

Новый способ конструирования системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина

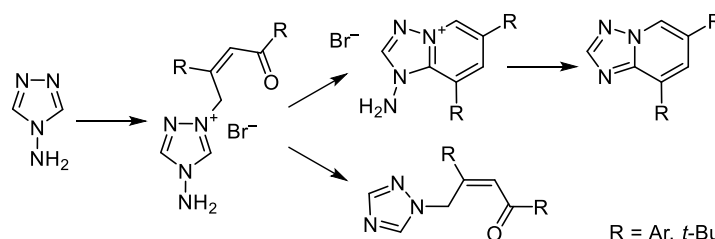
Владимир А. Ковтуненко¹, Людмила М. Потиха^{1*},
Андрей В. Шелепюк², Тарас Н. Тарасюк¹

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

² НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02660, Украина; e-mail: oxetan@gmail.com

Поступило 28.02.2019

Принято 13.04.2019



Кватернизация 4-амино-4*H*-1,2,4-триазола γ -бромдипнонами и 5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-оном происходит по атому азота N-1 с образованием четвертичных солей, которые под действием оснований циклизуются в производные [1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиридина. Четвертичные соли 4-амино-4*H*-1,2,4-триазолия и ароматические соли 1-амино-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридиния могут быть дезаминированы при действии азотистой кислоты в 1-замещенные 1,2,4-триазолы и соответствующие [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины.

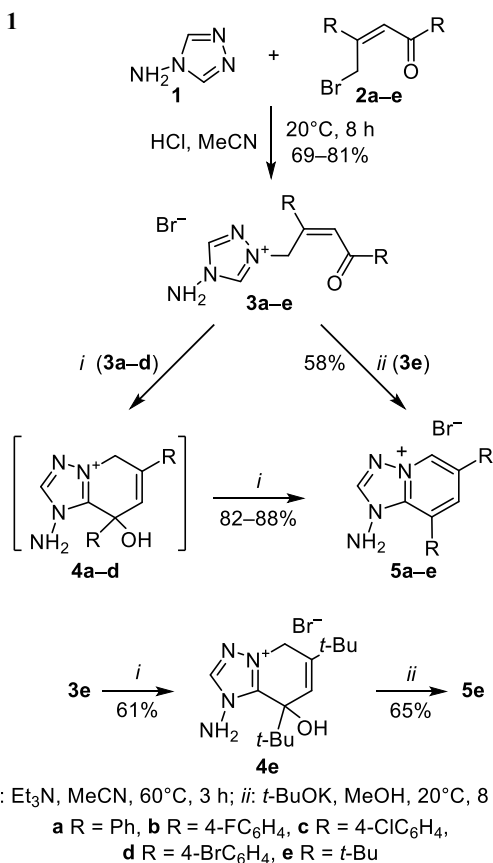
Ключевые слова: 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол, 1-амино-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин, γ -бромдипнон, 5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-он, дезаминирование, кватернизация.

Производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина как представители ряда конденсированных гетероциклов с узловым атомом азота интересны прежде всего своей биологической активностью. Среди огромного количества этих соединений особое внимание в последнее время привлекают аминопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина, в ряду которых обнаружены потенциальные кандидаты в лекарственные препараты для применения в онкологии,^{1a-c} психиатрии,^{1d-f} а также для лечения нарушений обмена веществ^{1g} и воспалительных заболеваний.^{1h-k} Для получения аминопроизводных используют как аминирование [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов, так и введение аминofункции на стадии формирования гетеросистемы. Построение системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина осуществляют двумя путями: аннелированием пиридинового цикла^{2,3} либо чаще всего аннелированием триазольного цикла к пиридиновому.^{2,4} Последний способ, наряду с аминированием, использовался и в синтезе производных 1-амино-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина^{4a} – прекурсоров в синтезе потенциальных блокаторов нервно-мышечной активности.

Ранее⁵ нами был найден удобный метод построения пиридинового цикла с азолами, заключающийся в циклизации солей 1,3-диазолия на основе α,β -ненасыщенных γ -галогенкетонов. В настоящей работе этот метод используется для получения производных 1-амино-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. На первой стадии осуществляется кватернизация коммерчески доступного 4-амино-4*H*-1,2,4-триазола (**1**) производными γ -бромдипнона **2a-d** или (4*Z*)-5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-она (**2e**) (схема 1).

Алкилирование 4-амино-4*H*-1,2,4-триазола происходит по положению 1, в соответствии с имеющимся в литературе данными⁶ относительно направления этой реакции, и приводит к образованию бромидов 1-замещенного 4-амино-4*H*-1,2,4-триазолия **3a-e** (схема 1). Соли **3a-e** получены при выдержке реакционной смеси в MeCN при комнатной температуре. Наибольшие выходы продуктов достигаются при проведении реакции в присутствии каталитических количеств HCl, которая необходима для предотвращения дальнейших превращений. Спектры ЯМР ¹H триазолиевых солей **3a-e** достаточно характерны: азолиевому фрагменту соот-

Схема 1



вествуют два сигнала при 9.09–9.19 и 10.18–10.51 м. д., протону при двойной связи – сигнал при 6.84–7.73 м. д., группе CH₂ – дупротонный сигнал при 5.22–6.03 м. д. Соединения **3a-e** стабильны в кислой среде, а в присутствии оснований могут циклизоваться под влиянием практически любого основания (K₂CO₃, NaOH, MeONa, Et₃N), в том числе и исходного амина **1**. Вследствие этого уже в нейтральных условиях наряду с солями **3a-e** также образуются циклические продукты **4a-e**. Эффективность превращения в карбинолы **4a-e** увеличивается при нагревании солей **3a-e** в растворе MeCN с Et₃N. 6,7-Диарилпроизводные **4a-d** неустойчивы при нагревании, что не позволило выделить их в чистом виде путем перекристаллизации, а их образование зарегистрировано методом спектроскопии ЯМР ¹H при непродолжительном (0.5–1 ч) нагревании реакционной смеси. С увеличением донорного эффекта заместителей в пиридиновом фрагменте бицикла устойчивость карбинола возрастает, что позволяет выделить соединение **4e** в чистом виде.

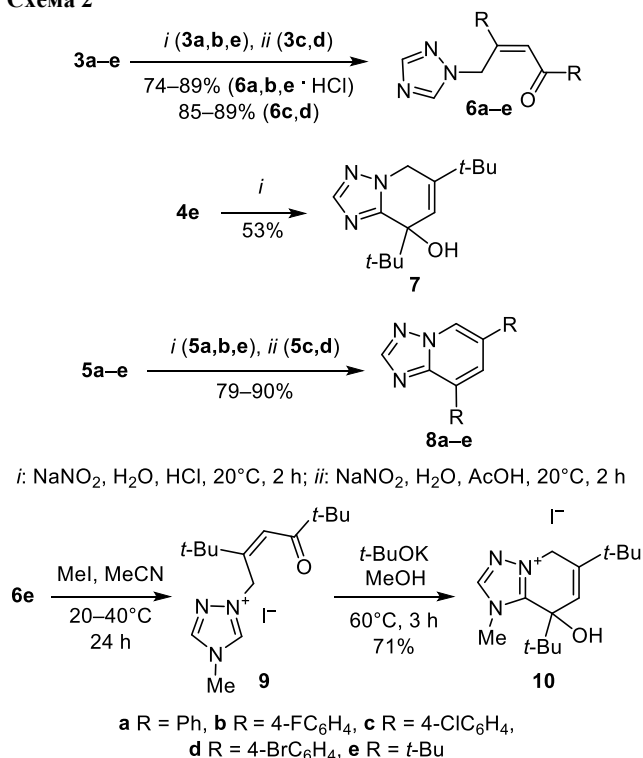
Вывод о строении соединений **4a-e**, как 5,8-дигидропроизводных следует из наличия в их спектрах ЯМР ¹H характерных сигналов в виде двух однопротонных дублетов в области 5.64–5.81 м. д. с достаточно большими КССВ (18–19 Гц), которые ранее были отмечены в спектрах соответствующих производных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола.⁷

При взаимодействии карбинолов **4a-e** с сильными основаниями легко образуются ароматические соли [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридиния **5a-e**. Для получения

солей **5a-e** в этих условиях могут быть использованы как смеси бромидов **3, 4 a-e**, так и чистые соли триазолия **3a-e**. Реакции протекают гладко, без образования побочных продуктов и с высокими выходами. Препаративно удобным для получения диарилпроизводных **5a-d** оказалось использование Et₃N в растворе MeCN, а в случае соли **5e** – более продуктивно нагревание с *t*-BuOK. В этих условиях продукты реакции выпадают в виде осадков, которые могут быть легко отделены. Строение соединений **5a-d** доказано спектральными методами, а их основные спектральные характеристики согласуются с известными для соединений этого ряда.^{7,8}

Четвертичные азолиевые соли **3a-e**, так же как и производные 1-аминотриазолопиридинов **5a-e** и дигидрокарбинол **4e**, могут быть дезаминированы при действии NaNO₂ в водном растворе HCl или AcOH (для солей **3c,d**) (схема 2). Во всех случаях продукты реакций **6a-e**, **7** и **8a-e** выпадают из водных растворов в виде белых осадков. Продукты дезаминирования **6a,b,e** были выделены и охарактеризованы в форме гидрохлоридов. Такая трансформация однозначно определяется по исчезновению сигнала аминогруппы в спектрах ИК и ЯМР ¹H.

Схема 2



Известно,⁹ что 1-замещенные производные 1,2,4-триазола при алкилировании образуют 1,4-дизамещенные четвертичные соли. Нами изучена возможность подобной кватернизации соединений **6–8** под действием MeI. При проведении реакции в мягких условиях (MeCN, 20–40 °C) в отсутствие дополнительного основания из соединения **6e** образуется ожидаемый продукт метилирования **9** (согласно данным спектра ЯМР ¹H проб

реакционной смеси), который в указанных условиях легко циклизуется под действием исходного основания **6e**. Попытки разделения полученной смеси, как и дальнейшего нагревания ее с Et₃N с целью выделения циклического продукта, привели к образованию сложных смесей. Более результативным оказалось использование системы MeOH–*t*-BuOK (1 экв.): при нагревании получен продукт циклизации в чистом виде со спектральными характеристиками, согласующимися с данными соединения **4e**, – карбинол **10**. Использование избытка основания или увеличение длительности нагревания приводит к разрушению бициклической системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. Основным направлением превращения, очевидно, является расщепление триазольного цикла с образованием *N*-цианопроизводных, характерное для солей 1,2,4-триазолия при действии оснований.¹⁰ Вероятно, указанное превращение стало основным фактором, обуславливающим трудности в получении арилзамещенных продуктов **9**, **10**, как следствие присутствия в структуре катиона [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридиния более акцепторных заместителей. Попытки метилирования циклических оснований **7** и **8** оказались безуспешными вследствие пространственного экранирования реакционного центра при атоме N-1 объемными заместителями в *пер*-положении (при атоме C-8).

Таким образом, нами разработан новый способ построения системы [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и получения его 1-аминопроизводных, позволяющий вводить арильные или алкильные заместители в пиридиновую часть бицикла.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе DMSO-*d*₆. Внутренний стандарт TMS. Сигналы атомов углерода в спектре ЯМР ¹³C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) были отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен масс-спектрометрически методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (ввод образца в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO cube, галогены поределены методом Шёнигера. Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах на приборе Тиле и не исправлены.

Исходные (2*Z*)-4-бромо-1,3-диарилбут-2-ен-1-оны **2a–d**^{11a,b} и (4*Z*)-5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгепт-4-ен-3-он (**2e**)^{11c} получены по известным методикам из 1-арил-1-этанолов и 3,3-диметил-2-бутанона – коммерческих препаратов фирмы "Енамин".

Синтез бромидов 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия 3a–e (общая методика). К раствору 3.32 ммоль бром-

дипнона **2a–d** или 5-(бромметил)-2,2,6,6-тетраметилгептенона **2e** и 0.28 г (3.33 ммоль) *N*-аминотриазола **1** в 20 мл MeCN добавляют 1 каплю концентрированной HCl и перемешивают смесь в течение 8 ч при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении, образовавшийся твердый остаток очищают перекристаллизацией.

Бромид 4-амино-1-[(*Z*)-2-бутенил-2,4-дифенил-4-оксо]-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия (3a). Выход 0.91 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1172, 1215, 1370, 1443, 1573, 1592, 1646 (C=O), 2892, 3058, 3116 (NH₂), 3170 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.03 (2H, с, CH₂); 7.06 (2H, с, NH₂); 7.46 (3H, м, H-3",4",5"); 7.60 (2H, т, *J* = 7.0, H-3"',5'''); 7.73 (2H, м, H-3',4''); 7.81 (2H, д, *J* = 6.5, H-2",6''); 8.16 (2H, д, *J* = 7.0, H-2"',6'''); 9.12 (1H, с, H-3); 10.43 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 48.8 (CH₂); 116.8; 126.2; 126.5; 127.5; 127.6; 128.7; 132.4; 135.7; 136.2; 141.8; 143.8; 145.1 (C-2'); 189.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 305 [M–Br]⁺ (100). Найдено, %: C 55.95; H 4.39; Br 20.93; N 14.43. C₁₈H₁₇BrN₄O. Вычислено, %: C 56.12; H 4.45; Br 20.74; N 14.54.

Бромид 4-амино-1-[(*Z*)-2,4-бис(4-фторфенил)-2-бутенил-4-оксо]-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия (3b). Выход 1.01 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 163–164 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1153, 1211, 1503, 1595, 1660 (C=O), 3019, 3111, 3160 (NH₂), 3214 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.07 (2H, с, CH₂); 6.99 (2H, уш. с, NH₂); 7.28 (2H, т, *J* = 6.0, H-3"',5'''); 7.41 (2H, т, *J* = 6.0, H-3",5''); 7.70 (1H, с, H-3'); 7.91 (2H, т, *J* = 6.0, H-2",6''); 8.25 (2H, т, *J* = 6.0, H-2"',6'''); 9.15 (1H, с, H-3); 10.51 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 50.7 (CH₂); 116.3 (д, *J* = 22.0); 116.4 (д, *J* = 22.0); 128.0; 130.6 (д, *J* = 9.0); 132.4 (д, *J* = 9.0); 133.9; 134.7; 143.5; 145.6; 146.0 (C-2'); 163.6 (д, *J* = 287.0); 165.6 (д, *J* = 292.0); 189.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 341 [M–Br]⁺ (100). Найдено, %: C 51.04; H 3.48; Br 19.22; N 13.43. C₁₈H₁₅BrF₂N₄O. Вычислено, %: C 51.32; H 3.59; Br 18.97; N 13.30.

Бромид 4-амино-1-[(*Z*)-2,4-бис(4-хлорфенил)-2-бутенил-4-оксо]-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия (3c). Выход 1.22 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 816, 839, 1012, 1090, 1213, 1410, 1488, 1561, 1589, 1597, 1661 (C=O), 2823, 3098, 3204 (NH₂), 3277 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.00 (2H, с, CH₂); 7.02 (2H, уш. с, NH₂); 7.50 (2H, д, *J* = 6.0, H-3"',5'''); 7.64 (2H, с, *J* = 6.0, H-3",5''); 7.70 (1H, с, H-3'); 7.83 (2H, д, *J* = 8.0, H-2",6''); 8.15 (2H, д, *J* = 6.0, H-2"',6'''); 9.09 (1H, с, H-3); 10.40 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 50.1 (CH₂); 127.9; 128.9; 129.1; 129.5; 130.8; 134.9; 135.9; 136.1; 138.8; 143.3 (C-2'); 145.2; 145.6; 189.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 378 (7), 376 (20), 374 [M–Br]⁺ (100). Найдено, %: C 47.43; H 3.24; Br 17.59; Cl 15.88; N 12.49. C₁₈H₁₅BrCl₂N₄O. Вычислено, %: C 47.60; H 3.33; Br 17.59; Cl 15.61; N 12.34.

Бромид 4-амино-1-[(*Z*)-2,4-бис(4-бромфенил)-2-бутенил-4-оксо]-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия (3d). Выход 1.44 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–169 °С

(MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 816, 1007, 1071, 1214, 1407, 1485, 1583, 1597, 1661 (C=O), 2823, 3092, 3282 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.96 (2H, с, CH₂); 6.98 (2H, уш. с, NH₂); 7.65 (2H, д, *J* = 6.0, H-3",5"); 7.72 (1H, с, H-3'); 7.75 (2H, д, *J* = 8.0, H-2",6"); 7.79 (2H, д, *J* = 6.0, H-3",5"); 8.07 (2H, д, *J* = 6.0, H-2",6"); 9.09 (1H, с, H-3); 10.33 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 50.1 (CH₂); 123.7; 127.9; 128.1; 129.8; 130.9; 131.8; 132.0; 136.3; 136.4; 143.2; 145.8 (C-2'); 154.2; 189.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 467 (49), 466 (100), 463 [M-Br]⁺ (50). Найдено, %: C 39.55; H 2.70; Br 44.48; N 10.41. C₁₈H₁₅Br₃N₄O. Вычислено, %: C 39.81; H 2.78; Br 44.14; N 10.32.

Бромид 4-амино-1-[(Z)-2-(трет-бутил)гекс-2-енил-5,5-диметил-4-оксо]-4H-1,2,4-триазол-1-ия (3e). Выход 0.79 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–123 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 615, 858, 881, 993, 1010, 1091, 1365, 1476, 1608, 1683 (C=O), 2874, 3053, 3204 (NH₂), 3484 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.12 (9H, с, C(CH₃)₃); 5.22 (2H, с, CH₂); 6.84 (1H, с, H-3'); 7.05 (2H, уш. с, NH₂); 9.19 (1H, с, H-3); 10.18 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆ + CCl₄), δ , м. д.: 26.1 (C(CH₃)₃); 28.2 (C(CH₃)₃); 37.8 (C(CH₃)₃); 43.9 (C(CH₃)₃); 48.9 (CH₂); 124.5 (C-3'); 142.9; 144.8; 153.8 (C-2'); 206.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 266 (20), 265 [M-Br]⁺ (100). Найдено, %: C 48.57; H 7.22; Br 23.27; N 16.33. C₁₄H₂₅BrN₄O. Вычислено, %: C 48.70; H 7.30; Br 23.14; N 16.23.

Бромид 1-амино-8-гидрокси-6,8-ди(трет-бутил)-1H,5H,8H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (4e). К раствору 0.89 г (2.59 ммоль) азолиевой соли **3e** в 20 мл MeCN добавляют 0.36 мл (2.59 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивают в течение 3 ч при 50–60 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают MeCN. Выход 0.55 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–186 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 649, 1007, 1060, 1158, 1169, 1368, 1480, 2964, 3104 (NH₂), 3305 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.17 (9H, с, C(CH₃)₃); 5.03 (1H, д, *J* = 18.0, 5-CH₂); 5.14 (1H, д, *J* = 18.0, 5-CH₂); 5.73 (1H, уш. с, OH); 6.89 (3H, м, 7-CH, NH₂); 9.32 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.4 (C(CH₃)₃); 29.3 (C(CH₃)₃); 35.3 (C(CH₃)₃); 43.8 (CH₂); 50.3 (C(CH₃)₃); 76.1 (C-8); 122.3; 141.8 (C-6); 146.0; 149.3 (C-8a). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 265 [M-Br]⁺ (100). Найдено, %: C 48.65; H 7.26; Br 23.16; N 16.28. C₁₄H₂₅BrN₄O. Вычислено, %: C 48.70; H 7.30; Br 23.14; N 16.23.

Синтез бромидов 1-амино-6,8-диарил-1H-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия 5a–d (общая методика). К раствору 2.59 ммоль азолиевой соли **3a–d** в 20 мл MeCN добавляют 0.36 мл (2.59 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивают в течение 3 ч при 60 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают MeCN.

Бромид 1-амино-6,8-дифенил-1H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (5a). Выход 0.78 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–232 °С (с разл., MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1219, 1319, 1443, 1482, 1532, 3033, 3058, 3211, 3340 (NH₂), 3431 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.56 (2H, с, NH₂); 7.51–7.61 (6H, м,

H-3',4',5',3",4",5"); 7.78 (2H, д, *J* = 6.0, H-2",6"); 8.00 (2H, д, *J* = 7.0, H-2',6"); 8.47 (1H, с, H-7); 9.67 (1H, с, H-2); 9.75 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 127.5; 128.1; 128.2; 128.3; 129.6; 129.7; 129.9; 131.1; 132.2; 132.5; 133.8; 138.5; 139.9; 149.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288 (20), 287 [M-Br]⁺ (100). Найдено, %: C 58.52; H 4.06; Br 21.58; N 15.38. C₁₈H₁₅BrN₄. Вычислено, %: C 58.87; H 4.12; Br 21.76; N 15.26.

Бромид 1-амино-6,8-бис(4-фторфенил)-1H-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (5b). Выход 0.90 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 225–227 °С (с разл., MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1157, 1220, 1316, 1365, 1490, 1511, 1604, 3049, 3091, 3149, 3444 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.57 (2H, уш. с, NH₂); 7.38–7.44 (4H, м, H-3',5',3",5"); 7.83 (2H, д, *J* = 6.0, H-2",6"); 8.09 (2H, д, *J* = 6.0, H-2',6"); 8.51 (1H, с, H-7); 9.67 (1H, с, H-2); 9.77 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 115.2 (д, *J* = 21.0); 116.7 (д, *J* = 21.0); 126.6; 128.3; 128.8; 130.4; 130.5 (д, *J* = 9.0); 131.2; 133.4 (д, *J* = 8.0); 138.6; 139.9; 149.6; 163.2 (д, *J* = 246.0); 163.4 (д, *J* = 247.0). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 324 (20), 323 [M-Br]⁺ (100). Найдено, %: C 53.21; H 3.19; Br 19.97; N 14.07. C₁₈H₁₃BrF₂N₄. Вычислено, %: C 53.62; H 3.25; Br 19.82; N 13.89.

Бромид 1-амино-6,8-бис(4-хлорфенил)-1H-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (5c). Выход 0.99 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С (с разл., MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 819, 828, 1015, 1091, 1485, 1597, 1658, 3086, 3176, 3328 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.56 (2H, уш. с, NH₂); 7.59 (2H, д, *J* = 8.0, H-3",5"); 7.63 (2H, д, *J* = 8.0, H-3',5'); 7.77 (2H, д, *J* = 8.0, H-2",6"); 8.03 (2H, д, *J* = 8.0, H-2',6"); 8.51 (1H, с, H-7); 9.65 (1H, с, H-2); 9.79 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 127.3; 127.4; 128.2; 128.5; 129.0; 129.7; 130.6; 131.1; 134.1; 137.0; 137.3; 139.5; 139.6; 148.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 360 (9), 358 (19), 356 [M-Br]⁺ (100). Найдено, %: C 49.88; H 3.10; Br 18.46; Cl 16.39; N 12.62. C₁₈H₁₃BrCl₂N₄. Вычислено, %: C 49.57; H 3.00; Br 18.32; Cl 16.26; N 12.85.

Бромид 1-амино-6,8-бис(4-бромфенил)-1H-[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (5d). Выход 1.17 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 215–217 °С (с разл., MeNO₂). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 819, 1007, 1077, 1186, 1396, 1482, 1589, 1650, 3081, 3176, 3329 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.56 (2H, уш. с, NH₂); 7.70–7.77 (6H, м, H-3',5',2",3",5",6"); 7.97 (2H, д, *J* = 8.0, H-2',6"); 8.51 (1H, с, H-7); 9.65 (1H, с, H-2); 9.79 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 124.6; 124.9; 127.0; 127.2; 128.1; 128.8; 130.5; 131.3; 131.9; 132.5; 134.0; 139.1; 139.3; 148.17. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 449 (50), 447 (100), 445 [M-Br]⁺ (50). Найдено, %: C 41.47; H 2.46; Br 45.84; N 10.46. C₁₈H₁₃Br₃N₄. Вычислено, %: C 41.18; H 2.50; Br 45.66; N 10.67.

Бромид 1-амино-6,8-ди(трет-бутил)-1H-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (5e). К раствору 2.56 ммоль четвертичной азолиевой соли **3e** или **4e** в 15 мл MeOH добавляют 0.28 г (2.56 ммоль) *t*-BuOK. Полученный раствор перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают при пониженном

давлении, остаток перекристаллизовывают. Выход 0.48 г (58%, из соли **3e**), 0.54 г (65%, из соли **4e**), бесцветные кристаллы, т. пл. 222–224 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 637, 758, 892, 1048, 1200, 1258, 1365, 1488, 1642, 2868, 2950, 3042, 3114, 3187, 3434 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.58 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.22 (2H, уш. с, NH₂); 8.05 (1H, с, H-7); 9.01 (1H, с, H-5); 9.53 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 30.2 (C(CH₃)); 30.6 (C(CH₃)); 34.0 (C(CH₃)); 35.4 (C(CH₃)); 126.7; 133.4; 135.5; 140.4; 141.4; 149.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 248 (20), 247 [M–Br]⁺ (100). Найдено, %: C 51.65; H 7.11; Br 24.59; N 17.18. C₁₄H₂₃BrN₄. Вычислено, %: C 51.38; H 7.08; Br 24.42; N 17.12.

Гидрохлорид (Z)-1,3-дифенил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бутен-1-она (6a). К раствору 1 г азолиевой соли **3a** (2.59 ммоль) в 20 мл H₂O при комнатной температуре добавляют 0.53 г (7.68 ммоль) NaNO₂, затем в реакционную смесь по каплям добавляют 7.5 мл (7.5 ммоль) 1 н. HCl. Раствор перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H₂O. Выход 0.73 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 116–118 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1200, 1318, 1383, 1404, 1449, 1600, 1612, 1654 (C=O), 3061, 3107 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.91 (1H, с, CH₂); 7.38–7.42 (3H, м, H-3",4",5"); 7.59 (2H, т, *J* = 8.0, H-3",5"); 7.60 (1H, с, H-3'); 7.70 (1H, т, *J* = 8.0, H-4"); 7.74 (2H, д, *J* = 6.0, H-2",6"); 8.13 (2H, д, *J* = 8.0, H-2",6"); 8.25 (1H, с, H-3); 9.11 (1H, с, H-5); 10.70 (1H, уш. с, +NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 48.6 (CH₂); 127.2; 127.8; 129.1; 129.4; 130.1; 134.0; 138.2; 144.3; 149.0 (C-2'); 149.2; 191.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 291 (20), 290 [M–Cl]⁺ (100). Найдено, %: C 66.95; H 4.88; Cl 10.71; N 13.04. C₁₈H₁₆ClN₃O. Вычислено, %: C 66.36; H 4.95; Cl 10.88; N 12.90.

Гидрохлорид (Z)-1,3-бис(4-фторфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бутен-1-она (6b) получают по методике синтеза соединения **6a** из четвертичной соли **3b**. Выход 0.83 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 104–105 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1134, 1159, 1216, 1369, 1507, 1591, 1612, 1652 (C=O), 3061, 3099 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.84 (2H, с, CH₂); 7.23 (2H, т, *J* = 6.0, H-3",5"); 7.40 (2H, т, *J* = 6.0, H-3",5"); 7.53 (1H, с, H-3'); 7.58 (1H, уш. с, +NH); 7.79 (2H, т, *J* = 6.0, H-2",6"); 8.02 (1H, с, H-3); 8.21 (2H, т, *J* = 6.0, H-2",6"); 8.81 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 47.7 (CH₂); 115.9 (д, *J* = 22.0); 116.3 (д, *J* = 22.0); 126.6; 130.3 (д, *J* = 10.0); 132.3 (д, *J* = 10.0); 134.8; 134.9; 145.1; 149.1 (C-2'); 151.8; 163.3 (д, *J* = 309.0); 165.5 (д, *J* = 313.0); 189.9 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 327 (20), 326 [M–Cl]⁺ (100). Найдено, %: C 59.97; H 3.94; Cl 9.94; N 11.72. C₁₈H₁₄ClF₂N₃O. Вычислено, %: C 59.76; H 3.90; Cl 9.80; N 11.62.

(Z)-1,3-Бис(4-хлорфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бутен-1-он (6c). К раствору 1.17 г (2.59 ммоль) азолиевой соли **3c** в 15 мл AcOH добавляют раствор 0.27 г (3.88 ммоль) NaNO₂ в минимальном количестве H₂O и перемешивают полученную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 20 мл

H₂O, отфильтровывают выпавший осадок. Выход 0.83 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 162–164 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 811, 833, 1010, 1090, 1213, 1272, 1490, 1589, 1613, 1655 (C=O), 3058, 3098. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.78 (1H, с, CH₂); 7.42 (2H, д, *J* = 7.0, H-3",5"); 7.49 (1H, с, H-3'); 7.61 (2H, д, *J* = 7.0, H-3",5"); 7.71 (2H, д, *J* = 7.0, H-2",6"); 7.79 (1H, с, H-3); 8.11 (2H, д, *J* = 7.0, H-2",6"); 8.46 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.3 (CH₂); 126.4; 128.6; 129.0; 129.3; 130.7; 134.4; 136.4; 136.7; 138.6; 144.7; 148.9 (C-2'); 151.4; 188.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 363 (8), 361 (20), 359 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 60.03; H 3.71; Cl 19.92; N 11.85. C₁₈H₁₃Cl₂N₃O. Вычислено, %: C 60.35; H 3.66; Cl 19.79; N 11.73.

(Z)-1,3-Бис(4-бромфенил)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-бутен-1-он (6d) получают по методике синтеза соединения **6c** из четвертичной соли **3d**. Выход 0.98 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 808, 831, 1007, 1071, 1175, 1214, 1273, 1401, 1485, 1583, 1611, 1656 (C=O), 3098. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 5.79 (1H, с, CH₂); 7.51 (1H, с, H-3'); 7.57 (2H, д, *J* = 7.0, H-3",5"); 7.65 (2H, д, *J* = 7.0, H-2",6"); 7.78 (2H, д, *J* = 7.0, H-3",5"); 7.79 (1H, с, H-3); 8.05 (2H, д, *J* = 7.0, H-2",6"); 8.48 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.1 (CH₂); 123.1; 126.4; 127.9; 129.6; 130.8; 131.5; 132.0; 136.7; 137.1; 144.7; 149.0 (C-2'); 151.4; 190.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 452 (50), 450 (100), 448 [M+H]⁺ (50). Найдено, %: C 48.64; H 2.99; Br 35.91; N 9.52. C₁₈H₁₃Br₂N₃O. Вычислено, %: C 48.35; H 2.93; Br 35.74; N 9.40.

Гидрохлорид (Z)-2,2,6,6-тетраметил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4-гептен-3-она (6e) получают по методике синтеза соединения **6a** из четвертичной соли **3e**. Маслообразный продукт реакции переводят с помощью HCl в форму гидрохлорида. Выход 0.55 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–112 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 629, 872, 884, 993, 1090, 1611, 1684 (C=O), 2420, 2969, 3137, 3478 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.04 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.09 (9H, с, C(CH₃)₃); 5.15 (2H, с, CH₂); 6.75 (1H, с, H-3'); 7.03 (1H, уш. с, +NH); 8.50 (1H, с, H-3); 9.18 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-*d*₆ + CCl₄), δ , м. д.: 26.1 (C(CH₃)); 28.4 (C(CH₃)); 37.6 (C(CH₃)); 43.8 (C(CH₃)); 46.9 (CH₂); 123.8; 143.1; 147.0 (C-2'); 155.1; 206.7 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 251 (20), 250 [M–Cl]⁺ (100). Найдено, %: C 59.16; H 8.38; Cl 12.53; N 14.89. C₁₄H₂₄ClN₃O. Вычислено, %: C 58.83; H 8.46; Cl 12.40; N 14.70.

6,8-Ди(трет-бутил)-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиридин-8-ол (7) получают по методике синтеза соединения **6a** из четвертичной соли **4e**. Выход 0.34 г (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–148 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 666, 1071, 1105, 1192, 1301, 1365, 1499, 2975, 3294, 3350 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.16 (9H, с, C(CH₃)₃); 4.66 (1H, д, *J* = 17.5, 5-CH₂); 4.84 (1H, д, *J* = 17.5, 5-CH₂); 5.61 (1H, уш. с, OH); 5.69 (1H, с, H-7); 7.99 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.3 (C(CH₃)); 29.6 (C(CH₃)); 35.1 (C(CH₃)); 41.1 (CH₂); 47.2 (C(CH₃)); 72.4 (C-8); 123.7;

140.8 (C-6); 151.2; 155.1 (C-8a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 67.38; H 9.25; N 16.88. $C_{14}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: C 67.43; H 9.30; N 16.85.

6,8-Дифенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (8a) получают по методике синтеза соединения **6a** из соли **5a**. Выход 0.55 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 131–132 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1193, 1262, 1316, 1434, 1484, 1497, 3061. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.44–7.50 (6H, м, H-3',4',5',3'',4'',5''); 7.88 (2H, д, $J = 6.0$, H-2'',6''); 8.16 (1H, с, H-7); 8.23 (2H, д, $J = 7.0$, H-2',6'); 8.59 (1H, с, H-5); 9.26 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 125.7; 127.7; 127.8; 128.1; 128.4; 128.7; 129.0; 129.1; 129.2; 129.5; 135.2; 136.1; 148.6; 154.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 (20), 272 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 79.98; H 4.75; N 15.63. $C_{18}H_{13}N_3$. Вычислено, %: C 79.68; H 4.83; N 15.49.

6,8-Бис(4-фторфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (8b) получают по методике синтеза соединения **6a** из соли **5b**. Выход 0.64 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1161, 1192, 1232, 1260, 1320, 1440, 1491, 1509, 1606, 3053, 3076. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.29–7.38 (4H, м, H-2',6',2'',6''); 7.93 (2H, т, $J = 6.0$, H-3'',5''); 8.13 (1H, с, H-2); 8.32 (2H, т, $J = 6.0$, H-3',5'); 8.56 (1H, с, H-7); 9.21 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 107.4; 115.8 (д, $J = 22.0$); 116.3 (д, $J = 22.0$); 125.6; 127.1; 127.2; 127.6; 129.8 (д, $J = 9.0$); 131.4 (д, $J = 9.0$); 132.5; 148.3; 154.6; 162.8 (д, $J = 246.0$); 162.0 (д, $J = 247.0$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 309 (20), 308 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 70.84; H 3.56; N 13.82. $C_{18}H_{11}F_2N_3$. Вычислено, %: C 70.35; H 3.61; N 13.67.

6,8-Бис(4-хлорфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (8c) получают по методике синтеза соединения **6c** из соли **5c**. Выход 0.77 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–207 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , см^{-1} : 803, 825, 1015, 1094, 1189, 1310, 1485, 1594, 3036, 3070. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.53–7.58 (4H, м, H-2',6',2'',4''); 7.91 (2H, д, $J = 6.0$, H-3'',5''); 8.19 (1H, с, H-2); 8.31 (2H, д, $J = 6.0$, H-3',5'); 8.54 (1H, с, H-7); 9.24 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 125.8; 126.4 (C); 126.6 (C); 127.2; 128.5; 129.0; 129.1; 130.5; 133.3; 133.4; 133.7; 134.5; 147.9; 154.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 (9), 343 (19), 341 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 63.86; H 3.19; Cl 20.63; N 12.54. $C_{18}H_{11}Cl_2N_3$. Вычислено, %: C 63.55; H 3.26; Cl 20.84; N 12.35.

6,8-Бис(4-бромфенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (8d) получают по методике синтеза соединения **6c** из соли **5d**. Выход 1.0 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–193 °С (MeNO₂). ИК спектр, ν , см^{-1} : 808, 822, 1012, 1074, 1189, 1315, 1443, 1485, 1589, 3064. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 7.74 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.89 (2H, д, $J = 8.0$, H-3'',5''); 8.24 (1H, с, H-2); 8.25 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 8.61 (1H, с, H-7); 9.36 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121.9; 122.4; 125.8; 126.5; 126.6; 127.1; 129.4; 130.8; 131.4; 131.9; 133.7; 134.8; 147.9; 154.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 434 (50), 432 (100), 430 $[M+H]^+$ (50). Найдено, %: C 50.96; H 2.63; Br 37.03; N 9.93. $C_{18}H_{11}Br_2N_3$. Вычислено, %: C 50.38; H 2.58; Br 37.24; N 9.79.

6,8-Ди(трет-бутил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин (8e) получают по методике синтеза соединения **6a** из соли **5e**. Выход 0.50 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 73–75 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 649, 668, 783, 881, 993, 1197, 1259, 1312, 1499, 2958, 3081. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 1.61 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 7.45 (1H, с, H-7); 8.33 (1H, с, H-2); 8.43 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.8 ($C(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); 30.3 ($C(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); 33.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 34.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 121.6; 123.4; 136.4; 138.2; 148.0; 152.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 (20), 232 $[M+1]^+$ (100). Найдено, %: C 72.17; H 9.22; N 18.28. $C_{14}H_{21}N_3$. Вычислено, %: C 72.69; H 9.15; N 18.16.

Иодид 8-гидрокси-6,8-ди(трет-бутил)-1-метил-1*H*,5*H*,8*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия (10). К раствору 0.68 г (2.59 ммоль) маслообразного соединения **6e** в 20 мл MeCN при комнатной температуре добавляют 1.17 мл (7.68 ммоль) MeI. Смесь перемешивают в течение 24 ч при 20–40 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают MeCN, перекристаллизовывают из *i*-PrOH и получают смесь иодидов 4-метил-1,2,4-триазолия **9** и 8-гидрокси-1-метил-1*H*,5*H*,8*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-4-ия **10** в соотношении 1:7. Далее полученную смесь растворяют в 15 мл MeOH и добавляют 0.28 г (2.56 ммоль) *t*-BuOK. Полученный раствор нагревают в течение 3 ч при 50–60 °С. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают. Выход 0.72 г (71%), т. пл. 200–202 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 646, 1127, 1169, 1365, 1558, 2964, 3053, 3216 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 1.17 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 4.03 (3H, с, NCH₃); 5.04 (1H, д, $J = 18.5$, 5-CH₂); 5.15 (1H, д, $J = 18.5$, 5-CH₂); 5.74 (1H, с, OH); 6.86 (1H, с, H-7); 9.27 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.1 ($C(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); 29.4 ($C(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); 35.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 36.7 (CH₂); 44.3 (NCH₃); 50.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 76.0 (C-8); 122.7 (C-7); 142.0 (C-6); 147.9; 151.3 (C-8a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 $[M-I]^+$ (100). Найдено, %: C 45.96; H 6.72; N 10.70. $C_{15}H_{26}IN_3O$. Вычислено, %: C 46.04; H 6.70; N 10.74.

Иодид 4-метил-1-[(*Z*)-2-(трет-бутил)-2-гексенил]-5,5-диметил-4-оксо]-4*H*-1,2,4-триазол-1-ия (9) (15% в смеси с соединением **10e**). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 1.13 (9H, с, $C(\text{CH}_3)_3$); 4.04 (3H, с, CH₃); 5.20 (2H, с, CH₂); 6.90 (1H, с, H-3'); 9.24 (1H, с, H-3); 10.01 (1H, с, H-5).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Schulze, V.; Mais, F. J. US Patent 2015148542. (b) Ishimoto, K.; Fukuda, N.; Nagata, T.; Sawai, Y.; Ikemoto, T. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 122. (c) Schirok, H.; Schulze, V.; Kosemund, D.; Briem, H.; Bader, B.; Bommer, U.; Wengner, A. M.; Siemeister, G.; Lienau, P. WO Patent 2014195274. (d) Flohr, A.; Groebke, Z. K.; Koerner, M. WO Patent 2013041472. (e) Flohr, A.; Gobbi, L.; Groebke, Z. K.; Koerner, M.; Peters, J.-U. WO Patent 2012000970. (f) Fantasia, S. M.; Puenteener, K. WO Patent 2014177493.

- (g) Middlemiss, D.; Leriche, C. WO Patent 2011161159.
(h) Cartwrite, M. W.; Edwards, C.; Goodacre, S. C.; Patel, S.; Ray, N. C.; Sajad, M.; Yuen, P.; Zak, M. E.; Cheng, X. WO Patent 2015032286. (i) Miller, T. A.; Petrocchi, A.; Romeo, E. T.; Vitharana, D.; Kattar, S. D.; Northrup, A. B.; Altman, M. D.; Anthony, N. J. WO Patent 2015095444. (j) Ellard, K.; Ramsden, N. WO Patent 2012000970. (k) Crawford, J. J.; Ortwine, D. F.; Young, W. B. US Patent 20130116262.
2. Jones, G. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2002, vol. 83, p. 1.
3. (a) Zribi, L.; Zribi, F.; Marco-Contelles, J.; Chabchoub, F.; Ismaili, Lh. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1934. (b) Matsuda, Y.; Katou, K.; Motokawa, C.; Uemura, T. *Heterocycles* **2000**, 53, 213. (c) Mishchuk, A.; Shtil, N.; Poberezhnyk, M.; Nazarenko, K.; Savchenko, T.; Tolmachev, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1056.
4. (a) Glover, E. E.; Rowbottom, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 367. (b) Mammoliti, O.; Quinton, E. M.; Loones, K. T. J.; Nguyen, A. T.; Wouters, J.; Lommen, G. V. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1669. (c) Bhatt, A.; Singh R. K.; Kant, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1111. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 1111.] (d) Lv, J.; He, Z.; Zhang, J.; Guo, Y.; Han, Z.; Bao, X. *Tetrahedron* **2018**, 74, 3996. (e) Hoerer, S.; Heine, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 26, 3227. (f) Ribeiro, C. J. A.; Kankanala, J.; Xie, J.; Williams, J.; Aihara, H.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 257.
5. Kovtunenکو, V.; Potikha, L.; Turov, A. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3609.
6. Holm, S. C., Straub, B. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, 43, 319.
7. Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 82. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 95.]
8. Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 223. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 275.]
9. Daily, L. A.; Miller, K. M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4196.
10. Gilchrist, T. L. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 1987, vol. 41, p. 41.
11. (a) Wassermann, H. H.; Aubrey, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 96. (b) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1184. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1478.] (c) van Tamalen, E. E.; Whitesides, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3894.