

Синтез, аннелирование и гетерофункционализация 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазинов

Назар М. Цизорик^{1*}, Евгений В. Гринишин^{1,2}, Анна Р. Мусийчук³,
Андрей В. Больбут^{1,4}, Надежда В. Панасенко¹, Михаил В. Вовк¹

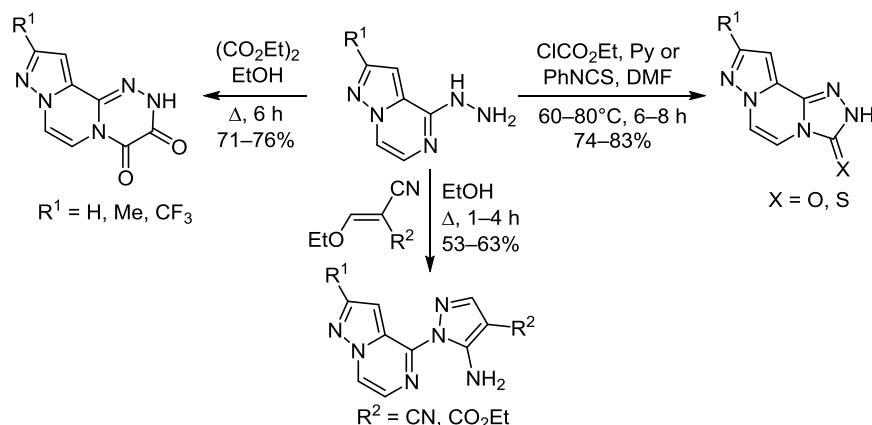
¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: tsnazarr@gmail.com

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

³ Национальный технический университет Украины
"Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского",
пр. Победы, 37, Киев 03056, Украина; e-mail: musii4uck.a@gmail.com

⁴ НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 23.04.2018
Принято 17.07.2018



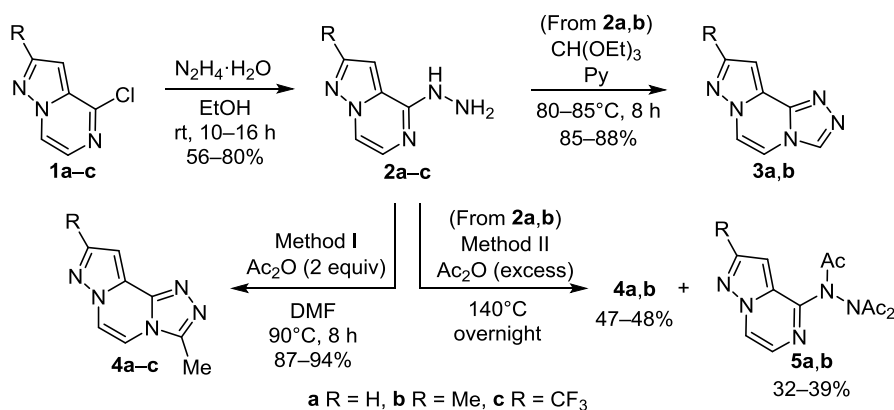
4-Гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазины, полученные реакцией 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазинов с гидразингидратом, реагируют с моноцентровыми (триэтилортоформиатом, уксусным ангидридом, этилхлорформиатом, фенилизотиоцианатом, азотистоводородной кислотой) и бицентровым (диэтилоксалатом) реагентами с образованием соответствующих 1,2,4-триазоло-, тетразоло- и 1,2,4-триазиноаннелированных производных. Взаимодействием с ацетилацетоном и этоксиметиленпроизводными малонитрила и этилцианоацетата синтезированы 4-(1-пиразолил)замещенные пиразоло[1,5-*a*]пиазины.

Ключевые слова: 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазины, пиразолы, тетразолы, триазины, триазолы, аннелирование, функционализация.

Пиразоло[1,5-*a*]пиазиновая система представляет собой важную молекулярную платформу для дизайна биологически активных соединений.¹ Одним из эффективных путей создания молекулярного разнообразия ее биоперспективных производных является целенаправленная модификация пиразинового цикла. В качестве удобных субстратов для таких превращений наиболее часто используют 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазины, из которых обычно получают линейные функциональные производные.² Их применение для конструирования

конденсированных структур ограничено примерами 1,2,4-триазол-³ и хиназолинаннелированных⁴ производных. С учетом способности 2-гидразинопиразинов выступать в качестве эффективных нуклеофилов в процессах образования азольных циклов⁵ в настоящем сообщении нами описаны их новые конденсированные производные – 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиазины – и изучен их синтетический потенциал в реакциях циклоконденсации и функционализации пиразольного цикла.

Схема 1



Для получения 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиридинов разработан препаративный простой метод, основанный на реакции 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиридинов **1a-c** с гидразингидратом, которая гладко протекает в EtOH при комнатной температуре и приводит к целевым гидразинопроводным **2a-c** с выходами 56–80% (схема 1).

В процессе исследования синтетического потенциала синтезированных гидразинов найдено, что соединения **2a,b** реагируют с триэтилортоформиатом в пиридине при 80–85 °C с образованием пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]-триазоло[3,4-*c*]пиридинов **3a,b**. Их 3-метильные аналоги **4a-c** были получены взаимодействием гидразинов **2a-c** с 2 экв. Ac_2O в ДМФА при 90 °C (метод I). При кипячении реагентов **2a,b** в избытке Ac_2O данная реакция менее хемоселективна и сопровождается образованием побочных триацетилгидразинов **5a,b** с выходами 32–39% (метод II), которые являются новыми представителями полиацетилованных гидразинов конденсированных азиновых структур.⁶

Взаимодействие гидразинов **2a,b** с этилхлорформиатом в пиридине при 60 °C было успешно использовано для получения пиразолотриазолопиридинов **6a,b** с высокими выходами (схема 2). Не менее важной представляется реакция гидразинов **2a-c** фенилизотиоцианатом в ДМФА при 80 °C, первичные продукты которой – тиосемикарбазиды **A** – подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием производных 1,2,4-триазоло-3-тионов **7a-c** с отщеплением

анилина, вероятнее всего, по описанной в литературе⁷ схеме. С учетом ранее³ выявленной для 3-замещенных пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиридинов ингибирующей способности по отношению к дипептидилпептидазе IV соединения **6a,b** и **7a-c**, содержащие циклический (тио)семикарбазидный фрагменты, представляются весьма перспективными синтетическими блоками для последующей структурной модификации. Действие HNO_2 , генерированной из $NaNO_2$ в среде соляной кислоты, оказалось успешным для реализации процесса тетразолоаннелирования с образованием первых представителей новой гетероциклической системы пиразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]пиридинов **8a-c**.

В отличие от рассмотренных примеров синтеза конденсированных азольных систем, азиноаннелирование гидразинов **2a-c** протекает намного сложнее. Нами установлено, что гидразины **2a-c** неселективно реагируют с такими 1,2-бизлектрофильными реагентами, как хлорацетилхлорид и этилбромацетат, при комнатной и при повышенной (80 °C) температурах в пиридине или ДМФА, образуя трудноидентифицируемые смолообразные продукты. Однако взаимодействие соединений **2a,b** с диэтилоксалатом в кипящем EtOH с высокими выходами приводит к производным новой гетероциклической системы – 2*H*-пиразоло[5',1':3,4]-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазин-3,4-диомам **9a,b**. При этом в конденсации с их аналогом – соединением **2c**, содержащим в положении 2 акцепторную группу CF_3 , диэтилоксалат проявляет себя как моноцентровый

Схема 2

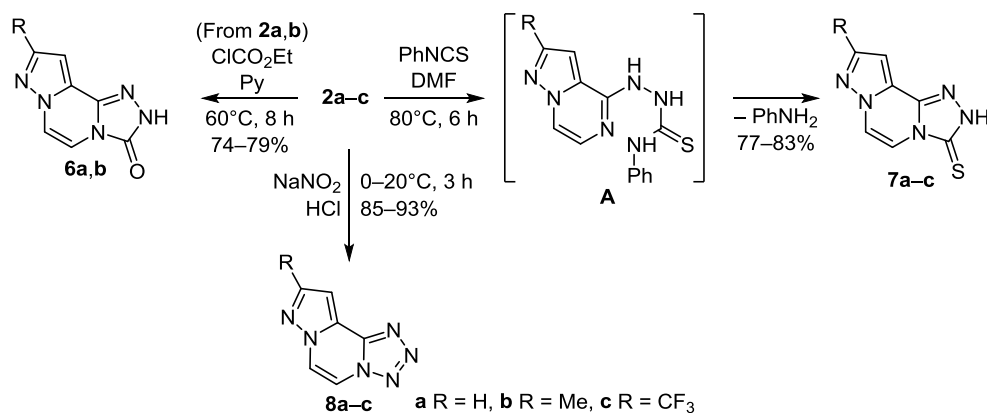
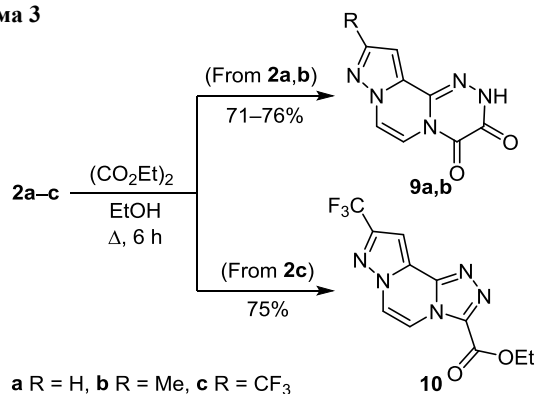


Схема 3



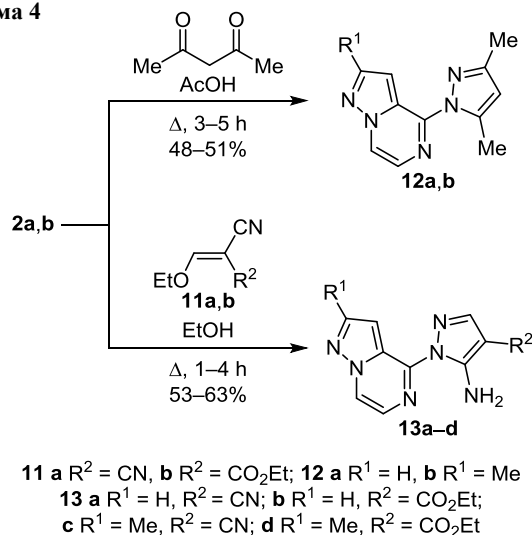
электрофильный реагент, что приводит к пиразоло-триазолопиразин-3-карбоксилату **10** (схема 3).

Описанные выше трициклические соединения, строение которых надежно подтверждено методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и хромато-масс-спектрометрии, существенно дополняют немногочисленный ассортимент аннелированных по связям *a* и *c* азольных производных пиразина.^{3,4,8}

Известно, что гидразиногруппа, связанная с пиразиновым циклом, является удобным бинуклеофильным фрагментом для синтеза биологически активных пиразолилзамещенных производных.⁹ По этой причине представлялось целесообразным провести экзофункционализацию пиразоло[1,5-*a*]пиразинового остова пиразольными циклами. С этой целью была изучена реакция гидразинов **2a,b** с ацетилацетоном, этокси-метилиденмалонитрилом **11a** и этоксиметилиденцианоацетатом **11b**.

Найдено, что указанные гидразины **2a,b** реагируют с ацетилацетоном в кипящей уксусной кислоте с образованием 4-(1-пиразолил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинов **12a,b**. Взаимодействие с биелектрофильными реагентами **11a,b** протекает при кипячении в EtOH в течение 1–4 ч и приводит к 4-пиразолилпроизводным **13a-d** с дополнительной функционализацией положений 4 и 5 пиразольного цикла (схема 4).

Схема 4



Таким образом, в результате выполненного исследования синтезированы новые нуклеофильные гетероциклические соединения – 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразины – и продемонстрировано их применение как для получения триазоло-, тетразоло- и триазиноаннелированных, так и пиразолилзамещенных производных, в том числе и относящихся к новым гетероциклическим системам.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в CDCl₃ (соединения **5a,b**) и в DMSO-*d*₆ (остальные соединения), внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL (колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932)), растворитель DMSO, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer серии 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Получение 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразинов 2a–c (общая методика). К суспензии 10 ммоль 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразина **1a–c** в 50 мл EtOH добавляют 2.5 г (50.0 ммоль) N₂H₄·H₂O и перемешивают в течение 10–16 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток промывают 10 мл H₂O, потом 10 мл EtOH и сушат на воздухе.

4-Гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразин (2a). Выход 1.16 г (78%), белый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3278, 3304 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.53 (2H, уш. с, NH₂); 6.94 (1H, д, *J* = 1.0, H-3); 7.27 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 7.86 (2H, с, H-2,6); 8.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 98.4; 113.0; 126.7; 127.9; 140.3; 152.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 150 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 48.49; H 4.60; N 46.91. C₆H₇N₅. Вычислено, %: C 48.32; H 4.73; N 46.95.

4-Гидразинил-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин (2b). Выход 1.3 г (80%), белый порошок, т. пл. 178–180 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3273, 3301 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, CH₃); 4.51 (2H, уш. с, NH₂); 6.68 (1H, с, H-3); 7.20 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 7.75 (1H, д, *J* = 4.8, H-6); 8.69 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.7; 97.4; 112.7; 127.0; 127.1; 149.4; 151.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 164 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 51.67; H 5.65; N 42.78. C₇H₉N₅. Вычислено, %: C 51.52; H 5.56; N 42.92.

4-Гидразинил-2-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин (2c). Выход 1.2 г (56%), коричневый порошок, т. пл. 182–184 °C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3269, 3308 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.54 (2H, уш. с, NH₂); 7.37 (1H, с, H-3); 7.47 (1H, д, *J* = 4.4, H-7); 7.99 (1H, д, *J* = 4.4, H-6); 9.13 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 97.0; 112.1; 121.4 (κ , ¹*J*_{CF} = 269.0); 126.8; 130.4; 140.3 (κ , ²*J*_{CF} = 39.0); 152.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 218 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 38.58; H 2.85; N 32.04. C₇H₆F₃N₅. Вычислено, %: C 38.72; H 2.79; N 32.25.

Получение пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]-пиразинов 3a,b (общая методика). К раствору 2 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2a,b в 10 мл пиридина добавляют 2.0 ммоль (300 мг) $\text{CH}(\text{OEt})_3$ и нагревают при 80–85 °С при перемешивании в течение 8 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл EtOH , кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе.

Пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин (3a). Выход 270 мг (85%), желтые кристаллы, т. пл. 203–204 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.24 (1H, д, *J* = 0.8, H-10); 8.01 (1H, д, *J* = 3, H-9); 8.08 (1H, д, *J* = 1, H-5); 8.22 (1H, д, *J* = 3, H-6); 9.19 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 101.8; 110.2; 117.5; 128.2; 139.2; 142.6; 142.7. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.69; Н 3.24; N 44.17. $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5$. Вычислено, %: С 52.83; Н 3.17; N 44.01.

9-Метилпиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин (3b). Выход 305 мг (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 232–233 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH_3); 6.98 (1H, с, H-10); 8.12 (1H, д, *J* = 2.4, H-5); 8.19 (1H, д, *J* = 1.8, H-6); 9.24 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9; 91.7; 109.4; 116.2; 125.5; 138.1; 143.5; 151.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.32; Н 4.12; N 40.56. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 40.44.

Получение пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]-пиразинов 4a–с и *N,N'*-диацетил-*N'*-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)ацетогидразидов 5a,b взаимодействием 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразинов 2a–с с уксусным ангидридом. Метод I. К раствору 2.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2a–с в 10 мл ДМФА добавляют 0.41 г (4.0 ммоль) Ac_2O и нагревают при 90 °С при перемешивании в течение 8 ч, образовавшийся осадок соединений 4a–с отфильтровывают, промывают 10 мл Et_2O и сушат на воздухе.

Метод II. При перемешивании в течение 9–10 ч в 5 мл Ac_2O кипятят 2.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2a,b. Выпавший осадок соединений 4a,b отфильтровывают, промывают 10 мл Et_2O и сушат на воздухе. Маточник упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 6 мл EtOH , образовавшийся осадок соединений 5a,b отфильтровывают и сушат на воздухе.

3-Метилпиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин (4a). Выход 310 мг (89%, метод I), 162 мг (47%, метод II), белый порошок, т. пл. 217–218 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.67 (3H, с, CH_3); 7.20 (1H, д, *J* = 2.8, H-10); 7.88 (1H, д, *J* = 2.4, H-9); 8.08 (1H, д, *J* = 3.0, H-5); 8.25 (1H, д, *J* = 2.4, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.1; 101.4; 109.4; 116.9; 128.4; 142.6; 142.9; 146.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.59; Н 3.96; N 40.65. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 40.44.

3,9-Диметилпиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин (4b). Выход 350 мг (94%, метод I), 180 мг (48%, метод II), желтый порошок, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH_3); 2.65 (3H, с, CH_3); 6.99 (1H, с, H-10); 7.79 (1H, д, *J* = 3.0,

H-5); 8.13 (1H, д, *J* = 2.8, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.0; 13.8; 100.8; 108.3; 116.6; 129.2; 142.7; 146.5; 151.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.62; Н 4.78; N 37.60. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5$. Вычислено, %: С 57.74; Н 4.85; N 37.41.

3-Метил-9-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин (4c). Выход 420 мг (87%), желтый порошок, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.69 (3H, с, CH_3); 7.75 (1H, с, H-10); 8.12 (1H, д, *J* = 2.4, H-5); 8.37 (1H, д, *J* = 2.5, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.1; 99.9; 116.6; 121.5 (к, $^1J_{\text{CF}}$ = 269.0); 130.2; 142.3; 143.4 (к, $^2J_{\text{CF}}$ = 38.0); 147.4; 153.4. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 44.63; Н 2.44; N 29.15. $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5$. Вычислено, %: С 44.82; Н 2.51; N 29.04.

***N,N'*-Диацетил-*N'*-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)ацетогидразид (5a).** Выход 217 мг (39%), белый порошок, т. пл. 112–113 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.42 (6H, с, CH_3); 6.65 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 7.56 (1H, д, *J* = 1.8, H-2); 7.98 (1H, д, *J* = 1.1, H-7); 8.29 (1H, д, *J* = 1.6, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5; 24.9; 100.7; 121.2; 126.1; 130.7; 142.0; 146.1; 170.1; 171.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.49; Н 4.64; N 25.57. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 52.36; Н 4.76; N 25.44.

***N,N'*-Диацетил-*N'*-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)ацетогидразид (5b).** Выход 184 мг (32%), белый порошок, т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1691 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3); 2.45 (6H, с, CH_3); 6.50 (1H, с, H-3); 7.87 (1H, д, *J* = 1.6, H-7); 8.17 (1H, д, *J* = 1.4, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.5; 22.3; 24.8; 95.6; 120.0; 129.7; 141.9; 145.9; 154.2; 169.9; 171.1. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.09; Н 5.18; N 24.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.97; Н 5.23; N 24.21.

Получение пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2H)-онов 6a,b (общая методика). К раствору 2.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2a,b в 15 мл пиридина добавляют 2.0 ммоль (220 мг) ClCO_2Et и нагревают при 60 °С при перемешивании в течение 8 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл EtOH , твердый осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2H)-он (6a). Выход 260 мг (74%), коричневые кристаллы, т. пл. 176–177 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.21 (1H, д, *J* = 2.6, H-10); 7.50 (1H, д, *J* = 1.8, H-9); 8.10–8.17 (2H, м, H-5,6); 11.22 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 105.5; 110.1; 115.9; 128.0; 139.4; 139.9; 155.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 47.88; Н 2.75; N 40.10. $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 48.00; Н 2.88; N 39.99.

9-Метилпиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2H)-он (6b). Выход 300 мг (79%), серый порошок, т. пл. 230–231 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.35 (3H, с, CH_3); 6.95 (1H, с, H-10); 8.01–8.15 (2H, м, H-5,6); 11.16 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц):

13.8; 104.8; 108.9; 114.7; 127.6; 139.2; 141.3; 154.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 50.63; Н 3.68; N 37.12. $C_8H_7N_5O$. Вычислено, %: С 50.79; Н 3.73; N 37.02.

Получение пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]-пиразин-3(2*H*)-тионов 7а-с (общая методика). К раствору 2.0 ммоль 4-гидразинопиразоло[1,5-*a*]пиразина 2а-с в 10 мл ДМФА добавляют 270 мг (2.0 ммоль) PhNCS. Реакционную смесь нагревают до 80 °С при перемешивании в течение 6 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл Et_2O , отфильтровывают и сушат на воздухе.

Пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2*H*)-тион (7а). Выход 300 мг (79%), коричневые кристаллы, т. пл. 221–222 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.22 (1*H*, д, $J = 1.8$, Н-10); 7.64 (1*H*, д, $J = 1.4$, Н-9); 8.11 (1*H*, д, $J = 1.2$, Н-5); 8.15 (1*H*, д, $J = 1.4$, Н-6); 14.2 (1*H*, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 102.4; 108.8; 117.4; 126.9; 139.8; 142.4; 161.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 44.09; Н 2.57; N 36.76. $C_7H_5N_5S$. Вычислено, %: С 43.97; Н 2.64; N 36.63.

9-Метилпиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2*H*)-тион (7б). Выход 340 мг (83%), белый порошок, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3*H*, с, CH_3); 7.01 (1*H*, с, Н-9); 7.56 (1*H*, д, $J = 3.2$, Н-5); 8.05 (1*H*, д, $J = 2.8$, Н-6); 14.59 (1*H*, уш. с, CSNH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6; 101.2; 116.9; 125.9; 138.6; 142.6; 144.9; 160.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 206 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 46.95; Н 3.36; N 34.31. $C_8H_7N_5S$. Вычислено, %: С 46.82; Н 3.44; N 34.12.

9-(Трифторметил)пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3(2*H*)-тион (7с). Выход 400 мг (77%), желтые кристаллы, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.78–7.87 (2*H*, м, Н-5,10); 8.24 (1*H*, д, $J = 2.4$, Н-6); 14.78 (1*H*, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 101.4; 112.1; 117.7; 121.3 (к, $^1J_{CF} = 269.0$); 129.6; 139.9; 143.5 (к, $^2J_{CF} = 38.2$); 162.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 37.19; Н 1.52; N 27.12. $C_8H_4F_3N_5S$. Вычислено, %: С 37.07; Н 1.56; N 27.02.

Получение пиразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]пиразинов 8а-с (общая методика). К охлажденному до 0 °С раствору 2.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2а-с в 10 мл H_2O последовательно добавляют 0.3 мл (2.2 ммоль) концентрированной HCl и 145 мг (2.1 ммоль) раствора $NaNO_2$ в 8 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл H_2O и сушат на воздухе.

Пиразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]пиразин (8а). Выход 290 мг (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 138–139 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.49 (1*H*, д, $J = 1.2$, Н-10); 8.26 (1*H*, д, $J = 1.4$, Н-9); 8.65 (1*H*, д, $J = 2.8$, Н-5); 8.75 (1*H*, д, $J = 2.4$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 103.7; 110.9; 120.1; 127.3; 143.6; 143.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 44.82; Н 2.41; N 52.61. $C_6H_4N_6$. Вычислено, %: С 45.00; Н 2.52; N 52.48.

9-Метилпиразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]пиразин (8б). Выход 320 мг (93%), желтый порошок, т. пл. 201–202 °С.

Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3*H*, с, CH_3); 7.27 (1*H*, с, Н-10); 8.52 (1*H*, д, $J = 3.2$, Н-5); 8.66 (1*H*, д, $J = 2.8$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9; 103.1; 109.9; 119.8; 127.8; 143.1; 153.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 175 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 48.38; Н 3.39; N 48.23. $C_7H_6N_6$. Вычислено, %: С 48.27; Н 3.47; N 48.25.

9-(Трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]тетразоло[5,1-*c*]пиразин (8с). Выход 390 мг (85%), белый порошок, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.85 (1*H*, с, Н-10); 9.05 (1*H*, д, $J = 2.6$, Н-5); 9.40 (1*H*, д, $J = 2.4$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 101.7; 112.7; 118.2; 121.4 (к, $^1J_{CF} = 268.0$); 129.4; 142.1 (к, $^2J_{CF} = 37.9$); 145.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 37.01; Н 1.30; N 36.72. $C_7H_3F_3N_6$. Вычислено, %: С 36.85; Н 1.33; N 36.84.

Получение 2*H*-пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*c*]-[1,2,4]триазин-3,4-дионов 9а,б и этил-9-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3-карбоксилата (10) (общая методика). К раствору 2.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина 2а-с в 15 мл EtOH добавляют 300 мг (2.0 ммоль) $(CO_2Et)_2$, кипятят в течение 6 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 5 мл EtOH и сушат на воздухе.

2*H*-Пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*c*]-[1,2,4]триазин-3,4-дион (9а). Выход 290 мг (71%), коричневые кристаллы, т. пл. 187–188 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1727 (C=O), 1735 (C=O), 3318 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.02–7.05 (1*H*, м, Н-11); 7.63–7.66 (1*H*, м, Н-10); 7.75 (1*H*, д, $J = 2.4$, Н-6); 7.89 (1*H*, д, $J = 2.6$, Н-7); 12.53 (1*H*, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 105.2; 109.0; 116.5; 130.9; 135.9; 151.7; 152.2; 154.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 47.52; Н 2.41; N 34.56. $C_8H_5N_5O_2$. Вычислено, %: С 47.30; Н 2.48; N 34.47.

10-Метил-2*H*-пиразоло[5',1':3,4]пиразино[2,1-*c*]-[1,2,4]триазин-3,4-дион (9б). Выход 330 мг (76%), серый порошок, т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1722 (C=O), 1730 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3*H*, с, CH_3); 6.84 (1*H*, с, Н-11); 7.47 (1*H*, д, $J = 2.4$, Н-6); 7.70 (1*H*, д, $J = 2.5$, Н-7); 12.71 (1*H*, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7; 103.9; 108.2; 115.9; 131.7; 131.8; 152.0; 152.7; 153.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 49.55; Н 3.21; N 32.31. $C_9H_7N_5O_2$. Вычислено, %: С 49.77; Н 3.25; N 32.25.

Этил-9-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[3,4-*c*]пиразин-3-карбоксилат (10). Выход 450 мг (75%), желтый порошок, т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (C=O), 1741 (C=O), 3329 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3*H*, т, $J = 2.8$, OCH_2CH_3); 4.49–4.54 (2*H*, м, OCH_2CH_3); 8.01 (1*H*, с, Н-10); 8.49 (1*H*, д, $J = 2.6$, Н-5); 8.53 (1*H*, д, $J = 2.7$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 62.9; 101.1; 113.4; 118.7; 120.3; 121.5 (к, $^1J_{CF} = 269.0$); 129.8; 140.2 (к, $^2J_{CF} = 38.0$); 142.8; 144.4; 157.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 44.27; Н 2.61; N 23.28. $C_{11}H_8F_3N_5O_2$. Вычислено, %: С 44.16; Н 2.70; N 23.41.

Получение 4(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразинов 12а,б (общая методика). К суспензии

5.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина **2a-c** в 20 мл AcOH добавляют 0.5 г (5.0 ммоль) ацетилацетона и кипятят в течение 3–5 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 10 мл H₂O, отфильтровывают твердый осадок, сушат его на воздухе, а затем добавляют к нему 30 мл метил-*трет*-бутилового эфира. Нерастворившийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении, полученный твердый продукт сушат на воздухе.

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин (12a). Выход 543 мг (51%), белый порошок, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, 3-CH₃ 3,5-диметилпиразол); 2.60 (3H, с, 5-CH₃ 3,5-диметилпиразол); 6.21 (1H, с, H-4 3,5-диметилпиразол); 7.38 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 7.72 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 8.16 (1H, д, *J* = 1.2, H-2); 8.65 (1H, д, *J* = 4.8, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7; 14.6; 103.8; 110.2; 120.6; 126.4; 129.5; 142.2; 143.0; 146.1; 150.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 214 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 61.75; H 5.33; N 32.99. C₁₁H₁₁N₅. Вычислено, %: C 61.96; H 5.20; N 32.84.

2-Метил-4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин (12b). Выход 545 мг (48%), желтый порошок, т. пл. 68–70 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, 3-CH₃ 3,5-диметилпиразол); 2.44 (3H, с, 2-CH₃); 2.57 (3H, с, 5-CH₃ 3,5-диметилпиразол); 6.18 (1H, с, H-4 3,5-диметилпиразол); 7.13 (1H, с, H-3); 7.63 (1H, д, *J* = 4.5, H-7); 8.53 (1H, д, *J* = 4.5, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8; 13.9; 14.7; 102.6; 110.1; 120.3; 125.7; 130.2; 142.7; 145.1; 150.1; 151.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 228 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 63.63; H 5.91; N 30.76. C₁₂H₁₃N₅. Вычислено, %: C 63.42; H 5.77; N 30.82.

Получение 5-амино-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрилов 13a,c и этил-5-амино-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилатов 13b,d (общая методика). К суспензии 5.0 ммоль 4-гидразинилпиразоло[1,5-*a*]пиразина **2a-c** в 20 мл EtOH добавляют 610 мг (5.0 ммоль) этоксиметилен-малондинитрила **11a** (для получения соединений **13a,c**) или 850 мг (5.0 ммоль) этоксиметиленцианукусного эфира **11b** (для получения соединений **13b,d**) и кипятят в течение 1–4 ч, образовавшийся осадок фильтруют горячим, промывают 10 мл EtOH и сушат на воздухе.

5-Амино-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (13a). Выход 709 мг (63%), желтый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 22231 (C≡N), 3282, 3397 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.46 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 7.73 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 7.99 (1H, с, H-3 пиразол-4-карбонитрил); 8.19 (1H, д, *J* = 1.2, H-2); 8.24 (2H, с, NH₂); 8.67 (1H, д, *J* = 4.8, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 73.4; 104.1; 114.6; 121.0; 125.5; 128.0; 142.5; 143.6; 146.8; 154.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 226 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.55; H 3.02; N 43.43. C₁₀H₇N₇. Вычислено, %: C 53.33; H 3.13; N 43.54.

Этил-5-амино-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (13b). Выход 721 мг (53%), белый порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1716 (C=O), 3251, 3341, 3450 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H,

δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 6.5, OCH₂CH₃); 4.22 (2H, кв, *J* = 6.5, OCH₂CH₃); 7.48 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 7.71 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 7.78 (2H, с, NH₂); 7.85 (1H, с, H-3 пиразол-4-карбоксилат); 8.17 (1H, д, *J* = 1.2, H-2); 8.65 (1H, д, *J* = 4.8, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.7; 59.6; 94.3; 104.6; 120.5; 125.4; 128.0; 142.3; 147.1; 153.1; 163.5; 181.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.12; H 4.59; N 30.49. C₁₂H₁₂N₆O₂. Вычислено, %: C 52.94; H 4.44; N 30.87.

5-Амино-1-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (13c). Выход 705 мг (59%), желтый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2221 (C≡N), 3289, 3393 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH₃); 7.17 (1H, с, H-3); 7.62 (1H, д, *J* = 4.4, H-7); 7.96 (1H, с, H-3 5-аминопиразол-4-карбонитрил); 8.31 (2H, с, NH₂); 8.54 (1H, д, *J* = 4.4, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7; 73.3; 103.1; 114.6; 120.4; 124.5; 128.5; 143.5; 145.8; 152.0; 154.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 55.06; H 3.69; N 41.15. C₁₁H₉N₇. Вычислено, %: C 55.22; H 3.79; N 40.98.

Этил-5-амино-1-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (13d). Выход 786 мг (55%), белый порошок, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1714 (C=O), 3246, 3336, 3453 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 6.5, OCH₂CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 4.22 (2H, кв, *J* = 6.5, OCH₂CH₃); 7.25 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 7.64 (1H, д, *J* = 4.8, H-7); 7.77 (2H, с, NH₂); 7.83 (1H, с, H-3 пиразол-4-карбоксилат); 8.54 (1H, д, *J* = 4.8, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7; 14.9; 59.6; 94.2; 103.3; 120.1; 124.8; 128.6; 142.0; 146.2; 151.9; 152.9; 163.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 54.28; H 4.89; N 29.09. C₁₃H₁₄N₆O₂. Вычислено, %: C 54.54; H 4.93; N 29.36.

Элементный анализ выполнен в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины.

Список литературы

- (a) Arban, R.; Bianchi, F.; Buson, A.; Cremonesi, S.; Di Fabio, R.; Gentile, G.; Micheli, F.; Pasquarello, A.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5044. (b) Di Fabio, R.; Gentile, G.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. WO Patent 2009130232. (c) Askew, B. C.; Bednar, R. A.; Bednar, B.; Claremon, D. A.; Cook, J. J.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Lynch, J. J.; Gaul, S. L.; Stranieri, M. T.; Sitko, G. R.; Holahan, M. A.; Glass, G. D.; Hamill, T.; Gorham, L. M.; Prueksaritanont, T.; Baldwin, J. J.; Hartman, G. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1779. (d) Askew, B. C.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Claremon, D. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. I.; Armstrong, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 475. (e) Askew, B. C.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Claremon, D. A.; Baldwin, J. J.; Anderson, P. S.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Chang, C. C. T.; Cook, J. J.; Lynch, J. J.; Holahan, M. A.; Sitko, G. R.; Stranieri, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1531. (f) Fan, J.; Krasinski, A.; Lange, C. W.; Lui, R. M.; McMahon, J. P.; Powers, J. P.; Zeng, Y.; Zhang, P. US Patent 20140154179. (g) Langford, H. M.; Williams, P. D.; Homnick, C. F.; Vacca, J. P.; Felock, P. J.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Hazuda, D. J.; Gabrylski, L. J.; Shleif, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 721.

- (h) Pan, X.-H.; Liu, X.; Zhao, B.-X.; Xie, Y.-S.; Shin, D.-S.; Zhang, S.-L.; Zhao, J.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9093. (i) Zhang, J.-H.; Fan, C.-D.; Zhao, B.-X.; Shin, D.-S.; Dong, W.-L.; Xie, Y.-S.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 10165. (j) Surase, Y. B.; Sambu, K.; Amale, S. R.; Sood, R.; Purnaparte, K. P.; Pareek, P. K.; Das, B.; Nanda, K.; Kumat, S.; Verma, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3454. (k) Gonzalez, S. M.; Hernandez, A. I.; Alvarez, R. M.; Rodriguez, A.; Ramos-Lima, F.; Bischoff, J. R.; Albarran, M. I.; Cebria, A.; Hernandez-Encinas, E.; Garcia-Arocha, J.; Cebrian, D.; Blanco-Aparicio, C.; Pastor, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4794.
2. (a) Qi, H.; Choi, S.; Dakka, A.; Karp, G. M.; Narassimhan, J.; Naryshkin, N.; Turpoff, A. A.; Weetall, M. L.; Welch, E.; Woll, M. G.; Yang, T.; Zhang, N.; Zhang, X.; Zhao, X.; Green, L.; Pinard, E.; Ratni, H. WO Patent 2013119916. (b) Woll, M. G.; Qi, H.; Turpoff, A.; Zhang, N.; Zhang, X.; Chen, G.; Li, C.; Huang, S.; Yang, T.; Moon, Y.-C.; Lee, C.-S.; Choi, S.; Almstead, N. G.; Naryshkin, N. A.; Dakka, A.; Narasimhan, J.; Gabbeta, V.; Welch, E.; Zhao, N.; Risher, N.; Sheedy, J.; Weetall, M.; Karp, G. M. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 6070. (c) Pastor, F. J.; Martinez, S.; Alvarez, R. M.; Rodriguez, A.; Martin, J. J.; Ramos, F. J. WO Patent 201189400. (d) Allen, S.; Boys, M. L.; Chicarelli, M. J.; Fell, J. B.; Fisher, J. P.; Gaudino, J.; Hiskin, E. J.; Hinklin, R. J.; Kraser, C. F.; Laird, E.; Robinson, J. E.; Tang, T. P.; Burgess, L. E.; Rieger, R. A.; Phekeger, J.; Saton, Y.; Leftheris, K.; Raheja, R. K.; Bennett, B. L. WO Patent 201690285. (e) Shen, S.-L.; Zheng, L.-W.; Wang, S.-Q.; Zhang, Y.-R.; Zhang, Y.; Liu, Y.-R.; Zhao, B.-X. *ARKIVOC* **2013**, (iv), 44.
 3. Pastor, F. J.; Martinez, G. S.; Rodriguez, H. A.; Ramos, L. F. J.; Alvarez, E. R. M.; Higuera, H. A. J. WO Patent 2011141713.
 4. Hrynyshyn, Y. V.; Tszorik, N. M.; Musiyuchuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1242. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1242.]
 5. (a) Tokumaru, K.; Bera, K.; Johnston, J. N. *Synthesis* **2017**, 4670. (b) Nakka, M.; Todikonda, R.; Rayavarapu, S.; Sarakula, P.; Vidavalur, S. *Synthesis* **2015**, 517. (c) Kim, D.; Kowalchick, J. E.; Edmondson, S. D.; Mastracchio, A.; Xu, J.; Eiermann, G. J.; Leiting, B.; Wu, J. K.; Pryor, K. D.; Patel, R. A.; He, H.; Lyons, K. A.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3373. (d) Nakka, M.; Tadikonda, R.; Nakka, S.; Vidavalur, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 520. (e) Martinez-Ariza, G.; Ayaz, M.; Medda, F.; Hulme, C. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5153. (f) El Khadem, H. S.; Kawai, J.; Swartz, D. L. *Heterocycles* **1989**, 28, 239.
 6. (a) Youssef, M. S. K.; Hassan, K. M.; Atta, F. M.; Abbady, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1565. (b) Badr, M. Z. A.; Mahgoub, S. A.; Geies, A. A.; Moustafa, O. S.; El-Latif, F. M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 73, 27. (c) Bakhite, E. A.; Abbady, M. S.; Radwan, S. M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, 58, 1457. (d) Badh, M.; Atta, M. *J. Indian Chem. Soc.* **1997**, 74, 30. (e) Sarhan, A. E.-W. A. O. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 1279. (f) Abdel-Hafez, S. H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185, 2543. (g) Atta, K. F. M. *Molecules* **2011**, 16, 7081.
 7. Bukowski, L.; Zwolska, Z.; Augustykowski-Kopiec, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1358. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 1571.]
 8. (a) Scheller, S. W.; May, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 987. (b) Vercek, B.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 51-52, 4539. (c) Koren, B.; Stanovnik, B.; Tisler, M. *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 83. (d) Slepukhin, P. A.; Rusinov, G. L.; Dedeneva, S. S.; Charushin, V. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, 56, 345. [Изв. АН, Сер. хим. **2007**, 334.] (e) Krivopalov, V. P.; Baram, S. G.; Denisov, A. Yu.; Mamatyuk, V. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, 38, 1839. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1989**, 2002.] (f) Melloni, P.; Fusar-Bassini, D.; Dradi, F.; Confalonieri, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 731.
 9. (a) Brandhuber, B. J.; Jiang, Y.; Kolakowski, G. R.; Winski, S. L. WO Patent 2014078417. (b) Han, S.; Thoresen, L.; Jung, J.-K.; Zhu, X.; Thatte, J.; Solomon, M.; Gaidorov, I.; Unett, D. J.; Yoon, W. H.; Barden, J.; Sadeque, A.; Usmani, A.; Chen, C.; Semple, G.; Grottick, A. J.; Al-Shamma, H.; Christofer, R.; Jones, R. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 1309. (c) Kalish, V. J.; Brookfield, F.; Courtney, S. M.; Frost, L. M.; Toscano, J. P.; Guthrie, D. A.; North, C. L. WO Patent 2015183839. (d) Sliskovich, D. R.; Blankley, C. J.; Krause, B. R.; Newton, R. S.; Picard, A. A.; Roark, W. H.; Roth, B. D.; Sekerke, C.; Shaw, M. K.; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2095. (e) Naito, H.; Ohsuki, S.; Ansumi, R.; Minami, M.; Mochizuki, M.; Hirotani, K.; Kumazawa, E.; Ejima, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 153.