

Г. Г. Яковенко<sup>1,2</sup>, М. В. Вовк<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний університет «Києво-Могилянська академія», Україна  
04655, м. Київ, вул. Григорія Сковороди, 2. E-mail: chemgeorge@i.ua<sup>2</sup> Інститут органічної хімії НАН України, Україна

## Зручні підходи до синтезу 6-аміно- та 6-оксоімідазо- [4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів

**Мета роботи.** Розробити препаративно зручний варіант синтезу 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів як нових молекулярних платформ для дизайну біоперспективних сполук.

**Результати та їх обговорення.** З'ясовано, що циклоконденсація *N*-Boc-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із креатиніном може бути використана як ефективний метод одержання раніше не відомих 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів. Для синтезу їх 6-оксоаналогів вдалим виявився модифікований варіант перегрупування Курціуса 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот із дифенілфосфорилазидом, який було реалізовано через ключову стадію відповідних аміноізоціанатів.

**Експериментальна частина.** Взаємодією *N*-Boc-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із креатиніном у киплячій оцтовій кислоті в присутності піролідину як каталізатора синтезовано 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини з виходами 54–70%. Їхню будову надійно доведено спектральними вимірюваннями. Зокрема, у спектрах <sup>1</sup>H ЯМР наявні синглети протонів H-3 (7,63–7,88 м.ч) та H-8 (7,87–8,26 м.ч.), а також уширені синглети групи NH<sub>2</sub> в діапазоні 7,05–7,21 м.ч. 5-Амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти реагують із дифенілфосфорилазидом за нагрівання 6 год у діоксані в присутності триетиламіну з утворенням 1-заміщених імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(5*H*)-онів із виходами 67–80%. ІЧ-спектри синтезованих сполук характеризуються смугами поглинання груп C=O (1705–1708 см<sup>-1</sup>) та NH (3275–3281 см<sup>-1</sup>), а <sup>1</sup>H ЯМР-спектри – синглетами протонів H-3 та H-8 відповідно в інтервалах 7,43–8,08 м.ч. і 7,92–8,32 м.ч. та двома широкими синглетами NH-протонів у діапазонах 10,90–11,12 м.ч. і 11,25–11,37 м.ч.

**Висновки.** Розроблено ефективні підходи до одержання нових біопривабливих молекулярних платформ – 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів, які ґрунтуються на циклоконденсаціях *N*-Boc-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із креатиніном та 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот із дифенілфосфорилазидом.

**Ключові слова:** *N*-Boc-4-амінопіразол-5-карбальдегіди; креатинін; 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти; дифенілфосфорилазид; 6-аміно(оксо)імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридини; циклоконденсація

G. G. Yakovenko<sup>1,2</sup>, M. V. Vovk<sup>2</sup><sup>1</sup>National University of Kyiv-Mohyla Academy, Ukraine<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

### Convenient approaches to the synthesis of 6-amino- and 6-oxoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines

**Aim.** To develop convenient approaches to the synthesis of 6-amino- and 6-oxoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines as promising biologically active scaffolds.

**Results and discussion.** It has been found that cyclocondensation of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with creatinine can be used as an effective method for obtaining 6-aminoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines previously unknown. For the synthesis of their 6-oxoanalogs, the reaction of 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids used in a modified Curtius rearrangement with diphenylphosphorylazide was successful. This method was implemented through the stage of the intermediate aminoisocyanates formation.

**Experimental part.** The reaction of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with creatinine in the presence of pyrrolidine as a catalyst in refluxing acetic acid allowed to obtain 6-aminoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines with the yields of 54–70%. The structure of the compounds synthesized was proven by spectral measurements. In the <sup>1</sup>H NMR spectra there were singlets of H-3 (7.63–7.88 ppm) and H-8 (7.87–8.26 ppm) protons, as well as broad singlets of the NH<sub>2</sub> group in the range of 7.05–7.21 ppm. Heating of 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids with triethylamine and diphenylphosphorylazide in dioxane for 6 hours gave 1-substituted imidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridine-6(5*H*)-ones with the yields of 67–80%. The IR-spectra of the compounds synthesized were characterized by the absorption bands of the C=O (1705–1708 cm<sup>-1</sup>) and NH (3275–3281 cm<sup>-1</sup>) groups. <sup>1</sup>H NMR-spectra were characterized by singlets of H-3 and H-8 protons in the intervals of 7.43–8.08 ppm and 7.92–8.32 ppm respectively, as well as by two broad singlets of NH-protons in the ranges of 10.90–11.12 ppm and 11.25–11.37 ppm.

**Conclusions.** Effective approaches to the synthesis of new promising heterocyclic systems of 6-amino- and 6-oxoimidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines have been developed. Cyclocondensations of *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes with creatinine and 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids with diphenylphosphorylazide have been proven to be convenient ways to obtain these compounds with good yields.

**Key words:** *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehyde; creatinine; 5-aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acid; diphenylphosphorylazide; 6-amino(oxo)imidazo[4,5-*b*]pyrazolo[3,4-*e*]pyridines; cyclocondensation

Молекулярний скелет імідазо[4,5-*b*]піридину є ізостерним до пурину і характеризується широким спектром фармакологічної дії. Серед низки його похідних виявлено антагоністи рецептора ангіотензину II [1], тромбоксан A<sub>2</sub> простагландинового H<sub>2</sub> рецептора [2], інгібітори гідролази лейкотриєну A<sub>4</sub> [3], специфічної серин\треонін протеїнкінази [4, 5] та дипептидилпептинази [6]. При цьому також варто звернути увагу і на наявність мутагенних властивостей у деяких 2-аміноімідазо[4,5-*b*]піридинів [7, 8] та їх конденсованих похідних [9, 10], які можуть утворюватися в процесі термічного оброблення м'яса і риби.

Конденсованим за піридиновим ядром імідазо[4,5-*b*]піридинового скафолду сполукам також притаманна біологічна дія. Зокрема, похідні імідазо[4,5-*b*]хіноліну [11-14] та імідазо[4,5-*h*][1,6]нафтиридину [15] відомі як інгібітори циклічного аденозинмонофосфату тромбоцитів крові.

Предметом нашого дослідження стали нові аміно-та оксофункціоналізовані імідазо[4,5-*b*]піридини з анельованим за піридиновим ядром фармакофорним піразольним циклом [16–19]. Інформація про них у літературі є вкрай обмеженою і стосується похідних імідазо[4,5-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-6-ону, одержаних трикомпонентною циклоконденсацією 4-іміноімідазолідону з ароматичними альдегідами і 5-амінопіразолами [20], а також 7-рибофуранозилімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридину, отриманого побудовою піразольного циклу до відповідного N-[(рибофуранозил)імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]ацетаміду [21].

Зазвичай для одержання 2-аміноімідазо[4,5-*b*]піридинів використовують варіанти, які передбачають формування аміноімідазольного циклу на базі відповідних 1,2-діамінопіридинів [22–25], а також функціоналізацію імідазольного ядра імідазо[4,5-*b*]піридинів [26–28]. Своєю чергою, для синтезу 2-оксоімідазо[4,5-*b*]піридинів запропоновано декілька методів, які охоплюють взаємодію 1,2-діамінопіридинів з моноцентровими карбонільними електрофілами [6, 26, 29–31], а також внутрішньомолекулярні реакції перегруповання Курціуса 2-амінонікотинових кислот [26, 32, 33] та Гофмана амідів 2-амінонікотинових кислот [34–39].

Для конструювання біопривабливих похідних імідазо[4,5-*b*]хінолін-2-онів вдалою виявилась конденсація Хорнера-Вадсворта-Еммонса 2-нітробензальдегідів із діоксоімідазолідин-5-фосфонатами [11-13, 40], у якій ключовою стадією є анелювання хінолінового циклу. Автори праці [10] описали синтез 2-аміноімідазо[4,5-*b*]тієно[2,3-*e*]піридину реакцією Фрідлендера 3-аміно-5-метил-2-тіофенкарбальдегіду із креатиніном (2-аміно-1-метил-5*H*-імідазол-4-он) у присутності *N,O*-*bis*(триметилсиліл)ацетаміду (BSA) як розчинника та конденсувального реагенту. З метою отримання їх піразоловмісних аналогів видавалося доцільним апро-

бувати в подібній конденсації із креатиніном раніше синтезовані нами *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегіди **1a–d** [41].

Нами з'ясовано, що така реакція не вимагає спеціальних умов проведення (використання BSA) і селективно перебігає за кип'ятіння альдегідів **1a–d** із креатиніном (**2**) в льодяній оцтовій кислоті у присутності еквімолярної кількості піролідину з утворенням 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів **3a–d** з виходами 54–70%. При цьому для альдегідів **1a,b** вона завершується впродовж 4 год, а для альдегідів **1c,d** зі стерично утрудненими замісниками R час її перебігу зростає відповідно до 5–6 год. Найвірогідніше, що таке перетворення реалізується через стадію первинної конденсації формільної функції сполук **1a–d** із метиленактивним фрагментом креатиніну (**2**) з утворенням іліденових інтермедіатів **A**. Їх подальша внутрішньомолекулярна циклізація за рахунок взаємодії згенерованої в умовах реакції піразольної аміногрупи з карбонільною імідазольною групою призводить до цільових структур **3a–d** (табл. 1, 2, схема 1).

Будову синтезованих трициклічних сполук **3a–d** надійно доведено за допомогою спектральних вимірювань. Зокрема, у спектрах <sup>1</sup>H ЯМР наявні синглети протонів H-3 (7,63–7,88 м.ч) та H-8 (7,87–8,26 м.ч.), а також широкі синглети групи NH<sub>2</sub> у діапазоні 7,05–7,21 м.ч.

Використання в наведеній вище реакції із *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідами **1a–d** гідантоїну замість креатиніну з метою одержання відповідних 6-оксопохідних не виявилось успішним; із реакційної суміші було виділено вихідні реагенти та продукти поліконденсації. Позитивних результатів не було отримано і в разі введення нещодавно описаних нами [42] 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбоксамідів **4a–d** в реакцію Гофмана із використанням йодобензендіацетату як окисника [37–39]. Тому амідів **4a–d** лужним гідролізом було перетворено з виходами 89–96% на 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонові кислоти **5a–d** (табл. 1, 2). Їх подальше перетворення в умовах модифікованої реакції Курціуса із використанням такого ефективного азидувального реагенту, як дифенілфосфорилазид, за нагрівання в діоксані протягом 6 год у присутності триетиламіну через стадії проміжних аміноацилазидів **A** та аміноізоціанатів **B** призвело до утворення 1-заміщених імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(5*H*)-онів **6a–d** із виходами 67–80% (табл. 1, 2, схема 2).

ІЧ-спектри сполук **6a–d** характеризуються смугами поглинання груп C=O (1705–1708 см<sup>-1</sup>) та NH (3275–3281 см<sup>-1</sup>), а <sup>1</sup>H ЯМР-спектри – синглетами протонів H-3 та H-8 відповідно в інтервалах 7,43–8,08 м.ч. і 7,92–8,32 м.ч. та двома широкими синглетами NH-протонів у діапазонах 10,90–11,12 м.ч. і 11,25–11,37 м.ч.

Таблиця 1

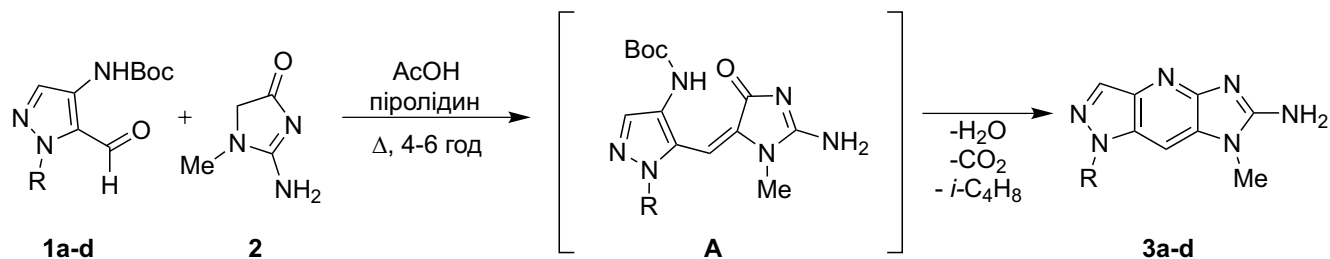
Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук **3a–d**, **5a–d**, **6a–d**

Сполука	Вихід,%	Т. пл., °C	[M+H] <sup>+</sup>	Розраховано,%			Формула	Визначено,%		
				C	H	N		C	H	N
<b>3a</b>	58	276–278	203	53,46	4,98	41,56	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub>	53,59	5,08	41,71
<b>3b</b>	70	268–271	217	55,54	5,59	38,86	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>	55,60	5,46	38,79
<b>3c</b>	57	262–264	245	59,00	6,60	34,40	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub>	58,77	6,53	34,23
<b>3d</b>	54	280–283	265	63,62	4,58	31,80	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>	63,78	4,71	31,97
<b>5a</b>	94	>300	193	50,00	4,20	29,15	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	50,14	4,13	29,19
<b>5b</b>	96	>300	207	52,42	4,89	27,17	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	52,59	4,95	27,04
<b>5c</b>	89	>300	235	56,40	6,02	23,92	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	56,27	5,89	23,98
<b>5d</b>	91	>300	255	61,41	3,96	22,04	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	61,57	3,88	21,87
<b>6a</b>	80	>300	190	50,79	3,73	37,02	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O	50,71	3,70	37,10
<b>6b</b>	73	>300	204	53,20	4,46	34,47	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O	53,27	4,53	34,31
<b>6c</b>	67	>300	232	57,13	5,67	30,28	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	57,28	5,60	30,44
<b>6d</b>	69	>300	252	62,15	3,61	27,87	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O	62,31	3,49	28,97

Таблиця 2

Дані ІЧ-, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрів сполук **3a–d**, **5a–d**, **6a–d**

Сполука	ІЧ (KBr), ν, см <sup>-1</sup>	Спектри <sup>1</sup> H ЯМР (399,97 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) та <sup>13</sup> C ЯМР (125,75 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ, м.ч.
<b>3a</b>	1667 (C=N) 3371, 3115 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 3,55 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 4,01 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 7,05 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7,63 (1H, c, H-3); 7,89 (1H, c, H-8) <sup>13</sup> C: 28,9; 36,1; 94,2; 129,5; 130,2; 131,3; 136,3; 155,9; 159,9
<b>3b</b>	1665 (C=N) 3368, 3128 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 1,39 (3H, т, J = 7,0 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,56 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 4,50 (2H, к, J = 6,8 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7,14 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7,70 (1H, c, H-3); 7,90 (1H, c, H-8) <sup>13</sup> C: 14,9; 28,6; 43,5; 94,0; 128,8; 129,2; 130,9; 135,9; 155,5; 159,6
<b>3c</b>	1666 (C=N) 3366, 3120 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 1,71 (9H, c, 3×CH <sub>3</sub> ); 3,58 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 7,12 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7,72 (1H, c, H-3); 7,87 (1H, c, H-8) <sup>13</sup> C: 29,6; 41,1; 59,8; 98,0; 128,0; 130,1; 137,6; 135,9; 155,1; 159,2
<b>3d</b>	1672(C=N) 3374, 3125 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 3,59 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 7,21 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7,37 (1H, т, J = 7,2 Гц, PhH); 7,59 (2H, т, J = 7,6 Гц, PhH); 7,81–7,88 (3H, м, PhH, H-3); 8,26 (1H, c, H-8) <sup>13</sup> C: 29,0; 95,0; 121,8; 126,4; 128,5; 130,0; 130,2; 135,0; 137,7; 140,6; 156,5; 160,4
<b>5a</b>	1718 (C=O) 3260, 3119 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 3,40 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 7,76 (1H, c, H-3); 7,89 (1H, c, H-7). Сигнали протонів груп NH <sub>2</sub> та COOH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. <sup>13</sup> C: 36,8; 115,0; 124,1; 127,5; 129,1; 131,4; 141,9; 165,8
<b>5b</b>	1719 (C=O) 3263, 3126 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 1,38 (3H, т, J = 7,2 Гц, CH <sub>3</sub> ); 4,40 (2H, к, J = 7,2 Гц, CH <sub>2</sub> ); 7,57 (1H, c, H-3); 7,80 (1H, c, H-7). Сигнали протонів груп NH <sub>2</sub> та COOH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. <sup>13</sup> C: 15,1; 44,4; 118,8; 124,1; 126,4; 127,2; 130,3; 142,4; 166,5
<b>5c</b>	1716 (C=O) 3259, 3130 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 1,73 (9H, c, 3 × CH <sub>3</sub> ); 7,89 (1H, c, H-3); 7,94 (1H, c, H-7). Сигнали протонів груп NH <sub>2</sub> та COOH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. <sup>13</sup> C: 30,0; 62,3; 110,0; 125,6; 126,4; 128,7; 132,1; 152,7; 167,1
<b>5d</b>	1721 (C=O) 3266, 3127 (NH <sub>2</sub> )	<sup>1</sup> H: 7,42 (1H, т, J = 7,2 Гц, PhH); 7,62 (2H, т, J = 6,8 Гц, PhH); 7,73 (2H, д, J = 7,6 Гц, PhH); 8,15 (1H, c, H-3); 8,58 (1H, c, H-7). Сигнали протонів груп NH <sub>2</sub> та COOH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. <sup>13</sup> C: 108,6; 121,5; 124,6; 126,2; 126,8; 129,8; 132,9; 139,3; 143,4; 156,3; 168,2
<b>6a</b>	1705 (C=O) 3275, 3150 (NH)	<sup>1</sup> H: 3,99 (3H, c, N-CH <sub>3</sub> ); 7,43 (1H, c, H-3); 7,92 (1H, c, H-8); 10,99 (1H, уш. с., N-H); 11,25 (1H, уш. с., N-H) <sup>13</sup> C: 35,9; 95,6; 124,6; 130,7; 130,9; 133,7; 143,5; 155,5
<b>6b</b>	1703 (C=O) 3276, 3147 (NH)	<sup>1</sup> H: 1,35 (3H, т, J = 7,2 Гц, CH <sub>3</sub> ); 4,38 (2H, к, J = 7,1 Гц, CH <sub>2</sub> ); 7,49 (1H, c, H-3); 7,96 (1H, c, H-8); 11,07 (1H, уш. с., N-H); 11,32 (1H, уш. с., N-H) <sup>13</sup> C: 14,7 (CH <sub>3</sub> ); 42,9 (CH <sub>2</sub> ); 96,1; 123,9; 129,7; 131,0; 134,1; 144,2; 155,7
<b>6c</b>	1701 (C=O) 3278, 3152 (NH)	<sup>1</sup> H: 1,66 (9H, c, 3 × CH <sub>3</sub> ); 7,57 (1H, c, H-3); 7,92 (1H, c, H-8); 10,90 (1H, уш. с., N-H); 11,32 (1H, уш. с., N-H) <sup>13</sup> C: 29,6; 60,1; 98,4; 124,9; 128,9; 130,4; 135,5; 143,5; 155,9
<b>6d</b>	1708 (C=O) 3281, 3148 (NH)	<sup>1</sup> H: 7,28 (1H, т, J = 7,2 Гц, PhH); 7,47 (2H, т, J = 7,4 Гц, PhH); 7,55 (2H, т, J = 7,4 Гц, PhH); 8,08 (1H, c, H-3); 8,32 (1H, c, H-8); 11,12 (1H, уш. с., N-H); 11,37 (1H, уш. с., N-H) <sup>13</sup> C: 99,1; 122,1; 126,2; 128,5; 129,9; 130,3; 136,3; 138,4; 140,2; 145,7; 160,4



**a:** R = Me; **b:** R = Et; **c:** R = *t*-Bu; **d:** R = Ph

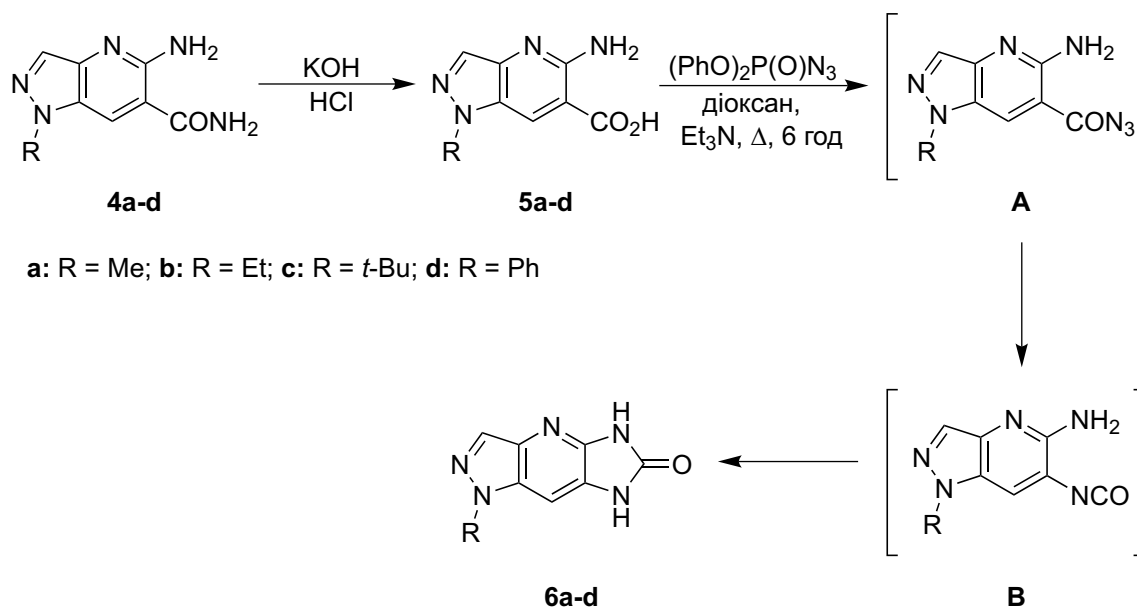
Схема 1. Синтез 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів **3a–d**

### Експериментальна частина

<sup>1</sup>H-спектри синтезованих сполук у таблетках KBr записано на приладі Bruker Vertes 70. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР отримали на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчинах DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри <sup>13</sup>C ЯМР одержано на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчинах DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри отримали на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконано на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначено на столику Кофлера і не відкореговано. Перебіг реакцій контролювали методом тонкошарової хроматографії.

**Загальна методика синтезу 6-аміноімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів **3a–d**.** До розчину 2,51 ммоль альдегідів **1a–d** в 25 мл льодяної оцтової кислоти послідовно додавали 0,3 г (2,65 ммоль) креатиніну (**2**), 0,2 мл (2,52 ммоль) піролідину, перемішували 1 год за кімнатної температури та кип'ятили 4 год (у випадку альдегідів **1a,b**), 5 год (у випадку альдегіду **1c**) та 6 год (у випадку альдегіду **1d**). Після завершення реакції розчинник відгнали за зниженого тиску, до отриманого олієподібного продукту додавали 50 мл води та інтенсивно перемішували до утворення осаду, який відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували з етанолу.

**Загальна методика синтезу 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот **5a–d**.** До суспензії 2,2 ммоль аміду **4a–d** в 20 мл етанолу додавали 2,2 мл 2 М розчину калій гідроксиду. Реакційну суміш кип'ятили протягом 6 год, охолоджували, упарювали за зниженого тиску, до залишку



**a:** R = Me; **b:** R = Et; **c:** R = *t*-Bu; **d:** R = Ph

Схема 2. Синтез імідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридин-6(5H)-онів **6a–d**

додавали 40 мл 0,1 М розчину хлоридної кислоти, утворений осад відфільтровували і сушили на повітрі.

**Загальна методика синтезу імідазо[4,5-*b*]-піразоло[3,4-*e*]піридин-6(5*H*)-онів 6a–d.** До суспензії 2,0 ммоль амінокислоти 5a–d у 50 мл безводного діоксану додавали 0,85 мл (6,1 ммоль) триетиламіну і за інтенсивного перемішування додавали 0,58 г (2,1 ммоль) дифенілфосфорилазиду. Суміш поступово нагрівали до 100°C, витримували за заданої температури протягом 6 год, розчинник відганяли за зниженого тиску, до залишку додавали 20 мл пропан-2-олу, утворений

осад фільтрували, сушили на повітрі та перекристалізували з льодяної оцтової кислоти.

## Висновки

Розроблено ефективні підходи до одержання нових біопривабливих молекулярних платформ – 6-аміно- та 6-оксоімідазо[4,5-*b*]піразоло[3,4-*e*]піридинів, які ґрунтуються на циклоконденсаціях відповідно *N*-Вос-4-амінопіразол-5-карбальдегідів із креатиніном та 5-амінопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот із дифенілфосфорилазидом.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## References

- Mantlo, N. B.; Chakravarty, P. K.; Ondeyka, D. L.; Siegl, P. K.; Chang, R. S.; Lotti, V. J.; Faust, K. A.; Chen, T. B.; Schorn, T. W.; Sweet, C. S. Potent, orally active imidazo[4,5-*b*]pyridine-based angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (9), 2919–2922. <https://doi.org/10.1021/jm00113a035>.
- Nicolai, E.; Goyard, J.; Benchetrit, T.; Teulon, J.-M.; Caussade, F.; Virone, A.; Delchambre, C.; Cloarec, A. Synthesis and structure-activity relationships of novel benzimidazole and imidazo[4,5-*b*]pyridine acid derivatives as thromboxane A2 receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (9), 1175–1187. <https://doi.org/10.1021/jm00061a008>.
- Penning T. D.; Chandrakumar N. S.; Desai B. N.; Djuric S. W.; Gasielki A. F.; Malecha J. W.; Miyashiro J. M.; Russell M. A.; Askonas L. J.; Gierse J. K.; Harding E. I.; Highkin M. K.; Kachur J. F.; Kim S. H.; Villani-Price D.; Pyla E. Y.; Ghoreishi-Haack N. S.; Smith W. G. Synthesis of imidazopyridines and purines as potent inhibitors of leukotriene A4 hydrolase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (6), 1137–1139. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00039-8).
- Cristalli, G.; Vittori, S.; Eleuteri, A.; Volpini, R.; Camaioni, E.; Lupidi, G.; Mahmood, N.; Bevilacqua, F.; Palu G. Synthesis and biological evaluation of N6-cycloalkyl derivatives of 1-deazaadenine nucleosides: a new class of anti-human immunodeficiency virus agents. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (20), 4019–4025. <https://doi.org/10.1021/jm00020a017>.
- Ménard, D.; Niculescu-Duvaz, I.; Dijkstra, H. P.; Niculescu-Duvaz, D.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; Zambon, A.; Nourry, A.; Roman, E.; Davies, E.; Manne, H. A.; Friedlos, F.; Kirk, R.; Whittaker, S.; Gill, A.; Taylor, R. D.; Marais, R.; Springer C. J. Novel Potent BRAF Inhibitors: toward 1 nm compounds through optimization of the central phenyl ring. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (13), 3881–3891. <https://doi.org/10.1021/jm900242c>.
- Shu, C.; Ge, H.; Song, M.; Chen, J.; Zhou, H.; Qi, Q.; Wang, F.; Ma, X.; Yang, X.; Zhang, G.; Ding, Y.; Zhou, D.; Peng, P.; Shih, C.; Xu, J.; Wu, F. Discovery of Imigliptin, a Novel Selective DPP-4 Inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5* (8), 921–926. <https://doi.org/10.1021/ml5001905>.
- Lindström, S.; Ahmad, T.; Grivas, S. Synthesis of the mutagenic 2-amino-1,6-dimethylimidazo[4,5-*b*]pyridine (1,6-DMIP) and five of its isomers. *Heterocycles* **1994**, *38* (3), 524–540. <https://doi.org/10.3987/COM-93-6573>.
- Tanga, M. J.; Bradford, W. W.; Bupp, J. E.; Kozocas J. A. Syntheses of two potential food mutagens. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *40* (3), 569–573. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400403>.
- Ronne, E.; Olsson, K.; Grivas, S. One-Step Synthesis of 2-Amino-1-methylimidazo[4,5-*b*]quinolone. *Synt. Commun.* **1994**, *24* (10), 1363–1366. <https://doi.org/10.1080/00397919408011739>.
- Björk, M.; Grivas, S. Synthesis of novel 2-aminoimidazo[4,5-*b*]pyridines, including the thieno analogue of the cooked-food mutagen IFP. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *43* (1), 101–109. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430116>.
- Meanwell, N. A.; Roth, H. R.; Smith, E. C. R.; Wedding, D. L.; Wright, J. J. K.; Fleming, J. S.; Gillespie, E. 1,3-Dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolin-2-ones – inhibitors of blood platelet cAMP phosphodiesterase and induced aggregation. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (9), 2906–2916. <https://doi.org/10.1021/jm00113a033>.
- Meanwell, N. A.; Pearce, B. C.; Roth, H. R.; Smith, E. C. R.; Wedding, J. D. L.; Wright, J. K.; Buchanan, J. O.; Barylka, U. M.; Gamberdella, M.; Gillespie, E.; Hayes, D. C.; Zavoico, G. B.; Fleming, J. S. Inhibitors of blood platelet cAMP phosphodiesterase. 2. Structure-activity relationships associated with 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolin-2-ones substituted with functionalized side chains. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (14), 2672–2687. <https://doi.org/10.1021/jm00092a019>.
- Meanwell, N. A.; Dennis, R. D.; Roth, H. R.; Rosenfeld, M. J.; Smith, C. R. E.; Wright, J. J. K.; Buchanan, J. O.; Brassard, C. L.; Gamberdella, M.; Gillespie, E.; Seiler, S. M.; Zavoico, G. B.; Fleming, J. S. Inhibitors of blood platelet cAMP phosphodiesterase. 3. 1,3-Dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolin-2-one derivatives with enhanced aqueous solubility. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (14), 2688–2696. <https://doi.org/10.1021/jm00092a020>.
- Meanwell, N. A.; Hewawasam, P.; Thomas, J. A.; Wright, J. J. K.; Russell, J. W.; Gamberdella, M.; Goldenberg, H. J.; Seiler, S. M.; Zavoico, G. B. Inhibitors of blood platelet cAMP phosphodiesterase. 4. Structural variation of the side-chain terminus of water-soluble 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]quinolin-2-one derivatives. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (22), 3251–3264. <https://doi.org/10.1021/jm00074a005>.
- Li, Y.; Guo, Q.; Zhang, C.; Huang, Z.; Wang, T.; Wang, X.; Wang, X.; Xu, G.; Liu, Y.; Yang, S.; Fan, Y.; Xiang, R. Discovery of a highly potent, selective and novel CDK9 inhibitor as an anticancer drug candidate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (15), 3231–3237. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.041>.
- Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; Dos Santos, M. S.; Boachat, N.; Bernadino, A. M. R. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *25* (21), 5891–5903. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.035>.
- Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735–753. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.053>.
- Küçükgülzel, Ş. G.; Şenkardeş, S.; Recent advances in bioactive pyrazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786–815. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.059>.
- Zhang, H.-Z.; Gan, L.-L.; Wang, H.; Zhou, C.-H. New progress in azole compounds as antimicrobial agents. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17* (2), 122–166. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160630120725>.
- Komogortsev, A. N.; Lichtsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Krylov, K. S.; Krayushkin, M. M.; Bogacheva, A. M.; Kobeleva, O. P.; Barachevskii, V. A. Three-component condensation of iminoazolidines with aldehydes and 5-aminopyrazole. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (4), 222–223. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.07.015>.
- Lougiakis, N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Fragopoulou, E.; Tenta, R. Synthesis of new nebularine analogues and their inhibitory activity against adenosine deaminase. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63* (2), 134–142. <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00731>.
- Papadakis, G.; Gerasi, M.; Snoeck, R.; Marakos, P.; Andrei, G.; Lougiakis, N.; Pouli, N. Synthesis of new imidazopyridine nucleoside derivatives designed as maribavir analogues. *Molecules* **2020**, *25* (19), 4531–4544. <https://doi.org/10.3390/molecules25194531>.
- Chrisman, W.; Tanga, M. J.; Knize, M. G. Synthesis and mutagenic potency of structural isomers of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (6), 1641–1645. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570450614>.

24. Nguyen, T.-M.; Novak, M. Synthesis and decomposition of an ester derivative of the procarcinogen and promutagen, PhIP, 2-amino-1-methyl-6-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine: Unusual Nitrenium Ion Chemistry. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4698–4706. <https://doi.org/10.1021/jo070306p>.
25. Deasy, R. E.; Slattey, C. N.; Maguire, A. R.; Kjell, D. P.; Hawk, M. K. N.; Joo, J. M.; Gu, R. L.; Moynihan, H. Preparation of 2-aminopyridoimidazoles and 2-aminobenzimidazoles via phosphorus oxychloride-mediated cyclization of aminoureas. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (8), 3688–3695. <https://doi.org/10.1021/jo500360k>.
26. Gritzalis, D.; Park, J.; Chiu, W.; Cho, H.; Lin, Y. S.; Schutter, J. W.; Lacbay, C. M.; Zielinski, M.; Berghuis, A. M.; Tsantrizos, Y. S. Probing the molecular and structural elements of ligands binding to the active site versus an allosteric pocket of the human farnesyl pyrophosphate synthase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (5), 1117–1123. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.089>.
27. Rosenberg, A. J.; Zhao, J.; Clark, D. A. Synthesis of imidazo[4,5-*b*]pyridines and imidazo[4,5-*b*]pyrazines by palladium catalyzed amidation of 2-chloro-3-amino-heterocycles. *Org. Lett.* **2012**, *14* (7), 1764–1767. <https://doi.org/10.1021/ol300359s>.
28. Choshi, T.; Tonari, A.; Yoshioka, H.; Harada, K.; Sugino, E.; Hibino, S. Synthesis of mutagenic heterocyclic amines PhIP and DMIP. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (27), 7952–7954. <https://doi.org/10.1021/jo00079a055>.
29. Takeda, K.; Ogura, H. Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion reaction of carbonyl group using disuccinimido carbonate (DSC). *Synt. Commun.* **1982**, *12* (3), 213–217. <https://doi.org/10.1080/00397918208063680>.
30. Liu, Y.; Zhang, W.; Sayre, L. M. A straightforward synthesis of pentosidine framework. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47* (3), 683–686. <https://doi.org/10.1002/jhet.374>.
31. Kourafalos, V. N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Terzis, A.; Townsend, L. B. Synthesis of 7-aminopyrazolo[3,4-*c*]pyridine as a probe for the preparation of compounds of pharmacological interest. *Heterocycles* **2002**, *57* (12), 2335–2343. <https://doi.org/10.3987/COM-02-9621>.
32. Rodgers, G. R.; Neish, W. J. P.; Linear expanded xanthines. *Monatsh. Chem.* **1986**, *117* (5-6), 879–882. <https://doi.org/10.1007/BF00810080>.
33. Dornow, A.; Hahmann, O. Synthesis of 2-hydroxy-4, 5-imidazo-2, 3-pyridines. *Arch. Pharm.* **1957**, *290* (1), 20–31. <https://doi.org/10.1002/ardp.19572900104>.
34. Banda, V.; Gautham, S. K.; Pillalamarri, S. R.; Chavva, K.; Banda, N. Synthesis of novel 1,2,3-triazole/isoxazole-functionalized imidazo[4,5-*b*]pyridine-2(3*H*)-one derivatives, their antimicrobial and anticancer activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53* (4), 1168–1175. <https://doi.org/10.1002/jhet.2370>.
35. Senanayake, C. H.; Fredenburgh, L. E.; Reamer, R. A.; Liu, J.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. Magnesium-assisted imidazole formation from unreactive ureas. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (32), 5775–5778. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)78181-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)78181-0).
36. Lee, H.; Kim, D.-G.; Banskota, S.; Lee, Y. K.; Nam, T.; Kim, J.-A.; Jeong, B.-S. Pyridoxine-derived bicyclic amido-, ureido-, and carbamate-pyridinols: synthesis and antiangiogenic activities. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (43), 8702–8710. <https://doi.org/10.1039/C4OB01221F>.
37. Casimiro-Garcia, A.; Filzen, G. F.; Flynn, D.; Bigge, C. F.; Chen, J.; Davis, J. A.; Dudley, D. A.; Edmunds, J. J.; Esmaeil, N.; Geyer, A.; Heemstra, R. J.; Jalaie, M.; Ohren, J. F.; Ostroski, R.; Ellis, T.; Schaum, R. P.; Stoner, C. Discovery of a series of imidazo[4,5-*b*]pyridines with dual activity at angiotensin II type 1 receptor and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (12), 4219–4233. <https://doi.org/10.1021/jm200409s>.
38. Senanayake, C. H.; Fredenburgh, L. E.; Reamer, R. A.; Liu, J.; Roberts, F. E.; Humphrey, G.; Thompson, A. S.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Sinkai, I. New approach to the imidazolotidine moiety of MK-996. *Heterocycles* **1996**, *42* (2), 821–830. <https://doi.org/10.3987/COM-95-S91>.
39. Prakash, O.; Batra, H.; Kaur, H.; Sharma, P. K.; Sharma, V.; Singh, S. P.; Moriarty, R. M. Hypervalent iodine oxidative rearrangement of anthranilamides, salicylamides and some  $\beta$ -substituted amides: a new and convenient synthesis of 2-benzimidazolones, 2-benzoxazolones and related compounds. *Synthesis* **2001**, *2001* (4), 541–543. <https://doi.org/10.1055/s-2001-12346>.
40. Zhu, Z.; Lippa, B. S.; Townsend, L. B. A novel photo-assisted annulation reaction for the synthesis of 6,7-dichloroimidazo[4,5-*b*]quinolin-2-one. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *37* (12), 1937–1940. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00308-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00308-5).
41. Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. N-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in Friendländer synthesis of pyrazolo[4,3-*b*]pyridines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (4-5), 379–385. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02468-8>.
42. Yakovenko, G. G.; Lukianov, O. A.; Yahodkina-Yakovenko, M. S.; Vovk, M. V. Synthesis of 5-amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives and annulation of imidazole and pyrimidine rings thereto. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (3), 347–354. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02666-9>.

Received: 05. 02. 2021

Revised: 12. 02. 2021

Accepted: 15. 02. 2021