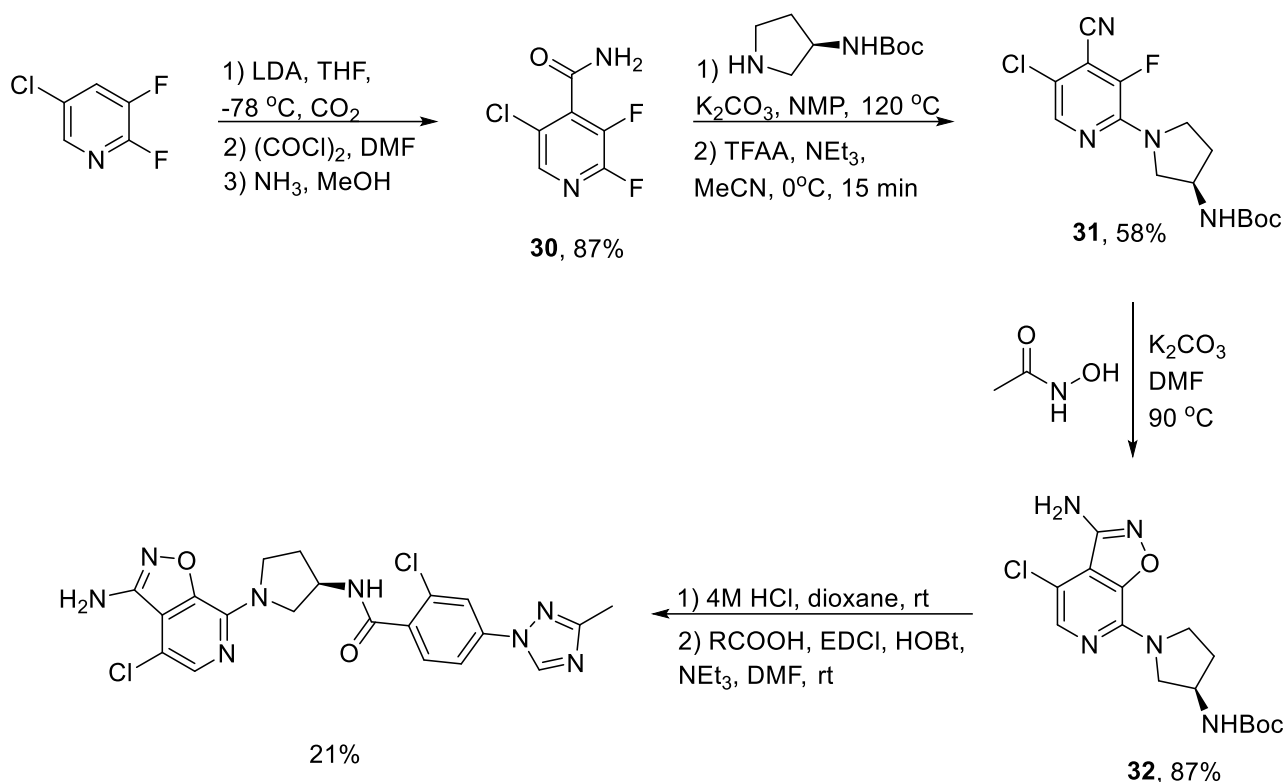
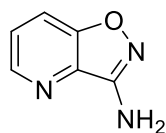
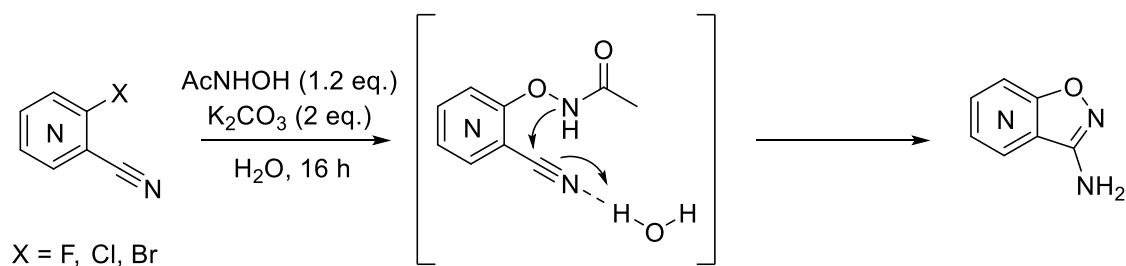
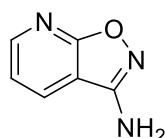


Схема 2.38. Синтеза изоксазоло[5,4-с]пиридинового ингибитора фактора IXa.

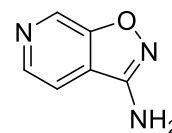
Maloney et al. [49] подробно изучили реакцию циклизации о-галонитрилов пиридинового ряда в 3-аминоизоксазолопиридины под действием N-ацетилгидроксиламина в присутствии основания. Реакция протекает как нуклеофильное ароматическое замещение по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ с последующим нуклеофильным присоединением атома азота к цианогруппе. Было показано, что использование воды в качестве растворителя позволяет избежать образования побочных продуктов и получить самые высокие выходы целевых продуктов. В качестве объяснения данного результата был предложен механизм реакции с участием водородной связи молекулы воды (Схема 2.39). Кроме того, разработанный протокол соответствует принципам зеленой химии и использует минимальное количество реагентов и растворителей по отношению к количеству синтезируемых изоксазолопиридинов.



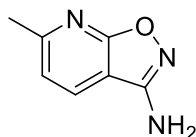
78%



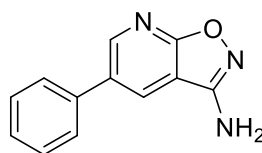
90%



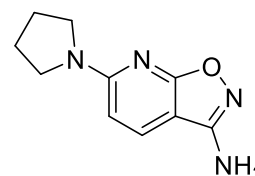
83%



80%



70%



93%

Схема 2.39. Синтез 3-аминоизоксазолопиридинов в водной среде.

2.4. Синтез имидазопиридинов.

Имидазопиридины представляют собой гетероциклические системы, состоящие из имидазольного кольца и анелированного к нему пиридинового цикла. Существует два изомера N-незамещенного имидазопиридина, которые существуют в виде смеси таутомеров. В большинстве случаев разница в энергии между парами таутомеров оказывается низкой и реакции с электрофилами дают смеси N1- и N3-замещенных продуктов. Низкая селективность N-функционализации обуславливает необходимость разработки методов синтеза, в которых необходимые заместители вводятся заранее.

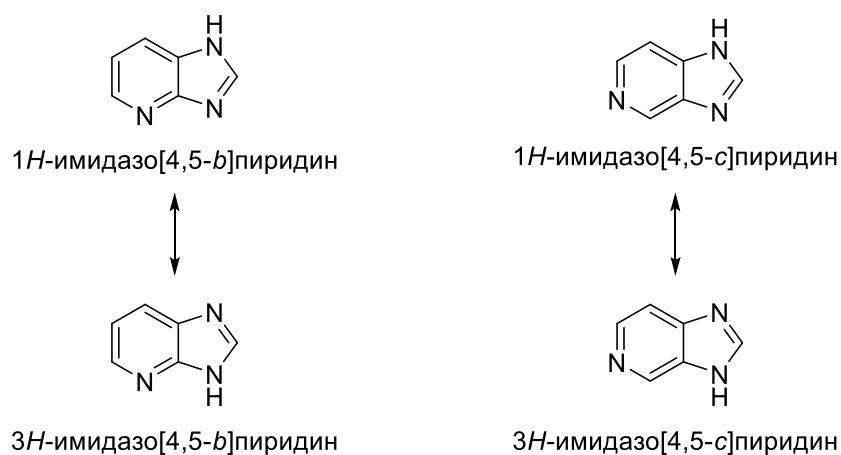


Схема 2.40. Изомеры имидазопиридина.

Имидазопиридины являются одними из наиболее изученных пиридоаннелированных систем, при этом количество публикаций в современной литературе только продолжает увеличиваться. Высокий интерес к данной ароматической системе обусловлен во многом сходством с системой пурина, которая является привилегированной структурой. Кроме того, существует ряд хорошо изученных методов синтеза имидазопиридинов, что облегчает доступ исследователей к изучению этих молекул.

2.4.1. Синтезы из орто-диаминопиридинов.

Использование орто-диаминопиридинов для синтеза имидазопиридинов является наиболее очевидным и распространенным подходом. Различные производные карбоновых кислот могут быть применены для синтеза 2-замещенных производных, а использование монозамещенных диаминов позволяет получить гетероциклы, замещенные по одному из двух атомов азота. Основным недостатком метода является необходимость синтеза относительно нестабильных о-диаминов. В связи с этим большое количество публикаций посвящено различным синтетическим методам, позволяющим получить требуемые исходные соединения, или возможности использования более стабильных и доступных суррогатов о-диаминопиридинов.

Vassilaki et al. [50] синтезировали ряд имидазо[4,5-*b*]пиридинов, обладающих активностью по отношению к вирусу гепатита Б (HBV). На первой стадии 2-амино-3-нитропиридины были ацилированы хлороацетилхлоридом или 3-хлоропропионилхлоридом, после чего нитрогруппа была восстановлена каталитическим гидрированием на никеле Ренея. Замыкание имидазольного цикла осуществлялось под действием полифосфорной кислоты после предварительной функционализации боковой цепи остатком вторичного амина. Авторы также исследовали тозилрование полученных имидазо[4,5-*b*]пиридинов, в реакции преимущественно образуется региоизомер, в котором сульфонильная группа находится вдали от пиридинового атома азота (Схема 2.41). Введение тозильной группы привело к снижению биологической активности и повышению токсичности.

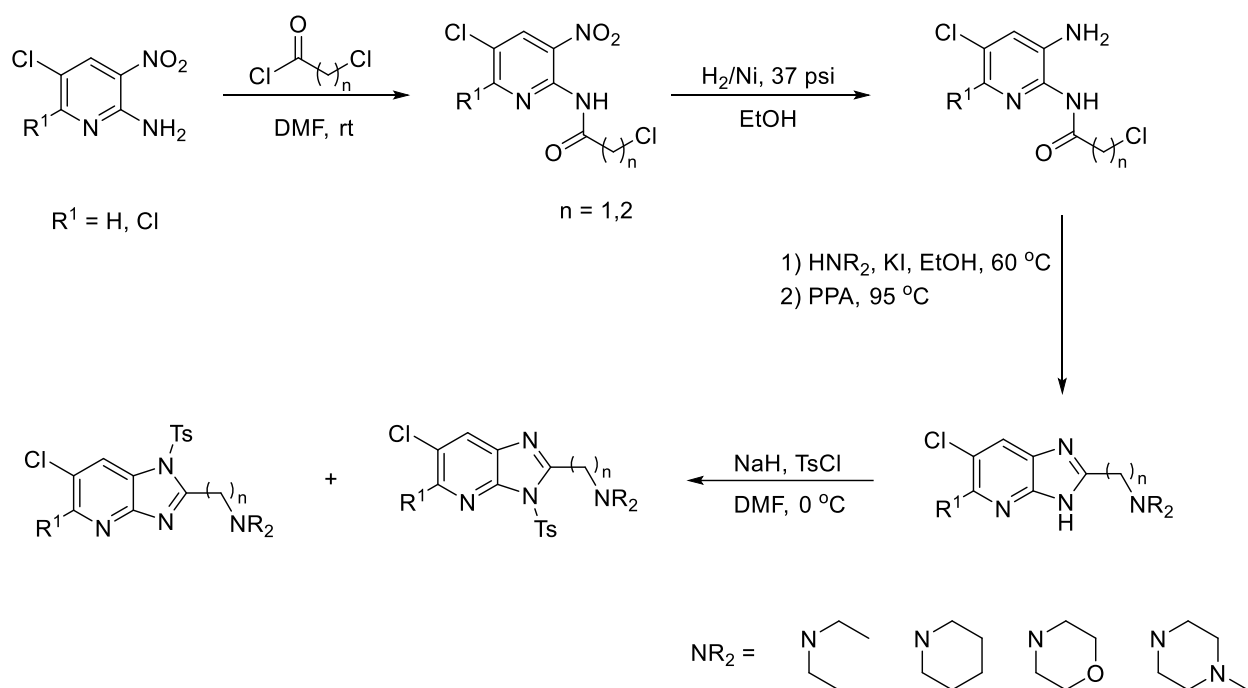


Схема 2.41. Синтез N-тозилимидазо[4,5-*b*]пиридинов.

Pouli et al. [51] применили рациональный дизайн для поиска потенциальных изостеров пурина, которые могли бы ингибировать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В качестве отправной точки была взята молекула известного ингибитора тирозинкиназы лапатиниба, в которой

хинолизиновое ядро заменили на изостерный цикл имидазопиридина. Для создания имидазольного цикла используется нуклеофильное замещение активированного атома хлора на замещенный анилин по механизму S_NAr , полученный интермедиат подвергается восстановлению в 2,3,4-триаминопиридин. Нагревание в диметилсульфоксиде с замещенным фурфуролом приводит к окислительной циклизации с умеренными выходами, причем образуются оба возможных продукта циклизации (Схема 2.42).

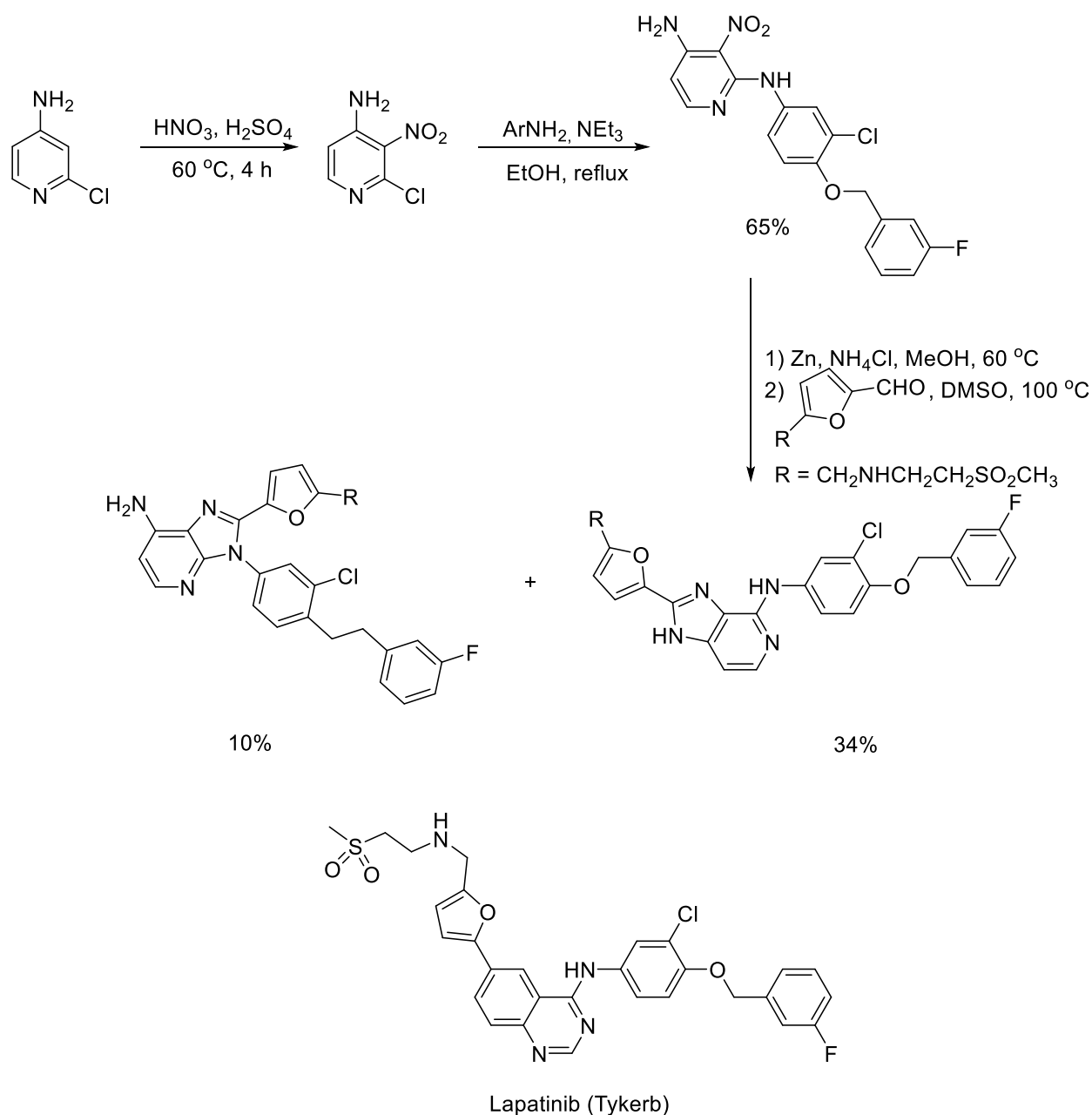


Схема 2.42. Синтез имидазопиридинового аналога лапатиниба.

Chiballe et al. [52] провели скрининг библиотеки киназ SoftFocus и выявили потенциальный кандидат для борьбы с малярийным плазмодием человека. Дальнейшая оптимизация привела к соединению **33**, которое обладает активностью *in vivo* благодаря ингибированию образования гемозоина. Соединение **33** было получено из 2-хлоро-3,4-диаминопиридина в три стадии с невысоким выходом (Схема 2.43). На первой стадии происходит образование имидазо[4,5-*c*]пиридиновой системы из диаминопиридина и замещенной бензойной кислоты в растворе реактива Итона. Ароматическое нуклеофильное замещение приводит к целевому соединению **33**.

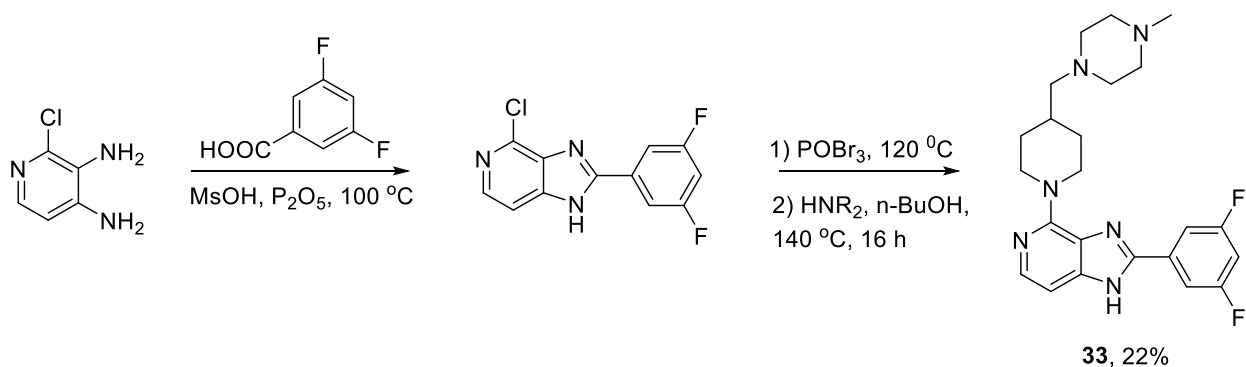


Схема 2.43. Синтез имидазо[4,5-*c*]пиридина **33** с помощью реактива Итона.

Piguel et al. [53] создали новую серию ингибиторов тирозинкиназы семейства TAM, содержащих ядро имидазо[4,5-*b*]пиридина. Наибольшую активность и селективность по отношению к тирозинкиназам AXL и MER показало соединение **34** (Схема 2.44). Исходный 5-бромимидазо[4,5-*b*]пиридин был получен из соответствующего диамина и триэтил ортоформиата с выходом 99%. Введение боковой цепи было осуществлено с помощью хлорирования соответствующего N-оксида пиридина и нуклеофильного замещения атома хлора в положении 4 по механизму S_NAr под действием фенолята.

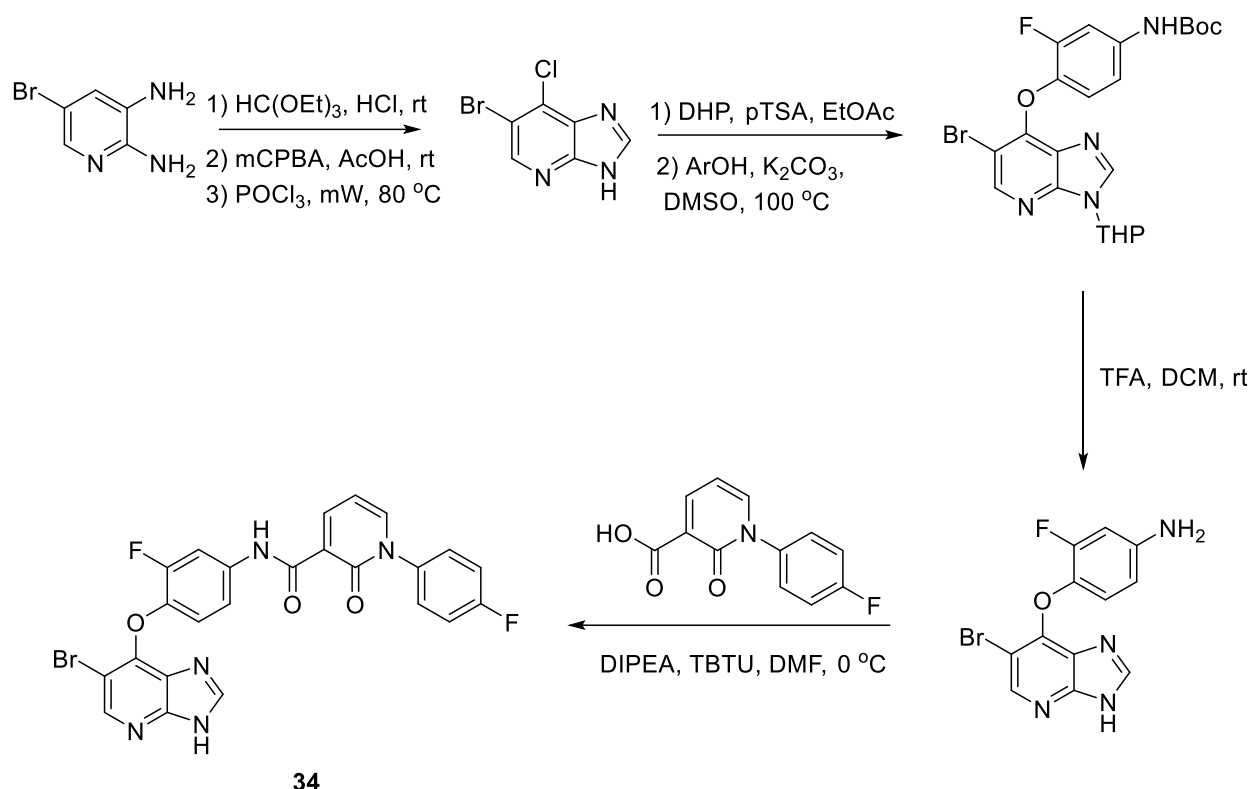


Схема 2.44. Синтез имидазо[4,5-*b*]пиридина **34** с помощью триэтил ортоформиата.

Bavetsias et al. [54] синтезировали ряд пиразолосодержащих имидазо[4,5-*b*]пиридинов, обладающих высокой способностью ингибировать киназу Аутог-А. В качестве исходного соединения используется 2-амино-3-нитро-4-хлоропиридин, который вводится в реакцию Сузуки с пиразолилбороновой кислотой и последующее хлорирование N-хлоросукцинимидом. Стоит отметить необычный вариант реакции замыкания имидазольного цикла, в котором используется *in situ* восстановление нитрогруппы под действием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и конденсация с 1,3-диметил-4-формилпиразолом, сопровождающаяся окислительной ароматизацией (Схема 2.45).

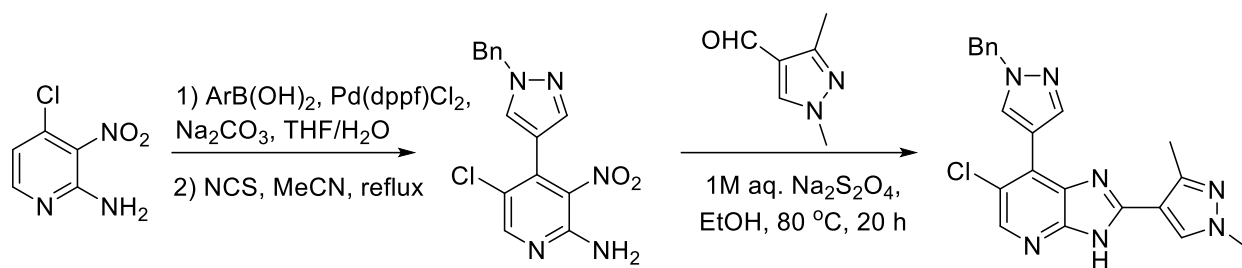


Схема 2.45. Синтез пиразолосодержащих имидазо[4,5-*b*]пиридинов.

Bui et al. [55] разработали протокол для синтеза 2-хиназолинил- и 2-(2-нафтил)-имидазо[4,5-*b*]пиридинов с использованием микроволнового облучения. Реакция 2,3-диаминопиридина с соответствующими альдегидами протекает в присутствии метабисульфита натрия, который в этих условиях является окислителем, необходимым для ароматизации. Микроволновое облучение позволяет сократить время до 5-10 минут, а также проводит реакцию с малоактивными альдегидами и диаминами (Схема 2.46). Кроме того, полученные соединения показали цитотоксичность по отношению к клеточной линии MCF-7, сопоставимую с тамоксифеном.

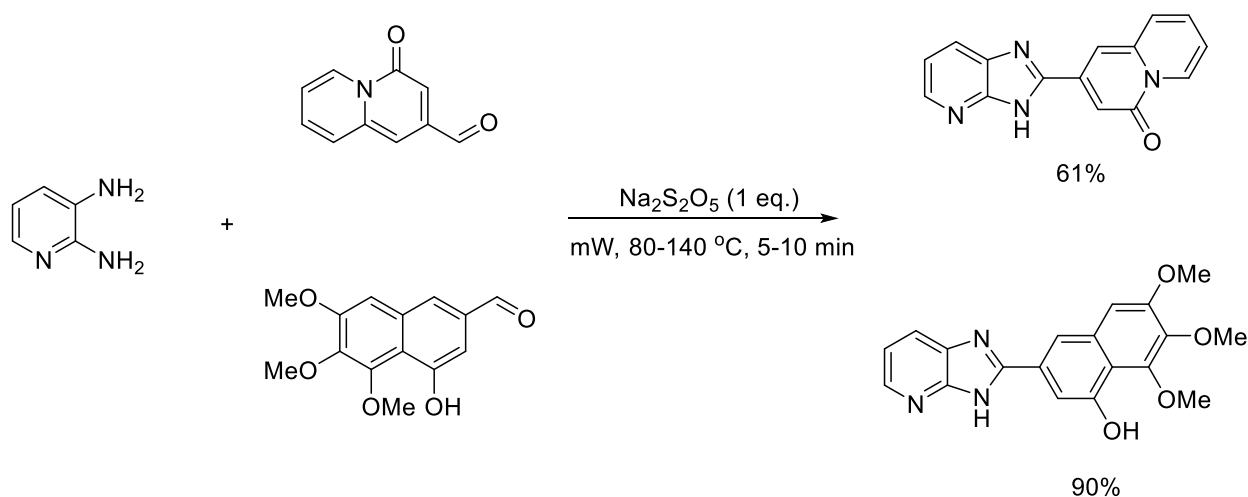


Схема 2.46. Микроволновый синтез имидазо[4,5-*b*]пиридинов.

Herdewijn et al. [56] синтезировали библиотеку соединений, обладающих способностью ингибировать нуклеотид фосфатазу/фосфодиэстеразу 1 (NPP1), для изучения патофизиологических путей данного фермента. Высокую активность показало соединение **35**, которое было получено из 2-амино-3-

нитро-6-метоксипиридина. Восстановление исходного нитроаминна металлическим железом дает нестабильный диамин, который вступает в реакцию циклизации с сероуглеродом в основной среде, образуя имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-тион с высоким выходом. Алкилирование замещенным α -хлороацетамидом по атому серы завершает синтез **35** (Схема 2.47). Интересно отметить, что ингибирующая способность соединения **35** сильно различается в зависимости от субстрата NPP1 (п-нитрофенил 5'-тимидинмонофосфат p-Nph-5'-TMP или аденозинтрифосфат ATP).

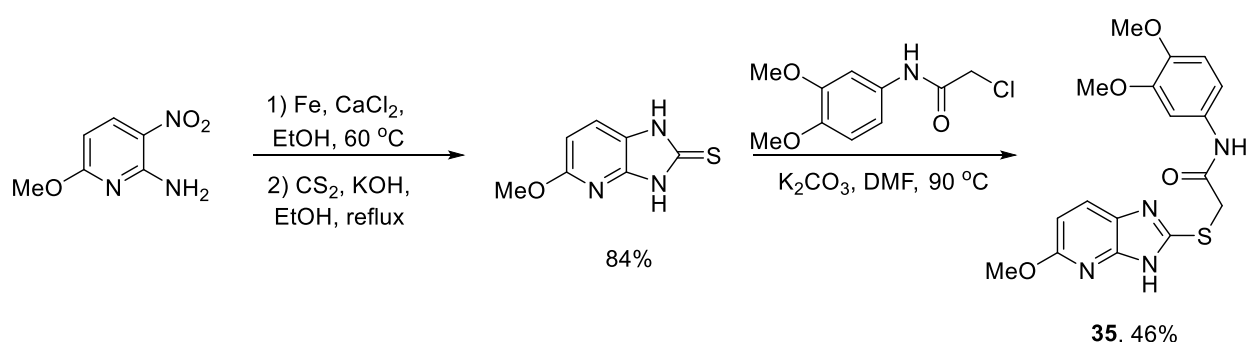


Схема 2.47. Синтез ингибитора NPP1.

Laufer et al. [57] синтезировали и исследовали большое количество биоизостерных аналогов ингибитора киназы JAR3 тофацитиниба. Вариации гетероциклического скелета привели к соответствующим производным имидазо[4,5-*b*]пиридина **36** и имидазо[4,5-*c*]пиридина **37**. Подход к обеим системам основан на реакции S_NAr в замещенном нитропиридине, восстановлении нитрогруппы и циклизации имидазольного цикла (Схема 2.48). В случае незамещенного о-диаминопиридина используется триметил ортоформиат, а для синтеза более стерически затрудненного соединения **37** требуется муравьиная кислота и микроволновое облучение.

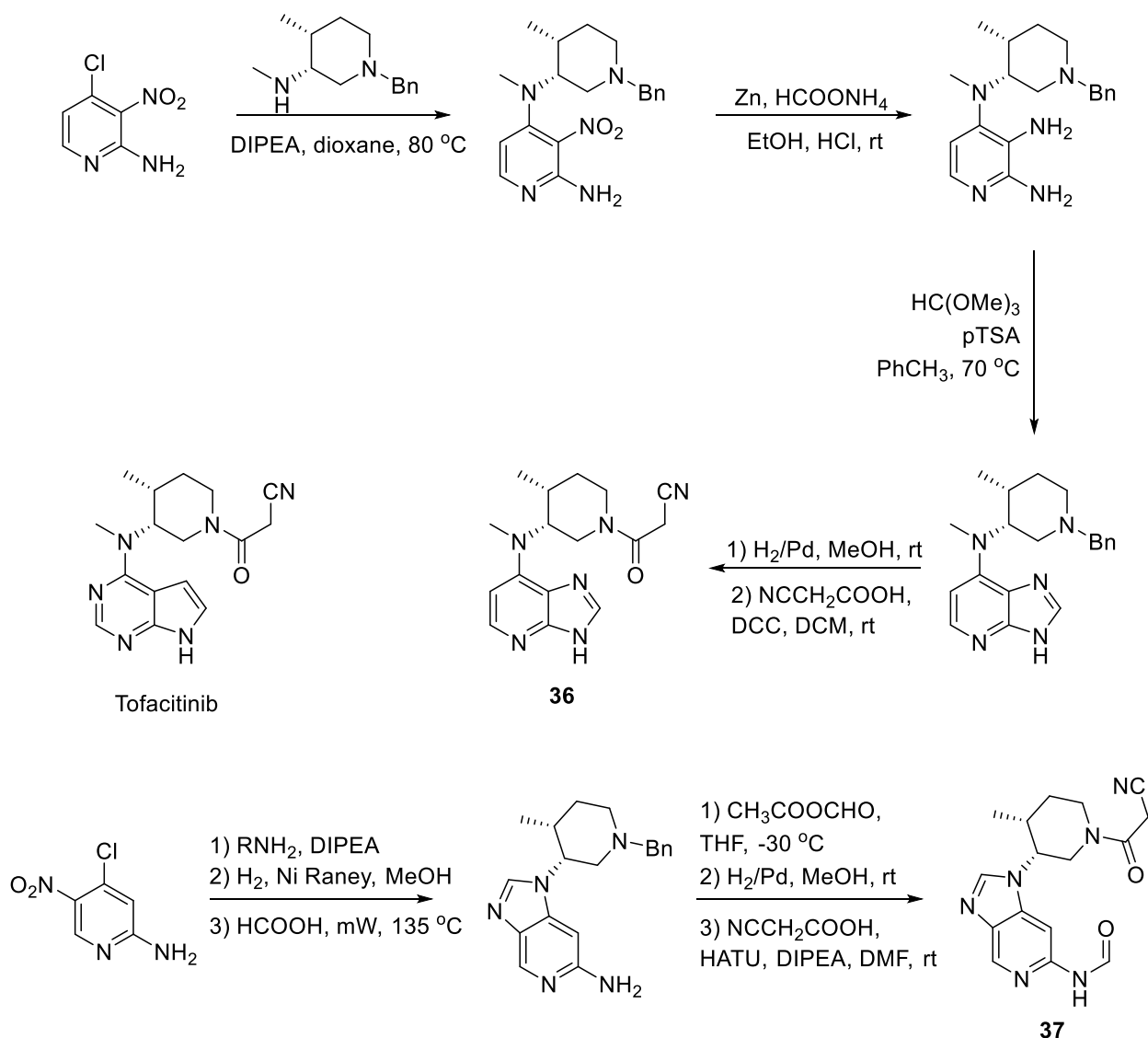


Схема 2.48. Синтез биоизостерных аналогов тофацитиниба.

В рамках работы по синтезу двойных агонистов 5-HT_{2A}/5-HT₇ рецепторов Deau et al. [58] разработали общий подход к синтезу региоселективно алкилированных имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов и имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-онов (Схема 2.49). Имидазопиридин-2-оны были получены по реакции соответствующих диаминопиридинов с карбонилдиимидазолом или с помощью реакции Шмидта из аминопиридинкарбоновой кислоты с высокими выходами. Полученные имидазопиридин-2-оны могут быть региоселективно ацилированы производными угольной кислоты по более нуклеофильному азота, находящемуся в мета-положении по отношению к атому азота пиридинового

кольца. Последующее алкилирование и снятие защитной группы позволяет синтезировать в чистом виде каждый из изомеров.

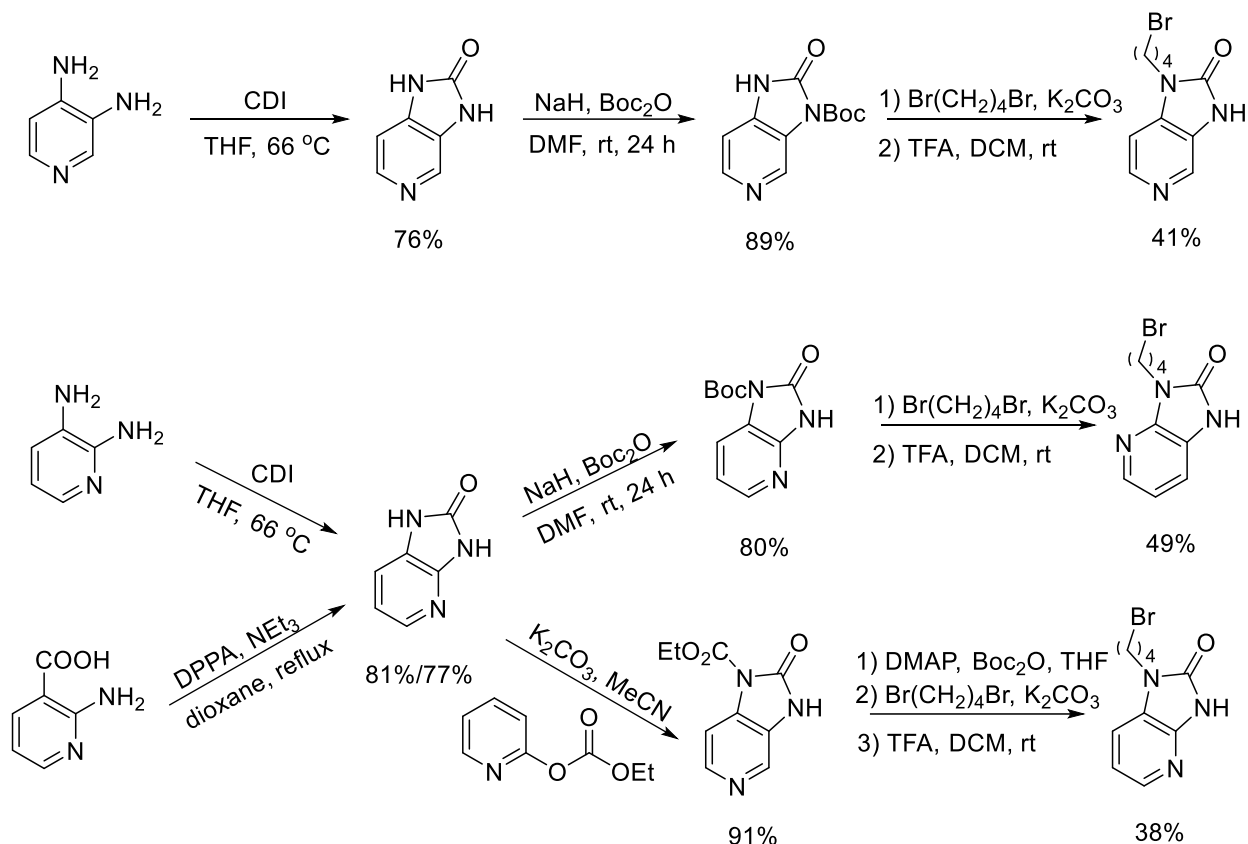


Схема 2.49. Подходы к синтезу изомерных N-алкилированных имидазопиридин-2-онов.

Lapierre et al. [59] оптимизировали дизайн серии (имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиридин-2-аминов, в результате чего было получено соединение ARQ092, которое является мощным селективным биодоступным аллостерическим ингибитором АКТ киназ. Синтез ARQ092 начинается с 2,6-дихлоро-3-нитропиридина, в котором более подвижный атом хлора замещается на фрагмент ариламина по механизму S_NAr , а второй атом хлора используется для введения фенильного заместителя по реакции Сузуки. Замыкание имидазольного цикла осуществляется под действием $Na_2S_2O_4$ и 2-амино-3-формилпиридина в диметилсульфоксиде (Схема 2.50). На последней стадии сложноэфирная группа превращается в амидную группу.

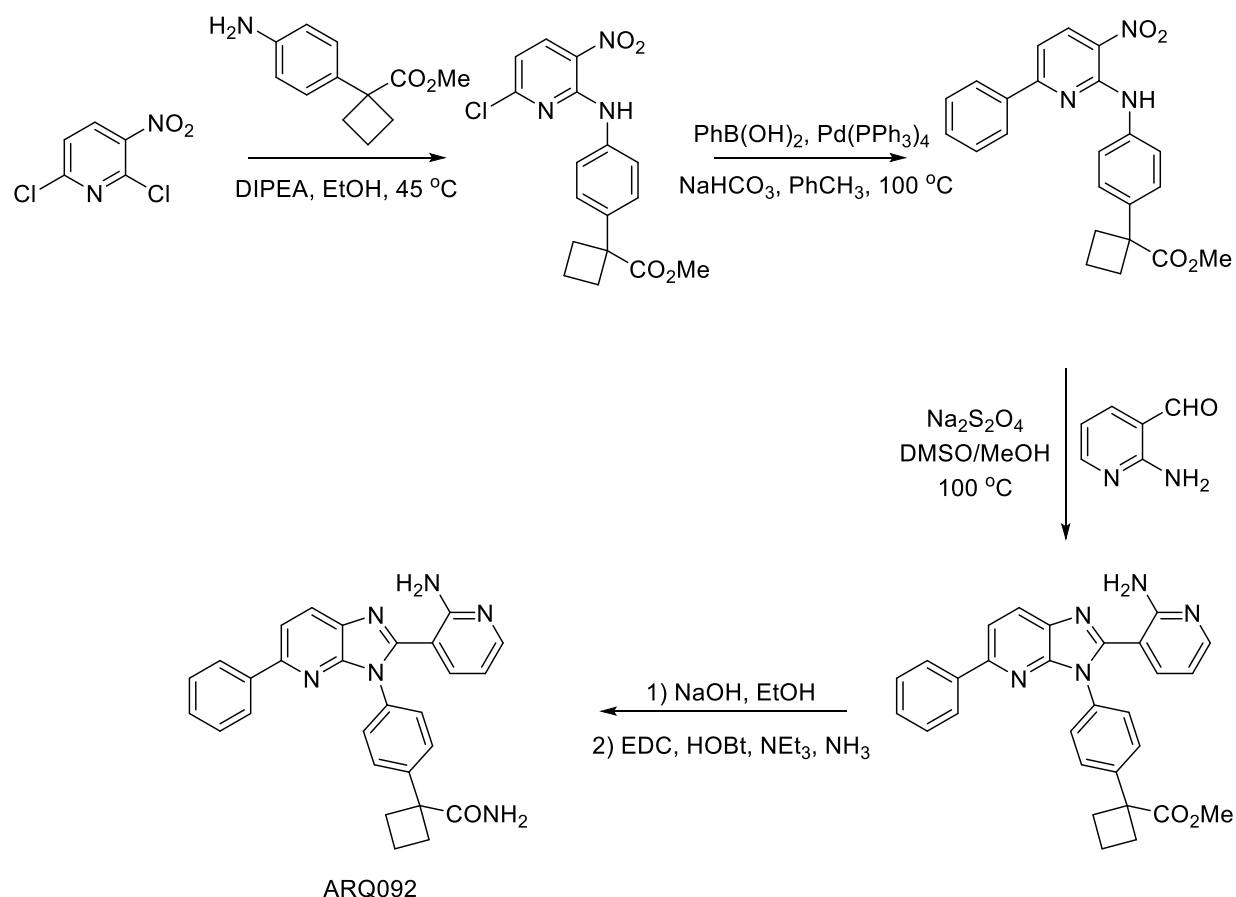


Схема 2.50. Синтез ARQ092.

Proscopiu et al. [60] идентифицировали производные бензоимидазолонa и азабензоимидазолонa как перспективные кандидаты в ингибиторы рецептора хемокинов CCR4. Дальнейший синтез и оптимизация показали, что соединения с ядром азабензоимидазолонa обладают высокой активностью, а соединение **38** также обладает высоким связыванием с альбумином плазмы и подходит для дальнейшего изучения. Соединение **38** было синтезировано из 3-гидроксипиридина, в который были введены два атома брома и нитрогруппа с умеренными выходами. Нуклеофильное ароматическое замещение под действием водного раствора аммиака привело к соответствующему диамину, который был защищен ди-трет-бутилдикарбонатом. Интересно отметить, что Вос-группы в данном случае являются и защитными группами, и одноуглеродными синтонами, которые могут быть использованы для замыкания имидазольного цикла. Таким образом, интермедиат **39**, полученный

восстановлением нитросоединения, под действием пиридина циклизуется в имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он с хорошим выходом. Последующее снятие второй Вос-группы и сульфонилирование дает целевое соединение **38** (Схема 2.51). Изомер соединения **38** был получен исходя из 2,3-диамино-6-метоксипиридина с помощью цепочки реакций циклизации под действием карбонилдиимидазола, нитрования, восстановления и сульфонилирования.

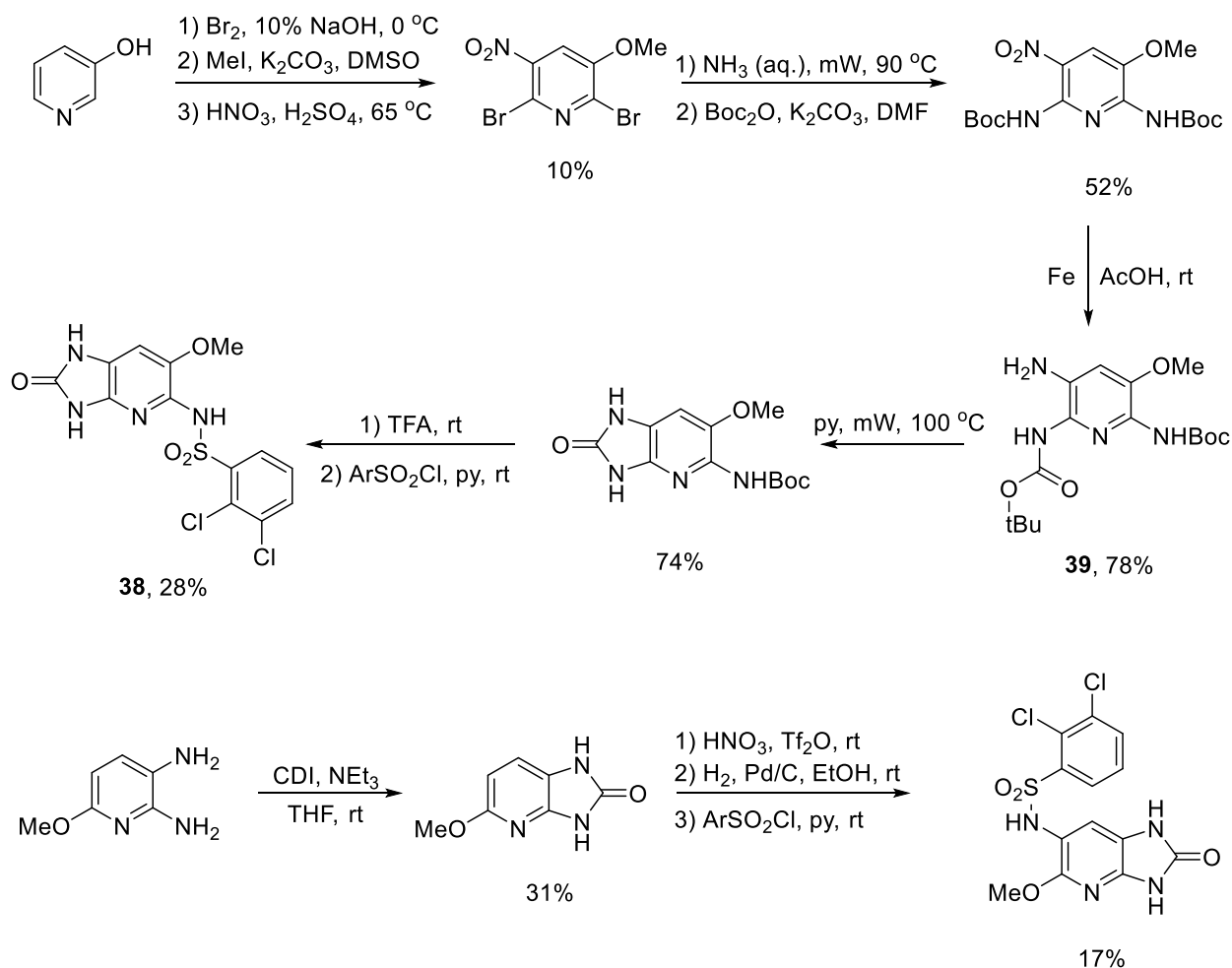


Схема 2.51. Применение Вос-группы для синтеза имидазопиридинов.

Chibale et al. [61] провели оптимизацию ряда соединений, полученного цельноклеточным фенотипичным скринингом, против малярийного плазмодия человека *Plasmodium falciparum* и идентифицировали перспективное соединение **40**. Данное соединение показало мощную активность против бесполой стадии, а также хорошие показатели абсорбции, распределения,

метаболизма и выведения. Это позволило соединению **40** эффективно уничтожать малярийных плазмодиев *in vivo* в мышинной модели PfSCID спустя 48 часов после введения. Синтез соединения **40** начинается с нуклеофильного ароматического замещения атома хлора в 2,4-дихлоро-5-нитропиридине на п-метоксибензиламин. Интересно отметить, что оба атома хлора являются активированными для S_NAr реакции, однако разница между ними оказывается достаточной для получения продукта 4-замещения с количественным выходом (Схема 2.52). Каталитическое восстановление нитрогруппы и ацилирование с помощью карбодиимидного реагента дает амид **41**, который при нагревании в уксусной кислоте дает замещенный имидазо[4,5-с]пиридин. Дальнейшее замещение хлора по реакции Бухвальда-Хартвига и снятие PMB защиты приводит к целевому соединению **40**.

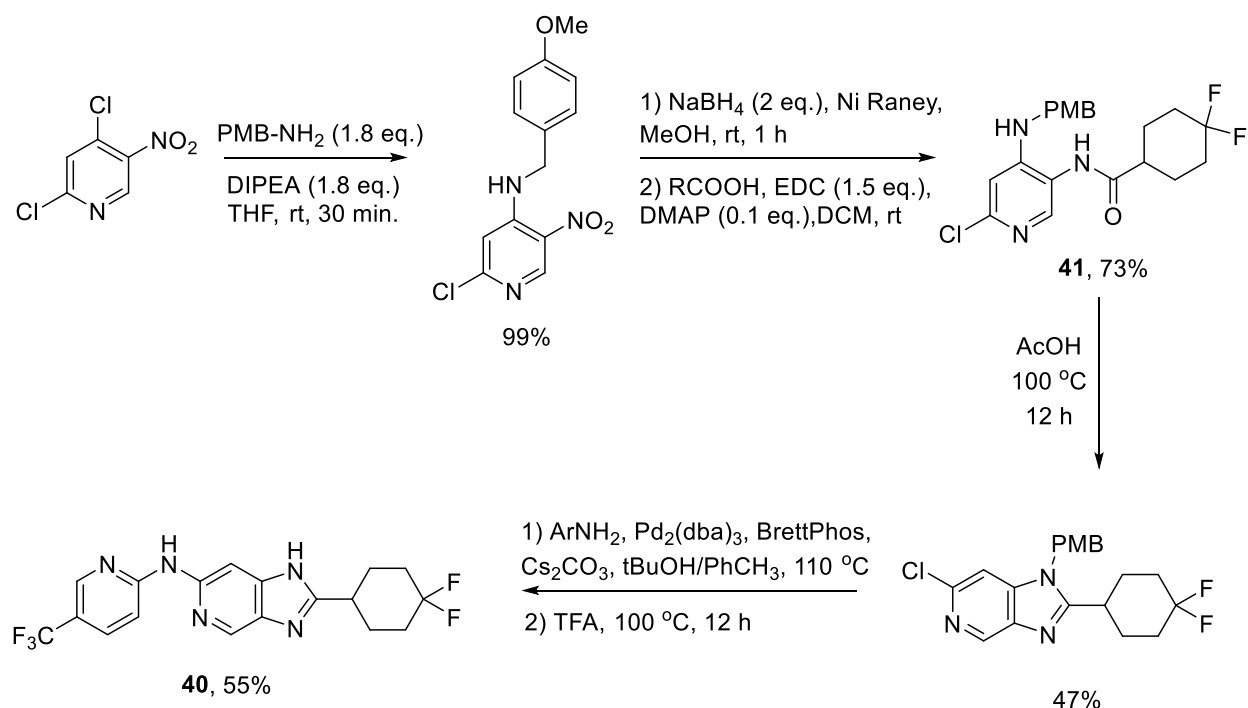


Схема 2.52. Синтез **40** с помощью региоселективной реакции S_NAr .

На основе данных о взаимодействии пуринов с транспортерами, которые встречаются повсеместно в клетках грибов, Diallinas et al. [62] синтезировали ряд 3-дезапуринов и изучили их способность ингибировать захват [³H]-аденина в клетках *Aspergillus nidulans*. Некоторые полученные соединения

показали высокую селективность по отношению к транспортеру FcyB, а степень ингибирования повышается при наличии гидрофобных заместителей на атомах азота. 3-деазапурины **42** были получены в три стадии исходя из 2-хлор-3-нитро-4-аминопиридина, который легко вступает в реакцию S_NAr с первичными и вторичными аминами. Каталитическое гидрирование нитрогруппы дает 2-замещенные 3,4-диаминопиридины, которые без выделения могут быть превращены в 3-деазапурины под действием триэтил ортоформиата в кислой среде с отличными выходами (Схема 2.53). N-Алкилирование имидазольного цикла протекает различной степенью селективности, целевые 1-алкил-имидазо[4,5-с]пиридины были получены после колоночной хроматографии с выходами от 32 до 86%.

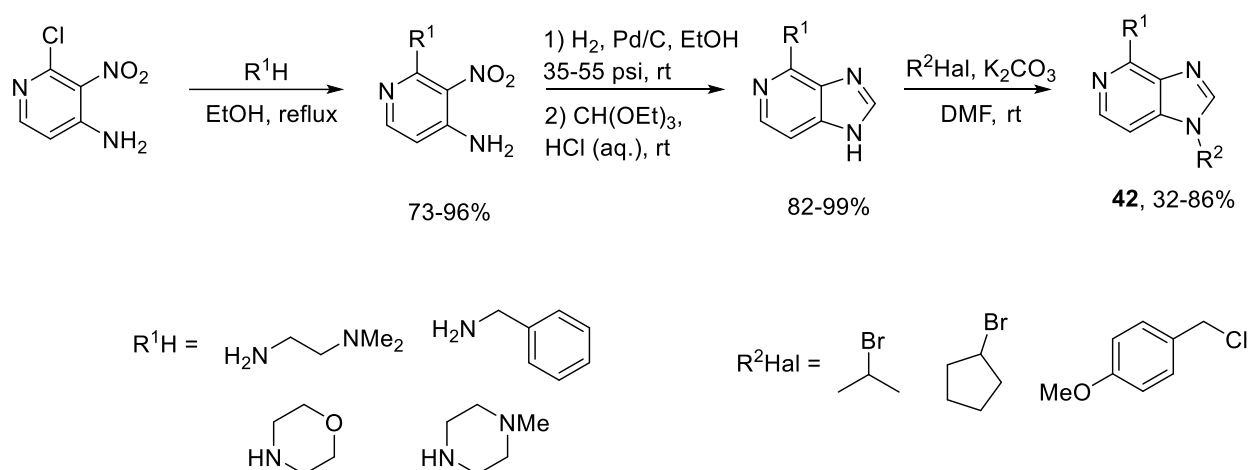


Схема 2.53. Синтез 3-деазапуринов 42.

Loddo et al. [63] синтезировали ряд имидазо[4,5-*b*]пиридинов и имидазо[4,5-*c*]пиридинов и изучили их противовирусную активность. Целевые соединения были синтезированы в одну стадию реакцией соответствующих о-диаминопиридинов с бисульфитными аддуктами альдегидов. Циклизация с ароматическими аддуктами протекает при высокой температуре в диметилформамиде, тогда как аддукт с циклогексильным заместителем реагирует уже в кипящем этаноле (Схема 2.54). Разница в реакционной способности может быть объяснена высокой стабильностью бисульфитных

аддуктов ароматических альдегидов. Кроме того, 3,4-диаминопиридины в целом оказались менее реакционноспособны, чем 2,3-диаминопиридины. Полученные соединения показали наличие антивирусной активности по отношению к MT-4, DVDV, CVB-5, VV и HSV-1.

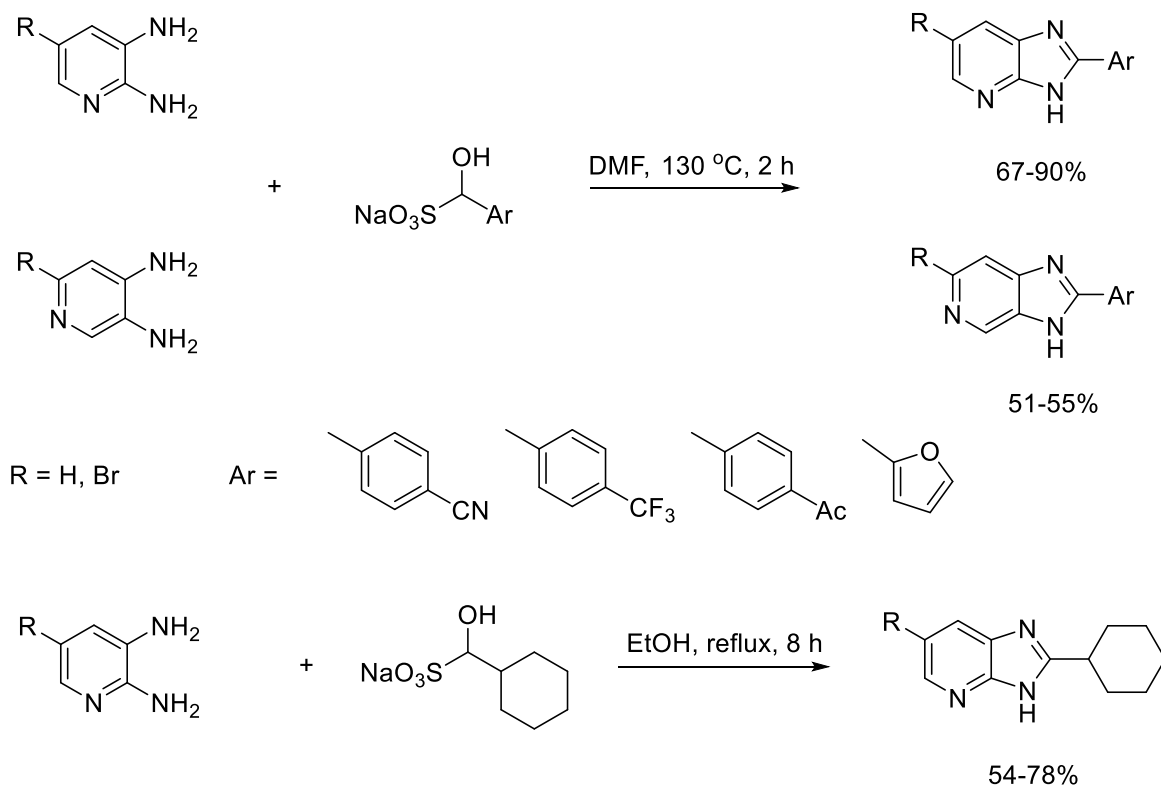


Схема 2.54. Синтез имидазопиридинов из бисульфитных аддуктов.

Luo et al. [64] изучили роль фосфодиэстеразы PDE-10 в развитии легочной гипертензии и синтезировали селективный ингибитор PDE-10. Соединение **43** было синтезировано в 4 стадии из 2-бromo-3-нитро-5- метилпиридина (Схема 2.55). Реакция Бухвальда-Хартвига была использована для замещения атома брома на анилин, каталитическое гидрирование дает диамин со средним выходом. Замыкание имидазольного цикла осуществляется в две стадии через амидирование и последующую циклизацию амида при нагревании в уксусной кислоте.

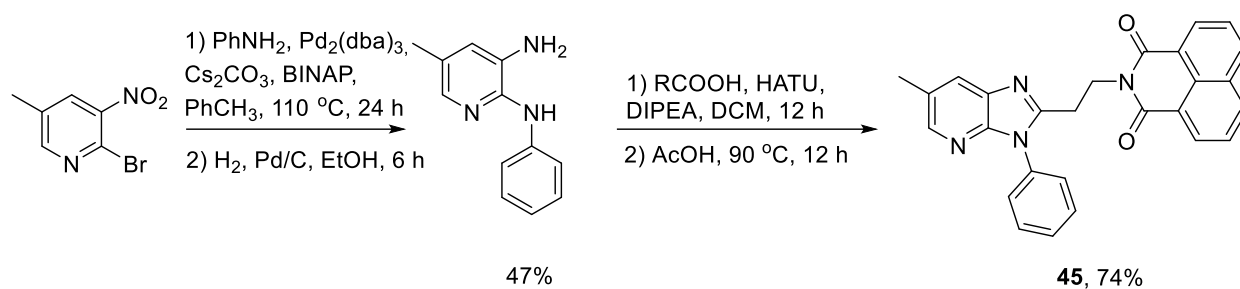
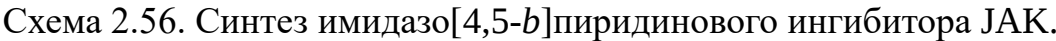


Схема 2.55. Синтез **45** с помощью реакции Бухвальда-Хартвига.

Vasbinder et al. [65] синтезировали ряд перспективных ингибиторов семейства киназ JAK, содержащих ядро имидазо[4,5-*b*]пиридина. Среди полученных соединений вещество **46** показало самую высокую селективность JAK1/JAK2 и высокую степень активности. Соединение **46** было синтезировано из соответствующего диамина **47**, который был получен в три стадии из 2-амино-4-хлоропиридина (Схема 2.56). Циклизация **47** с соответствующим замещенным бензальдегидом была проведена в водной среде с использованием микроволнового облучения, что соответствует требованиям зеленой химии. На последней стадии активированный атом хлора в положении 4 пиридинового кольца селективно замещается на алифатический амин с использованием микроволнового облучения.



59

Zn^{2+} , что может быть объяснено одновременной координацией катиона и аниона к разным частям имидазо[4,5-*b*]пиридина.

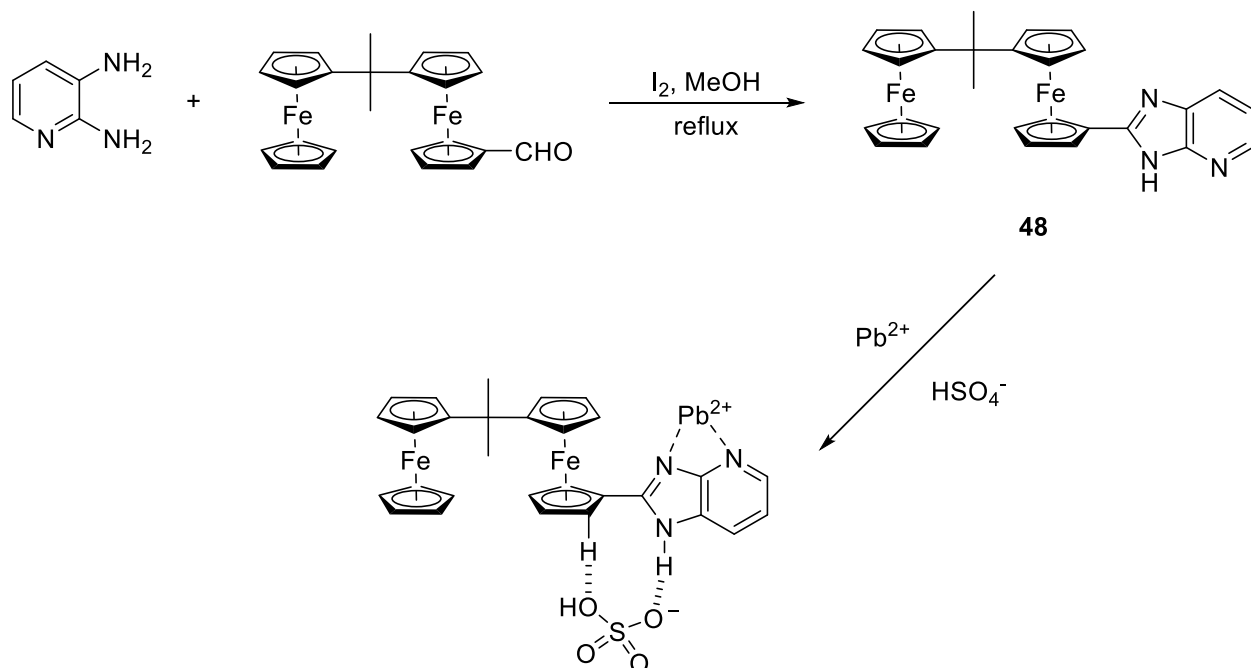


Схема 2.57. Синтез двойного сенсора Pb^{2+}/HSO_4^- и механизм его действия.

Ramesh et al. [67] разработали синтез бензоимидазолов и имидазо[4,5-*b*]пиридинов на основе дегидрирования, катализируемого N,N,S-пинцерными комплексами палладия. Нагревание арилметанолов с 2,3-диаминопиридином в присутствии палладиевого комплекса и *трет*-бутилата калия дает 2-арилимидазо[4,5-*b*]пиридины с выходами от средних до высоких (Схема 2.58). Реакция протекает через последовательное дегидрирование арилметанолов до соответствующих ароматических альдегидов, конденсацию с 2,3-диаминопиридином и повторное дегидрирование. Механизм реакции был подтвержден с помощью проведения каждой из этих стадий по отдельности в условиях реакции.

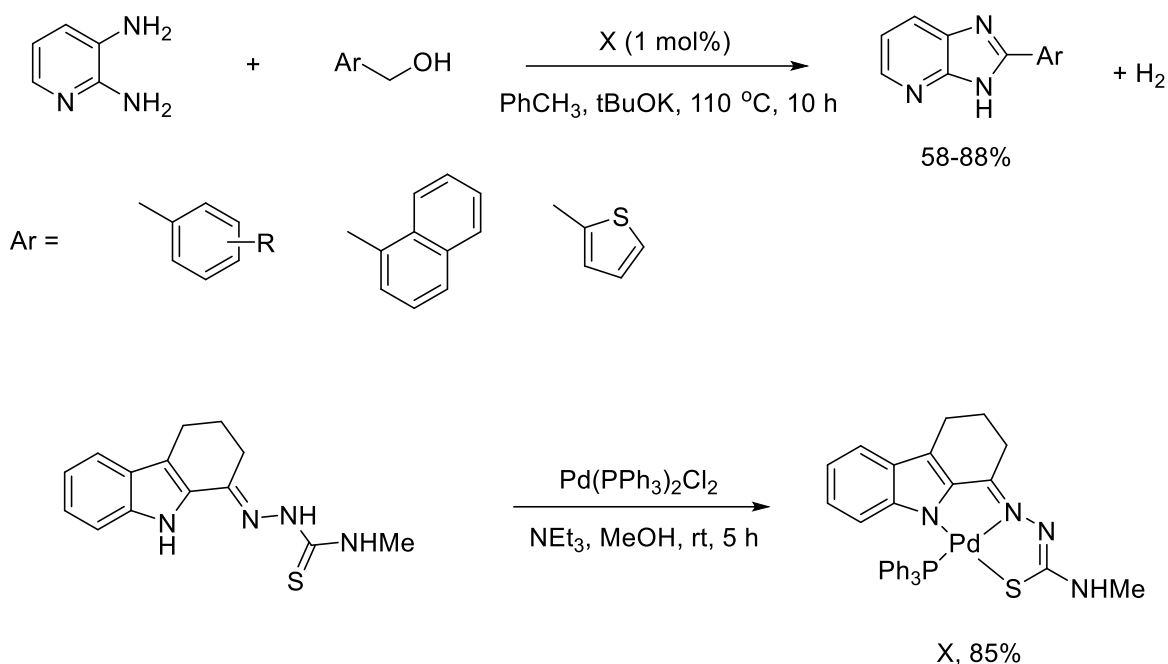


Схема 2.58. Синтез имидазо[4,5-*b*]пиридинов с помощью пинцерных комплексов палладия.

Kumar et al. [68] создали one-pot протокол для синтеза бензо- и пиридоаннелированных 2-арилимидазолов из о-галонитроаренов и арилметиламинов в микроволновом реакторе (Схема 2.59). Предполагаемый механизм реакции включает нуклеофильное ароматическое замещение в о-галонитроаренах и последующее депротонирование CH_2 с нуклеофильным присоединением к связи $\text{N}=\text{O}$ и элиминированием воды, однако авторы не приводят объяснения для протекания процесса дальнейшего восстановления связи $\text{N}-\text{OH}$. Интересно отметить, что изомерные 2-фторо-3-нитро- и 2-нитро-3-фторопиридин в условиях реакции дают идентичные имидазо[4,5-*b*]пиридины с практически одинаковыми выходами.

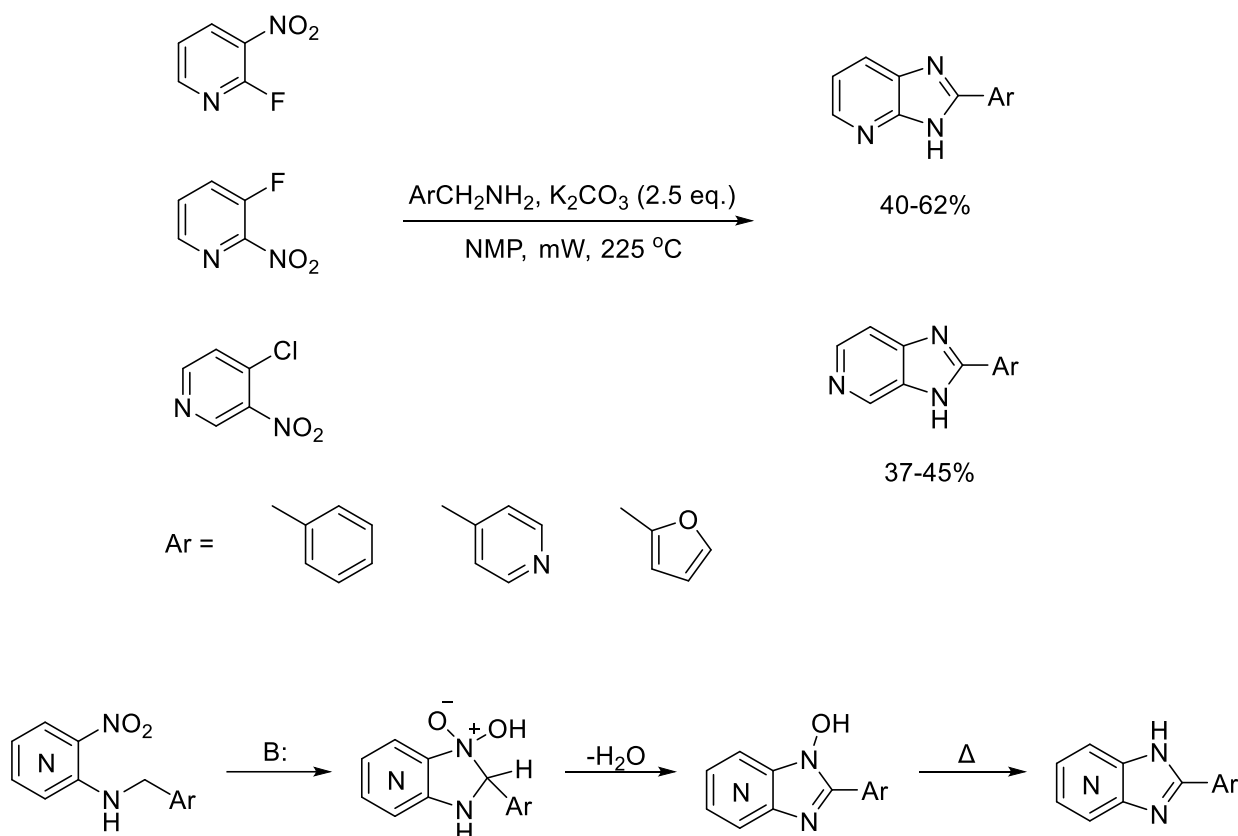


Схема 2.59. Микроволновый синтез имидазопиридинов из о-галонитропиридинов.

Clark et al. [69] разработали синтез 3-замещенных имидазо[4,5-с]пиридинов на основе последовательности из двух каталитических C-N-сочетаний. На первой стадии Вос-защищенный 3-амино-4-хлоропиридин вступает в Cu-катализируемую реакцию Ульмана с арилгалогенидами, последующее снятие Вос-защиты дает диариламины с высокими выходами. Полученные интермедиаты **49** вступают в Pd-катализируемую реакцию амидирования с формамидом, сопровождающуюся *in situ* циклизацией в целевые имидазо[4,5-с]пиридины (Схема 2.60). Авторы провели обширную оптимизацию каталитических систем и установили, что лиганд $\text{Me}_3(\text{Ome})\text{t-BuXPhos}$ обладает самой высокой эффективностью и является недорогим заменителем более известных лигандов $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$, t-BuBrettPhos и VipryPhos . Попытки использовать другие амиды в оптимизированных условиях привели к продуктам димеризации **50**, однако в присутствии 10-кратного

избытка ацетамида удалось получить 2-метил-3-фенил-имидазо[4,5-с]пиридин **51** со средним выходом.

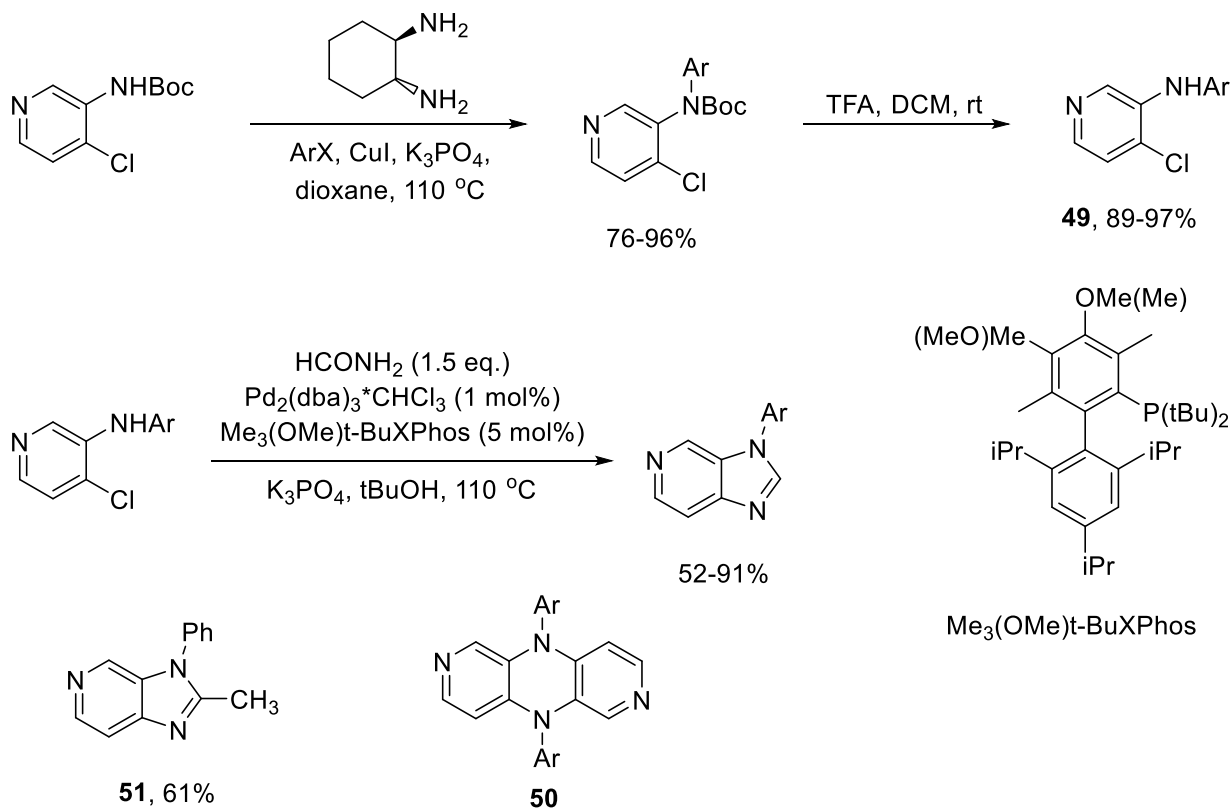


Схема 2.60. Синтез имидазо[4,5-с]пиридинов с помощью Pd-катализируемого амидирования.

Hirao et al. [70] синтезировали 1-деазагипоксантин **52** и изучили его кристаллическую структуру. В качестве исходного соединения был использован 2,3-диаминопиридин, который под действием триэтил ортоформата циклизуется в незамещенный имидазо[4,5-*b*]пиридин. Атом азота пиридинового кольца в мягких условиях окисляется мета-хлорпербензойной кислотой в соответствующий оксид, который может быть прониитрован концентрированной азотной кислотой в пара-положение. Бензилирование имидазольного цикла дает неразделимую смесь изомеров, которая была восстановлена металлическим железом в уксусной кислоте. Интересно, что из двух полученных изомеров 7-аминоимидазо[4,5-*b*]пиридина только 3-Вп-изомер оказался способен вступать в реакцию Зандмейера, что можно объяснить стерическими препятствиями

бензильной группы. На последней стадии бензильная защита удаляется под действием каталитического гидрирования, давая целевой 1-дезагипоксантин с суммарным выходом 20% на 7 стадий (Схема 2.61). Изучение кристаллической структуры 1-дезагипоксантина показало, что молекулы образуют прочную сеть водородных связей благодаря квадрупольному разделению зарядов, а сами слои дополнительно связаны сильными стекингowymi взаимодействиями.

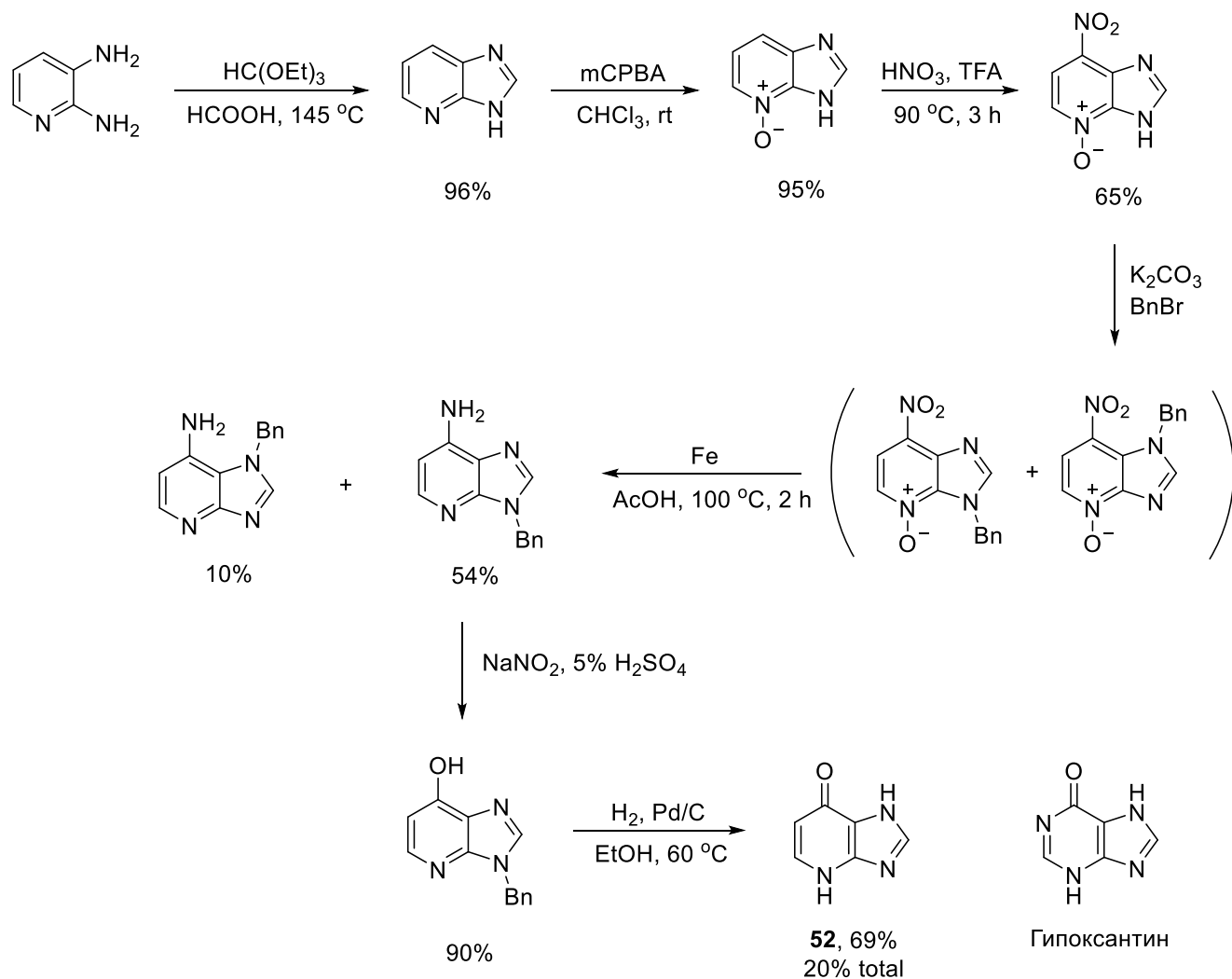


Схема 2.61. Синтез 1-дезагипоксантина.

Sabat et al. [71] провели оптимизацию дизайна по результатам предварительного скрининга и синтезировали соединение **53**, которое является мощным ингибитором активин-подобной киназы 5 (Alk5). Первоначальные молекулы-кандидаты содержали простой фрагмент диариламина, однако

дальнейшая оптимизация показала большой положительный эффект от аннелирования жесткого имидазолонового цикла к пиридиновому кольцу. Соединение **53** было получено в 4 стадии из 2-бromo-4-амино-5-метилпиридина (Схема 2.62). Синтез начинается с реакции Сузуки, после чего в молекулу вводится фрагмент никотиновой кислоты с помощью реакции Бухвальда-Хартвига. Замыкание имидазо[4,5-с]пиридиновой системы осуществляется посредством перегруппировки Курциуса с внутримолекулярной циклизацией образующегося изоцианата. Соединение **53** показало высокую кардиотоксичность *in vivo*, что стало препятствием для дальнейшей оптимизации структуры.

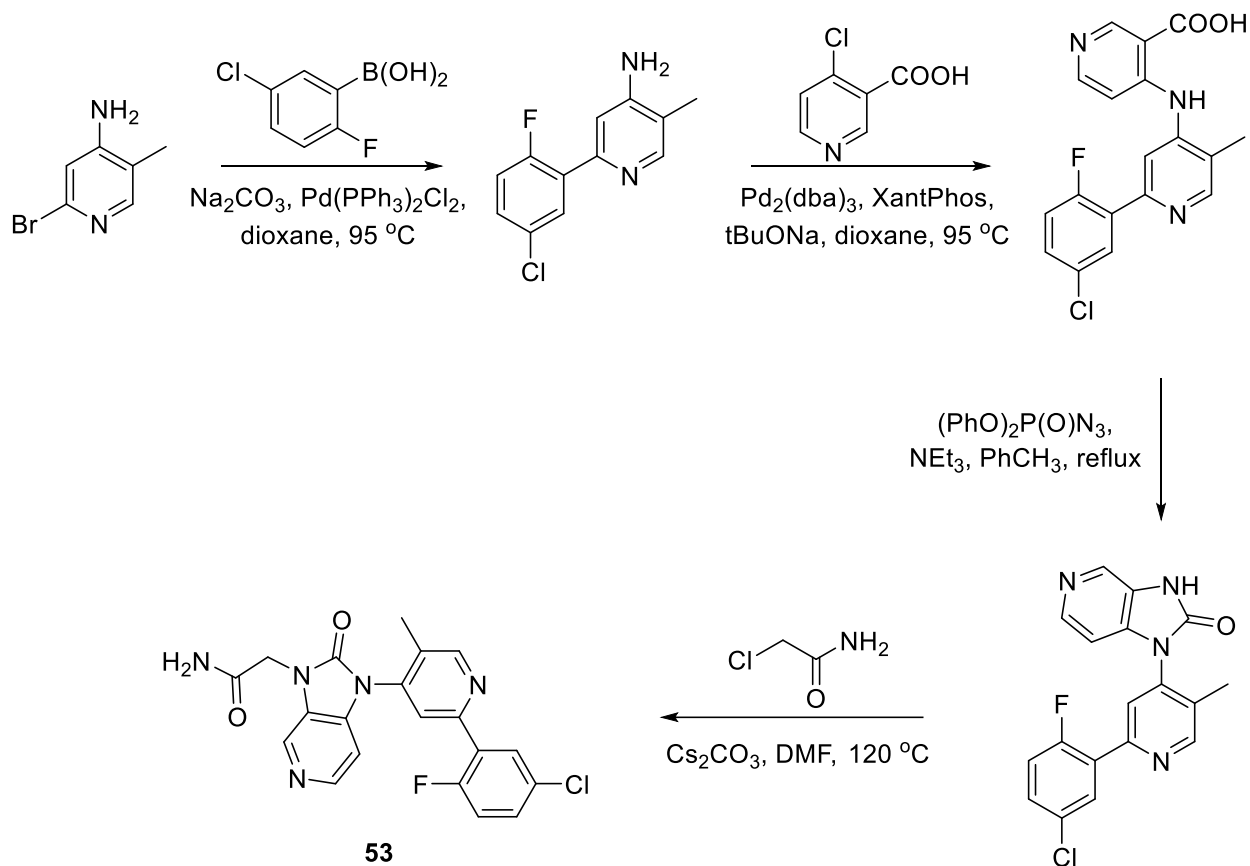


Схема 2.62. Синтез соединения **53**.

2.4.2. Другие методы.

Несмотря на то, что синтезы имидазопиридинов на основе о-диаминопиридинов или их предшественников остаются самым

распространенным и удобным подходом к получению данных систем, в последнее время был разработан ряд новых синтезов, которые используют принципиально другие исходные соединения.

Schmitt et al. [72] описали окислительный one-pot синтез бензоимидазолов и имидазопиридинов из соответствующих ароматических аминов. В присутствии сильного основания ароматические амины присоединяются к бензонитрилу, полученные N-арилбензамидины без выделения подвергаются окислительной циклизации в присутствии солей меди и кислорода воздуха (Схема 2.63). К сожалению, использованию реакции на производных пиридина препятствуют низкие выходы продуктов, что может быть объяснено низкой электронной плотностью пиридинового кольца и повышенной устойчивостью к окислению.

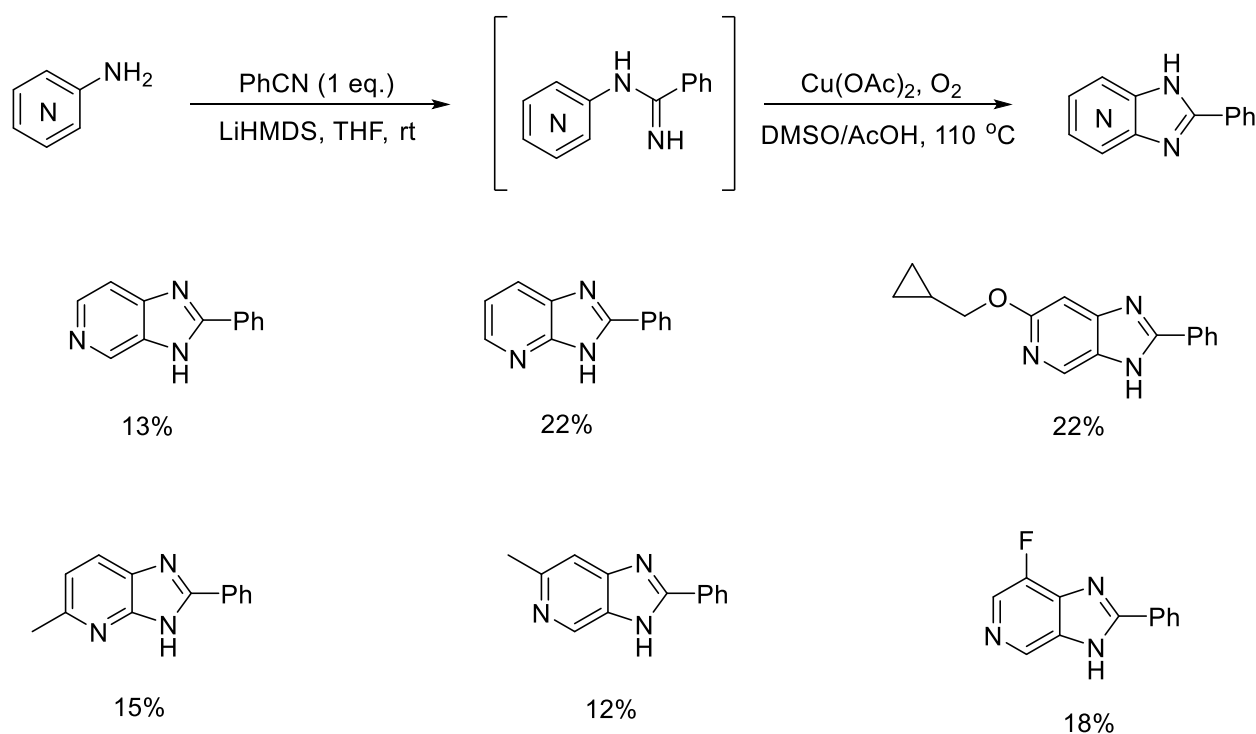


Схема 2.63. Окислительный one-pot синтез имидазопиридинов.

Nisha et al. [73] разработали новый окислительный протокол для синтеза имидазо[4,5-*b*]пиридинов из 2-аминопиридинов. Реакция протекает при нагревании смеси соответствующих 2-аминопиридинов, ароматических или

алифатических альдегидов и триметилсилилазида в присутствии трет-бутилгидропероксида и каталитических количеств йодида меди (I) (Схема 2.64). Изучение механизма реакции с помощью масс-спектропии высокого разрешения показало, что основными интермедиатами в модельной реакции 2-аминопиридина и бензальдегида являются имин (54), азид (55) и соль диазония (56). Кроме того, авторы показали, что добавление TEMPO в качестве связывателя радикалов полностью подавляет образование продукта, указывая на участие радикалов в механизме реакции.

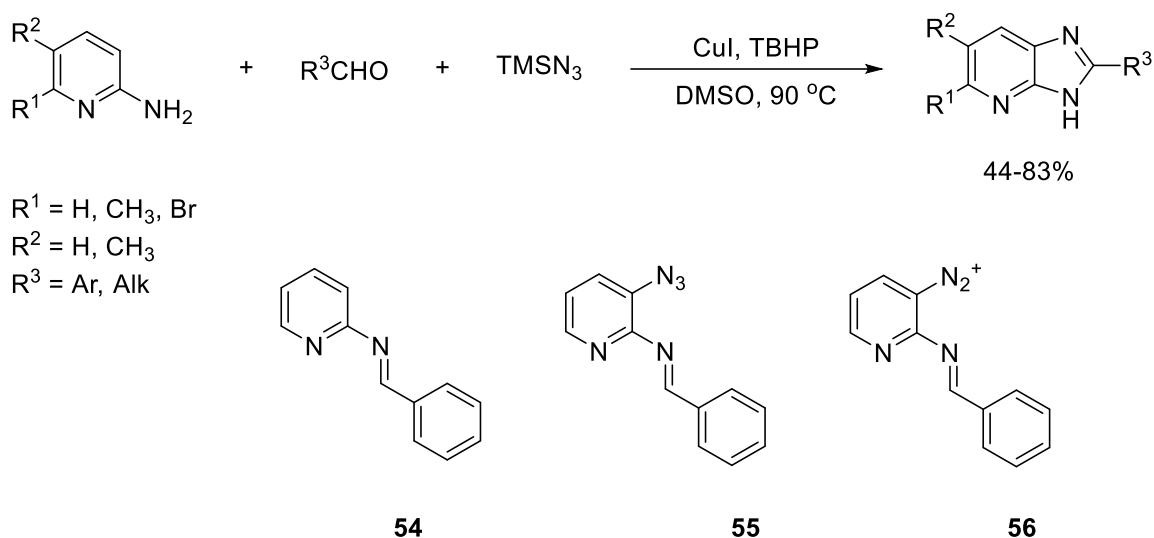


Схема 2.64. Синтез имидазо[4,5-*b*]пиридинов с помощью триметилсилилазида.

Shen et al. [74] изучили циклизацию N-ариламидоксимов и описали опрот-протокол для аннелирования имидазольного цикла. Обработка N-ариламидоксимов различными ацилирующими реагентами, такими как ангидриды, хлорангидриды или сульфонилхлориды, в присутствии основания приводит к соответствующим O-замещенным продуктам, нагревание которых приводит к элиминированию и замыканию имидазольного цикла, предположительно через стадию образования нитрена. Работа сфокусирована на синтезе замещенных бензоимидазолов, однако авторы показали возможность использования реакции для синтеза других гетероциклов, в том числе

имидазо[4,5-с]пиридина **57** (Схема 2.65). К преимуществам реакции также относится отсутствие необходимости в катализе переходными металлами.

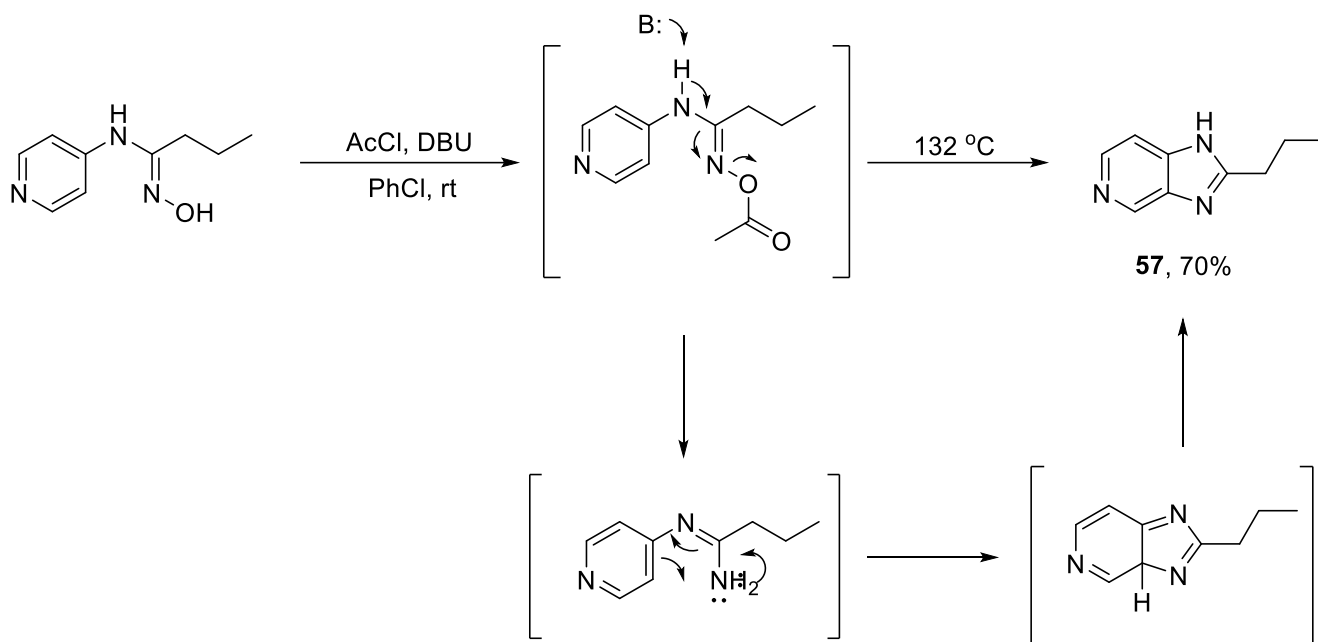


Схема 2.65. Циклизация О-ацетиламидоксимов и предполагаемый механизм.

Youn и Kim [75] разработали Pd-катализируемую окислительную циклизацию N-замещенных ариламинов и фенилизоцианатов. Реакция протекает через промежуточное образование диарилмочевин, которые под действием карбоната серебра подвергаются окислению с замыканием имидазолонового цикла (Схема 2.66). Интермедиаты **58** могут синтезированы отдельно и окислены в тех же условиях, однако использование one-pot протокола упрощает очистку и увеличивает выходы. Интересно, что в данной реакции палладиевый катализатор не вступает в C-H металлирование, а играет роль кислоты Льюиса. Добавление связывателей радикалов в реакционную смесь привело к остановке реакции на стадии диарилмочевины, подтверждая роль карбоната серебра как одноэлектронного окислителя. Для увеличения синтетической ценности разработанного подхода авторы также провели N-деметиляцию полученного 1-метил-3-фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она **59** с хорошим выходом.

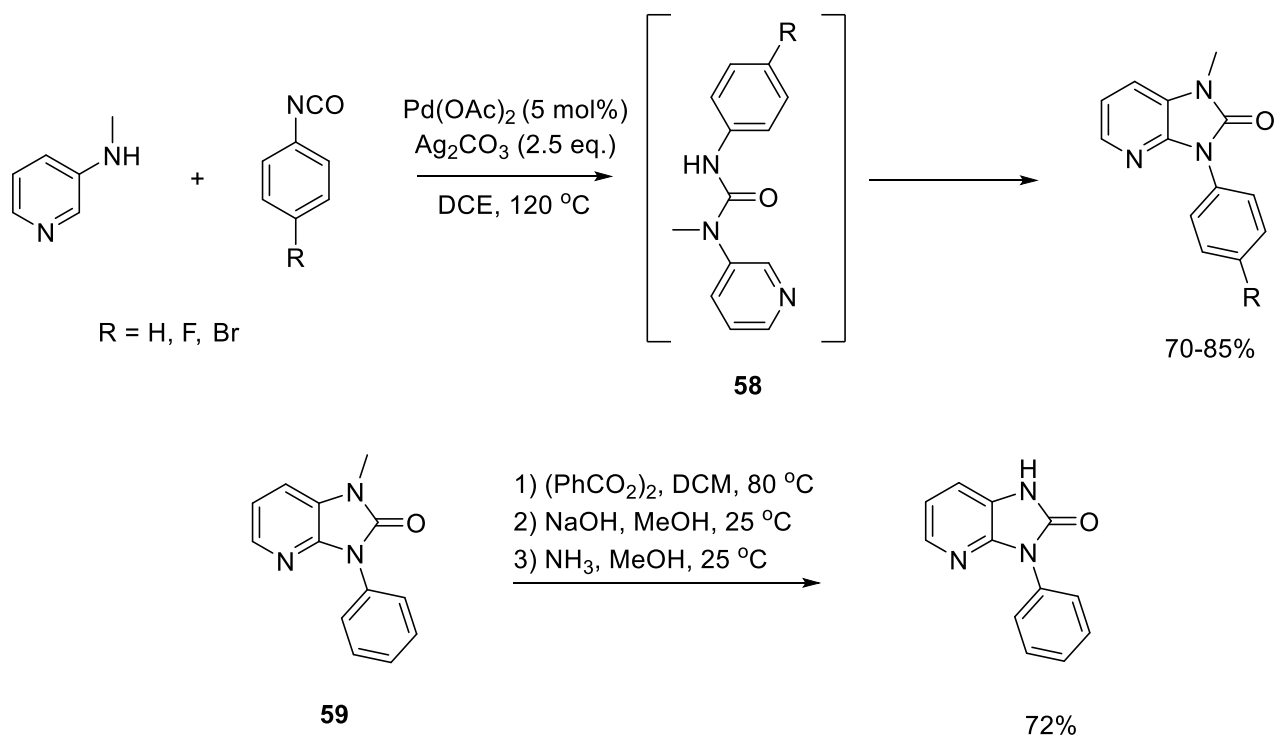


Схема 2.66. Pd-катализируемая циклизация арилпиридилмочевин **58**.

2.5. Синтез триазолопиридинов.

[1,2,3]Триазолопиридины во многом похожи на имидазопиридины как методами синтеза, так и реакционной способностью. Существует два изомера [1,2,3]триазолопиридина, каждый из которых существует в виде трех таутомеров. Замена атома углерода на атом азота означает, что триазольный цикл может обладать только одним заместителем без учета кватернизации, что снижает потенциальные возможности для функционализации.

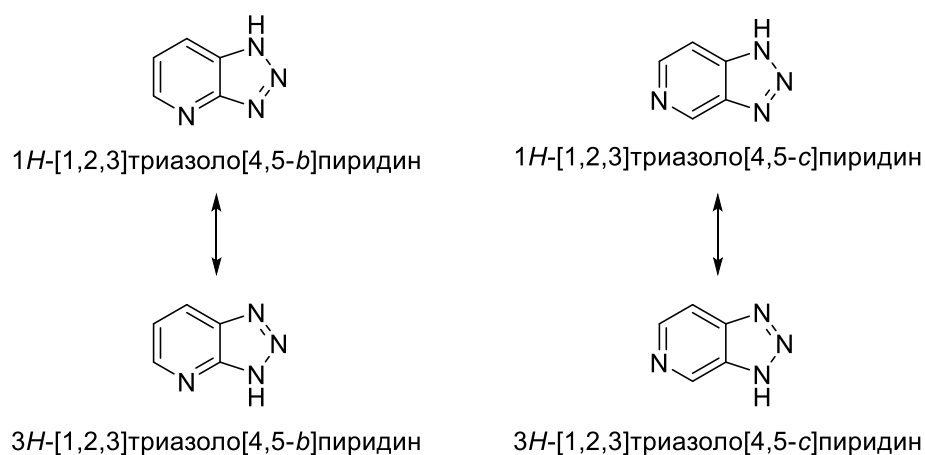


Схема 2.67. Изомеры [1,2,3]триазолопиридина.

[1,2,3]Триазолопиридины изучены меньше, чем имидазопиридины, однако обладают большим потенциалом для синтеза биологически активных и высокоэнергетических соединений. Присутствие четырех атомов азота в гетероциклической системе обеспечивает высокую гидрофильность, в связи с чем введения фрагмента триазолопиридина, как правило, позволяет повысить биодоступность лекарственных веществ.

2.5.1. Циклизация о-диаминопиридинов.

Основным способом синтеза триазолопиридинов является диазотирование замещенных о-диаминопиридинов. Реакция протекает через образование катиона диазония и внутримолекулярную циклизацию. Данный подход имеет высокую толерантность к различным заместителям и позволяет синтезировать как N-незамещенные, так и 1N- или 3N-замещенные триазолопиридины.

Wurtz et al. [76] синтезировали ряд новых ингибиторов миелопероксидазы (МРО) на основе 7-замещенных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридинов. В качестве исходного соединения использовался 2,6-диамино-4-бромпиридин, который в мягких условиях вступает в реакцию азосочетания с хлоридом 4-хлорофенилдиазония. Соль диазония используется в качестве мягкого электрофила для создания C-N связи вместо реакции нитрования.

Восстановление азосоединения металлическим цинком и диазотирование изопентилнитритом дает 5-амино-7-бромо-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин с высоким выходом. Введение тритильной защиты дает интермедиат **60**, который был использован для введения тиоэфирной группы с помощью последовательности реакций кроссочетания, снятие защиты с тиольной группы трет-бутилатом калия и алкилирования замещенным бензилхлоридом (Схема 2.68). Соединения **61** показало высокую степень ингибирования миелопероксидазы и снижение воспаления в мышинной модели. В последующей работе [77] авторы расширили возможности функционализации интермедиата **60** и синтезировали ряд 7-алкилзамещенных производных, обладающих улучшенной стабильностью и более высокой селективностью по отношению к миелопероксидазе.

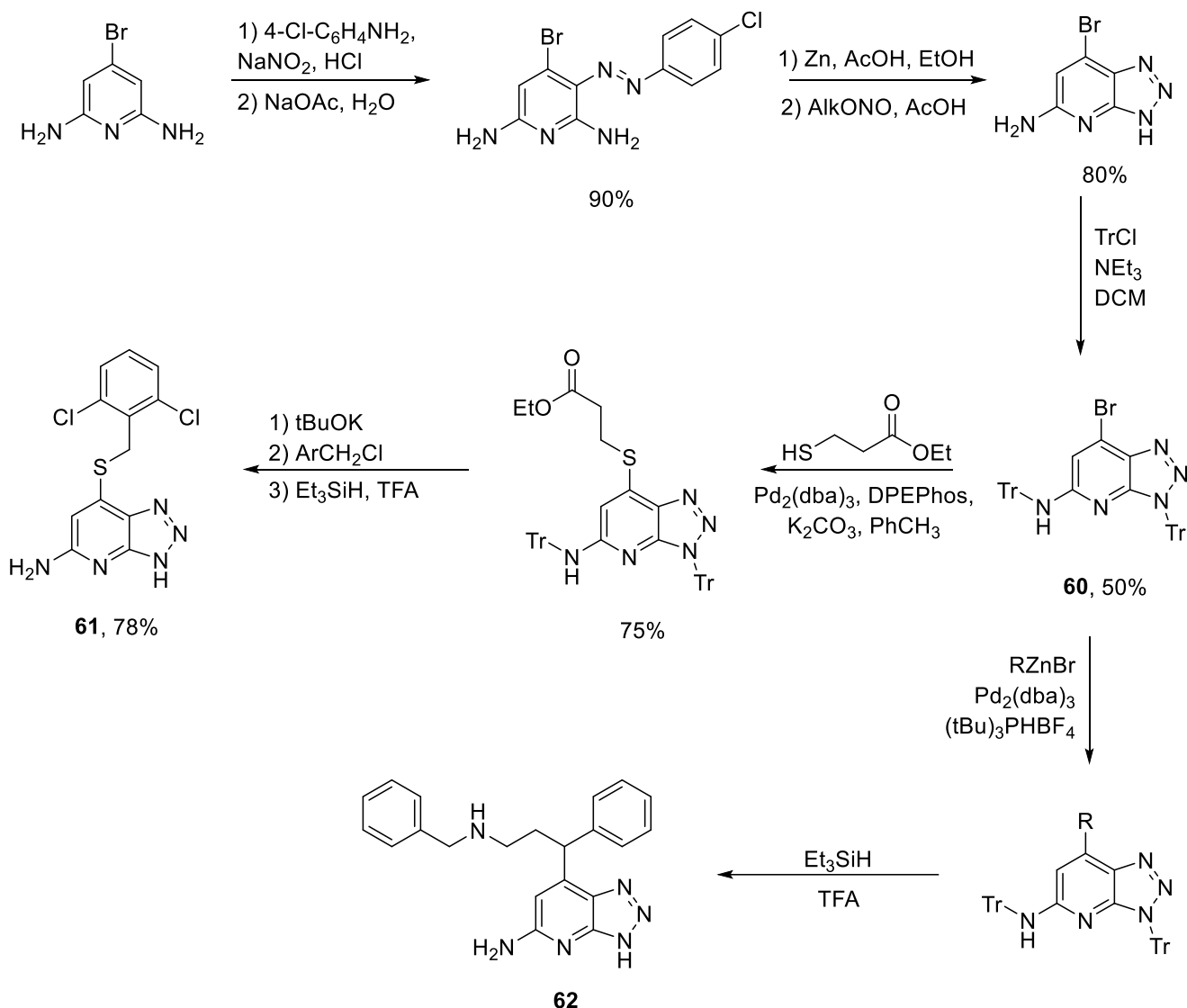


Схема 2.68. Синтез ингибиторов миелопероксидазы **61** и **62**.

Londregan et al. [78] обнаружили новый класс малых молекул, способных ингибировать мРНК трансляцию пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) и провели оптимизацию структуры. В результате было найдено соединение **63**, в котором 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиновый цикл играет важную роль в активности. Соединение **63** было синтезировано из 2-хлоро-3-нитро-5-метилпиридина, который вводится в реакцию Бухвальда-Хартвига с соответствующим ариламином. Каталитическое гидрирование нитрогруппы и диазотирование в мягких условиях приводят к замыканию 1,2,3-

триазольного цикла (Схема 2.69). Дальнейшая функционализация карбоксильной группы дает целевое соединение **63**.

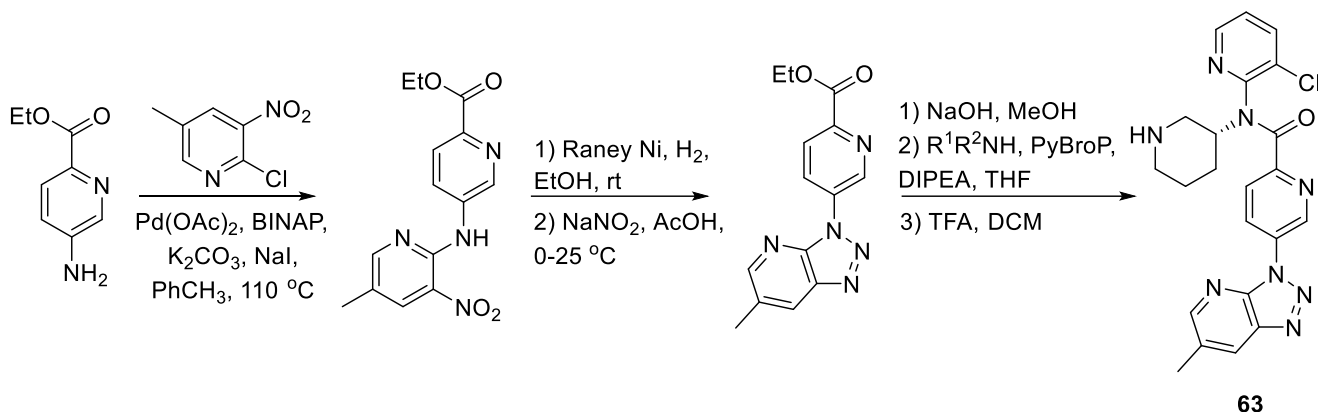


Схема 2.69. Синтез 1-замещенного 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридина с помощью реакции Бухвальда-Хартвига.

De Jonghe et al. [79] провели обширный анализ потенциальных ингибиторов циклин G ассоциированной киназы (GAK) на основе различных пиридоаннелированных скаффолдов. Одним из изученных соединений стал 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин **64**, который был синтезирован в 4 стадии из 2,5-дихлор-3-нитропиридина (Схема 2.70). Активированный атом хлора в положении 2 селективно вступает в реакцию S_NAr с анилином, давая соответствующий о-нитроамин. Каталитическое гидрирование нитрогруппы и диазотирование приводят к созданию триазолопиридиновой системы, реакция Сузуки завершает синтез соединения **64**.

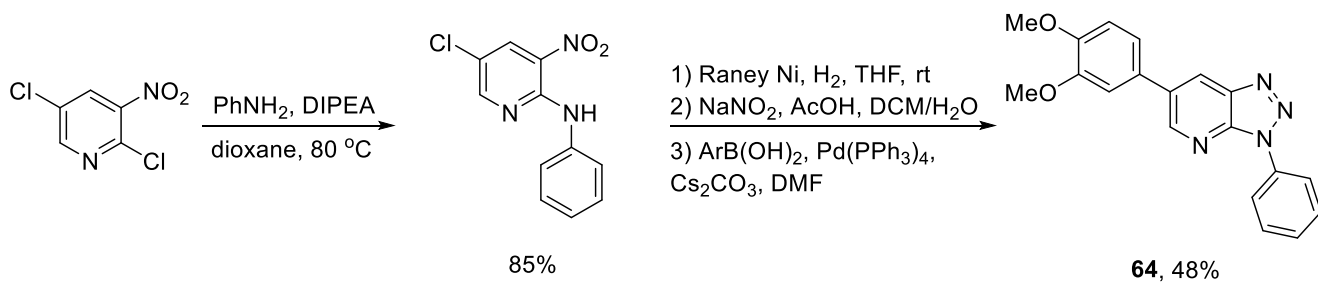


Схема 2.70. Синтез 1,2,3-триазолопиридина **64** из 2,5-дихлор-3-нитропиридина.

Matsuda et al. [80] использовали особенности 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридиновой системы для оптимизации структуры агониста GPR119, который является мишенью для терапии сахарного диабета II типа. Известная структура была основана на ядре 6-азаиндазола и обладала недостаточной растворимостью для проведения клинических испытаний, замена ядра 6-азаиндазола на 1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридин позволила значительно увеличить растворимость и сохранить высокую активность. Для синтеза гетероциклической системы соединения **65** используется ароматическое нуклеофильное замещение в 2-бromo-4-нитро-5-фторопиридин N-оксиде и одновременное восстановление нитрогруппы и N-оксидной связи, которое дает соответствующий о-диамин с количественным выходом (Схема 2.71). Интересно отметить, что авторы столкнулись с проблемами при проведении реакции циклизации триазольного кольца. Использование уксусной кислоты не привело к образованию продукта, только трифторуксусная кислота позволила получить продукт циклизации с невысоким выходом 35%. Данный результат можно объяснить низкой активностью 4-аминогруппы в пиридиновом кольце и нестабильностью соответствующей соли диазония. Последующее замещение атома брома в положении 2 пиридинового кольца по реакции Сузуки и амидирование карбоксильной группы приводит к целевому соединению **65**.

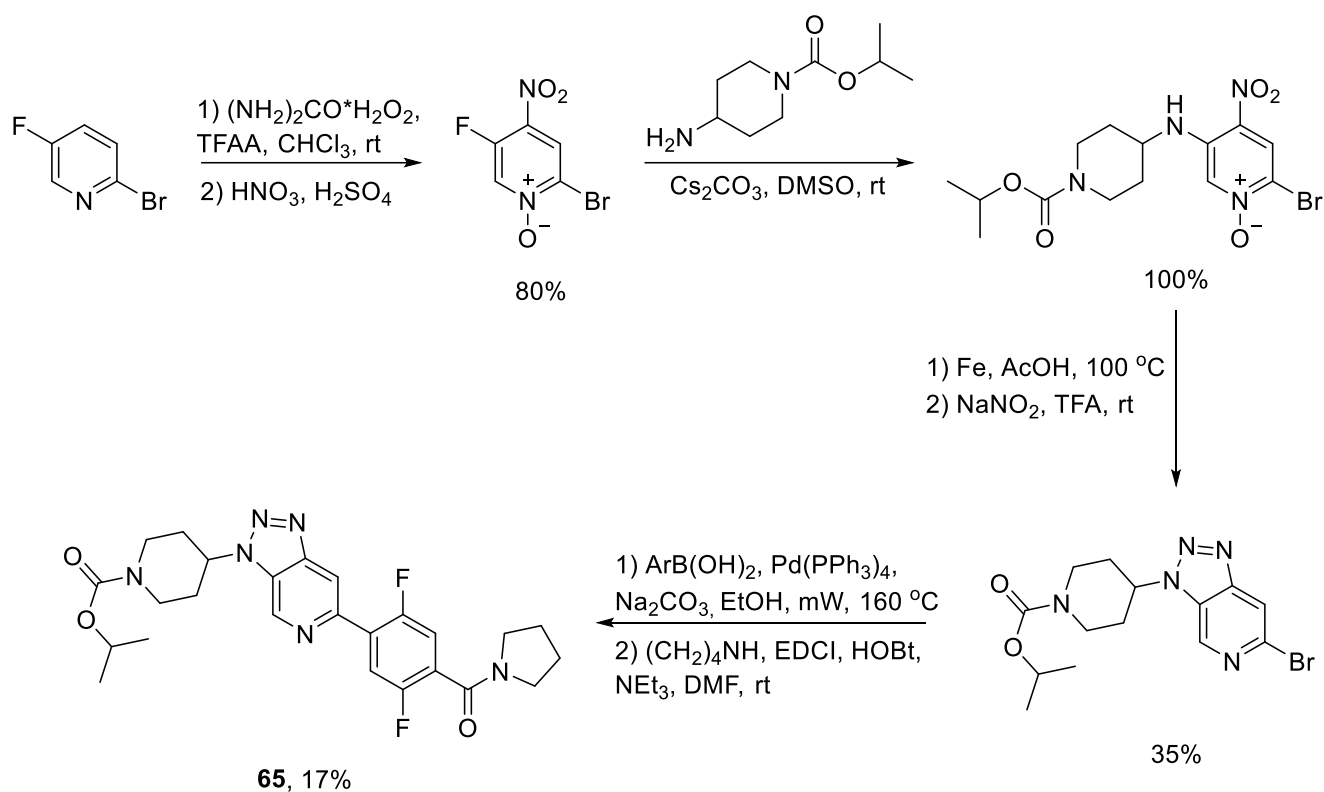


Схема 2.71. Синтез соединения **65**.

Yeturu et al. [81] оптимизировали синтез ряда простых N-замещенных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]- и [4,5-*c*]пиридинов. Нуклеофильное замещение атома хлора в 2-хлоро-3-нитропиридине и 2,4-дихлоро-5-нитропиридине протекает с высокими выходами, причем во втором случае замещению селективно подвергается атом хлора в положении 4. Нитрогруппа может быть восстановлена как каталитически, так и с помощью металлического железа с высокими выходами (Схема 2.72). Авторы изучили различные диазотирующие реагенты и системы растворителей и установили, что оптимальными условиями для реакции циклизации являются нитрит натрия и 4N соляная кислота в растворе THF/ H_2O . Некоторые из полученных соединений также показали наличие антибактериальной активности в модельных экспериментах.

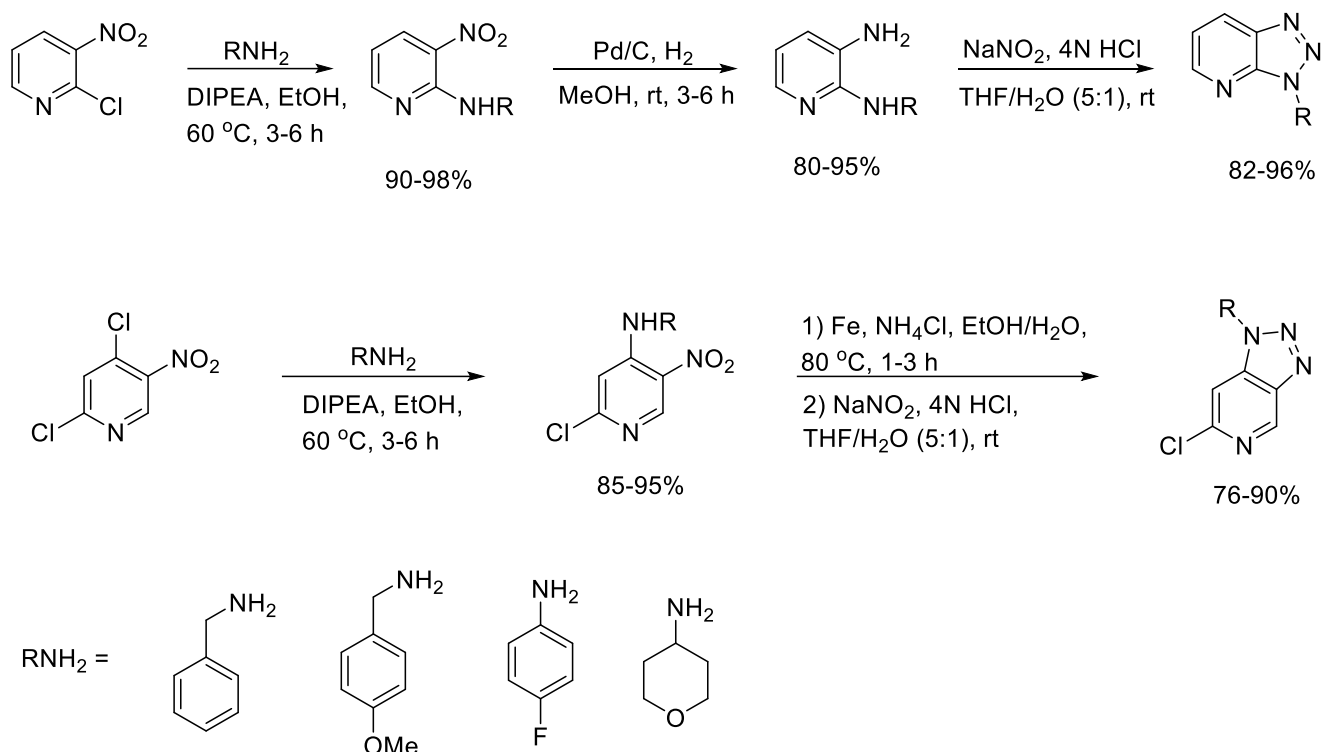


Схема 2.72. Оптимизированный синтез простых N-замещенных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]- и [4,5-*c*]пиридинов.

Glowacka et al. [82] изучили ациклические аналоги нуклеотидов, содержащих различные триазолоаннелированные системы. Исходя из наличия у соединения **66** противовирусной активности по отношению к широкому спектру вирусов, авторы синтезировали ряд 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиновых ациклических нуклеотидов. Соединение **67** показало самую высокую активность по отношению к вирусу ветряной оспы и отсутствие токсичности во всем диапазоне концентраций. Соединение **67** было синтезировано в 4 стадии из 2-хлоро-3-нитропиридина с помощью нуклеофильного замещения атома хлора на соответствующий аминофосфонат, восстановления нитрогруппы хлоридом олова и нитрозирования в водном растворе с последующим снятием защиты с фосфонатной группы (Схема 2.73).

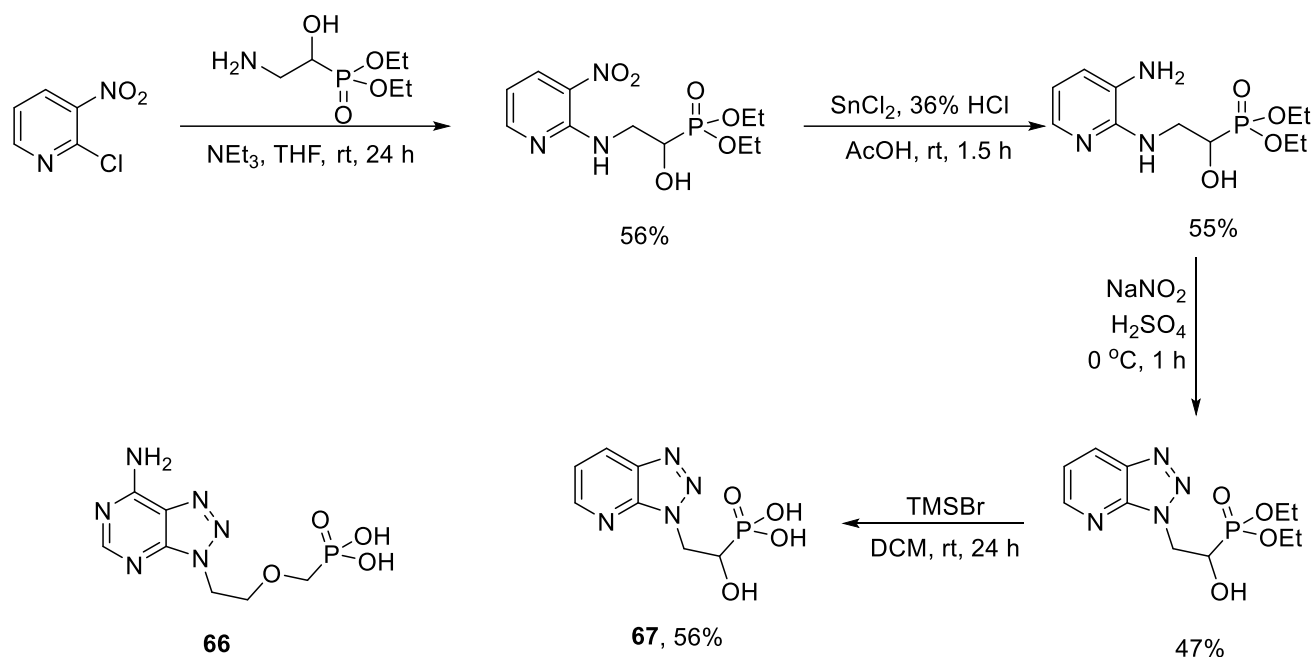


Схема 2.73. Синтез ациклического нуклеотидного аналога **67**.

Chojnacki et al. [83] провели синтез ряда галогенированных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридинов исходя из соответствующих *o*-нитроаминов (Схема 2.74). Целью работы было синтезировать аналоги известного ингибитора СК2-киназы 4,5,6,7-тетрабромобензотриазола (ТВВt) и изучить влияние атомов брома на связывание с ферментом, а также возможность улучшения биодоступности с помощью введения атома азота пиридинового кольца. Были изучены условия реакций бромирования и восстановления, что позволило селективно вводить различное количество атомов брома в требуемые позиции пиридиновой системы. Некоторые из полученных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридинов показали наличие ингибирующей активности по отношению к СК2, а также значительно более высокую растворимость по сравнению с ТВВt. Кроме того, были получены кристаллические структуры аддуктов с активным центром СК2 для дальнейшей оптимизации.

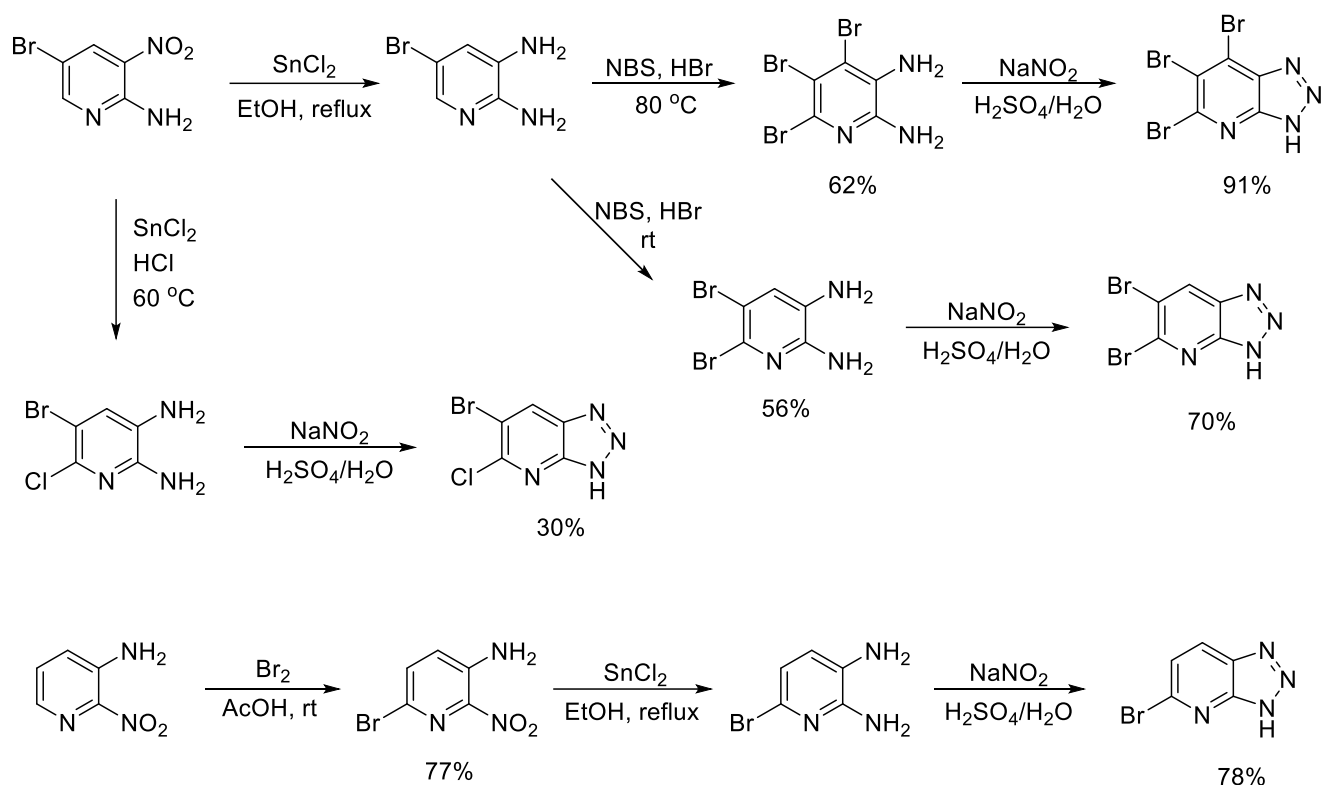


Схема 2.74. Синтез галогенированных 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридинов.

Lakshman et al. [84] разработали подход к синтезу аннелированных 1,2,3-триазолов на основе *o*-хлоронитроаренов. Длительное кипячение раствора соответствующего исходного соединения в присутствии гидразин гидрата приводит к нуклеофильному замещению атома хлора и внутримолекулярной окислительно-восстановительной циклизации. Образующиеся 1-гидрокси-1,2,3-триазолы могут быть восстановлены в мягких условиях под действием $\text{B}_2(\text{OH})_4$ (Схема 2.75). Авторы показали возможность применения метода к производным пиридина, таким образом, незамещенный 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин был получен с выходом 75%.

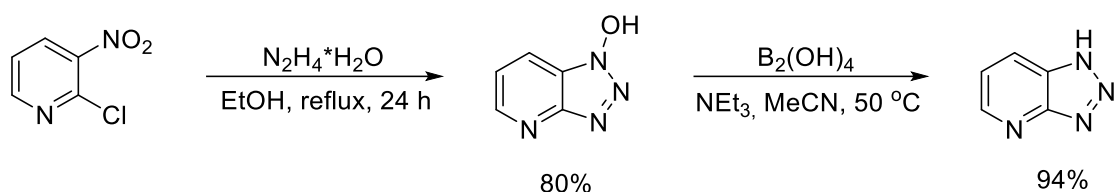


Схема 2.75. Окислительно-восстановительная циклизация 2-гидразино-3-нитропиридина.

2.5.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

1,2,3-Триазолопиридины также могут быть синтезированы с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако этот подход значительно менее распространен по сравнению с синтезами на основе о-диаминов. Причина заключается в том, что диполярофилами в данном случае должны выступать замещенные дидегидропиридины, которые являются крайне реакционноспособными и короткоживущими интермедиатами. Тем не менее, интерес к синтезам 1,2,3-триазолопиридинов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения сохраняется в современной литературе. Преимуществом этого подхода в синтетическом плане является использование исходных соединений, не требующих наличия азотсодержащих заместителей в пиридиновом кольце.

Приведенная ранее работа Garg et al. [37] содержит пример реакции генерируемого *in situ* 2,3-дидегидропиридина с бензилазидом, приводящая к 3-бензил-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридину с низким выходом (Схема 2.76). Региоселективность реакции соответствует распределению зарядов в 2,3-дидегидропиридине, то есть нуклеофильный атом диполя образует связь с атомом углерода, ближайшим к электроноакцепторному атому азота пиридинового цикла.

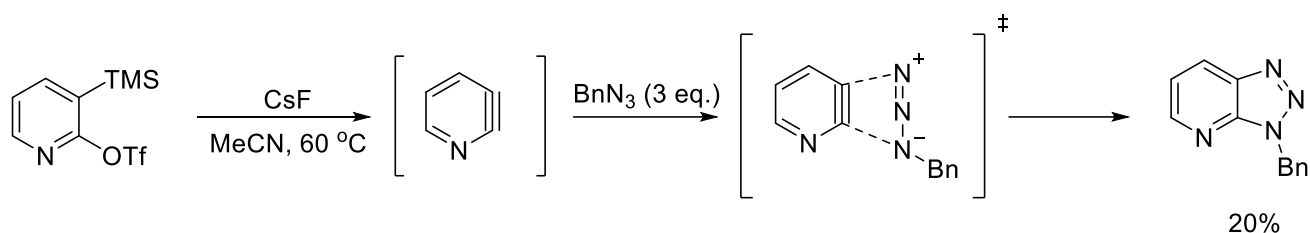


Схема 2.76. 1,3-Диполярное циклоприсоединение 2,3-дидегидропиридина.

Sato et al. [85] подробно изучили реакции циклоприсоединения между замещенными 2,3- и 3,4-дидегидропиридинами и органическими азидами. Оптимизация условий реакции показала, что наибольшие выходы могут быть получены при использовании CsF в MeCN для генерации арина и десятикратного избытка азида. Было показано, что заместители в пиридиновом кольце являются критичными для региоселективности циклоприсоединения. Наличие метокси-группы или амидного заместителя рядом с тройной связью позволяет получить продукт циклоприсоединения с высокой региоселективностью во всех случаях, тогда как отсутствие ориентирующих заместителей приводит к смеси двух изомеров за исключением реакций незамещенного 2,3-дидегидропиридина (Схема 2.77).

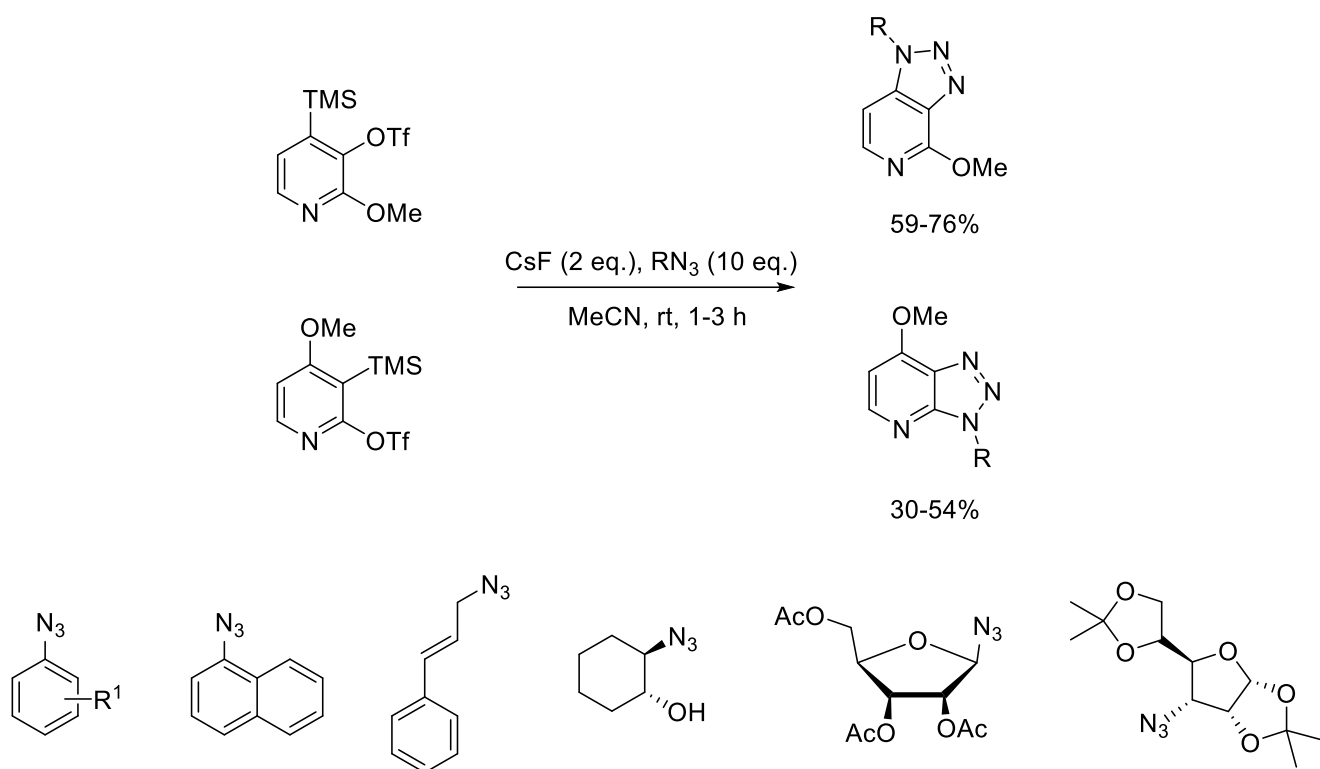


Схема 2.77. Синтез 1,2,3-триазолопиридинов с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3. Обсуждение результатов.

3.1. Реакционная способность 3-нитро-5-R-пиридинов по отношению к нуклеофилам.

Целью данной работы является разработка методов функционализации замещенных нитропиридинов и синтеза полициклических гетеароматических систем на их основе. В связи с этим, первым этапом работы является изучение реакционной способности ряда модельных 3-нитропиридинов по отношению к основным классам нуклеофильных реагентов. На момент начала работы был известен только один пример нуклеофильного замещения неактивированной нитрогруппы в 3,5-динитропиридине [86], в отличие от более изученных полинитробензолов. Определение границ применимости известных реакций и синтетических протоколов является необходимым условием для дальнейшего поиска и изучения особенностей системы 3-нитропиридина.

3.1.1. Синтез 3-нитро-5-R-пиридинов.

Хорошо известно, что электронодефицитная ароматическая система пиридина с большим трудом вступает в реакции ароматического электрофильного замещения. Дополнительные трудности доставляет наличие свободной электронной пары у атома азота, которая легко взаимодействует с электрофилами, образуя соли пиридиния. Присутствие положительно заряженного атома азота в ароматическом кольце еще сильнее снижает реакционную способность по отношению к электрофилам, в связи с чем прямое введение нитрогруппы в пиридиновое кольцо сопряжено с большими трудностями. Незамещенный 3-нитропиридин может быть получен прямым нитрованием пиридина в жестких условиях с крайне низкими выходами, однако данный метод не подходит для более сложных структур.

Одним из альтернативных методов введения нитрогруппы в пиридиновую систему является двухстадийное нитрование азотным ангидридом N_2O_5 с

последующей обработкой NaHSO_3 [87]. Данная реакция позволяет получить нитропиридины с достаточно высокими методами, однако региоселективность значительно отличается от классического электрофильного ароматического замещения из-за того, что механизм основан на нуклеофильном присоединении гидросульфит-аниона к соли N-нитропиридиния. Сильная зависимость от заместителей и низкая предсказуемость образующегося продукта препятствует применению этого подхода.

Более удобным и универсальным способом получения нитропиридинов является нитрование пиридинов, содержащих электронодонорные группы (так называемые ориентанты первого рода). 2\4-Гидроксипиридины, существующие в виде соответствующих кето-таутомеров, подвергаются электрофильному нитрованию в условиях, сопоставимых с нитрованием производных бензолов. С еще большей легкостью подвергаются нитрованию соответствующие аминопиридины, которые в мягких условиях образуют N-нитроамины с последующей перегруппировкой в C-нитропиридины.

Исходя из этого, для синтеза модельных 3-нитро-5-R-пиридинов был выбран четырехстадийный подход на основе нитрования доступных 2-гидрокси(амино)-5-R-пиридинов с последующим удалением активирующей группы.

Нитрование 2-гидроксипиридина смесью концентрированной серной и азотных кислот при температуре 80 °C дает 2-гидрокси-3,5-динитропиридин **1a** со средним выходом. 6-Гидроксиникотиновая кислота так же требует концентрированных кислот для нитрования, однако проведение реакции при повышенной температуре приводит к значительному декарбоксилированию, в связи с чем для получения удовлетворительных выходов необходимо длительное выдерживание при температуре 40-50 °C. Этерификация метиловым спиртом по Фишеру позволяет получить соответствующий метиловый эфир с высоким выходом, а также избавиться от побочных продуктов декарбоксилирования. Нитрование соответствующих 2-аминопиридинов протекает в мягких условиях при комнатной температуре с использованием 60-

70% азотной кислоты. В процессе нитрования аминогруппа подвергается частичному гидролизу как через нуклеофильное ароматическое замещение фрагмента $-\text{NHNO}_2$, так и через действие нитрозных газов. Образующаяся смесь может быть полностью превращена в целевые 2-гидрокси-3-нитропиридины **1c-e** под действием водного раствора NaNO_2 .

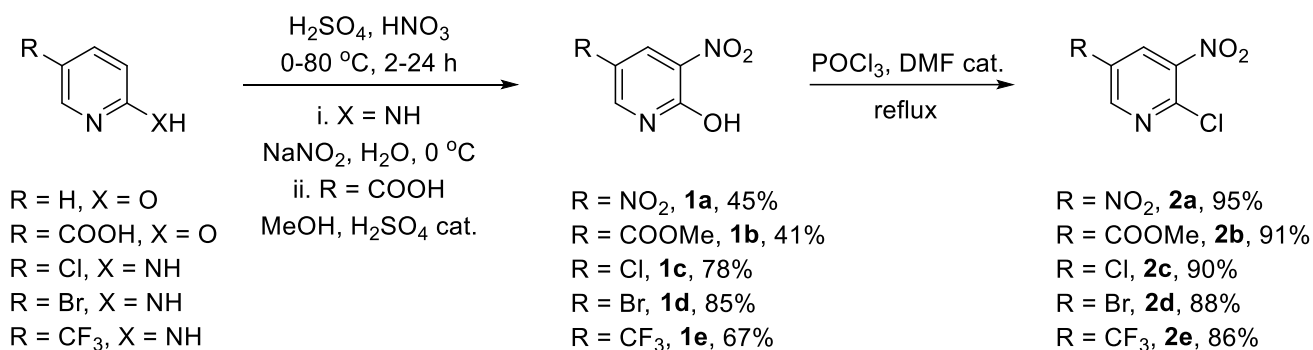


Схема 3.1. Синтез 2-хлоро-3-нитропиридинов **2**.

Нагревание полученных 2-гидрокси-3-нитропиридинов **1a-e** в POCl_3 с каталитическим количеством диметилформаида дает 2-хлоро-3-нитропиридины **2a-e** с высокими выходами. Каталитическая роль диметилформаида заключается в образовании реагента Вильсмейера, который превращает ароматическую группу $-\text{OH}$ в уходящую группу $-\text{OCH}=\text{NMe}_2^+$. Скорость реакции зависит от электронных эффектов заместителя R в положении 5 и увеличивается для электронодефицитных заместителей NO_2 и COOMe . Соединения **2a-e** являются удобными интермедиатами благодаря наличию атома хлора, активированного для нуклеофильного замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (Схема 3.2).

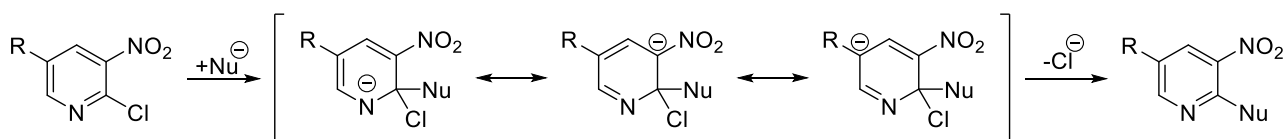


Схема 3.2. Механизм ароматического нуклеофильного замещения в 2-хлоро-3-нитропиридинах.

Удаление атома галогена в положении 2 пиридинового кольца может быть осуществлено рядом методов, из которых наиболее подходящим для соединений **2a-e** является последовательность нуклеофильного замещения атома хлора на молекулу гидразина с последующим окислением (Схема 3.3).

Медленное прибавление соединений **2a-d** к избытку спиртового раствора гидразин гидрата приводит к образованию 2-гидразинопиридинов **3a-d** с высокими выходами, которые выделяются в виде ярко окрашенных осадков. Обратный порядок прибавления реагентов и избыток гидразина необходимы для того, чтобы избежать протекания побочной реакции продуктов **3** с вторым эквивалентом 2-хлоро-3-нитропиридина.

Гидразиновый фрагмент в соединениях **3** гладко окисляется под действием водного раствора нитрата серебра при повышенной температуре. Предполагаемый механизм реакции включает образование неустойчивого диимина, который подвергается окислительно-восстановительному диспропорционированию на продукт **4** и молекулу азота. Протекание реакции можно контролировать по выделению газообразного азота и образованию осадка металлического серебра, который может быть отделен и регенерирован. 3-Нитро-5-R-пиридины выделяют из водного раствора с помощью экстракции с хорошими выходами и в большинстве случаев не нуждаются в дальнейшей очистке.

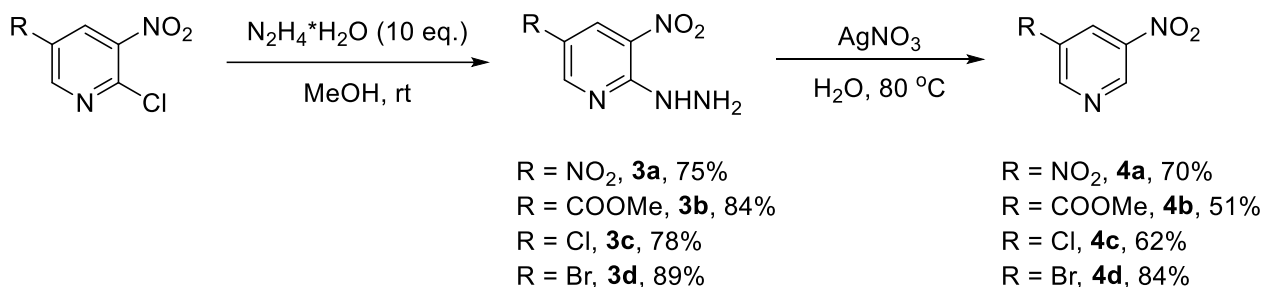


Схема 3.3. Синтез 3-нитро-5-R-пиридинов **4**.

3.1.2. S_NAr реакции с анионными O,N,S-нуклеофилами.

Соединения **4** содержат так называемую неактивированную нитрогруппу, нуклеофильное замещение которой не сопровождается резонансной стабилизацией σ -комплекса электроноакцепторными группами (Схема 3.4). Присоединение нуклеофила в орто- или пара-положение к нитрогруппе приводит к образованию значительно более стабильного σ -комплекса, однако в отсутствии дополнительного окислителя для разрыва С-Н связи данный процесс является обратимым. Необратимое замещение нитрогруппы способствует смещению равновесия и позволяет провести реакцию при условии достаточной реакционной способности субстратов. Нашей целью было изучить возможности протекания нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы в соединениях **4** под действием модельных гетеронуклеофилов.

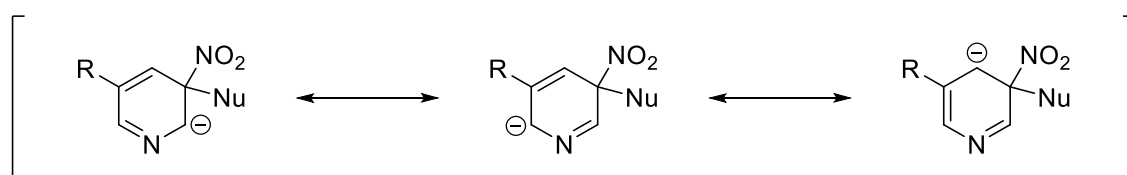


Схема 3.4. Резонансные структуры σ -комплексов **4** с нуклеофилами.

Было обнаружено, что нитропиридины **4** при повышенной температуре вступают в реакцию с тиолат-анионами, генерируемыми из соответствующих тиолов и безводного K_2CO_3 в среде диполярного апротонного растворителя, такого как диметилформамид или N-метилпирролидон. Во всех случаях образуются ожидаемые продукты замещения с варьирующимися выходами. Стоит отметить, что использование избытка нуклеофила и увеличение длительности реакции не привело к образованию продуктов замещения второй нитрогруппы или галогена в положении 5. Кроме того было показано, что коммерчески доступный 3-нитропиридин не вступает в реакцию в этих условиях, что позволяет сделать вывод о важности индуктивного эффекта заместителей в положении 5 для стабилизации анионного σ -комплекса. Результаты представлены в Таблице 3.1.

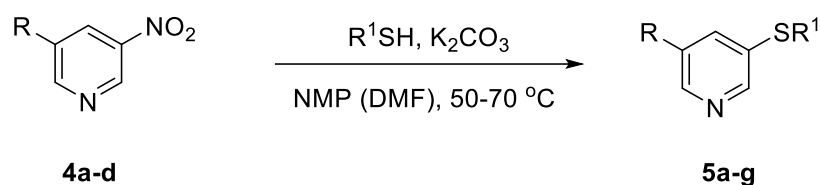
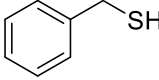
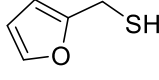
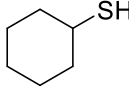
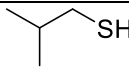
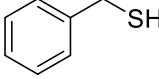
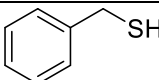
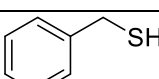
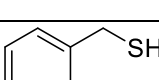


Таблица 3.1. Реакции 3-нитропиридинов **4** с тиолами.

R	R ¹ SH	Выход
NO ₂		5a , 34%
NO ₂		5b , 36%
NO ₂		5c , 59%
NO ₂		5d , 48%
Cl		5e , 21%
Br		5f , 47%
COOMe		5g , 50%
H		-

Дополнительно были изучены реакции 3,5-динитропиридина **4a** с анионными O- и N-нуклеофилами (Схема 3.5). Кипячение **4a** с метилатом натрия в метаноле дало 3-метокси-5-нитропиридин **5h** с умеренным выходом 30%. Использование аниона оксима ацетофенона, который является более мягким O-нуклеофилом, позволило получить продукт **5i** замещения в мягких условиях с хорошим выходом. Среди анионных нуклеофилов только NaN₃ вступил в реакцию замещения, позволив получить 3-азидо-5-нитропиридин **5j** с выходом 48%.

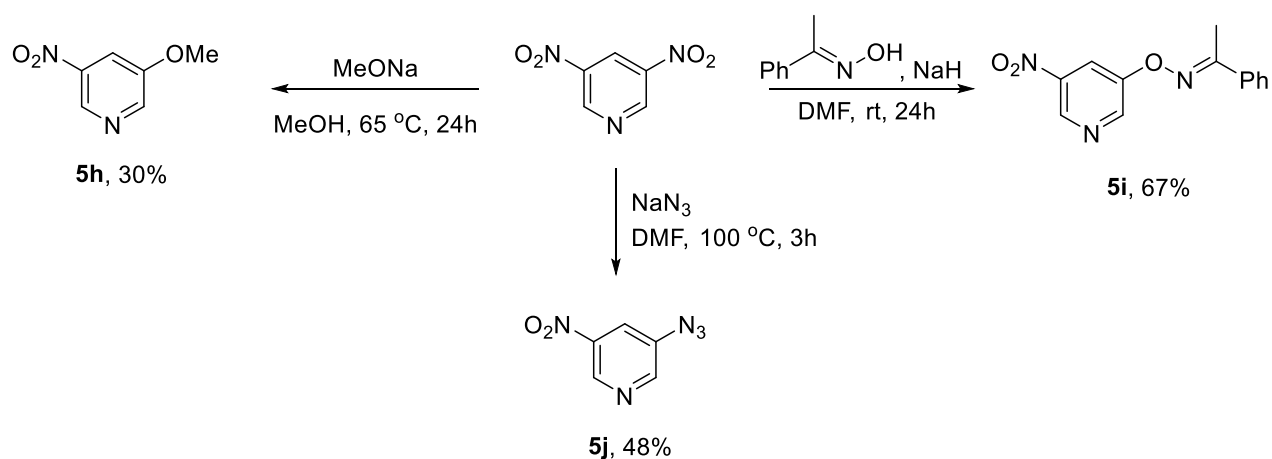


Схема 3.5. Реакции 3,5-динитропиридина с О- и N-нуклеофилами.

Таким образом нами было показано, что нуклеофильное ароматическое замещение неактивированной нитрогруппы в 3-нитропиридинах может быть использовано для синтеза разнообразных функционализированных пиридинов в достаточно мягких и стандартизированных условиях.

3.1.3. Реакции нуклеофильного присоединения с С-нуклеофилами.

Попытка получить продукт замещения нитрогруппы в 3,5-динитропиридине **4a** на фрагмент фенола в стандартных условиях привела к образованию сложной смеси неидентифицированных веществ. Проведение реакции в мягких условиях при комнатной температуре с гидридом натрия в качестве основания дало неожиданный продукт **6a** (Схема 3.6), который был идентифицирован как 1,2-дигидропиридин по данным рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.1).

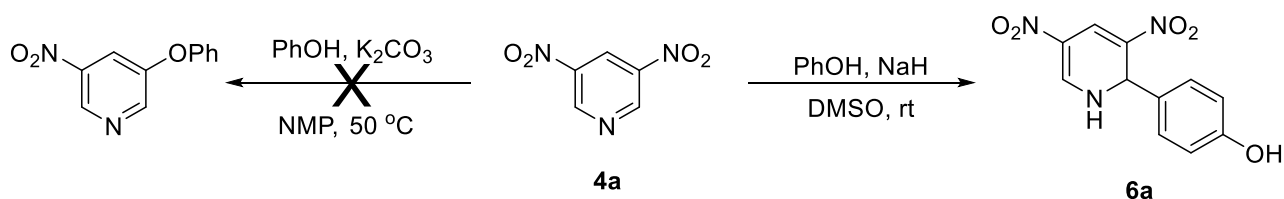


Схема 3.6. Реакция 3,5-динитропиридина с фенолом.

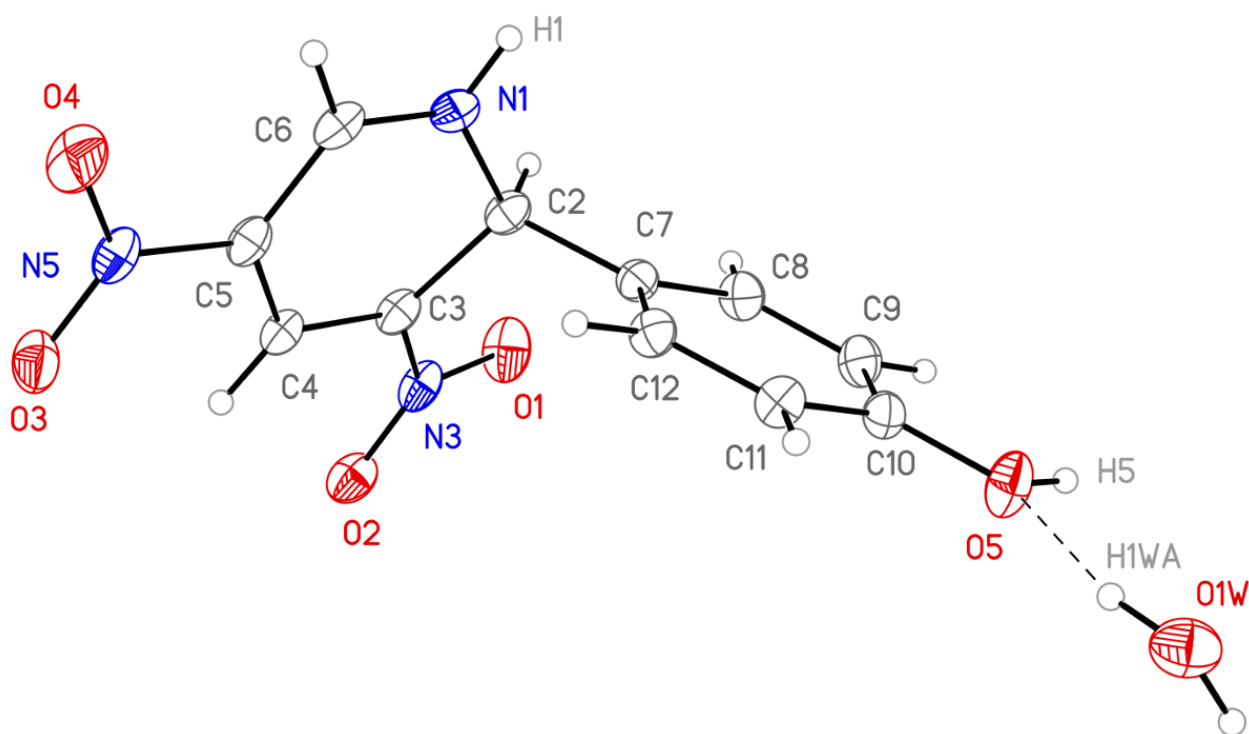


Рисунок 3.1. Молекулярная структура соединения **6a** по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Дальнейшее изучение взаимодействия 3-нитропиридинов **4** с различными фенолами показало, что реакция носит достаточно общий характер. Амбидентность фенолят-анионов позволяет им в мягких условиях вступать в реакцию нуклеофильного присоединения к электронодефицитной нитропиридиновой системе. Образующийся анионный σ -комплекс оказывается резонансно стабилизирован нитрогруппой и атомом азота, в отличие от изомерного σ -комплекса, образующегося при атаке по атому углерода с нитрогруппой. Наличие атома азота в цикле позволяет провести протонирование σ -комплекса в стабильный дигидропиридин, в отличие от соответствующих лабильных аддуктов полинитробензолов. В большинстве случаев были получены высокие выходы 1,2-дигидропиридинов, однако для менее электрофильных мононитропиридинов наблюдается тенденция к окислительной реароматизации под действием кислорода воздуха, которая

связана с более длительным временем проведения реакции и меньшей делокализацией электронной плотности.

Дополнительно нами была изучена возможность протекания аналогичной реакции присоединения для амбидентных анионов индолов. В этом случае для генерации нуклеофильного аниона требуются значительно более жесткие условия, однако нам все же удалось получить соответствующие 1,2-аддукты с наиболее активным нитропиридином **4a**. Все полученные результаты реакций 3-нитропиридинов с фенолами и индолами представлены на Схеме 3.7.

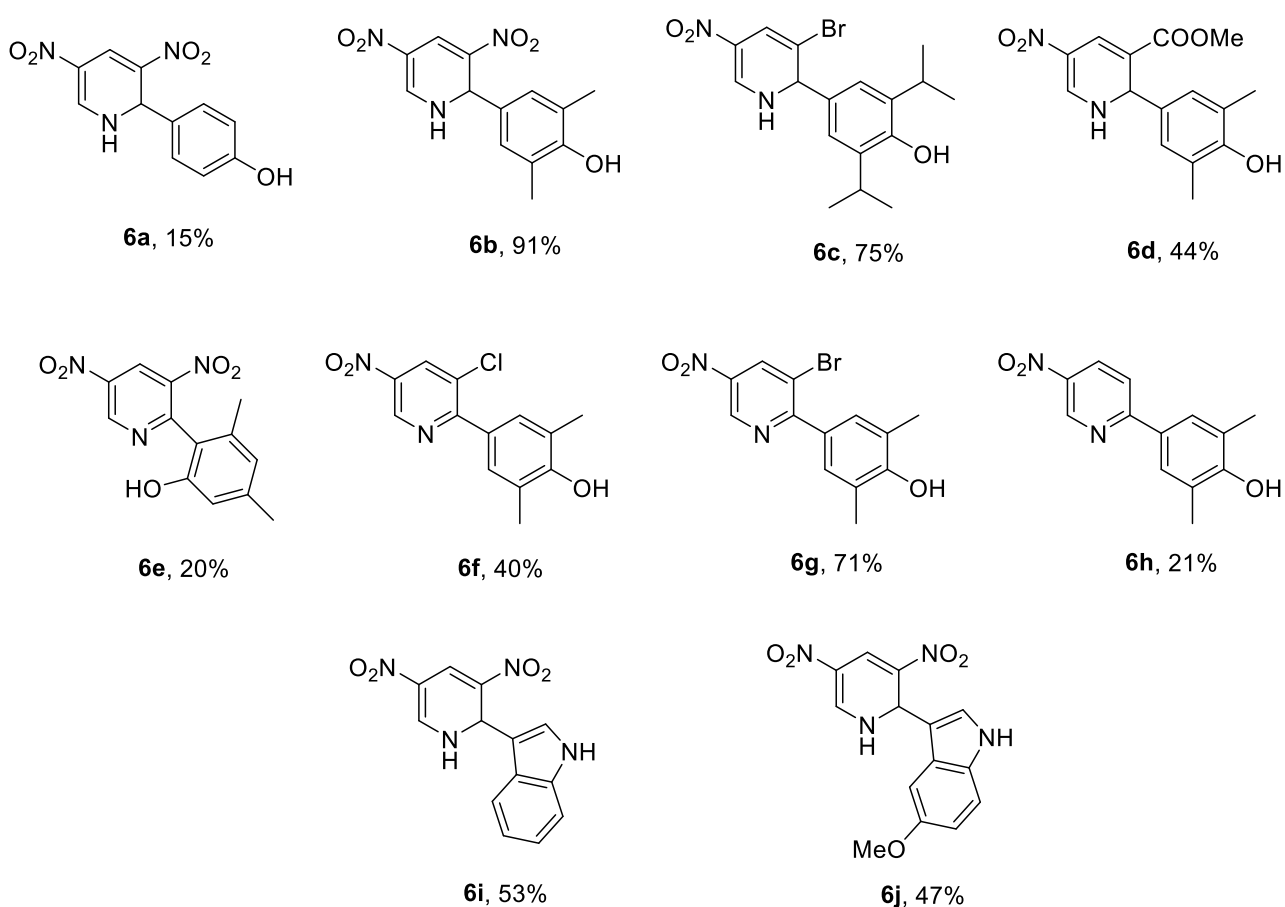


Схема 3.7. Продукты реакций 3-нитропиридинов с ароматическими C-нуклеофилами. Условия: i. ArOH, NaH, DMSO, rt, 1-24h; ii. Индол, Cs₂CO₃, DMF, 70 °C, 2h.

Региоселективность присоединения может быть объяснена с позиции стабильности резонансных структур. В случае незамещенного фенола наблюдается присоединение пара-положением, которое является более

активным в реакциях электрофильного ароматического замещения. Продукт орто-присоединения удалось синтезировать с низким выходом в случае 2,4-диметилфенола, тогда как 2,6-дизамещенные фенолы дают продукты пара-присоединения с высокими выходами. Во всех случаях наблюдается присоединение в пара-положение пиридинового кольца по отношению к нитрогруппе, что также соответствует наиболее эффективной делокализации заряда на нитрогруппе. Еще одним косвенным подтверждением наблюдаемой региоселективности является образование небольшого количества изомерного продукта в реакции нитропиридина **4b** по данным ^1H ЯМР, который не был выделен в индивидуальном виде. Можно предположить, что этой примесью является продукт присоединения в пара-положение по отношению к сложноэфирной группе, которая способна конкурировать с нитрогруппой в резонансной стабилизации анионного σ -комплекса.

Еще один интересный результат был получен при использовании енолятов в качестве C-нуклеофилов. Прибавление сильного ненуклеофильного основания DBU к раствору 3,5-динитропиридина **4a** и метилкетона в диметилформамиде при комнатной температуре приводит к образованию ярко окрашенных растворов, характерных для анионных σ -комплексов. Разбавление водой не приводит к разрушению этих комплексов, что указывает на высокую стабильность. Добавление сильной кислоты вызывает выпадение желто-оранжевых осадков с хорошими выходами, которые были идентифицированы как смеси соответствующих продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. В большинстве случаев оба изомера могут быть выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии, при этом основным изомером является 1,4-дигидропиридин **7**. Структура соединений **7** может быть легко определена по симметричным спектрам ^1H ЯМР, также для соединения **7e** был проведен рентгеноструктурный анализ (Рисунок 3.2).

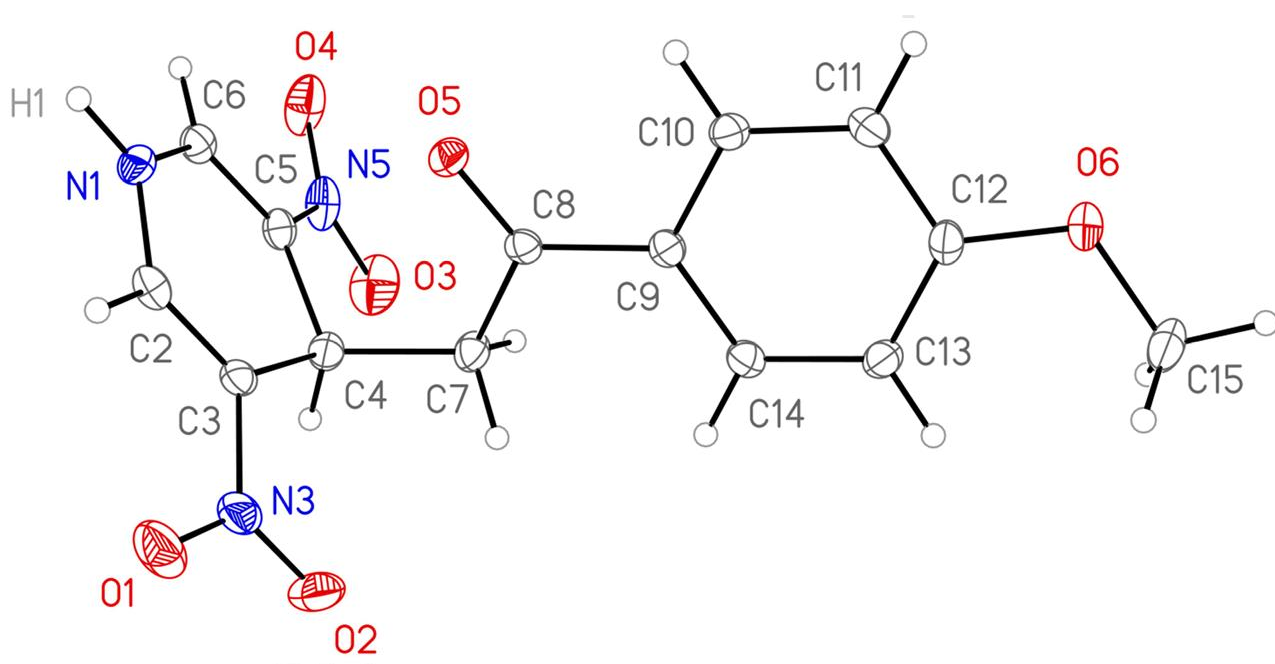


Рисунок 3.2. Молекулярная структура соединения **7e** по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Составы изомерных смесей были изучены с помощью спектроскопии ^1H ЯМР, соотношение **7:8** составило от 2.1 до 5.9 в зависимости от используемого метилкетона. Наблюдаемая региоселективность может быть приблизительно соотнесена с кислотностью кетона, которая в свою очередь является следствием электронных эффектов заместителя R. Результаты представлены в Таблице 3.2. Природа данной корреляции нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, было обнаружено, что менее электронодефицитные нитропиридины **4b-d** не образуют устойчивых продуктов присоединения с метилкетонами в заметных количествах.

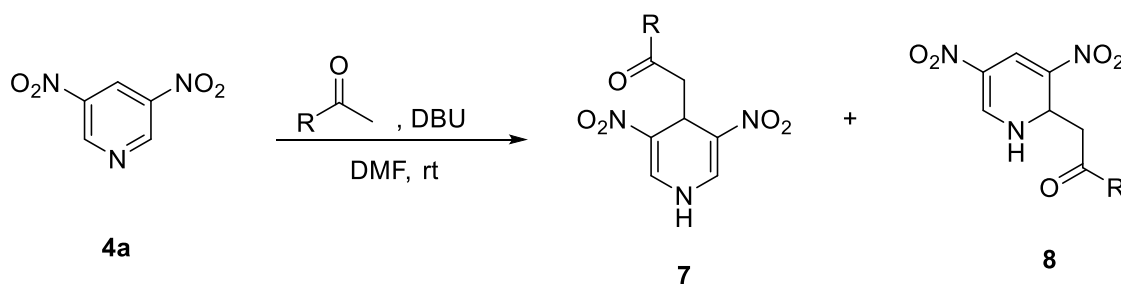


Таблица 3.2. Реакции 3,5-динитропиридина **4a** с метилкетонами.

R	Продукты	Общий выход	7:8	Изолированный выход		pKa (DMSO)
				7	8	
Me	7a+8a	62%	5.9	50%	-	26.5
cPr	7b+8b	85%	5.0	69%	12%	-
tBu	7c+8c	65%	4.7	52%	-	27.7
Ph	7d+8d	88%	3.6	67%	17%	24.7
4-MeO-C ₆ H ₄	7e+8e	69%	3.6	52%	13%	25.7
4-Me-C ₆ H ₄	7f+8f	83%	3.3	62%	17%	25.2
2-Cl-C ₆ H ₄	7g+8g	71%	2.1	47%	21%	23.2

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что реакции нуклеофильного присоединения С-нуклеофилов к 3-нитропиридинам представляют собой перспективный метод синтеза сложных структур на основе простых исходных соединений. Данный класс реакций позволяет создавать прочные С-С связи с предсказуемой региоселективностью без использования катализа переходными металлами.

3.2. Реакции нуклеофильного замещения в 2-метил и 2-алкенил-3-нитропиридинах.

На первом этапе работы нами была установлена возможность применения реакций ароматического нуклеофильного замещения для функционализации 3-нитропиридинов и разработаны соответствующие экспериментальные протоколы. Следующим этапом работы является изучение влияния заместителей в положении 2 на реакционную способность нитрогруппы. Это необходимо для того, чтобы оценить возможность региоселективной функционализации несимметричных пиридинов, а также разработать подходы к синтезу бициклических пиридоаннелированных систем на основе реакций

внутримолекулярной циклизации между заместителем в положении 2 и нитрогруппой в положении 3.

3.2.1. Синтез 2-метил-3-нитропиридинов и 2-алкенил-3-нитропиридинов.

Было решено синтезировать ряд модельных 2-метил-3-нитропиридинов и использовать их в качестве исходных соединений для дальнейшего синтеза более сложных 2-замещенных 3-нитропиридинов. Метильная группа является очевидным кандидатом благодаря относительной легкости введения в молекулу, достаточной устойчивости в условиях реакций S_NAr , а также широким возможностям для дальнейшей модификации.

Основным методом синтеза нитроароматических соединений, содержащих метильную группу, является прямое нитрование метиларенов с использованием активирующего эффекта метильной группы. Как уже было отмечено ранее, данный подход оказывается неприменим для синтеза 2-метил-3-нитропиридинов из-за сильной деактивации протонированным атомом азота, которая не может быть компенсирована слабым электронодонорным эффектом метильной группы. В случае нитропиридинов наиболее подходящим методом является использование нуклеофильного реагента, представляющего собой синтон аниона CH_3^- . К ним относятся различные металлоорганические соединения, а также стабилизированные карбоанионы.

Синтезированные ранее 2-хлоро-3-нитропиридины **2** являются высокоактивными в реакциях S_NAr , что позволяет избежать необходимости в использовании Pd-катализируемых кросс-сочетаний с металлоорганическими реагентами и обойтись легкодоступными производными 1,3-дикарбонильных соединений в качестве синтона CH_3^- . Реакция **2** с раствором натриевой соли диэтил малоната в тетрагидрофуране приводит к соответствующим арилированным малоновым эфирам, которые могут быть без выделения подвергнуты гидролизу в водном растворе кислоты (Схема 3.8). Стоит отметить, что декарбоксилирование промежуточных 3-нитропиридин-2-илуксусных кислот протекает с настолько большой легкостью, что их не удастся

выделить или обнаружить в реакционной смеси. Эта особенность выделяет их по сравнению с соответствующими производными нитробензола, которые требуют длительного нагревания в серной кислоте для полного декарбоксилирования. Можно предположить, что протонирование пиридинового атома азота оказывает значительное влияние на легкость образования 2-метил-3-нитропиридинов **9**.

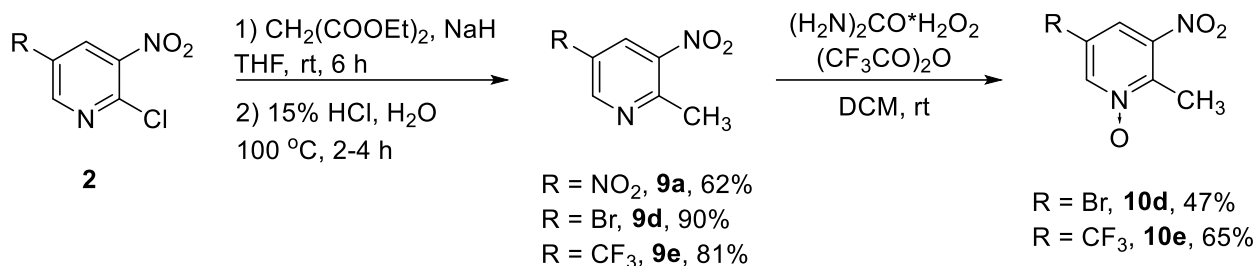


Схема 3.8. Синтез 2-метил-3-нитропиридинов **9** и **10**.

Метильная группа в соединении **9a** обладает достаточно высокой кислотностью из-за влияния электроноакцепторного эффекта двух нитрогрупп, чего нельзя сказать о моонитропиридинах **9d** и **9e**. В связи с этим мы также решили синтезировать соответствующие N-оксиды **10d** и **10e** для изучения влияния положительно заряженного атома азота в N-оксидном фрагменте на реакционную способность CH₃- и NO₂-групп.

В качестве еще одного ряда модельных 2-замещенных 3-нитропиридинов нами были выбраны 2-арилвинил-3-нитропиридины. Винильная группа обладает возможностью участвовать в делокализации отрицательного заряда в анионных σ -комплексах, образующихся в процессе нуклеофильного замещения нитрогруппы, в отличие от алкильных групп, что может привести к значительному изменению реакционной способности. Кроме того, двухуглеродный фрагмент двойной связи способен участвовать в реакциях аннелирования, что было показано на примере нитростильбенов [88], [89].

2-Арилвинил-3-нитропиридины могут быть получены с помощью Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания или реакций с участием ароматических альдегидов. Высокая подвижность атома хлора в

нитропиридинах **2** препятствует применению реакции Хека из-за конкурирующего образования 2-гидрокси-3-нитропиридинов, поэтому для синтеза 2-арилвинил-3-нитропиридинов была выбрана реакция Кневенагеля.

Кипячение раствора **9a** и соответствующего ароматического альдегида с насадкой Дина-Старка приводит к быстрому образованию легко кристаллизуемых 2-арилвинил-3,5-динитропиридинов **11a-c** с хорошими выходами. Попытка применить эти условия для моонитропиридинов **9d,e** окончилась неудачей. Проведение реакции в более высококипящем растворителе ксилоле позволило получить следовые количества целевого соединения вместе с большим количеством продуктов осмоления. С другой стороны, соответствующие N-оксиды **10d,e** с легкостью вступили в реакцию Кневенагеля в стандартных условиях, что подтверждает наше предположение о влиянии N-оксидного фрагмента на реакционную способность метильной группы в 2-метил-3-нитропиридинах. N-Оксиды **12a-g** могут быть в мягких условиях восстановлены хлоридом фосфора (III), давая с высокими выходами соответствующие 2-арилвинил-3-нитропиридины **12d-g**, которые не могут быть получены напрямую. Результаты приведены в Таблице 3.3.

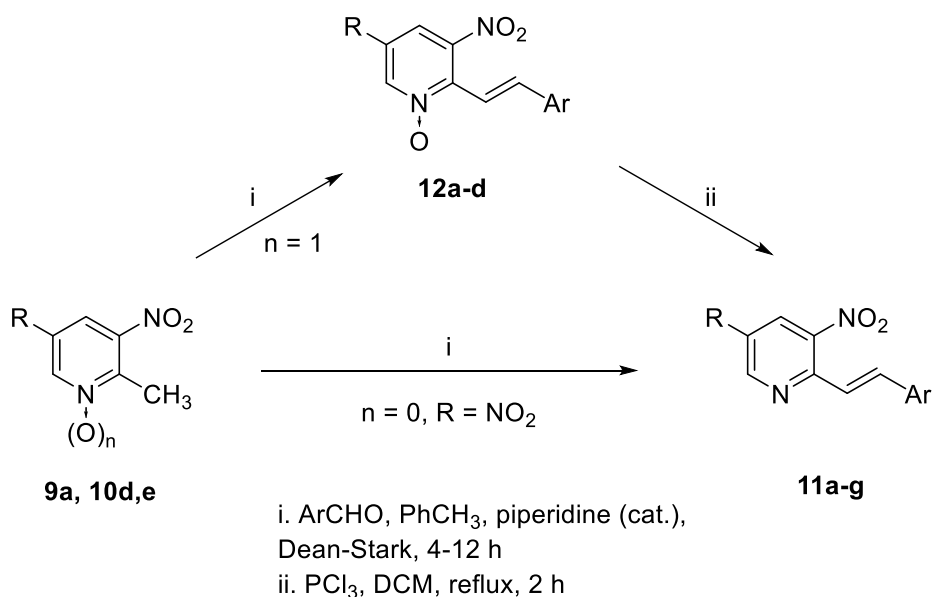
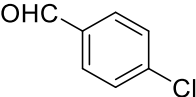
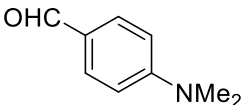
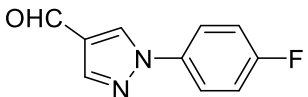
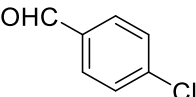
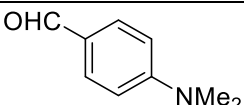
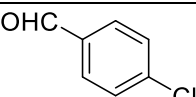
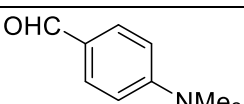
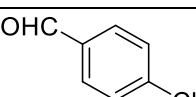
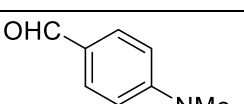
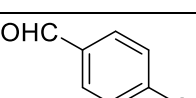
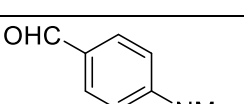


Таблица 3.3. Синтез 2-арилвинил-3-нитропиридинов **11a-g**.

R	n	ArCHO	Выход
NO ₂	0		11a , 78%
NO ₂	0		11b , 91%
NO ₂	0		11c , 62%
Br	1		12a , 69%
Br	1		12b , 73%
CF ₃	1		12c , 81%
CF ₃	1		12d , 71%
Br	0		11d , 94%
Br	0		11e , 89%
CF ₃	0		11f , 89%
CF ₃	0		11g , 82%

Во всех случаях были получены исключительно транс-изомеры соединений **11** и **12**, что было доказано с помощью ¹H ЯМР (константа спин-спинового взаимодействия 15-16 Гц для протонов двойной связи) и рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.3). Селективность образования транс-изомеров можно объяснить термодинамически контролируемым процессом

E1cB, а также возможностью обратимого присоединения-отщепления молекулы вторичного амина к электронодефицитной двойной связи.

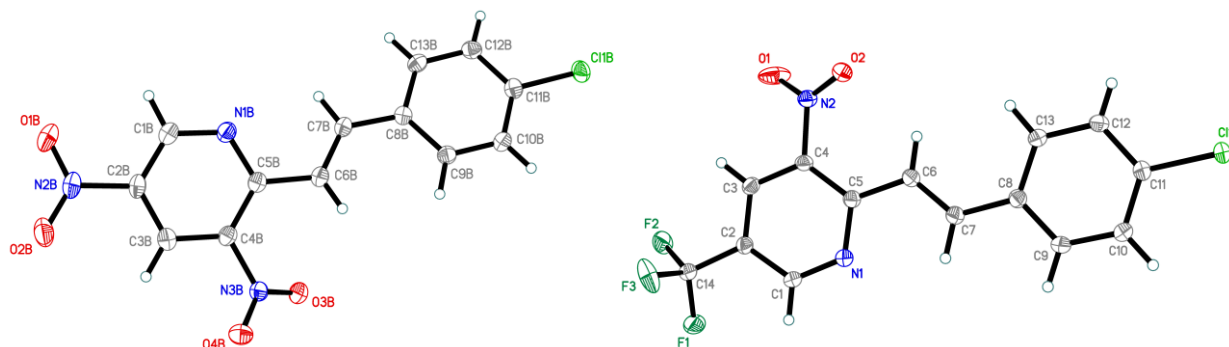


Рисунок 3.3. Молекулярная структура соединений **11a** (слева) и **11f** (справа) по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Данный метод позволяет синтезировать широкий спектр 2-арилвинил-3-нитропиридинов на основе легкодоступных ароматических альдегидов и 2-метил-3-нитропиридинов без применения Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания, что предоставляет преимущество в цене реактивов и легкости очистки продуктов. Использование активирующего эффекта N-оксидной группы позволяет ввести в реакцию Кневенагеля даже относительно малоактивные 2-метилпиридины.

3.2.2. S_NAr реакции с S-нуклеофилами. Региоселективность замещения в 2-метил(арилвинил)-3,5-динитропиридинах.

Реакционная способность полученных 2-замещенных 3-нитропиридинов **9**, **10**, **11** и **12** была изучена на примере модельной реакции с тиолят-анионами, которые являются удобными нуклеофилами для подобных исследований. Известно, что метильная группа в нитробензолах способна увеличивать легкость нуклеофильного замещения соседних нитрогрупп [90]. Данный эффект обусловлен увеличением двухгранного угла между плоскостями нитрогруппы и ароматического кольца, обусловленного стерическим отталкиванием между

двумя соседними группами. Изменение геометрии приводит к уменьшению степени сопряжения, что облегчает присоединения нуклеофила. Дезактивирующий электронодонорный эффект метильной группы оказывается менее значительным по сравнению с активирующим стерическим эффектом.

Было показано, что соединения **9** и **10** легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы под действием тиолят-анионов в условиях, аналогичным нитропиридинам **4**, при этом скорость протекания реакции и выходы продуктов замещения **13a-f** оказались значительно выше. Для моонитропиридинов наблюдается исключительно замещение нитрогруппы, а в случае 2-метил-3,5-динитропиридина **9a** был выделен продукт замещения нитрогруппы в положении 3 с выходом 70%. По данным ^1H ЯМР было зафиксировано образование следовых количеств 5-замещенного изомера (соотношение $\sim 10:1$), который не был выделен в чистом виде. Данные экспериментальные результаты, приведенные в Таблице 3.4, подтверждают наличие активирующего и направляющего эффекта метильной группы в реакции нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы.

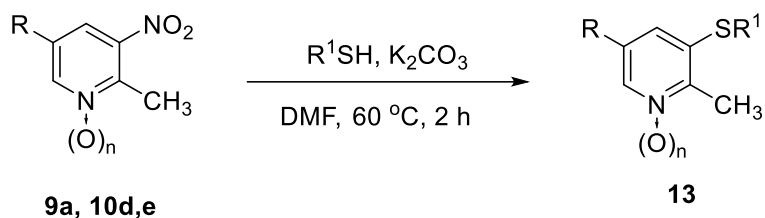


Таблица 3.4. Нуклеофильное замещение в 2-метил-3-нитропиридинах.

R	n	R ¹	Выход
NO ₂	0	Bn	13a , 70%
Br	1	Bn	13b , 96%
Br	1	4-Cl-C ₆ H ₄	13c , 95%
Br	0	Bn	13d , 65%
CF ₃	0	Bn	13e , 60%
CF ₃	1	Bn	13f , 52%

На основе анализа электронных и стерических эффектов 2-арилвинильного заместителя можно ожидать увеличения скорости нуклеофильного замещения нитрогруппы по сравнению с соответствующими 2-незамещенными и 2-метил-3-нитропиридинами благодаря резонансной стабилизации анионного σ -комплекса. Полученные экспериментальные данные, приведенные в Таблице 3.5, подтверждают данное предположение. 2-Арилвинил-3-нитропиридины **11** и **12** с легкостью вступают в реакцию S_NAr с анионами алифатических и ароматических тиолов, давая продукты замещения нитрогруппы с высокими выходами в мягких условиях. Конкуренции между замещением атома галогена и нитрогруппы ожидаемо не было обнаружено, что соответствует полученным ранее результатам. Более интересные результаты были получены в случаях динитропиридинов **11a-c**, для которых возможно конкурентное замещение одной из двух неэквивалентных нитрогрупп. Во всех случаях было обнаружено преимущественное образование продуктов замещения нитрогруппы в положении 3, при этом количества второго изомера варьировалось от следовых до значительных.

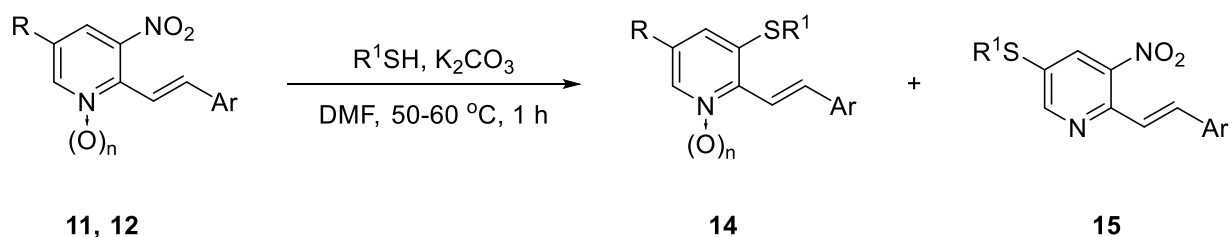
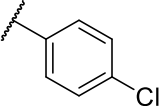
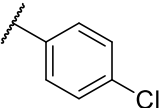
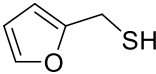
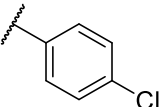
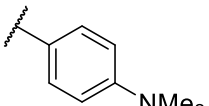
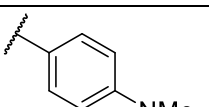
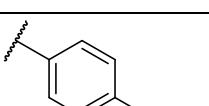
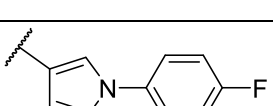
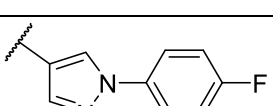
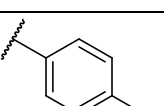
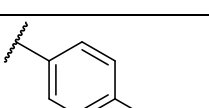


Таблица 3.5. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 2-арилвинил-3-нитропиридинах **11** и **12**.

R	n	Ar	R ¹ SH	14:15	Изолированный выход
NO ₂	0		BnSH	3:1	14a , 56% 15a , 18%

NO ₂	0		iBuSH	2:1	14b , 62% 15b , 31%
NO ₂	0			n\а	14c , 56%
NO ₂	0		4-Cl-C ₆ H ₄ SH	n\а	14d , 67%
NO ₂	0		4-Cl-C ₆ H ₄ SH	n\а	14e , 83%
NO ₂	0		iBuSH	8:1	14f , 84%
NO ₂	0		BnSH	10:1	14g , 88%
NO ₂	0		BnSH	10:1	14h , 89%
NO ₂	0		4-Cl-C ₆ H ₄ SH	n\а	14i , 93%
Br	0		BnSH	n\а	14j , 60%
Br	1		BnSH	n\а	14k , 67%

Структуры изомеров **14** и **15** были подтверждены с помощью методов двумерной спектроскопии ЯМР (кросс-пики ¹H-¹H NOESY между протонами в R¹ и протонами при СЗ и винильной связи), а также рентгеноструктурного анализа соединений **14b** и **14f** (Рисунок 3.4).

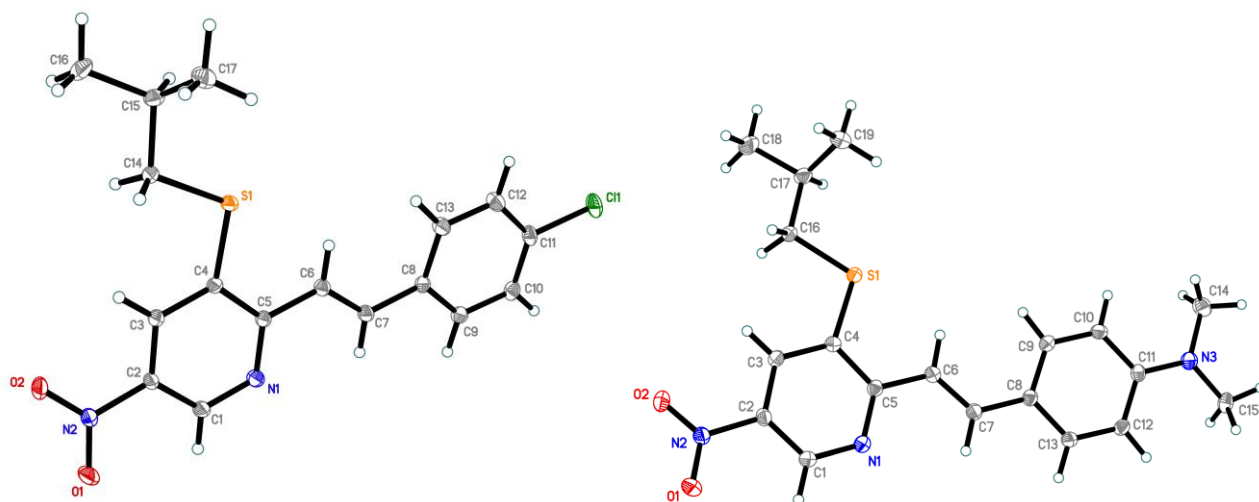


Рисунок 3.4. Молекулярная структура соединений **14b** (слева) и **14f** (справа) по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Наблюдаемая региоселективность коррелирует с электронными эффектами арилвинильного фрагмента и стерическими эффектами заместителя в тиоле. Соединения **11b** и **11c**, содержащие электронодонорные группы, показали более высокую селективность замещения по сравнению с **11a**, имеющим относительно слабо поляризованный 4-хлорофенильный заместитель. Можно предположить, что наблюдаемое влияние электронодонорных заместителей обусловлено значительно более высоким вкладом резонансной структуры **I** по сравнению с **II** (Схема 3.9), приводящим к снижению подвижности нитрогруппы в пара-положении к арилвинильному фрагменту. Данное предположение косвенно подтверждается наблюдаемой интенсивной окраской соединений **11b** и **11c** в отличие от **11a**, что зачастую свидетельствует о значительном переносе заряда по длинной цепи сопряжения.

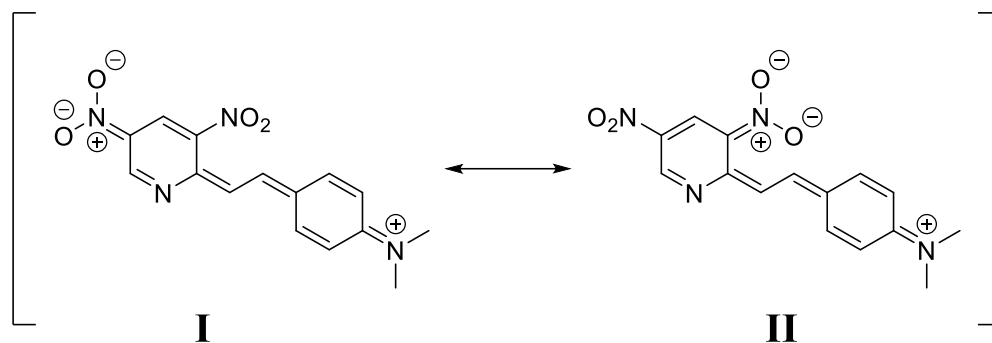


Схема 3.9. Резонансные структуры соединения **11b**.

Более стерически затрудненный нуклеофил $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{S}^-$ во всех случаях дал исключительно продукты замещения нитрогруппы в положении 3, тогда как первичные алифатические тиолы BnSH и $i\text{BuSH}$ показали относительно низкую селективность. Таким образом наиболее низкая селективность была получена для пар **11a**\text{BnSH} и **11a**\text{iBuSH} (3:1 и 2:1 соответственно), для которых оказалось возможным выделить оба изомера в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. В остальных случаях мажорный изомер был выделен с помощью перекристаллизации, а минорный изомер зафиксирован только в смеси методом ^1H ЯМР.

3.2.3. УФ-Вид спектроскопия и флуоресценция 2-арилвинилпиридинов.

Соединения, содержащие большие сопряженные системы, зачастую обладают способностью к интенсивному поглощению света в близкой ультрафиолетовой и видимой области. В связи с этим было проведено исследование спектров поглощения ряда репрезентативных 2-арилвинилпиридинов для установления возможных зависимостей между структурой и фотофизическими свойствами полученных соединений **11**, **12**, **14**, **15**. У всех соединений присутствует интенсивная полоса поглощения в области 320-550 нм, а также одна или несколько более слабых неинформативных полос в области 250-300 нм (Рисунок 3.5). Исключением являются соединения с N-оксидным фрагментом, в которых коротковолновая полоса является

преобладающей. Положения максимумом поглощения и величины коэффициентов экстинкции приведены в Таблице 3.6.

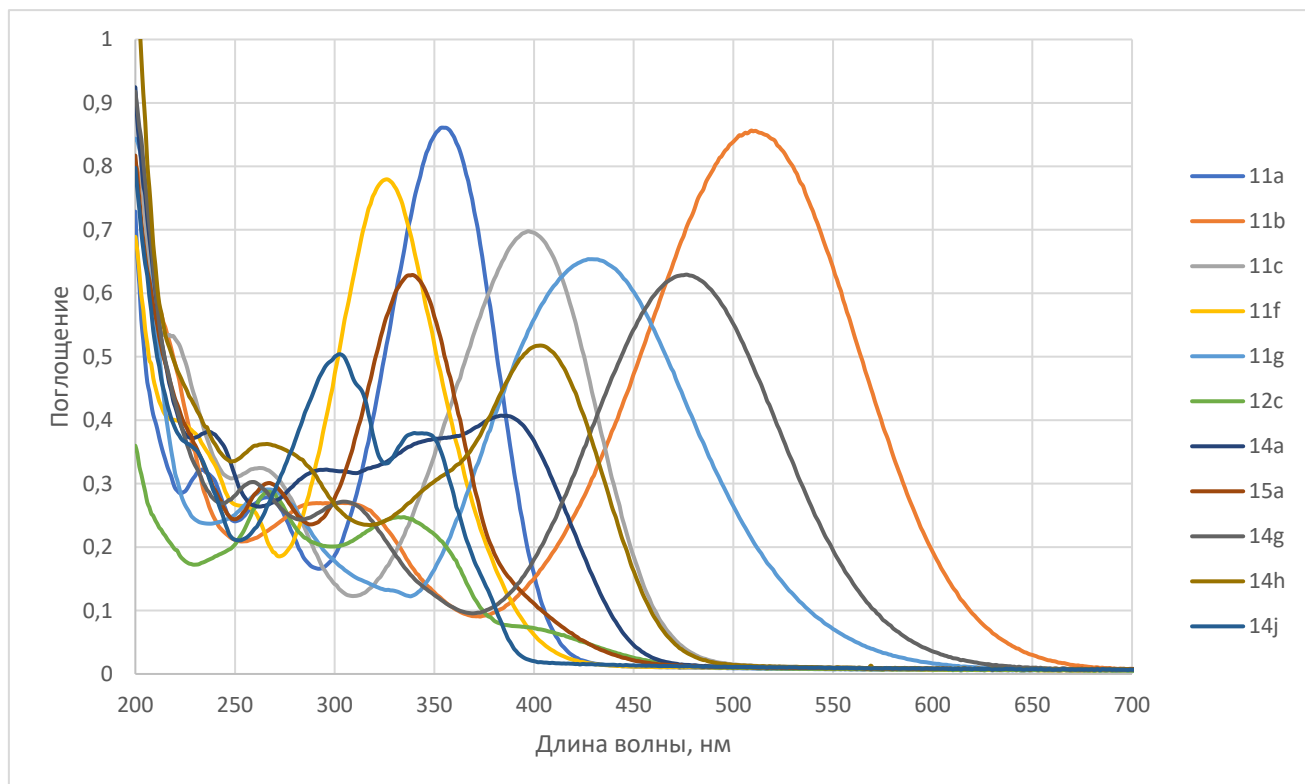


Рисунок 3.5. Спектры поглощения в УФ-Вид области ($2 \cdot 10^{-5}$ М раствор в MeCN).

Таблица 3.6. Значения максимумов поглощения и коэффициентов ϵ .

Соединение	λ_1 , нм	ϵ_1 , мл*М ⁻¹ *см ⁻¹	λ_2 , нм	ϵ_2 , мл*М ⁻¹ *см ⁻¹
11a	-	-	368	46400
11b	302	13500	509	42800
11c	263	16200	397	34900
11f	-	-	326	39000
11g	266	14600	429	32800
12c	267	28700	332	24700
14a	296	16000	384	20300
15a	267	15000	337	31400
14g	305	13600	476	31400

14h	266	18100	403	25900
14j	302	25200	344	19000

Сравнение 2-арилвинил-3,5-динитропиридинов **11a-c** показало наличие сильной зависимости между положением максимума поглощения и электронным эффектом арильного заместителя при двойной связи. Наличие сильной электронодонорной группы NMe₂ в соединении **11b** приводит к сильному красному сдвигу (на 141 нм) по сравнению с соединением **11a**, содержащему атом хлора. Пиразольный фрагмент занимает промежуточное положение по своей электронодонорной способности, соответственно максимум поглощения соединения **11c** так же расположен между максимумами **11a** и **11b** (Рисунок 3.6).

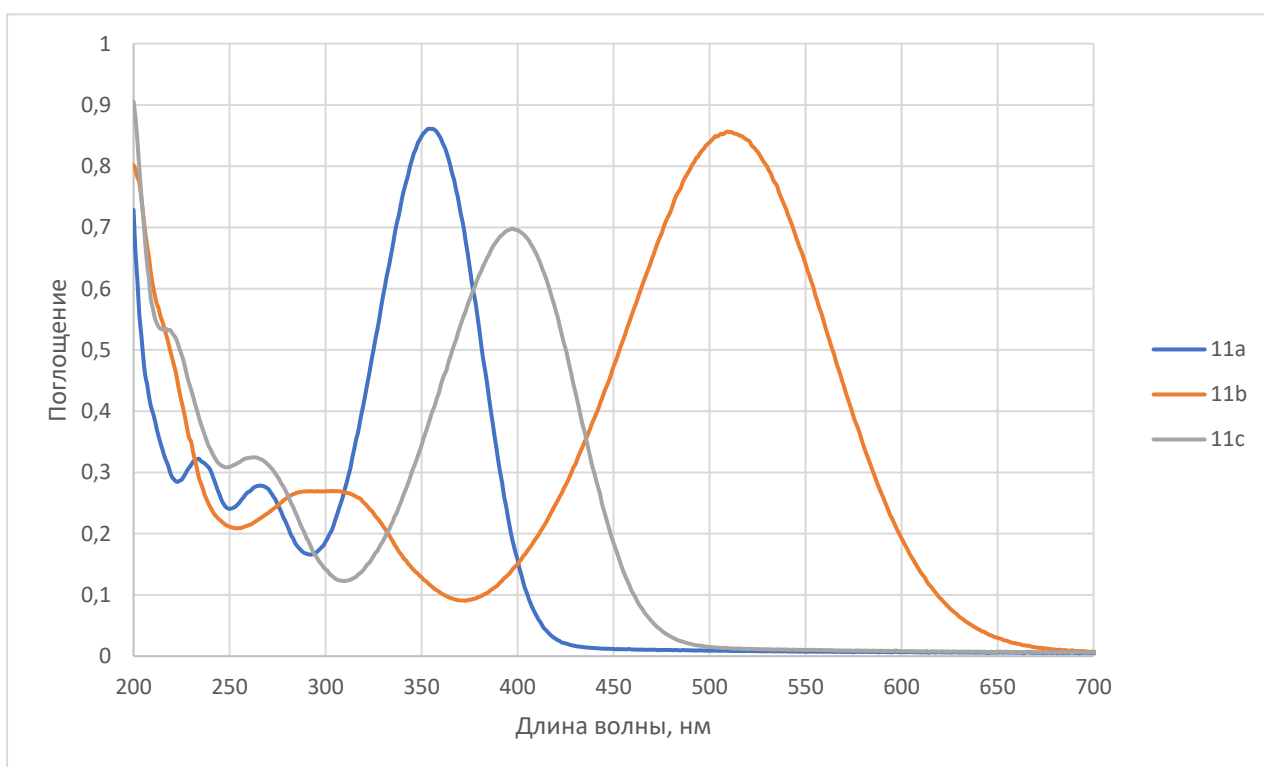


Рисунок 3.6. Спектры поглощения **11a,b,c** ($2 \cdot 10^{-5}$ М раствор в MeCN).

Замена нитрогруппы в положении 5 на CF₃-группу приводит к синему сдвигу максимума поглощения (на 42 нм для пары **11a\11f** и на 80 нм для

11b\11g соответственно), а также заметному уменьшению молярного поглощения (Рисунок 3.7).

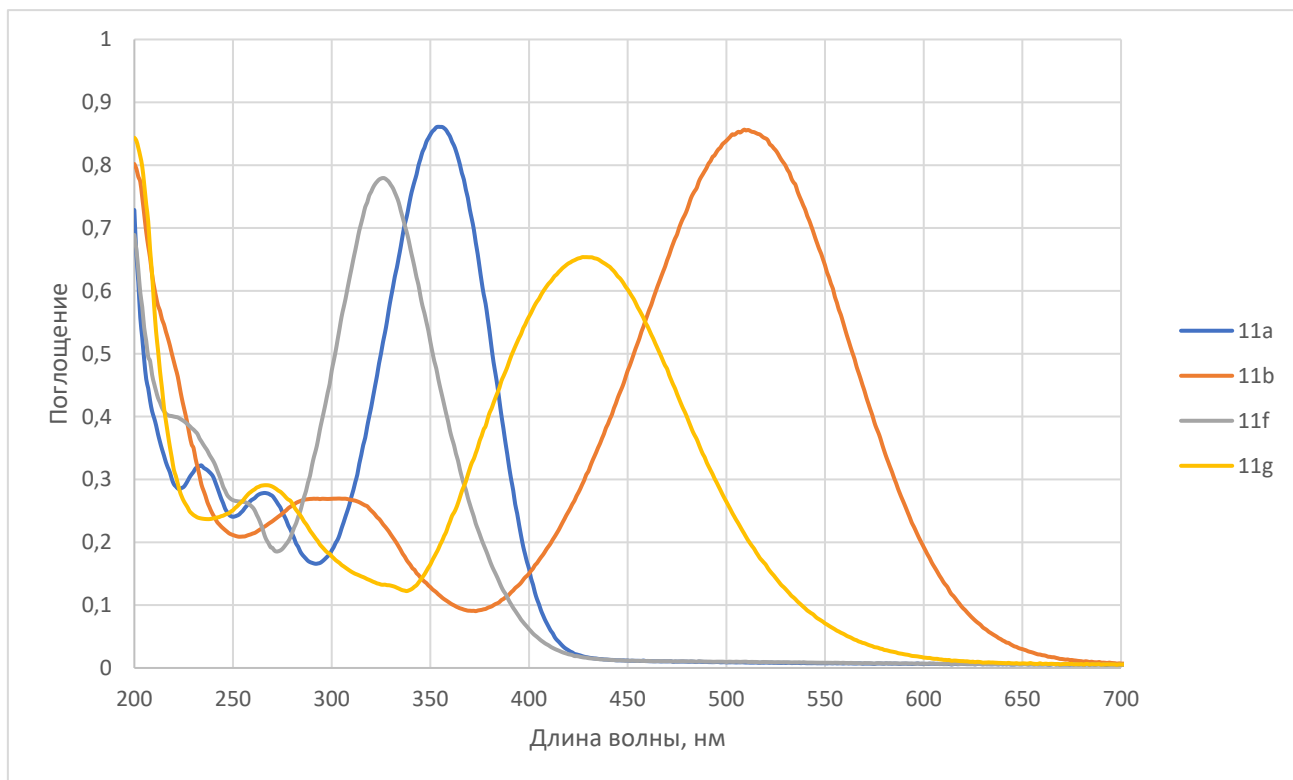


Рисунок 3.7. Спектры поглощения пар **11a\11f** и **11b\11g** ($2 \cdot 10^{-5}$ М раствор в MeCN).

Интересные результаты были получены при изучении спектров поглощения изомерных продуктов замещения нитрогруппы в 2-арилвинил-3,5-динитропиридинах **11a-c**. 5-Замещенный изомер **15a** обладает спектром поглощения, похожим на спектр исходного соединения **11a**, что можно рассматривать как продолжение тренда, описанного выше для пары **11a\11f**. С другой стороны, 3-замещенный изомер **14a** обладает качественно более сложным спектром, что указывает на наличие характерной электронной структуры в 3-алкилтио-2-арилвинилпиридинах (Рисунок 3.8). Аналогичный эффект наблюдается у соединений с пиразольным фрагментом, однако перенос заряда в соединениях с группой NMe_2 оказывается слишком сильным и подавляет более тонкую электронную структуру.

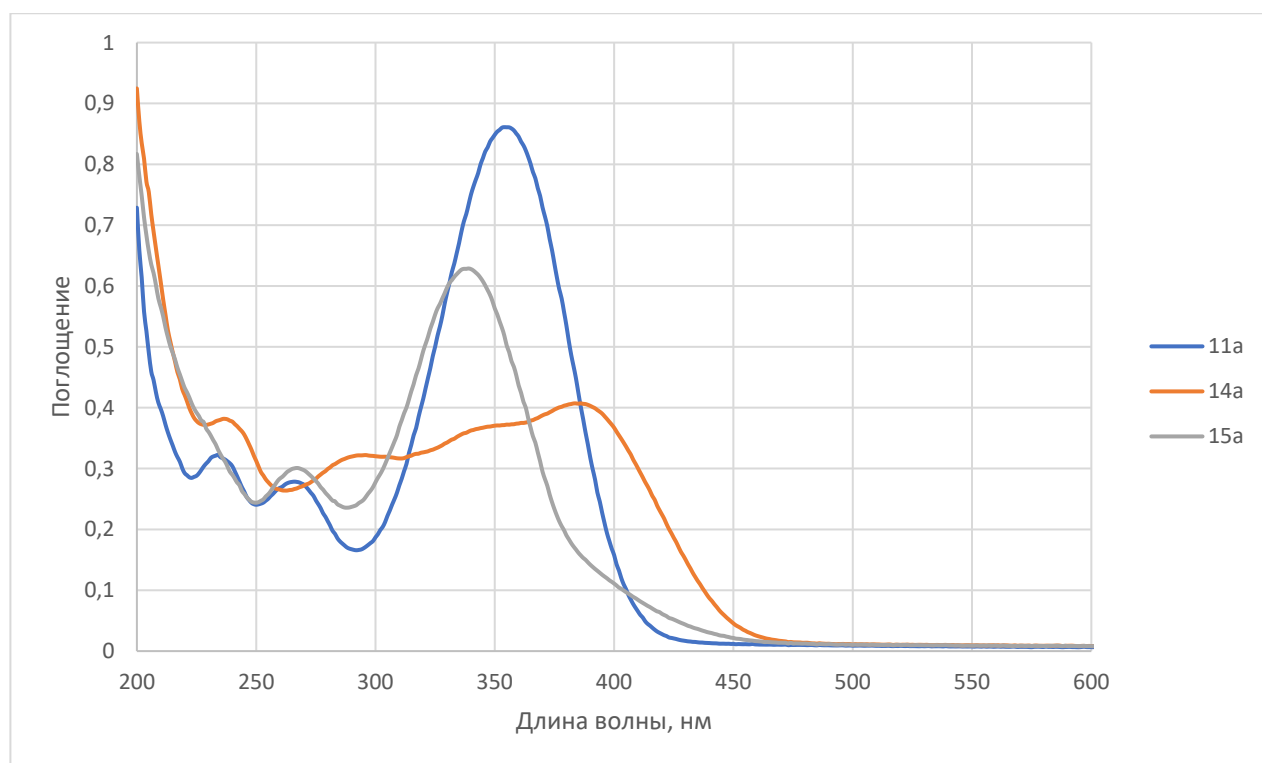


Рисунок 3.8. Спектры поглощения **11a** и изомерных продуктов замещения **14a\15a** ($2 \cdot 10^{-5}$ М раствор в MeCN).

Соединения **14a** и **14h** также показали флуоресценцию в видимой области под действием ультрафиолетового света. Максимум испускания у **14a** находится при 538 нм, а Стоксов сдвиг равен 154 нм. Для соединения **14h** соответствующие величины равны 571 нм и 168 нм (Рисунок 3.9). Большая величина Стоксова сдвига практически полностью исключает перекрывание диапазонов поглощения и испускания. Другие соединения, полученные при замещении нитрогруппы в положении 3 соединений **11a** и **11c** также демонстрируют видимую флуоресценцию, соответствующие данные не были измерены ввиду отсутствия значительного влияния заместителя в молекуле тиола на фотофизические свойства. Продукты замещения нитрогруппы в **11b** показали только интенсивное поглощение без какой-либо флуоресценции.

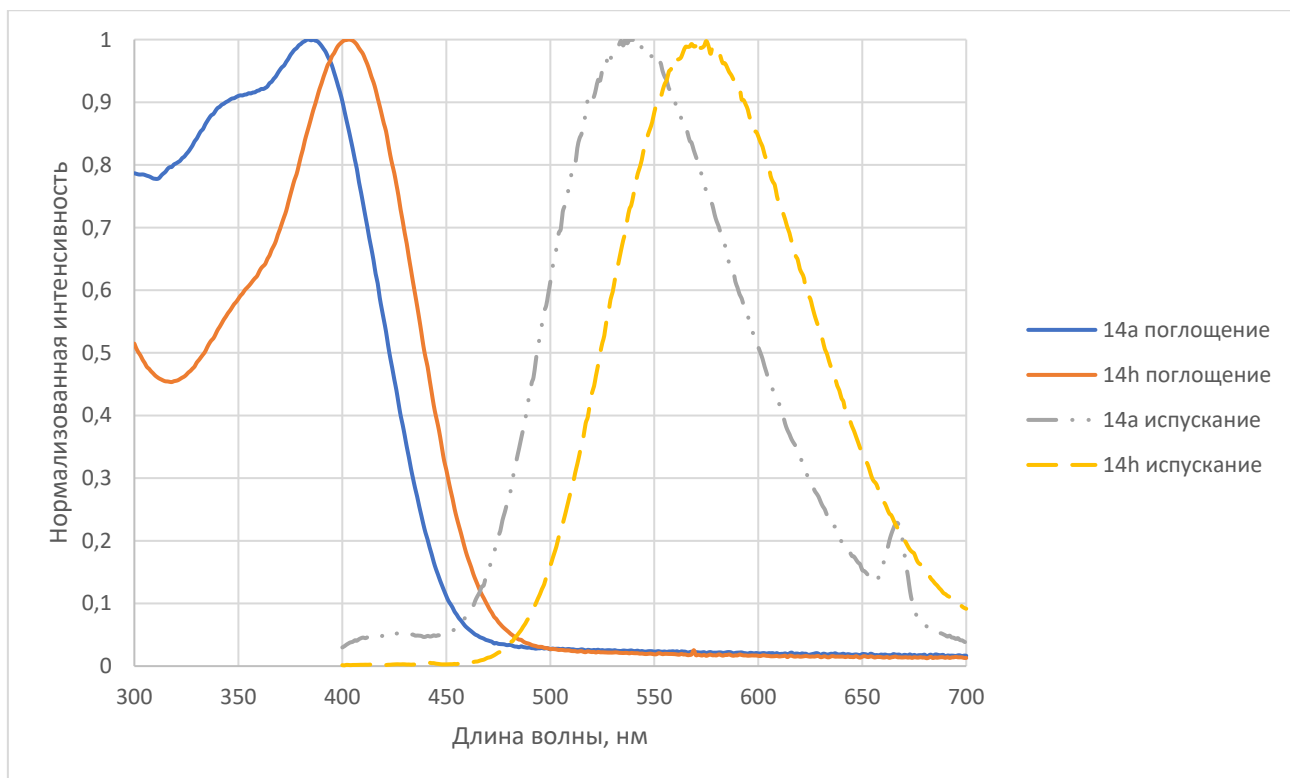


Рисунок 3.9. Нормализованные спектры поглощения и испускания **14a** и **14h** в MeCN.

По итогу данной части работы был изучен эффективный метод синтеза 2-метил-3-нитропиридинов, а также 2-арилвинил-3-нитропиридинов с помощью реакции Кневенагеля. Синтезированные соединения показали высокую активность в реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы, наблюдаемая региоселективность подтверждает перспективность применения данного подхода для синтеза пиридоаннелированных гетероциклов. Кроме того, были изучены спектры поглощения и флуоресценции 2-арилвинилпиридинов и показана возможность направленного синтеза веществ с желаемыми фотофизическими свойствами.

3.3. Синтез пиридоаннелированных систем на основе внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы.

Накопленные экспериментальные данные позволили нам заключить, что нуклеофильное замещение ароматической нитрогруппы в положении 3 пиридинового кольца может быть использовано для синтеза сложных молекул, содержащих фрагмент пиридина. Кроме того, активирующий эффект заместителей в положении 2 оказывается достаточным для протекания реакции замещения в мягких условиях даже в отсутствии второй нитрогруппы, что позволяет в перспективе осуществить синтез широкого спектра пиридоаннелированных гетероциклов без значительных ограничений. В первую очередь наш интерес привлекли пиразоло[4,3-*b*]пиридины и изоксазоло[4,5-*b*]пиридины в связи с относительно небольшим количеством известных методов синтеза и применением этих гетероциклов в синтезе биологически активных соединений.

3.3.1. Синтез 1-арил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.

Ретросинтетический анализ молекулы пиразоло[4,3-*b*]пиридина с использованием интересующей нас реакции нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы привел к трехстадийной схеме синтеза (Схема 3.10) из доступных 2-хлоро-3-нитропиридинов **2**.

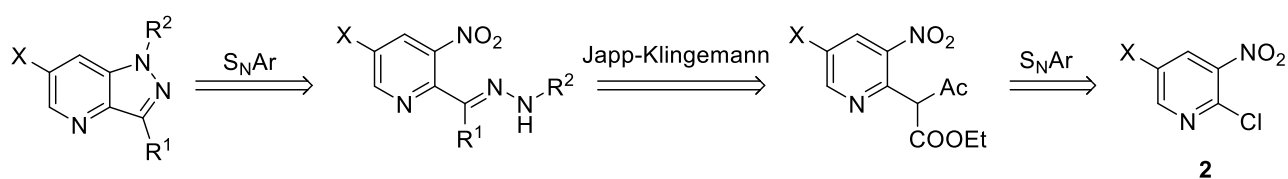


Схема 3.10. Рентросинтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.

Раскрытие пиразольного цикла приводит к соответствующим гидразонам, которые могут быть синтезированы по реакции Яппа-Клингеманна из замещенных ацетоуксусных эфиров. Предложенная схема позволяет синтезировать пиразоло[4,3-*b*]пиридины из трех фрагментов с независимыми заместителями.

Реакция 2-хлоро-3-нитропиридинов **2** с анионом ацетоуксусного эфира в THF дает (3-нитропиридин-2-ил)ацетоуксусные эфиры **16** с высокими выходами аналогично реакции с анионом малонового эфира, использованной ранее для синтеза 2-метил-3-нитропиридинов **9** (Схема 3.11)

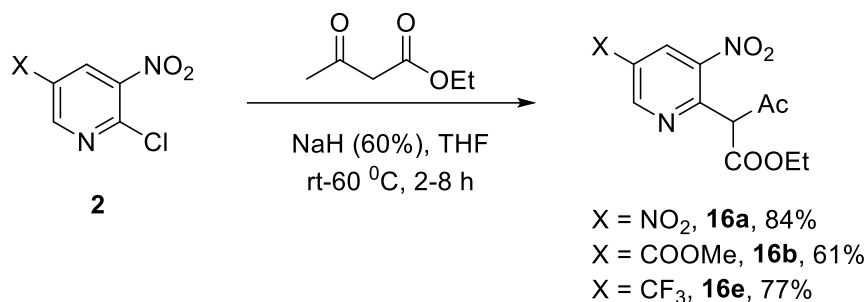


Схема 3.11. Синтез (3-нитропиридин-2-ил)ацетоуксусных эфиров **16**.

Полученные соединения **16** существуют преимущественно в форме енолов, что было продемонстрировано с помощью методов ¹H ЯМР и рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.10). Подобный сдвиг кето-енольного равновесия вероятно связан с высоким дефицитом электронной плотности в нитропиридиновом заместителе, что приводит к стабилизации сопряженной енольной формы.

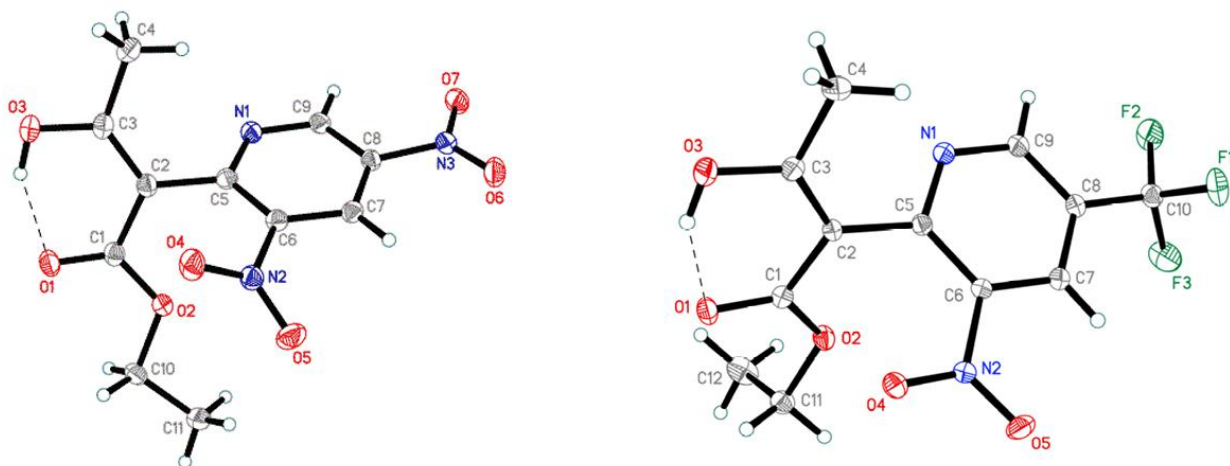


Рисунок 3.10. Молекулярная структура соединений **16a** (слева) и **16e** (справа) по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Соединение **16a** было использовано для скрининга подходящих условий реакций. Оказалось, что проведение реакции Яппа-Клингеманна в классических условиях приводит к образованию стабильного азо-соединения **17** вместо ожидаемого гидразона. Увеличение температуры и времени реакции позволило получить незначительные количества гидразона, однако реакция в данном случае сопровождается образованием больших количеств побочных продуктов распада азо-соединения и соли диазония. В связи с высокой стабильностью азо-соединений **17** было решено максимизировать их выход и изучить возможности получения целевых пиразоло[4,3-*b*]пиридинов исходя из них. В качестве альтернативы азосочетанию в буферизованном водном растворе хлоридов арилдиазония было выбрано азосочетание в безводной среде с использованием твердых тозилатов арилдиазония. Данные соли обладают повышенной стабильностью по отношению к механическим воздействиям и самопроизвольному разложению [91]. Они могут быть получены с высокими выходами при реакции суспензии тозилата соответствующего ароматического амина в этилацетате с алкилнитритами и последующим фильтрованием. Прибавление пиридина к смеси **16a** и тозилатов арилдиазония в MeCN приводит к немедленному образованию азо-соединений **17** с количественными выходами (Схема 3.12).

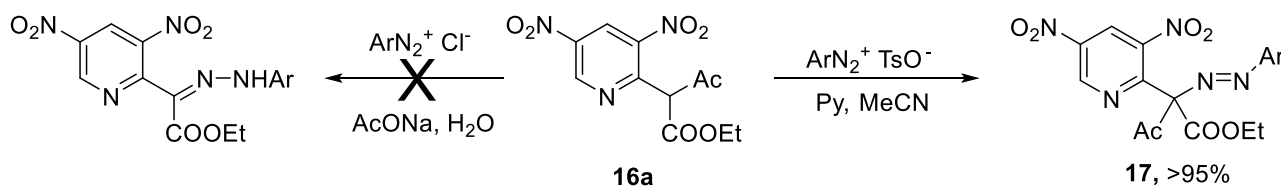


Схема 3.12. Азосочетание **16a** в разных условиях.

Модельное соединение **17a** (Ar = 2-CN-C₆H₄) было использовано для изучения реакций деацетилирования и циклизации в целевые пиразоло[4,3-*b*]пиридины. Взаимодействие с K₂CO₃ дало только продукты разложения, что указывает на необходимость использования нуклеофильных реагентов. Спиртовые растворы NaOH и NaOMe позволили успешно провести

деацетилирование и циклизацию, однако реакция значительно осложняется протеканием гидролиза\переэтерификации сложноэфирной группы под действием жестких нуклеофильных реагентов. Мягкие нуклеофильные основания, такие как DABCO и вторичные амины, привели к быстрому образованию смеси целевого продукта **18a** и неизвестного вещества **19a** (Схема 3.13).

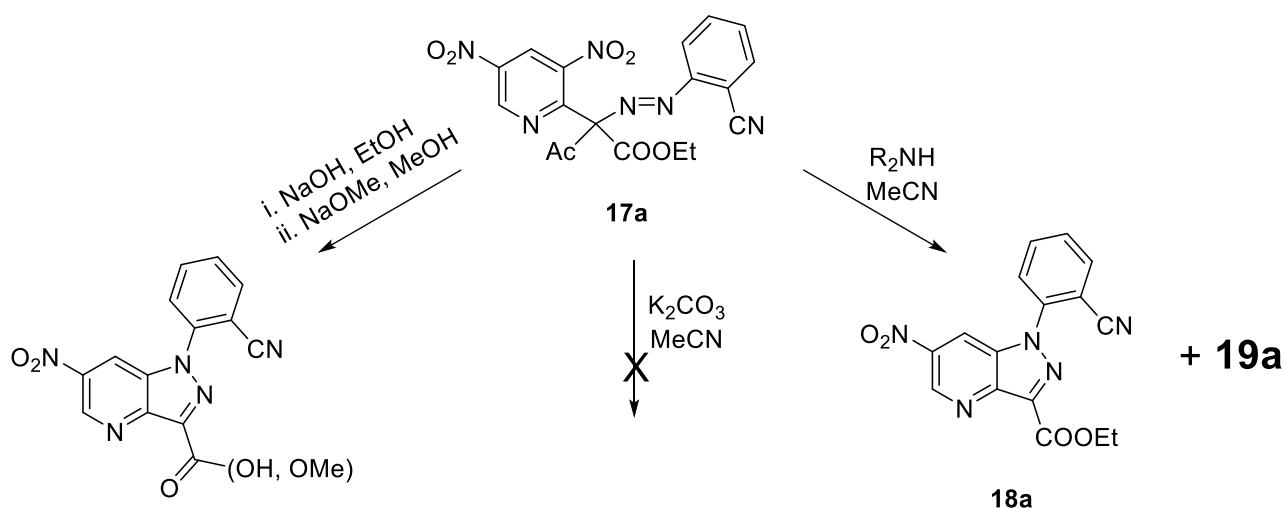


Схема 3.13. Реакции **17a** с различными реагентами.

Структура **19a** была однозначно установлена методами ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N, HRMS и рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.11) как N-ацетилгидразон, образующийся в результате C-N миграции ацетильной группы в **17a**.

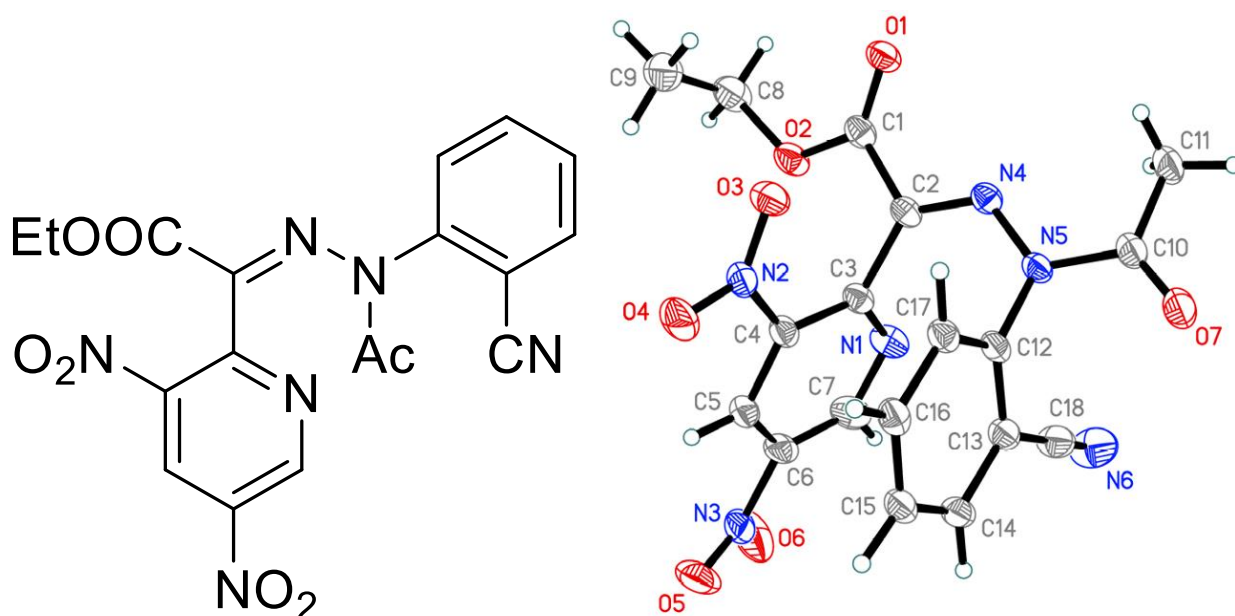


Рисунок 3.11. Молекулярная структура соединения **19a** по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Для установления роли соединения **19a** в реакции был проведен контрольный эксперимент. К раствору чистого соединения **17a** был добавлен пирролидин, после чего аликвоты реакционной смеси отбирали в разные моменты времени, подвергали разложению раствором соляной кислоты, экстрагировали и анализировались методом ЯМР. Оказалось, что уже через 3 минуты при комнатной температуре **17a** полностью перегруппировывается в **19a**. Через 30 минут реакционная смесь состоит из приблизительно равных количеств **19a** и **18a**, дальнейшее нагревание до 40 градусов приводит к полной конверсии **19a** в **18a** (Рисунок 3.12).

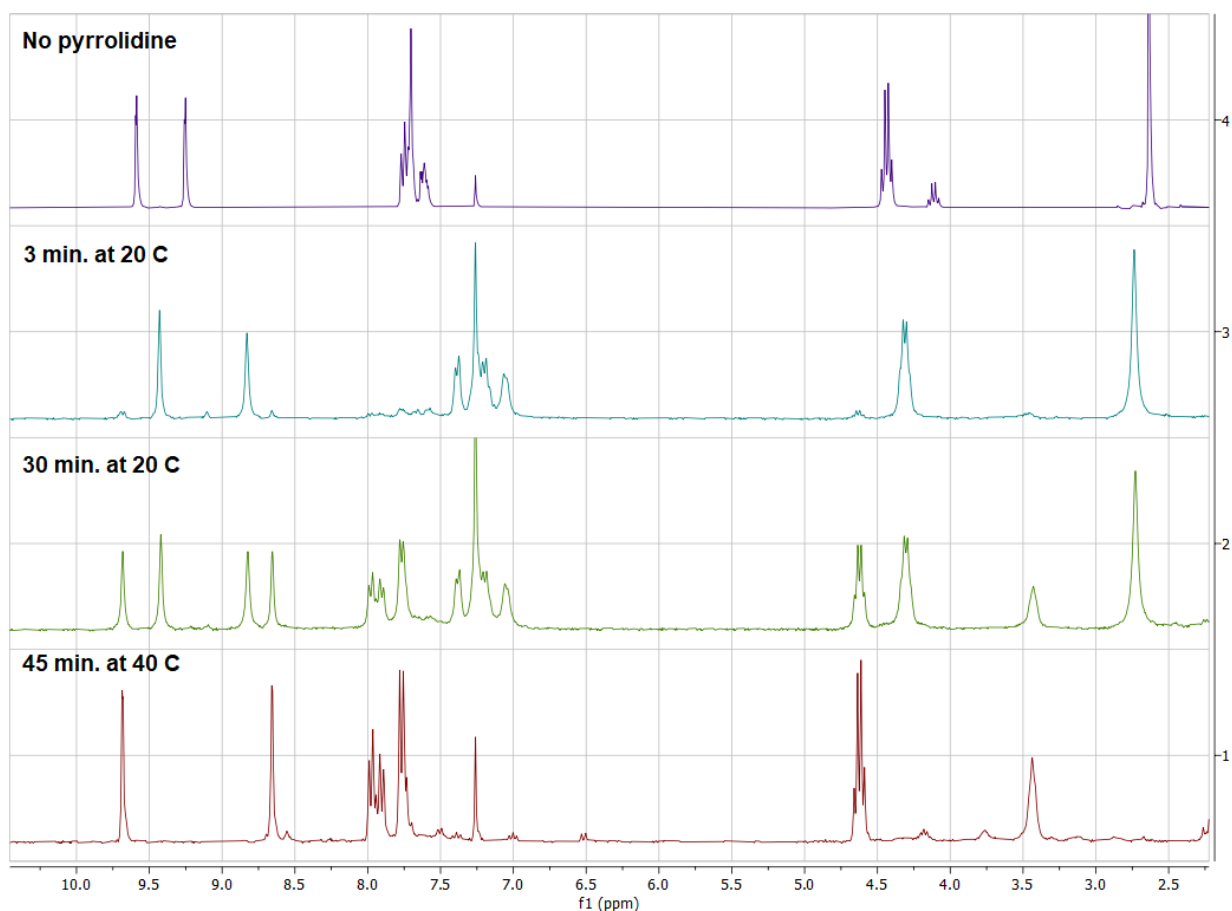


Рисунок 3.12. Изучение превращение **17a** в **18a** методом ^1H ЯМР.

Насколько нам известно, подобная перегруппировка не была описана ранее. В литературе описана похожая миграция ацильной группы в соединениях вида $(\text{ArCO})_3\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ [92], [93] однако для нее требуется длительное нагревание до $130\text{ }^\circ\text{C}$ и предполагаемый механизм включает гомолитический разрыв связи и рекомбинацию. Обнаруженная перегруппировка соединений **17** протекает значительно быстрее в мягких условиях, что позволяет сделать вывод о необходимости участия нуклеофильного катализатора в механизме реакции. Мы предлагаем следующий механизм реакции, который представлен на Схеме 3.14. Первой стадией является нуклеофильное присоединение катализатора к электронодефицитной связи $\text{N}=\text{N}$, создавая отрицательный заряд на атоме азота. Этот атом в свою очередь атакует пространственно близкую карбонильную группу с образованием четырехчленного цикла, который немедленно раскрывается в продукт миграции ацетильной группы. Также нельзя исключать более согласованное протекание миграции. Движущей силой реакции является

высокое напряжение при четвертичном атоме углерода, а также образование термодинамически стабильного сопряженного N-ацетилгидразона. Дополнительным подтверждением механизма является наблюдаемый сигнал N-ацетилпирролидина в ЯМР спектре, который образуется одновременно с пиразоло[4,3-*b*]пиридином, но отсутствует непосредственно после миграции ацетильной группы. N-Ацетилпирролидин является стабильным конечным продуктом и не способен отщеплять ацетильную группу в условиях реакции, следовательно миграция должна происходить внутримолекулярно.

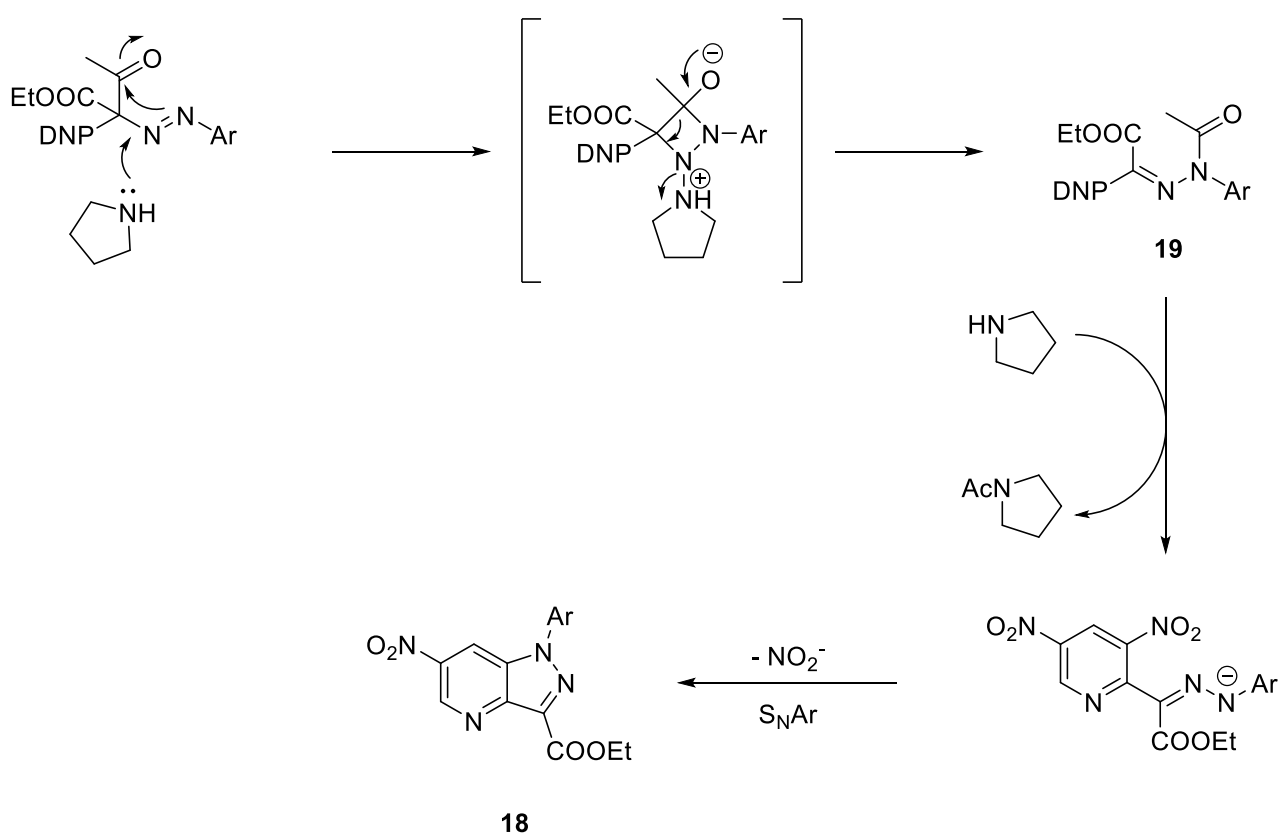


Схема 3.14. Предполагаемый механизм реакции.

На основании проведенных экспериментов был разработан общий one-pot протокол для синтеза замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов из соответствующих замещенных ацетоуксусных эфиров и тозилатов арилдiazония. Ацетонитрил является полярным апротонным и нуклеофильным растворителем, который подходит как для реакции азосочетания, так и для внутримолекулярного ароматического нуклеофильного

замещения. Пиридин служит нуклеофильным основанием для стадии азосочетания, а пирролидин обеспечивает гладкое протекание перегруппировки и деацетилирования. Разработанный протокол позволил синтезировать широкий спектр замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов с высокими выходами. Результаты представлены в Таблице 3.7.

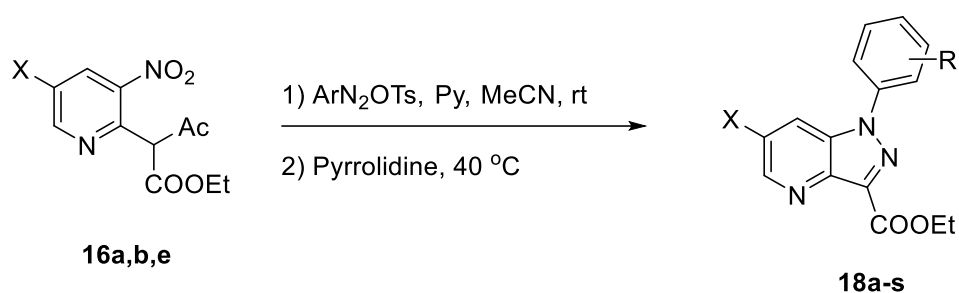


Таблица 3.7. Синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинов **18**.

X	R	Выход
NO ₂	2-CN	18a , 85%
NO ₂	2-NO ₂ -4-Me	18b , 88%
NO ₂	2-COOMe	18c , 65%
NO ₂	4-F	18d , 76%
NO ₂	3-Cl-4-Me	18e , 69%
NO ₂	2-Cl	18f , 72%
NO ₂	2-Me-4-NO ₂	18g , 73%
NO ₂	2-OMe	18h , 78%
NO ₂	4-CF ₃	18i , 82%
NO ₂	4-Br	18j , 83%
CF ₃	3-Cl-4-Me	18k , 78%
CF ₃	2-NO ₂ -4-Me	18l , 84%
CF ₃	2-CN	18m , 75%
CF ₃	2-COOMe	18n , 65%
CF ₃	2-OMe	18o , 63%

CF ₃	4-F	18p , 71%
COOMe	4-F	18q , 77%
COOMe	2-COOMe	18r , 73%
COOMe	4-Br	18s , 84%

Во всех случаях с помощью ТСХ было зафиксировано образование соответствующих интермедиатов **19a-s**, кроме того, соединение **19q** было выделено в чистом виде, и его структура установлена методом РСА (Рисунок 3.13). На основании данных результатов можно сделать вывод, что обнаруженная перегруппировка **17** в **18** носит общий характер для нитропиридинов без значительной зависимости от электронных эффектов заместителей.

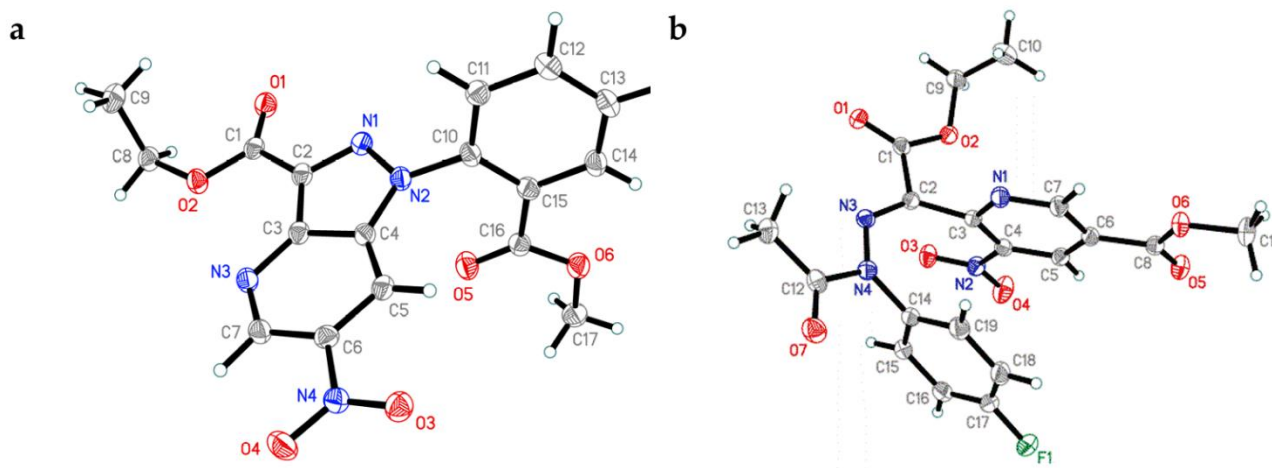
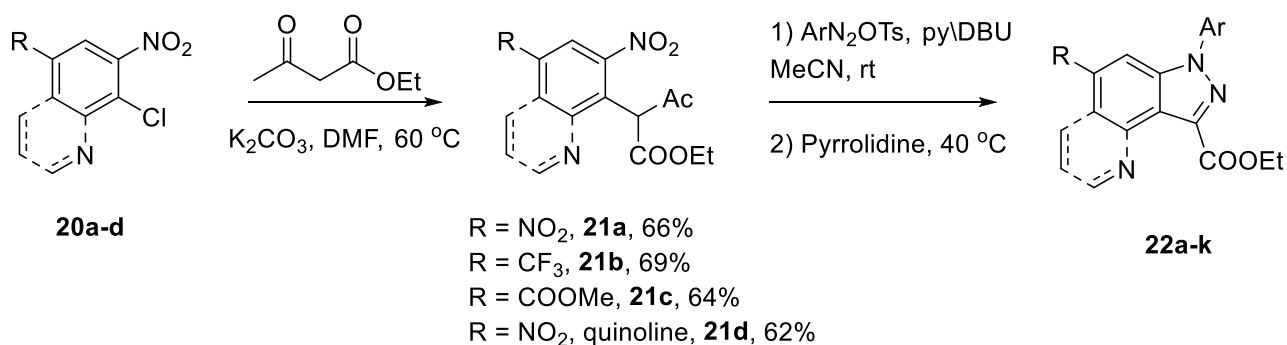


Рисунок 3.13. Молекулярная структура соединений **18с** (слева) и **19q** (справа) по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Разработанный протокол аннелирования пиразольного фрагмента также был опробован для синтеза замещенных индазолов из производных нитробензола. В случае нитрохлорбензолов, которые обладают более низкой электрофильностью, потребовалось использование других условий реакций для синтеза промежуточных ацетоуксусных эфиров. Реакции соответствующих 4-R-

1-хлоро-2-нитробензолов **20a-d** с этил ацетоацетатом в DMF при 60 °C в присутствии безводного K₂CO₃ дали интермедиаты **21a-d** с хорошими выходами. Применение стандартных one-pot условий для **21a** позволило получить ожидаемые индазолы с высокими выходами, однако в случае соединений **21b-d** реакция останавливается на стадии соответствующих гидразонов, что может быть объяснено более низкой кислотностью из-за недостаточной электронодефицитности нитробензольного кольца. Модификация протокола, в которой вместо пиридина используется более сильное основание DBU, позволяет успешно синтезировать целевые индазолы из **21b-d**. Структуры полученных соединений приведены на Схеме 3.15.



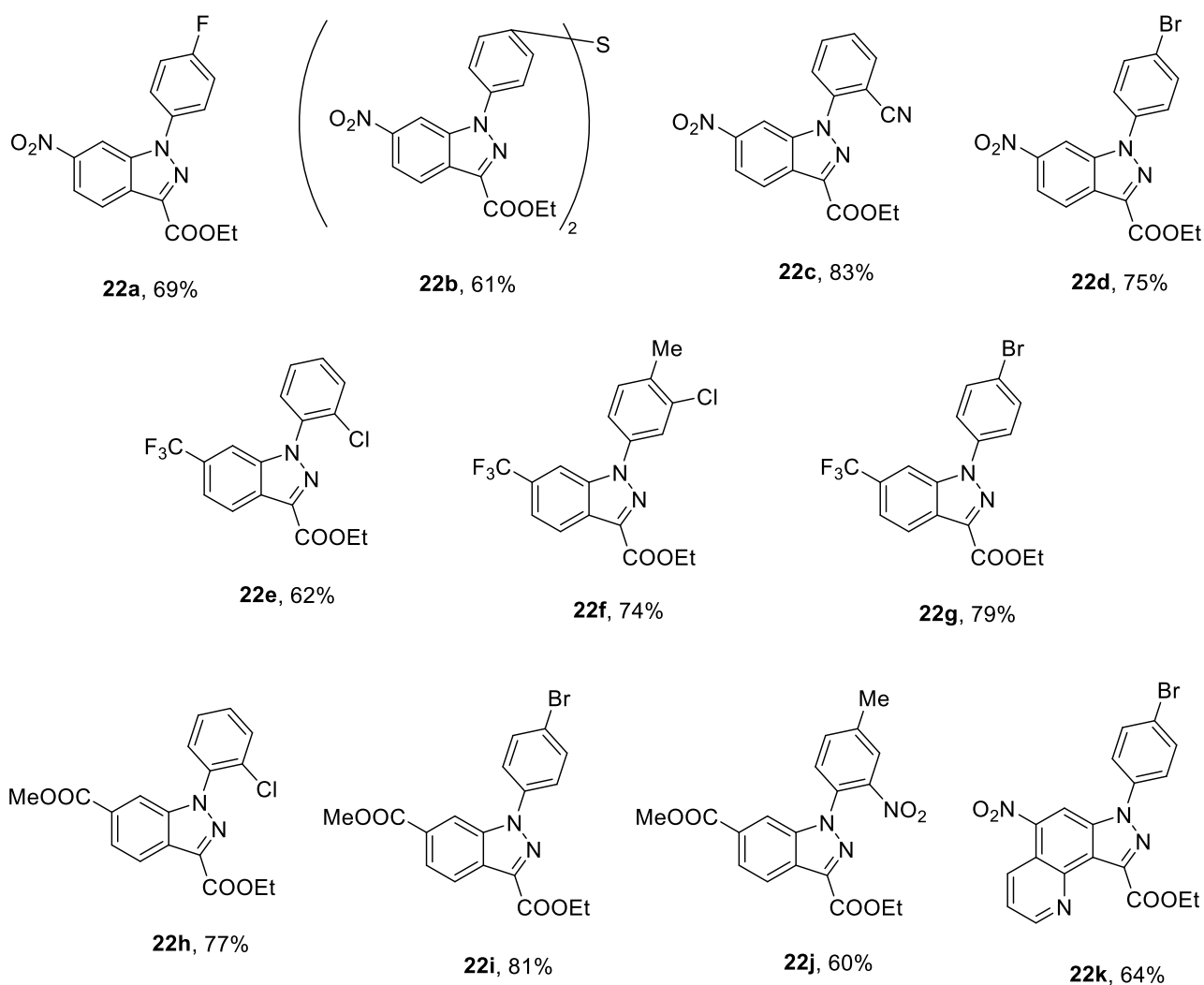


Схема 3.15. Синтез индазолов **22a-k**.

Стоит отметить, что ни в одной из реакций **21a-d** не было зафиксировано образования промежуточных N-ацетилгидразонов, аналогичных соединениям **19**. Вместо этого наблюдается прямое деацетилирование азо-соединений в соответствующие гидразоны с последующей циклизацией по механизму S_NAr . Данный факт указывает на наличие принципиальной разницы между производными пиридина и бензола, которая не может быть объяснена на основании только электронных эффектов заместителей. В качестве возможного объяснения можно предложить влияние неподеленной электронной пары атома азота, которая способна координировать молекулу нуклеофильного катализатора для взаимодействия с двойной связью $N=N$. Другим фактором, влияющим не механизм реакции, может являться стерический эффект атома

водорода в фрагменте C-H, который затрудняет подход нуклеофила к азо-группе (Схема 3.16).

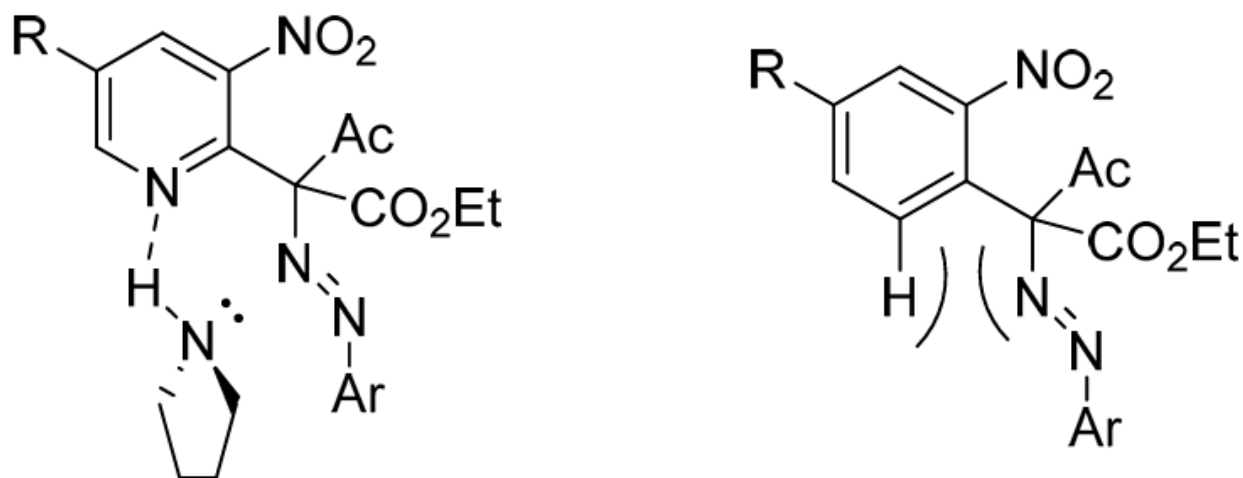


Схема 3.16. Возможные факторы, влияющие на механизм реакции.

В результате данной части работы был разработан универсальный one-pot протокол для синтеза замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов из 2-хлоро-3-нитропиридинов и тозилатов арилдiazония через внутримолекулярную реакцию нуклеофильного ароматического замещения. В ходе изучения реакции было обнаружено участие необычных интермедиатов **19** и предложен вероятный механизм, объясняющий их образование. Кроме того, разработанный протокол был успешно применен для синтеза замещенных индазолов из производных нитробензола.

3.3.2. Синтез изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов.

Производные изоксазоло[4,5-*b*]пиридина как правило синтезируют путем аннелирования пиридинового цикла, однако в научной литературе описан ряд примеров замыкания изоксазольного цикла с помощью внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения атома галогена. На основе предыдущих результатов нашей работы можно сделать предположение, что производные 3-нитропиридина, содержащие оксимный фрагмент, могут

вступать в аналогичные реакции циклизации. Для синтеза соответствующих исходных соединений была выбрана стратегия на основе нитрозирования активированных производных 3-нитропиридина.

Реакция полученных ранее нитропиридин-2-илацетоуксусных эфиров **16** с изопропилнитритом в присутствии толуолсульфоновой кислоты приводит к нитрозированию активированной С-Н связи с одновременным отщеплением ацетильной группы и образованием оксимов **23**. Интересно отметить, что оксимы **23** по данным ЯМР существуют в виде единственного изомера, образование которого может быть объяснено стабилизацией внутримолекулярной водородной связи. Соединения **23** под действием оснований подвергаются внутримолекулярной циклизации в чрезвычайно мягких условиях, давая целевые изоксазоло[4,5-*b*]пиридины **24** с практически количественными выходами (Схема 3.17).

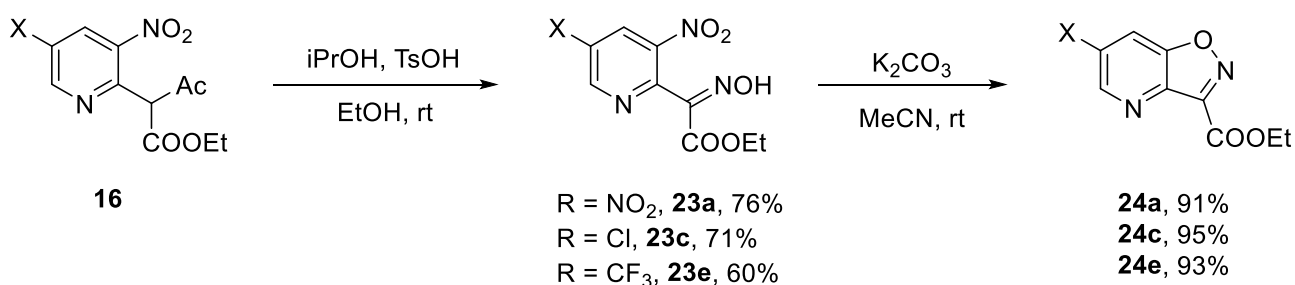


Схема 3.17. Синтез изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов **24**.

Альдегидная группа способна аналогичным образом активировать атом углерода для реакции нитрозирования, кроме того, соответствующие производные изоксазоло[4,5-*b*]пиридина обладают более широкими возможностями для дальнейшей функционализации и синтеза сложных биологически активных молекул.

Соединения **26** могут быть получены нитрозированием соответствующих енаминов, которые в свою очередь синтезируются из полученных ранее 2-метил-3-нитропиридинов **9**. Несмотря на многостадийность, преимуществом данного подхода является возможность проведения большинства стадий без

очистки промежуточных соединений, что значительно упрощает синтез (Схема 3.18). Интересно отметить, что ацетоуксусные эфиры **16** подвергаются гидролизу и декарбоксилированию до 2-метил-3-нитропиридинов **9** с еще большей легкостью, чем соответствующие малоновые эфиры, которые традиционно используются для замещения активированного ароматического атома галогена на метильную группу. Нагревание **9** с диметилацеталем диметилформамида дает енамины **25**, которые легко выделяются в твердом виде и вступают в реакцию нитрозирования с одновременным гидролизом в водном растворе соляной кислоты.

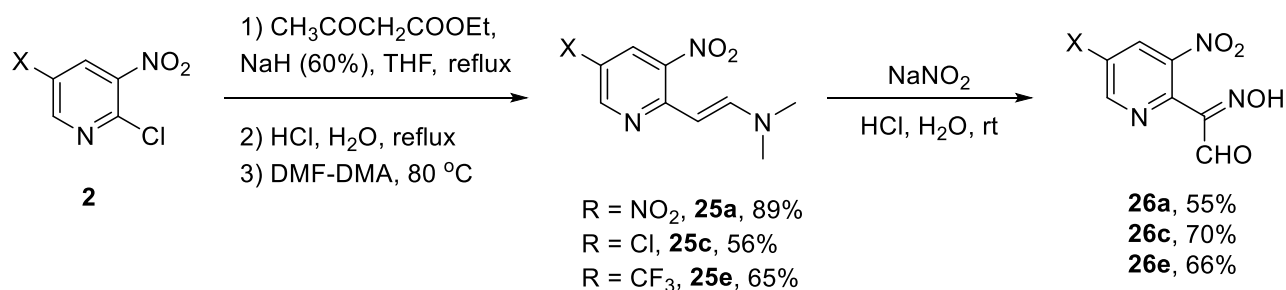


Схема 3.18. Синтез оксимов **26**.

Попытка проведения реакции циклизации оксимов **26** в условиях, использованных для получения изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов **24**, привела к образованию 2-циано-3-гидроксипиридинов **27** с выходами 62-65%. Декарбонилирование и раскрытие изоксазольного цикла указывает на необходимость использования защитной группы перед проведением реакции циклизации.

Кипячение соединений **26** с избытком этиленгликоля и каталитическим количеством толуолсульфоновой кислоты в аппарате Дина-Старка дает ожидаемые диоксоланы **28** с высокими выходами. После защиты альдегидной группы реакция циклизации протекает в мягких условиях с отличными выходами, как и в случае соединений со сложноэфирной группой (Схема 3.19).

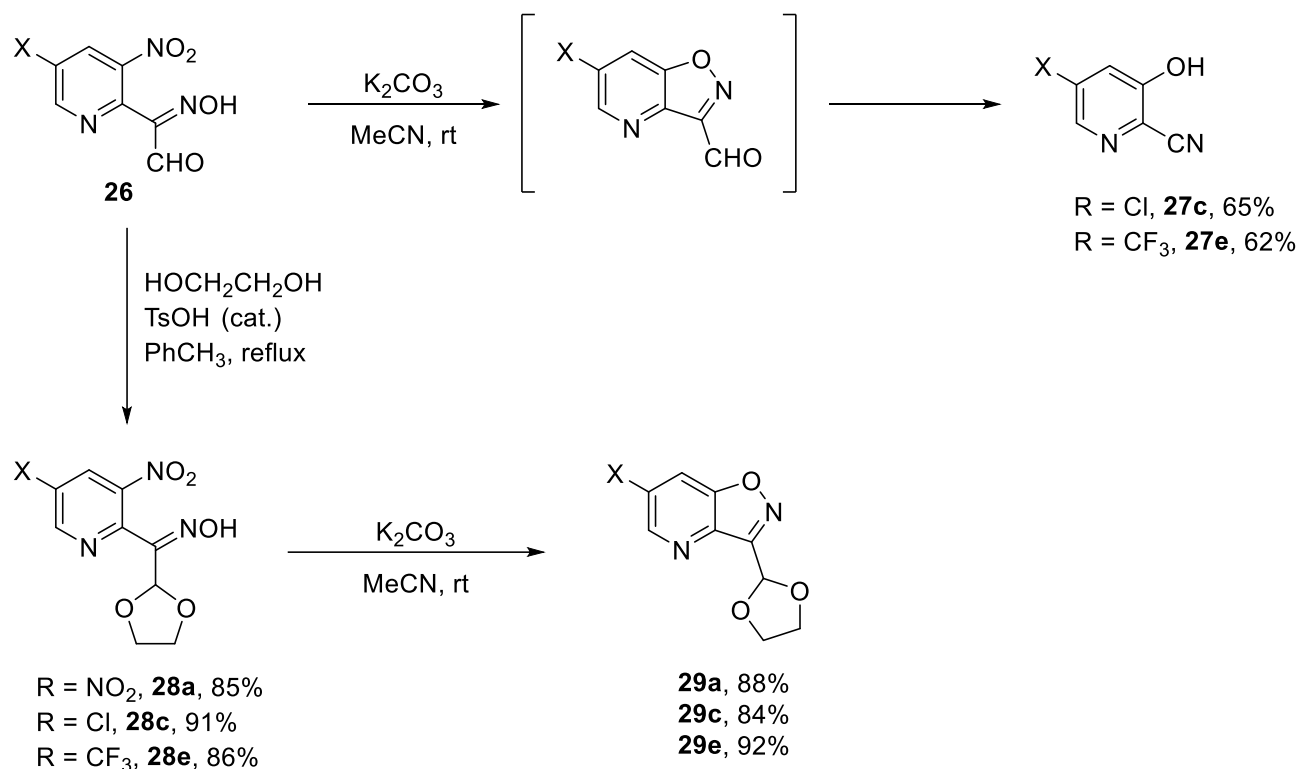


Схема 3.19. Реакции циклизации оксимов **26** и **28**.

Успешное применение диоксолановой защиты для синтеза производных 3-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридина позволило предположить, что другие защитные группы также могут быть использованы с хорошими результатами.

Кипячение альдегидов **26** с замещенными фенилгидразинами в спирте приводит к соответствующим гидразонам, которые были без выделения обработаны K_2CO_3 , давая целевые гидразоны 3-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридинов с высокими выходами. В случае соединения **26a**, содержащего нитрогруппу, продукт реакции оказался неразделимой смесью целевого **30a** и триазола **31a**. Триазол **31a** образуется в результате основно-катализируемой перегруппировки Болтона-Катрицкого, которая была ранее описана для бензоизоксазолов [94]. Обработка полученной смеси безводным K_2CO_3 в DMF позволило добиться полной конверсии и получить триазол **31a** с выходом 92%. Выделенные в чистом виде гидразоны **30c,d,f,g** в этих условиях также гладко вступили в реакцию перегруппировки, давая триазолы **31c,d,f,g** с отличными выходами (Таблица 3.8). Исключением оказались 2,4-динитрофенилгидразоны

30b,e,h, которые оказались стабильны даже при повышении температуры, что может быть объяснено делокализацией аниона и низкой нуклеофильностью.

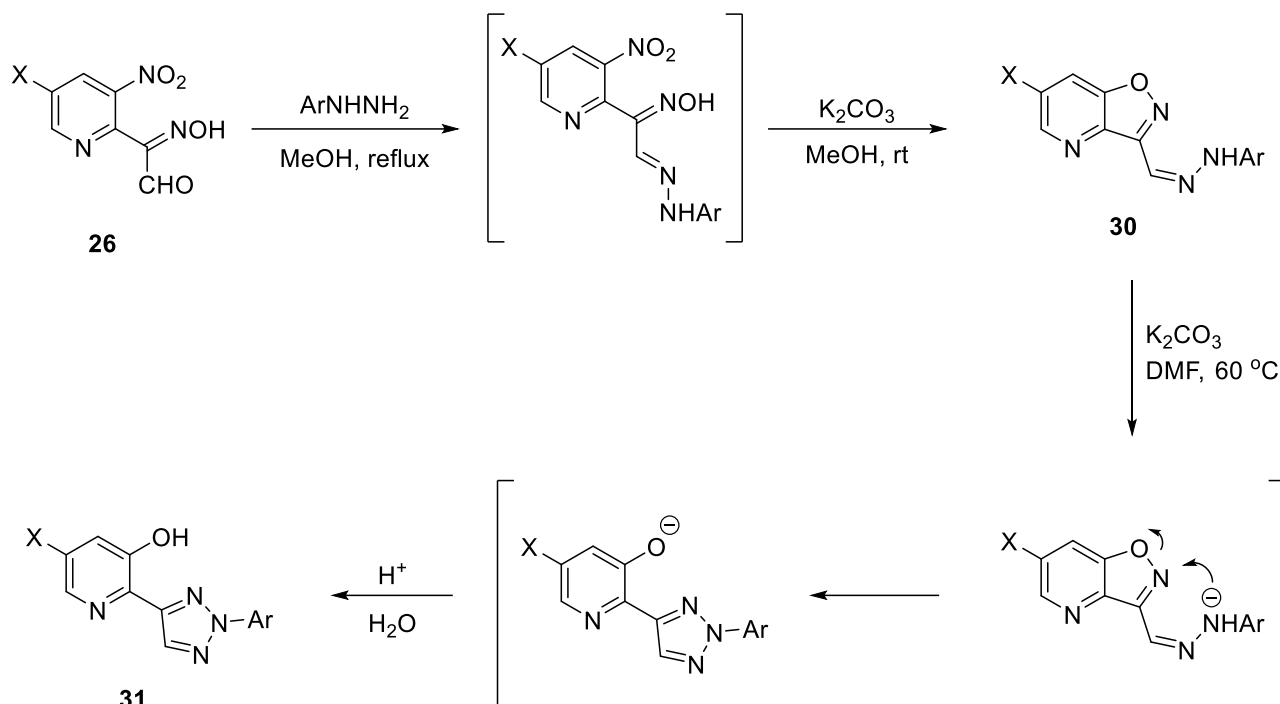


Таблица 3.8. Синтез и перегруппировка гидразонов 3-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридина.

X	Ar	Выход 30	Выход 31
NO_2	Ph	30a , -	31a , 92%
NO_2	2,4-(NO_2) $_2$ C $_6$ H $_3$	30b , 87%	31b , -
Cl	Ph	30c , 79%	31c , 90%
Cl	4-CH $_3$ -C $_6$ H $_4$	30d , 76%	31d , 95%
Cl	2,4-(NO_2) $_2$ C $_6$ H $_3$	30e , 74%	31e , -
CF $_3$	Ph	30f , 85%	31f , 95%
CF $_3$	2-Cl-C $_6$ H $_4$	30g , 82%	31g , 91%
CF $_3$	2,4-(NO_2) $_2$ C $_6$ H $_3$	30h , 71%	31h , -

Полученные результаты указывают на то, что перегруппировка носит общий характер за исключением соединений, содержащих сильные

электроакцепторные заместители в молекуле арилгидразина. Стоит отметить высокую скорость реакции и относительно мягкие условия по сравнению с описанными в литературе, что позволяет сделать предположение о наличии активирующего эффекта пиридинового кольца, который не может быть объяснен простыми электронными факторами.

Структура соединений **30** и **31** была однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа, чего не было сделано в предыдущих работах (Рисунок 3.14). Конформация соединений в кристаллической фазе стабилизирована внутримолекулярной водородной связью как в случае гидразонов **30**, так и триазолов **31**.

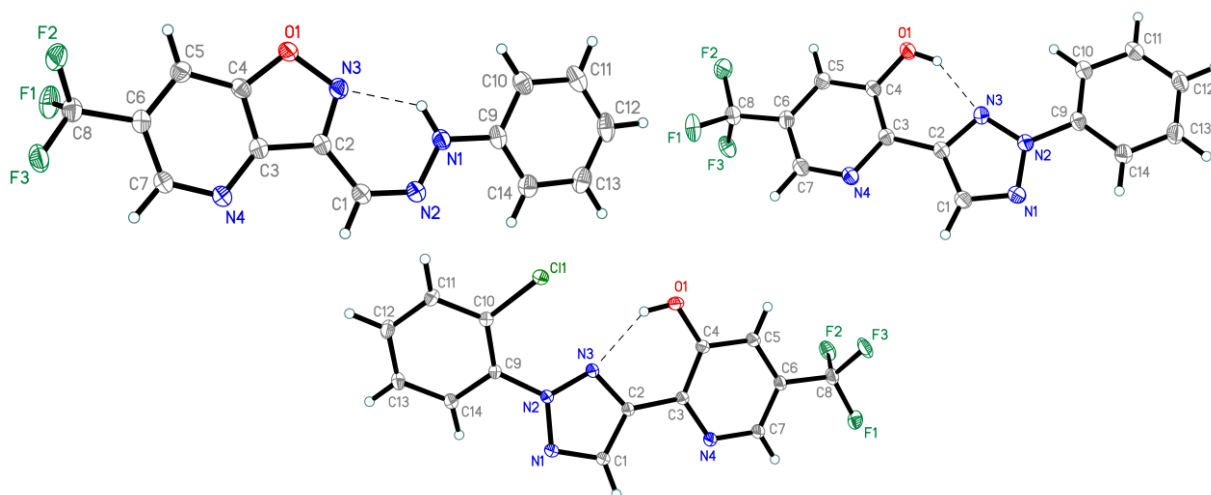


Рисунок 3.14. Молекулярная структура соединений **30f** (слева), **31f** (справа) и **31g** (снизу) по данным рентгеноструктурного анализа в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

В результате данной части работы было изучено применение внутримолекулярного нуклеофильного замещения ароматической нитрогруппы в 3-нитропиридинах, содержащих оксимный фрагмент, для синтеза 3-замещенных изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов. Была показана нестабильность 3-формил формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридинов по отношению к декарбонилированию и раскрытию цикла, а также изучены варианты защитных групп, позволяющих избежать этот побочный процесс. В случае

арилгидразонов 3-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридинов была обнаружена возможность протекания перегруппировки Болтона-Катрицкого в мягких условиях, которая может применяться для синтеза труднодоступных 2-(2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридинов с отличными выходами.

3.3.3. Синтез пирроло[2,3-*c*]пиридинов.

Ранее в данной работе межмолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитропиридинах было изучено почти исключительно на примере анионных О- и S-нуклеофилов. В отличие от них, анионные N-нуклеофилы характеризуются либо сложностью генерации из-за низкой кислотности соответствующих N-H кислот, либо низкой нуклеофильностью чрезмерно делокализованного аниона. Это приводит к необходимости использования слишком жестких условий или ограничивает применимость реакции наиболее электрофильными субстратами, такими как 1,3,5-тринитробензол [95]. Тем не менее, азиды щелочных металлов являются одними из немногих N-нуклеофилов, способных замещать ароматическую нитрогруппу по механизму S_NAr с относительной легкостью. Азидопиридины, содержащие подходящие заместители, являются перспективными интермедиатами для синтеза азолопиридинов, в связи с чем было проведено изучение возможности синтеза пирролопиридинов (азаиндолов) на основе нитропиридинов.

Реакции синтезированных ранее 2-арилвинил-3-нитропиридинов **11** с азидом натрия в DMF не привели к желаемым результатам, вероятно вследствие образования смеси изомерных продуктов замещения, поэтому был синтезирован симметричный 4-метил-3,5-динитропиридин **32** (Схема 3.20). В качестве исходного соединения использовался 4-гидрокси-3,5-динитропиридин. Оптимизированный способ синтеза **32** состоит из обработки 4-гидрокси-3,5-динитропиридина SOCl₂ в бензоле с последующим упариванием реакционной смеси, немедленным замещением атома хлора на анион ацетоуксусного эфира и гидролизом в разбавленной соляной кислоте.

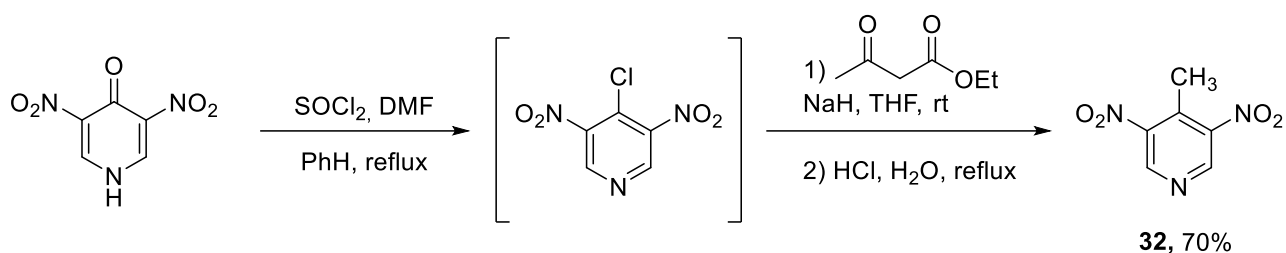


Схема 3.20. Синтез 4-метил-3,5-динитропиридина **32**.

Полученный 4-метил-3,5-динитропиридин **32** способен вступать в реакцию конденсации с ароматическими альдегидами аналогично своему изомеру **9a**, однако в случае **32** для получения хороших результатов необходимо использовать двухкратный избыток альдегида, что можно объяснить протеканием побочных реакций между образующимся продуктом и исходным **32**. Результаты представлены в Таблице 3.9. Интересно отметить, что все 2-арилвинил-3,5-динитропиридины **33** были получены в виде транс-изомеров, кроме **33b**, который был получен в виде неразделимой смеси цис- и транс-изомеров.

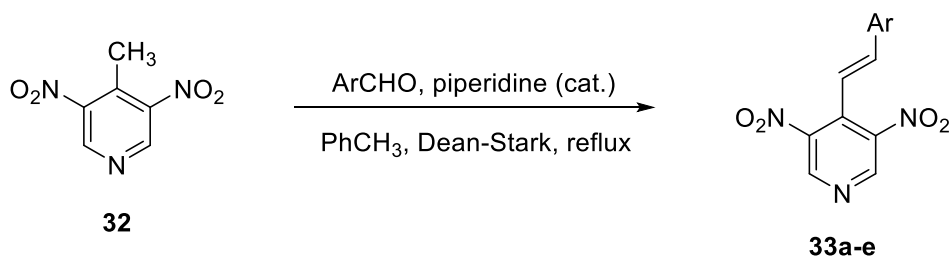
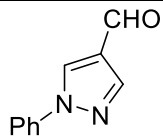
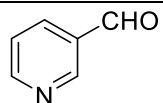


Таблица 3.9. Синтез 2-арилвинил-3,5-динитропиридинов **33**.

ArCHO	Выход
	33a , 85%
	33b , 61%
	33c , 55%

	33d , 86%
	33e , 74%

4-Арилвинил-3,5-динитропиридины **33** гладко вступают в реакции с азидом натрия в растворе DMF при комнатной температуре, давая соответствующие продукты замещения **34** с высокими выходами. Однако в чистом виде удалось выделить и охарактеризовать только соединение **34a** (Ar = 4-MeOC₆H₄), тогда как остальные соединения оказались склонны претерпевать разложение в целевые пирроло[2,3-с]пиридины уже в процессе выделения при комнатной температуре. Кипячение в растворе мезитилена в течение 30 минут оказывается достаточным для достижения полной конверсии азидопиридинов **34** в 6-азаиндолы **35**. В связи с этим методика была оптимизирована и удалось провести замещение нитрогруппы и термическую циклизацию в растворе DMF one-pot без промежуточного выделения азидопиридинов **34**. Результаты приведены в Таблице 3.10.

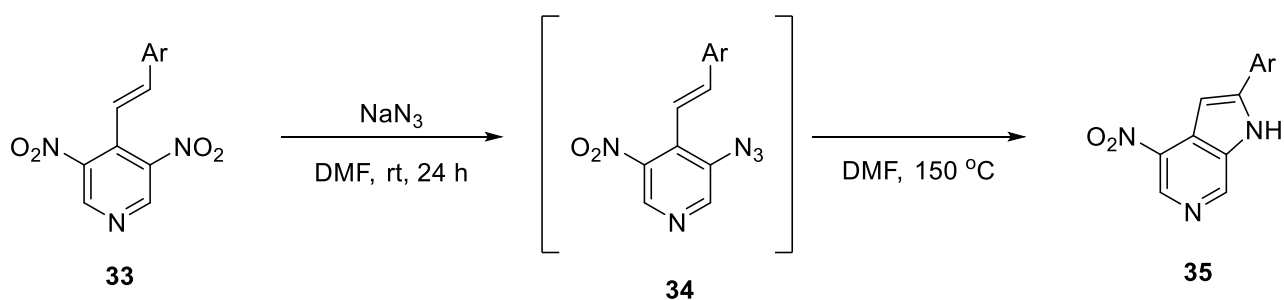
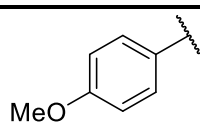
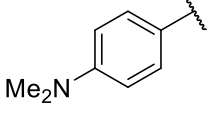
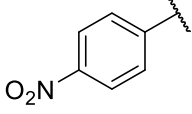
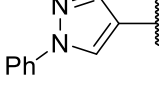
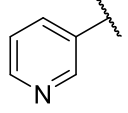


Таблица 3.10. One-pot синтез 4-нитро-2-арилпирроло[2,3-с]пиридинов **35**.

Ar	Выход
	35a , 85%

	35b , 63%
	35c , 61%
	35d , 76%
	35e , 50%

Таким образом, нами был разработан новый подход к синтезу замещенных 4-нитропирроло[2,3-с]пиридинов из 4-метил-3,5-динитропиридина и легкодоступных ароматических альдегидов на основе реакции нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы. Была показана легкость термического разложения соответствующих азидопиридинов **34** и создан простой one-pot протокол, не требующий промежуточного выделения нестабильных интермедиатов **34**.

3.3.4. Синтез 2-арил-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов.

Успешный синтез пирроло[2,3-с]пиридинов на основе нуклеофильного замещения нитрогруппы азид-анионом с последующим термолизом показал перспективность данного подхода к синтезу других азолопиридинов. Известно, что наличие в орто-положении к азидогруппе заместителей, содержащих кратную связь с гетероатомом, значительно облегчает отщепление молекулы азота от азидогруппы благодаря внутримолекулярному содействию (Схема 3.21). Наиболее распространенным примером реакций такого типа является синтез аннелированных 1,2,5-оксадиазол 1-оксидов (фуроксанов) из соответствующих о-азидонитроаренов ($X = NO$, $Y = O$). Наш интерес привлекло использование данной реакции для 2-замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, изомерных полученным ранее 1-замещенным пиразоло[3,4-

b]пиридинам **22**. Особенностью 2-замещенных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов является хиноидный и электронодефицитный характер пиридинового кольца, который открывает более широкие возможности для дальнейшей функционализации по сравнению с соединениями **22**, в которых неподеленная электронная пара азота в пиразольном цикле препятствует реакциям с нуклеофилами.

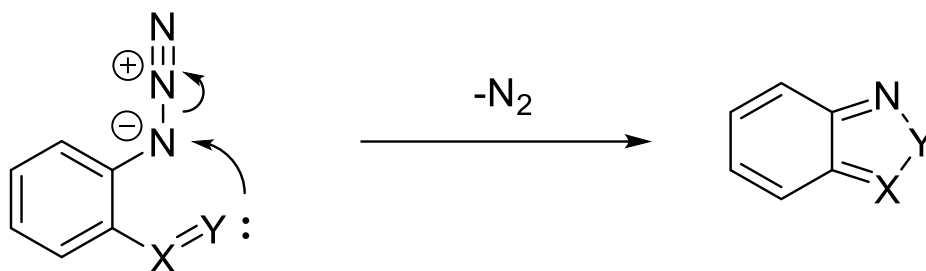


Схема 3.21. Термолиз *o*-замещенных азидов с содействующей группой.

Синтез 2-замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов соответственно Схеме 3.21 требует использования соответствующих иминов 3-нитропиколинальдегидов ($X = \text{CH}$, $Y = \text{NAr}$). Исходные альдегиды **36** были синтезированы из 2-метил-3-нитропиридинов **9**, методика получения которых была отработана ранее. Селективное окисление метильной группы в соединениях **9** может быть легко достигнуто с помощью SeO_2 в среде 1,4-диоксана или этилового спирта. Окисление в спиртовой среде дает несколько более высокие выходы альдегидов **36**, однако спонтанное образование стабильных полуацеталей затрудняет очистку продуктов. Наибольшей стабильностью обладает полуацеталь **36a**, что объясняется высокой электрофильностью альдегидной группы из-за наличия трех сопряженных акцепторов электронной плотности. По этой причине 1,4-диоксан оказался более предпочтительным растворителем для реакции. Альдегиды **36** легко вступают в реакцию конденсации с ароматическими аминами в растворе уксусной кислоты, давая имины **37** с высокими выходами (Схема 3.22). Реакция в спиртовом растворе приводит к образованию неразделимой смеси **37** и

неизвестного вещества, которое на основании ^1H ЯМР предположительно является продуктом присоединения молекулы спирта к связи $\text{C}=\text{N}$. Важно отметить, что использование электроноизбыточных анилинов, таких как о-аминофенол или 3-метоксианилин, привело к образованию сложной смеси окрашенных веществ, что можно объяснить реакциями нуклеофильного присоединения в положения 4 или 6 электронодефицитного кольца пиридина, которое наблюдалось ранее на примере 3,5-динитропиридина **4a** и различных C-нуклеофилов.

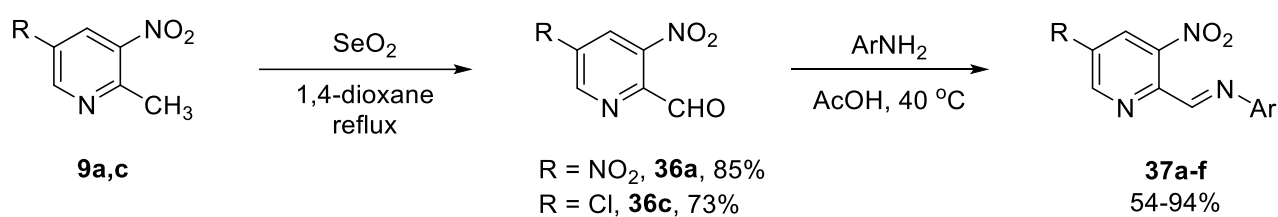


Схема 3.22. Синтез о-нитроиминов **37**.

Прибавление азидата натрия к раствору иминов **37** в DMSO приводит к образованию продуктов замещения нитрогруппы. Электроноакцепторный эффект сопряженной иминогруппы приводит к значительному увеличению скорости реакции замещения нитрогруппы по сравнению с родственными 2-арилвинилпиридинами **11**. При проведении реакции было замечено, что уже при комнатной температуре в растворе наблюдается медленное выделение пузырьков газа, что указывает на легкое протекание согласованной термической циклизации промежуточных 3-азидоиминов в целевые 2-арилпиразоло[4,3-*b*]пиридины **38**. Реакция протекает гладко для моно-нитроиминов, однако в случае иминов 3,5-динитропиридинового альдегида **36a** наблюдается образование значительных количеств побочного продукта **39**, содержащего азидогруппу. Варьирование количества азидата натрия показало, что использование одного эквивалента не уменьшает количество **39**, вместо этого в реакционной смеси остается часть исходного соединения **37**. Увеличение количества NaN_3 до трех эквивалентов также не привело изменению соотношения **38**/**39**. На основании этого можно предположить, что образование

побочного продукта **39** протекает не через замещение нитрогруппы в продукте **38**, а через конкурирующее образование двух изомерных азидонитропиридинов (Схема 3.23).

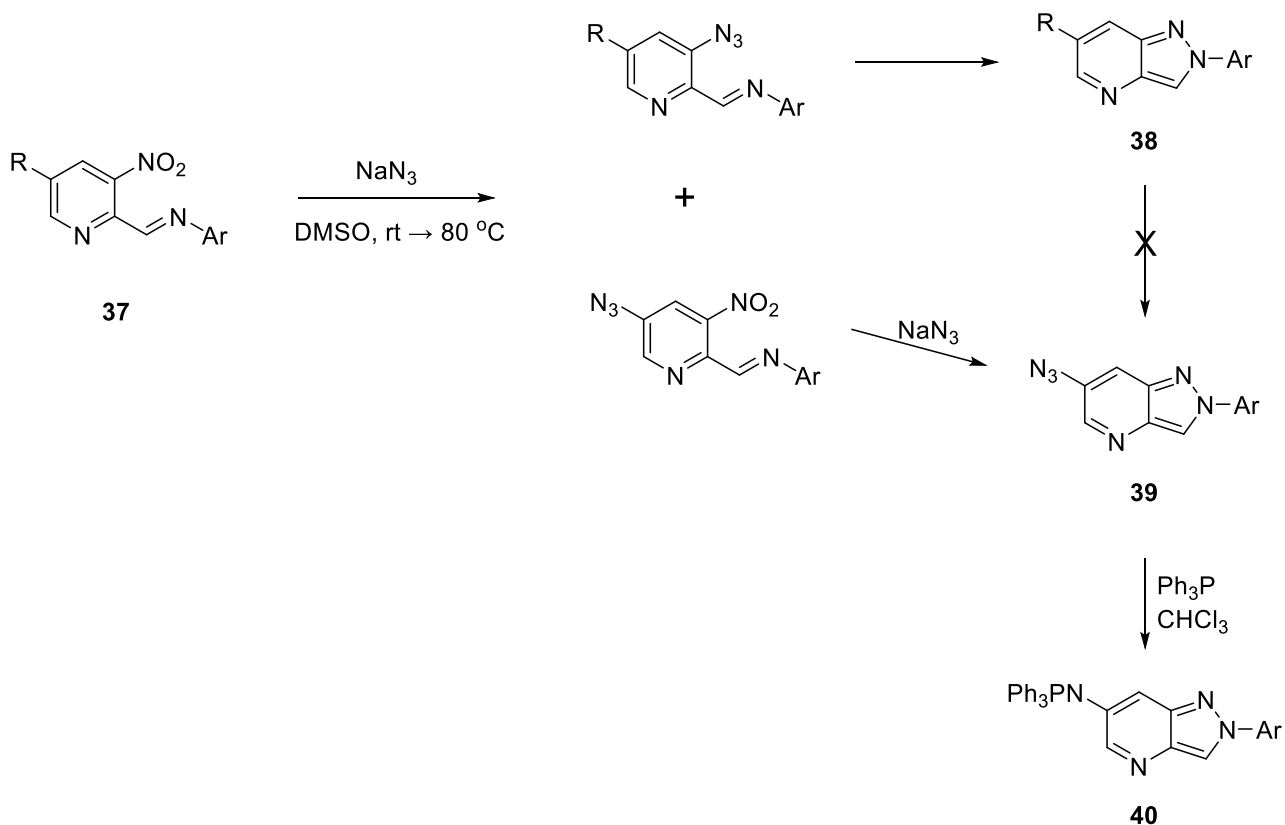


Схема 3.23. Синтез и очистка пиразоло[4,3-*b*]пиридинов **38**.

Попытки разделить смеси **38/39** с помощью перекристаллизации или колоночной хроматографии оказались безуспешными из-за крайне близких физических свойств соответствующих пар соединений. Тем не менее, выделение целевых 6-нитропиразоло[4,3-*b*]пиридинов в чистом виде может быть осуществлено с помощью разницы между реакционной способностью азидогруппы и нитрогруппы. Обработка смеси **38/39** реагентами трехвалентного фосфора, такими как трифенилфосфин, приводит к быстрому выделению азота и образованию иминофосфорана **40** по реакции Штаудингера. Соединения **40** обладают высокой растворимостью в неполярных растворителях и сильной адсорбцией на SiO_2 , что позволяет с легкостью отделить их от

целевых продуктов **38**. Выходы и структуры полученных 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов приведены на Схеме 3.24.

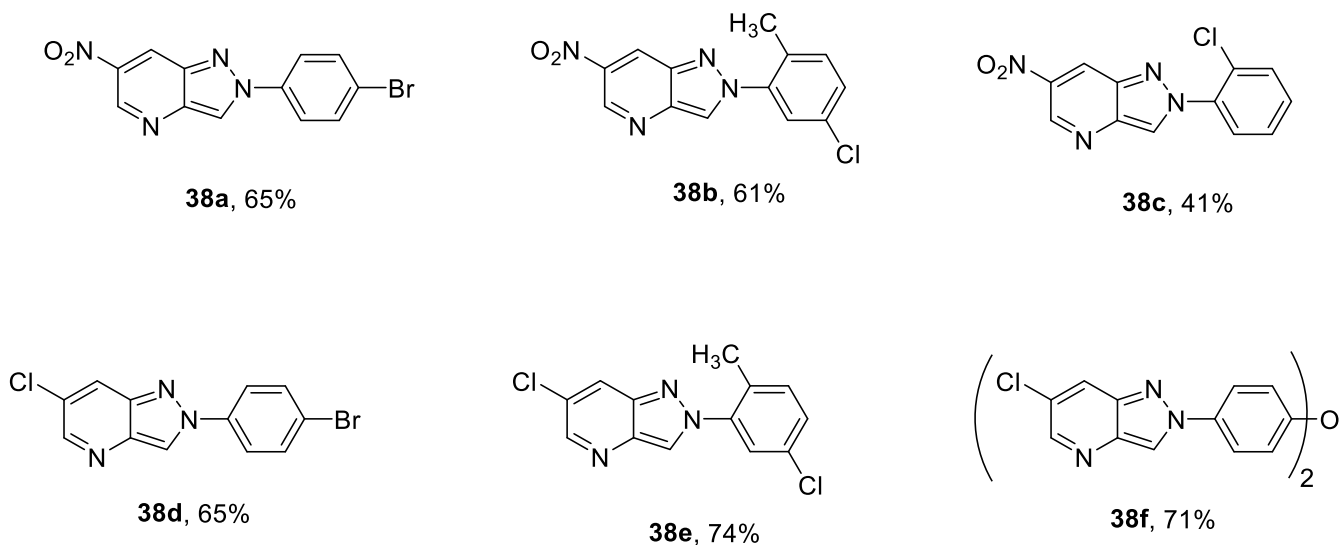


Схема 3.24. Полученные соединения **38**.

В результате нами было успешно применена реакция нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы в имидах 3-нитропиколиновых альдегидов для синтеза 6-замещенных 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов **38**. Было показано, что циклизация иминов 3-азидопиколиновых альдегидов протекает с высокими выходами при относительно низкой температуре, а сам синтез может осуществляться *one-pot*. Кроме того было обнаружено конкурентное замещение нитрогруппы в случае иминов 3,5-динитропиколинового альдегида, приводящая к смеси 6-нитро- и 6-азидо-замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов, и разработан простой способ очистки целевых соединений **38** от побочных продуктов **39**.

4. Выводы.

- 1) В результате проведенных исследований на основе реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах разработаны новые подходы к синтезу различных азолопиридинов.
- 2) Проведено систематическое изучение реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы в модельных 3-нитропиридинах на анионные O,N,S-нуклеофилы. Исследовано влияние электронных и стерических факторов заместителей в положениях 2 и 5 на протекание реакции. В случае несимметричных 2-замещенных 3,5-динитропиридинов показано преимущественное замещение нитрогруппы в положении 3 и обнаружен ряд факторов, влияющих на региоселективность замещения.
- 3) Реакция 5-R-3-нитронитропиридинов с анионами фенолов и индолов приводит к образованию новых 2-арил-1,2-дигидропиридинов и продуктов их ароматизации по механизму нуклеофильного присоединения. Обнаружено присоединение енолятов метилкетонов к 3,5-динитропиридину, приводящее к смесям 1,2- и 1,4-дигидропиридинов, и показано влияние заместителя в метилкетоне на соотношение 1,2- и 1,4-присоединения.
- 4) Изучены спектры оптического поглощения и флуоресценции ряда 2-арилвинилпиридинов и обнаружена зависимость между природой заместителей в положениях 2 и 5 на положение максимума поглощения. Обнаружен новый класс флуоресцентных молекул – 2-арилвинил-3-SR-5-нитропиридины.
- 5) Разработан универсальный one-pot протокол для синтеза 1-арил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов и обнаружен необычный механизм реакции, включающий внутримолекулярную миграцию ацетильной группы. Модифицированный протокол также был успешно применен для синтеза производных индазола.

- 6) Разработан новый метод синтеза изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов на основе внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-нитропиридинах, содержащих оксимный фрагмент. Было обнаружено, что гидразоны 2-формилизоксазоло[4,5-*b*]пиридинов легко вступают в перегруппировку Болтона-Катрицкого, позволяя получить труднодоступные 2-(2-арил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиридины с высокими выходами.
- 7) Изучены реакции нуклеофильного замещения 3-нитропиридинов с азидом натрия с последующим термолизом азидогруппы. На этой основе разработаны one-pot методики для получения 2-арил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинов и пирроло[2,3-*c*]пиридинов без выделения промежуточных продуктов замещения нитрогруппы.

5. Экспериментальная часть.

Все реакции проводились в стеклянной посуде, предварительно высушенной в сушильном шкафу при 150°C. Коммерчески доступные растворители и реагенты использовались без дополнительной очистки, если не указано отдельно. Температуры плавления были измерены на приборе Stuart SMP20. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР были записаны на приборах Bruker AC 8 200 (200 и 50 MHz), Bruker AM-300 (300.13 и 75.13 MHz), Bruker Avance DRX 500 (500 и 125 MHz) и Bruker Avance II 600 (600 и 125 MHz) в DMSO- d_6 или CDCl_3 при 299 K. Химические сдвиги для ядер ^1H и ^{13}C приведены в ppm относительно SiMe_4 . Мультиплетность указана как s (синглет), br.s (уширенный синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет). Протекание реакций контролировалось с помощью ТСХ на пластинках ALUGRAM SIL G/UV254, визуализация под УФ-лампой. Спектры HRMS были зарегистрированы на приборе Bruker MicroOTOF II с ионизацией посредством электроспрея (ESI) с времяпролетным (TOF) детектором. ИК спектры записаны в таблетках KBr на приборе Bruker ALPHA. УФ-Вид спектры поглощения были записаны в стандартных 10*10*45 мм кварцевых кюветах на приборе Agilent Cary 60. Спектры флуоресценции были записаны в стандартных 10*10*45 мм кварцевых кюветах на приборе Agilent Cary Eclipse. Рентгеноструктурный анализ был проведен в ЦКП ИНЭОС РАН и ИОХ РАН. Данные рентгеноструктурного анализа были загружены в базу CCDC под следующими номерами: 1919417-1919420 (**6f**, **6a**, **6g**, **7e**), 1938069 (**6d**), 2191010-2191013 (**11a**, **11f**, **14b**, **14f**), 2232898-2232902 (**16a**, **16e**, **19a**, **18c**, **19q**), 2333057-2333059 (**30f**, **31f**, **31g**).

Общая методика синтеза 2-гидразино-3-нитропиридинов 3.

Раствор 5 ммоль соответствующего 2-хлор-3-нитропиридина в 15 мл MeOH был добавлен по каплям к охлажденному раствору 2.42 мл (50 ммоль) гидразин гидрата в 10 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали 1-2 часа

при комнатной температуре до полной конверсии по ТСХ. Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.

2-Гидразино-3,5-динитропиридин (3a) Фиолетовый порошок. Т.пл. = 177 °С (лит. 173 °С) [96]. Выход 75%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.19 (s, 1H, пиридин), 8.88 (s, 1H, пиридин), 7.38 (bs, 3H, NHNH₂).

Метил 6-гидразино-5-нитроникотинат (3b) Красный порошок. Т.пл. = 167 °С (лит. 169-170 °С) [97]. Выход 84%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.12 (bs, 1H, NH), 8.88 (s, 1H, пиридин), 8.68 (s, 1H, пиридин), 5.26 (s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃).

5-Хлор-2-гидразино-3-нитропиридин (3c) Оранжевый порошок. Т.пл. = 136-137 °С (лит. 134-135 °С) [97]. Выход 78%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.46 (bs, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, пиридин), 8.45 (s, 1H, пиридин), 4.90 (s, 2H, NH₂).

5-Бром-2-гидразино-3-нитропиридин (3d) Красный порошок. Т.пл. = 151 °С. Выход 89%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.39 (bs, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, пиридин), 8.52 (s, 1H, пиридин), 4.90 (s, 2H, NH₂).

Общая методика окисления 2-гидразино-3-нитропиридинов.

К раствору AgNO₃ (5.1 г, 30 ммоль) в 100 мл дистиллированной воды прибавили 10 ммоль соответствующего 2-гидразинопиридина **3**. Суспензию нагрели до 80 °С при интенсивном перемешивании. После окончания выделения азота реакционную смесь нагревали еще 1-2 часа до исчезновения исходного 2-гидразинопиридина по данным ТСХ. Осадок металлического серебра отфильтровали и промыли CHCl₃. Фильтрат экстрагировали CHCl₃, объединенные органические фазы высушили над Na₂SO₄ и упарили.

3,5-Динитропиридин (4a) Светло желтый порошок. Т.пл. 108-109 °С (лит. 107 °С) [96]. Выход 70%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.73 (s, 2H, пиридин), 9.13 (s, 1H, пиридин).

Метил 5-нитроникотинат (4b) Желтый порошок. Т.пл. 88 °С (лит. 87 °С) [98]. Выход 51%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CHCl₃): δ = 9.60 (s, 1H, пиридин), 9.50 (s, 1H, пиридин), 9.05 (s, 1H, пиридин), 4.05 (s, 3H, OCH₃).

3-Хлор-5-нитропиридин (4c) Белые иголки. Т.пл. 88-89 °С (лит. 88 °С) [97]. Выход 62%. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 9.36 (s, 1H, пиридин), 8.91 (s, 1H, пиридин), 8.51 (s, 1H, пиридин); ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 154.2, 145.0, 143.4, 131.9, 131.8.

3-Бром-5-нитропиридин (4d) Бежевый порошок. Т.пл. 113-114 °С (лит. 110 °С) [97]. Выход 84%. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 9.38 (s, 1H, пиридин), 9.00 (s, 1H, пиридин), 8.65 (s, 1H, пиридин); ¹³С ЯМР (150 МГц, CDCl₃): δ = 156.8, 145.1, 143.8, 134.4, 121.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₅H₃BrN₂O₂ [M+H]⁺: 202.9451; найдено: 202.9448.

Реакции 3-нитропиридинов 4 с S-нуклеофилами.

1 ммоль соответствующего 3-нитропиридина **4** растворили в 4 мл сухого DMF, добавили 1 ммоль меркаптана и 0,138 г (1 ммоль) прокаленного K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С до завершения реакции по ТСХ (0,5-2 часа), затем вылили в 50 мл воды, подкислили концентрированной HCl до pH=3 и экстрагировали CHCl₃. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и упарили, остаток очистили кристаллизацией из EtOH или колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃.

3-(Бензилтио)-5-нитропиридин (5a) Бежевые кристаллы. Т.пл. 72-73 °С. Выход 34%. ¹Н ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ = 9.12 (s, 1H, пиридин) 8.87 (s, 1H, пиридин), 8.48 (s, 1H, пиридин), 7.42-7.25 (m, 5H, фенил), 4.47 (s, 2H, SCH₂); ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 153.5, 142.3, 136.3, 135.3, 129.9, 129.3, 128.9, 128.6, 127.4, 35.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₁₀N₂O₂S [M+H]⁺: 247.0536; найдено: 247.0532.

3-[(2-Фурилметил)тио]-5-нитропиридин (5b) Коричневые кристаллы. Т.пл. 70-71 °С. Выход 36%. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 9.17 (s, 1H, пиридин), 8.91 (s, 1H, пиридин), 8.55 (s, 1H, пиридин), 7.61 (s, 1H, фуран), 6.38 (s, 1H, фуран), 6.33 (s, 1H, фуран), 4.55 (s, 2H, SCH₂); ¹³С ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ = 154.0, 149.6, 144.2, 143.1, 141.6, 134.5, 130.5, 110.7, 108.9, 28.7. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₈N₂O₃S [M+H]⁺: 237.0328; найдено: 237.0328.

3-(Циклогексилтио)-5-нитропиридин (5c) Бежевые кристаллы. Т.пл. 72 °С. Выход 59%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.18 (s, 1H, пиридин), 8.93 (s, 1H, пиридин), 8.49 (s, 1H, пиридин), 3.55-3.63 (m, 1H, SCH), 1.97 (s, 2H, гексил), 1.72 (s, 2H, гексил), 1.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H, гексил), 1.47-1.25 (m, 5H, гексил); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.0, 144.3, 141.7, 134.1, 131.4, 44.6, 32.4, 25.1. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.0849; найдено: 239.0844.

3-(Изобутилтио)-5-нитропиридин (5d) Коричневые кристаллы. Т.пл. 60 °С. Выход 48%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.45 (s, 1H, пиридин), 3.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H, SCH $_2$), 1.92-1.83 (m, 1H, CH), 1.05 (s, 3H, CH $_3$), 1.02 (s, 3H, CH $_3$); ^{13}C ЯМР (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 154.2, 145.6, 141.9, 137.6, 130.2, 41.1, 28.8, 22.8. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.0692; найдено: 213.0692.

3-(Бензилтио)-5-хлорпиридин (5e) Розовое масло. Выход 21%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.43 (s, 1H, пиридин), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H, пиридин), 7.93 (s, 1H, пиридин), 7.37-7.22 (m, 5H, фенил), 4.36 (s, 2H, SCH $_2$); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 147.0, 145.1, 136.6, 135.0, 128.8, 128.4, 127.3, 36.0. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236.0295; найдено: 236.0303.

3-(Бензилтио)-5-бромпиридин (5f) Розовое масло. Выход 47%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.48 (s, 1H, пиридин), 8.46 (s, 1H, пиридин), 8.04 (s, 1H, пиридин), 7.41-7.22 (m, 5H, фенил), 4.36 (s, 2H, SCH $_2$); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 147.8, 138.3, 137.1, 135.9, 129.4, 129.1, 129.0, 127.8, 120.7, 36.6. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.9790; найдено: 279.9792.

Метил 5-(бензилтио)никотинат (5g) Светло-коричневый порошок. Т.пл. 69-70 °С. Выход 50%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.84 (s, 1H, пиридин), 8.71 (s, 1H, пиридин), 8.14 (s, 1H, пиридин), 7.36-7.23 (m, 5H, фенил), 4.37 (s, 2H, SCH $_2$), 3.87 (s, 3H, CH $_3$); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 165.2, 153.3,

147.5, 137.2, 136.7, 134.2, 129.4, 129.0, 127.8, 126.1, 53.0, 36.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{14}H_{13}NO_2S$ $[M+H]^+$: 260.0740; найдено: 260.0740.

3-Метокси-5-нитропиридин (5h)

К раствору 3,5-динитропиридина **4a** (0.169 г, 1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили твердый MeONa (0.162 г, 3 ммоль) и реакционную смесь кипятили до исчезновения исходного соединения (TCX), затем вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и упарили. Остаток очистили колоночной хроматографией на SiO_2 с $CHCl_3$ в качестве элюента.

Светло-коричневые кристаллы. Т.пл. 72-73 °C. Выход 30%. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.99 (s, 1H, пиридин), 8.72 (s, 1H, пиридин), 8.11 (s, 1H, пиридин), 3.97 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.6, 144.8, 144.1, 136.2, 114.7, 56.5. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_6H_6N_2O_3$ $[M+H]^+$: 155.0451; найдено: 155.0455.

1-Фенилэтан-1-он О-(5-нитропиридин-3-ил) оксим (5i)

К раствору 3,5-динитропиридина **4a** (0.169 г, 1 ммоль) и оксима ацетофенона (0.135 г, 1 ммоль) в DMSO (10 мл) прибавили 60% суспензию NaN в минеральном масле (0.04 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 24 часа при комнатной температуре (TCX), затем вылили в воду, подкислили концентрированной соляной кислотой до pH=2-3 и осадок отфильтровали.

Желтый порошок. Т.пл. 90 °C. Выход 67%. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.11 (s, 1H, пиридин), 9.00 (s, 1H, пиридин), 8.41 (s, 1H, пиридин), 7.87 (d, J = 6.5 Hz, 2H, фенил), 7.54 (m, 3H, фенил), 2.55 (s, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 161.6, 155.2, 144.7, 142.8, 138.0, 134.3, 130.7, 128.8, 126.8, 116.3, 13.7. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{13}H_{11}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 258.0873; найдено: 258.0861.

3-Азидо-5-нитропиридин (5j)

К раствору 3,5-динитропиридина **4a** (0.169 г, 1 ммоль) в DMF (5 мл) добавили NaN₃ (0.195 г, 3 ммоль) и нагревали до 85 °С с перемешиванием до исчезновения исходного соединения по ТСХ, затем вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и упарили. Остаток очистили колоночной хроматографией на SiO₂ с CHCl₃ в качестве элюента.

Светло-желтый порошок. Т.пл. 36 °С. Выход 48%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, пиридин), 8.34 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, пиридин). ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 146.7, 144.5, 140.3, 138.0, 121.8. IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹): 682, 814, 900, 1175, 1288, 1317, 1357, 1530, 1568, 2138. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₅H₃N₅O₂ [M+H]⁺: 166.0360; найдено: 166.0366.

Общая методика реакции 3-нитропиридинов с фенолами.

К раствору фенолята натрия, приготовленного из замещенного фенола (1 ммоль) и NaN (60% в минеральном масле, 0.04 г, 1 ммоль) в DMSO (10 мл), прибавили 1 ммоль соответствующего 3-нитропиридина. Реакционную смесь перемешивали 1-24 часа при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (ТСХ), затем вылили в воду, подкислили соляной кислотой до pH=2-3, осадок отфильтровали и высушили.

4-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)фенол (6a) Красные кристаллы. Т.пл. 222 °С. Выход 15%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.82 (br.s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, пиридин), 8.64 (s, 1H, пиридин), 8.32 (s, 1H, OH), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил), 6.04 (s, 1H, CH); ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 158.1, 147.8, 130.7, 130.1, 128.6, 125.3, 118.9, 115.6, 55.1; HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₁H₉N₃O₅ [M+Na]⁺: 286.0434; найдено: 286.0441.

4-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-2,6-диметилфенол (6b) Оранжевый порошок. Т.пл. 264 °С. Выход 91%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.79 (bs, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, пиридин), 8.49 (s, 1H, пиридин), 8.32 (s, 1H,

ОН), 6.97 (s, 2H, фенил), 5.97 (s, 1H, CH), 2.16 (s, 6H, CH₃); ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 154.0, 147.7, 130.6, 130.2, 127.1, 125.4, 124.7, 118.9, 55.4, 16.5; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₃N₃O₅ [M+H]⁺: 292.0928; найдено: 292.0929.

4-(3-Бром-5-нитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-2,6-диизопропилфенол (6c) Желтый порошок. Т.пл. 166 °С. Выход 75%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.53 (bs, 1H, NH), 8.31 (bs, 1H, OH), 8.26 (s, 1H, пиридин), 7.15 (s, 1H, пиридин), 6.98 (s, 2H, фенил), 5.46 (s, 1H, CH), 3.24-3.29 (m, 2H, CH), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 12H, CH₃); ¹³C ЯМР (75.47 MHz, DMSO-d₆): δ = 151.8, 143.6, 136.0, 131.8, 122.8, 121.0, 119.9, 109.5, 62.8, 26.7, 23.4, 23.3; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₇H₂₁BrN₂O₃ [M+H]⁺: 381.0808; найдено: 381.0799.

Метил 2-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-5-нитро-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (6d) Красные кристаллы. Т.пл. 235 °С. Выход 44%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.99 (bs, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, пиридин), 8.40 (bs, 1H, OH), 7.81 (s, 1H, пиридин), 6.85 (s, 2H, фенил), 5.49 (s, 1H, CH), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.13 (s, 6H, CH₃); ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 164.9, 153.5, 146.6, 132.3, 127.1, 126.8, 124.4, 120.0, 112.5, 54.9, 51.6, 16.6; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₆N₂O₅ [M+H]⁺: 305.1132; найдено: 305.1132.

2-(3,5-Динитропиридин-2-ил)-4,6-диметилфенол (6e) Красные кристаллы; Т.пл. 172 °С; Выход 20%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.38 (s, 1H, пиридин), 8.90 (s, 1H, пиридин), 7.81 (s, 1H, фенил), 7.41 (s, 1H, фенил), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 158.0, 149.7, 148.8, 143.4, 142.1, 135.5, 135.0, 123.3, 122.0, 119.9, 116.1, 21.9, 15.6; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₁N₃O₅ [M+H]⁺: 290.0771; найдено: 290.0770.

4-(3-Хлор-5-нитропиридин-2-ил)-2,6-диметилфенол (6f) Желтый порошок. Т.пл. 145-147 °С. Выход 40%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.32 (s, 1H, пиридин), 8.89 (s, 1H, пиридин), 8.75 (s, 1H, OH), 7.44 (s, 2H, фенил), 2.24 (s, 6H, CH₃); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.5, 155.5, 142.5, 142.2, 133.5, 129.9, 128.4, 127.0, 123.9, 16.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₁ClN₂O₃ [M+H]⁺: 279.0531; найдено: 279.0530.

4-(3-Бром-5-нитропиридин-2-ил)-2,6-диметилфенол (6g) Желтый порошок. Т.пл. 140-143 °С. Выход 71%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.33 (s, 1H, пиридин), 8.85 (s, 1H, пиридин), 8.83 (s, 1H, OH), 7.38 (s, 2H, фенил), 2.23 (s, 6H, CH₃); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.2, 155.2, 142.9, 142.1, 136.5, 129.9, 128.4, 123.8, 117.8, 16.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₁BrN₂O₃ [M+H]⁺: 323.0026; найдено: 323.0026.

2,6-Диметил-4-(5-нитропиридин-2-ил)фенол (6h) Коричневый порошок. Т.пл. 186-187 °С. Выход 21%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.33 (s, 1H, пиридин), 8.94 (s, 1H, OH), 8.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H, пиридин), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H, пиридин), 7.85 (s, 2H, фенил), 2.56 (s, 6H, CH₃); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 161.4, 156.5, 144.8, 142.0, 132.3, 128.1, 127.3, 124.8, 119.1, 16.8; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺: 245.0921; найдено: 245.0921.

Общая методика присоединения индолов к 3,5-динитропиридину 4a.

К раствору соответствующего индола (1 ммоль) и 3,5-динитропиридина (0.169 г, 1 ммоль) в DMF (5 мл) добавили Cs₂CO₃ (0.326 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2-3 часа при 70 °С до исчезновения исходного соединения (ТСХ), затем вылили в разбавленную соляную кислоту и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и упарили. Остаток перекристаллизовали из EtOH.

3-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-1H-индол (6i) Красный порошок. Т.пл. 236-237 °С. Выход 47%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.30 (s, 1H, NH), 10.85 (bs, 1H, NH), 8.61 (s, 1H, пиридин), 8.31 (s, 1H, пиридин), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H, индол), 7.46 (s, 1H, индол), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H, индол), 7.16-7.04 (m, 2H, индол), 6.47 (s, 1H, CH); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 147.5, 136.4, 130.1, 125.5, 125.4, 124.7, 121.7, 119.6, 119.1, 118.5, 113.8, 112.1, 48.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₀N₄O₄ [M+H]⁺: 287.0775; найдено: 287.0779.

3-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-5-метокси-1H-индол (6j) Красный порошок. Т.пл. 208 °С. Выход 53%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ =

11.19 (s, 1H, NH), 10.86 (bs, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, пиридин), 8.34 (s, 1H, пиридин), 7.41 (s, 1H, индол), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H, индол), 7.09 (s, 1H, индол), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, индол), 6.45 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃); ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 153.6, 147.4, 131.5, 129.7, 125.8, 125.0, 124.6, 119.2, 113.5, 112.7, 111.6, 100.9, 55.1, 48.5$; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₄H₁₂N₄O₅ [M+H]⁺: 317.0880; найдено: 317.0881.

Общая методика присоединения метилкетонов к 3,5-динитропиридину 4a.

К раствору 3,5-динитропиридина (0.169 г, 1 ммоль) и соответствующего метилкетона (1 ммоль) в DMF (5 мл) добавили DBU (0.300 мол, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1-2 часа при комнатной температуре до завершения реакции по ТСХ, затем вылили в разбавленную соляную кислоту. Маслянистый осадок растворили в этилацетате, водную фазу дополнительно проэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и упарили. Остаток очистили колоночной хроматографией на SiO₂ с CHCl₃/EtOAc 1:1 в качестве элюента.

1-(3,5-Динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)пропан-2-он (7a) Желто-коричневые кристаллы. Т.пл. 176-178 °С. Выход 50%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.39$ (bs, 1H, NH), 8.04 (s, 2H, пиридин), 4.77 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH), 2.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 205.6, 135.5, 130.5, 45.4, 30.9, 29.9$; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₈H₉N₃O₅ [M+K]⁺: 266.0174; найдено: 266.0178.

1-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)пропан-2-он (8a) Не выделен в чистом виде. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.39$ (bs, 1H, NH), 8.40 (s, 1H, пиридин), 8.11 (s, 1H, пиридин), 5.43 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H, CH), 3.15 (dd, $J_1 = 17.7$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H, CH₂), 2.81 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃).

1-Циклопропил-2-(3,5-динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)этан-1-он (7b) Желтые кристаллы. Т.пл. 145-146 °С. Выход 68%. ¹H ЯМР (300 MHz,

DMSO-d₆): δ = 10.38 (bs, 1H, NH), 8.03 (s, 2H, пиридин), 4.83 (t, J = 4.2 Hz, 1H, CH), 2.85 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH₂), 1.98-1.90 (m, 1H, циклопропил), 0.87-0.73 (m, 4H, циклопропил); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 207.8, 135.6, 130.3, 44.3, 31.4, 20.7, 10.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₁₁N₃O₅ [M+K]⁺: 292.0330; найдено: 292.0336.

1-Циклопропил-2-(3,5-динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)этан-1-он

(8b) Красное масло. Выход 12%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.36 (bs, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, пиридин), 8.11 (s, 1H, пиридин), 5.46 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.5 Hz, 1H, CH), 3.25 (dd, J_1 = 17.9 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H, CH₂), 2.89 (dd, J_1 = 17.7 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H, CH₂), 2.01 (m, 1H, циклопропил), 0.91-0.83 (m, 4H, циклопропил); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 207.3, 149.7, 128.8, 126.3, 120.0, 48.4, 46.5, 20.8, 10.8, 10.7.

1-(3,5-Динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)-3,3-диметилбутан-2-он (7c)

Коричневый порошок. Т.пл. 190 °С. Выход 52%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.39 (bs, 1H, пиридин), 8.03 (s, 2H, пиридин), 4.80 (t, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 2.87 (d, J = 3.9 Hz, 2H, CH₂), 0.97 (s, 12H, CH₃); ¹³C ЯМР (150 MHz, DMSO-d₆): δ = 213.6, 136.8, 131.7, 45.4, 38.7, 32.3, 26.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₁H₁₅N₃O₅ [M+K]⁺: 308.0643; найдено: 308.0643.

1-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-3,3-диметилбутан-2-он (8c)

Не выделен в чистом виде. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.39 (bs, 1H, NH), 8.38 (s, 1H, пиридин), 8.11 (s, 1H, пиридин), 5.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H, CH), 3.11 (s, 1H, CH₂), 2.83 (s, 1H, CH₂), 1.06 (s, 12H, CH₃).

2-(3,5-Динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)-1-фенилэтан-1-он (7d)

Оранжевые кристаллы. Т.пл. 187-188 °С. Выход 67%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.42 (bs, 1H, NH), 8.04 (s, 2H, пиридин), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H, фенил), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H, фенил), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H, фенил), 4.99 (t, J = 4.5 Hz, 1H, CH), 3.29 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH₂); ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 197.4, 136.6, 135.6, 133.3, 130.2, 128.8, 127.9, 40.7, 31.9; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₁N₃O₅ [M+H]⁺: 290.0771; найдено: 290.0772.

2-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-1-фенилэтан-1-он (8d)

Красное масло. Выход 17%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.45 (bs, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, пиридин), 8.16 (s, 1H, пиридин), 7.99 (d, J = 8 Hz, 2H, фенил), 7.67 (m, 1H, фенил), 7.54 (m, 2H, фенил), 5.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.80 (dd, J_1 = 17.8 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H, CH₂), 3.32 (s, 1H, CH₂).

2-(3,5-Динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (7e) Оранжевые кристаллы. Т.пл. 174 °С. Выход 52%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.38 (bs, 1H, NH), 8.02 (s, 2H, пиридин), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 4.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (d, J = 4.5 Hz, 2H, CH₂); ^{13}C ЯМР (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 195.8, 163.3, 135.6, 130.3, 130.2, 129.7, 114.0, 55.6, 40.0, 32.1; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₄H₁₃N₃O₆ [M+H]⁺: 320.0877; найдено: 320.0869.

2-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (8e) Красное масло. Выход 13%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (s, 1H, пиридин), 8.36 (s, 1H, NH), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H, фенил), 7.91 (s, 1H, пиридин), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, фенил), 5.77 (s, 1H, CH), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH₂), 3.50 (s, 1H, CH₂).

2-(3,5-Динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)-1-(*p*-толил)этан-1-он (7f)

Оранжевые кристаллы. Т.пл. 153-154 °С. Выход 62%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.40 (bs, 1H, NH), 8.02 (s, 2H, пиридин), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H, фенил), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H, фенил), 4.96 (t, J = 4.5 Hz, 1H, CH), 3.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 196.9, 143.7, 135.6, 134.2, 130.2, 129.3, 128.1, 40.4, 32.0, 21.2; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₄H₁₃N₃O₅ [M+H]⁺: 304.0928; найдено: 304.0928.

2-(3,5-Динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)-1-(*p*-толил)этан-1-он (8f)

Красное масло. Выход 17%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (s, 1H, пиридин), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H, фенил), 7.75 (s, 1H, пиридин), 7.25 (d, J = 6.5 Hz, 2H, фенил), 5.74 (s, 1H, CH), 3.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃).

1-(2-Хлорфенил)-2-(3,5-динитро-1,4-дигидропиридин-4-ил)этан-1-он (7g) Оранжевые кристаллы. Т.пл. 164-165 °С. Выход 47%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 10.43 (bs, 1H, NH), 8.03 (s, 2H, пиридин), 7.57-7.38 (m, 4H, фенил), 4.94 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH), 3.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, CH₂); ¹³C ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): δ = 201.0, 139.4, 136.9, 133.6, 131.6, 131.3, 130.8, 130.6, 128.5, 44.9, 32.7; HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₀ClN₃O₅ [M+NH₄]⁺: 341.0647; найдено: 341.0647.

1-(2-Хлорфенил)-2-(3,5-динитро-1,2-дигидропиридин-2-ил)этан-1-он (8g) Красное масло. Выход 21%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 10.52 (bs, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, пиридин), 8.12 (s, 1H, пиридин), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, фенил), 7.56 (s, 1H, фенил), 7.55 (s, 1H, фенил), 7.46 (m, 1H, фенил), 5.65 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 2.5 Hz, 1H, CH), 3.71 (dd, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 8.2 Hz, 1H, CH₂), 3.28 (dd, *J*₁ = 17.9 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H, CH₂).

Синтез 2-метил-3-нитропиридинов 9.

К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 0.80 г, 20 ммоль) в 30 мл абсолютированного THF по каплям прибавили диэтил малонат (1.52 мл, 10 ммоль). Суспензию перемешивали 15 минут до прекращения выделения газа, затем прибавили раствор 10 ммоль соответствующего 2-хлорпиридина в 20 мл THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 0,5-6 часов до завершения реакции по ТСХ, затем вылили в 200 мл воды и подкислили концентрированной HCl до pH=3. Маслообразный пирид-2-илмалоновый эфир экстрагировали CHCl₃, органическую фазу упарили, к остатку добавили 30 мл 15% HCl и выдерживали 6 часов при температуре 100 °С и интенсивном перемешивании. Реакционную массу охладили, разбавили водой и нейтрализовали твердым Na₂CO₃ до слабощелочной среды. Раствор экстрагировали CHCl₃, органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и упарили, остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃.

2-Метил-3,5-динитропиридин (9a) Коричневое масло. Выход 59%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.50$ (s, 1H, пиридин); 9.08 (s, 1H, пиридин); 2.96 (s, 3H, CH_3).

5-Бром-2-метил-3-нитропиридин (9d) Светло-желтое масло. Выход 75%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.80$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 8.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 2.84 (s, 3H, CH_3).

2-Метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (9e) Светло-желтое масло. Выход 69%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.00$ (s, 1H, пиридин); 8.54 (s, 1H, пиридин); 2.97 (s, 3H, CH_3).

Общая методика окисления 2-метил-3-нитропиридинов 9.

К раствору 10 ммоль соответствующего 2-метил-3-нитропиридина в 30 мл CH_2Cl_2 добавили свежеприготовленный комплекс $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO} \cdot \text{H}_2\text{O}_2$ (1.88 г, 20 ммоль). Суспензию охладили в ледяной бане и прибавили по каплям трифторуксусный ангидрид (5 мл, 36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении 30 минут, затем 48 часов выдерживали при комнатной температуре до окончания реакции по ТСХ и избыток пероксикислоты разрушили прибавлением водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органическую фазу отделили, водную фазу дополнительно проэкстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические фазы промыли раствором NaHCO_3 , высушили над Na_2SO_4 и упарили. Остаток перекристаллизовали из $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$.

5-Бром-2-метил-3-нитропиридин 1-оксид (10d) Светло-желтые кристаллы. Т.пл. = 104-105 °С. Выход 81%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.60$ (s, 1H, пиридин); 7.86 (s, 1H, пиридин); 2.67 (s, 3H, CH_3).

2-Метил-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин 1-оксид (10e) Светло-желтые кристаллы. Т.пл. = 82-83 °С. Выход 74%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.69$ (s, 1H, пиридин); 7.89 (s, 1H, пиридин); 2.75 (s, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.90$; 139.48; 127.31; 126.83; 122.92; 119.29; 116.08; 14.33. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.0325; найдено: 223.0331.

Общая методика конденсации 2-метилпиридинов с ароматическими альдегидами.

5 ммоль соответствующего 2-метилпиридина растворили в 30 мл толуола, добавили 5 ммоль ароматического альдегида и 50 мкл пиперидина. Реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка до окончания отделения воды и исчезновения исходного 2-метилпиридина по ТСХ. После этого раствор упарили на ротаторном испарителе, остаток растерли с небольшим (15-20 мл) количеством ледяного EtOH и отфильтровали.

(Е)-2-(4-Хлорстирил)-3,5-динитропиридин (11a) Желтые иголки. Т.пл. = 204-205 °С. Выход 85%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (s, 1H, пиридин); 9.05 (s, 1H, пиридин); 8.30 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.83 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил).

(Е)-4-(2-(3,5-Динитропиридин-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (11b) Темно-фиолетовые кристаллы. Т.пл. = 260 °С (разл.). Выход 91%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.47 (s, 1H, пиридин); 8.99 (s, 1H, пиридин); 8.17 (bs, 1H, винил); 7.65 (s, 2H, фенил); 7.60 (bs, 1H, винил); 6.79 (s, 2H, фенил); 3.03 (s, 6H, NCH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₅H₁₄N₄O₄ [M+H]⁺: 315.1088; найдено: 315.1085.

(Е)-2-(2-(1-(4-Фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)винил)-3,5-динитропиридин (11c) Коричневый порошок. Т.пл. = 255 °С. Выход 62%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 9.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 8.30 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, винил); 8.19 (s, 1H, пиразол); 8.06 (s, 1H, пиразол); 7.70 (m, 3H, винил+фенил), 7.20 (m, 2H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₆H₁₀FN₅O₄ [M+H]⁺: 356.0790; найдено: 356.0789.

(Е)-5-Бром-2-(4-хлорстирил)-3-нитропиридин 1-оксид (12a) Желтый порошок. Т.пл. = 173-174 °С. Выход 75%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (s, 1H, пиридин); 8.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, винил); 7.60 (s, 1H, пиридин); 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, винил).

(Е)-5-Бром-2-(4-(диметиламино)стирил)-3-нитропиридин 1-оксид (12b) Красно-коричневый порошок. Т.пл. = 217 °С (разл.). Выход 73%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, винил); 8.49 (s, 1H, пиридин); 7.64 (s, 1H, пиридин); 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, фенил); 7.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, винил); 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, фенил); 3.05 (s, 6H, NCH₃). ¹³С ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.84; 143.87; 142.82; 141.20; 129.93; 123.78; 122.99; 112.99; 111.93; 107.13; 40.14. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₅H₁₄BrNO₃ [M+H]⁺: 364.0291; найдено: 364.0292.

(Е)-2-(4-Хлорстирил)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин 1-оксид (12c) Желтые кристаллы. Т.пл. = 161-162 °С. Выход 81%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, винил); 8.64 (s, 1H, пиридин); 7.73 (s, 1H, пиридин); 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.17 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, винил). ¹³С ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.95; 143.57; 142.30; 140.42; 136.69; 134.10; 129.41; 129.34; 125.76; 125.27; 124.79; 122.93; 119.31; 116.03; 115.99; 112.83. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₄H₈ClF₃N₂O₃ [M+H]⁺: 345.0248; найдено: 345.0239.

(Е)-2-(4-(Диметиламино)стирил)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин 1-оксид (12d) Красно-коричневый порошок. Т.пл. = 198-199 °С. Выход 71%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, винил); 8.58 (s, 1H, пиридин); 7.68 (s, 1H, пиридин); 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.10 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, винил); 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, фенил); 3.06 (s, 6H, NCH₃).

Общая методика дезоксигенации N-оксидов 2-винилпиридинов.

К раствору 0.5 ммоль соответствующего пиридин N-оксида в 10 мл сухого CH₂Cl₂ добавили 0.125 мл PCl₃ и кипятили до полной конверсии по ТСХ (30-120 минут). Реакционную смесь промыли водным раствором NaHCO₃, органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и упарили.

(Е)-5-Бром-2-(4-хлорстирил)-3-нитропиридин (11d) Желтые кристаллы. Т.пл. = 184-185 °С. Выход 94%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 8.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 8.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H,

винил); 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил); 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил). ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.98$; 147.43; 143.71; 138.40; 135.55; 135.09; 134.24; 129.18; 129.14; 124.90; 117.64.

(Е)-4-(2-(5-Бром-3-нитропиридин-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (11e) Темно-красные кристаллы. Т.пл. = 202-203 °С. Выход 89%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.75$ (s, 1H, пиридин); 8.34 (s, 1H, пиридин); 8.05 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 7.55 (d, $J = 15.6$, 1H, винил); 7.53 (d, $J = 8.4$, 2H, фенил); 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил); 3.04 (s, 6H, NCH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.80$; 151.26; 148.78; 142.77; 140.52; 135.04; 129.77; 115.49; 112.26; 40.38; 29.71. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.0342; найдено: 348.0342.

(Е)-2-(4-Хлорстирил)-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (11f) Желтые кристаллы. Т.пл. = 138 °С. Выход 89%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.02$ (s, 1H, пиридин); 8.50 (s, 1H, пиридин); 8.16 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 8.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил); 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил). ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.99$; 149.25; 149.20; 143.00; 140.77; 136.13; 133.89; 130.75; 130.70; 129.43; 129.27; 125.14; 124.68; 124.21; 120.62. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.0299; найдено: 329.0311.

(Е)-N,N-Диметил-4-(2-(3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)винил)анилин (11g) Красно-коричневые кристаллы. Т.пл. 150-151 °С. Выход 91%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.40$ (s, 1H, пиридин); 8.36 (s, 1H, пиридин); 8.12 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 7.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 2.99 (s, 6H, NCH_3).

Соединения **13** были получены по общей методике нуклеофильного ароматического замещения, использованной для получения соединений **5a-g**.

3-(Бензилтио)-2-метил-5-нитропиридин (13a) Светло-желтое масло. Выход 70%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.06$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 7.35 (m, 5H, фенил); 4.24 (s, 2H, CH_2); 2.65 (s, 3H, CH_3).

3-(Бензилтио)-5-бром-2-метилпиридин 1-оксид (13b) Серые иголки. Т.пл. = 106-107 °С. Выход 96%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (s, 1H, пиридин); 7.32 (m, 5H, фенил); 7.24 (s, 1H, пиридин); 4.14 (s, 2H, SCH₂); 2.49 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.32; 137.82; 136.79; 134.88; 128.90; 128.06; 127.67; 116.33; 38.52; 14.49. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₂BrNOS [M+H]⁺: 309.9896; найдено: 309.9896.

5-Бром-3-((4-хлорфенил)тио)-2-метилпиридин 1-оксид (13c) Светло-коричневый порошок. Т.пл. = 131-132 °С. Выход 95%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (s, 1H, пиридин); 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 6.89 (s, 1H, пиридин); 2.56 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.67; 138.13; 137.29; 135.99; 134.78; 130.42; 128.95; 127.68; 116.63; 14.60. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₉BrClNOS [M+H]⁺: 329.9350; найдено: 329.9349.

3-(Бензилтио)-5-бром-2-метилпиридин (13d) Светло-желтые кристаллы. Т.пл. = 55 °С. Выход 65%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (s, 1H, пиридин); 7.58 (s, 1H, пиридин); 7.31 (m, 5H, фенил); 4.09 (s, 2H, SCH₂); 2.48 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.53; 146.52; 137.27; 135.64; 134.41; 128.91; 128.79; 127.78; 117.85; 37.77; 22.49. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₁₂BrNS [M+H]⁺: 293.9947; найдено: 293.9956.

3-(Бензилтио)-2-метил-5-(трифторметил)пиридин (13e) Светло-желтое масло. Выход 60%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H, пиридин); 7.64 (s, 1H, пиридин); 7.31 (s, 5H, фенил); 4.14 (s, 2H, SCH₂); 2.61 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.02; 142.38; 142.33; 135.48; 133.35; 131.71; 131.66; 128.90; 128.81; 127.84; 125.28; 124.86; 124.42; 121.66; 37.52; 23.22.

3-(Бензилтио)-2-метил-5-(трифторметил)пиридин 1-оксид (13f) Светло-желтые кристаллы. Т.пл. = 85-86 °С. Выход 52%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.33 (s, 1H, пиридин); 7.29 (m, 5H, фенил); 7.22 (s, 1H, пиридин); 4.15 (s, 2H, SCH₂); 2.57 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.75; 137.31; 134.71; 134.06; 128.94; 128.88; 128.14; 126.81; 126.34; 123.70; 120.97;

120.08; 38.40; 14.98. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{14}H_{12}F_3NOS$ $[M+H]^+$: 300.0664; найдено: 300.0662.

Общая методика замещения нитрогруппы в 2-винил-3-нитропиридинах.

0.5 ммоль соответствующего 2-винилпиридина суспендировали в 3 мл сухого DMF, добавили 0.5 ммоль соответствующего меркаптана и прокаленный K_2CO_3 (0.069 г, 0.5 ммоль). Суспензию нагрели до 50 °С и интенсивно перемешивали до завершения реакции по ТСХ (15-30 минут). Реакционную смесь вылили в 30 мл воды, подкислили концентрированной соляной кислотой до pH=3 и экстрагировали $CHCl_3$. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 и упарили на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовали из EtOH или MeCN/ H_2O . В случаях, когда образуется значительное количество изомерного продукта, разделение смеси осуществлялось с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 с $CHCl_3$ в качестве элюента.

(Е)-3-(Бензилтио)-2-(4-хлорстирил)-5-нитропиридин (14a) Ярко-желтые кристаллы. Т.пл. = 146-147 °С. Выход 56%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 8.28 (d, J = 2.1, 1H, пиридин); 7.92 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.53 (d, J = 8.7 Hz; 2H, фенил); 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил); 7.30 (m, 5H, фенил); 4.18 (s, 2H, SCH_2). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.03; 142.08; 138.05; 135.48; 135.17; 134.45; 132.37; 132.31; 129.18; 129.15; 128.97; 128.91; 128.05; 122.78; 38.73. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{20}H_{15}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 383.0616; найдено: 383.0603.

(Е)-5-(Бензилтио)-2-(4-хлорстирил)-3-нитропиридин (15a) Желтые кристаллы. Т.пл. = 183-184 °С. Выход 18%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 7.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил); 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил); 7.33 (m, 5H, фенил); 4.22 (s, 2H, SCH_2). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.13; 137.32; 134.51; 132.82; 129.11; 129.01; 128.91;

128.87; 127.98; 121.45; 38.66. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{20}H_{15}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 383.0616; найдено: 383.0621.

(E)-2-(4-Хлорстирил)-3-(изобутилтио)-5-нитропиридин (14b) Ярко-желтые кристаллы. Т.пл. = 139-140 °C. Выход 62%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H, пиридин); 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 7.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 2.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H, SCH_2); 1.99 (m, 1H, CH); 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.95; 142.44; 141.04; 137.86; 135.43; 134.54; 134.34; 129.92; 122.75; 42.27; 28.10; 22.15. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{17}H_{17}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 349.0772; найдено: 349.0783.

(E)-2-(4-Хлорстирил)-5-(изобутилтио)-3-нитропиридин (15b) Желтые кристаллы. Т.пл. = 106 °C. Выход 31%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 7.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 2.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H, SCH_2); 1.96 (m, 1H, CH); 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 151.98; 145.42; 143.90; 136.80; 135.09; 134.85; 134.60; 130.92; 129.09; 128.96; 121.51; 42.08; 28.27; 21.96. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{17}H_{17}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 349.0772; найдено: 349.0764.

(E)-2-(4-Хлорстирил)-3-((фуран-2-илметил)тио)-5-нитропиридин (14c) Желтые кристаллы. Т.пл. = 156 °C. Выход 56%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин); 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин); 7.95 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил); 7.33 (s, 1H, фуран); 6.26 (s, 1H, фуран); 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H, фуран); 4.18 (s, 2H, SCH_2). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{18}H_{13}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 373.0408; найдено: 373.0419.

(E)-3-((4-Хлорфенил)тио)-2-(4-хлорстирил)-5-нитропиридин (14d) Желтый порошок. Т.пл. = 172 °C. Выход 67%. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 9.26 (s, 1H, пиридин); 8.22 (s, 1H, пиридин); 7.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.74

(d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил); 7.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 7.52 (s, 4H, фенил); 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{19}H_{12}Cl_2N_2O_2S$ $[M+H]^+$: 403.0069; найдено: 403.0057.

(Е)-4-(2-(3-((4-Хлорфенил)тио)-5-нитропиридин-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (14e) Темно-красный порошок. Т.пл. = 175 °С. Выход 83%. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.21$ (s, 1H, пиридин); 8.20 (s, 1H, пиридин); 7.96 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 7.50 (m, 6H, фенил+фенил); 7.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, винил); 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил); 2.99 (s, 6H, NCH_3). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{21}H_{18}ClN_3O_2S$ $[M+H]^+$: 412.0881; найдено: 412.0870.

(Е)-4-(2-(3-(Изобутилтио)-5-нитропиридин-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (14f) Темно-красные кристаллы. Т.пл. = 165-166 °С. Выход 84%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.14$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, пиридин); 8.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 8.01 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 7.46 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 3.06 (s, 6H, NCH_3); 2.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, SCH_2); 1.96 (m, 1H, CH); 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 159.53$; 151.48; 141.37; 140.20; 132.48; 130.02; 129.83; 124.08; 117.40; 111.99; 42.29; 40.18; 28.11; 22.18. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ $[M+H]^+$: 358.1584; найдено: 358.1583.

(Е)-4-(2-(3-(Бензилтио)-5-нитропиридин-2-ил)винил)-N,N-диметиланилин (14g) Темно-красные кристаллы. Т.пл. = 188 °С. Выход 88%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.13$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, пиридин); 7.98 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, пиридин); 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 7.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, винил); 7.30 (m, 5H, фенил); 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил); 4.16 (s, 2H, SCH_2); 3.05 (s, 6H, NCH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 160.38$; 151.52; 142.31; 141.03; 140.50; 135.52; 132.15; 130.60; 129.91; 129.01; 128.82; 127.87; 123.98; 117.38; 111.96; 40.18; 38.52. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{22}H_{21}N_3O_2S$ $[M+H]^+$: 392.1427; найдено: 392.1417.

(Е)-3-(Бензилтио)-2-(2-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)винил)-5-нитропиридин (14h) Ярко-оранжевые кристаллы. Т.пл. = 145-146 °С. Выход 89%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.15$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, пиридин); 8.26 (d, J

= 2.1 Hz, 1H, пиридин); 8.05 (s, 1H, пиразол); 7.98 (s, 1H, пиразол); 7.92 (d, J = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.67 (m, 2H, фенил); 7.40 (d, J = 15.3 Hz, 1H, винил); 7.30 (m, 5H, фенил); 7.18 (m, 2H, фенил); 4.18 (s, 2H, SCH₂). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.08; 159.81; 159.32; 142.09; 141.81; 140.27; 136.00; 135.27; 132.15; 131.48; 129.26; 129.00; 128.90; 128.03; 126.44; 121.88; 121.43; 121.09; 120.98; 116.56; 116.26; 38.63. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₂₃H₁₇FN₄O₂S [M+H]⁺: 433.1129; найдено: 433.1123.

(Е)-3-((4-Хлорфенил)тио)-2-(2-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)винил)-5-нитропиридин (14i) Оранжевые кристаллы. Т.пл. = 219 °С. Выход 93%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.24 (s, 1H, пиридин); 8.99 (s, 1H, пиридин); 8.22 (s, 1H, пиразол); 8.18 (s, 1H, пиразол); 7.90 (s, 3H, фенил); 7.55 (s, 5H, фенил); 7.40 (s, 2H, винил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₂₂H₁₄ClFN₄O₂S [M+H]⁺: 453.0583; найдено: 453.0573.

(Е)-3-(Бензилтио)-5-бром-2-(4-хлорстирил)пиридин (14j) Бежевый порошок. Т.пл. = 142-143 °С. Выход 60%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (s, 1H, пиридин); 7.73 (s, 1H, пиридин); 7.69 (s, 1H, винил); 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H, винил); 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H, фенил); 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, фенил); 7.28 (m, 5H, фенил); 4.08 (s, 2H, SCH₂).

(Е)-3-(Бензилтио)-5-бром-2-(4-(диметиламино)стирил)пиридин 1-оксид (14k) Темно-красный порошок. Т.пл. = 177 °С. Выход 67%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H, винил); 8.23 (s, 1H, пиридин); 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил); 7.28 (m, 7H, фенил+винил); 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил); 4.14 (s, 2H, SCH₂); 3.03 (s, 6H, NCH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 151.21; 144.91; 140.46; 138.98; 135.93; 135.03; 129.16; 129.07; 128.84; 128.38; 127.94; 127.80; 124.82; 114.13; 112.06; 40.25; 39.02. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₂₂H₂₁BrN₂OS [M+H]⁺: 441.0631; найдено: 441.0635.

Общая методика синтеза ацетоуксусных эфиров 16.

Этил ацетоацетат (2.55 мл, 20 ммоль) прибавили по каплям к перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле, 1.60 г, 40 ммоль) в

50 мл THF. Раствор перемешивали 15 минут, затем прибавили 20 ммоль соответствующего 2-хлор-3-нитропиридина. Реакционную смесь перемешивали 4-6 часов при 40 °С (контроль по ТСХ), затем вылили в 250 мл воды и подкислили концентрированной соляной кислотой до pH=3. Маслянистый продукт экстрагировали CHCl₃, органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Остаток очистили колоночной хроматографией (SiO₂/CHCl₃). Соединения **16** имеют сильную склонность к переохлаждению и могут оставаться в форме вязкого масла несколько недель до наступления кристаллизации. В растворе **16** существуют в виде смеси двух таутомеров с преобладанием енола. Сигналы ЯМР приведены для основного енольного таутомера, тогда как названия соединения соответствуют кетоэфирам для ясности.

Этил 2-(3,5-динитропиридин-2-ил)-3-оксобутаноат (16a), желтые кристаллы. Т.пл. 84–85 °С. Выход 84%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.57 (s, 1H, OH), 9.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 9.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 4.25–4.05 (m, 2H, OCH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₁H₁₁N₃O₇ [M+Na]⁺: 320.0489; найдено: 320.0480.

Метил 6-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-ил)-5-нитроникотинат (16b), желтые иголки. Т.пл. 75–78 °С. Выход 61%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.39 (s, 1H, OH), 9.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 4.22–4.00 (m, 2H, OCH₂), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₃H₁₄N₂O₇ [M+H]⁺: 311.0874; найдено: 311.0871.

Этил 2-(3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-оксобутаноат (16e), желтые призмы. Т.пл. 59–62 °С. Выход 77%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 13.38 (s, 1H, OH), 9.03 (s, 1H, пиридин), 8.49 (s, 1H, пиридин), 4.25–3.95 (m, 2H, OCH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₂H₁₁F₃N₂O₅ [M+H]⁺: 321.0693; найдено: 321.0687.

Общая методика синтеза ацетоуксусных эфиров 21.

К раствору соответствующего хлорнитроарена (20 ммоль) и этил ацетоацетата (3.19 мл, 25 ммоль) в 35 мл DMF прибавили безводный K_2CO_3 (5.52 г, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 2-6 часов при 60 °C (контроль по ТСХ), затем охладили до комнатной температуры, вылили в 150 мл воды и подкислили концентрированной соляной кислотой до pH=3. Продукт экстрагировали $CHCl_3$, органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили на ротаторном испарителе. Остаток очистили колоночной хроматографией ($SiO_2/CHCl_3$). Соединения **21** обладают теми же особенностями, что и пиридиновые производные **16**.

Этил 2-(2,4-динитрофенил)-3-оксобутаноат (21a), коричневый порошок. Т.пл. 106–108 °C. Выход 66%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.17 (s, 1H, OH), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H, фенил), 8.45 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.1 Hz, 1H, фенил), 4.30–4.00 (m, 2H, OCH_2), 1.94 (s, 3H, CH_3), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3).

Этил 2-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-3-оксобутаноат (21b), желтые кристаллы. Т.пл. 60–62 °C. Выход 69%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.11 (s, 1H, OH), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H, фенил), 7.87 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H, фенил), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H, фенил), 4.30–4.00 (m, 2H, OCH_2), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3).

Метил 4-(1-этокси-1,3-диоксобутан-2-ил)-3-нитробензоат (21c), желтые кристаллы. Т.пл. 90–92 °C. Выход 64%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.05 (s, 1H, OH), 8.60 (s, 1H, фенил), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H, фенил), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H, фенил), 4.25–3.90 (m, 2H, OCH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 1.87 (s, 3H, CH_3), 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{14}H_{15}NO_7$ $[M+H]^+$: 310.0921; найдено: 310.0926.

Этил 2-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-3-оксобутаноат (21d), коричневый порошок. Т.пл. 92–93 °C. Выход 62%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.54 (s, 1H, OH), 9.21 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 1.8 Hz, хинолин), 9.10 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H, хинолин), 8.88 (s, 1H, хинолин), 7.82 (dd, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1H, хинолин), 4.25–3.95 (m, 2H, OCH_2), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H,

CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₃N₃O₇ [M+H]⁺: 348.0826; найдено: 348.0833.

Общая методика синтеза тозилатов арилдiazония.

К раствору TsOH·H₂O (2.28 г, 12 ммоль) в 50 мл этил ацетата прибавили соответствующий замещенный анилин (8 ммоль). Суспензию тозилата анилина перемешивали 10 минут, затем прибавили свежеприготовленный изопропил нитрит (2.46 мл, 24 ммоль) одной порцией. Осадок соли анилина растворяется и вскоре образуется новый осадок соли diaзония. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, затем осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, высушили на воздухе и использовали без характеристики. Выходы 67-93%. Полученные тозилаты diaзония могут храниться в холодильнике несколько месяцев без изменения, при комнатной температуре разложение начинается через несколько дней.

Синтез интермедиатов 17 и 19.

К раствору соединения **16** (1 ммоль) в 5 мл MeCN прибавили соответствующий тозилат арилдiazония (1.1 ммоль) и пиридин (0.08 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем вылили в 50 мл воды, подкислили соляной кислотой до pH 3 и экстрагировали CHCl₃. Экстракт высушили над безводным Na₂SO₄, упарили на роторном испарителе и остаток очистили колоночной хроматографией (SiO₂/CHCl₃).

Этил 2-((2-цианопенил)дiazенил)-2-(3,5-динитропиридин-2-ил)-3-оксобутаноат (17a), оранжевое масло. Выход 98%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 9.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 7.55–7.74 (m, 4H, фенил), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₈H₁₄N₆O₇ [M+Na]⁺: 449.0816; найдено: 449.0812.

К раствору соответствующего азо-соединения **17** (полученного из 1 ммоль **16**) в 10 мл MeCN прибавили 0.5 мл пирролидина. Темно-красный раствор перемешивали 3 минуты при комнатной температуре, затем вылили в 50 мл 1N соляной кислоты и экстрагировали CHCl₃. Экстракт высушили над безводным Na₂SO₄, упарили на ротормном испарителе и остаток очистили колоночной хроматографией (SiO₂/10% EtOAc в CHCl₃).

Этил 2-(2-ацетил-2-(2-цианофенил)гидразинилиден)-2-(3,5-динитропиридин-2-ил)ацетат (19a), светло-желтый порошок. Т.пл. 151-152 °C. Выход 89%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.46 (s, 1H, пиридин), 8.86 (s, 1H, пиридин), 7.43–7.07 (m, 4H, фенил), 4.34 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 2.76 (s, 3H, CH₃), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₈H₁₄N₆O₇ [M+Na]⁺: 449.0816; найдено: 449.0811.

Метил 6-(1-(2-ацетил-2-(4-фторфенил)гидразинилиден)-2-этокси-2-оксоэтил)-5-нитроникотинат (19q), светло-желтый порошок. Т.пл. 120-121 °C. Выход 85%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.21 (s, 1H, пиридин), 8.69 (s, 1H, пиридин), 6.86–6.81 (m, 2H, фенил), 6.70–6.64 (m, 2H, фенил), 4.35–4.25 (m, 2H, OCH₂), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (s, 3H, CH₃), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₉H₁₇FN₄O₇ [M+Na]⁺: 455.0973; найдено: 455.0971.

Общая методика синтеза пиразоло[4,3-*b*]пиридинов **18 и индазолов **22**.**

К раствору нитроарил-замещенного ацетоуксусного эфира **16** или **21** (1 ммоль) в 5 мл MeCN прибавили соответствующий тозилат арилдиазония (1.1 ммоль) и 0.08 мл (1 ммоль) пиридина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5-60 минут (контроль по ТСХ), затем прибавили пирролидин (0.33 мл, 4 ммоль), нагрели до 40 °C и перемешивали еще 15-90 минут до завершения реакции по ТСХ. Реакционную смесь охладдили до к.т., вылили в 50 мл 1N соляной кислоты и экстрагировали CHCl₃. В некоторых случаях продукт может быть отфильтрован непосредственно из охлажденного раствора MeCN. Изолированные продукты очищали флэш хроматографией (SiO₂/10% EtOAc в CHCl₃) и/или перекристаллизацией из EtOH. Для

соединений **21b** и **21c** вместо пиридина был использован DBU (0.45 мл, 3 ммоль), а количество пирролидина уменьшено до 1 ммоль.

Этил 1-(2-цианофенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18a), белый порошок. Т.пл. 222–224 °С. Выход 85%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.05–7.90 (m, 2H, фенил), 7.85–7.75 (m, 2H, фенил), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.1, 143.7, 143.2, 142.3, 139.2, 139.1, 134.7, 134.6, 132.6, 130.7, 127.8, 115.2, 115.0, 110.3, 62.4, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₆H₁₁N₅O₄ [M+H]⁺: 338.0884; найдено: 338.0881.

Этил 1-(4-метил-2-нитрофенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18b), белый порошок. Т.пл. 252–253 °С. Выход 88%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.06 (s, 1H, фенил), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, фенил), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, фенил), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 1.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.2, 143.5, 143.3, 142.9, 142.4, 135.1, 133.7, 129.5, 128.1, 126.8, 114.7, 62.2, 21.4, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₆H₁₃N₅O₆ [M+H]⁺: 372.0939; найдено: 372.0943.

Этил 1-(2-(метоксикарбонил)фенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18c), бесцветные кристаллы. Т.пл. 136–137 °С. Выход 65%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.60 (s, 1H, пиридин), 8.42 (s, 1H, пиридин), 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, фенил), 7.80–7.68 (m, 2H, фенил), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, фенил), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 1.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.5, 160.6, 143.0, 142.7, 142.1, 137.4, 136.5, 133.7, 133.6, 132.1, 130.9, 128.7, 128.4, 115.1, 62.0, 52.7, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₇H₁₄N₄O₆ [M+H]⁺: 371.0986; найдено: 371.0984.

Этил 1-(4-фторфенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18d), белые кристаллы. Т.пл. 214–215 °С. Выход 76%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 7.72–7.67 (m, 2H, фенил), 7.32 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, фенил), 4.58 (q, *J* =

7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.8 (d, $^1J_{CF}$ = 249 Hz), 160.4, 143.3, 143.2, 142.1, 137.6, 133.9, 131.7, 125.7 (d, $^3J_{CF}$ = 8.8 Hz), 117.3 (d, $^2J_{CF}$ = 23.2 Hz), 115.3, 62.1, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₁FN₄O₄ [M+Na]⁺: 353.0657; найдено: 353.0667.

Этил 1-(3-хлор-4-метилфенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18e), бежевые кристаллы. Т.пл. 203–205 °С. Выход 69%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): 9.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 7.73 (s, 1H, фенил), 7.52–7.45 (m, 2H, фенил), 4.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.47 (s, 3H, CH₃), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.4, 143.3, 143.2, 142.2, 137.9, 137.7, 136.4, 135.9, 132.1, 131.5, 124.3, 121.4, 115.4, 62.1, 19.4, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₃ClN₄O₄ [M+H]⁺: 361.0698; найдено: 361.0695.

Этил 1-(2-хлорфенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18f), белый порошок. Т.пл. 234–235 °С. Выход 72%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (s, 1H, пиридин), 8.46 (s, 1H, пиридин), 7.67–7.49 (m, 4H, фенил), 4.59 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.4, 143.2, 142.7, 142.1, 138.1, 134.8, 133.1, 132.0, 131.2, 131.0, 129.7, 128.4, 115.7, 62.2, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₁ClN₄O₄ [M+H]⁺: 347.0542; найдено: 347.0548.

Этил 1-(2-метил-4-нитрофенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18g), белые кристаллы. Т.пл. 191–193 °С. Выход 73%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.38 (s, 1H, фенил), 8.32 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.8 Hz, 1H, фенил), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H, фенил), 4.63 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.2, 148.6, 143.6, 142.8, 142.4, 140.8, 138.5, 137.7, 132.9, 128.2, 127.2, 122.6, 114.8, 62.3, 18.3, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₃N₅O₆ [M+H]⁺: 372.0939; найдено: 372.0931.

Этил 1-(2-метоксифенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18h), белые иголки. Т.пл. 203–205 °С. Выход 78%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H,

пиридин), 7.60–7.50 (m, 2H, фенил), 7.20–7.15 (m, 2H, фенил), 4.60 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.7, 153.5, 142.8, 141.9, 137.5, 133.2, 131.6, 128.5, 126.2, 121.5, 116.5, 112.5, 61.9, 56.0, 14.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₄N₄O₅ [M+H]⁺: 343.1037; найдено: 343.1031.

Этил 6-нитро-1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-карбоксилат (18i), бежевые иголки. Т.пл. 193–194 °С. Выход 82%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.65$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, пиридин), 8.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, пиридин), 7.99–7.92 (m, 4H, фенил), 4.63 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.3, 143.6, 143.5, 142.3, 140.6, 138.5, 131.5, 131.2$ (q, $^2J_{CF} = 30$ Hz), 127.5 (q, $^3J_{CF} = 3.6$ Hz), 123.5, 123.4 (q, $^1J_{CF} = 271$ Hz), 115.3, 62.3, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₁F₃N₄O₄ [M+H]⁺: 381.0805; найдено: 381.0798.

Этил 1-(4-бромфенил)-6-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-карбоксилат (18j), белые кристаллы. Т.пл. 208–209 °С. Выход 83%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.64$ (s, 1H, пиридин), 8.64 (s, 1H, пиридин), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил), 4.62 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4, 143.4, 142.2, 138.0, 136.8, 133.4, 131.4, 124.9, 123.3, 115.3, 62.2, 14.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₁BrN₄O₄ [M+Na]⁺: 412.9856; найдено: 412.9843.

Этил 1-(3-хлор-4-метилфенил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-карбоксилат (18k), бежевые иголки. Т.пл. 153–154 °С. Выход 78%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.02$ (s, 1H, пиридин), 8.23 (s, 1H, пиридин), 7.68 (s, 1H, фенил), 7.48–7.40 (m, 4H, фенил), 4.56 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.8, 145.0$ (q, $^3J_{CF} = 3.2$ Hz), 142.3, 137.6, 137.5, 136.7, 135.8, 132.0, 131.7, 124.7 (q, $^2J_{CF} = 33$ Hz), 124.3, 123.4 (q, $^1J_{CF} = 272$ Hz), 121.5, 116.9 (q, $^3J_{CF} = 4.1$ Hz), 62.0, 19.9, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₇H₁₃ClF₃N₃O₂ [M+H]⁺: 384.0721; найдено: 384.0721.

Этил 1-(4-метил-2-нитрофенил)-6-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18l), белые иголки. Т.пл. 220–222 °С. Выход 84%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.10 (s, 1H, пиридин), 8.05 (s, 1H, пиридин), 7.94 (s, 1H, фенил), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, фенил), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, фенил), 4.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.61 (s, 3H, CH₃), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.5, 145.3, 145.1 (q, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 142.8, 142.1, 138.4, 134.9, 133.6, 129.3, 128.3, 126.6, 124.9 (q, ²*J*_{CF} = 33.4 Hz), 123.3 (q, ¹*J*_{CF} = 270 Hz), 116.1 (q, ³*J*_{CF} = 4.1 Hz), 62.0, 21.3, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₇H₁₃F₃N₄O₄ [M+H]⁺: 395.0962; найдено: 395.0959.

Этил 1-(2-цианофенил)-6-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18m), бежевые иголки. Т.пл. 199–200 °С. Выход 75%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, пиридин), 8.11 (s, 1H, пиридин), 7.96–7.85 (m, 2H, фенил), 7.76–7.69 (m, 2H, фенил), 4.61 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.4, 145.3 (q, ³*J*_{CF} = 3.2 Hz), 142.4, 139.5, 138.9, 134.6, 134.5, 132.7, 130.3, 127.7, 125.0 (q, ²*J*_{CF} = 33 Hz), 123.3 (q, ¹*J*_{CF} = 272 Hz), 116.8 (q, ³*J*_{CF} = 4.2 Hz), 115.1, 110.2, 62.1, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₇H₁₁F₃N₄O₂ [M+H]⁺: 361.0907; найдено: 361.0896.

Этил 1-(2-(метоксикарбонил)фенил)-6-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18n), белые кристаллы. Т.пл. 157–158 °С. Выход 65%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, пиридин), 8.15 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H, фенил), 7.91 (s, 1H, пиридин), 7.81–7.67 (m, 2H, фенил), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, фенил), 4.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.9, 160.9, 144.7 (q, ³*J*_{CF} = 3.3 Hz), 142.0, 137.2, 136.7, 133.6, 133.4, 132.0, 130.4, 128.4, 124.5 (q, ²*J*_{CF} = 33 Hz), 123.5 (q, ¹*J*_{CF} = 271 Hz), 116.5 (q, ³*J*_{CF} = 4.2 Hz), 61.8, 52.6, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₈H₁₄F₃N₃O₄ [M+H]⁺: 394.1009; найдено: 394.1006.

Этил 1-(2-метоксифенил)-6-(трифторметил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18o), серый порошок. Т.пл. 142–144 °С. Выход

63%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 9.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H, пиридин), 7.90 (s, 1H, пиридин), 7.58–7.51 (m, 2H, фенил), 7.19–7.14 (m, 2H, фенил), 4.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ = 161.0, 153.6, 144.4, 141.9, 137.2, 133.2, 131.3, 128.5, 126.4, 124.0 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.8 Hz), 123.6 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 271 Hz), 121.4, 117.9 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 4.1 Hz), 112.3, 61.7, 55.8, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.1060; найдено: 366.1069.

Этил 1-(4-фторфенил)-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-карбоксилат (18p), бежевый порошок. Т.пл. 138–140 °С. Выход 71%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.25 (s, 1H, пиридин), 7.75–7.69 (m, 2H, фенил), 7.39–7.30 (m, 2H, фенил), 4.64 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ = 162.6 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 249 Hz), 160.8, 145.0, 142.4, 137.5, 134.1, 134.0, 131.8, 125.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.8 Hz), 124.7 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 33 Hz), 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 272 Hz), 117.1 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.3 Hz), 116.6 (q, $^3J_{\text{CF}}$ = 4.1 Hz), 61.9, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354.0860; найдено: 354.0861.

3-Этил 6-метил 1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилат (18q), бежевые иголки. Т.пл. 218–220 °С. Выход 77%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 9.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H, пиридин), 8.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H, пиридин), 7.75–7.70 (m, 2H, фенил), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 2H, фенил), 4.62 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 165.3, 162.5 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 248 Hz), 161.0, 149.1, 142.9, 137.3, 134.3, 132.6, 125.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.7 Hz), 124.0, 120.8, 117.0 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.1 Hz), 61.8, 52.9, 14.5. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1041; найдено: 344.1048.

3-Этил 6-метил 1-(2-(метоксикарбонил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилат (18r), белый порошок. Т.пл. 174–176 °С. Выход 73%. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.28 (s, 1H, пиридин), 8.34 (s, 1H, пиридин), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H, фенил), 7.92 (s, 2H, фенил), 7.83 (m, 1H, фенил), 4.46 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH_2), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3),

1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 165.6, 165.3, 160.8, 148.4, 141.9, 136.6, 134.1, 131.7, 130.9, 128.6, 128.5, 124.0, 120.9, 61.4, 53.2, 52.9, 14.7$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₉H₁₇N₃O₆ [M+H]⁺: 384.1190; найдено: 384.1207.

3-Этил 6-метил 1-(4-бромфенил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3,6-дикарбоксилат (18s), белые кристаллы. Т.пл. 195–196 °С. Выход 84%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.39$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, пиридин), 8.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, пиридин), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил), 7.64 (d, $J = 9$ Hz, 2H, фенил), 4.60 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.2, 160.9, 149.2, 143.0, 137.6, 137.3, 133.1, 132.3, 124.9, 124.1, 122.6, 120.8, 61.9, 52.9, 14.5$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₇H₁₄BrN₃O₄ [M+H]⁺: 404.0240; найдено: 404.0242.

Этил 1-(4-фторфенил)-6-нитро-1H-индазол-3-карбоксилат (22a), серые иголки. Т.пл. 200–201 °С. Выход 69%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.51$ (s, 1H, индазол), 8.42 (d, $J = 9$ Hz, 1H, индазол), 8.20 (d, $J = 9$ Hz, 1H, индазол), 7.71–7.67 (m, 2H, фенил), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил), 4.55 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.5$ (d, ¹ $J_{CF} = 249$ Hz), 161.7, 147.5, 139.3, 137.5, 134.3, 127.3, 126.1 (d, ³ $J_{CF} = 8.8$ Hz), 123.7, 118.4, 117.0 (d, ² $J_{CF} = 23.1$ Hz), 107.4, 61.8, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₂FN₃O₄ [M+Na]⁺: 352.0704; найдено: 352.0689.

Диэтил 1,1'-(тиобис(4,1-фенилен))бис(6-нитро-1H-индазол-3-карбоксилат) (22b), желтый порошок. Т.пл. 222–224 °С. Выход 61%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.60$ (s, 2H, индазол), 8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, индазол), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, индазол), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, фенил), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, фенил), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, OCH₂), 1.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.6, 147.5, 139.1, 137.8, 137.5, 136.5, 132.6, 127.5, 124.8, 123.8, 118.5, 107.5, 61.8, 14.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₃₂H₂₄N₆O₈S [M+Na]⁺: 675.1250; найдено: 675.1269.

Этил 1-(2-цианофенил)-6-нитро-1H-индазол-3-карбоксилат (22c), белый порошок. Т.пл. 228–230 °С. Выход 83%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta =$

8.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H, индазол), 8.37 (s, 1H, индазол), 8.30 (d, $J = 9$ Hz, 1H, индазол), 8.00–7.85 (m, 2H, фенил), 7.80–7.70 (m, 2H, фенил), 4.60 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 1.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.4, 147.7, 140.1, 139.7, 134.7, 134.3, 130.3, 127.7, 124.1, 118.8, 115.2, 110.8, 107.1, 62.0, 14.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₇H₁₂N₄O₄ [M+H]⁺: 337.0931; найдено: 337.0937.

Этил 1-(4-бромфенил)-6-нитро-1H-индазол-3-карбоксилат (22d), бежевый порошок. Т.пл. 158–159 °C. Выход 75%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.61$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, индазол), 8.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, индазол), 8.27 (dd, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, индазол), 7.88 (m, 4H, фенил), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₂BrN₃O₄ [M+Na]⁺: 411.9903; найдено: 411.9912.

Этил 1-(2-хлорфенил)-6-(трифторметил)-1H-индазол-3-карбоксилат (22e), белые кристаллы. Т.пл. 116–117 °C. Выход 62%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.46$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, индазол), 7.67–7.48 (m, 6H, индазол, фенил), 4.59 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH₂), 1.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 162.0, 140.7, 137.6, 135.6, 131.8, 131.3, 130.8, 129.8$ (q, $^2J_{CF} = 32.4$ Hz), 129.8, 128.0, 125.2, 124.0 (q, $^1J_{CF} = 271$ Hz), 123.5, 120.0 (q, $^3J_{CF} = 3$ Hz), 108.7 (q, $^3J_{CF} = 4.5$ Hz), 61.5, 14.4. HRMS(ESI, m/z): вычислено для C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₂ [M+H]⁺: 369.0612; найдено: 369.0607.

Этил 1-(3-хлор-4-метилфенил)-6-(трифторметил)-1H-индазол-3-карбоксилат (22f), серый порошок. Т.пл. 127–128 °C. Выход 74%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.43$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, индазол), 7.96 (s, 1H, индазол), 7.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, фенил), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, индазол), 7.53 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, фенил), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, фенил), 4.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.9, 139.2, 137.3, 137.2, 136.8, 135.4, 131.7, 130.0$ (q, $^2J_{CF} = 32.3$ Hz), 126.0, 124.7, 124.0 (q, $^1J_{CF} = 271$ Hz), 123.7, 121.8, 120.2 (q, $^3J_{CF} = 2.8$ Hz), 108.4 (q, $^3J_{CF} = 4.4$ Hz), 61.5, 19.8, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₈H₁₄ClF₃N₂O₂ [M+H]⁺: 383.0769; найдено: 383.0767.

Этил 1-(4-бромфенил)-6-(трифторметил)-1*H*-индазол-3-карбоксилат (22g), белые иголки. Т.пл. 129–130 °С. Выход 79%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, индазол), 7.96 (s, 1H, индазол), 7.77–7.74 (m, 2H, фенил), 7.67–7.62 (m, 3H, индазол, фенил), 4.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 161.9, 139.2, 137.6, 133.0, 130.1 (q, ²*J*_{CF} = 32.4 Hz), 126.2, 125.4, 124.0 (q, ¹*J*_{CF} = 271 Hz), 123.8, 122.4, 120.3 (q, ³*J*_{CF} = 2.9 Hz), 108.4 (q, ³*J*_{CF} = 4.5 Hz), 61.6, 14.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₇H₁₂BrF₃N₂O₂ [M+H]⁺: 413.0107; найдено: 413.0103.

3-Этил 6-метил 1-(2-хлорфенил)-1*H*-индазол-3,6-дикарбоксилат (22h), белый порошок. Т.пл. 196–197 °С. Выход 77%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, индазол), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, индазол), 7.97 (s, 1H, индазол), 7.65–7.46 (m, 4H, фенил), 4.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 166.7, 162.1, 141.4, 137.6, 135.9, 132.0, 131.2, 130.8, 129.9, 129.5, 127.9, 126.0, 124.0, 122.4, 113.2, 61.5, 52.5, 14.5. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₈H₁₅ClN₂O₄ [M+H]⁺: 359.0793; найдено: 359.0801.

3-Этил 6-метил 1-(4-бромфенил)-1*H*-индазол-3,6-дикарбоксилат (22i), серые кристаллы. Т.пл. 158–159 °С. Выход 81%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8.38 (s, 1H, индазол), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, индазол), 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, индазол), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, фенил), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, фенил), 4.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 1.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 166.6, 162.1, 139.7, 137.8, 137.5, 132.9, 129.7, 127.0, 125.4, 124.3, 122.6, 122.1, 112.9, 61.5, 52.6, 14.5. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₈H₁₅BrN₂O₄ [M+H]⁺: 403.0288; найдено: 403.0286.

3-Этил 6-метил 1-(4-метил-2-нитрофенил)-1*H*-индазол-3,6-дикарбоксилат (22j), белый порошок. Т.пл. 163–165 °С. Выход 60%. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, индазол), 8.07–8.02 (m, 3H, индазол, фенил), 7.67–7.59 (m, 2H, индазол, фенил), 4.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 166.6, 161.9, 145.4, 141.8, 141.5, 138.2, 134.6, 129.9,

129.4, 129.2, 126.4, 124.3, 122.7, 112.1, 61.6, 52.5, 21.3, 14.4. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{19}H_{17}N_3O_6$ $[M+H]^+$: 384.1190; найдено: 384.1185.

Этил 7-(4-бромфенил)-5-нитро-7H-пиразоло[3,4-*h*]хинолин-9-карбоксилат (22k), бежевые кристаллы. Т.пл. 206–208 °С. Выход 64%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.15 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H, хинолин), 8.92 (dd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H, хинолин), 8.54 (s, 1H, хинолин), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.70–7.65 (m, 3H, хинолин, фенил), 4.67 (q, J = 6.9 Hz, 2H, OCH_2), 1.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.8, 151.9, 146.5, 142.9, 141.1, 137.0, 136.5, 133.2, 132.5, 125.7, 123.1, 122.5, 121.7, 117.6, 110.4, 62.3, 14.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{19}H_{13}BrN_4O_4$ $[M+H]^+$: 441.0193; найдено: 441.0189.

Общая методика синтеза соединений 23.

К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 0.32 г, 8 ммоль) в безводном THF (15 мл) по каплям прибавили этил ацетоацетат (0.52 г, 4 ммоль). Через 15 минут небольшими порциями прибавили соответствующий 2-хлор-3-нитропиридин (4 ммоль). Реакционную смесь кипятили 1-6 часов (контроль по ТСХ), затем вылили в 75 мл 1М соляной кислоты и экстрагировали $CHCl_3$. Экстракт упарили при пониженном давлении и остаток растворили в 15 мл этанола, после чего прибавили свежеприготовленный изопропил нитрит (1.2 мл, 12 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (0.76 г, 4 ммоль). Раствор перемешивали сутки при комнатной температуре, затем разбавили этил ацетатом, промыли рассолом и упарили при пониженном давлении. Продукт очистили флеш-хроматографией (SiO_2 \ 10% EtOAc в $CHCl_3$).

Этил (3,5-динитропиридин-2-ил)(гидроксимино)ацетат (23a) Желтое масло. Выход 76%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 9.47 (br.s., 1H, OH), 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH_2), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.0, 149.9, 148.4, 145.8, 144.3, 143.8, 128.2, 63.2, 13.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_9H_8N_4O_7$ $[M+H]^+$: 285.0466; найдено: 285.0471.

Этил (гидроксимино)(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)ацетат (23с)

Бесцветное масло. Выход 71%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.70 (br.s, 1H, OH), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H, пиридин), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H, пиридин), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.3, 152.9, 146.6, 144.4, 142.8, 133.2, 132.2, 62.7, 14.0. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.0225; найдено: 274.0233.

Этил (гидроксимино)[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]ацетат (23е) Белые кристаллы. Т.пл 110-113 °С. Выход 60%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.77 (s, 1H, OH), 9.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H, пиридин), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H, пиридин), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.1, 150.4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz), 148.2, 146.2, 144.2, 130.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz), 128.2 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 35.5 Hz), 121.9 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 273.7 Hz), 63.0, 13.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 330.0308; найдено: 330.0310.

Общая методика синтеза енаминов 25.

К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 3.20 г, 80 ммоль) в безводном THF (160 мл) по каплям прибавили этил ацетоацетат (5.20 г, 40 ммоль). Через 15 минут небольшими порциями прибавили 2-хлор-3-нитропиридин (40 ммоль). Реакционную смесь кипятили 1-6 часов (контроль по ТСХ), затем охладили до комнатной температуры и прибавили 200 мл 15% соляной кислоты. Большинство THF упарили при пониженном давлении, водный остаток кипятили 1-2 часа, затем охладили и экстрагировали CHCl_3 . Объединенные экстракты упарили при пониженном давлении, полученный 2-метил-3-нитропиридин без очистки растворили в 20 мл DMF и прибавили DMF-DMA (10 мл, 75 ммоль). Красный раствор перемешивали 1 час при 80 °С, затем охладили и вылили в воду. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из изопропанола.

(Е)-2-(3,5-Динитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтиленамин (25а)

Красные кристаллы. Т.пл. 195-196 °С. Выход 89%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ

= 9.10 (s, 1H, пиридин), 8.97 (s, 1H, пиридин), 8.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, винил), 6.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, винил), 3.33 (s, 3H, CH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 156.2, 155.1, 146.8, 134.8, 130.3, 92.2, 45.9, 37.6$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₁₀N₄O₄ [M+H]⁺: 239.0775; найдено: 239.0780.

(E)-N,N-Диметил-2-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)этиленамин (25c)

Красные кристаллы. Т.пл. 124-125 °С. Выход 56%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.36$ (s, 1H, пиридин), 8.22 (s, 1H, пиридин), 8.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, винил), 6.18 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, винил), 3.08 (br.s, 6H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 151.6, 151.1, 137.4, 133.1, 121.8, 90.7, 25.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₁₀ClN₃O₂ [M+H]⁺: 228.0534; найдено: 228.0537.

(E)-N,N-Диметил-2-[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этиленамин (25e) Красные кристаллы. Т.пл. 89-90 °С. Выход 65%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.49$ (s, 1H, пиридин), 8.34 (s, 1H, пиридин), 8.18 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, винил), 6.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, винил), 3.03 (br.s, 6H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.8, 153.1, 149.1$ (q, $^3J_{CF} = 3.5$ Hz), 136.1, 131.7 (q, $^3J_{CF} = 3.8$ Hz), 123.3 (q, $^1J_{CF} = 269.5$ Hz), 117.5 (q, $^2J_{CF} = 33.8$ Hz), 91.4, 45.3, 37.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₁₀F₃N₃O₂ [M+H]⁺: 262.0798; найдено: 262.0804.

Общая методика нитрозирования енаминов 25.

Раствор NaNO₂ (3.80 г, 55 ммоль) в 15 мл воды прибавили по каплям к раствору соответствующего енамина **25** (25 ммоль) в 40 мл концентрированной соляной кислоты при интенсивном перемешивании. Температура раствора поддерживалась не выше 25 °С при помощи холодной водяной бани. Реакционную смесь перемешивали дополнительно 15 минут, разбавили водой и экстрагировали CHCl₃. Объединенные экстракты промыли водой, высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили на роторном испарителе. Продукт очистили флеш-хроматографией (SiO₂/10% EtOAc в CHCl₃).

(3,5-Динитропиридин-2-ил)(гидроксимино)ацетальдегид (26a) Желтое масло. Выход 55%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.96 (s, 1H, OH), 9.85 (s, 1H, CHO), 9.79 (d, 1H, J = 2.0 Hz, 1H, пиридин), 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H, пиридин). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, DMSO- d_6): δ = 189.2, 153.1, 148.7, 147.3, 145.1, 144.1, 128.8.

Гидроксимино(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)ацетальдегид (26c) Белый порошок. Т.пл. 179-180 °C с разложением. Выход 66%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.74 (s, 1H, OH), 9.80 (s, 1H, CHO), 9.16 (s, 1H, пиридин), 8.85 (s, 1H, пиридин). ^{13}C ЯМР (75.47 MHz, DMSO- d_6): δ = 189.4, 153.4, 153.0, 145.4, 141.1, 132.7, 132.2. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.9963; найдено: 229.9967.

(Гидроксимино)[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]ацетальдегид (26e) Желтые кристаллы. Т.пл. 105-108 °C. Выход 70%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.72 (s, 1H, OH), 9.66 (s, 1H, CHO), 9.16 (s, 1H, пиридин), 8.72 (s, 1H, пиридин). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 187.6, 154.0, 150.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.5 Hz), 146.8, 144.8, 130.4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.4 Hz), 128.5 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 35.3 Hz), 121.7 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 273.8 Hz). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.0227; найдено: 264.0224.

Общая методика синтеза диоксоланов 28.

Соответствующий альдегид **26** (2 ммоль) растворили в бензоле (30 мл), прибавили этиленгликоль (0.5 мл) и каталитическое количество $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь кипятили 2 часа с насадкой Дина-Старка (контроль по ТСХ), промыли водой, высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении.

(3,5-Динитропиридин-2-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)метанон оксим (28a) Белые кристаллы. Т.пл. 152-153 °C. Выход 85%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.15 (s, 1H, OH), 9.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H, пиридин), 9.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H, пиридин), 5.82 (s, 1H, диоксолан), 3.92-3.72 (m, 4H, диоксолан). ^{13}C ЯМР (125.76

MHz, DMSO-d₆): δ = 149.4, 149.2, 147.9, 145.3, 143.6, 128.3, 101.3, 64.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₈N₄O₇ [M+H]⁺: 285.0466; найдено: 285.0465.

(5-Хлор-3-нитропиридин-2-ил)(1,3-диоксолан-2-ил)метанон оксим (28с) Белые кристаллы. Т.пл. 181-182 °С. Выход 91%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.92 (s, 1H, OH), 9.08 (s, 1H, пиридин), 8.74 (s, 1H, пиридин), 5.77 (s, 1H, диоксолан), 3.88-3.72 (m, 4H, диоксолан). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, DMSO-d₆): δ = 152.2, 149.3, 145.8, 143.0, 132.3, 131.4, 101.3, 64.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₈ClN₃O₅ [M+H]⁺: 274.0225; найдено: 274.0235.

1,3-Диоксолан-2-ил[3-нитро-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанон оксим (28е) Белый порошок. Т.пл. 82-83 °С. Выход 86%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.20 (s, 1H, OH), 8.88 (s, 1H, пиридин), 8.65 (s, 1H, пиридин), 6.08 (s, 1H, диоксолан), 4.01 (s, 4H, диоксолан). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): δ = 150.6, 149.8 (q, ³J_{CF} = 3.6 Hz), 148.7, 145.4, 129.7 (q, ³J_{CF} = 3.5 Hz), 127.4 (q, ²J_{CF} = 34.7 Hz), 122.0 (q, ¹J_{CF} = 271.7 Hz), 101.0, 65.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₈F₃N₃O₅ [M+H]⁺: 308.0489; найдено: 308.0488.

Общая методика циклизации оксимов 23, 26 и 28.

К раствору соответствующего оксима **23**, **26** или **28** в сухом MeCN (3 мл) прибавили безводный измельченный K₂CO₃ (0.138 г, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1-12 часов при комнатной температуре (контроль по ТСХ), затем вылили в 15 мл воды и подкислили соляной кислотой до pH=3. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.

Этил 6-нитроизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксилат (24а) Белые кристаллы. Т.пл. 83-84 °С. Выход 91%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.63 (s, 1H, пиридин), 8.77 (s, 1H, пиридин), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): δ = 157.8, 155.7, 151.1, 145.0, 143.8, 142.5, 114.2, 63.4, 14.2. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₇N₃O₅ [M+Na]⁺: 260.0278; найдено: 260.0283.

Этил 6-хлоризоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксилат (24с) Серый порошок. Т.пл. 89-90 °С. Выход 95%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (d, *J* =

1.4 Hz, 1H, пиридин), 8.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, пиридин), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.5, 157.1, 150.7, 149.4, 136.7, 133.5, 117.9, 63.0, 14.2$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₇ClN₂O₃ [M+Na]⁺: 227.0218; найдено: 227.0215.

Этил 6-(трифторметил)изоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбоксилат (24e)

Белые кристаллы. Т.пл. 87-89 °C. Выход 93%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.08$ (s, 1H, пиридин), 8.24 (s, 1H, пиридин), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.2, 155.8, 150.9, 146.5$ (d, $^3J_{CF} = 3.4$ Hz), 141.1, 127.1 (q, $^2J_{CF} = 33.7$ Hz), 122.8 (q, $^1J_{CF} = 273.7$ Hz), 115.9 (q, $^3J_{CF} = 4.0$ Hz), 63.2, 14.1. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₇F₃N₂O₃ [M+Na]⁺: 283.0301; найдено: 283.0302.

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-нитроизоксазоло[4,5-*b*]пиридин (29a) Белые кристаллы. Т.пл. 70-72 °C. Выход 88%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9.60$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, пиридин), 9.31 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, пиридин), 6.55 (s, 1H, диоксолан), 4.36-4.11 (m, 4H, диоксолан). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 157.5, 155.2, 144.4, 144.0, 141.6, 115.4, 96.3, 65.8$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₇N₃O₅ [M+Na]⁺: 260.0278; найдено: 260.0270.

6-Хлор-3-(1,3-диоксолан-2-ил)изоксазоло[4,5-*b*]пиридин (29c) Белый порошок. Т.пл. 75-76 °C. Выход 84%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.70$ (s, 1H, пиридин), 7.95 (s, 1H, пиридин), 6.50 (s, 1H, диоксолан), 4.48-4.38 (m, 2H, диоксолан), 4.26-4.15 (m, 2H, диоксолан). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.1, 156.4, 147.8, 137.0, 133.0, 117.4, 97.2, 66.1$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₉H₇ClN₂O₃ [M+H]⁺: 227.0218; найдено: 227.0223.

3-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-(трифторметил)изоксазоло[4,5-*b*]пиридин (29e) Бесцветное масло. Выход 92%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.02$ (s, 1H, пиридин), 8.21 (s, 1H, пиридин), 6.56 (s, 1H, диоксолан), 4.49-4.41 (m, 2H, диоксолан), 4.28-4.17 (m, 2H, диоксолан). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.5, 155.1, 145.1$ (q, $^3J_{CF} = 3.6$ Hz), 141.6, 126.8 (q, $^2J_{CF} = 33.2$ Hz), 123.1 (q, $^1J_{CF} = 271.7$ Hz), 115.4 (q, $^3J_{CF} = 4.1$ Hz), 97.2, 66.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₀H₇F₃N₂O₅ [M+H]⁺: 261.0482; найдено: 261.0484.

5-Хлор-3-гидроксипиридин-2-карбонитрил (27с) Серый порошок. Т.пл. 193-195 °С с разложением. Выход 65%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.31 (br.s, 1H, OH), 8.26 (s, 1H, пиридин), 7.53 (s, 1H, пиридин). ^{13}C ЯМР (75.47 MHz, DMSO- d_6): δ = 158.5, 141.1, 135.8, 124.5, 119.6, 115.9. MS (EI): m/z 154 $[\text{M}]^+$. IR (KBr): ν = 607, 748, 885, 949, 1097, 1155, 1220, 1298, 1428, 1565, 1724, 2234 (CN), 2472, 2541, 2751, 2856, 2929, 2958, 3073, 3434 cm^{-1} .

3-Гидрокси-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (27е) Серый порошок. Т.пл. 115-116 °С. Выход 62%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.50 (br.s, 1H, OH), 8.55 (s, 1H, пиридин), 7.69 (s, 1H, пиридин). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, DMSO- d_6): δ = 157.5, 137.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz), 129.0 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.8 Hz), 124.3, 122.5 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 273.7 Hz), 121.4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz), 115.0. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 189.0270; найдено: 189.0270. IR (KBr): ν = 768, 902, 951, 1084, 1141, 1169, 1243, 1267, 1328, 1355, 1456, 1607, 1694, 2246 (CN), 2563, 2612, 2786, 2890, 3017, 3088, 3115 cm^{-1} .

Общая методика синтеза гидразонов 30.

Раствор соединения **26** (2 ммоль) и соответствующего гидрохлорида арилгидразина или 2,4-динитрофенилгидразина (2 ммоль) в 10 мл MeOH кипятили 1-2 часа (контроль по ТСХ), охладили до комнатной температуры и прибавили измельченный K_2CO_3 (0.552 г, 4 ммоль или 0.276 г, 2 ммоль в случае 2,4-динитрофенилгидразина). Суспензию перемешивали ночь при комнатной температуре, затем вылили в 50 мл воды и подкислили соляной кислотой до pH=3. Осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

6-Нитроизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид фенилгидразон (30а) Не выделен в чистом виде. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.32 (s, 1H, NH) 9.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.21 (s, 1H, CH=N), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, фенил), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H, фенил), 6.93 (t, J = 7.1 Hz, 1H, фенил).

6-Нитроизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид **2,4-динитрофенилгидразон (30b)** Коричневый порошок. Т.пл. 251 °С с разложением. Выход 87%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.22 (br.s, 1H, NH), 9.66 (s, 1H, пиридин), 9.36 (s, 1H, пиридин), 9.16 (s, 1H, фенил), 8.90 (s, 1H, CH=N), 8.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, фенил), 8.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₃H₇N₇O₇ [M+Na]⁺: 396.0299; найдено: 396.0293.

6-Хлоризоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид фенилгидразон (30c) Желтые кристаллы. Т.пл. 214-215 °С. Выход 79%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.90 (s, 1H, пиридин), 8.60 (s, 1H, пиридин), 8.16 (s, 1H, CH=N), 7.35-7.00 (m, 4H, фенил), 6.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, фенил). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.3, 154.9, 148.0, 144.5, 137.9, 132.5, 129.7, 123.2, 121.0, 118.6, 113.3. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₃H₉ClN₄O [M+H]⁺: 273.0538; найдено: 273.0544.

6-Хлоризоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид **4-метилфенилгидразон (30d)** Оранжевые кристаллы. Т.пл. 213-214 °С. Выход 76%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.15 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, пиридин), 8.59 (s, 1H, пиридин), 8.12 (s, 1H, CH=N), 7.12 (s, 4H, фенил), 2.26 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125.76 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.8, 154.5, 147.6, 141.7, 137.5, 132.0, 129.7, 129.3, 121.9, 118.2, 112.8, 20.4. HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₄H₁₁ClN₄O [M+H]⁺: 287.0694; найдено: 287.0699.

6-Хлоризоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид **2,4-динитрофенилгидразон (30e)** Желтый порошок. Т.пл. 245-247 °С. Выход 74%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.16 (br.s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, CH=N), 8.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, фенил), 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.53 (dd, *J*₁ = 9.5 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H, фенил), 8.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₃H₇ClN₆O₅ [M+H]⁺: 363.0239; найдено: 363.0239.

6-Трифторметилизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид **фенилгидразон (30f)** Желтые кристаллы. Т.пл. 205-206 °С. Выход 85%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.28 (s, 1H, NH), 9.25 (s, 1H, пиридин), 8.88 (s, 1H,

пиридин), 8.21 (s, 1H, CH=N), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, фенил), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, фенил), 6.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, фенил). ^{13}C ЯМР (75.47 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 155.2, 155.1, 145.5$ (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 144.4, 142.5, 129.7, 125.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz), 123.9 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271.1$ Hz), 122.9, 121.1, 117.0 (q, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 113.3. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.0801; найдено: 307.0802.

6-Трифторметилизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид 2-хлорфенилгидразон (30g) Желтый порошок. Т.пл. 195-197 °C. Выход 82%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.41$ (br.s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, пиридин), 8.56 (s, 1H, пиридин), 7.83-7.79 (m, 2H, фенил, CH=N), 7.69-7.60 (m, 3H, фенил). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151.6, 145.5, 140.1, 137.5, 136.9, 136.5$ (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz), 131.5, 130.9, 128.6, 128.4, 128.3, 125.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$ Hz), 123.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.9$ Hz), 120.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.0411; найдено: 341.0410.

6-Трифторметилизоксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-карбальдегид 2,4-динитрофенилгидразон (30h) Желтый порошок. Т.пл. 242-243 °C. Выход 71%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.15$ (br.s, 1H, NH), 9.24 (s, 1H, пиридин), 9.10 (s, 1H, CH=N), 8.99 (s, 1H, фенил), 8.82 (s, 1H, пиридин), 8.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, фенил), 8.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.0357; найдено: 395.0350.

Общая методика перегруппировки изоксазоло[4,5-*b*]пиридинов 30 в триазолы 31.

К раствору гидразона **30** (1 ммоль) в безводном DMF (3 мл) прибавили безводный порошок K_2CO_3 (0.138 г, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1-3 часа при 60 °C (контроль по ТСХ). Раствор вылили в 15 мл холодной воды, подкислили соляной кислотой до pH=3, осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе.

5-Нитро-2-(2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол (31a) Бежевый порошок. Т.пл. 253-255 °C. Выход 92%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.76$ (s, 1H, OH), 9.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, фенил), 8.71 (s, 1H, пиридин), 8.15-

8.10 (m, 3H, фенил, триазол), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, фенил), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, фенил). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.8, 145.1, 143.7, 141.6, 139.1, 137.6, 135.2, 129.9, 128.4, 118.8, 117.9$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.0778; найдено: 274.0786.

5-Хлор-2-(2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол (31c) Бежевый порошок. Т.пл. 153-154 °C. Выход 90%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.16$ (s, 1H, OH), 8.55 (s, 1H, пиридин), 8.27 (s, 1H, пиридин), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, фенил), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, фенил), 7.52-7.44 (m, 2H, фенил, триазол). ^{13}C ЯМР (150.90 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 152.3, 145.8, 139.1, 138.8, 136.5, 134.9, 130.6, 129.8, 128.0, 123.1, 118.6$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0538; найдено: 273.0550.

5-Хлор-2-(2-(4-метилфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол (31d) Бежевый порошок. Т.пл. 171-172 °C. Выход 95%. ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.10$ (br.s, 1H, OH), 8.52 (s, 1H, пиридин), 8.26 (s, 1H, пиридин), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, фенил), 7.49 (s, 1H, триазол), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, фенил), 2.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (150.90 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 152.2, 145.6, 138.8, 137.5, 137.1, 136.2, 135.0, 130.5, 130.2, 123.1, 118.5, 20.6$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.0694; найдено: 287.0700.

5-Трифторметил-2-(2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол (31f) Бежевый порошок. Т.пл. 140-141 °C. Выход 95%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.76$ (s, 1H, OH), 8.57 (s, 1H, пиридин), 8.54 (s, 1H, пиридин), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, фенил), 7.66 (s, 1H, триазол), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, фенил), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, фенил). ^{13}C ЯМР (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.3, 147.8, 138.8, 137.7$ (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 136.9, 134.9, 129.6, 128.4, 127.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.1$ Hz), 123.1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 273.0$ Hz), 121.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 118.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.0801; найдено: 307.0797.

5-Трифторметил-2-(2-(2-хлорфенил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ол (31g) Бежевый порошок. Т.пл. 152-154 °C. Выход 91%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.74$ (s, 1H, OH), 8.62 (s, 1H, пиридин), 8.54 (s, 1H, пиридин), 7.78-7.75 (m, 1H, фенил), 7.68-7.64 (m, 2H, фенил, триазол), 7.52-7.49 (m, 2H, фенил).

^{13}C ЯМР (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 151.7, 147.5, 137.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz), 136.9, 136.6, 135.1, 131.4, 130.7, 128.8, 127.7, 127.5 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 33.1 Hz), 127.1, 123.0 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 272.8 Hz), 121.9. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.0411; найдено: 341.0415.

Методика синтеза 4-метил-3,5-динитропиридина 32.

К суспензии 4-гидрокси-3,5-динитропиридина (3.70 г, 20 ммоль) в 50 мл бензола прибавили SOCl_2 (5.95 г, 3.53 мл, 50 ммоль) и 0.2 мл DMF. Реакционную смесь кипятили с хлоркальциевой трубкой 2 часа до полного растворения исходного соединения, затем упарили на роторном испарителе, остаток растворили в 25 мл безводного THF и прибавили к раствору натриевой соли ацетоуксусного эфира, приготовленного из 2.60 г этил ацетоацетата (20 ммоль) и 1.60 г NaN (60% суспензия, 40 ммоль) в 50 мл безводного THF. Красный раствор перемешивали 1 час при 50 °C (контроль по ТСХ), затем разбавили 40 мл 15% соляной кислоты и большинство THF упарили при пониженном давлении. Водный остаток кипятили 1 час, затем экстрагировали CHCl_3 и упарили. Продукт очистили флеш-хроматографией ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$).

Светло-коричневое масло. Выход 70%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.23 (s, 2H, пиридин), 2.74 (s, 3H, CH_3).

Общая методика синтеза 4-арилвинил-3,5-динитропиридинов 34.

К раствору 4-метил-3,5-динитропиридина 32 (0.549 г, 3 ммоль) и соответствующего альдегида (6 ммоль) в 20 мл толуола прибавили 100 мкл пиперидина и кипятили с насадкой Дина-Старка 2-6 часов (контроль по ТСХ). Реакционную смесь упарили на роторном испарителе при пониженном давлении, остаток очистили перекристаллизацией из этанола или флеш-хроматографией ($\text{SiO}_2/\text{CHCl}_3$).

(Е)-4-(4-Метоксистирил)-3,5-динитропиридин (33a) Оранжевые кристаллы. Т.пл. 165-167 °C. Выход 85%. ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.17 (s, 2H, пиридин), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H, винил),

6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил), 6.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил), 3.87 (s, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.5, 147.6, 145.4, 140.2, 135.7, 129.3, 127.6, 114.5, 112.4, 55.5$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₄H₁₁N₃O₅ [M+H]⁺: 302.0771; найдено: 302.0764.

(E)-4-(2-(3,5-Динитропиридин-4-ил)винил)-N,N-диметиланилин (33b)

Выделен в виде смеси с Z-изомером. Фиолетовые кристаллы. Т.пл. 149-153 °С. Выход 61%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.11$ (s, 2H, пиридин), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, фенил), 7.19 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил), 6.92 (br.s, 2H, фенил), 6.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил), 3.09 (s, 6H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₅H₁₄N₄O₄ [M+H]⁺: 315.1088; найдено: 315.1090.

(E)-3,5-Динитро-4-(4-нитростирил)пиридин (33c) Бежевые кристаллы.

Т.пл. 166-167 °С. Выход 55%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.34$ (s, 2H, пиридин), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, фенил), 7.51 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, винил), 6.83 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, винил). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 148.3, 148.2, 145.2, 140.7, 135.8, 135.2, 128.1, 124.3, 120.4$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₈N₄O₆ [M+H]⁺: 317.0517; найдено: 317.0509.

(E)-3,5-Динитро-4-(2-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)винил)пиридин (33d)

Ярко-желтый порошок. Т.пл. 173-174 °С. Выход 86%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9.41$ (s, 2H, пиридин), 8.90 (s, 1H, пиразол), 8.18 (s, 1H, пиразол), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, фенил), 7.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, фенил), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, фенил), 7.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил), 6.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 148.6, 145.4, 140.4, 139.6, 135.1, 130.1, 129.5, 128.1, 127.2, 121.3, 119.0, 115.0$. HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₆H₁₁N₅O₄ [M+H]⁺: 338.0884; найдено: 338.0891.

(E)-3,5-Динитро-4-(2-(пиридин-3-ил)винил)пиридин (33e) Бежевые

кристаллы. Т.пл. 131-133 °С. Выход 74%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.29$ (s, 2H, пиридин), 8.70 (s, 1H, пиридин), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, пиридин), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, пиридин), 7.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил), 7.37 (m, 1H, пиридин), 6.80 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, винил). ¹³C ЯМР (75.47 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.8, 149.2,$

148.0, 145.3, 135.3, 133.7, 130.6, 123.8, 118.0. HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{12}H_8N_4O_4$ $[M+H]^+$: 273.0618; найдено: 273.0610.

Общая методика синтеза 2-арилпирроло[2,3-с]пиридинов 35.

К раствору 1 ммоль соответствующего 4-арилвинил-3,5-динитропиридина **33** в 10 мл DMF прибавили NaN_3 (0.065 г, 1 ммоль) и перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь медленно нагрели и выдерживали 1 час при кипячении, затем охладили до комнатной температуры и вылили в 50 мл воды. Осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали из ацетона.

(Е)-3-Азидо-4-(4-метоксистирил)-5-нитропиридин (34a) Оранжевые кристаллы. Т.пл. 126-130 °С с разложением. Выход 85%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1H, пиридин), 8.66 (s, 1H, пиридин), 7.51-7.41 (m, 3H, фенил, винил), 7.01-6.94 (m, 3H, фенил, винил), 3.87 (s, 3H, CH_3).

2-(4-Метоксифенил)-4-нитро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (35a) Коричневый порошок. Т.пл. 297-298 °С. Выход 85%. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 12.85 (s, 1H, NH), 9.05 (s, 1H, пиридин), 8.98 (s, 1H, пиридин), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил), 7.45 (s, 1H, пиррол), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил), 3.87 (s, 3H, CH_3). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{14}H_{11}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 270.0873; найдено: 270.0873.

N,N -Диметил-4-(4-нитро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)анилин (35b) Коричневый порошок. Т.пл. >300 °С. Выход 63%. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 12.63 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, пиридин), 8.86 (s, 1H, пиридин), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.31 (s, 1H, пиррол), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 3.02 (s, 3H, CH_3). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{15}H_{14}N_4O_2$ $[M+H]^+$: 283.1190; найдено: 283.1190.

4-Нитро-2-(4-нитрофенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (35c) Бежевый порошок. Т.пл. >300 °С. Выход 64%. 1H ЯМР (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 13.27 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, пиридин), 9.10 (s, 1H, пиридин), 8.40 (m, 4H, фенил), 7.76

(s, 1H, пиррол). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{13}H_8N_4O_4$ $[M+H]^+$: 285.0618; найдено: 285.0611.

4-Нитро-2-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин

(35d) Коричневый порошок. Т.пл. >300 °С. Выход 76%. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.01 (s, 1H, NH), 9.54 (s, 1H, пиридин), 9.19 (s, 1H, пиразол), 9.13 (s, 1H, пиразол), 8.63 (s, 1H, пиридин), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H, фенил), 7.67 (s, 1H, пиррол), 7.60 (m, 2H, фенил), 7.43 (m, 1H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{16}H_{11}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 306.0986; найдено: 306.0991.

4-Нитро-2-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин (35e)

Коричневый порошок. Т.пл. >300 °С. Выход 50%. 1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.45 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, пиридин), 9.23 (s, 2H, пиридин), 8.70 (s, 1H, пиридин), 8.52 (s, 1H, пиридин), 7.67 (s, 1H, пиррол), 7.62 (s, 1H, пиридин). HRMS (ESI, m/z): вычислено для $C_{12}H_8N_4O_2$ $[M+H]^+$: 241.0720; найдено: 241.0718.

Общая методика синтеза 3-нитропиколиновых альдегидов 36.

К раствору 10 ммоль соответствующего 2-метил-3-нитропиридина в 15 мл 1,4-диоксана прибавили SeO_2 (1.33 г, 12 ммоль) и кипятили 3-6 часов (контроль по ТСХ). Реакционную смесь охладили, осадок черного селена отфильтровали и промыли 1,4-диоксаном, фильтрат упарили на ротационном испарителе. Продукт очистили флеш-хроматографией (SiO_2 /10% EtOAc в $CHCl_3$).

3,5-Динитропиколинальдегид (36a) Коричневое масло. Выход 85%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.27 (s, 1H, CHO), 9.68 (s, 1H, пиридин), 8.97 (s, 1H, пиридин).

5-Хлор-3-нитропиколинальдегид (36c) Желтое масло. Выход 73%. 1H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.24 (s, 1H, CHO), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин).

Общая методика синтеза иминов 37.

Соответствующий 3-нитропиридинальдегид **36** (2 ммоль) растворили в 5 мл уксусной кислоты, подогретой до 40 °С, и прибавили замещенный анилин (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час, затем охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, промыли холодным изопропанолом и высушили на воздухе.

N-(4-Бромфенил)-1-(3,5-динитропиридин-2-ил)метанимин (37a)

Желтые кристаллы. Т.пл. 165-167 °С. Выход 76%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H, пиридин), 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H, пиридин), 8.95 (s, 1H, CH=N), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₇BrN₄O₄ [M+H]⁺: 350.9723; найдено: 350.9724.

N-(5-Хлор-2-метилфенил)-1-(3,5-динитропиридин-2-ил)метанимин

(37b) Желтый порошок. Т.пл. 195-196 °С. Выход 94%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 9.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.86 (s, 1H, CH=N), 7.42 (s, 1H, фенил), 7.34 (s, 2H, фенил), 2.24 (s, 3H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₉ClN₄O₄ [M+H]⁺: 321.0385; найдено: 321.0397

N-(2-Хлорфенил)-1-(3,5-динитропиридин-2-ил)метанимин (37c)

Желтый порошок. Т.пл. 173-175 °С. Выход 70%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.72 (s, 1H, пиридин), 8.95 (s, 1H, пиридин), 8.85 (s, 1H, CH=N), 7.53-7.12 (m, 4H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₇ClN₄O₄ [M+H]⁺: 307.0229; найдено: 307.0231.

N-(4-Бромфенил)-1-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)метанимин (37d)

Желтый порошок. Т.пл. 184-185 °С. Выход 75%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.79 (s, 2H, пиридин, CH=N), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₇BrClN₃O₂ [M+H]⁺: 341.9462; найдено: 341.9464.

1-(5-Хлор-3-нитропиридин-2-ил)-N-(2-хлор-5-метилфенил)метанимин

(37e) Бежевый порошок. Т.пл. 138-139 °С. Выход 87%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H, пиридин), 8.64 (s, 1H, CH=N), 8.11 (d, J = 1.8

Hz, 1H, пиридин), 7.19 (s, 2H, фенил), 7.05 (s, 1H, фенил), 2.31 (s, 3H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₉Cl₂N₃O₂ [M+H]⁺: 310.0145; найдено: 310.0142.

N,N'-(Оксибис(4,1-фенилен))бис(1-(5-хлор-3-нитропиридин-2-ил)метанимин) (37f) Коричневые кристаллы. Т.пл. 138-141 °С. Выход 54%. ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 2H, пиридин), 8.90 (s, 2H, CH=N), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 2H, пиридин), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 4H, фенил), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 4H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₂₄H₁₄Cl₂N₆O₅ [M+H]⁺: 537.0475; найдено: 537.0468.

Общая методика реакции иминов 37 с азидом натрия.

К раствору 1 ммоль соответствующего имиона **37** в 5 мл DMSO прибавили NaN₃ (0.130 г, 2 ммоль) и нагрели до 80 °С. После окончания интенсивного выделения газа реакционную смесь перемешивали дополнительные 30 минут, после чего охладили до комнатной температуры и вылили в 50 мл воды. Осадок отфильтровали и высушили на воздухе, после чего суспендировали в 10 мл CHCl₃, добавили Ph₃P (0.262 г, 1 ммоль) и кипятили 15 минут. Пиразоло[4,3-*b*]пиридины **38** были выделены кристаллизацией при охлаждении или флеш-хроматографией (SiO₂/CHCl₃).

2-(4-Бромфенил)-6-нитро-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (38a) Бежевые кристаллы. Т.пл. 253-255 °С. Выход 65%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.77 (s, 1H, пиразол), 9.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 9.21 (s, J = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, фенил). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₂H₇BrN₄O₂ [M+H]⁺: 318.9825; найдено: 318.9825.

2-(5-Хлор-2-метилфенил)-6-нитро-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (38b) Белый порошок. Т.пл. 187-188 °С. Выход 61%. ¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.33 (s, 2H, пиразол, пиридин), 9.22 (s, 1H, пиридин), 7.77 (s, 1H, фенил), 7.61 (s, 2H, фенил), 2.23 (s, 3H, CH₃). HRMS (ESI, m/z): вычислено для C₁₃H₉ClN₄O₂ [M+H]⁺: 289.0487; найдено: 289.0480.

2-(2-Хлорфенил)-6-нитро-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (38с) Бежевые кристаллы. Т.пл. 213-214 °С. Выход 41%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.44 (s, 1H, пиразол), 9.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 9.27 (s, 1H, пиридин), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, фенил), 7.74-7.67 (m, 2H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₂H₇ClN₄O₂ [M+H]⁺: 275.0330; найдено: 275.0330.

2-(4-Бромфенил)-6-хлор-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (38d) Белые кристаллы. Т.пл. 248-250 °С. Выход 65%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.58 (s, 1H, пиразол), 8.58 (d, *J* = 2.1 Hz, пиридин), 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, пиридин), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, фенил), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₂H₇BrClN₃ [M+H]⁺: 309.9564; найдено: 309.9568.

6-Хлор-2-(5-хлор-2-метилфенил)-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин (38е) Белые кристаллы. Т.пл. 179-181 °С. Выход 74%. ¹Н ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.59 (s, 1H, пиразол), 8.41 (s, 1H, пиридин), 8.13 (s, 1H, пиридин), 7.50 (s, 1H, фенил), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, фенил), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, фенил), 2.26 (s, 3H, CH₃). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₁₃H₉Cl₂N₃ [M+H]⁺: 278.0246; найдено: 278.0236.

2,2'-(Оксибис(4,1-фенилен))бис(6-хлор-2H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин) (38f) Бежевый порошок. Т.пл. >300 °С. Выход 71%. ¹Н ЯМР (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.54 (s, 2H, пиразол), 8.58 (s, 2H, пиридин), 8.44 (s, 2H, пиридин), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, фенил), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, фенил). HRMS (ESI, *m/z*): вычислено для C₂₄H₁₄Cl₂N₆O [M+H]⁺: 473.0679; найдено: 473.0674.

6. Список литературы.

1. Chrovian C. C. 1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*]pyridine GluN2B-Selective Negative Allosteric Modulators / C. Chrovian, A. Soyode-Johnson, J. Wall, J. Rech, J. Schoellerman, B. Lord, K. Coe, N. Carruthers, L. Nguyen, X. Jiang, T. Koudriakova, B. Balana, M. Letavic M // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019 – Т. 10, № 3 – С. 261–266.
2. Zhang J. Discovery of Azaindole Ureas as a Novel Class of Bacterial Gyrase B Inhibitors / J. Zhang, Q. Yang, J. Cross, J. Romero, K. Poutsiaika, F. Epie, D. Bevan, B. Wang, Y. Zhang, A. Chavan, X. Zhang, T. Moy, A. Daniel, K. Nguyen, B. Chamberlain, N. Carter, J. Shotwell, J. Silverman, C. Metcalf, D. Ryan, B. Lippa, R. Dolle // *J. Med. Chem.* – 2015 – Т. 58, № 21 – С. 8503–8512.
3. Alekseyev R. Preparation of 2,3-Disubstituted 5-Bromo-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine Framework by Fischer Cyclization / R. Alekseyev, S. Amirova, V. Terenin // *Synthesis* – 2015. – Т. 47, № 20 – С. 3169–3178.
4. Alekseyev R. Synthesis of 2,3-Disubstituted 5-Iodo-1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridines via Fischer Cyclization / R. Alekseyev, S. Amirova, V. Terenin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017 – Т. 54, № 5. – С. 2656–2663.
5. Garai S. Application of Fluorine- and Nitrogen-Walk Approaches: Defining the Structural and Functional Diversity of 2-Phenylindole Class of Cannabinoid 1 Receptor Positive Allosteric Modulators / S. Garai, P. Kulkarni, P. Schaffer L. Leo, A. Brandt, A. Zagzoog, T. Black, X. Lin, D. Hurst, D. Janero, M. Abood, A. Zimmowitch, A. Straiker, R. Pertwee, M. Kelly, A. Szczesniak, E. Denovan-Wright, K. Mackie, A. Hohmann, P. Reggio, R. Laprairie, G. Thakur // *J. Med. Chem.* – 2020 – Т. 63, № 2 – С. 542–568.
6. Ivonin S. A convenient approach to 3-trifluoromethyl-6-azaindoles / S. Ivonin, A. Yurchenko, V. Voloshchuk, S. Yurchenko, E. Rusanov, V. Pirozhenko, D. Volochnyuk, A. Kostyuk // *J. Fluor. Chem.* – 2020 – Т. 233. – С. 109509.

7. Dimitrakis S. Novel Substituted Purine Isosteres: Synthesis, Structure-Activity Relationships and Cytotoxic Activity Evaluation / S. Dimitrakis, E. Gavriil, A. Pousias, N. Lougiakis, P. Marakos, N. Pouli, K. Gioti, R. Tenta // *Molecules* – 2021 – T. 27, № 1 – C. 247.
8. Fox R. Preparation of the HIV Attachment Inhibitor BMS-663068. Part 1. Evolution of Enabling Strategies / R. Fox, J. Tripp, M. Schultz, J. Payack, D. Fanfair, B. Mudryk, S. Murugesan, C. Chen, T. La Cruz, S. Ivy, S. Broxer, R. Cullen, D. Erdemir, P. Geng, Z. Xu, A. Fritz, W. Doubleday, D. Conlon // *Org. Process Res. Dev.* – 2017 – T. 21, № 8 – C. 1095–1109.
9. Sharma H. Azaindole synthesis through dual activation catalysis with N-heterocyclic carbenes / H. Sharma, M. Todd Hovey, K. Scheidt // *Chemical Communications* – 2016 – T. 52, № 59 – C. 9283–9286.
10. Subota A. Scalable synthesis and properties of 7-methyl-4-azaindole / A. Subota, D. Volochnyuk, A. Gorlova, O. Grygorenko // *Heterocycl. Comm.* – 2017 – T. 23, № 6 – C. 449–453.
11. Bodige S. Design, synthesis, antitubercular and antibacterial activities of pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-3-carboxamide linked 2-methoxypyridine derivatives and *in silico* docking studies / S. Bodige, P. Ravula, K. Gulipalli, S. Endoori, P. Cherukumalli, N. Seelam // *Synth. Commun.* – 2019 – T. 49, № 17 – C. 2219–2234.
12. Bozkurt E. Photophysical behavior of a novel 4-aza-indole derivative in different solvents: reverse solvatochromism / E. Bozkurt, S. Dogan // *Research on Chemical Intermediates* – 2019 – T. 45, № 2 – C. 863–872.
13. Koovits P. Structure-activity relationship of 4-azaindole-2-piperidine derivatives as agents against *Trypanosoma cruzi* / P. Koovits, M. Dessoy, A. Matheeussen, L. Maes, G. Caljon, C. Mowbray, J. Kratz, L. Dias // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020 – T. 30, № 1 – C. 126779.
14. Tantry S. Scaffold morphing leading to evolution of 2,4-diaminoquinolines and aminopyrazolopyrimidines as inhibitors of the ATP synthesis pathway / S. Tantry, V. Shinde, G. Balakrishnan, S. Markad, A. Gupta, J. Bhat, A. Narayan,

- A. Raichurkar, L. Jena, S. Sharma, N. Kumar, R. Nanduri, S. Bharath, J. Reddy, V. Panduga, K. Prabhakar, K. Kandaswamy, P. Kaur, N. Dinesh, S. Guptha, R. Saralaya, M. Panda, S. Rudrapatna, M. Mallya, H. Rubin, T. Yano, K. Mdluli, C. Cooper, V. Balasubramanian, V. Sambandamurthy, V. Ramachandran, R. Shandil, S. Kavanagh, S. Narayanan, P. Iyer, K. Mukherjee, V. Hosagrahara, S. Solapure, S. Hameed P, S. Ravishankar // *Medchemcomm.* – 2016 – T. 7, № 5 – C. 1022–1032.
15. Leboho T. The acid-catalysed synthesis of 7-azaindoles from 3-alkynyl-2-aminopyridines and their antimicrobial activity / T. Leboho, S. van Vuuren, J. Michael, C. de Koning // *Org. Biomol. Chem.* – 2014 – T. 12, № 2 – C. 307–315.
 16. Leboho T. Double Sonogashira reactions on dihalogenated aminopyridines for the assembly of an array of 7-azaindoles bearing triazole and quinoxaline substituents at C-5: Inhibitory bioactivity against *Giardia duodenalis* trophozoites / T. Leboho, S. Giri, I. Popova, I. Cock, J. Michael, C. de Koning // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015 – T. 23, № 15 – C. 4943–4951.
 17. Zou W. Chelation-assisted C-S activation/cascade heteroannulation of pyridine-2-thione derivatives in Pd-catalyzed cross-coupling reaction with alkynes / W. Zou, Z. Huang, K. Jiang, Y. Wu, Y. Xue, F. Suzenet, Q. Sun, G. Guillaumet // *Tetrahedron* – 2017 – T. 73, № 37 – C. 5485–5492.
 18. Zhang Y. Discovery of 4-Azaindole Inhibitors of TGFβRI as Immuno-oncology Agents / Y. Zhang, Y. Zhao, A. Tebben, S. Sheriff, M. Ruzanov, M. Fereshteh, Y. Fan, J. Lippy, J. Swanson, C. Ho, B. Wautlet, A. Rose, K. Parrish, Z. Yang, A. Donnell, L. Zhang, B. Fink, G. Vite, K. Augustine-Rauch, R. Fargnoli, R. Borzilleri // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018 – T. 9, № 11 – C. 1117–1122.
 19. Zhou B. Synthesis of Indoles through Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of Aryl Iodides, Alkynes, and Diaziridinone / B. Zhou, Z. Wu, D. Ma, X. Ji, Y. Zhang // *Org. Lett.* – 2018 – T. 20, № 20 – C. 6440–6443.

20. Kim Y. Rh(III)-catalyzed 7-azaindole synthesis via C–H activation/annulative coupling of aminopyridines with alkynes / Y. Kim, S. Hong // *Chemical Communications* – 2015 – T. 51, № 56 – C. 11202–11205.
21. Guo W. Photodriven Photocatalyst/Metal-Free Direct C–C/C–N Bond Formation: Synthesis of Indoles via EDA Complexes / W. Guo, K. Tao, Z. Xie, L. Cai, M. Zhao, W. Tan, G. Liu, W. Mei, L. Deng, L. Fan, L. Zheng // *J. Org. Chem.* – 2019 – T. 84, № 21 – C. 14168–14178.
22. Moir M. Strategies to develop selective CB2 receptor agonists from indole carboxamide synthetic cannabinoids / M. Moir, S. Lane, F. Lai, M. Connor, D. Hibbs, M. Kassiou // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019 – T. 180 – C. 291–309.
23. Nuhant P. Access to Highly Substituted 7-Azaindoles from 2-Fluoropyridines via 7-Azaindoline Intermediates / P. Nuhant, C. Allais, M. Chen, J. Coe, A. Dermenci, O. Fadeyi, A. Flick, J. Mousseau // *Org. Lett.* – 2015 – T. 17, № 17 – C. 4292–4295.
24. Santos A. Exploring the reactivity of halogen-free aminopyridines in one-pot palladium-catalyzed C–N cross-coupling/C–H functionalization / A. Santos, M. Martins, A. Mortinho, A. Silva, M. Marques // *Tetrahedron Lett.* – 2020 – T. 61, № 37 – C. 152303.
25. Chen C. Discovery of 3,6-diaryl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines as potent anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors / C. Chen, P. Pan, Z. Deng, D. Wang, Q. Wu, L. Xu, T. Hou, S. Cui // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019 – T. 29, № 7 – C. 912–916.
26. Uno T. Discovery of 3-Ethyl-4-(3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl)benzamide (TAS-116) as a Potent, Selective, and Orally Available HSP90 Inhibitor / T. Uno, Y. Kawai, S. Yamashita, H. Oshiumi, C. Yoshimura, T. Mizutani, T. Suzuki, K. Chong, K. Shigeno, M. Ohkubo, Y. Kodama, H. Muraoka, K. Funabashi, K. Takahashi, S. Ohkubo, M. Kitade // *J. Med. Chem.* – 2019 – T. 62, № 2 – C. 531–551.
27. Woodland A. Discovery of Inhibitors of *Trypanosoma brucei* by Phenotypic Screening of a Focused Protein Kinase Library / A. Woodland, S. Thompson, L.

- Cleghorn, N. Norcross, M. De Rycker, R. Grimaldi, I. Hallyburton, B. Rao, S. Norval, L. Stojanovski, R. Brun, M. Kaiser, J. Frearson, D. Gray, P. Wyatt, K. Read, I. Gilbert // *ChemMedChem*. – 2015 – T. 10, № 11 – C. 1809–1820.
28. Schirok H. Use of 3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazolo-[3,4-*b*]pyridine as a versatile building block / H. Schirok, N. Griebenow, C. Fürstner, A. Dilmac // *Tetrahedron* – 2015 – T. 71, № 34 – C. 5597–5601.
 29. Engers D. Discovery, Synthesis, and Preclinical Characterization of *N* -(3-Chloro-4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridin-3-amine (VU0418506), a Novel Positive Allosteric Modulator of the Metabotropic Glutamate Receptor 4 (mGlu4) / D. Engers, A. Blobaum, R. Gogliotti, Y. Cheung, J. Salovich, P. Garcia-Barrantes, J. Daniels, R. Morrison, C. Jones, M. Soars, X. Zhuo, J. Hurley, J. Macor, J. Bronson, P. Conn, C. Lindsley, C. Niswender, C. Hopkins // *ACS Chem. Neurosci.* – 2016 – T. 7, № 9 – C. 1192–1200.
 30. Umar T. A multifunctional therapeutic approach: Synthesis, biological evaluation, crystal structure and molecular docking of diversified 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives against Alzheimer's disease / T. Umar, S. Shalini, M. Raza, S. Gusain, J. Kumar, P. Seth, M. Tiwari, N. Hoda // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019 – T. 175 – C. 2–19.
 31. Jing L. Discovery of novel CDK inhibitors via scaffold hopping from CAN508 / L. Jing, Y. Tang, Z. Xiao // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018 – T. 28, № 8 – C. 1386–1391.
 32. Dai X. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives as novel small-molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 interaction / X. Dai, K. Wang, H. Chen, X. Huang, Z. Feng // *Bioorg. Chem.* – 2021 – T. 114 – C. 105034.
 33. Giannouli V. The discovery of new cytotoxic pyrazolopyridine derivatives / V. Giannouli, N. Lougiakis, I. Kostakis, N. Pouli, P. Marakos, A. Skaltsounis, S. Nam, R. Jove, D. Horne, R. Tenta, H. Pratsinis, D. Kletsas // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016 – T. 26, № 21 – C. 5229–5233.

34. Hu H. Discovery of 3,5-substituted 6-azaindazoles as potent pan-Pim inhibitors / H. Hu, X. Wang, G. Chan, J. Chang, S. Do, J. Drummond, A. Ebens, W. Lee, J. Ly, J. Lyssikatos, J. Murray, J. Moffat, Q. Chao, V. Tsui, H. Wallweber, A. Kolesnikov // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015 – T. 25, № 22 – C. 5258–5264.
35. Wang X. Discovery of 5-Azaindazole (GNE-955) as a Potent Pan-Pim Inhibitor with Optimized Bioavailability / X. Wang, A. Kolesnikov, S. Tay, G. Chan, Q. Chao, S. Do, J. Drummond, A. Ebens, N. Liu, J. Ly, E. Harstad, H. Hu, J. Moffat, V. Munugalavadla, J. Murray, D. Slaga, V. Tsui, M. Volgraf, H. Wallweber, J. Chang // *J. Med. Chem.* – 2017 – T. 60, № 10 – C. 4458–4473.
36. Lougiakis N. Synthesis of New Nebularine Analogues and Their Inhibitory Activity against Adenosine Deaminase / N. Lougiakis, P. Marakos, N. Pouli, E. Fragopoulou, R. Tenta // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* – 2015 – T. 63, № 2 – C. 134–142.
37. Medina J. Synthetic studies pertaining to the 2,3-pyridyne and 4,5-pyrimidyne / J. Medina, M. Jackl, R. Susick, N. Garg // *Tetrahedron* – 2016 – T. 72, № 26 – C. 3629–3634.
38. Sklepari M. Synthesis, Docking Study and Kinase Inhibitory Activity of a Number of New Substituted Pyrazolo[3,4-*c*]pyridines / M. Sklepari, N. Lougiakis, A. Papastathopoulos, N. Pouli, P. Marakos, V. Myrianthopoulos, T. Robert, S. Bach, E. Mikros, S. Ruchaud // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* – 2017 – T. 65, № 1 – C. 66–81.
39. Faarasse S. “On Water” Direct C-3 Arylation of 2*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines / S. Faarasse, S. El Kazzouli, M. Naas, J. Jouha, F. Suzenet, G. Guillaumet // *J. Org. Chem.* – 2017 – T. 82, № 23 – C. 12300–12306.
40. Jin G. Efficient synthesis of 2-aryl-2*H*-indazoles by base-catalyzed benzyl C–H deprotonation and cyclization / G. Jin, W. Gao, Y. Zhou, M. Liu, H. Wu // *Chemical Communications* – 2020 – T. 56, № 93 – C. 14617–14620.
41. Alsalim R. A Palladium-Catalyzed Domino Reaction To Access 3-Amino-2*H*-indazoles from Hydrazines and 2-Halobenzonitriles / R. Alsalim, P. Lindemann,

- M. López-Alberca, S. Miksche, W. Czechtizky, N. Halland, M. Nazaré // *Org. Lett.* – 2020 – T. 22, № 18 – C. 7393–7396.
42. Genung N. Regioselective Synthesis of 2*H*-Indazoles Using a Mild, One-Pot Condensation–Cadogan Reductive Cyclization / N. Genung, L. Wei, G. Aspnes // *Org. Lett.* – 2014 – T. 16, № 11 – C. 3114–3117.
 43. Schoene J. A General One-Pot Synthesis of 2*H*-Indazoles Using an Organophosphorus–Silane System / J. Schoene, H. Bel Abed, P. Schmieder, M. Christmann, M. Nazaré // *Chemistry – A European Journal* – 2018 – T. 24, № 36 – C. 9090–9100.
 44. Schoene J. Probing 2*H*-Indazoles as Templates for SGK1, Tie2, and SRC Kinase Inhibitors / J. Schoene, T. Gazzi, P. Lindemann, M. Christmann, A. Volkamer, M. Nazaré // *ChemMedChem.* – 2019 – T. 14, № 16 – C. 1514–1527.
 45. Elie J. Design of selective COX-2 inhibitors in the (aza)indazole series. Chemistry, *in vitro* studies, radiochemistry and evaluations in rats of a [¹⁸F] PET tracer / J. Elie, J. Vercouillie, N. Arlicot, L. Lemaire, R. Bidault, S. Bodard, C. Hosselet, J. Deloye, S. Chalon, P. Emond, D. Guilloteau, F. Buron, S. Routier // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2019 – T. 34, № 1 – C. 1–7.
 46. Thalji R. Structure-guided design of antibacterials that allosterically inhibit DNA gyrase / R. Thalji, K. Raha, D. Andreotti, A. Checchia, H. Cui, G. Meneghelli, R. Profeta, F. Tonelli, S. Tommasi, T. Bakshi, B. Donovan, A. Howells, S. Jain, C. Nixon, G. Quinque, L. McCloskey, B. Bax, M. Neu, P. Chan, R. Stavenger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019 – T. 29, № 11 – C. 1407–1412.
 47. Osborne J. Discovery of potent and selective 5-azaindazole inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) – Part 1 / J. Osborne, K. Birchall, D. Tsagris, S. Lewis, E. Smiljanic-Hurley, D. Taylor, A. Levy, D. Alessi, E. McIver // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019 – T. 29, № 4 – C. 668–673.
 48. Sakurada I. Discovery of novel aminobenzisoxazole derivatives as orally available factor IXa inhibitors / I. Sakurada, T. Endo, K. Hikita, T. Hirabayashi, Y. Hosaka, Y. Kato, Y. Maeda, S. Matsumoto, T. Mizuno, H. Nagasue, T.

- Nishimura, S. Shimada, M. Shinozaki, K. Taguchi, K. Takeuchi, T. Yokoyama, A. Hruza, P. Reichert, T. Zhang, H. Wood, K. Nakao, S. Furusako // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017 – T. 27, № 11 – C. 2622–2628.
49. Yu W. A high-yielding method for the preparation of isoxazolopyridin-3-amine derivatives / W. Yu, P. Bulger, K. Maloney // *Green Chemistry* – 2016 – T. 18, № 18 – C. 4941–4946.
 50. Gerasi M. Design, synthesis and anti-HBV activity evaluation of new substituted imidazo[4,5-*b*]pyridines / M. Gerasi, E. Frakolaki, G. Papadakis, A. Chalari, N. Lougiakis, P. Marakos, N. Pouli, N. Vassilaki // *Bioorg. Chem.* – 2020 – T. 98 – C. 103580.
 51. Gavriil E.-S. Design, synthesis and biological evaluation of novel substituted purine isosters as EGFR kinase inhibitors, with promising pharmacokinetic profile and in vivo efficacy / E. Gavriil., A. Doukatas, T. Karampelas, V. Myrianthopoulos, S. Dimitrakis, E. Mikros, P. Marakos, C. Tamvakopoulos, N. Pouli // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019 – T. 176 – C. 393–409.
 52. Horatscheck A. Identification of 2,4-Disubstituted Imidazopyridines as Hemozoin Formation Inhibitors with Fast-Killing Kinetics and *In Vivo* Efficacy in the *Plasmodium falciparum* NSG Mouse Model / A. Horatscheck, A. Andrijevic, A. Nchinda, C. Le Manach, T. Paquet, L. Khonde, J. Dam, K. Pawar, D. Taylor, N. Lawrence, C. Brunschwig, L. Gibhard, M. Njoroge, J. Reader, M. van der Watt, K. Wicht, A. de Sousa, J. Okombo, K. Maepa, T. Egan, L. Birkholtz, G. Basarab, S. Wittlin, P. Fish, L. Street, J. Duffy, K. Chibale // *J. Med. Chem.* – 2020 – T. 63, № 21 – C. 13013–13030.
 53. Baladi T. Design, synthesis, biological evaluation and cellular imaging of imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potent and selective TAM inhibitors / T. Baladi, J. Aziz, F. Dufour, V. Abet, V. Stoven, F. Radvanyi, F. Poyer, T. Wu, J. Guerquin-Kern, I. Bernard-Pierrot, S. Garrido, S. Piguel // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018 – T. 26, № 20 – C. 5510–5530.
 54. Bavetsias V. 7-(Pyrazol-4-yl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-based derivatives for kinase inhibition: Co-crystallisation studies with Aurora-A reveal distinct

- differences in the orientation of the pyrazole N1-substituent / V. Bavetsias, Y. Pérez-Fuertes, P. McIntyre, B. Atrash, M. Kosmopoulou, L. O'Fee, R. Burke, C. Sun, A. Faisal, K. Bush, S. Avery, A. Henley, F. Raynaud, S. Linardopoulos, R. Bayliss, J. Blagg // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015 – T. 25, № 19 – C. 4203–4209.
55. Bui H. Microwave assisted synthesis and cytotoxic activity evaluations of new benzimidazole derivatives / H. Bui, Q. Ha, W. Oh, D. Vo, Y. Chau, C. Tu, E. Pham, P. Tran, L. Tran, H. Mai // *Tetrahedron Lett.* – 2016 – T. 57, № 8 – C. 887–891.
 56. Chang L. Imidazopyridine- and Purine-Thioacetamide Derivatives: Potent Inhibitors of Nucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (NPP1) / L. Chang, S. Lee, P. Leonczak, J. Rozenski, S. De Jonghe, T. Hanck, C. Müller, P. Herdewijn // *J. Med. Chem.* – 2014 – T. 57, № 23 – C. 10080–10100.
 57. Gehringer M. Novel Hinge-Binding Motifs for Janus Kinase 3 Inhibitors: A Comprehensive Structure–Activity Relationship Study on Tofacitinib Bioisosteres / M. Gehringer, M. Forster, E. Pfaffenrot, S. Bauer, S. Laufer // *ChemMedChem.* – 2014 – T. 9, № 11 – C. 2516–2527.
 58. Deau E. Rational Design, Pharmacomodulation, and Synthesis of Dual 5-Hydroxytryptamine 7 (5-HT7)/5-Hydroxytryptamine 2A (5-HT2A) Receptor Antagonists and Evaluation by [¹⁸F]-PET Imaging in a Primate Brain / E. Deau, E. Robin, R. Voinea, N. Percina, G. Satała, A. Finaru, A. Chartier, G. Tamagnan, D. Alagille, A. Bojarski, S. Morisset-Lopez, F. Suzenet, G. Guillaumet // *J. Med. Chem.* – 2015 – T. 58, № 20 – C. 8066–8096.
 59. Lapierre J. Discovery of 3-(3-(4-(1-Aminocyclobutyl)phenyl)-5-phenyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (ARQ 092): An Orally Bioavailable, Selective, and Potent Allosteric AKT Inhibitor / J. Lapierre, S. Eathiraj, D. Vensel, Y. Liu, C. Bull, S. Cornell-Kennon, S. Iimura, E. Kelleher, D. Kizer, S. Koerner, S. Makhija, A. Matsuda, M. Moussa, N. Namdev, R. Savage, J. Szwaya, E. Volckova, N. Westlund, H. Wu, B. Schwartz // *J. Med. Chem.* – 2016 – T. 59, № 13 – C. 6455–6469.

60. Miah A. Lead identification of benzimidazolone and azabenzimidazolone arylsulfonamides as CC-chemokine receptor 4 (CCR4) antagonists / A. Miah, H. Abas, M. Begg, B. Marsh, D. O'Flynn, A. Ford, J. Percy, P. Procopiou, S. Richards, S. Rumley // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014 – T. 22, № 15 – C. 4298–4311.
61. Nchinda A. Identification of Fast-Acting 2,6-Disubstituted Imidazopyridines That Are Efficacious in the in Vivo Humanized *Plasmodium falciparum* NODscidIL2R γ null Mouse Model of Malaria / A. Nchinda, C. Le Manach, T. Paquet, D. González Cabrera, K. Wicht, C. Brunschwig, M. Njoroge, E. Abay, D. Taylor, N. Lawrence, S. Wittlin, M. Jiménez-Díaz, M. Santos Martínez, S. Ferrer, I. Angulo-Barturen, M. Lafuente-Monasterio, J. Duffy, J. Burrows, L. Street, K. Chibale // *J. Med. Chem.* – 2018 – T. 61, № 9 – C. 4213–4227.
62. Lougiakis N. Design and synthesis of purine analogues as highly specific ligands for FcyB, a ubiquitous fungal nucleobase transporter / N. Lougiakis, E. Gavriil, M. Kairis, G. Sioupouli, G. Lambrinidis, D. Benaki, E. Kryptou, E. Mikros, P. Marakos, N. Pouli, G. Dhallinas // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016 – T. 24, № 22 – C. 5941–5952.
63. Loddo R. Synthesis and antiviral activity of new phenylimidazopyridines and N-benzylidenequinolinamines derived by molecular simplification of phenylimidazo[4,5-*g*]quinolines / R. Loddo, I. Briguglio, P. Corona, S. Piras, M. Loriga, G. Paglietti, A. Carta, G. Sanna, G. Giliberti, C. Ibba, P. Farci, P. La Colla // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014 – T. 84 – C. 8–16.
64. Huang Y. Validation of Phosphodiesterase-10 as a Novel Target for Pulmonary Arterial Hypertension via Highly Selective and Subnanomolar Inhibitors / Y. Huang, Y. Yu, C. Zhang, Y. Chen, Q. Zhou, Z. Li, S. Zhou, Z. Li, L. Guo, D. Wu, Y. Wu, H. Luo // *J. Med. Chem.* – 2019 – T. 62, № 7 – C. 3707–3721.
65. Vasbinder M. Identification of azabenzimidazoles as potent JAK1 selective inhibitors / M. Vasbinder, M. Alimzhanov, M. Augustin, G. Beberitz, K. Bell, C. Chuaqui, T. Deegan, A. Ferguson, K. Goodwin, D. Huszar, A. Kawatkar, S. Kawatkar, J. Read, J. Shi, S. Steinbacher, H. Steuber, Q. Su, D. Toader, H.

- Wang, R. Woessner, A. Wu, M. Ye, M. Zinda // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016 – T. 26, № 1 – C. 60–67.
66. Wan Q. A simple and highly selective 2,2-diferrocenylpropane-based multi-channel ion pair receptor for Pb^{2+} and HSO_4^- / Q. Wan, J. Zhuo, X. Wang, C. Lin, Y. Yuan // *Dalton Transactions.* – 2015 – T. 44, № 12 – C. 5790–5796.
 67. Anandaraj P. Direct synthesis of benzimidazoles by Pd(II) N[^]N[^]S-pincer type complexes via acceptorless dehydrogenative coupling of alcohols with diamines / P. Anandaraj, R. Ramesh, J. Malecki // *J. Organomet. Chem.* – 2023 – T. 985 – C. 122577.
 68. Kumar S. A one-step synthesis of substituted benzo- and pyridine-fused 1*H*-imidazoles / S. Kumar, M. Sarmah, Y. Reddy, A. Bhatt, R. Kant // *Synth. Commun.* – 2022 – T. 52, № 1 – C. 96–105.
 69. Wilson R. Copper- and Palladium-Catalyzed Amidation Reactions for the Synthesis of Substituted Imidazo[4,5-*c*]pyridines / R. Wilson, A. Rosenberg, L. Kaminsky, D. Clark // *J. Org. Chem.* – 2014 – T. 79, № 5 – C. 2203–2212.
 70. Hirao Y. Self-Assembly of 1-Deazahypoxanthine: Cooperativity of Hydrogen-Bonding and Stacking Interactions / Y. Hirao, S. Seo, T. Kubo // *The Journal of Physical Chemistry C.* – 2019 – T. 123, № 34 – C. 20928–20935.
 71. Wang H. Design, synthesis and optimization of novel Alk5 (activin-like kinase 5) inhibitors / H. Wang, J. Lawson, N. Scolah, R. Kamran, M. Hixon, J. Atienza, D. Dougan, M. Sabat // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016 – T. 26, № 17 – C. 4334–4339.
 72. Arnold E. Oxidative Cyclization Approach to Benzimidazole Libraries / E. Arnold, P. Mondal, D. Schmitt // *ACS Comb. Sci.* – 2020 – T. 22, № 1 – C. 1–5.
 73. Nisha Copper(I)-Catalyzed Regioselective C-H Amination of *N*-Pyridyl Imines Using Azidotrimethylsilane and TBHP: A One-Pot, Domino Approach to Substituted Imidazo[4,5-*b*]pyridines / Nisha, G. Bhargava, Y. Kumar // *ChemistrySelect.* – 2017 – T. 2, № 26 – C. 7827–7830.

74. Qin H. Facile Synthesis of Benzimidazoles via *N*-Arylamidoxime Cyclization / H. Qin, A. Odilov, E. Bonku, F. Zhu, T. Hu, H. Liu, H. Aisa, J. Shen // *ACS Omega* – 2022 – T. 7, № 49 – C. 45678–45687.
75. Youn S. Pd(II)/Ag(I)-Promoted One-Pot Synthesis of Cyclic Ureas from (Hetero)Aromatic Amines and Isocyanates / S. Youn, Y. Kim // *Org. Lett.* – 2016 – T. 18, № 23 – C. 6140–6143.
76. Wurtz N. Potent Triazolopyridine Myeloperoxidase Inhibitors / N. Wurtz, A. Viet, S. Shaw, A. Dilger, M. Valente, J. Khan, S. Jusuf, R. Narayanan, G. Fernando, F. Lo, X. Liu, G. Locke, L. Kopcho, L. Abell, P. Sleph, M. Basso, L. Zhao, R. Wexler, F. Duclos, E. Kick // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018 – T. 9, № 12 – C. 1175–1180.
77. Shaw S. Discovery and structure activity relationships of 7-benzyl triazolopyridines as stable, selective, and reversible inhibitors of myeloperoxidase / S. Shaw, B. Vokits, A. Dilger, A. Viet, C. Clark, L. Abell, G. Locke, G. Duke, L. Kopcho, A. Dongre, J. Gao, A. Krishnakumar, S. Jusuf, J. Khan, S. Spronk, M. Basso, L. Zhao, G. Cantor, J. Onorato, R. Wexler, F. Duclos, E. Kick // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020 – T. 28, № 22 – C. 115723.
78. Londregan A. Small Molecule Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors: Hit to Lead Optimization of Systemic Agents / A. Londregan, L. Wei, J. Xiao, N. Lintner, D. Petersen, R. Dullea, K. McClure, M. Bolt, J. Warmus, S. Coffey, C. Limberakis, J. Genovino, B. Thuma, K. Hesp, G. Aspnes, B. Reidich, C. Salatto, J. Chabot, J. Cate, S. Liras, D. Piotrowski // *J. Med. Chem.* – 2018 – T. 61, № 13 – C. 5704–5718.
79. Wouters R. A Scaffold-Hopping Strategy toward the Identification of Inhibitors of Cyclin G Associated Kinase / R. Wouters, J. Tian, P. Herdewijn, S. De Jonghe // *ChemMedChem*. – 2019 – T. 14, № 2 – C. 237–254.
80. Matsuda D. Novel 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pyridine derivatives as GPR119 agonists: Synthesis and structure-activity/solubility relationships / D. Matsuda, Y. Kobashi, A. Mikami, M. Kawamura, F. Shiozawa, K. Kawabe, M. Hamada,

- S. Nishimoto, K. Kimura, M. Miyoshi, N. Takayama, H. Kakinuma, N. Ohtake // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017 – T. 25, № 16 – C. 4339–4354.
81. Marepu N. 1,2,3-Triazole fused with pyridine/pyrimidine as new template for antimicrobial agents: Regioselective synthesis and identification of potent N-heteroarenes / N. Marepu, S. Yeturu, M. Pal // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018 – T. 28, № 20 – C. 3302–3306.
 82. Hartwich A. Design, synthesis and antiviral evaluation of novel acyclic phosphonate nucleotide analogs with triazolo[4,5-*b*]pyridine, imidazo[4,5-*b*]pyridine and imidazo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one systems / A. Hartwich, N. Zdzenicka, D. Schols, G. Andrei, R. Snoeck, I. Głowacka // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* – 2020 – T. 39, № 4 – C. 542–591.
 83. Chojnacki K. Synthesis, biological properties and structural study of new halogenated azolo[4,5-*b*]pyridines as inhibitors of CK2 kinase / K. Chojnacki, D. Lindenblatt, P. Wińska, M. Wielechowska, C. Toelzer, K. Niefind, M. Bretner // *Bioorg. Chem.* – 2021 – T. 106 – C. 104502.
 84. Gurram V. Mild and General Access to Diverse 1*H*-Benzotriazoles via Diboron-Mediated N-OH Deoxygenation and Palladium-Catalyzed C-C and C-N Bond Formation / V. Gurram, H. Akula, R. Garlapati, N. Pottabathini, M. Lakshman // *Adv. Synth. Catal.* – 2015 – T. 357, № 2–3 – C. 451–462.
 85. Sato Y. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyridynes and Azides: Concise Synthesis of Triazolopyridines / Y. Sato, N. Saito, K. Nakamura // *Heterocycles* – 2014 – T. 88, № 2 – C. 929.
 86. Lin N. Synthesis and structure-activity relationships of pyridine-modified analogs of 3-[2-((*S*)-pyrrolidinyl)methoxy]pyridine, A-84543, a potent nicotinic acetylcholine receptor agonist / N. Lin, D. Gunn, Y. Li, Y. He, H. Bai, K. Ryther, T. Kuntzweiler, D. Donnelly-Roberts, D. Anderson, J. Campbell, J. Sullivan, S. Arneric, M. Holladay // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998 – T. 8, № 3 – C. 249–254.
 87. Katritzky A. Preparation of nitropyridines by nitration of pyridines with nitric acid / A. Katritzky, E. Scriven, S. Majumder, R. Akhmedova, A. Vakulenko, N.

- Akhmedov, R. Murugan, K. Abboud // *Org. Biomol. Chem.* – 2005 – T. 3, № 3 – C. 538.
88. Rozhkov V. SYNTHESIS OF 4,6-DINITROINDOLE /V. Rozhkov, A. Kuvshinov, S. Shevelev // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2000 – T. 32, № 1 – C. 94–96.
 89. Rozhkov V. Synthesis of 2-Aryl- and 2-Hetaryl-4,6-dinitroindoles from 2,4,6-Trinitrotoluene / V. Rozhkov // *Synthesis (Stuttg).* – 1999 – T. 1999, № 12 – C. 2065–2070.
 90. Serushkina O. Nitro group substitution in 2,4,6-trinitrotoluene under the action of arenethiols and transformations of the reaction products / O. Serushkina, M. Dutov, V. Solkan, S. Shevelev // *Russian Chemical Bulletin* – 2001 – T. 50, № 12 – C. 2406–2410.
 91. Filimonov V. Unusually Stable, Versatile, and Pure Arenediazonium Tosylates: Their Preparation, Structures, and Synthetic Applicability / V. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. Krasnokutskaya, Y. Lee, H. Hwang, H. Kim, K. Chi // *Org. Lett.* – 2008 – T. 10, № 18 – C. 3961–3964.
 92. Curtin D. Rearrangements of Benzeneazotribenzoylmethane and its Derivatives. Structural Reassignments / D. Curtin, M. Poutsma // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962 – T. 84, № 24 – C. 4887–4892.
 93. Halasz I. An Old Story in New Light: X-Ray Powder Diffraction Provides Novel Insights into a Long-Known Organic Solid-State Rearrangement Reaction / I. Halasz, N. Cindro, R. Dinnebier, H. Vančik // *Croatica Chemica Acta* – 2013 – T. 86, № 2 – C. 187–192.
 94. Starosotnikov A. New rearrangement of benzo[d]isoxazoles: recyclization of 4-R-6-nitrobenzo[d]isoxazole-3-carbaldehyde arylhydrazones into 2-aryl-4-(2-hydroxy-4-nitro-6-R-phenyl)-1,2,3-triazoles / A. Starosotnikov, V. Vinogradov, V. Kachala, S. Shevelev // *Russian Chemical Bulletin* – 2002 – T. 51, № 8 – C. 1519–1522.
 95. Sapozhnikov O. Studies on substitution of nitro groups in 1,3,5-trinitrobenzene with NH-azoles / O. Sapozhnikov, M. Dutov, M. Korolev, V. Kachala, V.

- Kadentsev, S. Shevelev // *Russian Chemical Bulletin* – 2004 – T. 53, № 3 – C. 588–595.
96. Plažek E. Ueber eine synthese des 3,5-dinitropyridins / E. Plažek // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. – 1953 – T. 72, № 7 – C. 569–575.
97. Lewis A. Azinotriazines. I. Synthesis and spectral data of pyrido[3,2-*e*]-as-triazines / A. Lewis, R. Shepherd // *J. Heterocycl. Chem.* – 1971 – T. 8, № 1 – C. 41–46.
98. Gandolfo C. Ultra-violet absorption spectra of substituted pyridines / C. Gandolfo, D. Grasso, S. Fasone, G. Capietti // *J. Mol. Struct.* – 1975 – T. 24, № 2 – C. 309–316.