

## Синтез метил(этил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов и их превращение в *трет*-бутил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты

Георгий Г. Яковенко<sup>1,2\*</sup>, Леся Н. Салиева<sup>3</sup>, Эдуард Б. Русанов<sup>2</sup>,  
Илья С. Дончак<sup>4</sup>, Михаил В. Вовк<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет "Киево-Могилянская академия",  
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: chemgeorge@i.ua

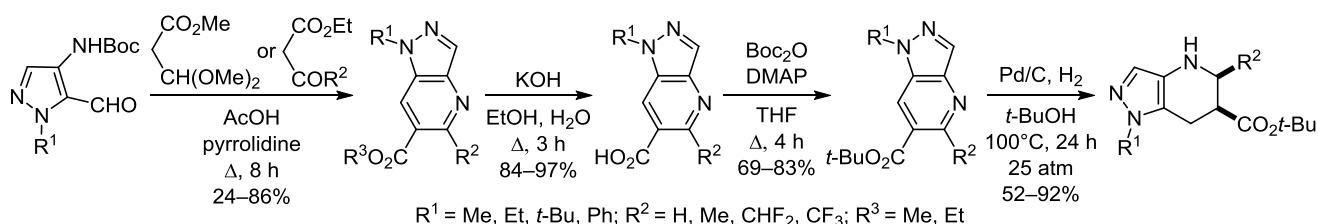
<sup>2</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

<sup>3</sup> Вольнский национальный университет им. Леси Украинки,  
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: lesya\_nyukytyuk@ukr.net

<sup>4</sup> НПО "Енамин",  
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: baph\_synthesis@ukr.net

Поступило 28.06.2021

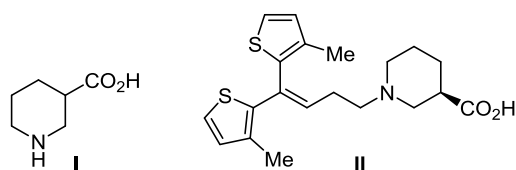
Принято после доработки 28.09.2021



*N*-Вос-5-формилпиразол-4-амины взаимодействуют с метил-3,3-диметоксипропаноатом или с β-кетоефирами в кипящей уксусной кислоте с образованием метил(этил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов, которые через промежуточные карбоновые кислоты были превращены в соответствующие *трет*-бутилкарбоксилаты. Их последующим гидрированием на катализаторе 10% Pd/C при 100°C и 25 атм синтезированы *трет*-бутил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты.

**Ключевые слова:** алкилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты, 3,3-диметоксипропропионат, β-кетоефиры, *N*-Вос-5-формилпиразол-4-амины, тетрагидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты, Pd/C каталитическое гидрирование.

Нипекотиновая (пиперидин-3-карбоновая) кислота (**I**) и ее разнообразные *N*-замещенные производные представляют собой эффективные ингибиторы транспортера γ-аминомасляной кислоты (GABA) подтипа GAT-1.<sup>1–8</sup> Результатом их выраженного фармакологического действия стали разработка и введение в терапевтическую практику антиэпилептического препарата тиагабина (**II**)<sup>9</sup> (рис. 1).



**Рисунок 1.** Структуры пиперидин-3-карбоновой кислоты (**I**) и тиагабина (**II**).

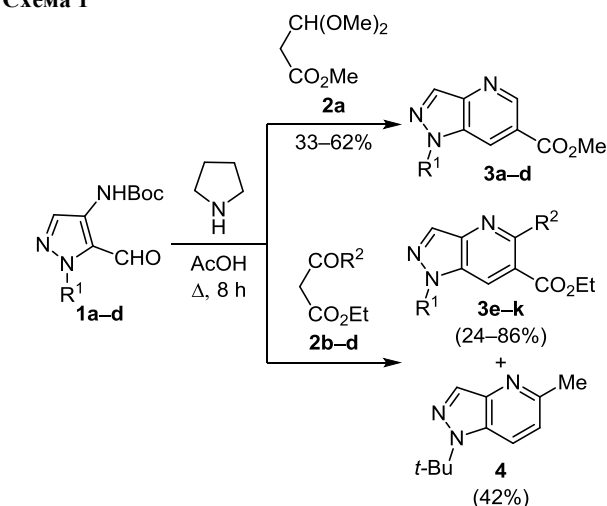
В последнее время внимание специалистов в области дизайна биоактивных соединений стали привлекать производные нипекотиновой кислоты, в которых пиперидиновый цикл аннелирован с ароматическими<sup>10–15</sup> и гетероароматическими<sup>11,13,16–18</sup> циклами. Результаты этих исследований привели к выявлению в ряду 3-карбоксизамещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов ингибиторов миелоидной клеточной лейкемии,<sup>12</sup> а среди амидов 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот – потенциальных средств для лечения аутоиммунных заболеваний.<sup>17,18</sup> При этом следует отметить, что в последнем случае метод получения ключевых соединений – пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот – включает 9 стадий и основан на аннелировании пиразольного цикла к полизамещенному пиридиновому остову.

Нами предложен новый подход к синтезу производных пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот,

базирующийся на аннелировании пиридинового цикла к пиазольному. Метод синтеза функционализированных пиазоло[4,3-*b*]пиридинов предполагает использование в качестве субстратов ранее синтезированных нами *N*-Вос-4-аминопиазол-5-карбальдегидов **1a–d**, показавших свою эффективность в качестве бицентровых составляющих в циклоконденсациях с кетонами,<sup>19</sup> β-дикетонами,<sup>20</sup> а также с производными малоновой<sup>21</sup> и циануксусной<sup>22</sup> кислот.

Установлено, что, кроме упомянутых выше метилен-активных соединений, альдегиды **1a–d** в присутствии эквивалентного количества пирролидина в кипящей уксусной кислоте взаимодействуют с метил-3,3-диметоксипропаноем **2a** с образованием 5-незамещенных пиазоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов **3a–d** или же с β-кетоксидами **2b–d** с образованием 5-замещенных, в том числе и фторметильными группами, пиазоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов **3e–k** (схема 1). Особенностью протекания реакции 1-*трет*-бутилзамещенного альдегида **1c** является то, что, наряду с карбоксилатом **3f** (выход 24%), был выделен

Схема 1



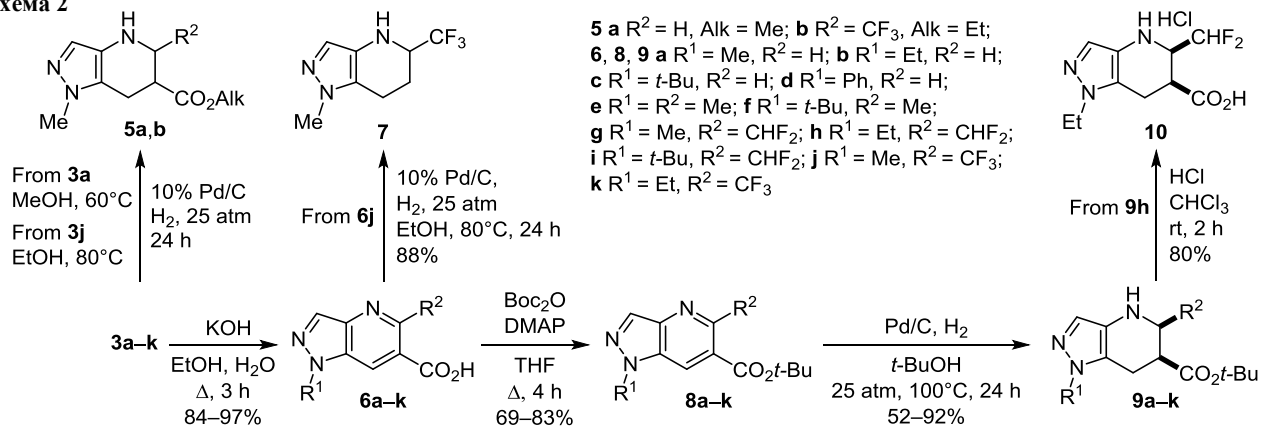
продукт его гидролиза и последующего декарбоксилирования – соединение **4** с выходом 42% (схема 1).

В ИК спектрах соединений **3a–k** имеются полосы поглощения сложноэфирных карбонильных групп в диапазоне 1706–1713  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a–d** протоны H-5 проявляются синглетами в диапазоне 8.98–9.12 м. д., а протоны H-7 всех соединений **3a–k** – синглетами в диапазоне 8.55–8.81 м. д.

Обычно для гидрирования под давлением пиридинового цикла пиазоло[4,3-*b*]пиридиновых структур, в зависимости от наличия и положения заместителей, в качестве катализаторов используют Pd/C (для нефункционализированных производных),<sup>17</sup> 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (для 5-карбокси(циано)производных)<sup>23</sup> и PtO<sub>2</sub> (для 6-аминокарбонилпроизводных). С учетом доступности и дешевизны катализаторов Pd/C нам представлялось целесообразным исследовать их применение для восстановления пиридинового фрагмента алкилкарбоксилатов **3a–k**. На примерах модельных соединений **3a, j** методом хромато-масс-спектрометрии показано, что их гидрирование на 10% Pd/C (при 60°C в растворе MeOH для соединения **3a**, или при 80°C в растворе EtOH для соединения **3j**) под давлением 25 атм в течение 24 ч приводит к образованию тетрагидропроизводных **5a, b** (схема 2, метод аналогичен использованному при получении соединений **9a–k**) с процентным содержанием в реакционной смеси соответственно 12 и 15%, которые были зафиксированы методом ЖХ/МС, но в дальнейшем их не удалось выделить в индивидуальном виде. Не исключено, что такой результат является следствием побочных конденсаций с участием алкоксикарбонильной группы восстановленных продуктов **5a, b**. Можно было предположить, что понижение электрофильности указанных групп путем замещения на более объемную *трет*-бутильную, будет препятствовать протеканию побочных процессов и позволит получить целевые продукты восстановления с препаративными выходами.

В этом контексте на первой стадии алкилкарбоксилаты **3a–k** кипячением в водно-спиртовом растворе KOH были превращены в карбоновые кислоты **6a–k** (схема 2). Специально выполненный эксперимент по каталитическому гидрированию кислоты **6j** в описанных выше для эфира **3j** условиях показал, что в процессе восстановления пиридинового цикла также

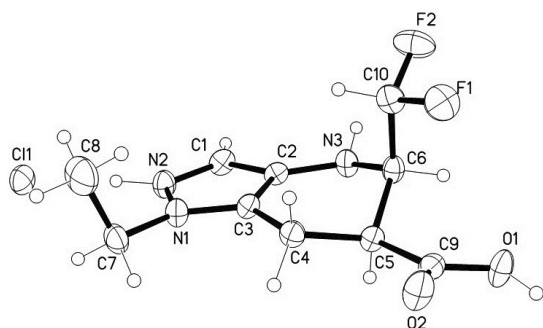
Схема 2



происходит декарбоксилирование и образование пиразолопиперидина **7**. Полученный результат свидетельствует о том, что кислоты **6a–k** не могут быть использованы как субстраты для гидрирования с сохранением карбоксильной функции. По этой причине их алкилированием ди-*трет*-бутилкарбонатом ( $\text{Coc}_2\text{O}$ ) в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в кипящем ТГФ с высокими выходами были синтезированы *трет*-бутилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилаты **8a–k** (схема 2). Они оказались подходящими реагентами для каталитического восстановления и получения желаемого тетрагидропиридинового цикла. Найдено, что они в довольно жестких условиях в растворе *t*-BuOH при 100°C и давлении  $\text{H}_2$  25 атм превращаются с выходами 52–92% в гидрированные производные **9a–k** с сохранением сложноэфирной функции (схема 2).

Спектральное исследование соединений **9a–k**, включающее ИК спектроскопию, спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрию, подтверждает наличие в структурах этих соединений тетрагидропиридинового цикла, однако не позволяет однозначно определить стереохимию заместителей  $\text{R}^2$  и  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$  у атомов C-5 и C-6 соединений **9e–k**. Эта задача была успешно решена методом PCA на примере гидрохлорида кислоты **10** (рис. 2), полученной мягким кислотным гидролизом сложного эфира **9h**. Установлено, что дифторметильная и *трет*-бутоксикарбонильная группы находятся в аксиально-экваториальном положении, следовательно для всей серии соединений **9e–k** приемлема такая же конфигурация заместителей в тетрагидропиридиновом цикле.

В соединении **10** пиразольный цикл планарен, среднеквадратичное отклонение атомов от плоскости составляет 0.004 Å. Шестичленный цикл имеет конформацию "твист" с атомами N(3)–C(2)–C(3)–C(4), лежащими в плоскости (среднеквадратичное отклонение атомов от плоскости составляет 0.0067 Å), а атомы C(5) и C(6) выходят из этой плоскости в противоположные стороны на 0.506 и –0.232 Å. Распределение длин связей и



**Рисунок 2.** Общий вид молекулы соединения **10** (атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью) и ее основные геометрические параметры: длины связей N(1)–N(2) 1.346(3), N(1)–C(3) 1.350(3), N(2)–C(1) 1.335(3), C(1)–C(2) 1.388(3), C(2)–C(3) 1.393(3) Å; углы N(2)–N(1)–C(3) 108.6(2), C(1)–N(2)–N(1) 109.5(2), N(2)–C(1)–C(2) 108.0(2), C(1)–C(2)–C(3) 106.2(2), N(1)–C(3)–C(2) 107.7(2), C(3)–C(2)–N(3) 122.6(2), C(2)–N(3)–C(6) 114.5(2)°.

**Таблица 1.** Параметры водородных связей в кристалле соединения **10**

Связь	D–H, Å	D···A, Å	DHA, град.	Операция симметрии
N(2)–H(2N)···Cl(1)	1.03(4)	3.017(2)	175(3)	
O(1)–H(10)···Cl(1)	0.89(3)	3.004(2)	160(3)	$x + 1, y, z + 1$
N(3)–H(3N)···O(2)	0.91(3)	3.032(3)	148(2)	$x - 1, y, z$

валентных углов в пиразольном цикле обычное и свидетельствует о делокализации электронной плотности, что приводит к промежуточным значениям между длинами одинарных и двойных связей. Связи N(3)–C(2) и N(3)–C(6) (1.403(3) и 1.458(3) Å соответственно) неэквивалентны, первое значение сокращено по сравнению со стандартной длиной одинарной связи N–C (1.45–1.47 Å) из-за сопряжения НЭП атома N(3) с  $\pi$ -системой пиразольного цикла, в то время как вторая связь точно так же, как и связь N(1)–C(7) 1.465(3) Å, находится в типичном диапазоне для одинарных связей C–N.

Молекулы в кристалле соединяются посредством водородных связей O(1)–H(10)···Cl(1), N(2)–H(2N)···Cl(1) и N(3)–H(3N)···O(2) (табл. 1).

Таким образом, циклоконденсацией *N*-Вос-5-формилпиразол-4-аминов с метил-3,3-диметоксипропаноатом или с  $\beta$ -кетозефиром разработан эффективный подход к синтезу метил(этил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов – базовых структур для синтеза их *трет*-бутильных аналогов через промежуточные карбоновые кислоты. Новый вариант каталитического (Pd/C) гидрирования *трет*-бутилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов использован для получения аннелированных с пиразольным циклом производных нипекотиновой кислоты.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт TMS. Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  записаны на приборе Varian Mercury-400 (377 МГц) в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт  $\text{CF}_3\text{Cl}$ . Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-Analyzer серии 2400. Масс-спектры (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении) записаны на приборе Agilent LC/MSD 1100; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм подвижная фаза  $\text{H}_2\text{O}–\text{MeCN}$ . Хроматографическое разделение соединений **3f** и **4** проведено на препаративном хроматографе Teledyn Isco Combiflash Companion (элюент  $\text{CHCl}_3–\text{EtOAc}$ , 4:1). Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Используемые в работе исходные соединения **1a, c, d**<sup>19</sup> и **1b**<sup>21</sup> описаны ранее.

**Синтез алкилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов **3a–k**** (общая методика). К раствору 0.05 моль *N*-Вос-защищенного 5-формил-1*H*-пиразол-4-амина **1a–d** в 150 мл ледяной  $\text{AcOH}$  последовательно добавляют

8.88 г (0.06 моль) 3,3-диметоксипропаноата **2a** или 0.06 моль β-кетозэфира **2b–d**, 5 мл (0.06 моль) пирролидина и кипятят при перемешивании в течение 8 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к образовавшемуся маслообразному остатку добавляют 200 мл H<sub>2</sub>O, экстрагируют EtOAc (3 × 150 мл), органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают при пониженном давлении и в случае получения продуктов **3f** и **4** разделяют хроматографически. В остальных случаях к полученному маслообразному продукту добавляют 150 мл MeCN, нагревают до растворения, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь при –18°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

**Метил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3a)**. Выход 5.92 г (62%), светло-желтый порошок, т. пл. 144–145°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1712 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.14 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 8.37 (1H, с, H-3); 8.74 (1H, с, H-7); 8.98 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 36.7; 53.0; 121.2; 121.4; 122.5; 132.2; 133.0; 145.2; 165.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 192 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.71; Н 4.80; N 21.91. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.54; Н 4.74; N 21.98.

**Метил-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3b)**. Выход 6.15 г (60%), желтый порошок, т. пл. 138–139°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1707 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.58 (2H, к, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>); 8.42 (1H, с, H-3); 8.80 (1H, с, H-7); 9.02 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 15.4; 44.3; 52.9; 120.3; 122.4; 131.1; 133.6; 143.5; 145.6; 166.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 206 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 58.34; Н 5.49; N 20.66. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.53; Н 5.40; N 20.48.

**Метил-1-трет-бутил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3c)**. Выход 7.10 г (61%), светло-коричневый порошок, т. пл. 99–100°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1709 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.74 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 3.94 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 8.39 (1H, с, H-3); 8.71 (1H, с, H-7); 8.99 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 29.8; 53.0; 61.5; 121.9; 122.0; 129.9; 132.6; 144.8; 145.2; 166.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 234 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 61.96; Н 6.43; N 18.11. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

**Метил-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3d)**. Выход 4.17 г (33%), коричневый порошок, т. пл. 175–177°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1706 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.50 (1H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.8, H Ph); 7.66 (2H, т, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ph); 7.81 (2H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ph); 8.64 (1H, с, H-3); 8.76 (1H, с, H-7); 9.12 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 53.1; 120.7; 122.8; 123.5; 128.1; 130.4; 130.7; 136.3; 139.1; 144.8; 146.5; 165.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 254 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 66.21; Н 4.45; N 16.42. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.40; Н 4.38; N 16.59.

**Этил-1,5-диметил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3e)**. Выход 6.82 г (62%), светло-желтый порошок, т. пл. 136–137°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1711 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т,

<sup>3</sup>*J* = 6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.76 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.36 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.22 (1H, с, H-3); 8.55 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.5; 25.1; 36.6; 61.7; 121.2; 123.4; 130.9; 132.5; 141.9; 153.1; 167.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 220 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.09; Н 5.83; N 19.02. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.26; Н 5.98; N 19.17.

**Этил-1-трет-бутил-5-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3f)**. Выход 3.13 г (24%), бурый порошок, т. пл. 132–133°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1707 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.72 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.75 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.36 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.22 (1H, с, H-3); 8.59 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.5; 24.9; 29.8; 61.1; 61.7; 122.8; 123.0; 129.0; 131.8; 143.2; 152.6; 167.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 262 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 64.13; Н 7.39; N 16.16. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.35; Н 7.33; N 16.08.

**Этил-5-(диформетил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3g)**. Выход 9.81 г (77%), оранжевый порошок, т. пл. 151–153°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1709 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.44 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.47 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.4, CHF<sub>2</sub>); 8.50 (1H, с, H-3); 8.74 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.4; 36.9; 62.4; 112.0 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 237.3); 122.2; 123.1; 131.9; 134.2; 141.3; 145.9 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 22.6); 165.6. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): –115.15 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 51.8, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 256 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 51.93; Н 4.18; N 14.68. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.77; Н 4.34; N 14.89.

**Этил-5-(диформетил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3h)**. Выход 11.57 г (86%), светло-коричневый порошок, т. пл. 130–131°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1713 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.35–1.46 (6H, м, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.40 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.61 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.49 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.1, CHF<sub>2</sub>); 8.55 (1H, с, H-3); 8.81 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3; 15.2; 44.5; 62.4; 112.0 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 238.2); 121.9; 123.0; 131.1; 134.3; 141.3; 146.0 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 25.0); 165.6. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): –115.09 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 51.7, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 270 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 53.66; Н 4.91; N 15.68. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.53; Н 4.87; N 15.61.

**Этил-1-трет-бутил-5-(диформетил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3i)**. Выход 11.88 г (80%), коричневый порошок, т. пл. 161–163°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1709 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.74 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 4.39 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.44 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.5, CHF<sub>2</sub>); 8.52 (1H, с, H-3); 8.75 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3; 28.3; 29.8; 62.4; 112.1 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 240.0); 122.8; 123.5; 129.9; 133.4; 142.4; 145.5 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 25.4); 165.7. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): –115.21 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 51.8, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 298 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.63; Н 5.80; N 14.20. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.56; Н 5.76; N 14.13.

**Этил-1-метил-5-(триформетил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (3j)**. Выход 11.05 г (81%),

оранжевый порошок, т. пл. 146–148°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1708 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.41 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 8.60 (1H, с, Н-3); 8.77 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.7; 36.4; 62.7; 121.3; 121.9 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 273.7$ ); 123.8; 131.7; 134.1; 138.6 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ ); 139.9; 165.4. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –62.56 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 48.27; Н 3.74; N 15.31.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 48.36; Н 3.69; N 15.38.

**Этил-5-(трифторметил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (3к).** Выход 11.48 г (80%), желтый порошок, т. пл. 118–119°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1710 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.33–1.45 (6H, м,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.41 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.59 (2H, к,  $^3J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 8.62 (1H, с, Н-3); 8.81 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.1; 15.2; 44.7; 62.7; 120.5 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 273.8$ ); 121.5; 124.3; 131.4; 134.7; 139.1 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33.7$ ); 140.3; 165.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –61.48 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 50.25; Н 4.17; N 14.69.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 50.18; Н 4.21; N 14.63.

**1-трет-Бутил-5-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (4).** Выход 3.97 г (42%), бурая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.68 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.56 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.20 (1H, д,  $^3J = 8.8$ , Н Ar); 8.07 (1H, с, Н-3); 8.21 (1H,  $^3J = 8.8$ , Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.3; 29.7; 60.3; 120.8; 120.9; 129.8; 131.4; 142.4; 153.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 190  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 69.97; Н 8.06; N 22.12.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

**Синтез N-замещенных пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновых кислот ба–к** (общая методика). К раствору 0.025 моль пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилата **3а–к** в 50 мл EtOH при перемешивании добавляют 100 мл 2 М водного раствора КОН и кипятят в течение 3 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и подкисляют 1 М HCl до pH 3. Образовавшийся осадок перемешивают в течение 10–15 мин, отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из MeOH.

**1-Метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6а).** Выход 4.29 г (97%), белый порошок, т. пл. 206–208°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1704 (C=O), 2408–2613 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.16 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.36 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7); 9.01 (1H, с, Н-5); 13.62 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 36.6; 120.5; 123.5; 132.1; 133.3; 143.4; 146.0; 167.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 54.08; Н 4.04; N 23.56.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 54.24; Н 3.98; N 23.72.

**1-Этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6б).** Выход 4.01 г (84%), бежевый порошок, т. пл. 215–217°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1709 (C=O), 2388–2603 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.58 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 8.40 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7); 9.00 (1H, с, Н-5); 13.36 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.4; 44.3; 120.3; 123.5; 131.3; 133.5; 143.4; 146.0; 167.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %:

С 56.32; Н 4.80; N 21.83.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 56.54; Н 4.74; N 21.98.

**1-трет-Бутил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6с).** Выход 4.60 г (84%), коричневатый порошок, т. пл. 203–205°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1703 (C=O), 2399–2614 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.72 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 8.36 (1H, с, Н-3); 8.68 (1H, с, Н-7); 8.98 (1H, с, Н-5); 13.91 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 29.8; 61.5; 122.0; 123.0; 130.1; 132.6; 144.6; 145.6; 167.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 220  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 60.47; Н 6.13; N 19.28.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60.26; Н 5.98; N 19.17.

**1-Фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6д).** Выход 5.38 г (90%), бежевый порошок, т. пл. 233–235°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1709 (C=O), 2418–2607 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.48 (1H, т,  $^3J = 7.2$ , Н Ph); 7.65 (2H, т,  $^3J = 7.6$ , Н Ph); 7.83 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , Н Ph); 8.62 (1H, с, Н-3); 8.73 (1H, с, Н-7); 9.10 (1H, с, Н-5); 14.06 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 120.7; 122.8; 124.7; 128.9; 130.4; 130.9; 136.3; 139.2; 144.9; 147.0; 165.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 240  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 65.05; Н 3.91; N 17.72.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65.27; Н 3.85; N 17.56.

**1,5-Диметил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6е).** Выход 4.44 г (93%), белый порошок, т. пл. 242–244°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1705 (C=O), 2425–2594 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.80 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.11 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.22 (1H, с, Н-3); 8.59 (1H, с, Н-7); 13.25 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.3; 36.5; 121.3; 124.1; 131.1; 132.4; 141.8; 153.5; 168.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 56.71; Н 4.85; N 21.91.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 56.54; Н 4.79; N 21.98.

**1-трет-Бутил-5-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6ф).** Выход 5.07 г (87%), желтый порошок, т. пл. 195–197°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1708 (C=O), 2415–2599 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.72 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.81 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.25 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7); 13.69 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.5; 29.8; 61.4; 123.8; 124.1; 129.6; 131.0; 143.5; 153.0; 168.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 234  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 61.63; Н 6.55; N 18.18.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

**5-(Дифторметил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6г).** Выход 5.39 г (95%), светло-желтый порошок, т. пл. 205–207°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1710 (C=O), 2418–2603 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.60 (1H, д,  $^2J_{\text{HF}} = 54.8$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 8.51 (1H, с, Н-3); 8.79 (1H, с, Н-7); 13.54 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 36.4; 111.3 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 237.1$ ); 121.9; 123.4; 131.7; 133.7; 140.9; 145.8 (т,  $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ ); 166.7. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –115.37 (д,  $^2J_{\text{FH}} = 56.5$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 47.36; Н 3.26; N 18.42.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 47.58; Н 3.11; N 18.50.

**5-(Дифторметил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6h).** Выход 5.72 г (95%),

бежевый порошок, т. пл. 210–212°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1707 (C=O), 2410–2593 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $^3J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.58 (2H, к,  $^3J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.59 (1H, д,  $^2J_{\text{HF}} = 54.8$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 8.50 (1H, с, Н-3); 8.80 (1H, с, Н-7); 13.75 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.4; 44.6; 111.7 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 234.0$ ); 122.1; 123.8; 131.3; 134.3; 141.4; 146.5 (т,  $^2J_{\text{CF}} = 25.6$ ); 167.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –115.40 (д,  $^2J_{\text{FH}} = 56.4$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 49.92; Н 3.81; N 15.68.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 49.80; Н 3.76; N 15.75.

**1-трет-Бутил-5-(дифторметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6i).** Выход 6.12 г (91%), светло-коричневый порошок, т. пл. 222–224°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1708 (C=O), 2417–2598 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.73 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 7.55 (1H, д,  $^2J_{\text{HF}} = 54.0$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 8.51 (1H, с, Н-3); 8.75 (1H, с, Н-7); 13.51 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 29.7; 61.8; 111.6 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 237.5$ ); 123.3; 123.7; 130.1; 133.4; 142.5; 146.0 (т,  $^2J_{\text{CF}} = 23.0$ ); 167.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –115.68 (д,  $^2J_{\text{FH}} = 56.4$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 53.45; Н 4.81; N 15.84.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 53.53; Н 4.87; N 15.61.

**1-Метил-5-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6j).** Выход 5.69 г (93%), бурый порошок, т. пл. 199–201°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1704 (C=O), 2412–2608 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.56 (1H, с, Н-3); 8.73 (1H, с, Н-7); 13.70 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 36.4; 121.0; 121.7 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 272.5$ ); 125.2; 131.9; 134.0; 138.7 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ ); 139.6; 166.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –61.37 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 44.27; Н 2.58; N 17.01.  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 44.09; Н 2.47; N 17.14.

**5-(Трифторметил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоновая кислота (6k).** Выход 6.02 г (93%), светло-желтый порошок, т. пл. 236–238°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1707 (C=O), 2409–2601 (димер COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.42 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.58 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 8.58 (1H, с, Н-3); 8.77 (1H, с, Н-7); 13.89 (1H, уш. с,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.8; 44.2; 120.5 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 272.5$ ); 120.6; 125.4; 131.1; 134.0; 138.8 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33.7$ ); 139.7; 165.8. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –61.38 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 260  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 46.16; Н 3.04; N 16.38.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 46.34; Н 3.11; N 16.21.

**1-Метил-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин (7).** В автоклав емкостью 250 мл помещают 100 мл  $\text{EtOH}$ , 2.45 г (10 ммоль) кислоты **6j**, 0.2 г (0.188 ммоль) катализатора 10% Pd/C и нагревают под давлением водорода 25 атм в течение 24 ч при температуре 80°C. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают катализатор, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из МТБЭ. Выход 1.81 г (88%), белый порошок, т. пл. 82–83°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3305 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.91–2.15 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 2.63–2.88 (2H,

м,  $\text{CH}_2$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.85–3.97 (1H, м, CH); 4.41 (1H, уш. с, NH); 7.37 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 17.1; 20.3; 35.7; 52.1 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 30.0$ ); 121.6; 125.5; 126.4 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 280.4$ ); 129.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –75.0 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 206  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 46.90; Н 4.86; N 20.41.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 46.83; Н 4.91; N 20.48.

**Синтез трет-бутилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов 8a–k** (общая методика). К раствору 0.018 моль кислоты **6a–k** в 150 мл ТГФ последовательно добавляют 1.1 г (0.009 моль) DMAP и 5.5 г (0.025 моль) ди-трет-бутилдикарбоната и кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, к образовавшемуся маслообразному остатку добавляют 200 мл 1 М  $\text{NaHSO}_4$ , экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 150$  мл), органический слой сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из МТБЭ.

**трет-Бутил-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (8a).** Выход 3.43 г (82%), желтый порошок, т. пл. 82–83°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1712 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.60 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 4.16 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.36 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7); 9.01 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.3; 39.9; 80.6; 120.1; 124.0; 131.9; 133.2; 143.3; 145.5; 164.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 234  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 61.60; Н 6.56; N 17.92.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

**трет-Бутил-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (8b).** Выход 3.15 г (71%), бежевый порошок, т. пл. 113–114°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1714 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.42 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.60 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 4.60 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 8.40 (1H, с, Н-3); 8.67 (1H, с, Н-7); 8.97 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.4; 28.2; 44.2; 82.2; 120.0; 124.1; 131.2; 133.5; 143.4; 145.7; 164.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 63.31; Н 6.79; N 17.14.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 63.14; Н 6.93; N 16.99.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8c).** Выход 3.81 г (77%), коричневый порошок, т. пл. 103–104°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1709 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.60 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 1.72 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 8.39 (1H, с, Н-3); 8.65 (1H, с, Н-7); 8.97 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.8; 29.8; 61.5; 81.9; 121.4; 123.1; 129.4; 132.2; 144.2; 144.9; 164.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 65.27; Н 7.63; N 15.35.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65.43; Н 7.69; N 15.26.

**трет-Бутил-1-фенил-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (8d).** Выход 4.40 г (83%), бурый порошок, т. пл. 163–165°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1714 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.59 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 7.50 (1H, т,  $^3J = 7.6$ , Н Ph); 7.66 (2H, т,  $^3J = 7.6$ , Н Ph); 7.83 (2H, д,  $^3J = 8.0$ , Н Ph); 8.58 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7); 9.08 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.2; 82.6; 120.5; 122.9; 125.1; 128.0; 130.4; 130.9; 136.4; 139.2; 144.9; 146.6; 165.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):

296 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 69.28; Н 5.74; N 14.07. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.14; Н 5.80; N 14.23.

**трет-Бутил-1,5-диметил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8e).** Выход 3.29 г (74%), желтый порошок, т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1713 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.59 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.11 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 8.20 (1H, с, Н-3); 8.45 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 24.6; 27.8; 36.1; 81.9; 120.2; 124.8; 130.6; 132.1; 141.2; 152.1; 166.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 248 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 63.29; Н 6.89; N 16.82. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.14; Н 6.93; N 16.99.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-5-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8f).** Выход 3.69 г (71%), желтый порошок, т. пл. 139–140°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1711 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.59 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 1.72 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 8.23 (1H, с, Н-3); 8.55 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.1; 29.8; 61.3; 62.4; 82.5; 123.2; 124.8; 129.3; 131.3; 142.0; 152.2; 166.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 290 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 66.58; Н 7.96; N 14.35. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.41; Н 8.01; N 14.52.

**трет-Бутил-5-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8g).** Выход 3.77 г (75%), желтый порошок, т. пл. 122–123°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1714 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.60 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 4.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.11 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.6, CHF<sub>2</sub>); 8.51 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 27.9; 36.6; 83.3; 112.6 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 228.7); 121.6; 124.8; 131.9; 134.0; 141.0; 145.6 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21.4); 165.0. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): -114.77 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 55.1, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 284 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 55.33; Н 5.30; N 14.72. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.12; Н 5.34; N 14.83.

**трет-Бутил-5-(дифторметил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8h).** Выход 3.69 г (69%), коричневый порошок, т. пл. 131–132°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1714 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.60 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 4.60 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.40 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.4, CHF<sub>2</sub>); 8.53 (1H, с, Н-3); 8.72 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.3; 28.0; 44.5; 83.5; 112.4 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 229.0); 121.6; 124.8; 131.2; 134.3; 141.0; 145.7 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.2); 165.0. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): -114.76 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>FH</sub> = 52.7, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 298 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 56.73; Н 5.81; N 14.20. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.56; Н 5.76; N 14.13.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-5-(дифторметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8i).** Выход 4.09 г (70%), коричневый порошок, т. пл. 88–89°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1713 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.60 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 1.73 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 7.40 (1H, д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 54.4, CHF<sub>2</sub>); 8.52 (1H, с, Н-3); 8.69 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 28.0; 29.8; 61.8; 83.6; 112.5 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 232.0); 123.5; 124.3; 130.1; 133.4; 142.3; 145.3 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.0); 164.9. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): -115.11 (д, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 56.4, CHF<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 326 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 59.25; Н 6.55; N 12.79. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.07; Н 6.51; N 12.92.

**трет-Бутил-1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8j).** Выход 3.84 г (71%), оранжевый порошок, т. пл. 82–83°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1710 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.57 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 4.18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 8.56 (1H, с, Н-3); 8.68 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 27.8; 36.9; 83.8; 120.9 (к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 273.7); 121.2; 125.4; 131.8; 134.0; 138.4 (к, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33.6); 139.7; 164.8. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: -61.12 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 302 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 51.62; Н 4.73; N 13.78. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.83; Н 4.68; N 13.95.

**трет-Бутил-5-(трифторметил)-1-этил-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (8k).** Выход 4.36 г (77%), коричневый порошок, т. пл. 70–71°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1708 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.56 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 4.58 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.59 (1H, с, Н-3); 8.74 (1H, с, Н-7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.2; 27.7; 44.6; 83.7; 120.7 (к, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 273.9); 121.1; 125.9; 131.5; 134.6; 138.9 (к, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33.7); 140.0; 165.2. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: -61.17 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 316 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 53.22; Н 5.23; N 13.41. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.33; Н 5.11; N 13.33.

**Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилатов 9a–k** (общая методика). В автоклав емкостью 250 мл помещают 100 мл *t*-BuOH, 10 ммоль эфира **8a–k**, 0.2 г (0.188 ммоль) катализатора 10% Pd/C и нагревают под давлением водорода 25 атм в течение 24 ч при температуре 100°C, а в случае эфира **8j** – в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают катализатор, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси гептан–MTБЭ, 1:9.

**трет-Бутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (9a).** Выход 2.08 г (88%), белый порошок, т. пл. 112–113°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1722 (C=O), 3385 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.41 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.55–2.96 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 3.20–3.38 (2H, м, NH, CH); 3.61 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.84 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.5; 28.2; 31.9; 36.1; 45.7; 80.5; 125.2; 126.7; 128.6; 172.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 238 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.95; Н 8.00; N 17.56. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 60.74; Н 8.07; N 17.71.

**трет-Бутил-1-этил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (9b).** Выход 2.15 г (86%), светло-бежевый порошок, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1724 (C=O), 3381 (N–H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т, <sup>3</sup>*J* = 6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.41 (9H, с, 3CH<sub>3</sub>); 2.59–2.87 (5H, м, NH, 2CH<sub>2</sub>); 3.18–3.26 (1H, м, CH); 3.92 (2H, к, <sup>3</sup>*J* = 6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.85 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 15.3; 22.0; 27.7; 31.2; 43.2; 45.3; 80.1; 123.9; 126.4; 128.2; 172.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 252 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 62.31; Н 8.36; N 16.56. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.13; Н 8.42; N 16.72.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]-пиридин-6-карбоксилат (9c).** Выход 2.48 г (89%), бежевый порошок, т. пл. 125–126°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1720 (C=O), 3388 (N–H). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.38 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 1.47 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.61–2.68 (1H, м, CH); 2.90–3.01 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.16–3.19 (1H, м, CH); 6.81 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.2; 28.1; 29.8; 38.6; 43.9; 60.6; 81.6; 120.6; 124.8; 128.5; 170.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 280  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 64.68; H 9.09; N 14.88.  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 64.49; H 9.02; N 15.04.

**трет-Бутил-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9d)**. Выход 2.12 г (71%), желтый порошок, т. пл. 148–150°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1719 (C=O), 3385 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.39 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.88–3.08 (4H, м,  $2\text{CH}_2$ ); 3.33–3.38 (1H, м, CH); 4.54 (1H, уш. с, NH); 7.21 (1H, с, H-3); 7.32 (1H, т,  $^3J = 7.2$ , H Ph); 7.44–7.56 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.9; 27.9; 45.1; 57.0; 80.6; 121.6; 123.6; 126.3; 129.5; 130.0; 131.0; 140.3; 172.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 68.39; H 7.12; N 13.88.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

**трет-Бутил-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9e)**. Выход 2.00 г (80%), бежевый порошок, т. пл. 72–73°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1721 (C=O), 3388 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.92 (3H, д,  $^3J = 6.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.42 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.65–2.78 (3H, м, CH,  $\text{CH}_2$ ); 3.42 (1H, уш. с, NH); 3.51–3.62 (4H, м, CH,  $\text{CH}_3$ ); 6.83 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.9; 19.1; 28.2; 36.1; 43.5; 48.8; 80.5; 124.4; 127.1; 132.7; 172.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 252  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 62.29; H 8.48; N 16.61.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 62.13; H 8.42; N 16.72.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9f)**. Выход 2.22 г (76%), белый порошок, т. пл. 81–82°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1724 (C=O), 3391 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.95 (3H, д,  $^3J = 6.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.41 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 1.50 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.68 (1H, уш. с, NH); 2.80–3.01 (3H, м, CH,  $\text{CH}_2$ ); 3.48–3.55 (1H, м, CH); 6.84 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.6; 22.4; 27.7; 29.5; 43.4; 48.0; 58.7; 80.0; 122.4; 125.8; 127.8; 171.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 294  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 66.22; H 7.96; N 14.35.  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 66.41; H 8.01; N 14.52.

**трет-Бутил-5-(дифторметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9g)**. Выход 2.10 г (73%), серый порошок, т. пл. 96–97°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3393 (NH), 1718 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.42 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.72–2.91 (3H, м, NH,  $\text{CH}_2$ ); 3.62 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.67–3.73 (1H, м, CH); 4.90–4.94 (1H, м, CH); 5.88 (1H, д, д,  $^2J_{\text{HF}} = 60.0$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 6.4$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 6.88 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.4; 27.6; 35.7; 40.5; 55.1 (д, д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 20.1$ ); 80.6; 115.5 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 252.5$ ); 124.4; 126.0; 126.1; 170.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –123.05 (д, д, д,  $^2J_{\text{FH}} = 282.0$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 51.7$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 14.1$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 54.17; H 6.73; N 14.76.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 54.35; H 6.67; N 14.63.

**трет-Бутил-5-(дифторметил)-1-этил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9h)**.

Выход 4.98 г (92%), белый порошок, т. пл. 118–119°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1722 (C=O), 3384 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (3H, т,  $^3J = 6.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.41 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.73–2.94 (3H, м, NH,  $\text{CH}_2$ ); 3.66–3.75 (1H, м, CH); 3.91 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.90–4.94 (1H, м, CH); 5.90 (1H, д, д,  $^2J_{\text{HF}} = 56.0$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 6.4$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 6.90 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.6; 19.4; 28.0; 40.3; 43.7; 55.6 (д, д,  $^1J_{\text{CF}} = 21.0$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 20.4$ ); 81.0; 116.0 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 241.5$ ); 123.9; 126.4; 126.6; 170.6. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –123.12 (д, д, д,  $^2J_{\text{FH}} = 286.8$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 56.4$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 14.1$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 55.97; H 6.87; N 14.09.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 55.80; H 7.02; N 13.94.

**трет-Бутил-1-трет-бутил-5-(дифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9i)**. Выход 1.71 г (52%), белый порошок, т. пл. 107–108°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1725 (C=O), 3390 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.46–1.52 (18H, м,  $6\text{CH}_3$ ); 2.79–2.87 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.64–3.70 (1H, м, CH); 4.88–4.93 (1H, м, CH); 5.86 (1H, д, д,  $^2J_{\text{HF}} = 58.0$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 6.2$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 7.06 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 22.6; 27.3; 29.5; 42.0; 49.2; 60.6 (д, д,  $^1J_{\text{CF}} = 21.1$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 20.2$ ); 72.1; 115.6 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 241.5$ ); 122.4; 124.3; 131.1; 173.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –121.52 (д, д, д,  $^2J_{\text{FH}} = 291.4$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 56.4$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 14.1$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 55.67; H 6.97; N 13.79.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 55.80; H 7.02; N 13.94.

**трет-Бутил-1-метил-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9j)**. Выход 2.13 г (70%), серый порошок, т. пл. 147–148°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1727 (C=O), 3386 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.44 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.59–2.67 (1H, м, NH); 2.89–2.99 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.63 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.17–4.22 (1H, м, CH); 5.16–5.21 (1H, м, CH); 6.92 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 19.2; 27.9; 36.0; 40.4; 54.2 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ ); 81.4; 124.5; 126.5; 126.6 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ ); 127.0; 170.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –70.00 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 51.02; H 5.89; N 13.80.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 51.14; H 5.94; N 13.76.

**трет-Бутил-5-(трифторметил)-1-этил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (9k)**. Выход 2.87 г (90%), белый порошок, т. пл. 129–130°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1725 (C=O) 3384 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.51 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.68 (9H, с,  $3\text{CH}_3$ ); 2.74–3.08 (3H, м,  $\text{CH}_2$ , NH); 4.32 (2H, к,  $^2J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.47–4.52 (1H, м, CH); 4.62–4.69 (1H, м, CH); 6.94 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.2; 18.8; 27.5; 43.3; 53.7 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ ); 81.0; 123.2; 125.5; 126.0 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 283.7$ ); 126.2; 126.3; 169.6. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –70.51 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 52.83; H 6.35; N 13.02.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 52.66; H 6.31; N 13.16.

**Гидрохлорид 5-(дифторметил)-1-этил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (10)**. К раствору 0.9 г (0.003 моль) соединения 9h в 40 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют 20 мл 20% раствора  $\text{HCl}$  в



диоксане и перемешивают в течение 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 25 мл МТБЭ и сушат при пониженном давлении. Выход 0.67 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 182–183°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3408 (NH), 2495–2602 (COOH), 1697 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.84–3.23 (3H, м,  $\text{CH}_2$ , CH); 3.87–3.90 (1H, м, CH); 4.10 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.09 (1H, д. д,  $^2J_{\text{FH}} = 52.0$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 6.0$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 7.31 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 15.2; 27.2; 37.9; 43.9; 54.6 (д. д,  $^1J_{\text{CF}} = 21.1$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 20.4$ ); 115.0 (т,  $^1J_{\text{CF}} = 241.5$ ); 120.1; 129.8; 133.8; 172.0. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –123.61 (д. д. д,  $^2J_{\text{FH}} = 286.6$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 56.4$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 14.1$ ,  $\text{CHF}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246  $[\text{M}-\text{HCl}]^+$  (100). Найдено, %: С 49.17; Н 5.40; Cl 12.63; N 17.78.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 48.99; Н 5.35; Cl 12.54; N 17.86.

**Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 10** с линейными размерами  $0.05 \times 0.14 \times 0.43$  мм проведено при 173К на дифрактометре Bruker Smart Apex II (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\theta_{\text{max}} 25.7^\circ$ ). Образец для PCA получен кристаллизацией из смеси MeCN–AcOH, 1:2. Кристаллы соединения 10 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $M 281.69$ ) триклинные, пространственная группа  $P\bar{1}$ ;  $a 7.6005(5)$ ,  $b 9.3743(6)$ ,  $c 9.5781(6)$  Å;  $\alpha 71.557(4)$ ,  $\beta 87.842(4)$ ,  $\gamma 70.630(4)^\circ$ ;  $V 609.01(7)$  Å $^3$ ;  $Z 2$ ;  $d_{\text{calc}} 1.536$  г/см $^3$ ;  $\mu 0.338$  мм $^{-1}$ ;  $F(000) 292$ . Всего собрано 9284 отражения, из которых 2314 являются независимыми ( $R$ -фактор усреднения 0.0521). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.<sup>24</sup> Положения всех атомов водорода (CH) рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", а положения атомов водорода при гетероатомах выявлены из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости  $R_1(F) 0.0504$ ,  $wR_2(F^2) 0.1085$  по 1761 отражению с  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_1(F) 0.0724$ ,  $wR_2(F^2) 0.1183$ , GOF 1.056 по всем независимым отражениям, 175 уточняемых параметров, использована весовая схема  $\omega = 1/(\sigma^2(Fo^2) + (0.0546P)^2 + 0.1359P)$ , где  $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$ , отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.000(0.000). Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.35 и –0.22 е/Å $^3$ . Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2090694).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  соединений **3a–k**, **4**, **6a–k**, **7**, **8a–k**, **9a–k** и **10**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

## Список литературы

- Seth, A.; Sharma, P. A.; Tripathi, A.; Choubey, P. K.; Srivastava, P.; Tripathi, P. N.; Shrivastava, S. K. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 409.
- Lutz, T.; Wein, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 362.
- Hellenbrand, T.; Höfner, G.; Wein, T.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2072.
- Tóth, K.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3668.
- Hauke, T. J.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 583.
- Tóth, K.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 822.
- Moldavan, M.; Cravetchi, O.; Allen, C. N. *J. Neurophysiol.* **2017**, *118*, 3092.
- Schaarschmidt, M.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1135.
- Madsen, K. K.; White, H. S.; Schousboe, A. *Pharmacol. Ther.* **2010**, *125*, 394.
- Rabong, C.; Hametner, C.; Mereiter, K.; Kartsev, V. G.; Jordis, U. *Heterocycles* **2008**, *75*, 799.
- Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Pipko, S. E.; Tolmachev, A. A. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3032.
- Chen, L.; Wilder, P. T.; Drennen, B.; Tran, J.; Roth, B. M.; Chesko, K.; Shapiro, P.; Fletcher, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5505.
- Yu, J.-S.; Espinosa, M.; Noda, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *141*, 10530.
- Grenier, M. C.; Ding, S.; Vézina, D.; Chapleau, J.-P.; Tolbert, W. D.; Sherburn R.; Schön A.; Somisetti S.; Abrams, C. F.; Pazgier, M.; Finzi, A.; Smith, A. B., III *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 371.
- Anderson, D.; Beutel, B.; Cooper, C.; Dandliker, P.; David, C.; Gu, Y.-G.; Hinman, M.; Kalvin, D.; Lynch, L.; Ma, Z.; Motter, C.; Rosenberg, T.; Sanders, W.; Tufano, M.; Wagner, R.; Weitzberg, M.; Yong, H. US Patent 2004072817.
- Sun, C.; Ewing, W. R.; Sulsky, R.; Huang, Y. US Patent 20060155126.
- Betageri, R.; Cook, B. N.; Disalvo, D.; Harcken, C.; Kuzmich, D.; Liu, P.; Lord, J.; Mao, C.; Razavi, H. WO Patent 2012087782.
- Lapointe, B. T.; Fuller, P. H.; Gunaydin, H.; Liu, K.; Sciammetta, N.; Trotter, B. W.; Zhang, H.; Barr, K.; Maclean, J. K. F.; Molinari, D. F.; Simov, V. US Patent 2018016239A1.
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 379. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 379.]
- Yakovenko, G. G.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Suykov, S. Yu.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 199. [Химия гетероцикл. соединений **2021**, *57*, 199.]
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1211. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 1211.]
- Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Yagodkina-Yakovenko, M. S.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 347. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 347.]
- Chen, X.; Dragoli, D. R.; Fan, P.; Li, Y.; Powers, J. P.; Punna, S.; Tanaka, H.; Zhang, P. US Patent 2014057937.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.