

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Поликарчук Владимир Андреевич

**НОВЫЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ
АМИНОАЗОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБОВ ДАЛЬНЕЙШЕЙ
ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АЗОЛОПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Шихалиев Х.С.

Воронеж 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Трехкомпонентные реакции на основе аминоазолов	10
1.1.1 Аминотриазолы в трехкомпонентных реакциях.....	11
1.1.2 Мультикомпонентные реакции с участием аминопиразолов.....	17
1.1.3 Аминобензимидазолы в трехкомпонентных реакциях	24
1.2 Направления дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем.	27
1.2.1 Превращения азоло[1,5-а]пиримидинов без циклизации	27
1.2.2 Способы аннелирования пяти- и шестичленных гетероциклов.....	29
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	38
2.1 Синтез азолопиримидинов с участием диэфира β -кетоглутаровой кислоты. Модификация полученных продуктов.....	39
2.1.1 Получение метиловых эфиров азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот	39
2.1.2 Двухкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с аминами.....	49
2.1.3 ANRORC-перегруппировка метиловых эфиров 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот	55
2.1.4 Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и аминами.....	61
2.1.5 Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и гидразином	71

2.2 Синтез азолопиримидинов с участием 3-оксобутаннитрила. Модификация полученных продуктов.	74
2.2.1 Синтез 7-метил-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов.....	75
2.2.2 Аннелирование пиридинового цикла к 7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилам с участием 1N синтонов	80
2.2.2.1 Получение 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а] пиримидин-6-карбонитрилов.....	81
2.2.2.2 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с аммиаком	85
2.2.2.3 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азолопиримидин-6-карбонитрилов с различными аминами	95
2.2.3 Особенности взаимодействия 7-(диметиламино винил)азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с некоторыми динуклеофилами.....	101
2.3 Синтез триазолопиримидинов с участием эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот.....	111
2.3.1 Конденсация эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с диметилацеталем диметилформаида и 5-R-3-амино-1,2,4-триазолами.....	112
2.3.2 Трехкомпонентная конденсация эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с альдегидами и 3-R-5-амино-1,2,4-триазолами	116
2.3.3 Двухкомпонентное взаимодействие 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегидом	120
2.4. Направления практического использования синтезированных соединений	126

2.4.1 Результаты исследований антикоагулянтной активности синтезированных веществ в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa	126
2.4.2 Результаты исследований антимикробной активности синтезированных веществ в отношении штаммов E. Coli и S. Aureus.....	130
2.4.3 Исследование антикоррозионной способности полученных соединений	133
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В последнее время в органической химии одним из преобладающих является направление, базирующееся на синтезе новых практически значимых соединений на основе трехкомпонентных реакций. Получение новых гетероциклических соединений мультикомпонентными методами, рассматривается как наиболее перспективное, с точки зрения создания комбинаторных библиотек для биологического скрининга, в том числе автоматизированного. Важным преимуществом трехкомпонентных синтезов является уменьшение стадий, и как следствие уменьшение отходов и удешевление процесса. Широкое использование в таких реакциях приобрели аминоказолы. Наличие в их структуре двух несимметричных нуклеофильных центров в реакциях с разнообразными электрофильными реагентами позволяет получить широкий спектр конденсированных полиазогетероциклических систем. Высокий интерес из которых представляют азолопиримидины различной степени гидрированности. Главным образом это связано с тем, что они находят применение в медицине, сельском хозяйстве, металлургии, в производстве красителей и т.д. В то же время в последние годы наметилась тенденция к созданию новых гибридных мультитаргентных молекул, содержащих фрагменты, обладающие разной биологической активностью. При этом, в дизайне комбинаторных библиотек гибридных молекул немаловажным является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаратными возможностями, и разработка простых, селективных методов синтеза конденсированных азогетероциклических систем на основе аминоказолов.

Настоящая работа выполнена в контексте решения вышеуказанных проблем, является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии ВГУ и при поддержке гранта РФФИ (№ 18-74-10097, <https://rscf.ru/project/18-74-10097>).

Целью настоящего исследования является направленный трехкомпонентный синтез гетероциклических систем на основе аминоазолов, изучение свойств, строения, механизмов образования и возможного практического применения синтезированных соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Изучение особенностей трехкомпонентных методов гетероциклизации с участием аминоазолов.
2. Исследование способов дальнейшей функционализации азоло[1,5-а]пиримидиновых систем.
3. Установление структуры полученных гетероциклических систем с применением комплекса физико-химических методов анализа.
4. Исследование направлений практического использования полученных веществ.

Научная новизна.

1. Изучена трехкомпонентная реакция с участием диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты, диметилацетата N,N-диметилформамида (ДМА ДМФА) и аминоазолов.
2. Продемонстрированы возможности участия метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов в двух-трехкомпонентных реакциях с аминами и гидразином.
3. Найден трехкомпонентный способ синтеза 2-R¹-3-R²-7-метил[1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов каскадным взаимодействием 3-оксобутаннитрила с ДМА ДМФА и далее с аминоазолами.
4. Исследованы особенности протекания реакции 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с ацетатом аммония и водным аммиаком. Также установлены особенности взаимодействия 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с аминами и гидразином.
5. Разработан одnoreакторный каскадный способ получения метил 7-(2-R¹-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R²-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-

метилкарбоксилатов различной степени гидрированности взаимодействием аминоазолов с эфирами 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и различными C_1^+ -синтонами.

6. Продемонстрирована возможность синтеза 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-оновых систем различной степени гидрированности взаимодействием эфиров 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом.

7. Для некоторых полученных соединений обнаружена ингибирующая активность по отношению к факторам свертывания крови X_a и X_{Ia} , антимикробная активность по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureu*, антикоррозионная активность при нейтральной и кислотной коррозии по отношению к коррозии меди.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что установлены закономерности протекания ряда новых трехкомпонентных реакций гетероциклизации с участием аминоазолов, позволившие осуществить направленный синтез четырех классов оригинальных гетероциклических систем. Разработан ряд доступных и эффективных способов получения функционально замещённых азоло[1,5-*a*]пиримидинов. В ходе первичного биоскрининга *in vitro* среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ингибирующей активностью в отношении факторов свертывания крови X_a и X_{Ia} , а также антимикробной активностью по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureu*. Выявлена антикоррозионная активность ряда полученных соединений в отношении нейтральной и кислотной коррозии меди.

Методология и методы исследования. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектрометрия, одномерная и двухмерная ЯМР-спектроскопия 1H , ^{13}C , (1H - ^{13}C HSQC, 1H - ^{13}C HMBC, 1H - 1H

NOESY), элементный анализ, хроматомасс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС). Контроль за ходом реакции осуществляли методами тонкослойной хроматографии. Для оценки антикоррозионной активности некоторых соединений использовали комплекс электрохимических и натуральных коррозионных методов, а также производили квантово-химические расчеты.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработка трехкомпонентных способов получения новых функциональных производных азоло[1,5-а]пиримидина с участием аминокислот и некоторых алифатических СН-кислот.

2. Стратегии функционализации производных азоло[1,5-а]пиримидина, за счет реакционноспособных групп в положениях 6 и 7.

3. Аспекты синтеза новых линейно связанных полигетероциклов с фрагментом азоло[1,5-а]пиримидина сопровождающиеся ANRORC-перегруппировкой.

4. Эффективный метод построения гибридных 3-[(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,8,8,9-тетраметил-2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онов различной степени гидрированности взаимодействием эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом.

5. Первичная оценка биологической активности синтезированных соединений в качестве ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробных препаратов.

6. Результаты исследования некоторых триазоло[1,5-а]пиримидинов в качестве ингибиторов коррозии меди различных средах.

Степень достоверности результатов. Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных продуктов обеспечена тщательностью проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-, ИК-, ВЭЖХ-масс-спектрометрия, элементный анализ).

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на 6-й Международной научно-методической конференции "Фармообразование-2016" «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ», (Воронеж, 2016); 10-й Международной научно-практической конференции для молодых ученых «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», (Астрахань, 2016); IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азосодержащих биологически активных соединений», (УФА 2020).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 3 тезиса и материалов конференций.

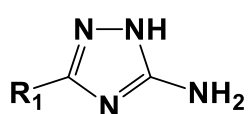
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов; подготовлены образцы для биологических испытаний; обработаны и обсуждены полученные данные. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (173 источников). Работа изложена на 171 странице, содержит 31 рисунок и 35 таблиц.

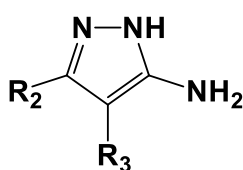
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Трехкомпонентные реакции на основе аминоазолов

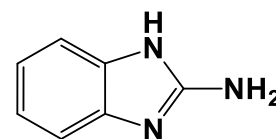
Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время все чаще проявляется интерес к изучению многокомпонентных реакций на основе аминоазолов. Среди которых зачастую используются 5- R_1 -3-амино[1,2,4]триазолы **1**, 5- R_2 -4- R_3 -3-аминопиразолы **2** и 2-аминобензимидазол **3**.



1



2



3

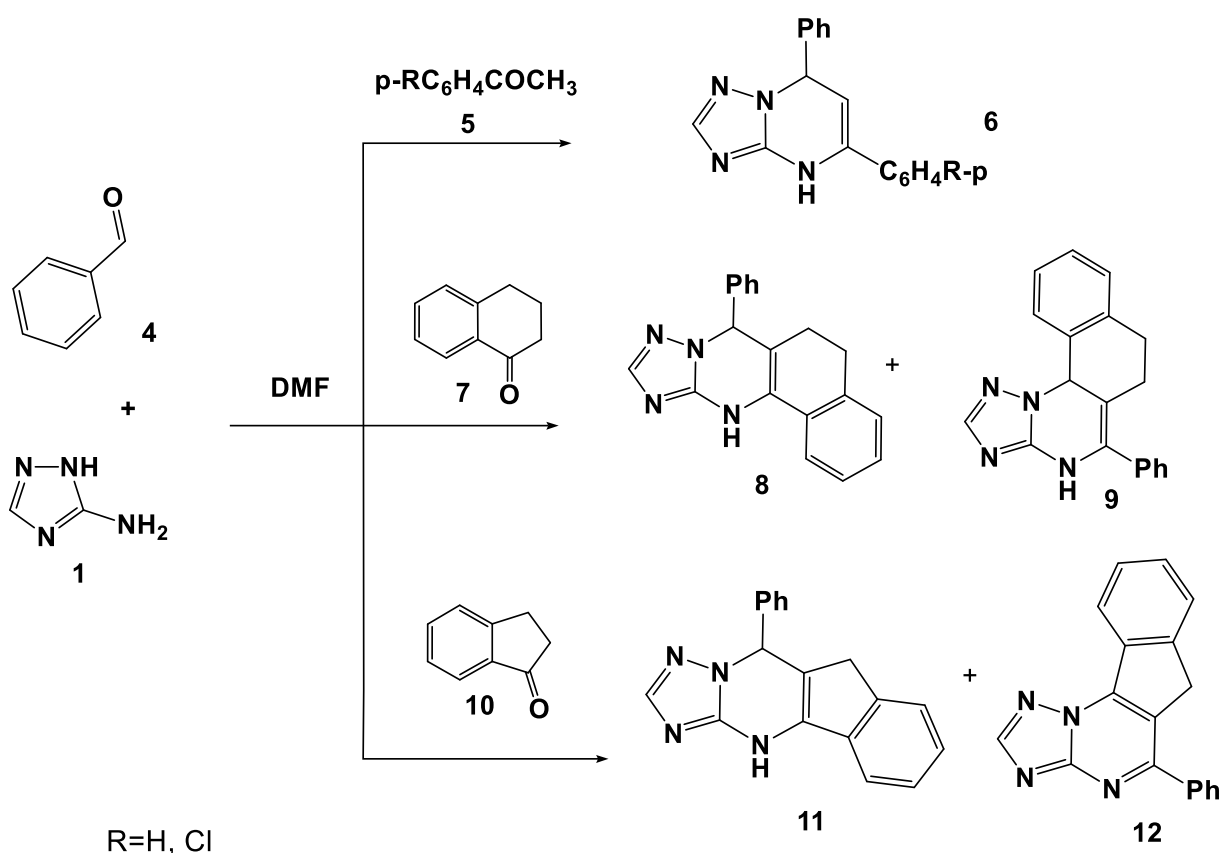
Интерес к ним, вызванный в последнее время в органической химии, можно объяснить большим разнообразием их реализованных химических превращений, что обусловлено наличием в их структуре двух эндо- и экзоциклических аминогрупп. Для этих соединений характерны реакции с электрофильными реагентами различной природы, что позволяет синтезировать разнообразные азогетероциклические системы. Наиболее интересными из них являются азоло[$x,y-z$]азины, которые вследствие структурного сходства имитируют природные пурины в метаболических процессах и проявляют широкий спектр биологической активности включая противоопухолевую [1-6], анальгетическую [7-8], противовирусную [9-13], антибактериальную [14-17], а также противомаларийную [18,19], противогрибковую [20-21]. Находят применение в сельском хозяйстве [22], в оптике [23], в качестве ингибиторов [24].

В литературном обзоре данной работы обобщены экспериментальные данные по многокомпонентным реакциям гетероциклизации с участием выше упомянутых аминоазолов. Особое внимание уделено подходам к синтезу азоло[1,5- a]пиримидинов и способам их дальнейшей функционализации.

1.1.1 Аминотриазолы в трехкомпонентных реакциях

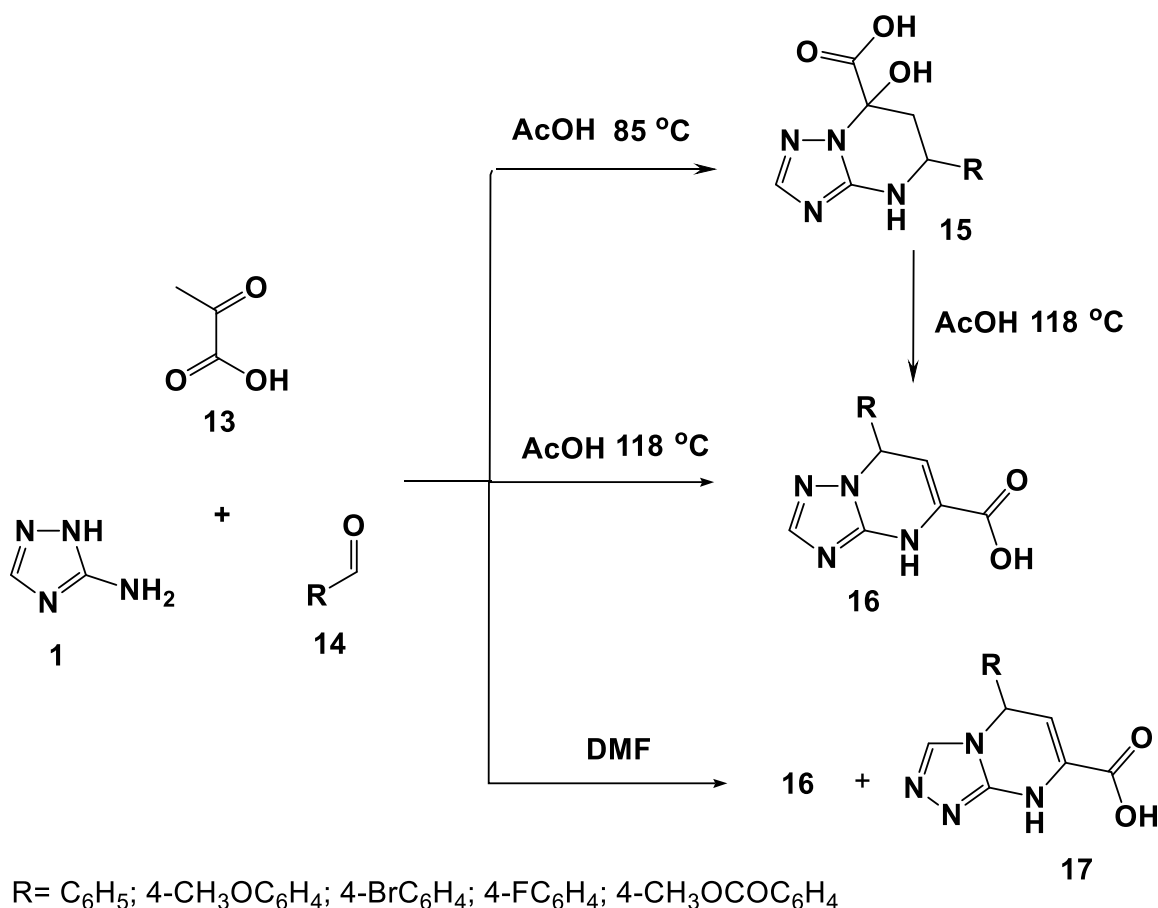
Широкий спектр трехкомпонентных циклизаций на основе аминотриазолов, описанных в литературе, включает в себя их взаимодействие с альдегидами в комбинации с арилиденпроизводными ацетонитрила и цианамида, димедонами, с производными пировиноградной кислоты и с различными 1,3-дикарбонильными реагентами.

Так в ходе трехкомпонентной конденсации 3-аминотриазола **1** с бензальдегидом **4** и ацетофенонами **5** в диметилформамиде (DMФА) были получены дигидротриазолопиримидины **6**. Авторами отмечено, что использование тетралона **7** вместо **5** приводило к изомерным триазолбензохиназолинам **8** и **9**. Напротив, аналогичная реакция с инданоном **10** давала только инденотриазолопиримидины **11** и **12**. Причем изомер соединения **11** не был обнаружен, даже когда конденсация проводилась в инертной атмосфере [25].



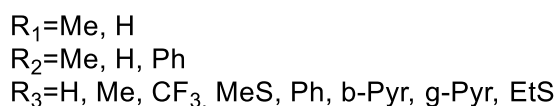
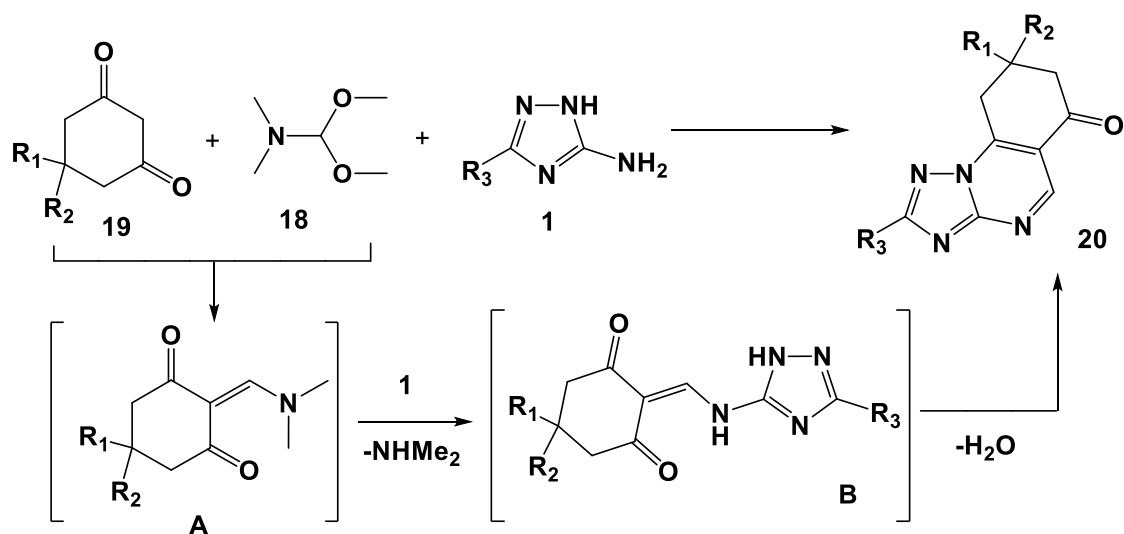
Однореакторное взаимодействие аминотриазола **1**, пировиноградной кислоты **13** и ароматических альдегидов **14** в уксусной кислоте селективно

приводило к дигидротриазоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоновым кислотам **16**, структуры которых доказывали рентгеноструктурным анализом. В то же время кипячение исходных соединений в ДМФА приводило к смеси **16** и дигидротриазоло[4,3-а]пиримидин-7-карбоновых кислот **17**, строение последних устанавливали на основе анализа двумерных спектров ЯМР NOE [26]. Позже этими же авторами было установлено, что перемешивание эквимолярной смеси исходных веществ в уксусной кислоте при 85°C, приводило к образованию тетрагидропиримидинов **15** с умеренными выходами (40-66%). Последние переходили в дегидропроизводные **16** уже при кипячении в уксусной кислоте [27].

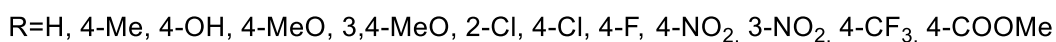
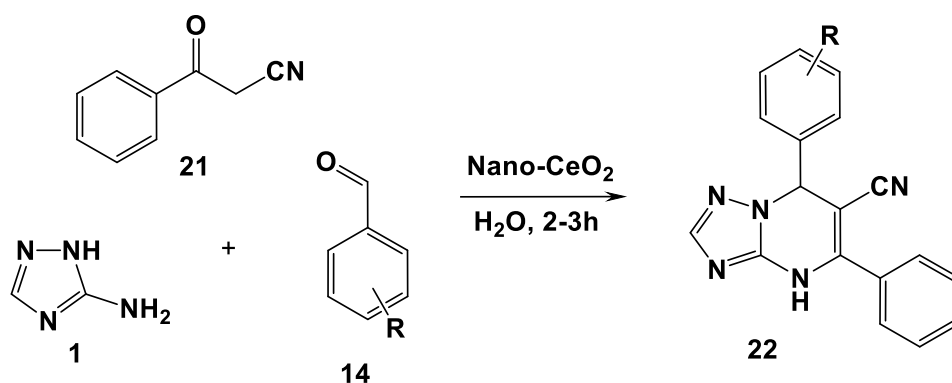


Отечественными авторами утверждается, что каскадная реакция между 3-амино-1,2,4-триазолами **1**, ДМА ДМФА **18** и 1,3-циклогександионами **19** приводит к дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]хиназолин-6-онам **20**. Предполагается, что на первой стадии образуется диметиламинотетрагидропиримидиновое производное циклогександиона **A**. После чего происходит замещение диметиламиногруппы аминотриазолом с последующей циклизацией енамина

В в 20. Отмечено, что использование ортоформиата, как синтетического аналога ДМА ДМФА, приводило к образованию трудноразделимой смеси [28].

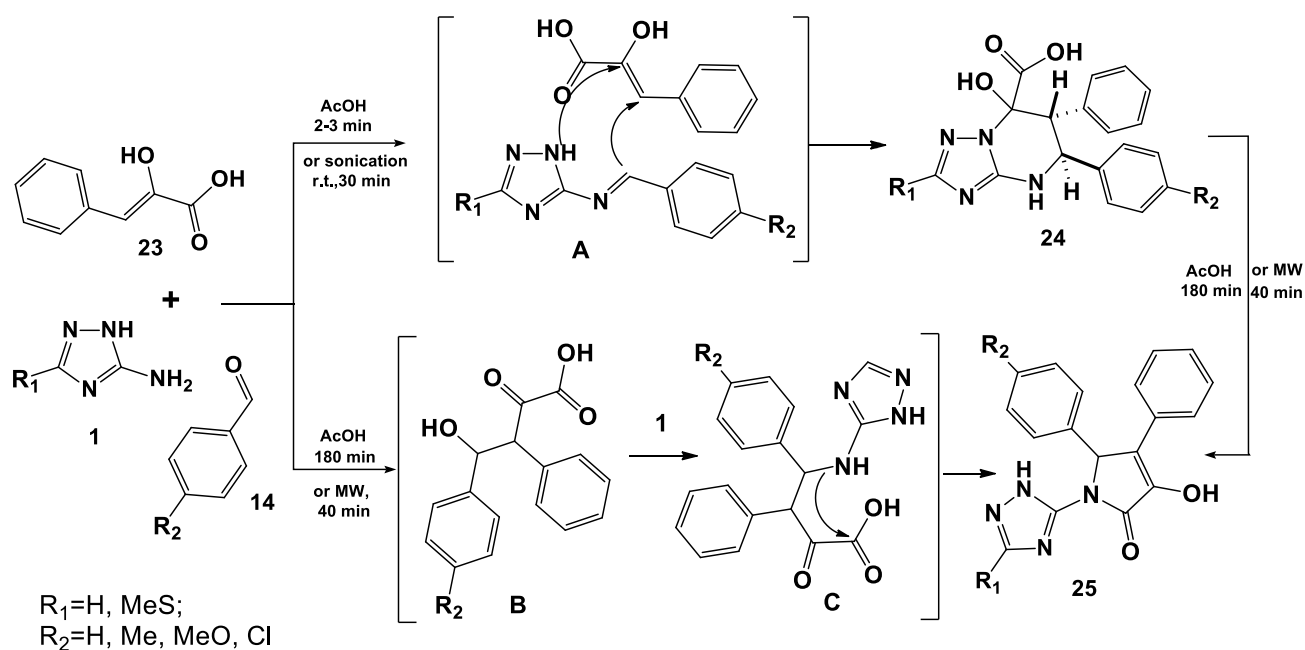


Авторы работы [29] недавно описали высокоэффективный метод многокомпонентного синтеза триазоло[1,5-а]пиримидинов **22**. Соединения были получены взаимодействием 3-аминотриазола **1**, бензальдегидов **14** и бензоилацетонитрила **21**. Добиться высокой селективности авторам удалось с использованием в реакции каталитических количеств CeO_2 .



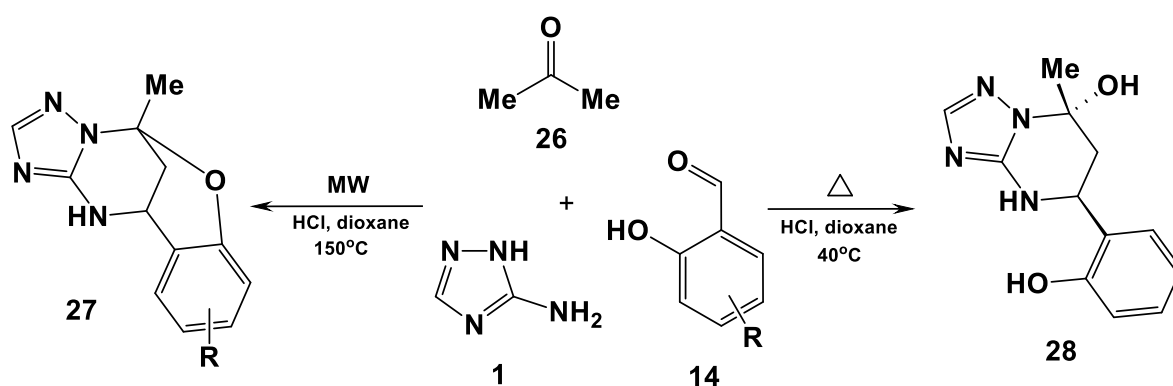
Трехкомпонентная конденсация 3-аминотриазола **1** с фенилпировиноградной кислотой **23** и ароматическими альдегидами **14** протекает по двум необычным реакционным путям. Кинетически

контролируемая реакция исходных реагентов при нагревании в уксусной кислоте в течение 2 мин или под ультразвуковым воздействием при комнатной температуре приводит к триазолопиримидинкарбоновым кислотам **24**. Авторами предполагается, что реакция протекает через начальное образование азометинов **A** с последующей гетероциклизацией с фенилпировиноградной кислотой **23**. Этот путь был косвенно доказан обработкой основания Шиффа **A** фенилпировиноградной кислотой с образованием триазолопиримидинов **24**. При высоких температурах или под микроволновым излучением термодинамически контролируемая многокомпонентная циклоконденсация тех же строительных блоков протекает по другому пути, который необычен для аминотриазолов, действующих в этой реакции как моноклеофилы подобно анилинам и приводящим к пирролонам **25**. Вероятный маршрут процесса может включать образование альделов **B** на первой стадии реакции, последующее нуклеофильное замещение гидроксильной группы аминаозолом (интермедиат **C**) и, в конечном счете, внутримолекулярную конденсацию в пирролоны **25** [30].



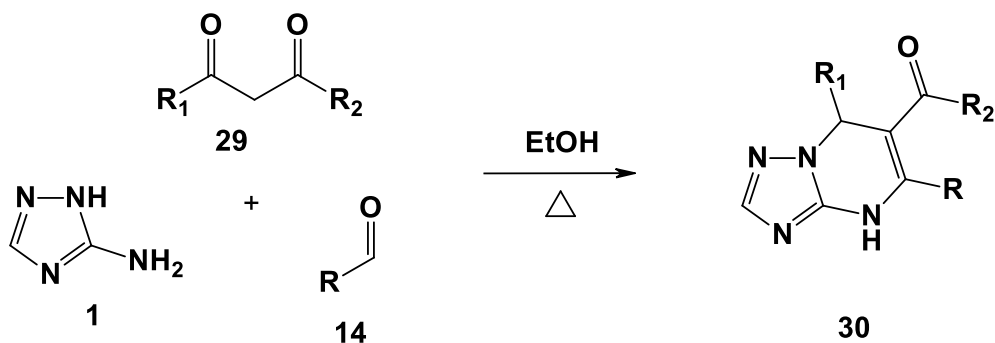
В статье [31] описана интересная трехкомпонентная циклоконденсация 3-амино-1,2,4-триазола **1**, салицилового альдегида **14** и ацетона **26**. Было установлено, что кипячение исходных реагентов в диоксане в присутствии

HCl приводит к тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **28**. Однако если синтез проводить при более высокой температуре с использованием микроволнового облучения происходит образование мостиковых соединений **27**. Интересно отметить, что в обоих случаях альдегидный компонент взаимодействует с экзо-аминогруппой аминотриазола вместо эндоциклического азота триазольного кольца, как отмечалось в других подобных работах.



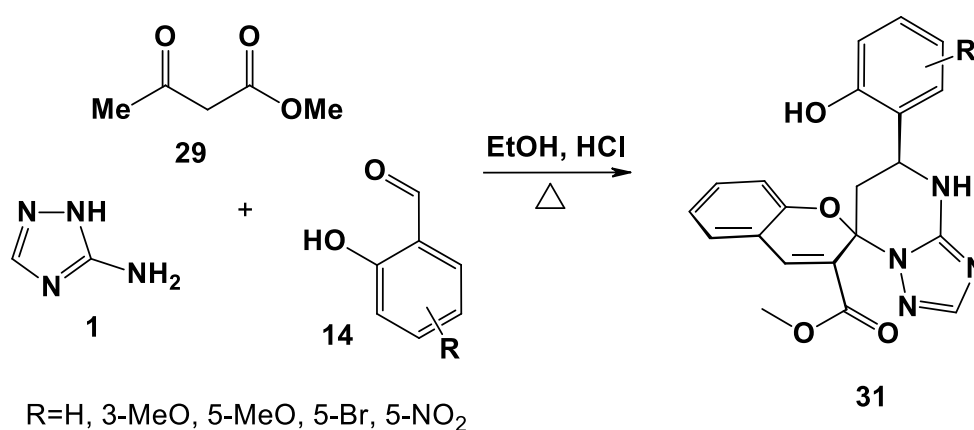
R=H, 7-MeO, 7-EtO, 8-MeO, 9-Cl, 9-Br

1,3-Дикарбонильные соединения, такие как этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, ацетилацетон, и диэтилмалонат широко применяются в реакциях с аминотриазолами. Однако трехкомпонентные реакции этих соединений с аминотриазолами были проведены относительно недавно. Так несколькими авторами [32-34], независимо друг от друга, получены триазоло[1,5-а]пиримидины **30** с помощью одnoreакторной реакции аминотриазола **1**, 1,3-дикарбонильных соединений **29** и альдегидов различной природы **14**.

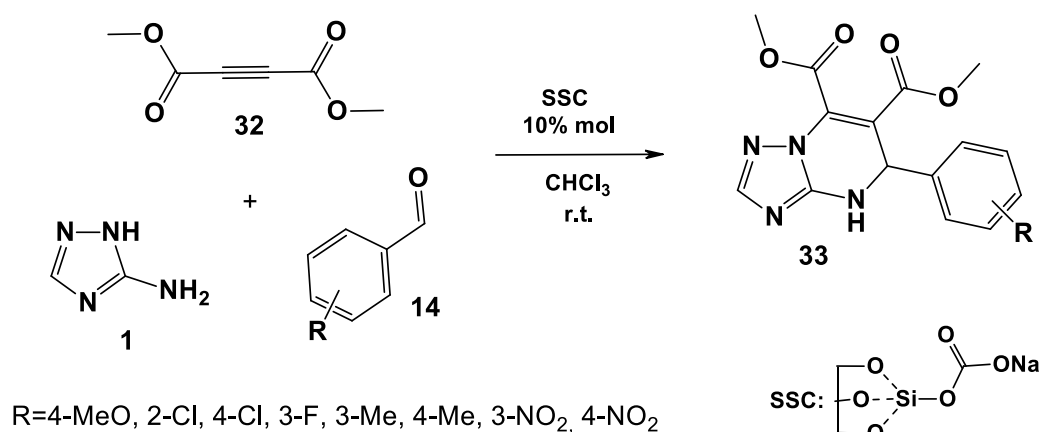


R=Ar, Het, Alk
R₁=R₂=Me, EtO

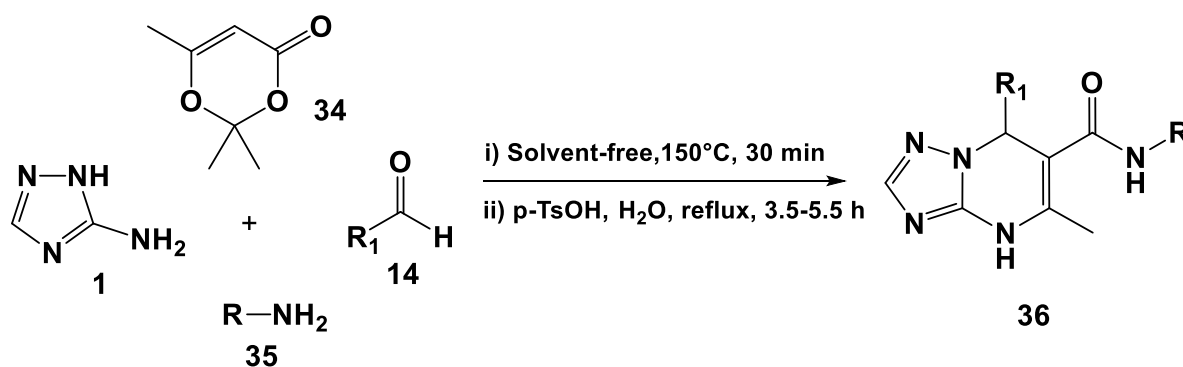
Новые спиробензопиран[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **30**, неожиданно были получены с высокой селективностью при повторном изучении одной из вышеупомянутой трехкомпонентной циклизаций с использованием в качестве метиленактивной компоненты ацетоуксусного эфира. Авторами работы [35] обнаружено, что катализируемая кислотой конденсация 3-амино-1,2,4-триазола **1** и метилацетоацетата **29** с различными замещенными салицилальдегидами **14** представляет собой синтетический путь к спирогетероциклам. Для определения относительной стереохимии **31** был выполнен монокристалльный рентгеновский анализ.



По сведениям [36] простой и региоселективный синтез новых дигидро[1,2,4]триазол[1,5-а]пиримидин-6,7-дикарбоксилатов **33** был осуществлен взаимодействием 3-аминотриазола **1**, диметилацетелендикарбоксилата **32** и ароматических альдегидов **14**. Отмечено, что наибольшие выходы продуктов **33** достигаются в присутствии 10% SSC в качестве гетерогенного катализатора. Кроме того, реакция протекает в одном сосуде, в мягких условиях и с высокими выходами.



Рядом авторов [37] разработана мультикомпонентная реакция между аминами **35**, 2,2,6-триметил-1,3-диоксиноном **34**, альдегидами **14** и аминотриазолом **1** в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH, которая протекает строго селективно и приводит к образованию триазоло[1,5-а]пиримидинов **36**. Авторами установлено, что наилучшими условиями проведения реакции является кипячение смеси исходных реагентов в воде в течение 5 часов. Также отмечается, что при использовании альдегидов с электронно-акцепторными заместителями наблюдается увеличение выходов продуктов реакции, а время процесса значительно сокращается.



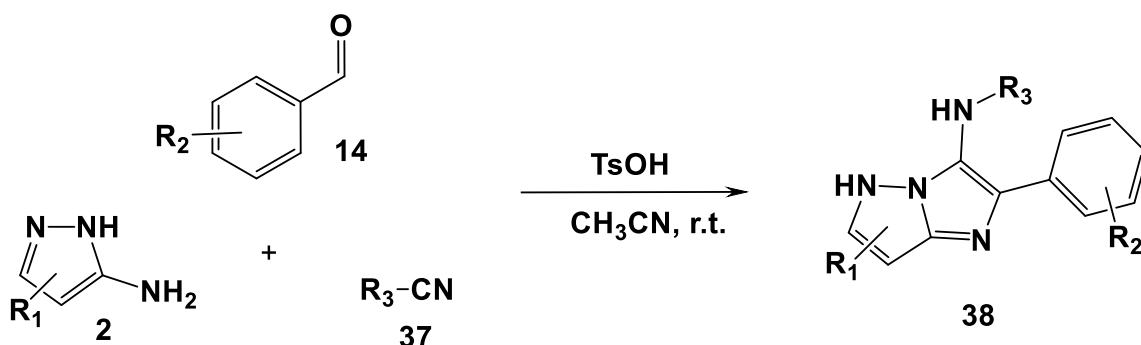
R=PhCH₂; 4-MeC₆H₄; CH₂=CHCH₂; Pr
 R₁=4-NO₂C₆H₄; 4-MeC₆H₄; γ -Py; 4-MeOC₆H₄; 4-ClC₆H₄; Pr

1.1.2 Мультикомпонентные реакции с участием аминопиразолов

Будучи активными бинуклеофилами, 5-аминопиразолы способны вступать в мультикомпонентные реакции с 1,3-дикрбонильными соединениями, изоцианидами, кислотой Мельдрума, изатинами. Использование же 4-незамещенных аминопиразолов увеличивает разнообразие продуктов за счет появления дополнительного нуклеофильного реакционного центра при C4.

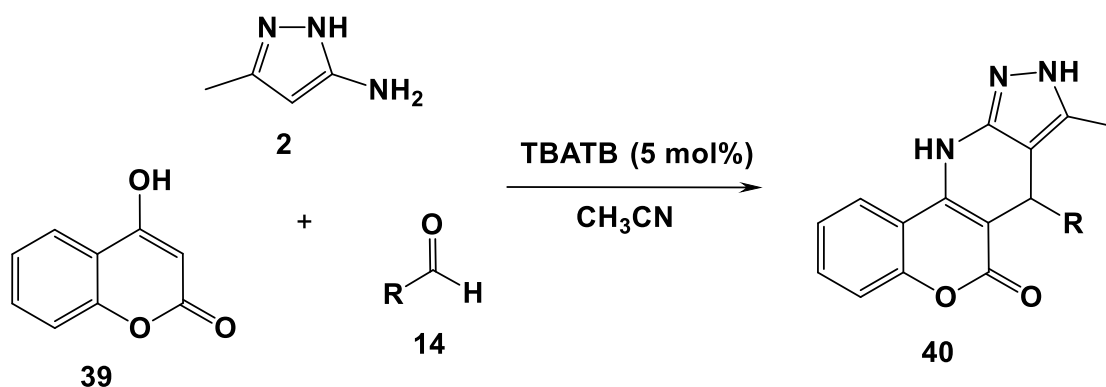
По данным [38] разработана эффективная трехкомпонентная реакция между 3-аминопиразолами **2**, ароматическими альдегидами **14** и изоцианидами **37**, которая приводит к N-алкил-имидазо[1,2-b]пиразолам **38**. Реакция протекает с высокими выходами в ацетонитриле при комнатной температуре и в присутствии *p*-TsOH за короткий промежуток времени. Авторами отмечено, что наилучшие выходы наблюдались при использовании

триметилпетанизоцианида, а реакция с бензилизонитрилом вовсе не приводила к конечным продуктам **38**.



$R_1=4\text{-CN}, 3\text{-t-Bu}, 3\text{-Me};$
 $R_2=\text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Ph}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Me};$
 $R_3=\text{C}_6\text{H}_{12}, \text{Me}_3\text{CCH}_2\text{CMe}_2, \text{C}_6\text{H}_6\text{CH}_2$

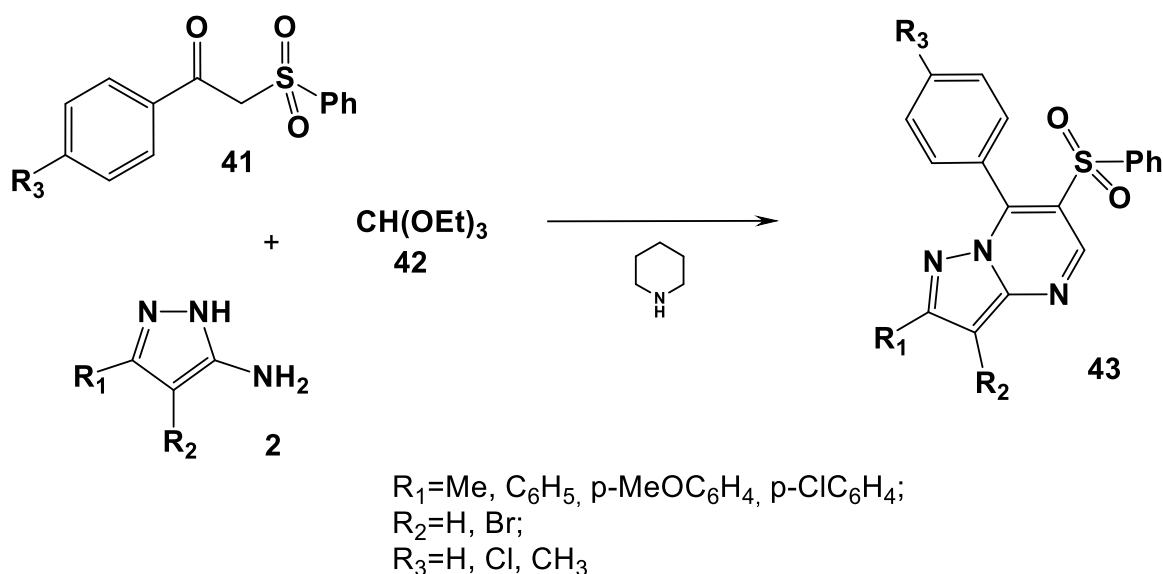
Авторы работы [39] недавно опубликовали простой и высокоэффективный способ получения дигидрохромено[4,3-*b*]пиразол[4,3-*e*]пиридинов **40**. Соединения были синтезированы путем трехкомпонентной реакции 4-гидроксикумарина **39**, альдегидов **14** и 3-амино-5-метил-пиразола **2** в ацетонитриле в присутствии каталитического количества *N*-тетрабутиламмония трибромида (ТВАТВ).



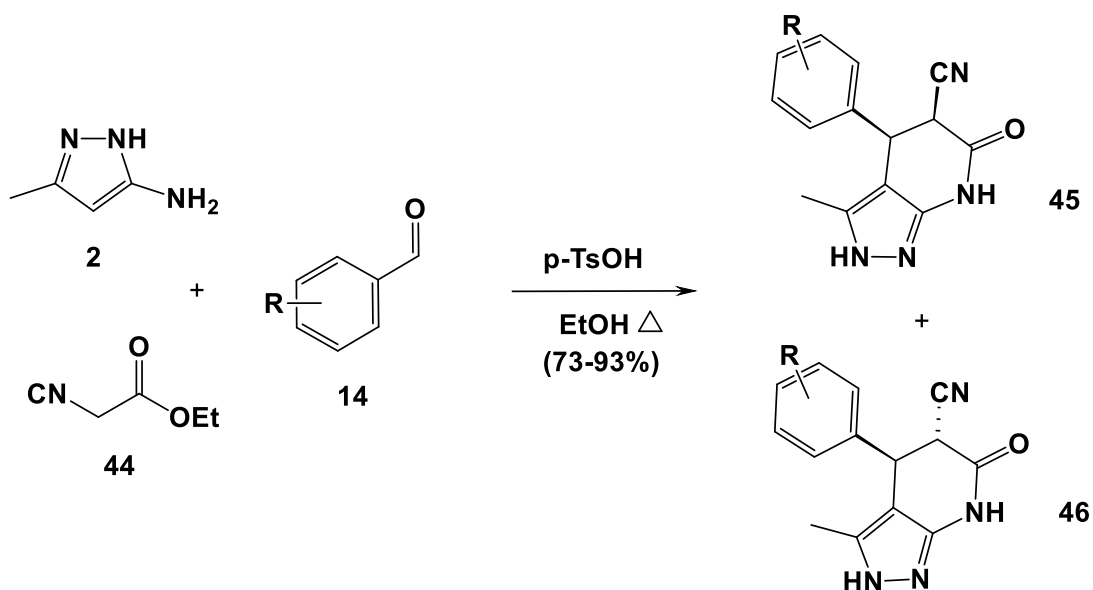
$R=\text{Ph}; \text{Bu}, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-MeOC}_6\text{H}_3, 2\text{-OHNC}_6\text{H}_4, 3\text{-EtOC}_6\text{H}_3$

В статье [40] описан синтез фенилсульфонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **43** путем кипячения аминопиразолов **2**, и 1-арил-2-(фенилсульфонил)этанона **41** в триэтилортоформиата **42** в присутствии пиперидина в качестве катализатора. Для подтверждения структур **43** был

проведен рентгеноструктурный анализ. Синтезированные соединения были испытаны как ингибиторы киназы Aurora A. Некоторые из них показали значительную активность против HST116 клеток опухоли толстой кишки.

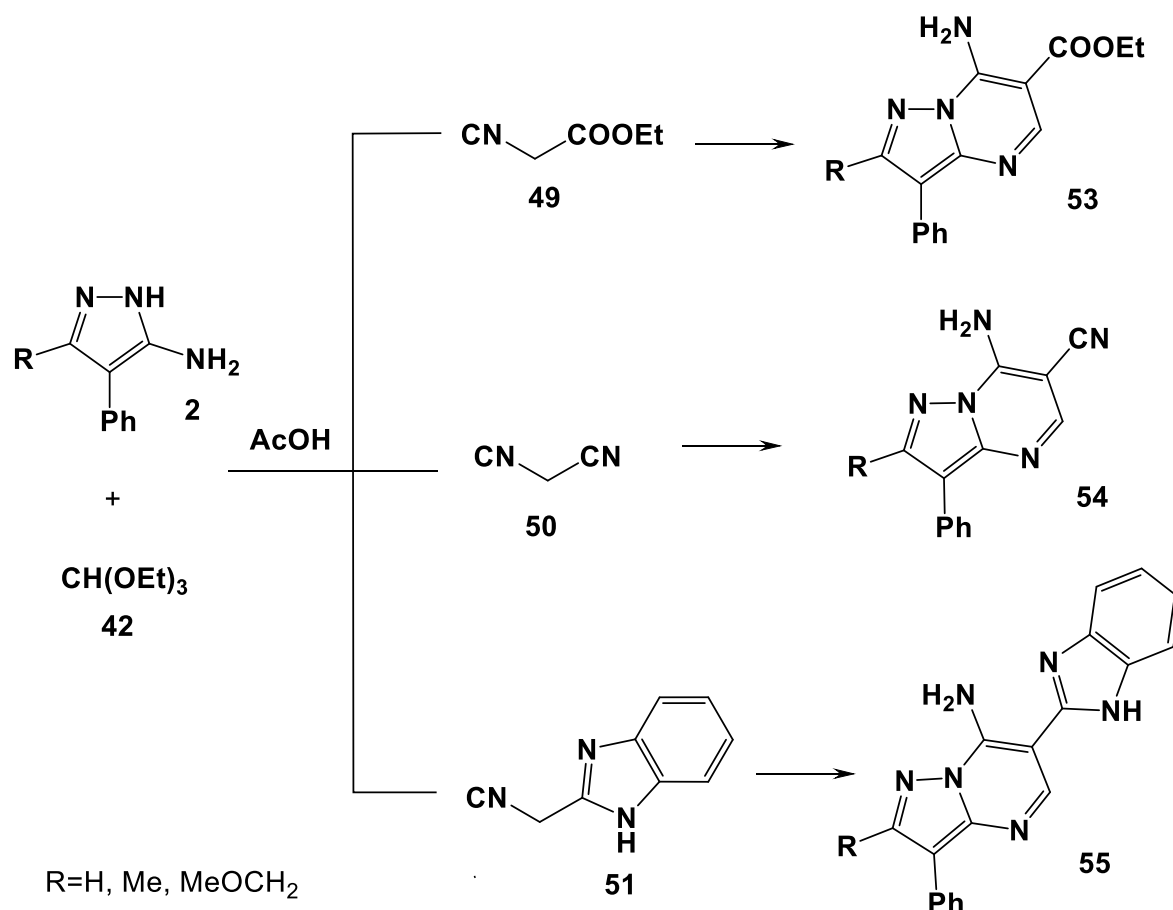


Трехкомпонентная конденсация альдегидов **14**, 3-амино-5-метилпиразола **2** в присутствии этилцианоацетата **44** с использованием *p*-TsOH в качестве катализатора приводит к образованию диастереомерной смеси из оксотетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов **45** и **46** с превосходными выходами [41].

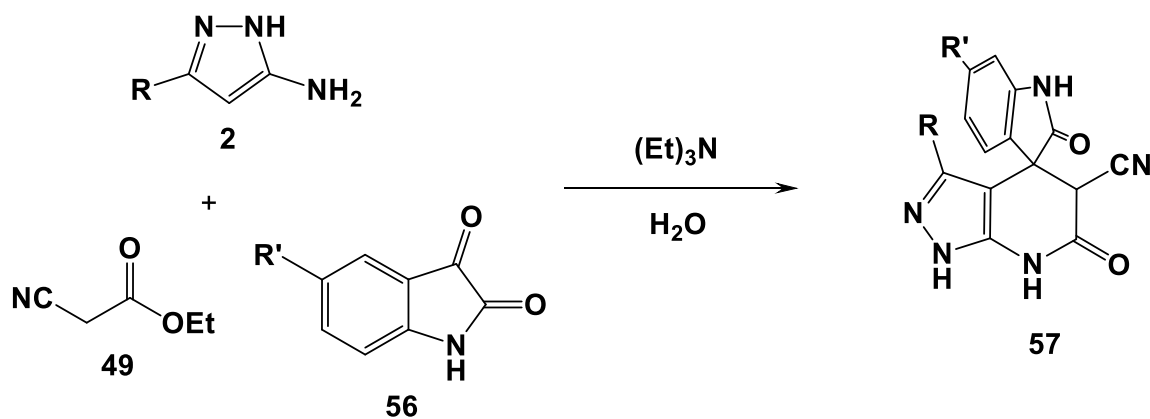


$R = 4\text{-Me}, 4\text{-Br}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Cl}, 2,5\text{-di-Cl}, 4\text{-Ac}, 2,4\text{-di-Ac}$

Российскими учеными впервые исследована мультикомпонентная циклизация 5-аминопиразолов **2** с триэтилортоформиатом **42** и метиленактивными нитрилами. В качестве последних использовались этиловый эфир цианоуксусной кислоты **49**, малондинитрил **50** и бензимидазолилацетонитрил **51**. Установлено, что кипячение исходных реагентов в уксусной кислоте в течение 20 мин приводит к образованию соответствующих продуктов: этиловых эфиров пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты **53**, пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **54**, бензимидазолпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламинов **55** [42].

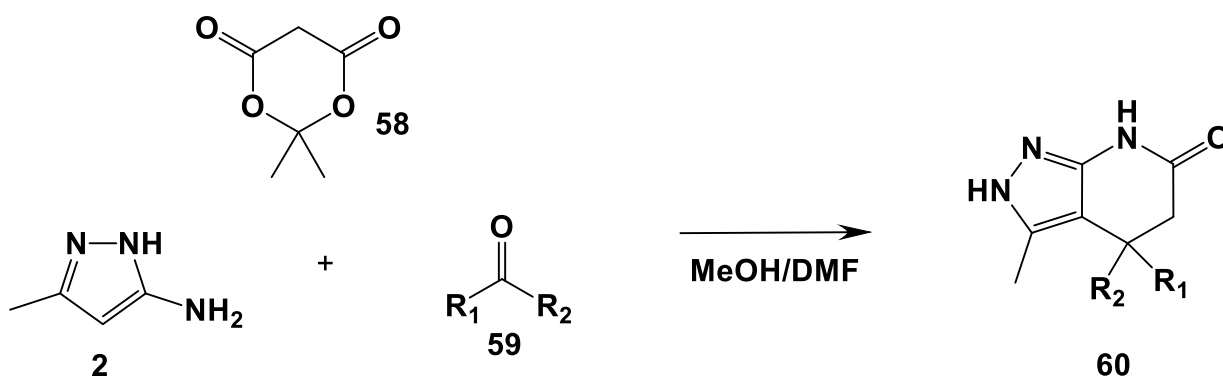


Эффективный и простой синтез новых производных спироиндолино-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **57** был осуществлен взаимодействием изатинов **56**, этилцианоацетата **49** и аминопиразолов **2** в водной среде в присутствии каталитического количества триэтиламина. Эта методика обеспечивает взаимодействие в одном реакторе, мягкие и экологически безопасные условия реакции [43].



R=Ph, Me, OH
 R'=H, Me, Br, Cl, MeO

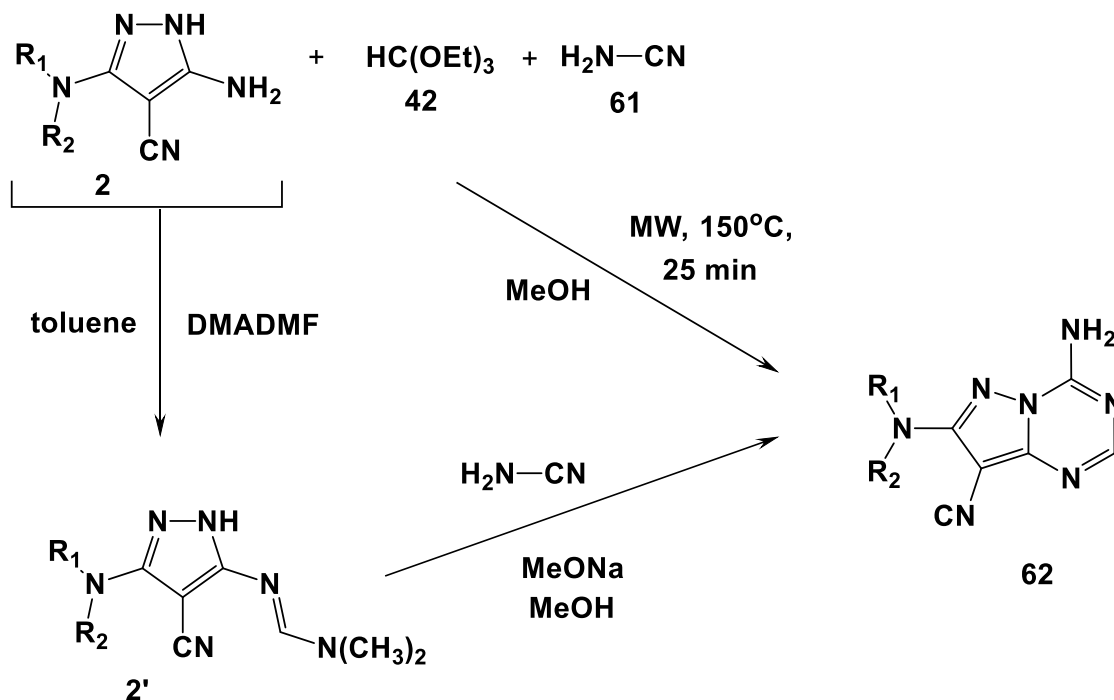
Установлено [44], что при кипячении аминопиразола **2** с эквимолярным количеством кислоты Мелдрама **58** и кетонов **59**, как в метаноле, так и в ДМФА, селективно образуются пиразоло[3,4-*b*]пиридины **60**. Т.е. аминопиразол участвует в этой реакции как C,N-нуклеофил, а не N,N-бинуклеофил.



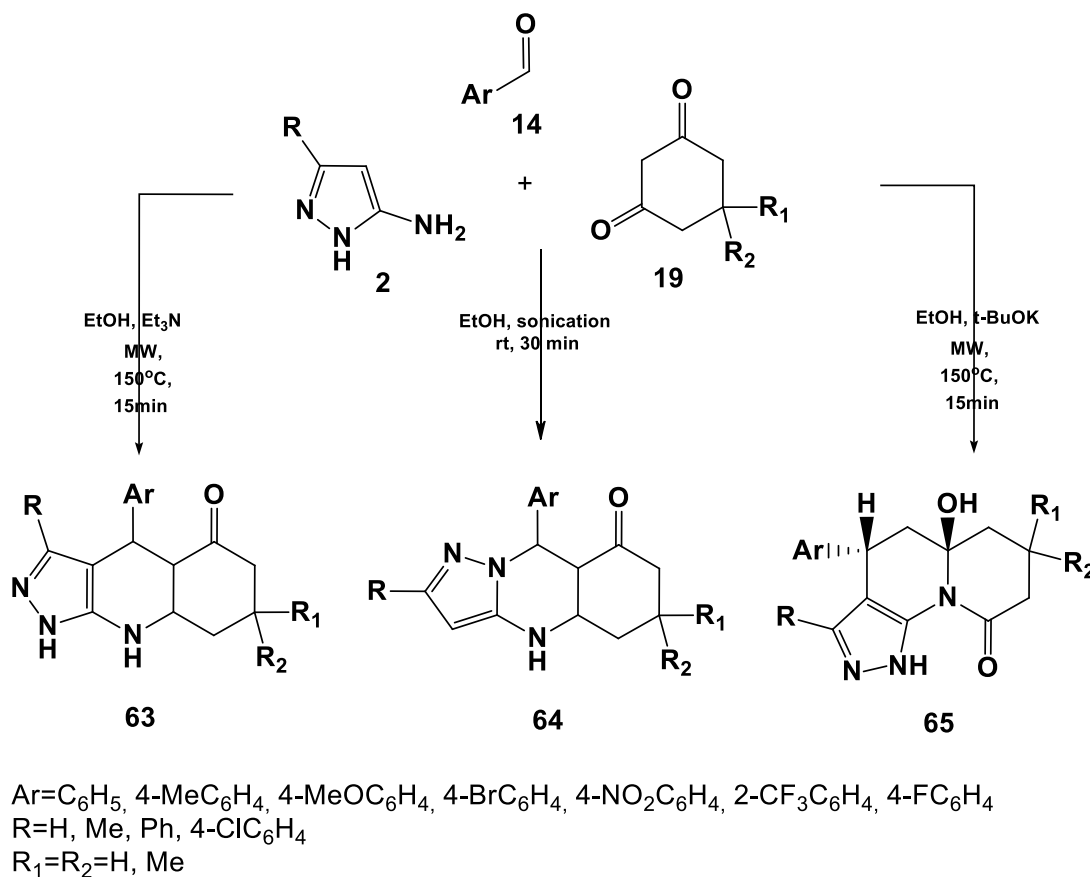
$R_1=R_2=Me, Et$
 $R_1+R_2=-(CH_2)_5-$

В статье [45] описан интересный синтез новых пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинкарбонитрилов **62** с помощью трехкомпонентной гетероциклизации 3-аминозамещенных 5-аминопиразолов **2**, цианамиды **61** и триэтилортоформиата **42** с использованием микроволнового облучения. Структура соединений **62** была подтверждена встречным синтезом. Для этого аминопиразол **2** обработкой ДМА ДМФА превратили в формамидин **2'**. Затем

2' подвергли взаимодействию с цианамидом в присутствии метоксида натрия, что привело к образованию продукта, идентичного соединению **62**.



На протяжении многих лет изучается мультикомпонентная реакция 5-аминопиразолов **2**, ароматических альдегидов **14**, и циклических 1,3-дикетонов **19**. Эта реакция, в общем, может приводить к образованию нескольких различных трициклических продуктов из-за присутствия, по меньшей мере, трех неэквивалентных реакционных центров в аминопиразоле. Например, в статье [46] было сообщено, что при кипячении в абсолютном метаноле 3-метил-5-аминопиразола **2**, димедона **19** и альдегидов **14** образуется исключительно пиразолохинолиноны **63**, тогда как использование 3-арилзамещенных 5-аминопиразолов в тех же условиях может приводить как к пиразолохинолинонам **63** [47], так и пиразолохиназолинонам **64** или смеси обеих гетероциклических систем. [48]. Также был предложен эффективный синтез пиразоло[4,3-с]хинолизинов **65** на основе трехкомпонентной конденсации 5-аминопиразолов, ароматических альдегидов и циклических 1,3-дикетонов в сильноосновной среде с применением регулируемого микроволнового нагрева[49].

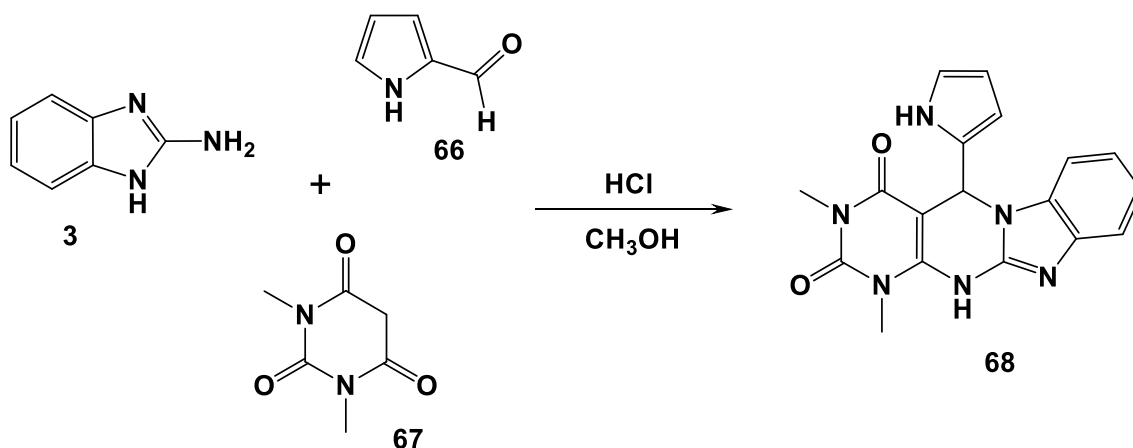


Позже этими же авторами [50], в рамках усовершенствования и разработки регио- и хемоселективных способов получения **63**, **64**, **65**, было установлено, что при микроволновом нагревании исходных материалов до 150 °С в присутствии триэтиламина были выделены исключительно пиразоло[3,4-*b*]хинолиноны **63** с превосходным выходом (70-91%). С другой стороны, использование ультразвука при комнатной температуре в нейтральных условиях способствовало формированию кинетически предпочтительных изомерных тетрагидропиразоло[5,1-*b*]хиназолинонов **64** с умеренными выходами (51-70%). Эти продукты были получены с высокой селективностью в присутствии триметилсилилхлорида в качестве реакционного медиатора при высоких температурах. Третий путь реакции, приводящий к высоким выходам пиразоло[4,3-*c*]хинолизинонов **65**, доступен при микроволновом нагреве с использованием более нуклеофильного основания, такого как этоксид натрия или трет-бутоксид калия.

1.1.3 Аминобензимидазолы в трехкомпонентных реакциях

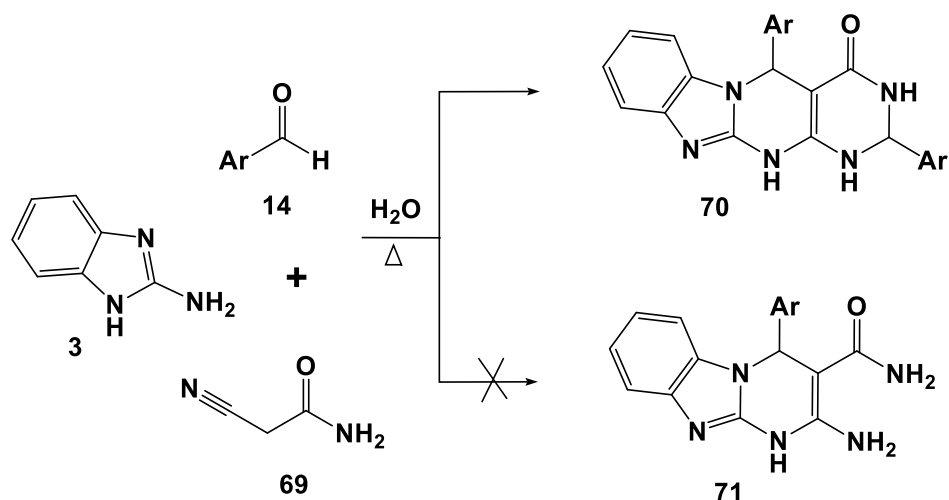
Химические свойства 2-аминобензимидазола очень схожи с выше описанными аминоазолами. В литературе наиболее часто встречаются реакции с использованием в качестве метиленактивных компонентов 1,3-дикарбонильных соединений, амидов циануксусной кислоты, ацетофенонов, производных барбитуровой кислоты.

Так взаимодействие в одном реакторе пиррол-2-карбоксальдегида **66**, 2-аминобензимидазола **3** и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **67** в метаноле, в присутствии каталитического количества HCl приводит к образованию пиридинового производного **68**. В рамках поиска маркеров для обнаружения бактерий с помощью флуоресцентной микроскопии было отмечено, что **68** селективно усиливает интенсивность флуоресценции при наличии грамм (-) бактерий *Pseudomonas Aeruginosa* с пределом обнаружения 46 КОЕ [51].



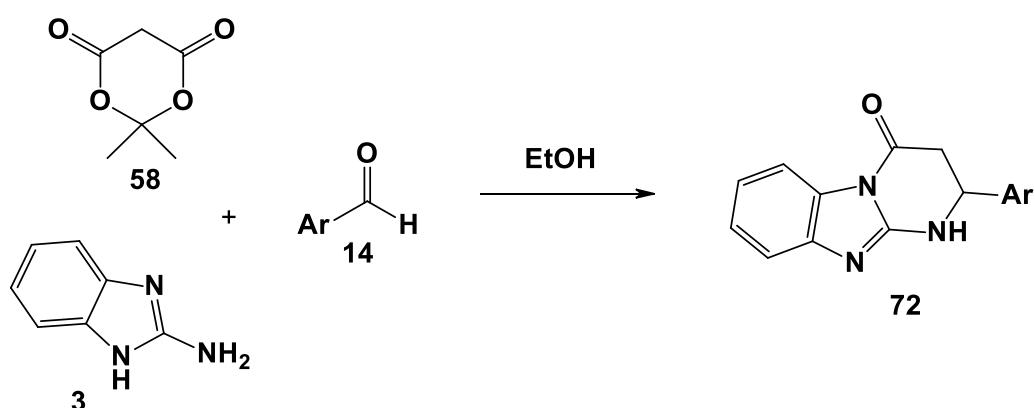
Коллективом авторов [52] изучена реакция между 2-аминобензимидазолом **2**, альдегидами **14** и цианоацетамидом **69** в водной среде в отсутствие катализатора. Найдено, что вместо бензимидазо[1,2-а]пиримидинов **71** неожиданно были выделены бензимидазо[1,2-а]пиримидо[4,5-d]пиримидиноны **70**. Авторами предполагается, что изначально образующее соединение **71** далее в данных условиях легко вступает в реакцию конденсации с альдегидом с образованием конечного соединения **70**. Привлекательной чертой разработки данного одnoreакторного метода

является простота осуществления в экологически безопасных условиях и высокие выходы продукта.



Ar=Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-OH-4-MeOC₆H₃, 4-OH-3-MeOC₆H₃

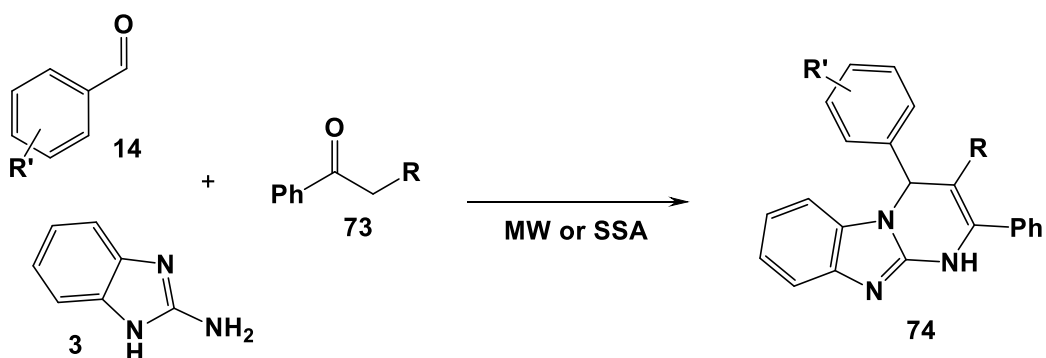
Эффективный хемоселективный синтез производных дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолна **72** был достигнут за счет трехкомпонентной реакции 2-аминобензотиазола **1**, кислоты Мелдрума **58** и арилальдегидов **14**. Оптимальные результаты были получены при кипячении эквимольной смеси реагентов в этаноле в присутствии L-пролина в качестве основного катализатора. Также авторы отмечают, что микроволновое облучение не изменяет хемоселективность реакции [53].



Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 2,4-di-ClC₆H₃, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 2,4-di-MeOC₆H₃

Рядом авторов [54-56] осуществлена трехкомпонентная реакция 2-аминобензотиазола **1** с арилальдегидами **14** и метиленактивными соединениями **73**, которая приводила к образованию дигидроимидазоло[1,2-

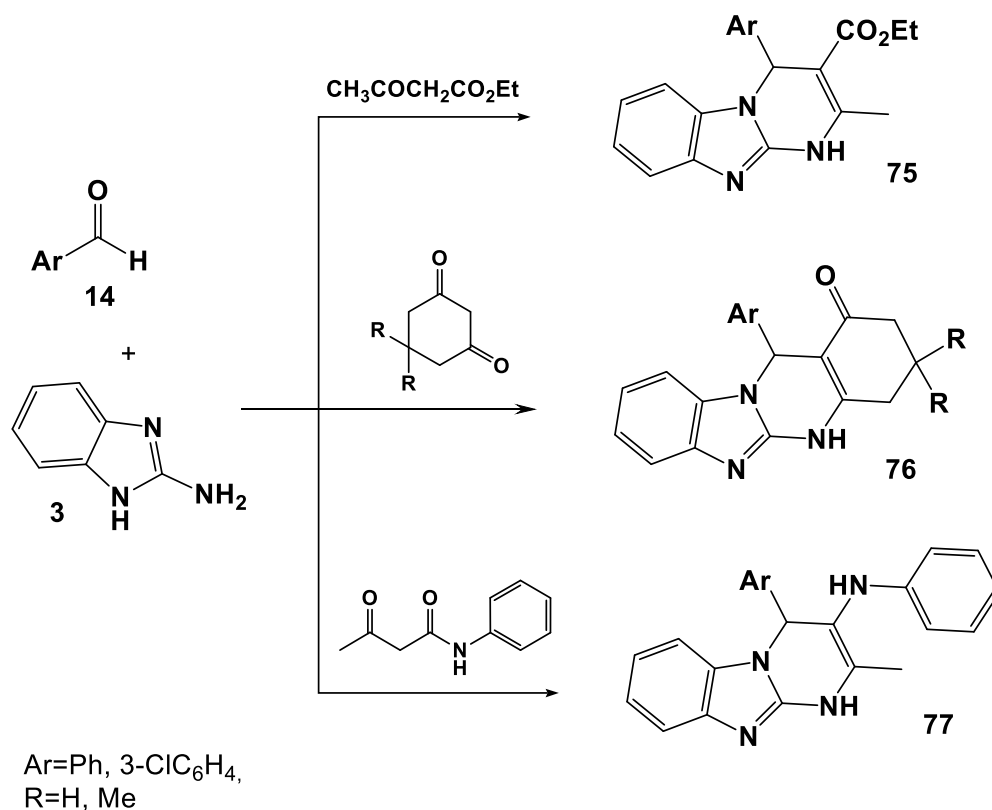
а]пиримидинам **74**. Отмечено, что лучшие выходы продуктов наблюдались при использовании микроволнового нагрева или кремнеземной серной кислоты в качестве катализатора.



R=Ph, SO₂Me, Bz, Ac

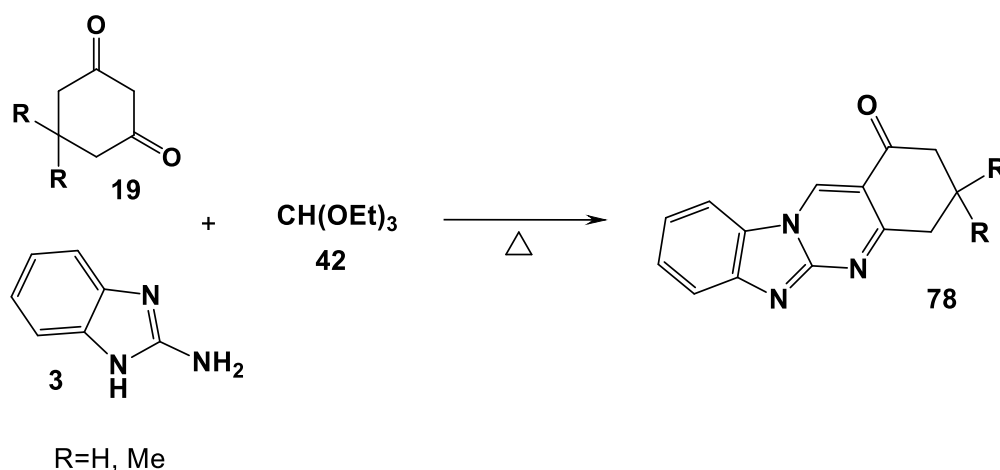
R'=Ph, 3-Br, 3-Cl, 4-Cl, 3,4-di-Cl, 4-MeO, 4-Me, 4-F, 2-MeO, thiophen-2-yl

Производные дигидроимидазола[1,2-а]пиримидинов **75**, **76**, **77** так же были выделены в ходе реакции конденсации 2-аминобензимидазола **3**, арилальдегидов **14** и дикарбонильных соединений [57].



Ar=Ph, 3-ClC₆H₄,
R=H, Me

Однако использование ортоформиата **42** вместо арилальдегидов в трехкомпонентной реакции 2-аминобензимидазола **3** с димедоном **19** приводит к образованию бензоимидазохинозалиноны **78** [57].



1.2 Направления дальнейшей функционализации азолопиримидиновых систем.

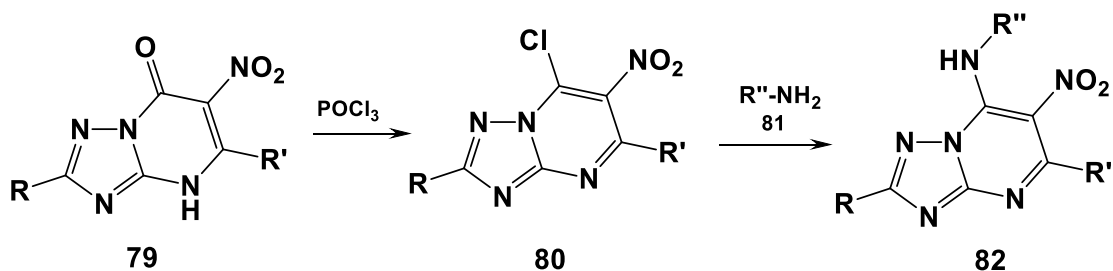
Способы дальнейшей модификации азолопиримидиновых систем широко применяются для поиска новых биологически активных веществ и для улучшения их фармакологической или физиологической активности. Химические свойства данных соединений зависят в первую очередь от наличия характеристических групп, обладающих большим синтетическим потенциалом. Вследствие чего может осуществляться замена или введение функциональной группы, а также получение новых линейно связанных конденсированных или спиро-сочлененных гетероциклических матриц.

1.2.1 Превращения азоло[1,5-а]пиримидинов без циклизации

Азоло[1,5-а]пиримидиновые соединения могут подвергаться модификации без существенных изменений в гетероциклическом скелете, за счет имеющихся в своей структуре функциональных групп для которых характерны реакции замещения.

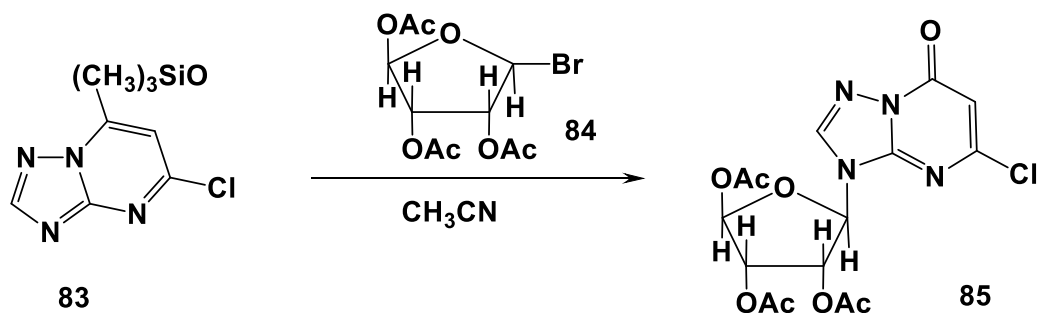
Так в поисках структурных аналогов антагонистов рецепторов аденозина в работе [58] сообщается о синтезе 7-алкиламино-6-нитротриазоло[1,5-а]пиримидинов **82** из доступных триазолопиримидинов **79**. Процесс проводят путем хлордезоксигенации, с использованием большого

избытка POCl_3 , с последующим нуклеофильным замещением хлора алкиламинами **81**.



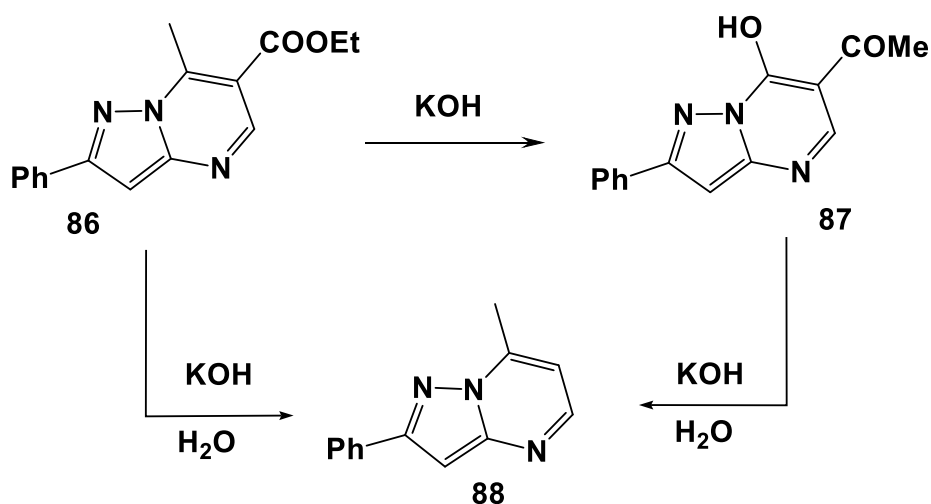
R=H, Me, COOEt, SMe
R'=Me, H
R''=Bu, i-Bu, i-Pr, Pr

Авторы статьи [59] описывают реакцию получения триацетилнуклеозида **85** реакцией триазоло[1,5-а]пиримидина **83** с 2,3,5-три-О-ацетил-D-рибофуранозил бромидом **84** в ацетонитриле при комнатной температуре.



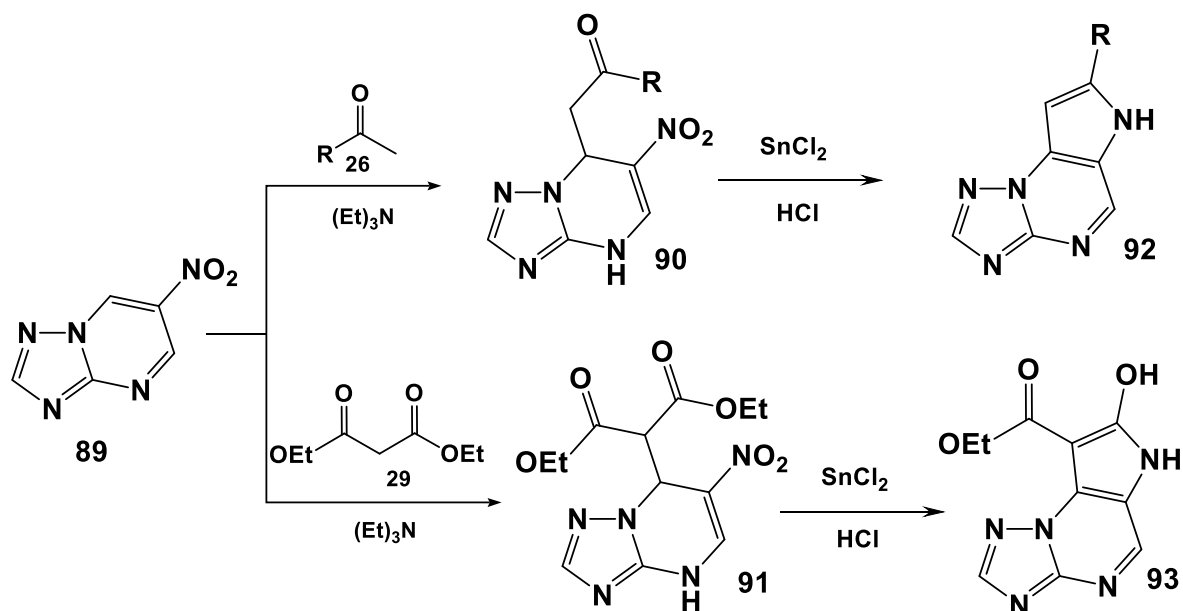
R=₂-furyl, 2-thienyl, 2-(2-thienyl)ethenyl, PhCH=CH, 4-(ClCH₂CH₂)C₆H₄,
3,4-CH₂O₂C₆H₄

Авторы утверждают [60], что в спиртовом растворе KOH при комнатной температуре пиразолопиримидин **86** легко перегруппировывается в 6-ацетил-7-оксипиразоло[1,5-а]пиримидин **87**. Однако при длительном кипячении соединений **86** и **87** в водно-спиртовом растворе гидроксида калия, неожиданно был выделен 7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин **88** вместо ожидаемого производного пиразолопиримидина **87**.



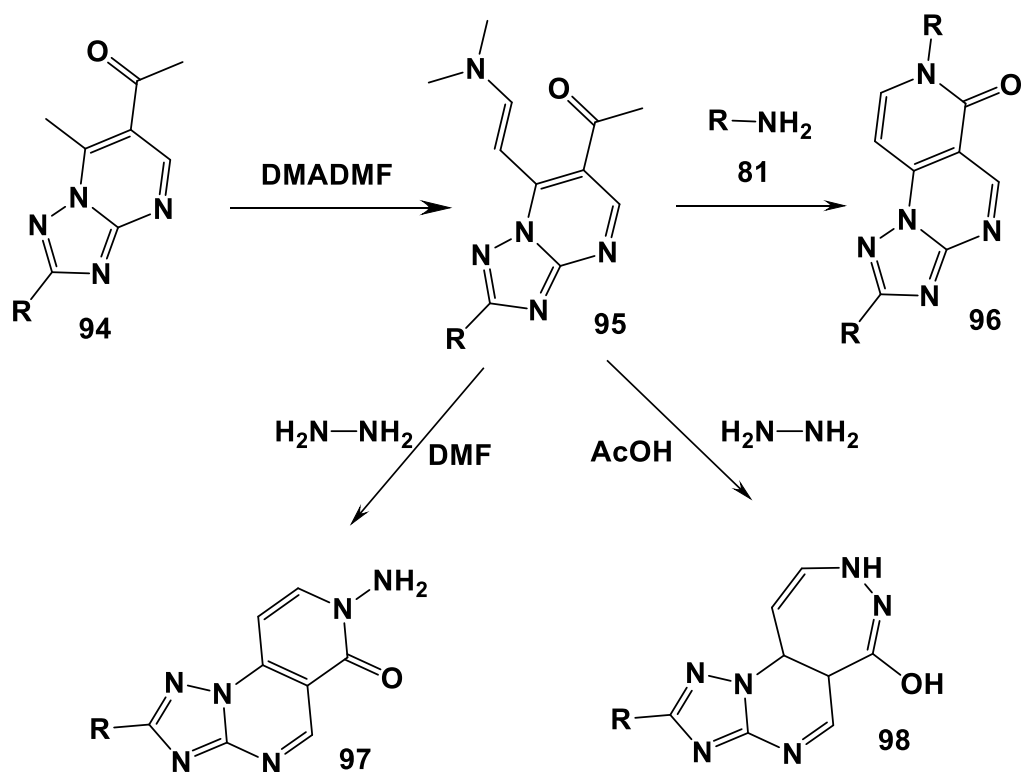
1.2.2 Способы аннелирования пяти- и шестичленных гетероциклов

Реакция нитротриазоло[1,5-а]пиримидина **89** с кетонами **26** или с диэтиловым эфиром малоновой кислоты **29** в ацетонитриле с эквимольным присутствием триэтиламина приводит к образованию стабильных дигидропиримидиновых аддуктов **90**, **91**. Дальнейшее восстановление нитрогруппы действием хлорида олова сопровождается ароматизацией пиримидинового кольца и внутримолекулярным замыканием кольца с образованием 6Н-пирроло[2,3-е]триазоло[1,5-а]пиримидинов **92**, **93** [61].



В статье [62] авторы установили, что образование енамина **95** в ходе реакции ацетил-7-метилтриазолопиримидинов **94** с ДМА ДМФА протекает весьма бурно и строго селективно. Дальнейшая циклизация **95** с аминами **81** в

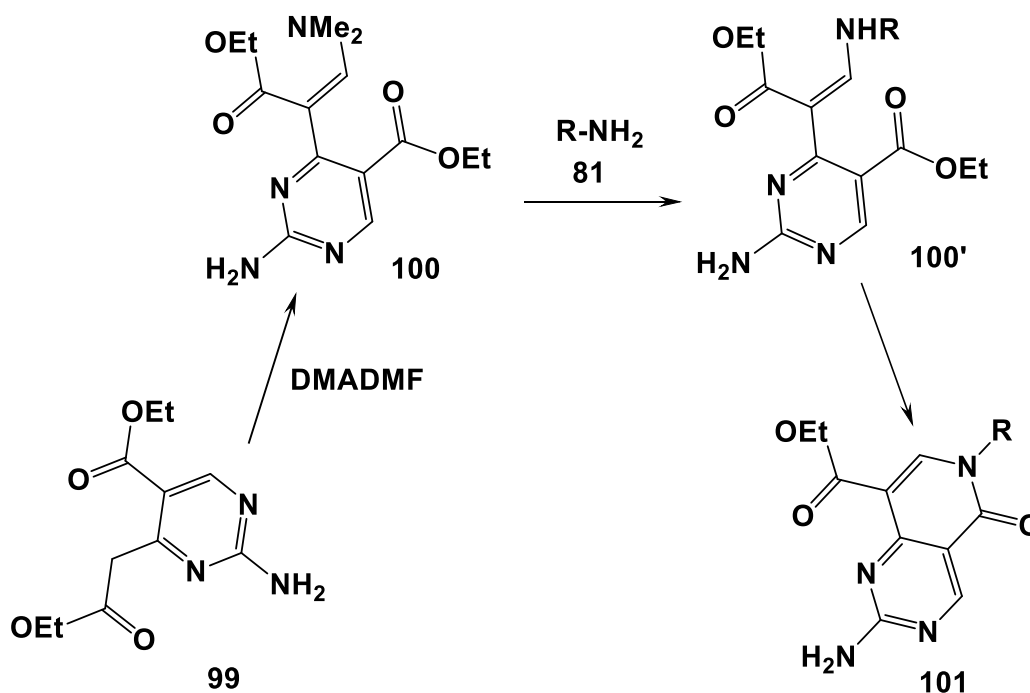
уксусной кислоте приводила к образованию дигидропиридо[3,4-е]триазоло[1,5-а]пиримидинонам **96**. Однако при замене аминов на гидразин были выделены **97**, **98**. Авторами отмечено, что при использовании ДМФА, в качестве растворителя, реакция протекает селективно, с аннелированием пиридинового цикла, в то время как в уксусной кислоте преимущественно происходило образование диазепинов **98**.



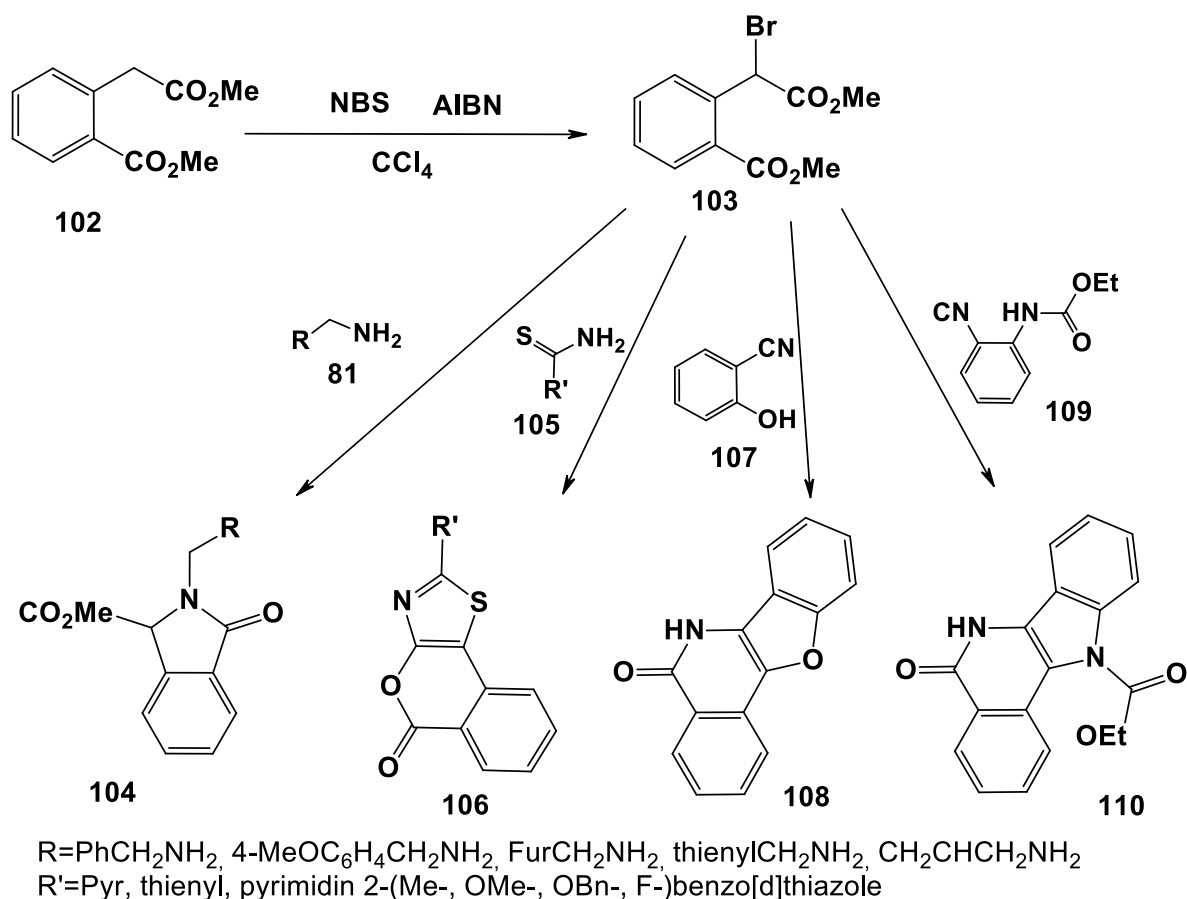
R=H, Me, CF₃, Ph, β-Pyr, 2-MeO-C₆H₄CH₂

R'=H, PhCH₂, 4-ClC₆H₄NH, Me, α-Pyr, cis-C₅H₉, OH, β-Pyr-CH₂

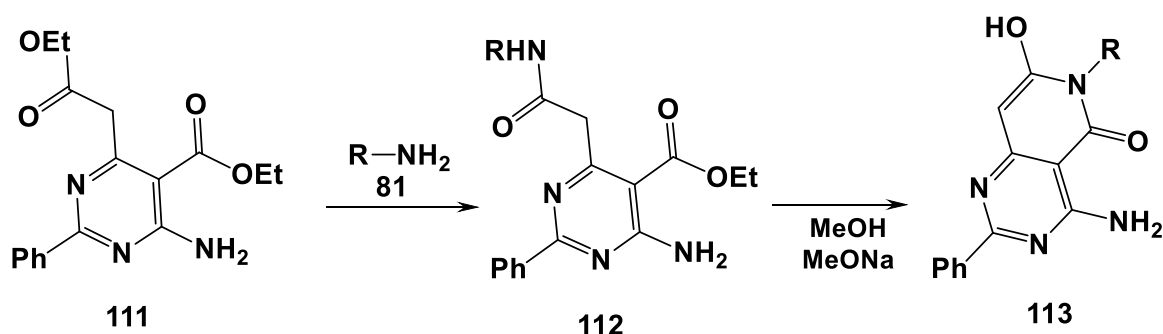
Авторы утверждают [63], что реакция этил-2-этоксикарбонилметилпиримидин-5-карбоксилата **99** с ДМФДМА в EtOH, приводит к образованию диметиламинометиленового производного карбоксилата **100**, который затем вводили в реакцию с аммиаком, первичными аминами **81** или гидразином. Полученные таким образом промежуточные амиды **100'**, без выделения циклизовали в этил-6-замещенные аминодигидропиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоксилаты **101**.



Известно [64], что диэтилгомофталат **102** реагирует с N-бромсукцинимидом (NBS) в тетрахлорметане в присутствии каталитического количества AIBN с получением диэтил-бромгомофталата **103**, который является исходным субстратом во многих реакциях. Так конденсация бромида **103** с первичными аминами **81** в ацетонитриле при комнатной температуре приводила к бициклическим лактамам **104** с высокими выходами [65]. Другими авторами описывается синтез трициклических лактонов **106** на основе взаимодействия диметил α -бромгомофталата **103** с различными тиамидами **105** в ДМФА в присутствие триэтиламина [66]. Взаимодействие 2-цианофенола **107** и бромодиэфира **103** в ацетоне в присутствии карбоната калия приводит к тетрациклическим лактамам **108** [67]. Аналогичная реакция конденсации с использованием антранилонитрила **109** в присутствии карбоната калия не протекала. Однако кипячение исходных реагентов в толуоле в присутствии гидроксида натрия приводило к индол[3,2-с]изохинолинонам **110** [68].



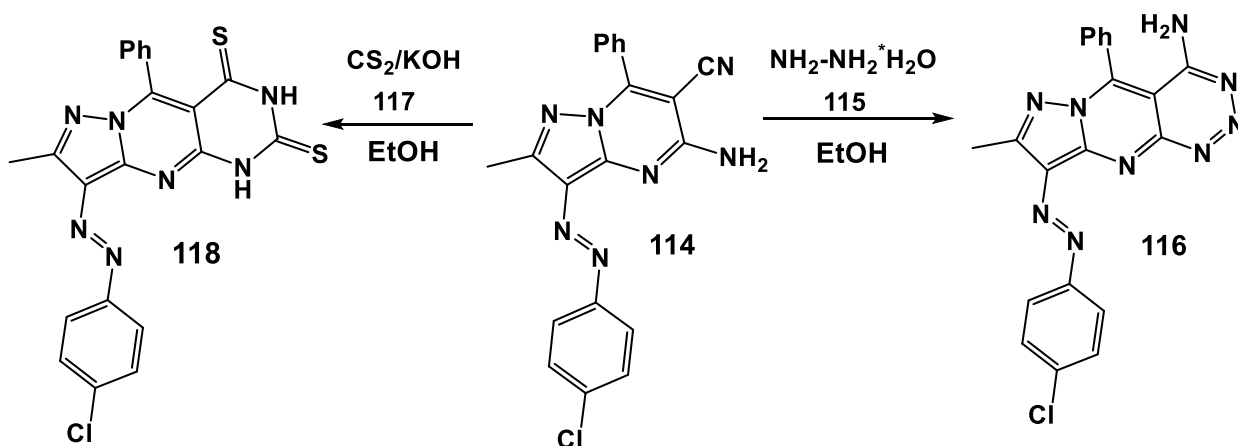
В статье [69] авторы обработали сложный диэфир **111** первичными аминами **81**. При этом утверждается что, фрагмент CH₂CO₂Et избирательно участвует в реакции с образованием пиримидинилацетамидов **112**, обработка которых кипящим раствором MeONa в MeOH приводит к закрытию пиридинового кольца с образованием пиридо[4,3-d]пиримидинов **113**.



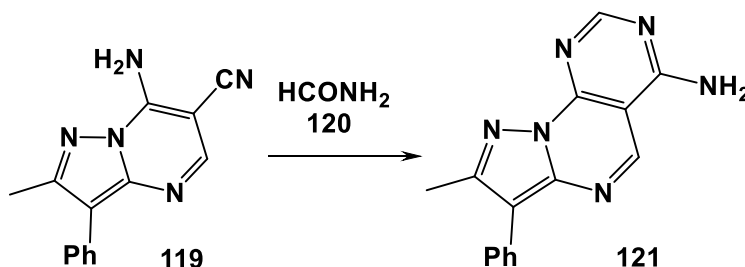
R=PhCH₂, Bu

Для дальнейшей функционализации пиролопиримидин-6-карбонитрила **114**, в работе [70] приводятся синтезы с различными нуклеофилами. Например, после обработки соединения **114** гидразингидратом

115 в спиртовой среде был получен пиразоло[1,5-d]пиримидо[4,5-d]триазин-8-амин **116**. При кипячении с сероуглеродом **117** в присутствии гидроксида калия в этаноле был выделен продукт **118**.

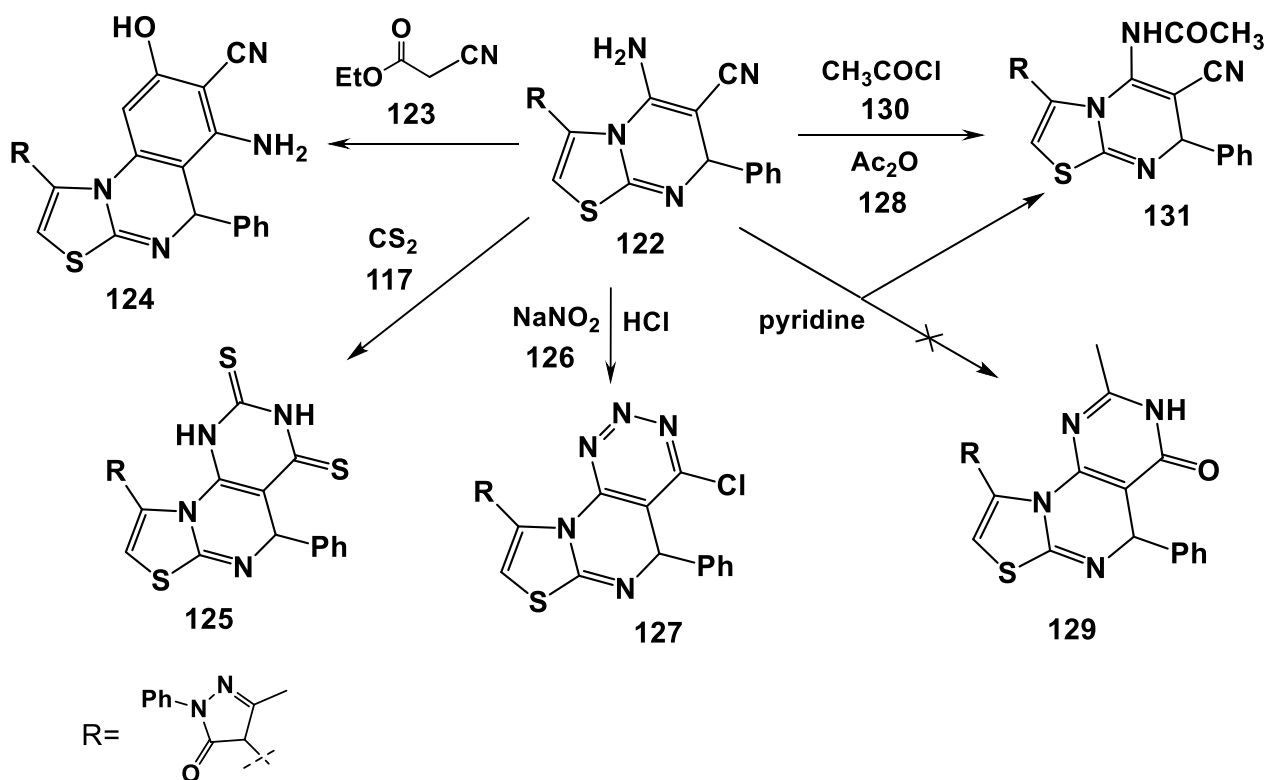


Авторами работы [71] осуществлена реакция 7-амино-2-метил-3-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила **119** в формамиде **120** при нагревании в течение 10 часов. В результате был получен 8-метил-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидо[5,4-е]пиримидин-4амин **121**.

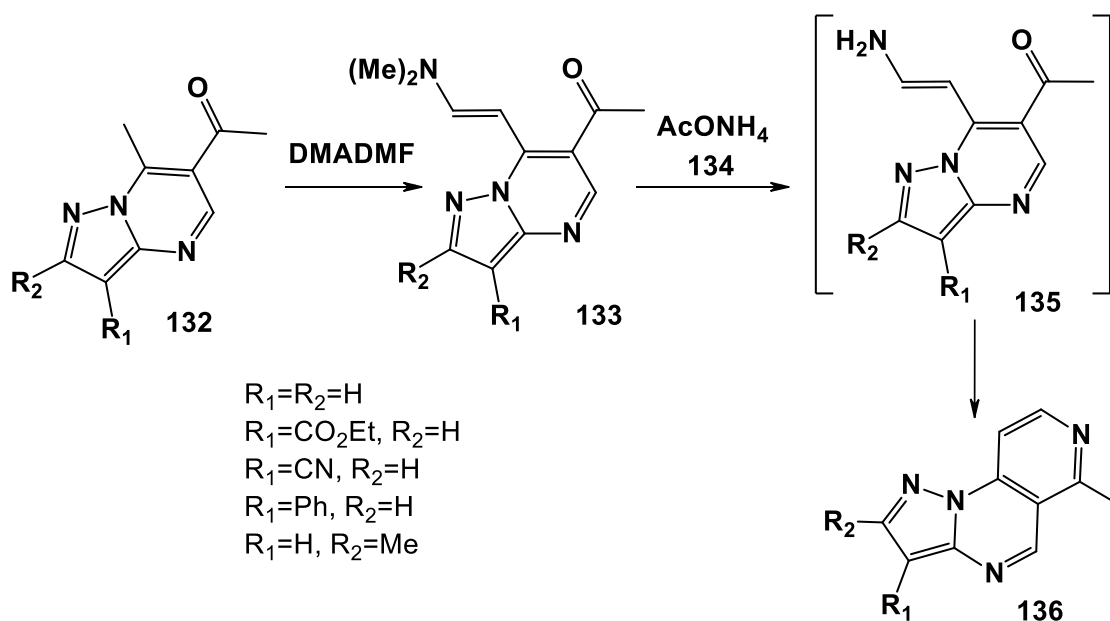


Известно, что тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбонитрил **122** является исходным субстратом во многих гетероциклических реакциях [72]. Так, при обработке **122** этилцианоацетатом **123** получают пиридотиазолопиримидин-3-карбонитрил **124**. Циклизация азотистой кислотой **126** в присутствии соляной кислоты приводит к тиазолопиримидотриазинам **127**, а в реакции с дисульфидом серы **117** в пиридине образуется тетрагидропиримидотиазолопиримидин **125**. Реакция продукта **122** с ацетилхлоридом **130** в присутствии пиридина в качестве катализатора даёт ацетиламино-производное **131**, которое также получают в реакции с уксуным ангидридом **128**. В последнем случае ацетиламино-производное **131**

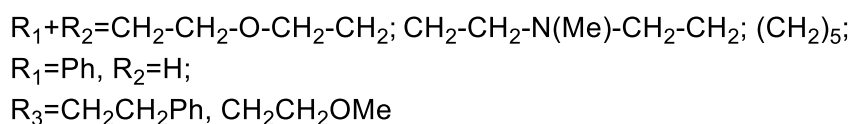
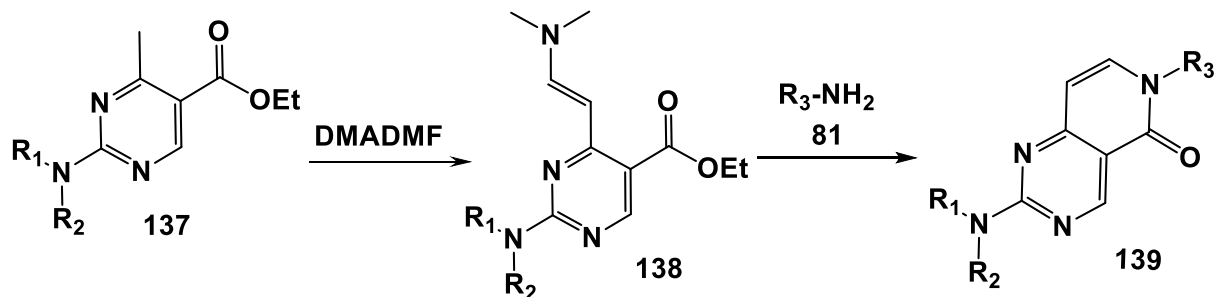
образуется вместо предполагаемого пиримидо[5,4-е]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она **129**.



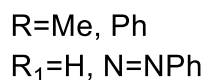
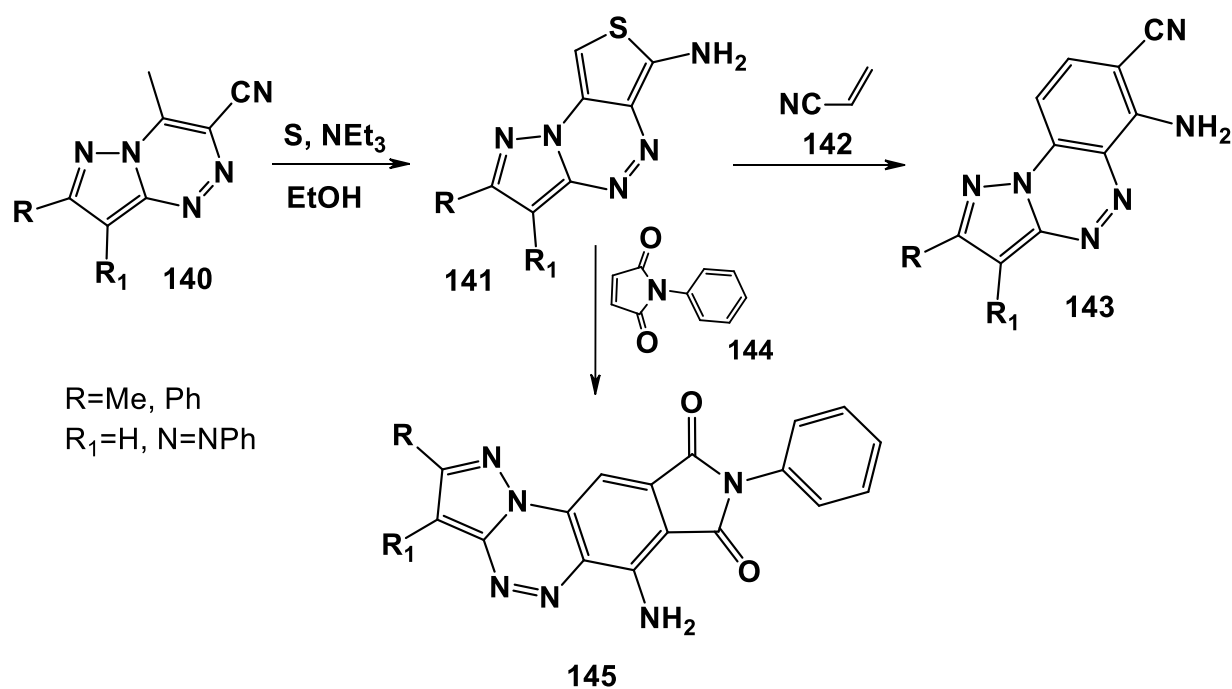
Обработка ацетил-7-метилпиразолопиримидинов **132** ДМА ДМФА при кипячении в толуоле дает енамины **133** с хорошими выходами. Выделенные продукты **133** далее циклизовали с ацетатом аммония **134** в уксусной кислоте с образованием пиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидинов **135** через образование интермедиата **136** [73].



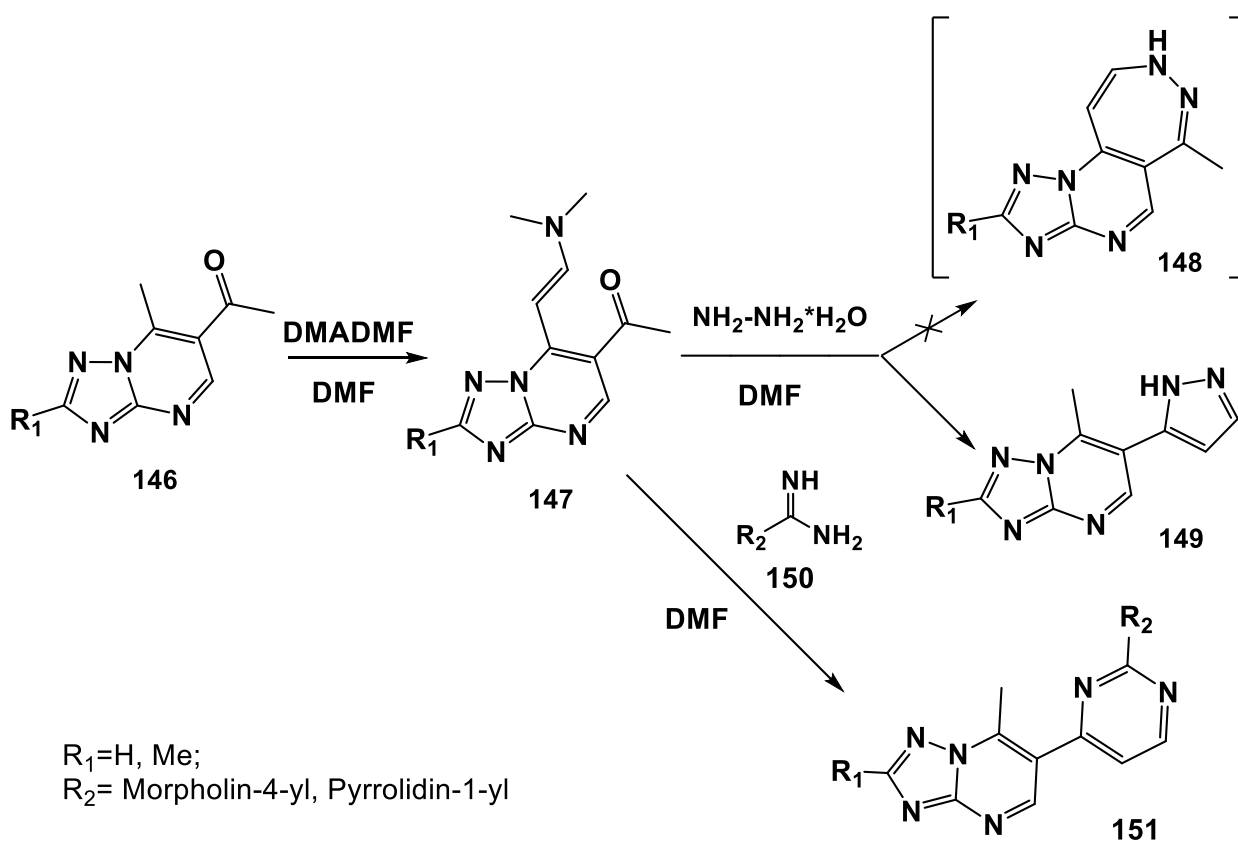
В работе [74] описан способ получения 4-(2-диметиламиновинил)-5-этоксикарбонилпиримидинов **138** обработкой этоксикарбонилпиримидинов **137** ДМА ДМФА. Полученный енамин **138** вводили в реакцию циклизации с различными аминами **81**, в ходе которой были получены пиридопиримидины **139**.



Авторами статьи [75] была распространена реакция Гевальда на ряд производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **140**. В результате были получены трициклические тиено[3',4',6,7]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины **141**, которые вступают в реакцию [4+2] циклоприсоединения с N-фенилмалеинимидом **144** и акрилонитрилом **142** при кипячении в диоксане с образованием продуктов **143** и **145**, соответственно.



Коллективом авторов [76] разработан простой синтез 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **147** взаимодействием соответствующих триазоло[1,5-а]пиримидинов **146** с ДМА ДМФА. Полученные таким способом енамины **147** далее вводились в реакцию с гидразин гидратом или карбамидами **150**, которая сопровождалась нуклеофильной перегруппировкой, проходящей через рециклизацию пиримидинового цикла, предположительно, по механизму перегруппировки – ANRORC с образованием линейно связанных продуктов **149** и **151** соответственно.



Таким образом, анализ литературных данных показывает, что 3-амино[1,2,4]триазолы, 3-аминопиразолы и 2-аминобензимидазол в трехкомпонентных реакциях являются удобными билдинг-блоками для получения различных полигетероциклов. Наиболее интересные из них являются азолопиримидины различной степени гидрированности. Так варьируя двумя другими компонентами можно получить азолопиримидиновый скаффолд с самыми разнообразными заместителями. В то же время селективность реакций, вероятные схемы образования и пути дальнейшей модификации таких систем

недостаточно изучены и являются весьма актуальным и перспективным направлениями в органическом синтезе.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработка высокоселективных, оригинальных и простых методов синтеза новых практически значимых соединений на основе трехкомпонентных реакций все больше привлекает внимание отечественных и зарубежных исследователей. Получение мультикомпонентными методами новых гетероциклических соединений, играет также важную роль в комбинаторной химии и имеет ряд экономических и экологических преимуществ.

Анализ научной литературы показывает, что использование в качестве исходных реагентов 3-амино[1,2,4]триазолов, 3-аминопиразолов и 2-аминобензимидазола позволяет получить разнообразные конденсированные, линейно связанные и спиро-сочлененные гетероциклические соединения. Высокий интерес из которых представляют азолопиримидины различной степени гидрированности. Главным образом это связано с тем, что они находят применение в медицине, сельском хозяйстве, металлургии, в производстве красителей и т.д. Но, несмотря на обширные литературные данные немаловажными вопросами остаются выбор доступных субстратов, обладающих возможностями для дальнейшей модификации полученных из них соединений, изучение маршрутов и оптимальных условий протекания реакций. Как видно из литературного обзора, общим методом получения азолопиримидинов является гетероциклизация аминоказолов с различными 1,3-дieleктрофильными агентами как в двух-, так и в многокомпонентном варианте с применением альдегидов или других синтетических эквивалентов C_1^+ синтонов. Нами это методология и была использована в качестве ключевой при молекулярном дизайне новых полиазогетероциклических систем.

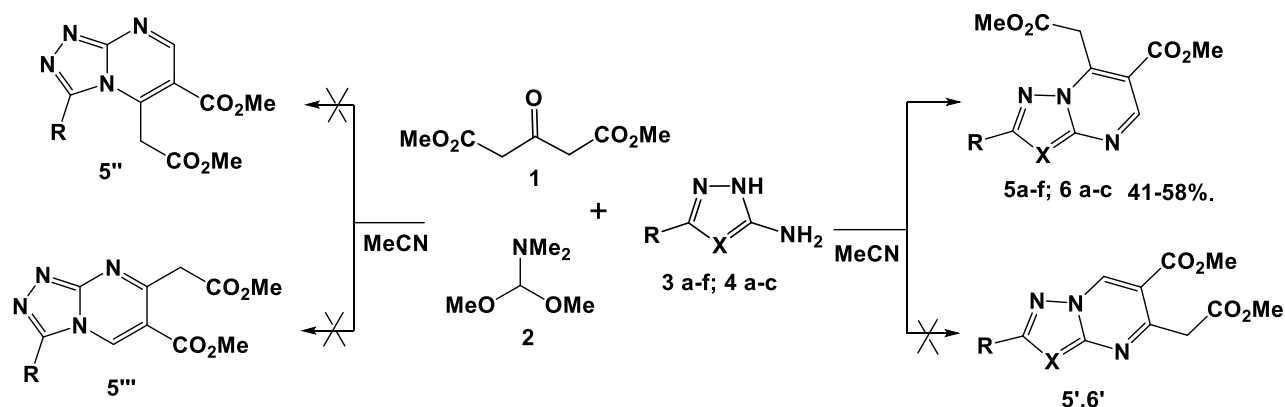
2.1 Синтез азолопиримидинов с участием диэфира β -кетоглутаровой кислоты. Модификация полученных продуктов

Наш интерес к диэфиру β -кетоглутаровой кислоты связан в первую очередь с его доступностью, а также с его большим синтетическим потенциалом. Данный субстрат является 1,3-дикарбонильным соединением и обладает возможностью введения в гетероциклические ансамбли вицинальных метоксикарбонильной и метоксикарбонилметильной групп, необходимых для дальнейшей реакции гетероаннелирования и получения производных азолопиримидинов. Все это открывает широкие возможности для конструирования новых гетероциклических систем с перспективой дальнейшей модификации.

2.1.1 Получение метиловых эфиров азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот

Известно, что диалкилацетон-1,3-дикарбоксилаты широко используются для получения гетероарилзамещенных пиримидинов, в том числе в синтезах пиразоло[4,3-d]-пиридин-7-карбоксилатов [77], пиразолилзамещенных пиридопиримидинов, пиранопирандионов [78], и пиразоло[4,3-d][1,2]дiazепинов [79]. Или в классической многокомпонентной реакции (МКР) Биджинелли с альдегидами и мочевиной [80-81]. Однако только моноциклические производные пиримидина были получены в результате упомянутых выше реакций.

Поэтому на первом этапе настоящей работы нами была исследована трехкомпонентная реакция диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1** с ДМА ДМФА **2** и аминоксазолами **3a-f** и **4a-c** (схема 1). В результате чего, как целевые соединения, были выделены производные 6-карбометоксиазоло[1,5-а]пиримидинов **5a-f**, **6a-c** с удовлетворительными выходами 41-58%.



3,5 X=N a R=H, b R=MeS, c R=thiophen-2-yl, d R=Ph, e R=Pyr-4-yl, f R=NH₂;

4,6 a R=H, X=PhC, b R=C₂H₅OCH₂, X=4-ClC₆H₄C, c R=CH₃CH₂, X=4-Br-C₆H₄C

Для более эффективного протекания реакции были оптимизированы условия мультикомпонентной реакции (МКР) получения соединения **5b**, включающие мольное соотношение реагентов, природу растворителя и время реакции (табл. 1). Результаты оптимизации показали, что наиболее высокий выход триазолопиримидина **5b** (49%) был получен при кипячении аминотриазола **3b** с 20% мольным избытком диэфира **1** и ДМА ДМФА (**2**) в MeCN (опыт 4). Однако этот выход является умеренным, вследствие протекания побочных реакций, обусловленных многофункциональностью исходных соединений. Увеличение времени реакции не привело к значительному увеличению выхода продукта **5b**.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции для синтеза триазолопиримидина **5b**

N	Мольное соотношение реагентов 1:2:3b ^a	Растворитель ^b	Время реакции ^c , ч	Выход 5b ^d , %
1	A	MeOH	6	12
2	A	MeOH+eq AcOH	6	11
3	A	MeCN	6	29
4	B	MeCN	6	49
5	B	MeOH	5	34
6	B	i-PrOH	5	24
7	B	PhMe	5	26
8	B	THF	5	33

^a1:1:1 (A); 1.2:1.2:1 (B).

^bКипячение реагентов (в расчете на 1.5 ммоль аминотриазола **1b**) в 3 мл растворителя.

^cУвеличение времени не приводило к существенному повышению выхода продукта.

^dВыход выделенного продукта.

Основное затруднение при определении конечной структуры целевого соединения связано с существованием аминотриазола в двух таутомерных формах, что и определяет различные возможные пути протекания МКР и, как следствие, образование различных структурных изомеров продуктов реакции (схема 1). Помимо этого, неравноценной также является электрофильность атомов С в диэфире **1**. Возможные структуры продуктов данной МКР представлены на схеме 2.

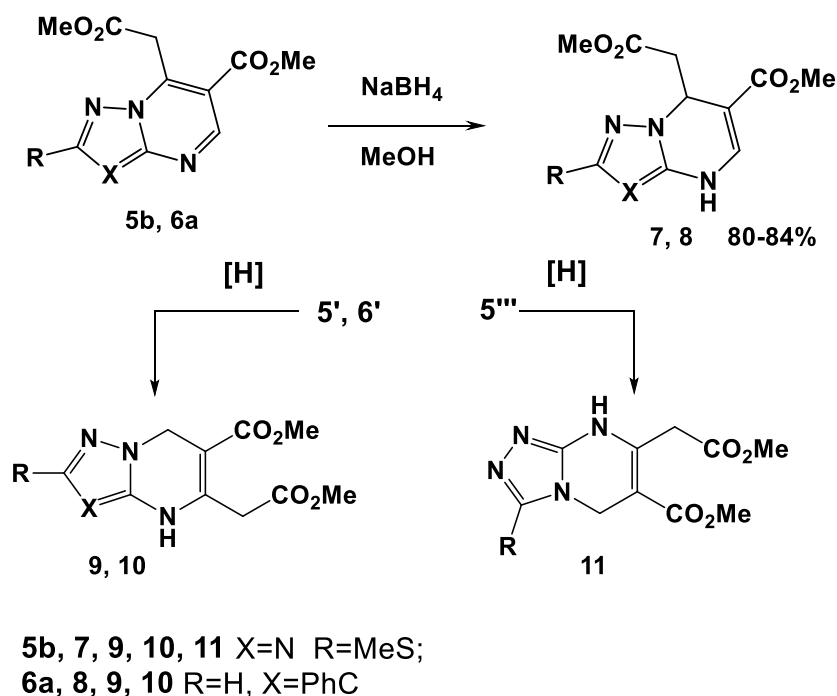
Мы предполагаем, что реакции аминазола **3,4** в *1H*-таутомерной форме, в зависимости от региоселективности первичного взаимодействия с другими компонентами **1** или **2**, приводят к образованию двух возможных региоизомеров азоло[1,5-а]пиримидина **5,6** или **5',6'**. А из *4H*-таутомерной формы, возможной только для аминотриазола **5**, – к возможным региоизомерам 1,2,4-триазоло[4,3-а]-пиримидина **5''** или **5'''**. Образование региоизомеров можно объяснить изначальной реакцией с участием или экзоциклической группы NH₂ таутомеров аминазола **3,4** или группы NH азольного цикла с последующей гетероциклизацией в продукты реакции. Это в первом случае приводит к образованию продуктов реакции **5,6,5''** или во втором случае к производным азолопиримидина **5',6', 5'''**.

Данные спектров ЯМР ¹H выделенных веществ не позволяют сделать однозначный выбор в пользу какой-либо структуры вследствие идентичности набора сигналов (синглеты протонов СН₂-группы при 4.70-4.83 м.д., двух СН₃О-групп при 3.66-3.69 и 3.92-3.93 м.д. и пиримидинового цикла при 9.01-9.29 м.д.). Однако, в ЯМР спектре NOESY триазолопиримидина **5b** (R = MeS) не наблюдалось кросс-пика между протонами MeS-группы и метиленовыми фрагмента СН₂СО₂Me, что исключало структуру **5''**, в которой эти протоны пространственно достаточно сближены.

Для однозначного подтверждения структуры полученного соединения было проведено селективное восстановление пиримидинового фрагмента. Известно, что пиримидиновый цикл замещенный по положению С-6 азолопиримидинов селективно восстанавливается в присутствии NaBH₄ до

дигидропроизводных [82-85]. Таким образом, в результате восстановления NaBH_4 был получен продукт, в спектре ЯМР ^1H которого присутствовали однопротонные дублеты дублетов при 2.85 ($J=15.5$, $J=5.3$ Гц), 3.06 ($J=15.5$, $J=3.6$ Гц) и 5.64 м.д. ($J=5.4$, $J=3.8$ Гц), соответствующие спиновой АМХ-системе диастереотопных протонов экзоциклической группы CH_2 и протона у асимметрического атома С-7 цикла, а также синглеты при 7.52 и 10.90 м. д. протонов групп 5-СН и NH дигидропиримидинового фрагмента соответственно. Данные спектрального анализа продукта реакции восстановления соответствуют структурам соединений **7** и **8**, которые возможно получить исключительно из исходных **5b** и **6a** (схема 2).

Схема 2:

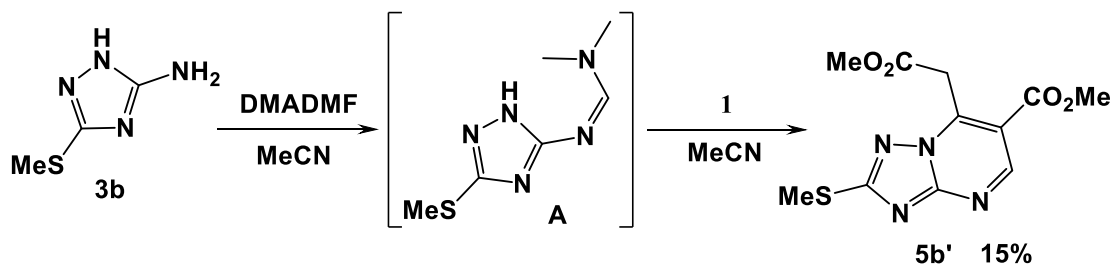


Надо полагать, что в спектрах ЯМР ^1H предполагаемых восстановленных соединений **9-11** (схема 3) наблюдались бы сигналы протонов двух метиленовых групп и группы NH. Отсутствие этих сигналов исключает возможность образования **5'** и **5'''**.

Еще одним подтверждением региоселективности МРК явилась найденная нами возможность *one pot* синтеза триазолопиримидина **5b** (хотя и с низким выходом) в двухстадийном процессе, включавшем предварительное получение интермедиата **12** (без его выделения из реакционной массы) и

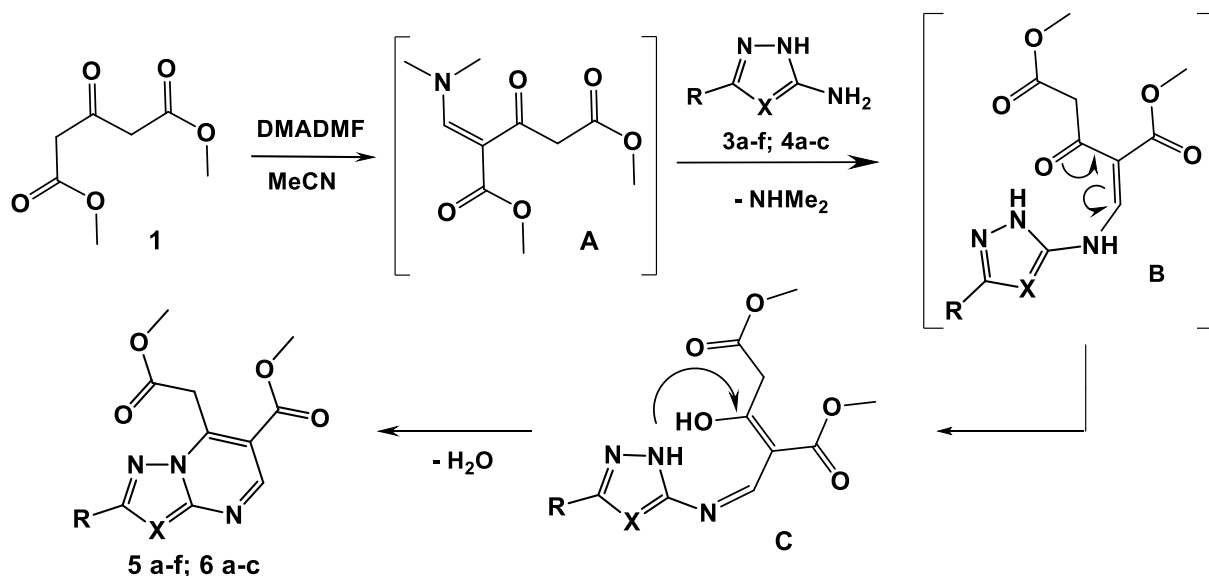
последующее взаимодействие с диэфиром **2** (схема 3). В результате был получен метил 2-(метилтио)-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат **5b¹**, характеристики которого в точности совпали с аналогичным триазолопиримидином **5b**.

Схема 3:



На основе этих данных продуктам **5a-f** и **6a-c** были приписаны структуры метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов. Соединения **5a-f**, **7**, **8** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, **6a-c** – желтого, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, и ограниченно растворимые в диоксане, ацетоне, спиртах, воде. Характеристики и спектральные данные соединений **5a-f**, **6a-c** приведены в таблицах 2, 3.

Схема 4:

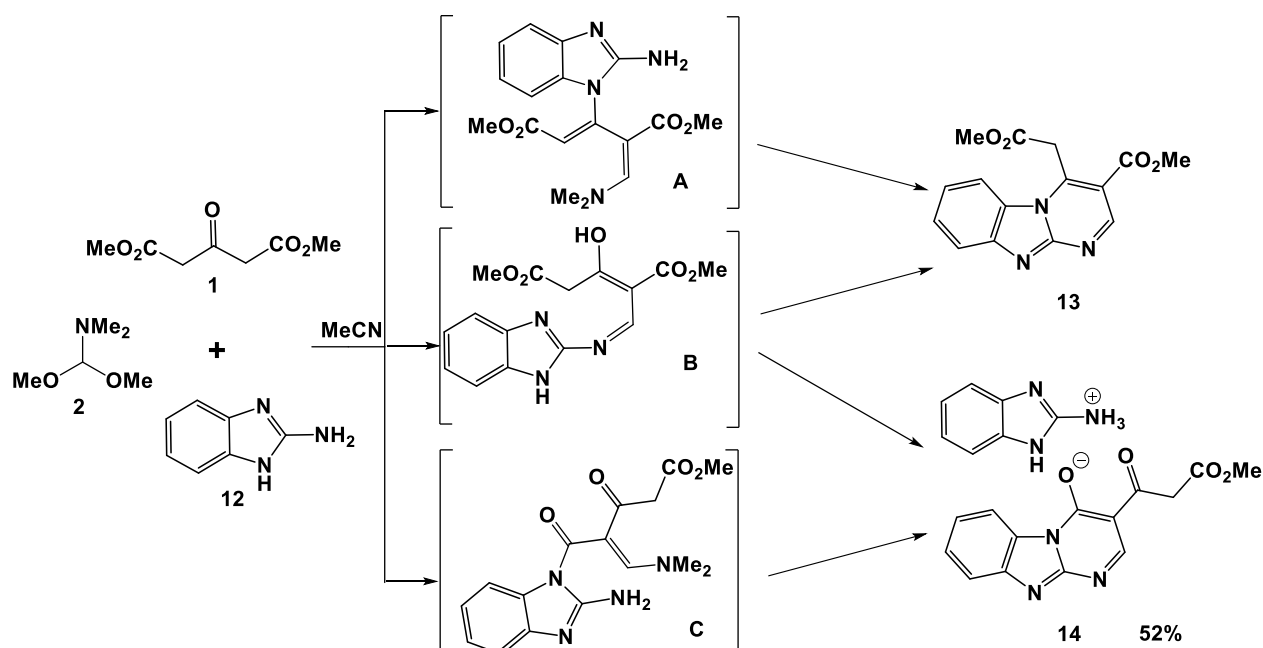


Мы предположили, что рассматриваемая трёхкомпонентная реакция начинается с образования промежуточного диметиламинометиленового

производного ацетондикарбоксилата **A**, которое реагируя с экзоциклической аминогруппой 5-аминоазола превращается в енамин **B**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **B**, происходящая с отщеплением молекулы воды, за счет взаимодействия эндоциклического атома азота с карбонильной группой, приводит к соединениям **5a-f** и **6a-c** (схему 4).

В случае использования 2-аминобезимидазола **12** результат оказался иным. Установлено, что в результате трехкомпонентной реакции 2-аминобезимидазола **12** с ацетондикарбоксилатом **1** и ДМА ДМФА **2** вместо диэфира **13** была выделена лактимная соль метил-3-(4-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксoproпаноата **14** с аминобензимидазолом **9** (схему 5).

Схема 5:



Вероятно, это связано с более высокой активностью **9** как динуклеофила, чем аминазолы **3** и **4**, что позволяет **9** вступать в реакцию менее избирательно. Лактимная соль **14** представляют собой кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, и ограниченно – в спиртах и воде. Характеристики и спектральные данные продукта **14** приведены в таблицах 2 и 3.

Строение выделенного соединения подтверждается данными ВЭЖХ-МС и ЯМР ^1H спектроскопии. В спектре ЯМР ^1H лактимной соли **14** по

сравнению с азолопиримидинами **5** и **6** наблюдаются сигналы только одной метокси группы при $\delta=3.62$ м.д., синглет протонов CH_2 -группы при $\delta=4.04$ м.д., сигнал пиримидинового цикла при $\delta=8.68$ м.д. и уширенный сигнал аминогруппы при $\delta=7.73$ м.д. Кроме того, в ароматической области присутствуют дополнительные сигналы протонов, соответствующих второму бензимидазольному фрагменту.

Таблица 2. Характеристика соединений **5a-f**, **5b¹**, **6a-c**, **7**, **8**, **14**.

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
5a	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$	250.22	$\frac{47.48}{48.00}$	$\frac{4.06}{4.03}$	$\frac{22.50}{22.39}$	42	107-109
5b	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	296.31	$\frac{43.76}{44.59}$	$\frac{4.12}{4.08}$	$\frac{21.50}{21.60}$	41	121-123
5c	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	332.34	$\frac{51.12}{50.60}$	$\frac{3.66}{3.64}$	$\frac{19.32}{19.26}$	46	183-185
5d	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	326.31	$\frac{58.40}{58.89}$	$\frac{4.37}{4.32}$	$\frac{17.28}{17.17}$	58	176-178
5e	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$	327.10	$\frac{55.19}{55.05}$	$\frac{4.04}{4.00}$	$\frac{21.46}{21.40}$	55	202-204
5f	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$	265.09	$\frac{45.14}{45.29}$	$\frac{4.21}{4.18}$	$\frac{26.32}{26.41}$	44	207-209
5b¹	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	332.34	$\frac{51.14}{50.60}$	$\frac{3.65}{3.64}$	$\frac{19.34}{19.26}$	15	183-185
6a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	325.33	$\frac{63.45}{62.76}$	$\frac{4.69}{4.65}$	$\frac{12.80}{12.92}$	48	125-127
6b	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5$	403.83	$\frac{56.09}{56.51}$	$\frac{4.47}{4.49}$	$\frac{10.01}{10.41}$	55	114-116
6c	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4$	432.28	$\frac{52.56}{52.79}$	$\frac{4.24}{4.20}$	$\frac{9.68}{9.72}$	46	116-118
7	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	298.08	$\frac{44.41}{44.29}$	$\frac{4.75}{4.73}$	$\frac{18.88}{18.78}$	82	174-176
8	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	327,33	$\frac{63.44}{62.38}$	$\frac{5.21}{5.23}$	$\frac{12.98}{12.84}$	77	189-191

14	$C_{21}H_{16}N_6O_3$	400.40	$\frac{59.21}{60.00}$	$\frac{4.06}{4.03}$	$\frac{20.85}{20.99}$	52	>300
-----------	----------------------	--------	-----------------------	---------------------	-----------------------	----	------

Таблица 3. Спектральные данные соединений **5a-f**, **5b¹**, **6a-c**, **7**, **8**, **14**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
5a	ЯМР ¹ H: 3.66 (3H, с., CH ₃ O); 3.93 (3H, с., CH ₃ O); 4.77(2H, с., CH ₂ COOCH ₃); 8.87 (1H, с, СН-триазол); 9.29 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 34.6; 52.5; 53.0; 113.6; 147.7; 154.8; 155.4; 157.2; 163.6; 167.3. Найдено, <i>m/z</i> : 251.0781 [M+H] ⁺ . C ₁₀ H ₁₁ N ₄ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> 251.0775.
5b	ЯМР ¹ H: 2.69 (3H, с., CH ₃ S); 3.69 (3H, с., CH ₃ O); 3.91 (3H, с., CH ₃ O); 4.70(2H, с., CH ₂ COOCH ₃); 9.20 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 13.4; 34,7; 52.6; 53.0; 112.8; 146.4; 155.2; 155.6; 163.7; 167.3; 169.9. Найдено, <i>m/z</i> : 297.0646 [M+H] ⁺ . C ₁₁ H ₁₃ N ₄ O ₄ S. Вычислено, <i>m/z</i> 297.0653.
5c	ЯМР ¹ H: 3.69 (3H, с., CH ₃ O); 3.93 (3H, с., CH ₃ O); 4.77(2H, с., CH ₂ COOCH ₃); 7.28 (1H, д. д, J = 4.9, J = 3.6, СН-тиофен); 7.87 (1H, д., J=4.9, СН-тиофен); 7.95 (1H, д., J=3.6, СН-тиофен); 9.26 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 34.6; 52.5; 52.9; 113.4; 128.6; 129.4; 130.7; 132.0; 143.2; 147.2; 155.5; 162.0; 163.6; 167.3. Найдено, <i>m/z</i> : 333.0648 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₄ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 333.0653.
5d	ЯМР ¹ H: 3.69 (3H, с., CH ₃ O); 3.94 (3H, с., CH ₃ O); 4.83 (2H, с., CH ₂ COOCH ₃); 7.58-7.61 (3H, м., фенил.); 8.25-8.27 (2H, м., фенил.); 9.28 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 34.7; 52.7; 53.0; 113.5; 127.2; 129.2; 129.5; 131.4; 147.5; 155.5; 155.8; 163.7; 165.8; 167.4. Найдено, <i>m/z</i> : 327.1091 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> : 327.1089.
5e	ЯМР ¹ H: 3.67 (3H, с, CH ₃ O); 3.92 (3H, с, CH ₃ O); 4.81 (2H, с, CH ₂ COOCH ₃); 8.13 (2H, д, J=6.0, H Ar); 8.79 (2H, д, J=6.0, H Ar); 9.30 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 328.1045 [M+H] ⁺ . C ₁₅ H ₁₄ N ₅ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> : 328.1041.
5f	ЯМР ¹ H: 3.63 (3H, с, CH ₃ O); 3.85 (3H, с, CH ₃ O); 4.56 (2H, с, CH ₂ COOCH ₃); 6.89 (2H, с, NH ₂); 8.92 (1H, с, СН-пиримидин).

	Найдено, m/z : 266.0890 $[M+H]^+$. $C_{10}H_{12}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 266.0884.
5b¹	ЯМР 1H : 2.69 (3H, с., CH_3S); 3.69 (3H, с., CH_3O); 3.91 (3H, с., CH_3O); 4.70(2H, с., $\underline{CH_2COOCH_3}$); 9.20 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 297.0644 $[M+H]^+$. $C_{11}H_{13}N_4O_4S$. Вычислено, m/z 297.0653.
6a	ЯМР 1H : 3.66 (3H, с., CH_3O); 3.92 (3H, с., CH_3O); 4.81(2H, с., $\underline{CH_2COOCH_3}$); 7.31 (1H, т., $J=7.42$, фенил); 7.48 (2H, т., $J=8.9$, фенил); 8.15 (2H, д.д., $J=3.6$, $J=0.6$ фенил); 8.97 (1H, с, СН-пиразол); 9.04 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 326.1136 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{16}N_3O_4$. Вычислено, m/z : 326.1128.
6b	ЯМР 1H : 3.35 (3H, с., CH_3O пиразол); 3.67 (3H, с., CH_3O); 3.92 (3H, с., CH_3O); 4.68(2H, с., $CH_3O\underline{CH_2}$); 4.80(2H, с., $\underline{CH_2COOCH_3}$); 7.57 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 7.86 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 9.01 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 404.1005 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{19}ClN_3O_5$. Вычислено, m/z : 404.1009.
6c	ЯМР 1H : 1.28 (3H, т., $J=7.4$, CH_3); 2.97 (2H, кв., $J=7.5$ $CH_3\underline{CH_2}$); 3.67 (3H, с., CH_3O); 3.91 (3H, с., CH_3O); 4.75(2H, с., $\underline{CH_2COOCH_3}$); 7.55 (2H, д.т., $J=8.3$, $J=2.4$, аром.); 7.82 (2H, д.т., $J=8.3$, $J=2.3$, аром.); 9.03 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 432.0550 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{19}^{79}BrN_3O_4$. Вычислено, m/z : 432.0555.
7	ЯМР 1H : 2.44 (3H, с, CH_3S); 2.75 (1H, д. д, $J=15.5$, $J=5.4$, $\underline{CH_2COOCH_3}$); 2.95 (1H, д. д, $J=15.5$, $J=3.5$, $\underline{CH_2COOCH_3}$); 3.50 (3H, с, CH_3O); 3.65 (3H, с, CH_3O); 5.50 (1H, д. д, $J=5.1$, $J=3.6$, Н-7); 7.43 (1H, с, Н-5); 10.80 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 299.0804 $[M+H]^+$. $C_{11}H_{15}N_4O_4S$. Вычислено, m/z : 299.0809.
8	ЯМР 1H : 2.76 (1H, д. д, $J=15.5$, $J=5.4$, $\underline{CH_2COOCH_3}$); 3.00 (1H, д. д, $J=15.5$, $J=3.5$, $\underline{CH_2COOCH_3}$); 3.50 (3H, с, CH_3O); 3.69 (3H, с, CH_3O); 5.57 (1H, д. д, $J=5.1$, $J=3.6$, Н-7); 7.24 (1H, т, $J=7.0$ Ph); 7.42 (4H, м, Ph); 7.70 (1H, с, СН-пиримидин); 10.08 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 328.1285 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{18}N_3O_4$. Вычислено, m/z : 328.1293.

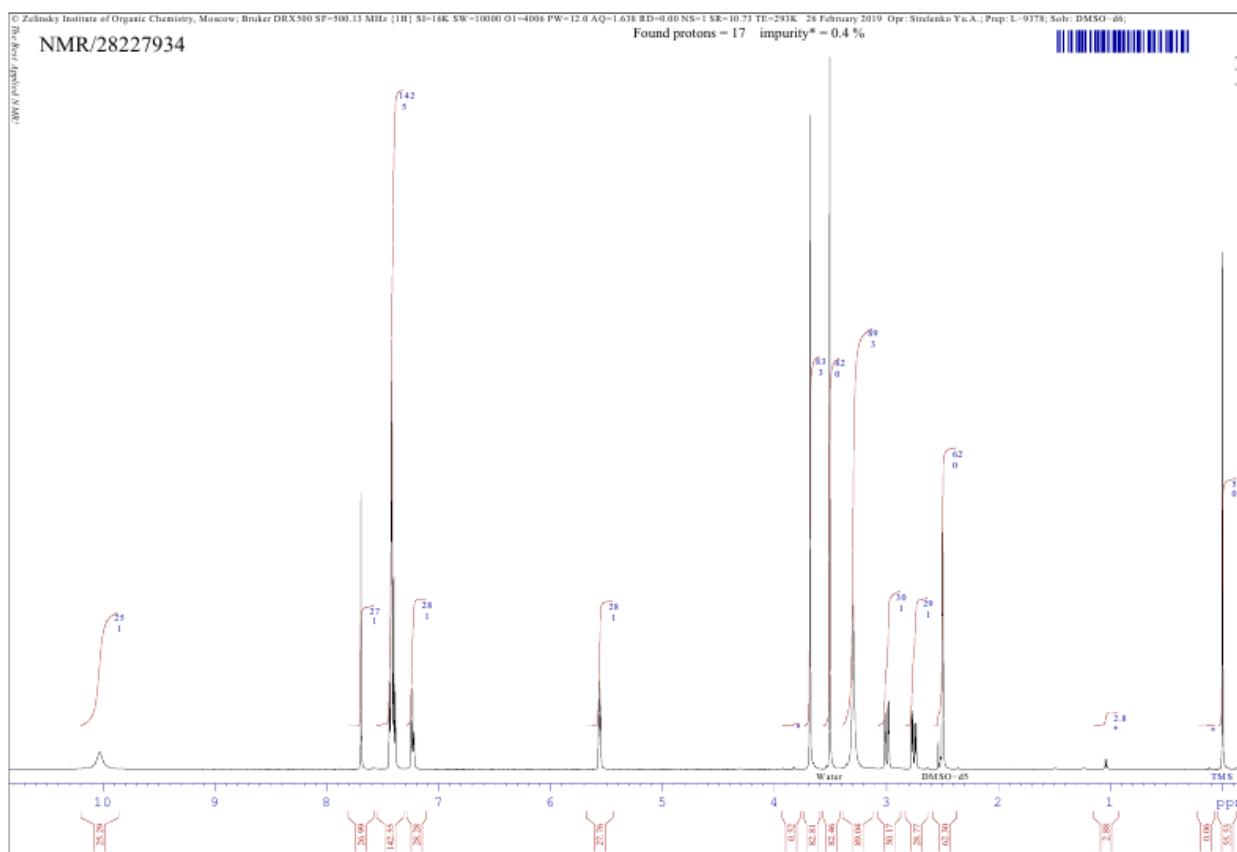


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H Метил 2-(метилтио)-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат (соединение **8**).

Таким образом, нами разработан новый одnoreакторный вариант региоселективной многокомпонентной реакции синтеза функциональных метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов, которые могут рассматриваться как исходные соединения для реакции аннелирования с получением более сложных гетероциклических систем. Также показана региоспецифичность протекания аналогичной реакции в случае использования в качестве аминоазола 2-аминобензимидазола. В этом случае реакция приводила к метил-3-(4-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноату в виде лактимной соли с 2-аминобензимидазолом.

2.1.2 Двухкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с аминами

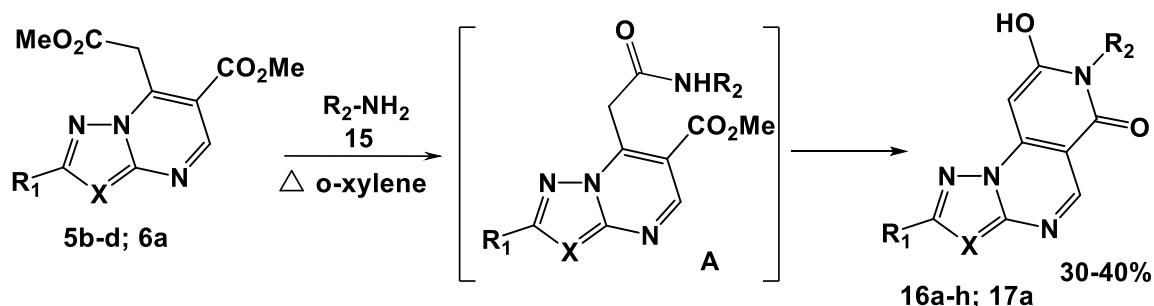
Соединения, содержащие в своей структуре две пространственно-сближенные сложноэфирные группировки, обладают большим синтетическим

потенциалом и часто используются для прямой гетероциклизации [64-69, 86-89].

Полученные нами азолопиримидины **5** и **6** являются 1,5-дикарбонильными соединениями и могут рассматриваться как новые удобные билдинг-блоки для прямой гетероциклизации. Известно, что обработка первичными аминами подобных соединений приводит к аннелированию пиридинового кольца [69, 89-90]. В частности, отечественными авторами утверждается [69], что фрагмент $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ избирательно участвует в реакции с образованием промежуточных пиримидинилацетамидов, которые были выделены и охарактеризованы.

В связи с этим, нами была изучена реакция с участием метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5b-d**, **6a** и алифатических аминов **15**. Установлено, что данное взаимодействие приводит к 2-*R*₁-7-*R*₂-8-гидрокси-пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7*H*)-онам **16a-h**, **17a** с удовлетворительными выходами 30-40% (схема 6).

Схема 6:



- 16** X=N, **a** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{PhCH}_2$; **b** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$;
c $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$; **d** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{furan-2-ylmethyl}$;
e $\text{R}_1=\text{thiophen-2-yl}$, $\text{R}_2=\text{PhCH}_2$; **f** $\text{R}_1=\text{thiophen-2-yl}$, $\text{R}_2=\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$;
g $\text{R}_1=\text{thiophen-2-yl}$, $\text{R}_2=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$; **h** $\text{R}_1=\text{MeS}$, $\text{R}_2=\text{PhCH}_2$;
17 a X=PhC, $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{furan-2-ylmethyl}$

Попытки оптимизировать условия реакции на примере получения соединения **16h**, включающие мольное соотношение реагентов, растворитель и время реакции не привели к существенным изменениям выходов продуктов (табл. 4). Результаты оптимизации показали, что наиболее высокий выход пиридопиримидина **16h** (37%) был получен при кипячении

аминотриазола **5b** с пятикратным мольным избытком бензиламина **15** в *o*-ксилоле в течение 8 часов (опыт 4). Увеличение времени реакции не привело к значительному увеличению выхода продукта **16h**. Выделить промежуточные азолопиримидинилацетамиды, как было указано в работе [52], не удалось. По данным ТСХ составы реакционных масс были достаточно сложными, вследствие протекания побочных реакций, что и приводило к снижению выхода целевых пиридоазолопиримидинов.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции для синтеза пиридоотриазолопиримидина **16h**

N	Мольное соотношение реагентов 5b:15^a	Растворитель ^b	Время реакции ^c , ч	Выход 16h^d , %
1	A	PhMe	8	15
2	A	DMFA	8	22
3	A	<i>o</i> -ксилол	8	30
4	B	<i>o</i> -ксилол	8	37
5	B	<i>o</i> -ксилол	12	35
6	B	DMFA	12	25
7	B	PhMe	12	17

^a1:3 (A); 1:5 (B).

^bКипячение реагентов (в расчете на 1.5 ммоль триазолопиримидина **5b**) в 3 мл растворителя.

^cУвеличение времени не приводило к существенному повышению выхода продукта.

^dВыход выделенного продукта.

В спектрах ЯМР ¹H продуктов **16a-h**, **17a**, по сравнению со спектрами исходных **5a-c**, **6a** вместо сигналов двух метокси групп появляются сигналы (CH-9) пиридинового цикла в диапазоне 5.55-5.62 м.д. и уширенный сигнал воды.

Очевидно, что при протекании реакции NH₂-группа амина будет атаковать более электрофильный атом углерода карбонильной группы. В связи с этим нами были проведены квантово-химические расчёты зарядов карбонильных атомов углеродов соединения **5a**. Расчеты были выполнены с использованием комплекса программ Gaussian 09 [91]. Полная оптимизация геометрии проведена с использованием обменно-корреляционного функционала плотности B3LYP в базисе cc-pVDZ.

Можно было бы ожидать, что наибольший положительный заряд находится на атоме C, связанного непосредственно с электронодефицитным

азоло[1,5-а]пиримидиновым гетероциклом. Однако расчёты зарядов на атомах соединения **5a** по Малликену [92] и с использованием метода основанного на воспроизведении молекулярного электростатического потенциала и МК [93] показывают, что наибольшим положительным зарядом обладает атом C(2) (Рис. 3).

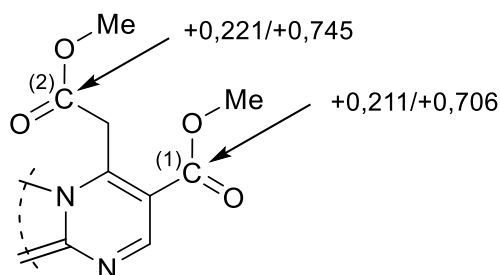


Рис. 3. Значения зарядов на атомах соединения **5a** по данным квантово-химических расчетов (по Mulliken / по МК)

Исходя из вышеизложенного и опираясь на литературные данные [69] можно предположить, что преимущественно нуклеофильная атака NH_2 -группы будет протекать за счет карбонильного атома углерода $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ группы (схема 6).

Соединения 2-R1-7-R2-8-гидрокси-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-оны **16a-h**, **17a** представляют собой кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, ограниченно растворимые в хлороформе, спиртах. Характеристики и спектральные данные соединений **16a-h**, **17a** представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5. Характеристика соединений **16a-h**, **17a**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
16a	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	369.39	$\frac{68.99}{68.28}$	$\frac{4.06}{4.09}$	$\frac{18.80}{18.96}$	40	>300
16b	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$	337.34	$\frac{60.39}{60.53}$	$\frac{4.44}{4.48}$	$\frac{20.68}{20.76}$	36	>300

16c	$C_{16}H_{13}N_5O_3$	323.31	$\frac{58.60}{59.44}$	$\frac{4.08}{4.05}$	$\frac{21.18}{21.66}$	37	>300
16d	$C_{19}H_{13}N_5O_3$	359.35	$\frac{64.20}{63.51}$	$\frac{3.61}{3.65}$	$\frac{19.55}{19.49}$	31	>300
16e	$C_{19}H_{13}N_5O_2S$	375.41	$\frac{60.35}{60.79}$	$\frac{3.47}{3.49}$	$\frac{18.68}{18.66}$	30	>300
16f	$C_{15}H_{13}N_5O_3S$	343.37	$\frac{52.99}{52.47}$	$\frac{3.85}{3.82}$	$\frac{20.49}{20.40}$	38	>300
16g	$C_{14}H_{11}N_5O_3S$	329.34	$\frac{51.78}{51.06}$	$\frac{3.34}{3.37}$	$\frac{17.18}{17.17}$	34	>300
16h	$C_{16}H_{13}N_5O_2S$	339.38	$\frac{57.60}{56.63}$	$\frac{3.81}{3.86}$	$\frac{20.72}{20.64}$	37	>300
17a	$C_{20}H_{14}N_4O_3$	358.36	$\frac{67.56}{67.03}$	$\frac{3.98}{3.94}$	$\frac{15.69}{15.63}$	36	278-280

Таблица 6. Спектральные данные соединений **16a-h, 17a**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
16a	ЯМР 1H : 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 5.11 (2H, с., CH ₂); 5.63 (1H, с., СН пиридин); 7.17-7.20 (1H, м., фенил.); 7.24-7.29 (4H, м., фенил.); 7.46-7.54 (3H, м., фенил.); 8.18 (2H, д., J=6.8 фенил.); 8.59 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 370.1304 [M+H] ⁺ . C ₂₁ H ₁₆ N ₅ O ₂ . Вычислено, m/z : 370.1299.
16b	ЯМР 1H : 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 3.27 (1H, с., CH ₃ .); 3.46 (2H, т., J=6.8, CH ₂); 4.10 (2H, т., J=6.7, CH ₂); 5.58 (1H, с., СН пиридин); 7.46-7.54 (3H, м., фенил.); 8.18 (2H, д., J=6.7 фенил.); 8.58 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 338.1244 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₆ N ₅ O ₃ . Вычислено, m/z : 338.1248.
16c	ЯМР 1H : 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 3.48 (2H, кв., J=6.4, CH ₂); 4.02 (2H, т., J=7.1, CH ₂); 4.71 (1H, т., J=5.6, CH ₂ OH); 5.58 (1H, с., СН пиридин); 7.46-7.54 (3H, м., фенил.); 8.17 (2H, д., J=7.1 фенил.); 8.59 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 324.1091 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₄ N ₅ O ₃ . Вычислено, m/z : 324.1092.

16d	ЯМР ¹ H: 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 5.09 (2H, с., CH ₂); 5.62 (1H, с., CH пиридин); 6.14-6.16 (1H, м., фурил); 6.33-6.35 (1H, м., фурил); 7.47-7.54 (4H, м., фенил.+фурил); 8.17 (2H, д., J=7.2 фенил); 8.59 (1H, с, CH-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 360.1095 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₄ N ₅ O ₃ . Вычислено, <i>m/z</i> : 360.1092.
16e	ЯМР ¹ H: 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 5.10 (2H, с., CH ₂); 5.55 (1H, с., CH пиридин); 7.24-7.29 (4H, м., фенил+тиофен); 7.43-7.48 (2H, м., фенил); 7.69 (1H, д.д., J=5.0, J=1.2 CH-тиофен); 7.76 (1H, д.д., J=3.6, J=1.2, CH-тиофен); 8.59 (1H, с, CH-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 376.0867 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₄ N ₅ O ₂ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 376.0863.
16f	ЯМР ¹ H: 3.27 (1H, с., CH ₃ O); 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 3.46 (2H, т., J=6.8, CH ₂); 4.10 (2H, т., J=6.7, CH ₂); 5.55 (1H, с., CH пиридин); 7.28 (1H, т., J=4.3, CH-тиофен); 7.69 (1H, д.д., J=5.0, J=1.2 CH-тиофен); 7.76 (1H, д.д., J=3.6, J=1.2, CH-тиофен); 8.59 (1H, с, CH-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 344.0819 [M+H] ⁺ . C ₁₅ H ₁₄ N ₅ O ₃ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 344.0813.
16g	ЯМР ¹ H: 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 3.45 (2H, кв., J=6.3, CH ₂); 4.05 (2H, т., J=7.2, CH ₂); 4.71 (1H, т., J=5.8, CH ₂ OH); 5.54 (1H, с., CH пиридин); 7.28 (1H, т., J=4.3, CH-тиофен); 7.69 (1H, д.д., J=5.1, J=1.2 CH-тиофен); 7.76 (1H, д.д., J=3.7, J=1.2, CH-тиофен); 8.56 (1H, с, CH-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 330.0662 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₁₂ N ₅ O ₃ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 330.0656.
16h	ЯМР ¹ H: 2.65 (3H, с., CH ₃ S); 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 5.10 (2H, с., CH ₂); 5.55 (1H, с., CH пиридин); 7.30-7.41 (5H, м., аром.); 8.82 (1H, с, CH-пиридин); 9.31 (1H, с, CH-пиримид.). Найдено, <i>m/z</i> : 340.0869 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₄ N ₅ O ₂ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 340.0863.
17a	ЯМР ¹ H: 3.33 (1H, уш., с. OH+H ₂ O); 5.12 (2H, с., CH ₂); 5.58 (1H, с, CH-пиридин); 6.45-6.47 (1H, м., фурил); 6.55 (1H, д., J=3.1 фурил); 7.30 (1H, т., J=7.42, фенил); 7.47 (2H, т., J=8.9, фенил); 7.66 (1H, д., J=1.3, фурил); 8.14 (2H, д., J=3.6, фенил); 8.83 (1H, с, CH-пиразол); 9.28 (1H,

с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 359.1134 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{15}N_4O_3$.
Вычислено, m/z : 359.1139.

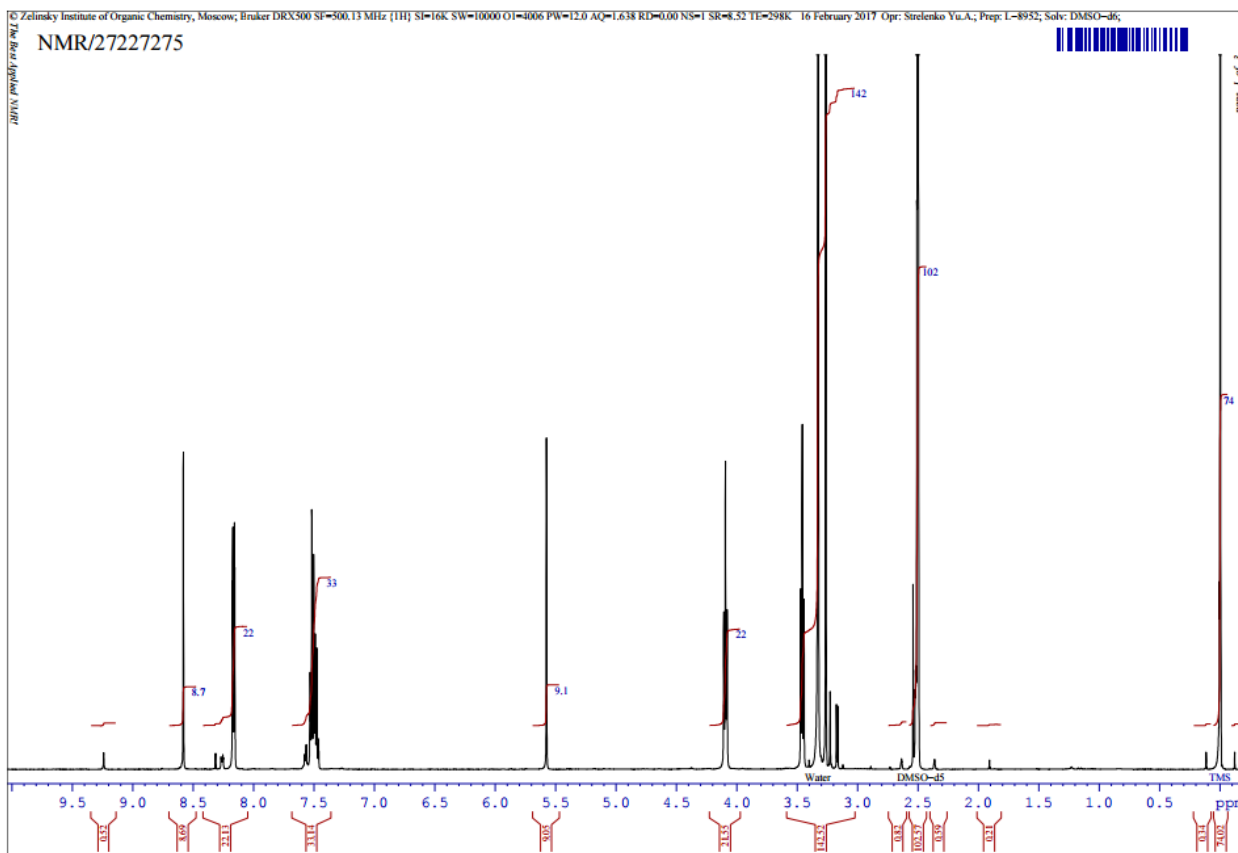


Рис. 4. Типичный спектр ЯМР 1H 2-R1-7-R2-8-гидрокси-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-онов (соединение **16b**).

Таким образом установлено, что взаимодействие метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с алифатическими аминами приводит к аннелированию пиримидинового цикла с получением 2-R1-7-R2-8-гидрокси-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-онов.

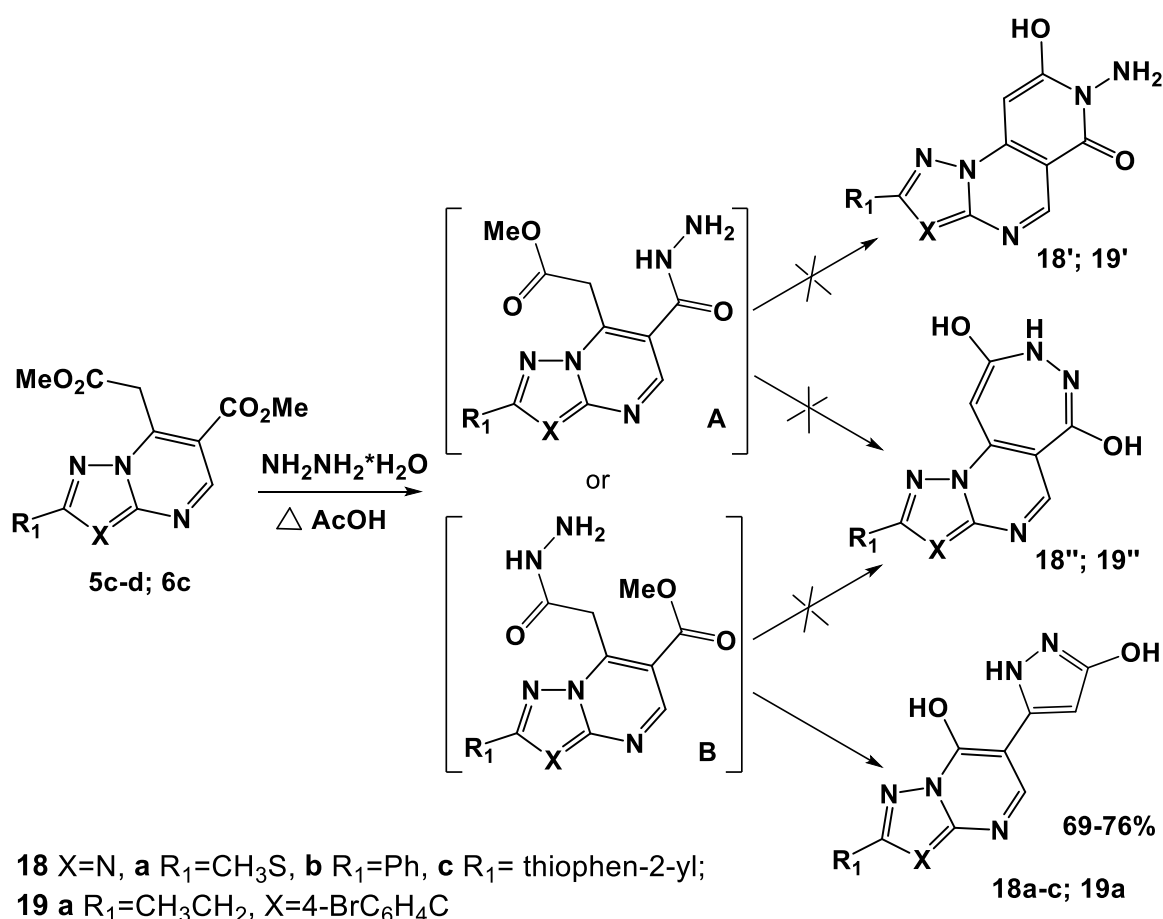
2.1.3 ANRORC-перегруппировка метиловых эфиров 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот

Отмечено, что использование гидразина, как 1,2-динуклеофила, в реакциях с соединениями, содержащими две сближенные карбоксильные группы, также, как и при взаимодействии с аминами [94-97], зачастую приводит к внутримолекулярной гетероциклизации с аннелированием пиридинового цикла. В некоторых случаях авторами отмечалось образование

бис-продуктов [94,98]. Аннелирование diazepинового цикла обнаружено только в реакциях с 1,5-дикарбонильными соединениями, содержащих пиррольный фрагмент [99] и с изохромендионом при использовании ортогональной защиты N-замещенного гидразина [100]. Другие сообщения об образовании diazepинового цикла были опровергнуты спустя некоторого времени.

В рамках настоящего исследования нами изучена реакция метиловых эфиров 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновых кислот **5c-d**, **6c** с гидразин гидратом (схема 7). Гетероциклизацию проводили при кипячении реагентов в уксусной кислоте в течение 2 часов. Эти условия были выбраны на основе литературных данных.

Схема 7:



Основное затруднение при определении конечной структуры продуктов связано с возможностью гидразина вступать в реакции как моно-, так и динуклеофил, что и определяет различные возможные пути протекания

реакции и, как следствие, образование различных структурных изомеров (схема 7). Помимо этого, неравноценной также является электрофильность атомов С в карбоксильных группах и атома С-7 азолопиримидинового остова. Возможные структуры продуктов МКР представлены на схеме 7.

Очевидно, что реакция может начинаться со взаимодействия молекулы гидразина с одной из сложноэфирных групп соединений **5,6**, что может приводить к образованию гидразидов **A** или **B**. Далее в зависимости от региоселективности атаки NH или NH₂ группы на вицинальный карбоксильный атом С возможно образование региоизомеров пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов **18',19'** или азоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепинов **18'',19''**, соответственно. Также нельзя исключать реализацию ANRORC-механизма, за счет атаки NH₂ группы гидразида **B** по электронодефицитному положению С-7 азолопиримидинов **5,6** с образованием линейно-сочлененных изомеров **18,19**.

В спектрах ЯМР ¹H выделенных соединений **18** и **19**, по сравнению со спектрами исходных азолопиримидинов **5c-d**, **6c**, отсутствуют синглеты протонов СН₂- и двух СН₃О-групп и появляется синглет протонов новообразованного цикла в области δ = 5.85-6.55 м.д., а также уширенные сигналы протонов при δ = 9.7-10.0, δ = 11.51-12.25 и δ = 13.15-14.10 м.д. и воды, которые можно отнести двум группам ОН и одной NH. Отсутствие сигналов NH₂ группы позволяет исключить образование только структур **18', 19'**.

Однако, в ЯМР спектре NOESY наличие кросс-пика между протоном (СН-5) азоло[1,5-а]пиримидинового фрагмента и протоном новообразованного цикла является однозначным подтверждением образования именно линейно-связанной структуры соединений **18a-c**, **19a** (рис. 5). Для двух других предполагаемых конденсированных структур **18', 19'** и **18'', 19''** данное взаимодействие было бы невозможно.

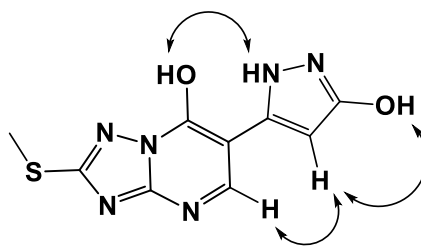


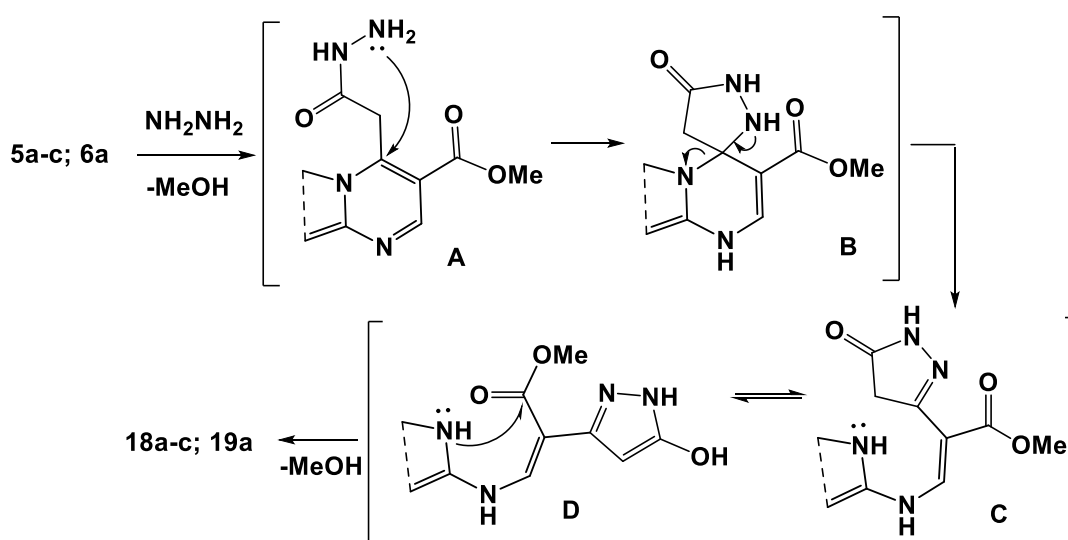
Рис.5. Основные взаимодействия в спектре NOESY соединения **18a**.

Необходимо отметить, что для большинства соединений **18**, **19** сигналы протонов в спектрах ЯМР ¹H, относящиеся к OH и NH группам, находились в области воды. Это может быть объяснено их повышенной кислотностью и как следствие быстрым обменом с водой из-за чего некоторые кросс-пики, связанные с ними, в спектрах NOESY не наблюдались.

Таким образом на основании спектральных данных ЯМР ¹H, ¹³C, NOESY и ВЭЖХ-МС выделенным соединениям **18a-c**, **19a** была приписана структура 2-R1-6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов.

Соединения **18a-c**, **19a** представляют собой кристаллические вещества, бежевого и желтого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, ограниченно растворимые в спиртах и хлороформе. Характеристики и спектральные данные соединений **18a-c**, **19a** представлены в таблицах 7, 8.

Схема 8:



Принимая во внимание ранее полученные результаты, можно предположить, что реакция протекает по механизму каскадной ANRORC-

перегруппировки с участием атомов боковой цепи пиримидина (схема 8) [76, 101-102]. Так изначально образующийся гидразид **A** замыкается в спиро-пиразолин, который рециклизуется через промежуточные енамины **C** и **D** в продукты перегруппировки **18a-c**, **19a**.

Таблица 7. Характеристика соединений **18a-c**, **19a**.

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
18a	C ₉ H ₈ N ₆ O ₂ S	264.27	$\frac{41.46}{40.91}$	$\frac{3.07}{3.05}$	$\frac{31.65}{31.80}$	69	>300
18b	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₂	294.27	$\frac{57.79}{57.14}$	$\frac{3.47}{3.43}$	$\frac{28.68}{28.56}$	76	>300
18c	C ₁₂ H ₈ N ₆ O ₂ S	300.30	$\frac{48.60}{48.00}$	$\frac{2.66}{2.69}$	$\frac{27.18}{27.99}$	73	>300
19a	C ₁₇ H ₁₄ N ₅ O ₂ Br	400.24	$\frac{51.59}{51.02}$	$\frac{3.49}{3.53}$	$\frac{17.58}{17.50}$	76	>300

Таблица 8. Спектральные данные соединений **18a-c**, **19a**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
18a	ЯМР ¹ H: 3.33 (3H, уш., с. OH+OH+NH+H ₂ O); 2.55 (3H, с., CH ₃ S); 5.85 (1H, с, СН-пиразол); 8.26 (1H, с, СН- пиразол). ЯМР ¹³ C: 13.7; 85.6; 99.7; 140.7; 149.1; 155.4; 158.1; 161.6; 162.8. Найдено, <i>m/z</i> : 265.0507 [M+H] ⁺ . C ₉ H ₉ N ₆ O ₂ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 265.0503.
18b	ЯМР ¹ H: 3.33 (3H, уш., с. OH+OH+NH+H ₂ O); 6.41 (1H, с, СН-пиразол); 7.55-7.59 (3H, м, фенил); 8.16-8.19 (2H, м, фенил); 8.78 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 295.0944 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₁₁ N ₆ O ₂ Вычислено, <i>m/z</i> : 295.0938.
18c	ЯМР ¹ H: 3.33 (3H, уш., с. OH+OH+NH+H ₂ O); 6.09 (1H, с, СН-пиразол); 7.52-7.64 (3H, м, фенил); 8.21-8.28 (2H, м, фенил); 8.40 (1H,

	с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 301.0507 $[M+H]^+$. $C_{12}H_9N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 301.0503.
19a	ЯМР 1H : 1.25 (3H, т., $J=7.4$, CH_3); 2.90 (2H, кв., $J=7.5$ CH_3CH_2); (3.33 (3H, уш., с. $OH+OH+NH+H_2O$); 5.69 (1H, с, СН- пиразол); 7.59 (2H, д.т., $J=8.3$, $J=2.4$, аром.); 7.67 (2H, д.т., $J=8.3$, $J=2.3$, аром.); 8.48 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 401.0477 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{15}N_5O_2^{79}Br$. Вычислено, m/z : 401.0483.

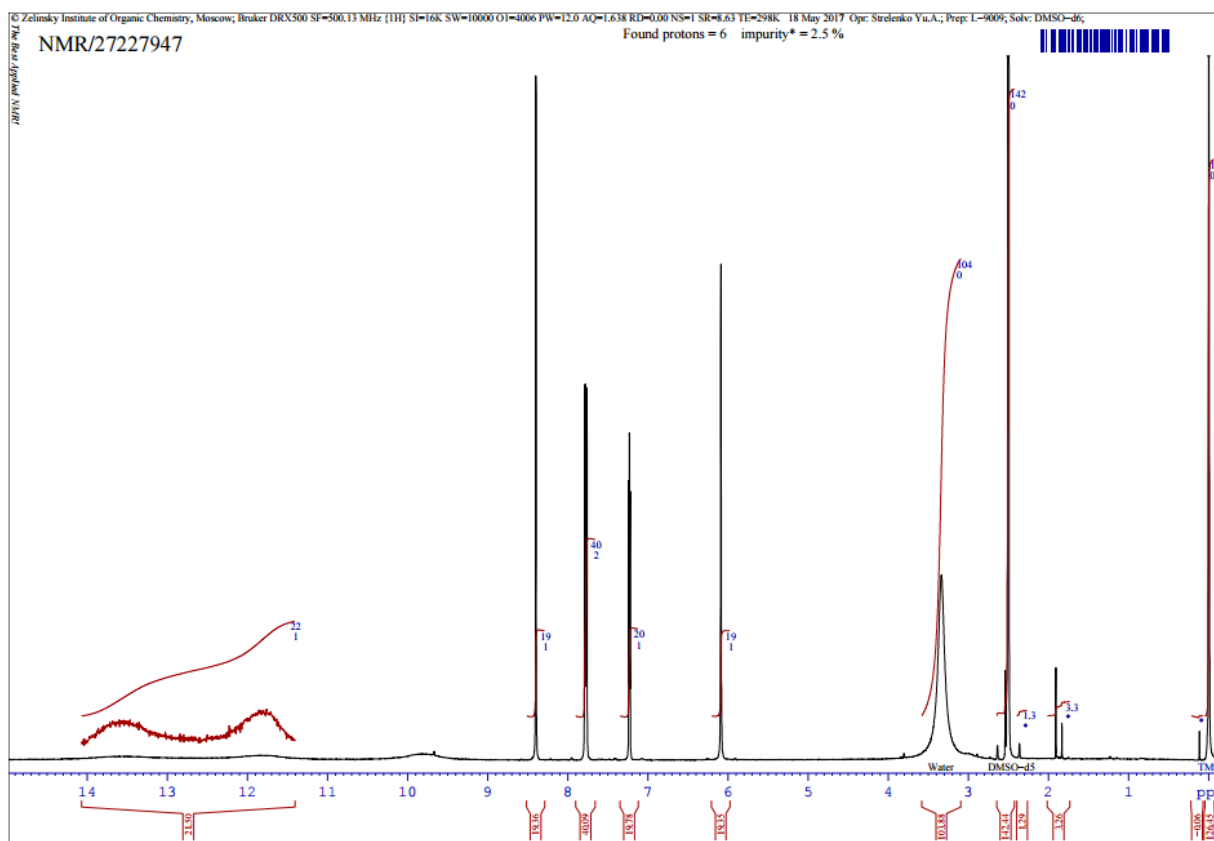


Рис. 6. Типичный спектр ЯМР 1H 2-R1-6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-а]пиримидин-7-олов (соединение **18c**).

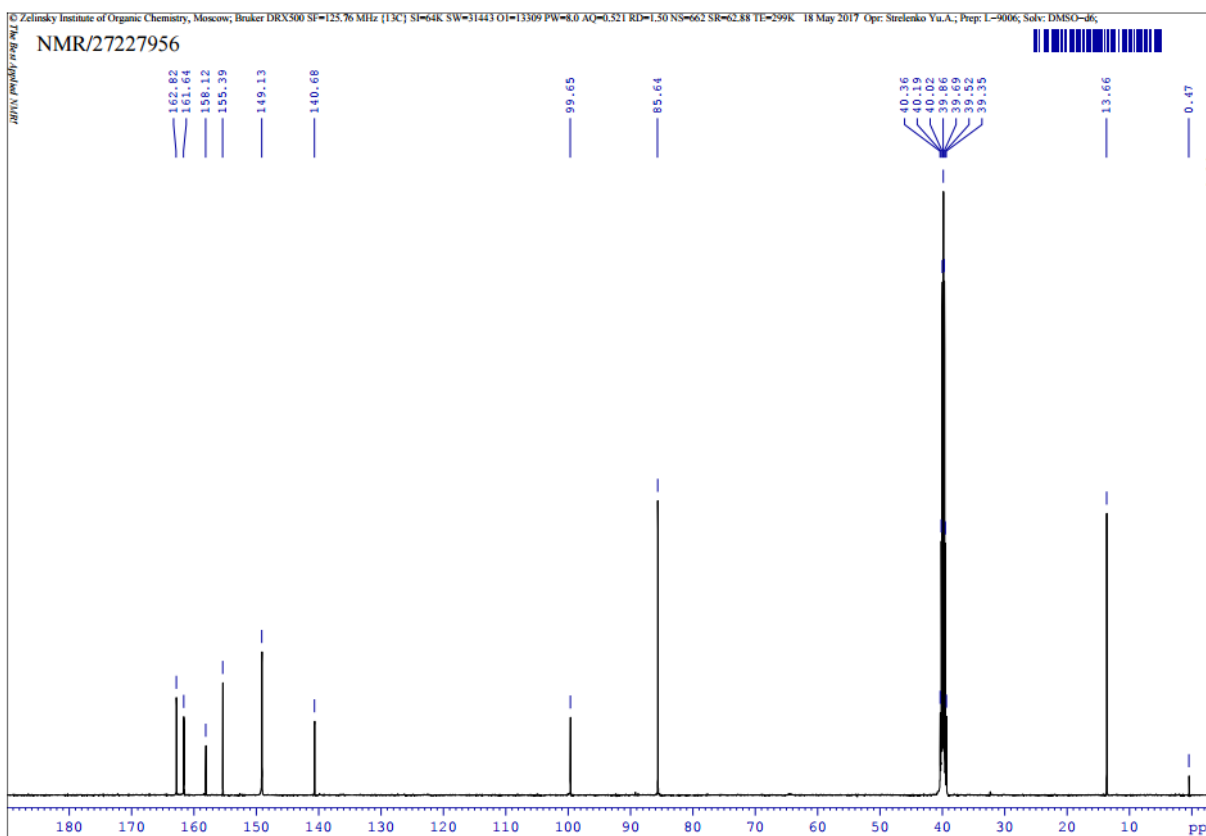


Рис. 7. Спектр ЯМР ^{13}C 2-R1-8*H*-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиридо[5,4-*d*][1,2]диазипин-6,9-диолов (соединение **18a**).

Таким образом установлено, что использование гидразин гидрата в реакции с метиловыми эфирами 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот приводит к линейно связанным 2-R1-6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олам через перегруппировку ANRORC.

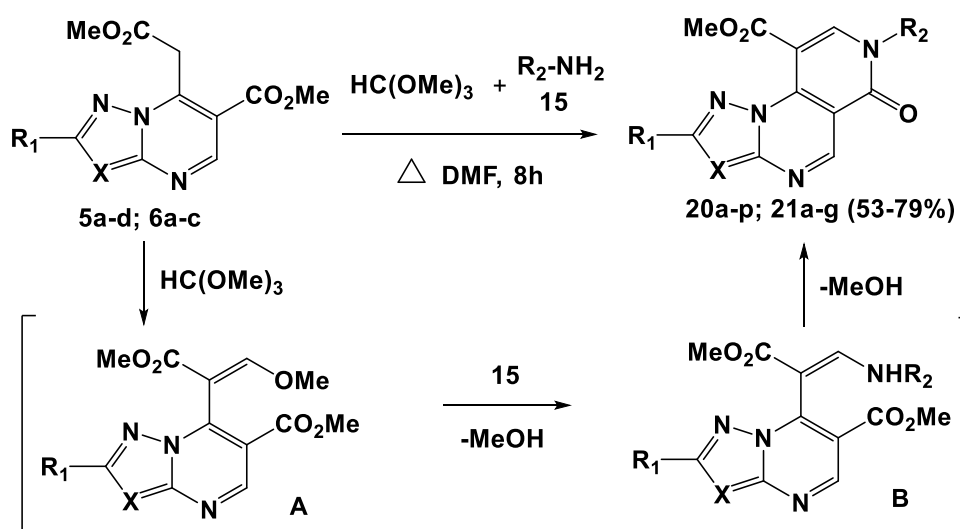
2.1.4 Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и аминами

Азолопиримидины **5** и **6** благодаря наличию сложноэфирной и активной метиленовой группы могут также рассматриваться как новые гетероциклическими субстраты для МКР [103], что делает возможной гетероциклизацию с их участием при взаимодействии с нуклеофильными и одноуглеродными *C*-электрофильными реагентами [63, 104-106]. В этом

случае вторая сложноэфирная группа сохраняется, что обуславливает различные направления структурной и функциональной диверсификации.

Нами была исследована МКР 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **5a-d** и **6a-c** с триметилортоформиатом или ДМА ДМФА как синтетических эквивалентов C_1^+ -синтонов и первичными аминами различного строения **15**. В реакции с триметилортоформиатом оптимальным оказалось применение следующих условий: использование полуторного мольного избытка ортоэфира и амина **15**, при кипячении реагентов в ДМФА в течение 4 часов. В результате были получены метиловые эфиры 2- R_1 -7- R_2 -6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоновых кислот **20a-p**, **21a-g** с хорошими выходами 53-79% (схема 8).

Схема 8:



20 X=N, **a** $R_1=H$, $R_2=PhCH_2$; **b** $R_1=H$, $R_2=pyridin-2-ylmethyl$; **c** $R_1=H$, $R_2=4-MeOC_6H_4$; **d** $R_1=H$, $R_2=4-ClC_6H_4$; **e** $R_1=Ph$, $R_2=MeOCH_2CH_2$; **f** $R_1=Ph$, $R_2=pyridin-2-ylmethyl$; **g** $R_1=Ph$, $R_2=2-ClC_6H_4CH_2$; **h** $R_1=Ph$, $R_2=furan-2-ylmethyl$; **i** $R_1=Ph$, $R_2=4-MeC_6H_4$; **j** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=PhCH_2$; **k** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=pyridin-2-ylmethyl$; **l** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=Me_2CHCH_2CH_2$; **m** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=2-MeOC_6H_4CH_2$; **n** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=4-ClC_6H_4$; **o** $R_1=thiophen-2-yl$, $R_2=4-MeOC_6H_4$; **p** $R_1=MeS$, $R_2=4-MeC_6H_4$;

21 **a** $R_1=H$, X=PhC, $R_2=PhCH_2$; **b** $R_1=H$, X=PhC, $R_2=furan-2-ylmethyl$; **c** $R_1=H$, X=PhC, $R_2=2-MeOC_6H_4CH_2$; **d** $R_1=MeOCH_2CH_2$, X=4- ClC_6H_4C , $R_2=HOCH_2CH_2$; **e** $R_1=MeOCH_2CH_2$, X=4- ClC_6H_4C , $R_2=4-ClC_6H_4$; **f** $R_1=Et$, X=4- BrC_6H_4C , $R_2=pyridin-2-ylmethyl$; **g** $R_1=Et$, X=4- BrC_6H_4C , $R_2=2-ClC_6H_4CH_2$;

Следует отметить, что применение ДМА ДМФА оказалось менее эффективным и привело к образованию смолообразных продуктов, сильно снижавших выход целевого соединения **20a** (16%). Использование других

растворителей – MeOH, EtOH, EtOAc – также не оказало положительного влияния на выход продукта реакции.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **20a-p**, **21a-g**, наблюдаются сигналы протонов группы CH_3O при 3.88–3.93 м. д. и синглет протона (CH-8) пиридинового цикла при 8.86–8.98 м. д., но отсутствуют сигналы протонов CH_2 и второй группы CH_3O в сравнении со спектрами исходных азолопиримидинов **5a-d** и **6a-c**. В ИК спектрах соединений **20a-p**, **21a-g** характерной является полоса поглощения сложноэфирной группы (1704-1733 cm^{-1}) и соответствующая 6-членному лактамному фрагменту полоса поглощения при (1651-1679 cm^{-1}).

Полагаем, что МКР получения соединений **20a-p**, **21a-g** состоит из первоначальной реакции азолопиримидинов **5a-d** и **6a-c** с ортоэфиром с образование метоксиметиленпроизводных **20a-p**, **21a-g**, которые при взаимодействии с первичными аминами **15** преобразуются в енаминокарбонильные интермедиаты **A** и **B**, внутримолекулярная циклизация последних и приводит к 2-R1-7-R2-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатам **20a-p**, **21a-g** (схема 8).

Соединения **20a-p**, **21a-g** представляют собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, но плохо растворимые в спиртах и воде. Характеристики и спектральные данные соединений **20a-p**, **21a-g** представлены в таблицах 9, 10.

Таблица 9. Характеристика соединений **20a-p**, **21a-g**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
20a	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$	335.32	$\frac{60.31}{60.89}$	$\frac{3.90}{3.91}$	$\frac{20.73}{20.89}$	74	202-204
20b	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$	336.31	$\frac{56.44}{57.14}$	$\frac{3.57}{3.60}$	$\frac{24.96}{24.99}$	73	204-206

20c	$C_{17}H_{13}N_5O_4$	351.32	$\frac{58.48}{58.12}$	$\frac{3.47}{3.73}$	$\frac{19.05}{19.93}$	54	214-216
20d	$C_{16}H_{10}ClN_5O_3$	355.74	$\frac{53.55}{54.02}$	$\frac{2.81}{2.83}$	$\frac{19.53}{19.69}$	88	154-156
20e	$C_{19}H_{17}N_5O_4$	279.38	$\frac{59.54}{60.15}$	$\frac{4.47}{4.52}$	$\frac{18.4}{18.46}$	77	206-208
20f	$C_{17}H_{14}N_6O_4$	366.34	$\frac{55.54}{55.74}$	$\frac{3.83}{3.85}$	$\frac{22.88}{22.94}$	76	260разл.
20g	$C_{23}H_{16}ClN_5O_3$	445.87	$\frac{61.76}{61.96}$	$\frac{3.64}{3.62}$	$\frac{15.83}{15.71}$	79	268-270
20h	$C_{22}H_{16}N_5O_4$	414.40	$\frac{63.47}{63.77}$	$\frac{3.87}{3.89}$	$\frac{16.84}{16.90}$	80	237-239
20i	$C_{23}H_{17}N_5O_3$	411.42	$\frac{67.71}{67.15}$	$\frac{4.18}{4.16}$	$\frac{17.15}{17.02}$	68	258-260
20j	$C_{21}H_{15}N_5O_3S$	417.45	$\frac{62.6}{62.40}$	$\frac{3.64}{3.62}$	$\frac{16.84}{16.78}$	76	286-288
20k	$C_{20}H_{14}N_6O_3S$	418.44	$\frac{57.81}{57.41}$	$\frac{3.57}{3.37}$	$\frac{20.11}{20.08}$	72	244-246
20l	$C_{19}H_{19}N_5O_3S$	397.46	$\frac{56.59}{57.42}$	$\frac{4.49}{4.82}$	$\frac{17.65}{17.62}$	69	200-202
20m	$C_{22}H_{17}N_5O_4S$	447.48	$\frac{59.25}{59.05}$	$\frac{3.87}{3.83}$	$\frac{15.48}{15.65}$	88	232-234
20n	$C_{20}H_{12}ClN_5O_3S$	437.87	$\frac{54.63}{54.86}$	$\frac{2.74}{2.76}$	$\frac{15.95}{15.99}$	89	297-299
20o	$C_{21}H_{15}N_5O_4S$	433.45	$\frac{57.99}{58.19}$	$\frac{3.52}{3.49}$	$\frac{17.15}{16.06}$	76	268-270
20p	$C_{18}H_{15}N_5O_3S$	381.42	$\frac{56.43}{56.68}$	$\frac{3.91}{3.96}$	$\frac{18.33}{18.36}$	53	240-242
21a	$C_{24}H_{18}N_4O_3$	410.44	$\frac{70.99}{70.23}$	$\frac{4.47}{4.42}$	$\frac{13.72}{13.65}$	84	237-239
21b	$C_{22}H_{16}N_4O_4$	400.40	$\frac{65.15}{66.00}$	$\frac{4.02}{4.03}$	$\frac{13.85}{13.99}$	88	260-262
21c	$C_{25}H_{20}N_4O_4$	440.46	$\frac{68.85}{68.17}$	$\frac{4.61}{4.58}$	$\frac{12.36}{12.72}$	86	213-215
21d	$C_{21}H_{19}ClN_4O_5$	442.86	$\frac{56.60}{56.96}$	$\frac{4.36}{4.32}$	$\frac{12.78}{12.65}$	89	247-249

21e	$C_{25}H_{18}Cl_2N_4O_4$	509.35	$\frac{58.63}{58.95}$	$\frac{3.59}{3.56}$	$\frac{11.05}{11.00}$	80	255-257
21f	$C_{25}H_{20}BrN_5O_3$	518.37	$\frac{58.55}{57.93}$	$\frac{3.96}{3.89}$	$\frac{13.62}{13.51}$	77	166разл.
21g	$C_{24}H_{19}BrN_4O_4$	507.35	$\frac{56.48}{56.82}$	$\frac{3.78}{3.77}$	$\frac{11.05}{11.04}$	72	173разл.

Таблица 10. Спектральные данные соединений **20а-р, 21а-г**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
20а	ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1711 ($O=C-O$ Me); 1663 (C=O, лактам); 1265; 1213; 1183 ($O=C-OCH_3$). ЯМР 1H : 3.90 (3H, с., CH_3O); 5.30 (2H, с., CH_2); 7.30-7.42 (5H, м.; аром.); 8.76 (1H, с, СН-пиридин); 8.86 (1H, с., СН-триазол); 9.39 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ^{13}C : 52.4; 53.3; 103.3; 109.2; 128.3; 129.0; 136.4; 140.9; 146.4; 155.3; 155.8; 156.1; 159.4; 164.5. Найдено, m/z : 336.1090 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{14}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 336.1092.
20б	ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716 ($O=C-O$ Me); 1665 (C=O, лактам); 1262; 1207; 1184 ($O=C-OCH_3$). ЯМР 1H : 3.92 (3H, с., CH_3O); 5.42 (2H, с., CH_2); 7.32 (1H, т.; J=7; СН-пиридин); 7.47(1H, д.; J=7.9, СН-пиридин); 7.82 (1H, т. д., J=7.7, J=1.8, СН-пиридин); 8.48(1H, д. 8.78, J=4.9, СН-пиридин); 8.83 (1H, с, 9-CH); 8.84 (1H, с., СН-триазол); 9.35 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ^{13}C : 52.8; 53.5; 102.2; 108.5; 122.2; 122.8; 137.0; 140.6; 147.3; 149.2; 154.6; 154.8; 155.4; 155.7; 158.8; 164.2. Найдено, m/z : 337.1048 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{13}N_6O_3$. Вычислено, m/z : 337.1044.
20с	ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1704 ($O=C-O$ Me); 1679 (C=O, лактам); 1256; 1203; 1191 ($O=C-OCH_3$); 1242; 1034 (Ar-O-Me). ЯМР 1H : 3.84 (3H, с, CH_3O); 3.89 (3H, с, CH_3O); 7.12 (2H, д, J = 8.9, H аром.); 7.47 (2H, д, J = 8.9, H аром.); 8.61 (1H, с, СН-пиридин); 8.81 (1H, с, СН-триазол); 9.41 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ^{13}C : 52.9; 55.6; 102.9; 109.1; 114.4; 128.2; 131.8; 140.7; 146.5; 155.0; 155.5; 156.0; 159.2; 159.6; 169.9. Найдено, m/z : 352.1040 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{14}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 352.1041.

20d	ЯМР ¹ H: 3.92 (3H, с., CH ₃ O); 7.57 (2H, д.т., J=8.6, J=2.3, аром.); 7.86 (2H, д.т., J=8.6, J=2.3, аром.); 8.74 (1H, с, СН-пиридин); 8.88 (1H, с., СН-триазол); 9.35 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 356.0544 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₁ ClN ₅ O ₃ . Вычислено, <i>m/z</i> : 356.0545.
20e	ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 1733 (O=C-OMe); 1667 (C=O, лактам); 1245; 1210; 1172 (O=C-OCH ₃); 1080 (CH ₂ -O-Me). ЯМР ¹ H: 3.27 (3H, с., CH ₃ OCH ₂); 3.68 (2H, т., J=5.1, CH ₂); 4.00 (3H, с., CH ₃ O); 4.29 (2H, т., J=5.1, CH ₂); 7.57-7.62 (3H, м., фенил); 8.21-8.23 (2H, м., фенил.); 8.74 (1H, с, СН-пиридин); 9.28 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 48.7; 53.0; 58.1; 68.8; 102.0; 108.3; 126.7; 129.0; 129.6; 130.9; 140.0; 146.5; 154.8; 156.1; 158.9; 164.1; 164.4. Найдено, <i>m/z</i> : 380.1346 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₁₈ N ₅ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> : 380.1354.
20f	ЯМР ¹ H: 3.72 (2H, кв., J=5.4; CH ₂); 4.00 (3H, с., CH ₃ O); 4.17 (2H, т., J=5.3; CH ₂); 5.01 (1H, т., J=5.5; OH); 7.57-7.62 (3H, м., фенил); 8.21-8.23 (2H, м., фенил); 8.56 (1H, с, СН-пиридин); 9.39(1H, с, СН-пиримид.). Найдено, <i>m/z</i> : 367.1155 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₅ N ₆ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> : 367.1150.
20g	ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 1720 (O=C-OMe); 1670 (C=O, лактам); 1277; 1211; 1130 (O=C-OCH ₃). ЯМР ¹ H: 4.00 (3H, с., CH ₃ O); 5.39 (2H, с., CH ₂); 7.17(1H, д., J=7.5, аром.); 7.32 (1H, т., J=7.7 аром.); 7.37 (1H, т., J=7.8 аром.); 7.54 (1H, д., J=6.8, аром.); 7.58-7.62 (3H, м., аром.); 8.22-8.25 (2H, д., J=6.8 аром.); 8.79 (1H, с, СН-пиридин); 9.38 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ¹³ C: 50.8; 53.5; 103.5; 109.2; 127.2; 127.9; 129.1; 129.5; 129.9; 130.1; 131.4; 132.4; 133.4; 140.7; 146.8; 155.3; 156.6; 159.3; 164.7; 164.8. Найдено, <i>m/z</i> : 446.1021 [M+H] ⁺ . C ₂₃ H ₁₇ ClN ₅ O ₃ . Вычислено, <i>m/z</i> : 446.1015.
20h	ЯМР ¹ H: 4.00 (3H, с., CH ₃ O); 5.33 (2H, с., CH ₂); 6.46 (1H, т., J=2.9 фурил); 6.56 (1H, д., J=3.3 фурил); 7.55-7.61 (3H, м., фенил.); 7.66-7.67 (1H м., фурил); 8.19-8.22 (2H, м., фенил); 8.77 (1H, с, СН-пиридин);

	9.38 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 415.1276 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{17}N_5O_4$. Вычислено, m/z : 415.1276.
20i	ЯМР 1H : 3.88 (3H, с., CH_3O); 7.15 (2H, д.т., $J=4.2, J=1.3$, аром.); 7.76 (2H, д.т., $J=4.6, J=2.3$, аром.); 7.55-7.61 (3H, м., фенил.); 7.66-7.67 (1H м., фурил); 8.19-8.22 (2H, м., фенил.); 8.98 (1H, с, СН-пиридин); 9.21 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 412.1401 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{18}N_5O_3$. Вычислено, m/z : 412.1405.
20j	ЯМР 1H : 3.99 (3H, с., CH_3O); 5.33 (2H, с., CH_2); 7.26-7.43 (6H, м., фенил+СН-тионил); 7.83 (1H, д., $J=4.9$, СН-тионил); 7.89 (1H, д., $J=3.6$, СН-тионил); 8.85 (1H, с, СН-пиридин); 9.26 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 418.0975 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{16}N_5O_3S$. Вычислено, m/z : 418.0969.
20k	ИК спектр, ν, cm^{-1} : 1718 ($O=C-OMe$); 1651 ($C=O$, лактам); 1292; 1211; 1153 ($O=C-OCH_3$). ЯМР 1H : 4.00 (3H, с., CH_3O); 5.42 (2H, с., CH_2); 7.28 (1H, т.; $J=2.7$; СН-пиридин); 7.33 (1H, т., $J=4.3$, СН-тионил); 7.47 (1H, д.; $J=7.9$, СН-пиридин); 7.80-7.85 (1H, м., СН-пиридин+СН-тионил); 7.90 (1H, д., $J=3.7$, СН-тионил); 8.49 (1H, д., $J=4.7$, СН-пиримидин); 8.98 (1H, с, 9-СН); 9.26 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ^{13}C : 53.5; 53.9; 102.7; 108.9; 122.6; 123.3; 129.0; 129.2; 130.5; 132.8; 137.4; 140.5; 147.6; 149.6; 155.0; 155.4; 156.5; 159.2; 161.0; 164.9. Найдено, m/z : 419.0922 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{15}N_6O_3S$. Вычислено, m/z : 419.0922
20l	ИК спектр, ν, cm^{-1} : 1711 ($O=C-OMe$); 1666 ($C=O$, лактам; 1265; 1214; 1183 ($O=C-OCH_3$). ЯМР 1H : 0.95 (6H, д., $J=5.2$, CH_3+CH_3); 1.59-1.66 (3H, м., СН+СН ₂); 3.99 (3H, с., CH_3O); 4.09 (2H, т., $J=7.2$, CH_2); 7.27 (1H, т., $J=4.2$, СН-тионил); 7.84 (1H, д., $J=4.8$, СН-тионил); 7.89 (1H, д., $J=3.6$, СН-тионил); 8.73 (1H, с, СН-пиридин); 9.36 (1H, с, СН-пиримидин). ЯМР ^{13}C : 22.6; 25.7; 37.8; 48.1; 53.4; 104.8; 108.9; 128.9; 129.2; 130.4; 132.8; 140.1; 146.4; 155.5; 156.4; 159.2; 160.9; 164.9. Найдено, m/z : 398.1277 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{20}N_5O_3S$. Вычислено, m/z : 398.1282.

20m	ЯМР ¹ H: 3.82 (3H, с., CH ₃ O); 3.99 (3H, с., CH ₃ O); 5.23 (2H, с., CH ₂); 6.93 (1H, т., J=8.0 аром.); 7.04 (1H, д., J=8.2, аром.); 7.19 (1H, д., J=7.5, аром.); 7.28 (1H, т., J=4.3, СН-тионил); 7.32 (1H, т., J=1.7 аром.); 7.87 (1H, д.д., J=5.0, J=1.2 СН-тионил); 7.89 (1H, д.д., J=3.6, J=1.2, СН-тионил); 8.69 (1H, с, СН-пиридин); 9.33 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 448.1079 [M+H] ⁺ . C ₂₂ H ₁₈ N ₅ O ₄ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 448.1075.
20n	ЯМР ¹ H: 3.99 (3H, с., CH ₃ O); 7.29 (1H, т., J=4.3, СН-тионил); 7.62 (2H, д., J=8.7 аром.); 7.67 (2H, д., J=8.6 аром.); 7.86 (1H, д., J=4.9, СН-тионил); 7.92 (1H, д., J=3.7, СН-тионил); 8.67 (1H, с, СН-пиридин); 9.40 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 438.0417 [M+H] ⁺ . C ₂₀ H ₁₃ ClN ₅ O ₃ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 438.0423.
20o	ЯМР ¹ H: 3.84 (3H, с., CH ₃ O); 3.98 (3H, с., CH ₃ O); 7.11 (2H, д., J=6.7 аром.); 7.29 (1H, т., J=4.3, СН-тионил); 7.48 (2H, д., J=8.8 аром.); 7.85 (1H, д., J=4.8, СН-тионил); 7.91 (1H, д., J=3.7, СН-тионил); 8.61 (1H, с, СН-пиридин); 9.39 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 434.0923 [M+H] ⁺ . C ₂₁ H ₁₆ N ₅ O ₄ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 434.0918.
20p	ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 1718 (O=C-OMe); 1673 (C=O, лактам); 1313 (S-Me); 1286; 1230; 11782 (O=C-OCH ₃). ЯМР ¹ H: 2.40 (3H, с, CH ₃); 2.67 (3H, с, CH ₃ S); 3.88 (3H, с, CH ₃ O); 7.38 (2H, д, J = 8.4, H аром.); 7.43 (2H, д, J = 8.4, аром.); 8.57 (1H, с, СН-пиридин); 9.33 (1H, с, пиримид). ЯМР ¹³ C: 13.4; 20.8; 52.9; 102.9; 108.5; 126.7; 129.8; 136.6; 138.8; 139.3; 146.1; 154.9; 156.2; 159.0; 163.9; 167.9. Найдено, <i>m/z</i> : 382.0973 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ S. Вычислено, <i>m/z</i> : 382.0969.
21a	ЯМР ¹ H: 3.89 (3H, с., CH ₃ O); 5.28 (2H, с., CH ₂); 7.28-7.34 (2H, м., аром.); 7.36-7.43 (4H, м., аром.); 7.464 (2H, т., J=7.9, аром.); 8.14 (2H, д., J=7.2 аром.); 8.75 (1H, с, СН-пиридин); 8.87 (1H, с, СН-пиразол); 9.12 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 411.1450 [M+H] ⁺ . C ₂₄ H ₁₉ N ₄ O ₃ . Вычислено, <i>m/z</i> : 411.1453.

21b	ЯМР ^1H : 3.90 (3H, с., CH_3O); 5.30 (2H, с., CH_2); 6.45-6.47 (1H, м., фурил); 6.54 (1H, д., $J=3.2$ фурил); 7.30 (1H, т., $J=7.42$, фенил); 7.47 (2H, т., $J=8.9$, фенил); 7.66 (1H, д., $J=1.3$, фурил); 8.14 (2H, д., $J=3.6$, фенил); 8.64 (1H, с, СН-пиридин); 8.87(1H, с, СН-пиразол); 9.12 (1H, с, СН-пиримид). Найдено, m/z : 401.1242 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 401.1245.
21c	ЯМР ^1H : 3.83 (3H, с., CH_3O); 3.89 (3H, с., CH_3O); 5.21 (2H, с., CH_2); 7.47 (1H, т., $J=8.1$, аром.); 8.14 (2H, д., $J=7.2$ аром.); 7.28-7.34 (2H, м., аром.); 7.16 (1H, д., $J=6.2$ аром.); 7.05 (1H, д., $J=8.2$ аром.); 6.93 (1H, т., $J=8.1$ аром.); 8.58 (2H, с, СН-пиридин); 8.87 (1H, с, СН-пиразол); 9.10 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 441.1552 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 441.1558.
21d	ЯМР ^1H : 3.35 (3H, с., CH_3O пиразол); 3.72 (2H, кв., $J=5.4$; CH_2); 4.00 (3H, с., CH_3O); 4.17 (2H, т., $J=5.3$; CH_2); 4.68(2H, с., CH_3OCH_2); 5.01 (1H, т., $J=5.5$; OH); 7.57 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 7.86 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 8.65 (1H, с, СН-пиридин); 9.04 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 443.1124 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 443.1118.
21e	ЯМР ^1H : 3.35 (3H, с., CH_3O пиразол); 4.00 (3H, с., CH_3O); 4.68(2H, с., CH_3OCH_2); 7.57 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 7.62 (2H, д., $J=8.7$ аром.); 7.67 (2H, д., $J=8.8$ аром.); 7.86 (2H, д.т., $J=8.6$, $J=2.3$, аром.); 8.55 (1H, с, СН-пиридин); 8.89 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 509.0776 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 509.0779.
21f	ЯМР ^1H : 1.28 (3H, т., $J=7.4$, CH_3); 2.97 (2H, кв., $J=7.5$ CH_3CH_2); 3.91 (3H, с., CH_3O); 5.38 (2H, с., CH_2); 7.32 (1H, т.; $J=7$; СН-пиридин); 7.44(1H, д.; $J=7.2$, СН-пиридин); 7.65-7.70 (5H, м., аром.); 7.81 (1H, т. д., $J=7.7$, $J=1.8$, СН-пиридин); 8.49(1H, д. 8.78, $J=4.8$, СН-пиридин); 8.69 (1H, с, 9-СН); 8.99 (1H, с, СН-пиримидин). Найдено, m/z : 518.0819 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 518.0823.

21g	<p>ЯМР ^1H: 1.28 (3H, т., $J=7.4$, CH_3); 2.97 (2H, кв., $J=7.5$ CH_3CH_2); 3.92 (3H, с., CH_3O); 5.28 (2H, с., CH_2); 6.44-6.47 (1H, м., фурил); 6.53 (1H, д., $J=3.2$ фурил); 7.64-7.70 (5H, м., аром. + фурил.); 8.61 (1H, с, CH-пиридин); 9.03 (1H, с, CH-пиримидин). Найдено, m/z: 508.0749 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z: 508.0742.</p>
------------	---

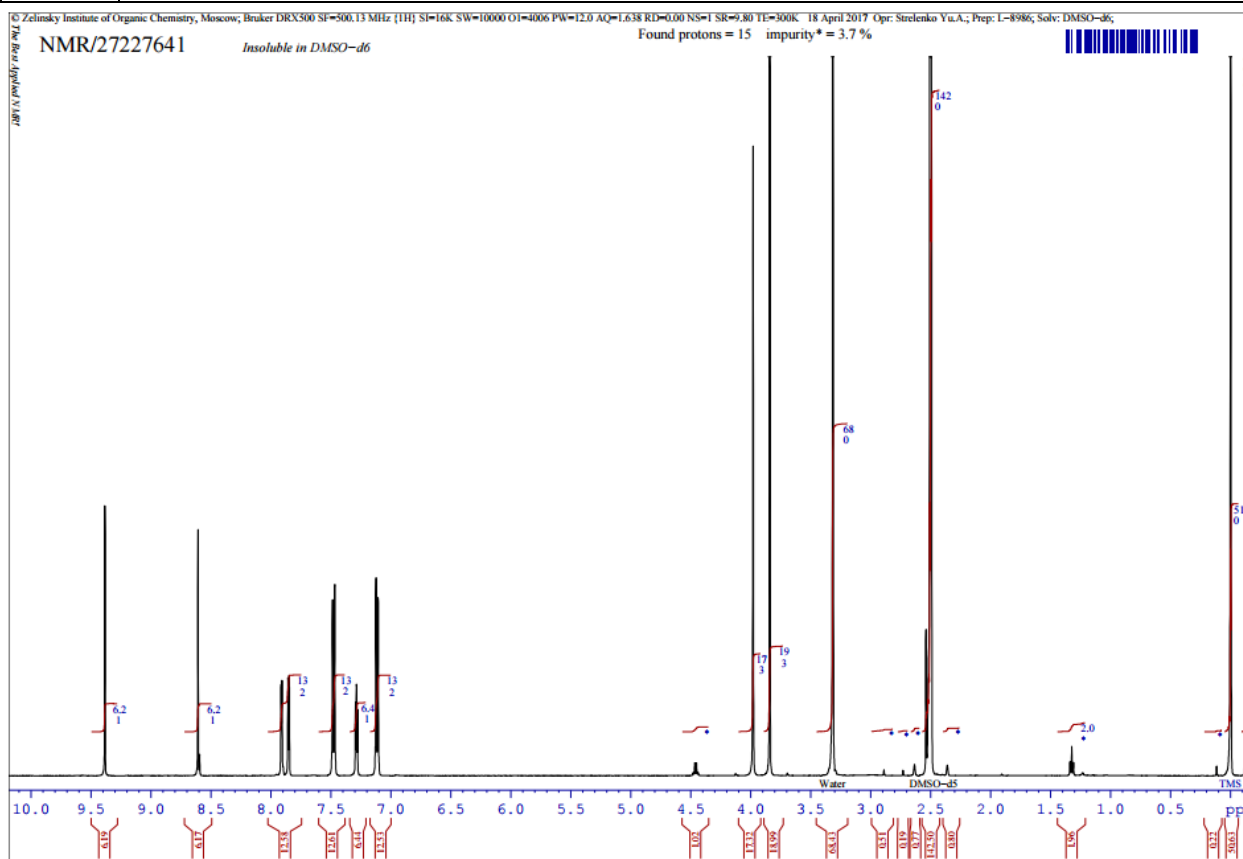


Рис. 8. Типичный спектр ЯМР ^1H метил-2-R1-7-R2-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4- e]азоло[1,5- a]пиримидин-9-карбоксилатов (соединение **20o**)

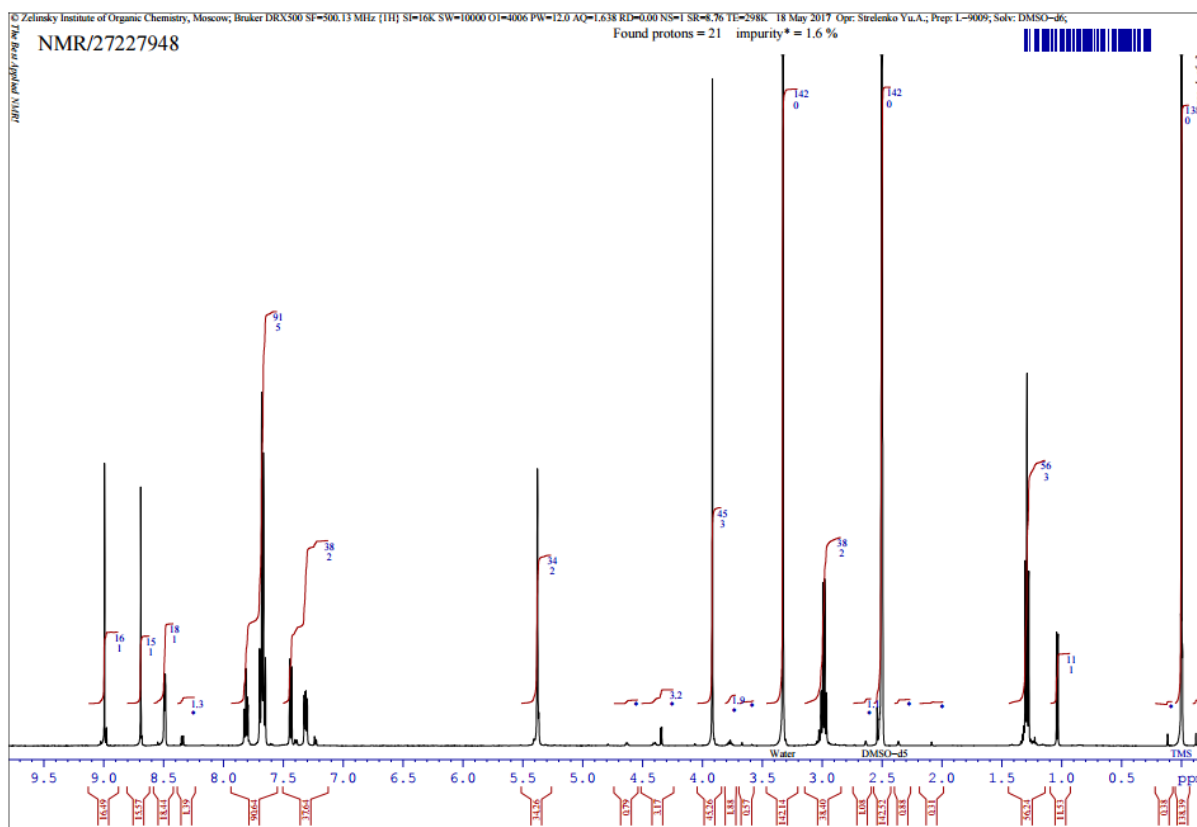


Рис. 9. Типичный спектр ЯМР ^1H метил-2-R1-7-R2-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатов (соединение **21f**).

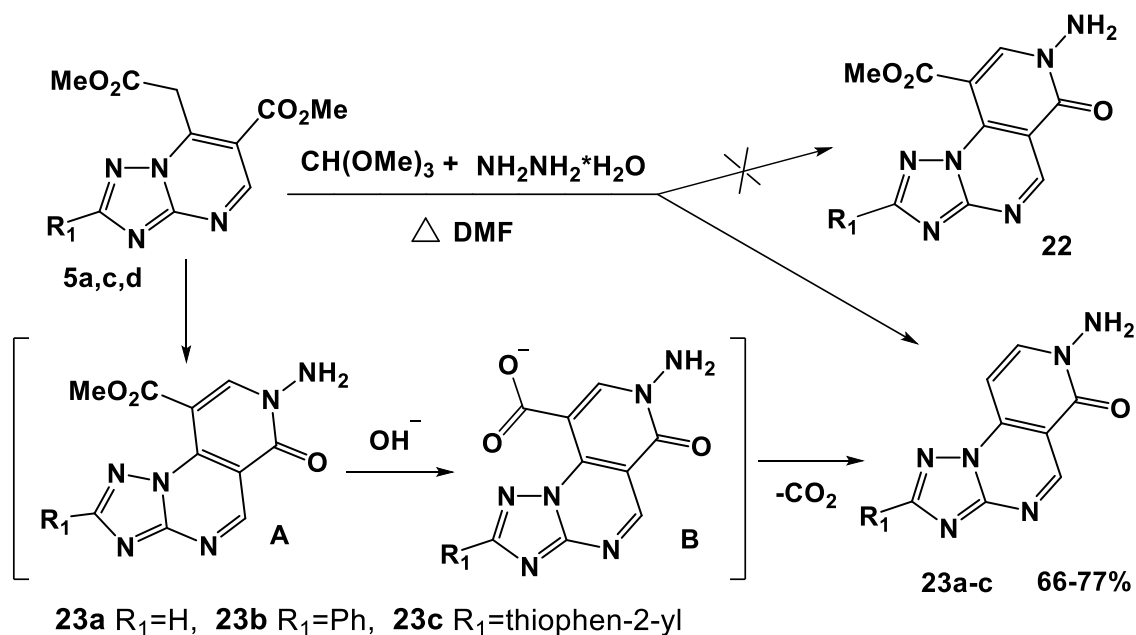
Таким образом была продемонстрирована возможность применения полученных метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов для многокомпонентного синтеза метил-2-R1-7-R2-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатов.

2.1.5 Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и гидразином

При исследовании трехкомпонентной реакции метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5a,c,d** с триэтилортоформиатом и гидразин гидратом было установлено, что кипячение исходных реагентов в ДМФА в течение 1 часа неожиданно привело к образованию 2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-омам **23a-c** (66-77%) вместо

ожидаемых метил-2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатов (схема 9).

Схема 9:



Вероятно, что сложноэфирная группа изначально образующихся метилпирidotриазолопиримидин-9-карбоксилатов **A** подвергается гидролизу, катализируемого сильным основанием, с последующим декарбоксилированием интермедиата **B** с образованием конечных продуктов **23a-c** схема 9. Очевидно, что реакции декарбоксилирования способствует значительная электронодефицитность трициклической системы пирidotриазолопиримидина. Подобные случаи были ранее отмечены разными авторами [107-109].

Анализ ЯМР ¹H спектров соединения **23a-c** показал, что в них присутствуют дублеты двух пиридиновых протонов при δ=7,02-8,35 м.д. и синглет протонов NH₂-группы при δ=6,26-6,28 м.д., но отсутствуют сигналы протонов CH₂ и двух CH₃O групп в сравнении со спектрами исходных триазолопиримидинов.

Соединения **23a-c** представляют собой порошкообразные вещества коричневого цвета с четкими температурами плавления, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, ограниченно — спиртах и воде. Физико-

химические характеристики и спектральные данные R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиrido[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-онон **23а-с** представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11. Характеристика соединений **23а-с**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			С	Н	N		
23а	C ₈ H ₆ N ₆ O	202.18	$\frac{47.22}{47.53}$	$\frac{3.02}{2.99}$	$\frac{41.64}{41.57}$	68	274-276
23б	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O	278.28	$\frac{60.90}{60.43}$	$\frac{3.64}{3.62}$	$\frac{30.37}{30.20}$	77	>300
23с	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₄	326.31	$\frac{58.60}{58.89}$	$\frac{4.30}{4.32}$	$\frac{17.18}{17.17}$	66	>300

Таблица 12. Спектральные данные соединений **19а-с**

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
23а	ЯМР ¹ H: 6.26 (2H, с, NH ₂); 7.07 (1H, д, J=8, пиридин, J=8); 8,34 (1H, д, пиридин, J=8); 8,73 (1H, с, триазол); 9,38 (1H, с, пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 203.0672 [M+H] ⁺ . C ₈ H ₇ N ₆ O. Вычислено, <i>m/z</i> : 203.0676.
23б	ЯМР ¹ H: 6.28 (2H, с, NH ₂); 7.12 (1H, д, пиридин, J=7.5); 7.55-7.61 (3H, м, фенил); 8.25-8,28 (2H, м, фенил); 8,35 (1H, д, J=7.5 пиридин); 9,37 (1H, с, пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 279.0984 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₁₁ N ₆ O. Вычислено, <i>m/z</i> : 279.0990.
23с	ЯМР ¹ H: 2.69 (3H, с., CH ₃ S); 6.27 (2H, с, NH ₂); 7.10 (1H, д, J=7.6, пиридин, J=7.5); 7.27 (1H, т., J=4.3, тионил); 8,35 (1H, д, J=7.5 пиридин); 8.84 (1H, д., J=4.9, тионил); 8.89 (1H, д., J=3.6, тионил); 9,37 (1H, с, пиримидин). Найдено, <i>m/z</i> : 327.1094 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₄ . Вычислено, <i>m/z</i> : 327.1089.

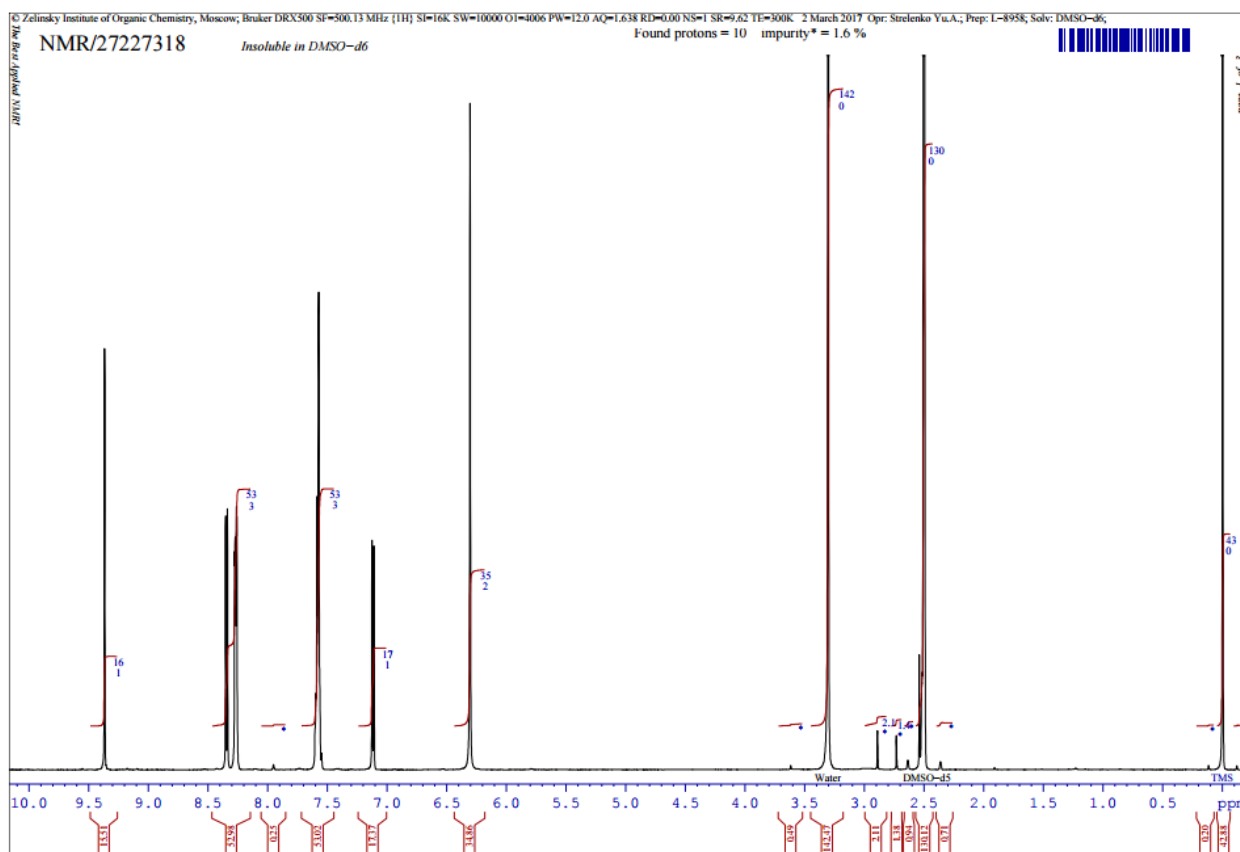


Рис. 10. Типичный спектр ЯМР ^1H 2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6(7*H*)-онов (соединение **23c**)

Было установлено, что гидразин гидрат в трехкомпонентной реакции с метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатами и триэтилортоформиатом способствует стадиям гидролиза и декарбоксилирование сложноэфирной группы и приводит к образованию 2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6(7*H*)-онам.

2.2 Синтез азолопиримидинов с участием 3-оксобутаннитрила. Модификация полученных продуктов.

β -Кетонитрилы являются важнейшими строительными блоками в стратегии гетероциклического синтеза, что обусловлено наличием в их структуре близкорасположенных двух высоко реакционноспособных электрофильных групп - карбонильной и нитрильной. В основном реакции насыщенных оксонитрилов обусловлены высокой кислотностью протонов,

примыкающих к карбонильной и нитрильной группе. Кроме того, наличие сближенных кето и циано-групп широко используется в реакциях с разнообразными бидентатными реагентами. Так β -кетонитрилы применяют для получения аминопиразолов [110-112], аминоизоксазолов [113-114], имидазолов [115], пиримидинов [116], триазолов [117-118], тиофенов [119], а также азолазинов различного строения [116, 120-121], которые часто встречаются в фармацевтических препаратах и биологически активных веществах.

Наш интерес к 3-оксобутаннитрилу связан с возможностью построения производных азолопиримидинового скаффолда, с перспективой введения вицинальных СН-активной метильной и акцепторной нитрильной групп, что открывает дополнительные возможности для конструирования новых гетероциклических систем.

2.2.1 Синтез 7-метил-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов

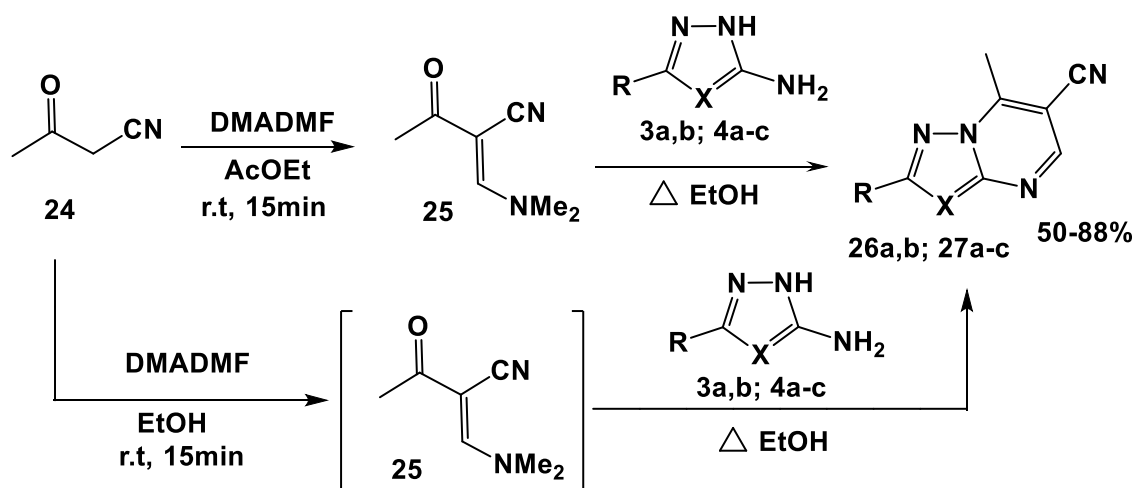
Сначала нами были исследованы методы синтеза 2,2-диметиламинометил-3-оксобутаннитрила **25** на основе работ [120, 124]. Попытка воспроизвести синтез этоксиметилпроизводного 3-оксобутаннитрила, как сообщается в работе [125], приводила к низкой конверсии исходных 3-оксобутаннитрила и триэтилортоформиата, что требовало более продолжительного нагрева, а это в свою очередь приводило к образованию смолообразного продукта. Необходимо отметить высокую реакционную способность 3-оксобутаннитрила **24**, который быстро подвергался полимеризации, что делало практически невозможным его хранение. Поэтому, продукт **24** сразу после выделения вводили в реакцию с ДМА ДМФА при перемешивании в этилацетате, что приводило к образованию 2,2-диметиламинометил-3-оксобутаннитрил **25** (схема 10).

Полученное соединение **25** представляет собой кристаллическое вещество бежевого цвета, хорошо растворимое в хлороформе, спиртах, ДМФА, но ограничено в воде и гексане. Строение соединения **25**

подтверждено данными ЯМР ^1H и масс спектроскопии. ЯМР ^1H спектр енамина **5** содержит сигналы протонов диметиламинных групп при $\delta=3.25$ и $\delta=3.28$ м.д., сигнал винильного протона наблюдаются при $\delta=7.83$ м.д. Физико-химические характеристики 2,2-диметиламинометилден-3-оксобутаннитрила **25** представлены в таблице 13, спектральные характеристики – в таблице 14.

Хотя авторами работы [125] сообщается о получении двух представителей 7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов, содержащих в качестве азольного фрагмента бицикла 1,2,4-триазол или бензимидазол, их свойства и дальнейшая модификация в литературе не описаны. В нашем исследовании нами была осуществлена циклизация 2,2-диметиламинометилден-3-оксобутаннитрила **25** с различными аминаозолами **3a-b** и **4a-c**. Установлено, что оптимальными условиями успешного проведения реакции является кипячение реагентов в этаноле в течение 7 часов. В результате были выделены с хорошим выходами (50-88%) 2- R^1 -3- R^2 -7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы **26a-b** и **27a-c** (схема 10).

Схема 10:



$\text{X}=\text{N}$ **26a** $\text{R}=\text{H}$, **26b** $\text{R}=\text{Ph}$

27a $\text{X}=\text{CH}$, $\text{R}=\text{H}$; **27b** $\text{X}=\text{PhC}$, $\text{R}=\text{H}$; **27c** $\text{X}=\text{PhC}$, $\text{R}=\text{Et}$

Необходимо отметить, что соединения **26a-b** и **27a-c** получаются и каскадным способом в условиях МКР с одновременным введением в реакцию соединения **24**, ДМА ДМФА и аминаозолов. Однако, применение этого метода

приводило к сложной смеси продуктов, что сильно снижало выход целевого соединения **26b** (до 26%). Несмотря на сообщения [125], реакция с использованием 2-аминобензимидазола протекает с образованием сложной смеси, разделить которую не удалось. В ЯМР ^1H спектрах карбонитрилов **26a-b** и **27a-c** содержатся сигналы протонов метильной группы при $\delta=2.82-3.02$ м.д. и характерный сигнал СН-протона пиримидинового цикла в виде синглета при $\delta=8.73-9,13$ м.д.

Синтезированные соединения **26a-b** и **27a-c** представляют собой кристаллические вещества белого цвета **26a-b** и яркоокрашенного желтого **27a-c** цвета, соответственно, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, толуоле, но ограниченно в воде и спиртах.

Характеристика и спектральные данные полученных продуктов **26a-b** и **27a-c** представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13. Характеристика соединений **25**, **26a-b** и **27a-c**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
25	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	138.17	$\frac{60.85}{60.96}$	$\frac{7.30}{7.28}$	$\frac{20.28}{20.26}$	78	74-76
26a	$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_5$	159.15	$\frac{52.83}{52.76}$	$\frac{3.17}{3.21}$	$\frac{44.01}{44.03}$	50	150-152
26b	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5$	235.24	$\frac{66.37}{66.31}$	$\frac{3.86}{3.90}$	$\frac{29.77}{29.79}$	78	221-223
27a	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4$	158.16	$\frac{60.75}{60.71}$	$\frac{3.82}{3.90}$	$\frac{35.42}{35.39}$	55	135-137
27b	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4$	234.26	$\frac{71.78}{71.80}$	$\frac{4.30}{4.32}$	$\frac{23.92}{23.88}$	87	240-242
27c	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$	262.12	$\frac{73.86}{73.26}$	$\frac{5.69}{5.38}$	$\frac{21.51}{21.36}$	88	145-147

Таблица 14. Спектральные данные соединений **25**, **26a-b** и **27a-c**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
25	ЯМР ^1H : 2.17 (3H, с., CH_3); 3.25 (3H, с., CH_3N); 3.28 (3H, с., CH_3N); 7.83 (1H, с., CH). Найдено, m/z : 139.0862 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 139.0866.
26a	ЯМР ^1H : 3.02 (3H, с., CH_3); 8.68 (1H, с., CH-триазол); 8.97 (1H, с., CH-пиримид.). Найдено, m/z : 160.0612 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 160.0618.
26b	ЯМР ^1H : 3.02 (3H, с., CH_3); 7.58-7.61 (3H, м., Ph); 8.24-8.28 (2H, м., Ph); 9.13 (1H, с., CH-пиримид.). Найдено, m/z : 236.0936 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 236.0931.
27a	ЯМР ^1H : 2.96 (3H, с., CH_3); 6.95 (1H, д., $J=2.2$, CH-пиразол); 8.49 (1H, д., $J=2.2$, CH-пиразол); 8.75 (1H, с., CH-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 16.3; 94.5; 98.8; 115.4; 147.6; 147.7; 148.7; 153.5. Найдено, m/z : 159.0669 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 159.0665.
27b	ЯМР ^1H : 2.97 (3H, с., CH_3); 7.31 (1H, т., $J=7.4$, Ph); 7.47 (2H, т., $J=7.9$, Ph); 8.13 (2H, д.д., $J=7.1$, $J=0.8$, Ph); 8.84 (1H, с., CH CH-пиразол); 9.02 (1H, с., CH-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 15.9; 94.7; 111.5; 114.9; 126.1; 126.6; 128.5; 130.7; 143.5; 145.3; 148.6; 153.7. Найдено, m/z : 235.0974 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 235.0979.
27c	ЯМР ^1H : 1.28 (3H, т., $J=7.2$, CH_3); 2.82 (3H, с., CH_3); 2.92 (2H, кв., $J=7.2$, CH_2); 7.28 (1H, т., $J=7.2$, Ph); 7.46 (2H, т., $J=7.2$, Ph); 7.76 (2H, д., $J=7.2$, Ph); 8.73 (1H, с., CH-пиримид.). Найдено, m/z : 263.1296 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 263.1292.

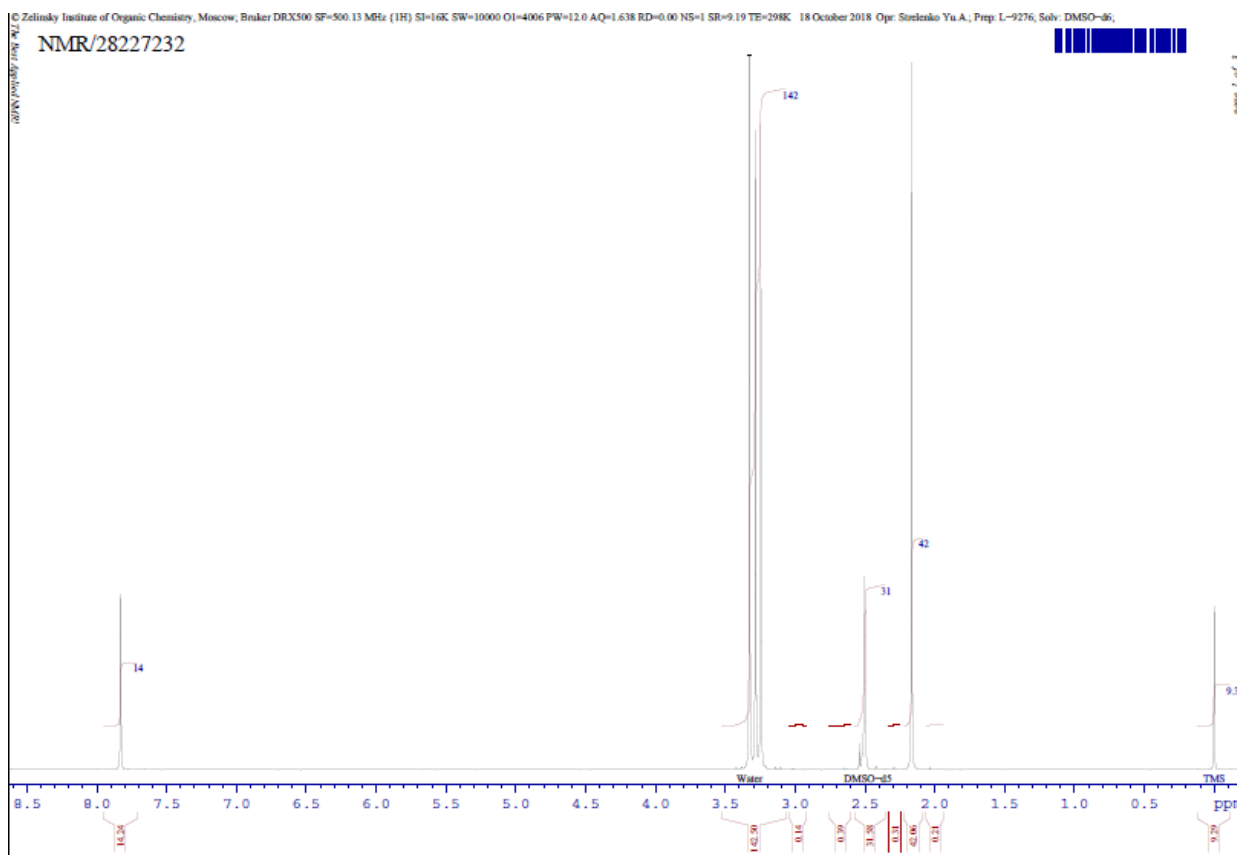


Рис.11. Спектр ЯМР ^1H 2,2-диметиламинометил-3-оксобутаннитрила (соединение **25**)

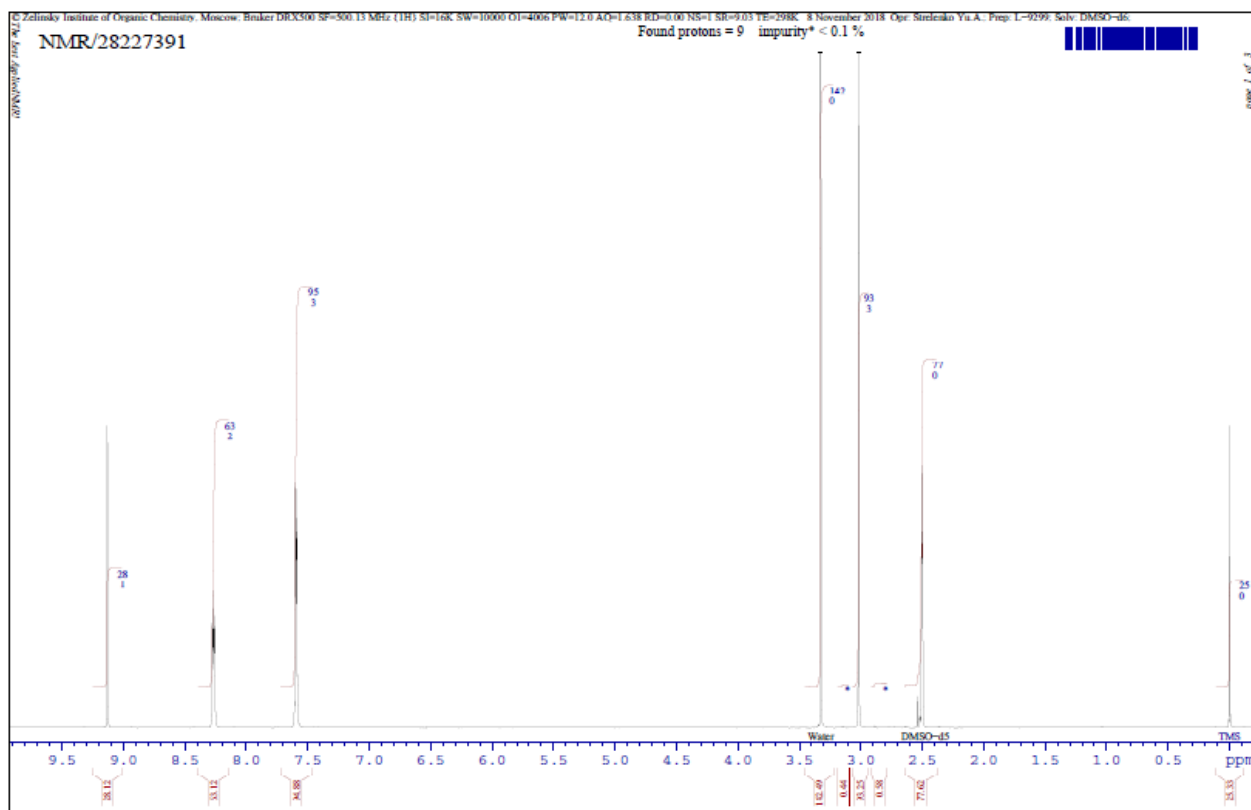


Рис.12. Спектр ЯМР ^1H 7-метил-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила (соединение **26b**)

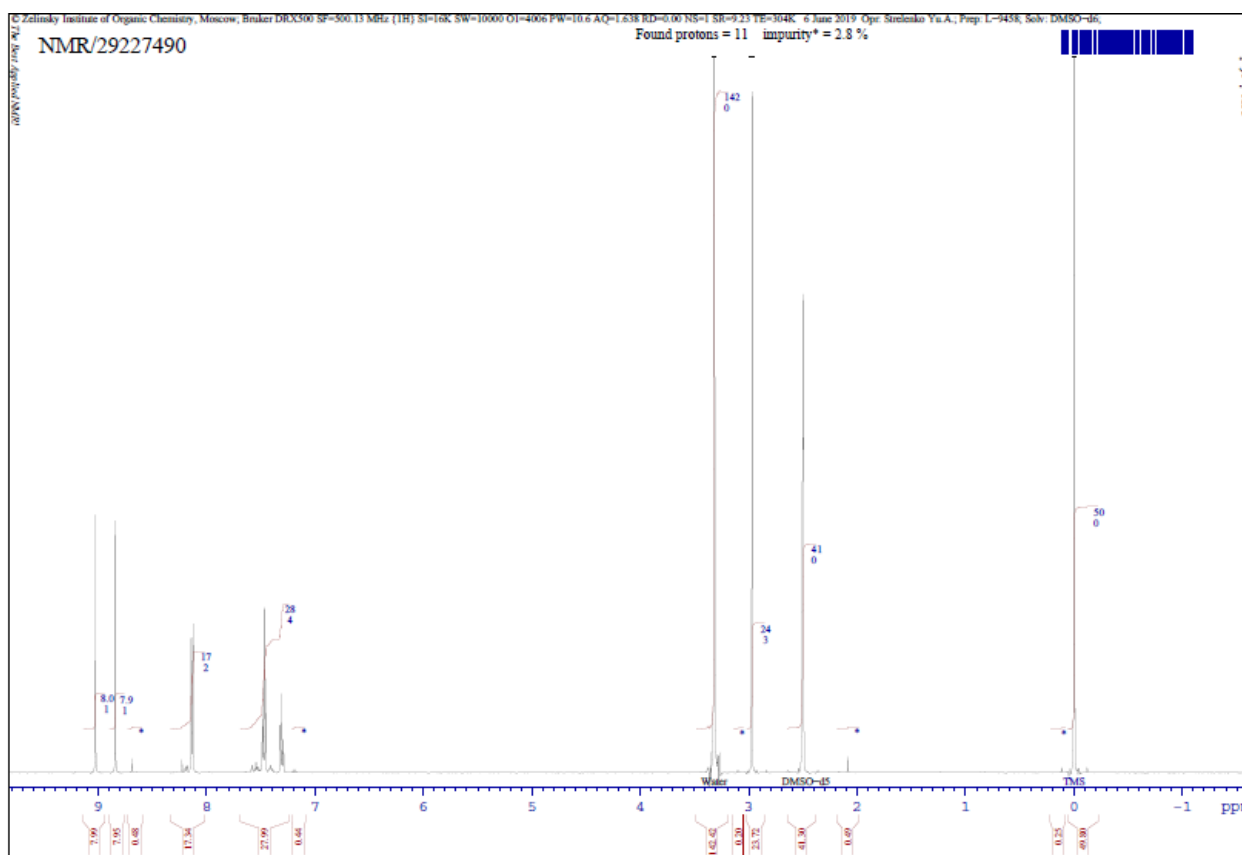


Рис.13. Спектр ЯМР ^1H 7-метил-3-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила (соединение **27b**)

Таким образом, мы синтезировали 2- R^1 -3- R^2 -7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы с перспективой их использования в качестве исходных соединений для реакции аннелирования с получением более сложных гетероциклических систем, обладающие потенциальной биологической активностью.

2.2.2 Аннелирование пиридинового цикла к 7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилам с участием 1N синтонов

Одной из приоритетных задач химии гетероциклических соединений является разработка подходов к созданию биологически активных веществ. Большой интерес в поиске потенциальных лекарственных средств представляют трициклические азолазины [126-129]. Так известно, что производные пиридопиразоло[1,5-а]пиримидинов потенциально обладают противосудорожным и противовоспалительным действием, а также могут выступать в качестве депрессантов и ингибиторов лизин деметилазы

(KDM4D) [130-132]. 7-Метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы являются интересными малоизученными производными азолопиримидинового скаффолда. В литературном обзоре было показано, что соединения, содержащие в своей структуре метильную и нитрильную группы, обладают большим возможностями для дальнейшей модификации. С одной стороны, нитрильная группа считается одной из наиболее сильных электроноакцепторных заместителей, активируя соседние атомы углерода, а её компактность не вызывает стерических затруднений. С другой стороны, из-за своего электронного окружения, метильная группа находящаяся в соседнем положении от узлового атома азота азоло[1,5-а]пиримидина обладает повышенной подвижностью. Для ряда 7-метилзамещенных азолопиримидинов показана возможность конденсации с ДМФДМА, с образованием 7-(2-диметиламиновинил)-производных и дальнейших гетероциклизаций с участием 1N синтонов, сопровождающихся надстройкой пиридинового цикла на шестичленном фрагменте азолопиримидинового бицикла [61, 73, 75]. Однако, свойства и особенности *орто*-диметиламиновинилазоло[1,5-а]пиримидинкарбонитрилов на сегодняшний день не изучены.

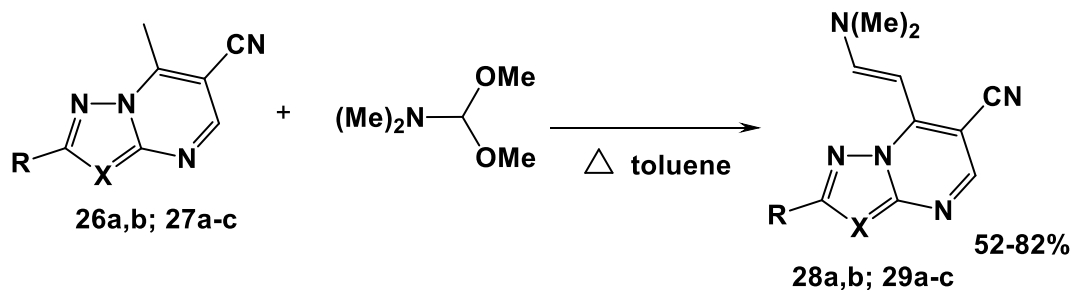
2.2.2.1 Получение 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов

В ходе нашего исследования для дальнейшей модификации полученных 2-R¹-3-R²-7-метилазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **26a-b** и **27a-c** было изучено их взаимодействие с ДМА ДМФА. Установлено, что при кипячении реагентов в толуоле в течение 2 часов образуются и легко выделяются 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы **28a-b** и **29a-c** с выходом 52-82% (схема 11).

В ЯМР ¹H спектрах енаминов **28a-b** и **29a-c** вместо сигнала метильной группы появляются характерные сигналы протонов диметиламинных групп при $\delta=3.05-3.13$ и $\delta=3.29-3.41$ м.д., а также сигналы винильных протонов в виде дублетов при $\delta=5.47-5.57$ и $9.22-9.41$ м.д. Значения величин вицинальных

констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между протонами составляют ~12 Гц, что свидетельствует о нахождении диметиламиновинил-производных **28a-b** и **29a-c** в *E*-конфигурации C=C-связи.

Схема 11:



X=N **28a** R=H, **28b** R=Ph

29a X=CH, R=H; **29b** X=PhC, R=H; **29c** X=PhC, R=Et

Синтезированные соединения **28a-b** и **29a-c** представляют собой яркоокрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, но плохо растворимые в спиртах, диоксане. Физико-химические характеристики и спектральные данные соединений **28a-b** и **29a-c** представлены в таблицах 15, 16.

Таблица 15. Характеристика соединений **28a-b** и **29a-c**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
28a	C ₁₀ H ₁₀ N ₆	214.23	$\frac{56.07}{56.01}$	$\frac{4.71}{4.74}$	$\frac{39.23}{39.25}$	82	227-229
28b	C ₁₆ H ₁₄ N ₆	290.32	$\frac{66.19}{66.27}$	$\frac{4.86}{4.83}$	$\frac{28.95}{28.90}$	81	235-237
29a	C ₁₁ H ₁₁ N ₅	213.24	$\frac{61.96}{61.89}$	$\frac{5.20}{5.25}$	$\frac{32.84}{32.86}$	80	185-187
29b	C ₁₇ H ₁₅ N ₅	289.33	$\frac{70.57}{70.62}$	$\frac{5.23}{5.20}$	$\frac{24.21}{24.18}$	76	205-207
29c	C ₁₉ H ₁₉ N ₅	317.39	$\frac{71.45}{71.90}$	$\frac{6.40}{6.03}$	$\frac{21.89}{22.07}$	85	190-192

Таблица 16. Спектральные данные соединений **28a-b** и **29a-c**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
28a	ЯМР ¹ H: 3.10 (3H, с., CH ₃ N); 3.34 (3H, с., CH ₃ N); 5.47 (1H, д., J=12.2, СН-этилен); 8.61 (1H, с., СН-пиразол); 8.62 (1H, с., СН-пиримид.); 9.22 (1H, д., J=12.0, СН-этилен). Найдено, <i>m/z</i> : 215.1042 [M+H] ⁺ . C ₁₀ H ₁₁ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 215.1040.
28b	ЯМР ¹ H: 3.13 (3H, с., CH ₃ N); 3.41 (3H, с., CH ₃ N); 5.49 (1H, д., J=12.4, СН-этилен); 7.56-7.58 (3H, м., Ph); 8.27-8.30 (2H, м., Ph); 8.61 (1H, с., СН-пиримид.); 9.41 (1H, д., J=12.0, СН-этилен). Найдено, <i>m/z</i> : 291.1548 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₅ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 291.1353.
29a	ЯМР ¹ H: 3.05 (3H, с., CH ₃ N); 3.29 (3H, с., CH ₃ N); 5.52 (1H, д., J=12.4, СН-этилен); 6.63 (1H, д., J=2.3, СН-пиразол); 8.28 (1H, д., J=2.3, СН-пиразол); 8.35 (1H, с., СН-пиримид.); 9.35 (1H, д., J=12.4, СН-этилен). ЯМР ¹³ C: 36.6; 45.9; 83.7; 96.9; 118.1; 145.6; 148.0; 149.0; 149.6; 155.8. Найдено, <i>m/z</i> : 214.1093 [M+H] ⁺ . C ₁₁ H ₁₂ N ₅ . Вычислено, <i>m/z</i> : 214.1088.
29b	ЯМР ¹ H: 3.07 (3H, с., CH ₃ N); 3.31 (3H, с., CH ₃ N); 5.56 (1H, д., J=12.4, СН-этилен); 7.25 (1H, т., J=7.3, Ph); 7.43 (2H, т., J=7.3, Ph); 8.12 (2H, д., J=7.5, Ph); 8.44 (1H, с., СН-пиразол); 8.79 (1H, с., СН-пиримид.); 9.35 (1H, д., J=12.1, СН-этилен). ЯМР ¹³ C: 36.7; 45.9; 83.8; 84.2; 109.5; 118.0; 126.0; 126.0; 128.5; 131.8; 143.5; 145.0; 148.3; 149.8; 155.9. Найдено, <i>m/z</i> : 290.1408 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₆ N ₅ . Вычислено, <i>m/z</i> : 290.1401.
29c	ЯМР ¹ H: 1.26 (3H, т., J=7.5, CH ₃); 2.99 (2H, кв., J=7.5, CH ₂); 3.18 (3H, с., CH ₃ N); 3.24 (3H, с., CH ₃ N); 5.58 (1H, д., J=12.4, СН-этилен); 7.28 (1H, т., J=7.2, Ph); 7.46 (2H, т., J=7.2, Ph); 7.76 (2H, д., J=7.2, Ph); 8.78 (1H, с., СН-пиримид.); 9.35 (1H, д., J=12.1, СН-этилен). Найдено, <i>m/z</i> : 318.1712 [M+H] ⁺ . C ₁₉ H ₂₀ N ₅ . Вычислено, <i>m/z</i> : 318.1714.

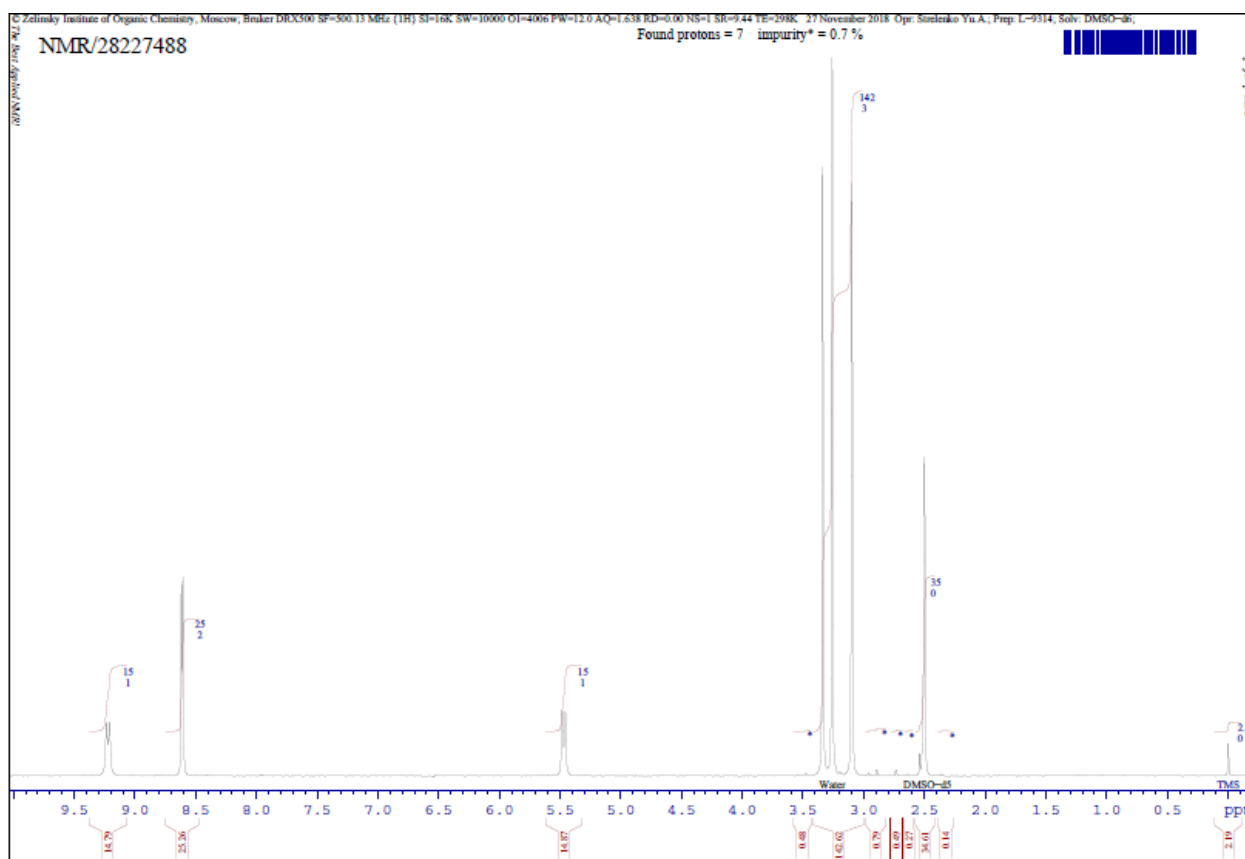


Рис.14. Спектр ЯМР ^1H [(E)-2-(диметиламино)винил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрила (соединение **28a**)

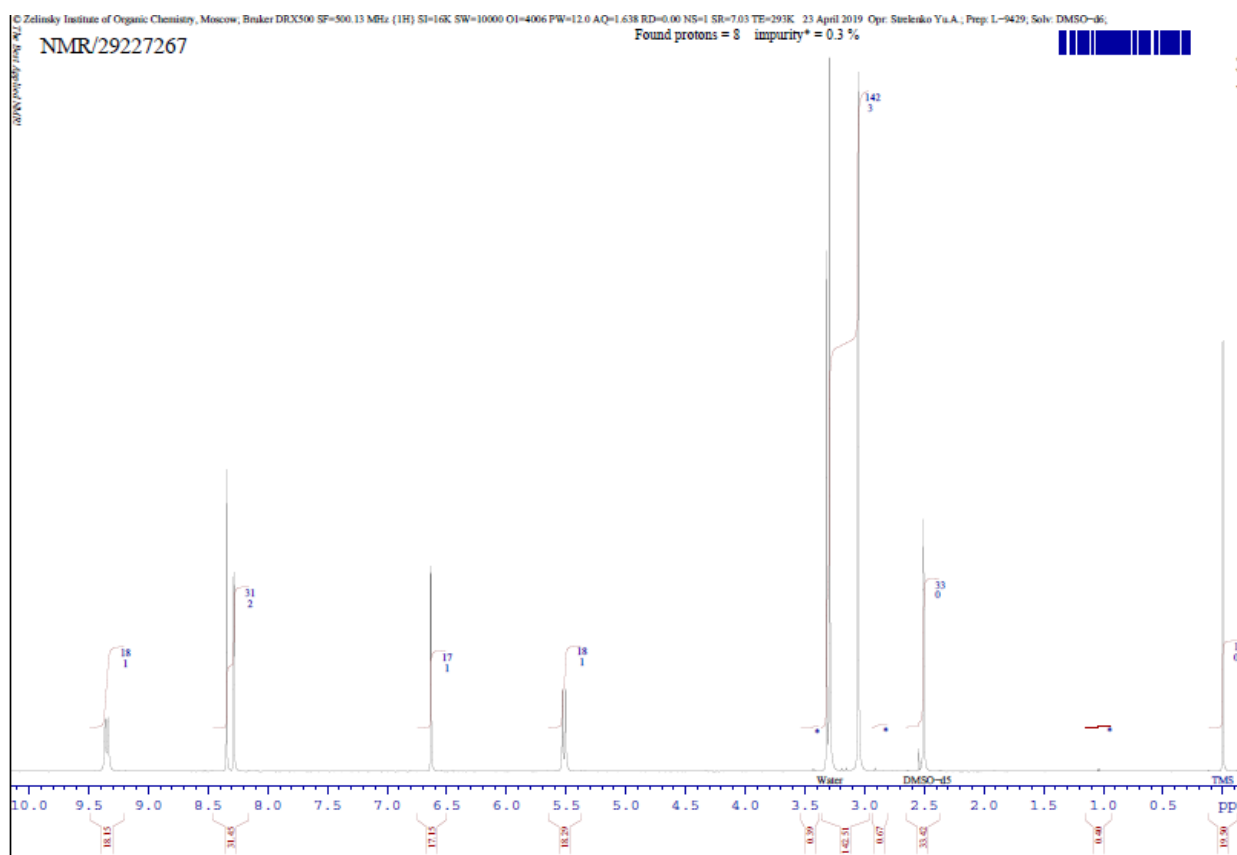


Рис.15. Спектр ЯМР ^1H [(E)-2-(диметиламино)винил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрила (соединение **29a**)

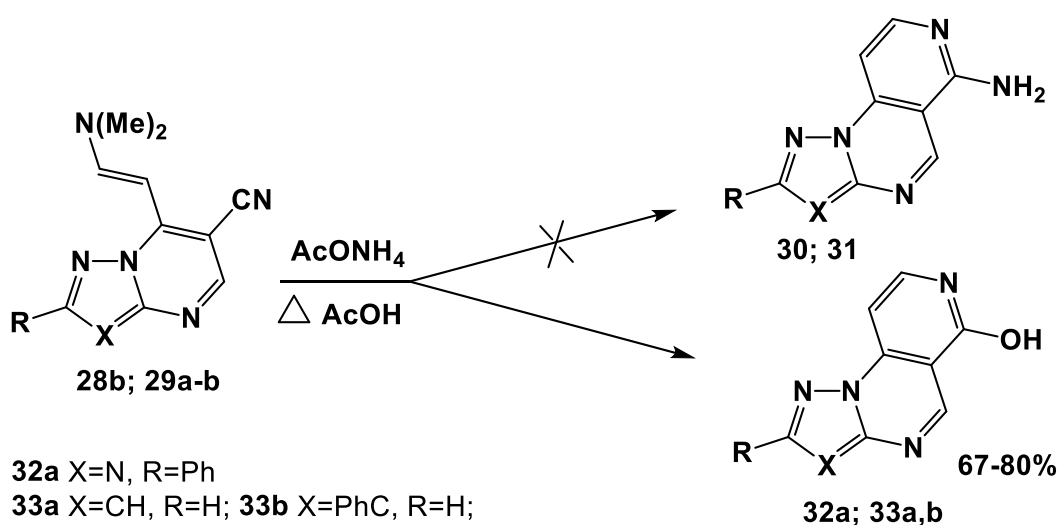
Таким образом нами получены енамины, имеющие нитрильную функциональную группу в положении 6 азоло[1,5-а]пиримидина, которые могут рассматриваться в качестве 1,5-биэлектрофильных агентов в дальнейших реакциях гетероциклизации.

2.2.2.2 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с аммиаком

Как было ранее отмечено енамины широко применяются для построения ряда гетероциклических соединений, однако, надстройка пиридинового цикла на азолопиримидиновый остов ранее изучена только с вицинальной ацетильной или сложноэфирной функцией. Так, авторами работы [73,133] установлено аннелирование пиридинового цикла при обработке диметиламиновинил-производных ацетатом аммония.

Описанная выше методика, нами была распространена на полученные диметиламинометиленовые производные **28b**, **29a-b**. Реакция проводилась при кипячении в уксусной кислоте с трехкратным избытком ацетата аммония. Однако, вместо ожидаемых продуктов пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **31b**, **32a-b** были выделены 2-R-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a-b** с хорошими выходами 67-80% (схема 12).

Схема 12:

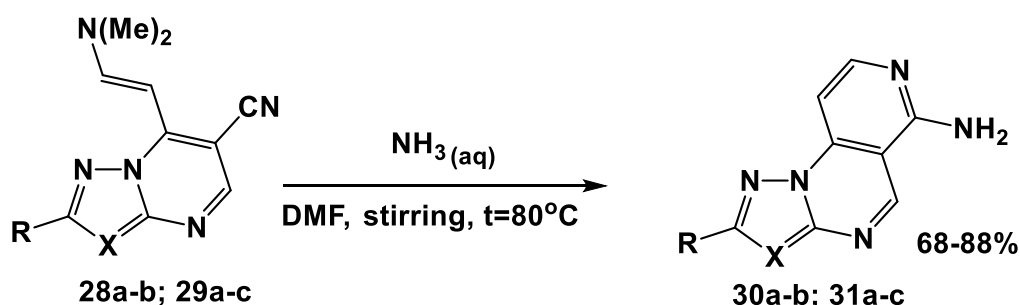


Анализ ЯМР ^1H спектров продуктов **32a**, **33a-b** показал, что в них, по сравнению со спектрами исходных соединений **28b**, **29a-b** отсутствуют сигналы винильных протонов. Вместо них появляются сигналы СН-протонов, образованного пиридинового цикла при $\delta=7.07-7.09$ и $7.38-7.92$ м.д., а также уширенные сигналы ОН-группы при $12.18-12.30$ м.д.

Синтезированные продукты **32a**, **33a-b** представляют собой бледно-желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, плохо растворимые в хлороформе и спиртах. Физико-химические характеристики и спектральные данные 2-R-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олов **32b**, **33a-b** представлены в табл. 17, 18.

При дальнейшем исследовании свойств енаминов **28a-b**, **29a-c** было обнаружено, что использование водного раствора аммиака вместо ацетата аммония приводит исключительно к 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминам **30a-b**, **32a-c**. Необходимо отметить, что наилучшие выходы наблюдались при нагревании при $t=80^\circ\text{C}$ и перемешивании реагентов в ДМФА (схема 13). Полученные продукты **30a-b**, **31a-c** представляют собой кристаллические вещества белого (**30a-b**) и желтого (**31a-c**) цветов, хорошо растворимые в ДМФА, плохо растворимые в хлороформе и спиртах. Физико-химические характеристики и спектральные данные 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **30a-b**, **32a-c** представлены в таблицах 17, 18.

Схема 13:

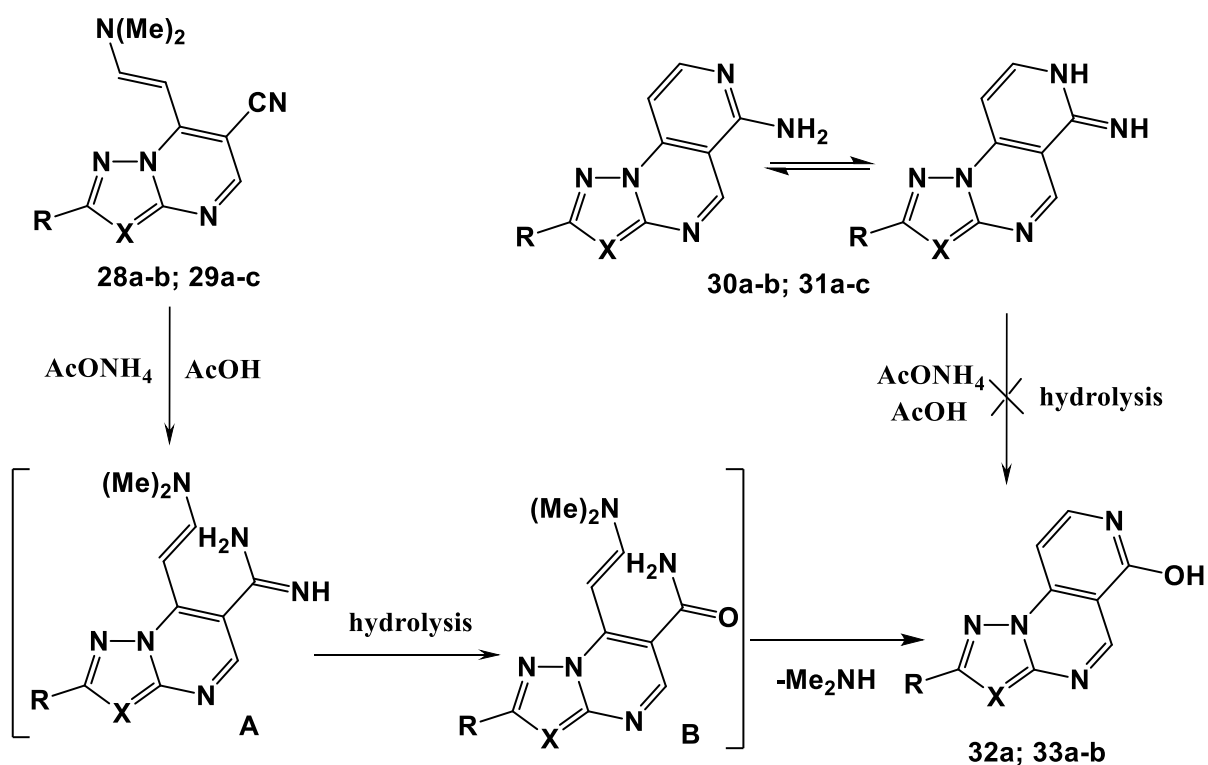


X=N **30a** R=H, **b** R=Ph

31a X=CH, R=H; **31b** X=PhC, R=H; **31c** X=PhC, R=Et

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **30a-b**, **31a-c**, по сравнению со спектрами исходных соединений **28a-b**, **29a-c** отсутствуют сигналы винильных протонов. Но появляются сигналы СН-протонов, образованного пиридинового цикла при $\delta=7.28-7.33$ и $8.29-8.33$ м.д., а также уширенные сигналы NH_2 группы при $7.58-7.70$ м.д.

Схема 14:



Известно, что экзоциклическая аминогруппа подвергается гидролизу [134-136] при кислотном катализе. Однако, предположение, что циклизация енаминов **28a-b**, **29a-c** с ацетатом аммония в уксусной кислоте изначально приводит к образованию пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **31b**, **32a-b**, которые затем гидролизуются в пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a-b**, не подтвердилось. Так попытки провести прямой гидролиз **31**, **32** в аналогичных условиях (ацетат аммония, уксусная кислота) не приводили к гидролизу и образованию продуктов **31** и **32**. Из полученных данных следует, что, с высокой долей вероятности, реакция начинается с образования имидина **A**, который затем превращается в амид **B** за счет гидролиза иминой группы. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **B**, происходящая с

отщеплением молекулы диметиламина, за счет взаимодействия NH_2 с диметиламинометиленовой группой, приводит к продуктам **32**, **33** (схема 14).

Таблица 17. Характеристика соединений **30a-b**, **31a-c** и **32a**, **33a-b**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
30a	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6$	186.17	$\frac{51.61}{51.62}$	$\frac{3.25}{3.21}$	$\frac{45.19}{45.17}$	69	>300
30b	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_6$	262.27	$\frac{64.11}{64.17}$	$\frac{3.84}{3.81}$	$\frac{32.04}{32.06}$	70	>300
31a	$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5$	185.19	$\frac{58.37}{58.40}$	$\frac{3.81}{3.75}$	$\frac{37.82}{37.85}$	68	267-269
31b	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5$	261.28	$\frac{68.95}{69.03}$	$\frac{4.24}{4.20}$	$\frac{26.80}{26.77}$	73	273-275
31c	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5$	262.12	$\frac{70.32}{70.57}$	$\frac{5.69}{5.23}$	$\frac{24.63}{24.21}$	88	145-147
32a	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$	263.25	$\frac{63.87}{63.95}$	$\frac{3.45}{3.50}$	$\frac{26.60}{26.62}$	67	>300
33a	$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$	186.17	$\frac{58.06}{57.98}$	$\frac{3.25}{3.30}$	$\frac{30.09}{30.11}$	72	>300
33b	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$	262.27	$\frac{68.69}{68.64}$	$\frac{3.84}{3.80}$	$\frac{21.36}{21.38}$	80	>300

Таблица 18. Спектральные данные соединений **30a-b**, **31a-c** и **32a**, **33a-b**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
30a	ЯМР ^1H : 7.35 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.88 (2H, уш. с., NH_2); 8.38 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 8.96 (1H, с., СН-триазол); 9.22 (1H, с., СН-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 96.7; 99.0; 99.6; 141.6; 144.2; 146.3; 148.1; 153.0; 158.2. Найдено, m/z : 187.0731 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 187.0727.

30b	ЯМР ^1H : 7.33 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.55-7.60 (3H, м., Ph); 7.84 (2H, уш. с., NH_2); 8.25- 8.28 (2H, м., Ph); 8.41 (1H д., J=5.6 СН-пирид.); 9.60 (1H, с., СН-пиримид.). Найдено, m/z : 263.1046 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 263.1040.
31a	ЯМР ^1H : 6.81 (1H, д., J=2.1, $\text{CH}_{(\text{пираз.})}$); 7.31 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.58 (2H, уш. с., NH_2); 8.23 (1H, д., J=2.1, СН-пиразол); 8.31 (1H д., J=5.7 СН-пирид.); 9.25 (1H, с., СН-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 96.7; 99.0; 99.6; 141.6; 144.2; 146.3; 148.1; 153.0; 158.2. Найдено, m/z : 186.0770 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 186.0774.
31b	ЯМР ^1H : 7.29 (1H, т., J=7.4 Ph); 7.33 (1H, д., J=5.7, СН-пирид.); 7.47 (2H, т., J=7.6 Ph); 7.66 (2H, уш. с., NH_2); 8.16 (2H, д., J=7.8 Ph); 8.33 (1H д., J=5.7 СН-пирид.); 8.74 (1H, с., СН-пиразол); 9.33 (1H, с., СН-пиримид.). Найдено, m/z : 262.1082 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 262.1088.
31c	ЯМР ^1H : 1.32 (3H, т., J=7.2, CH_3); 3.00 (2H, кв., J=7.2, CH_2); 7.28 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.30-7.34 (3H, м., Ph); 7.70 (2H, уш. с., NH_2); 7.69-7.73 (2H, м., Ph); 8.29 (1H д., J=5.7 СН-пирид.); 9.21 (1H, с., СН-пиримид.). Найдено, m/z : 263.1298 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 263.1292.
32a	ЯМР ^1H : 7.07 (1H, д., J=7.2, СН-пирид.); 7.30-7.81 (3H, м., Ph); 8.00 (1H д., J=7.2 СН-пирид.); 8.15- 8.45 (2H, м., Ph); 9.28 (1H, с., СН-пиримид.); 12.30 (1H, уш. с., OH). Найдено, m/z : 264.0885 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, m/z : 264.0880.
33a	ЯМР ^1H : 6.85 (1H, с., СН-пиразол); 7.09 (1H, д., J=7.2, СН-пирид.); 7.91 (1H д., J=7.2 СН-пирид.); 8.34 (1H, с., СН-пиразол); 8.98 (1H, с., СН-пиримид.); 12.18 (1H, уш. с., OH). ЯМР ^{13}C : 93.0; 98.7; 107.4; 141.5; 144.3; 145.8; 147.7; 148.2; 160.4. Найдено, m/z : 186.0611 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, m/z : 186.0615.
33b	ЯМР ^1H : 7.09 (1H, д., J=7.2, СН-пирид.); 7.29 (1H, т., J=7.4 Ph); 7.46 (2H, т., J=7.5 Ph); 7.92 (1H д., J=7.2 СН-пирид.); 8.15 (2H, д., J=7.7 Ph);

8.85 (1H, с., СН-пиразол); 9.05 (1H, с., СН-пиримид.); 12.20 (1H, уш. с., ОН). ЯМР ^{13}C : 93.0; 107.7; 111.4; 126.0; 126.4; 128.7; 131.4; 141.8; 143.6; 143.7; 144.6; 148.5; 160.3. Найдено, m/z : 263.0921 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, m/z : 263.0928.

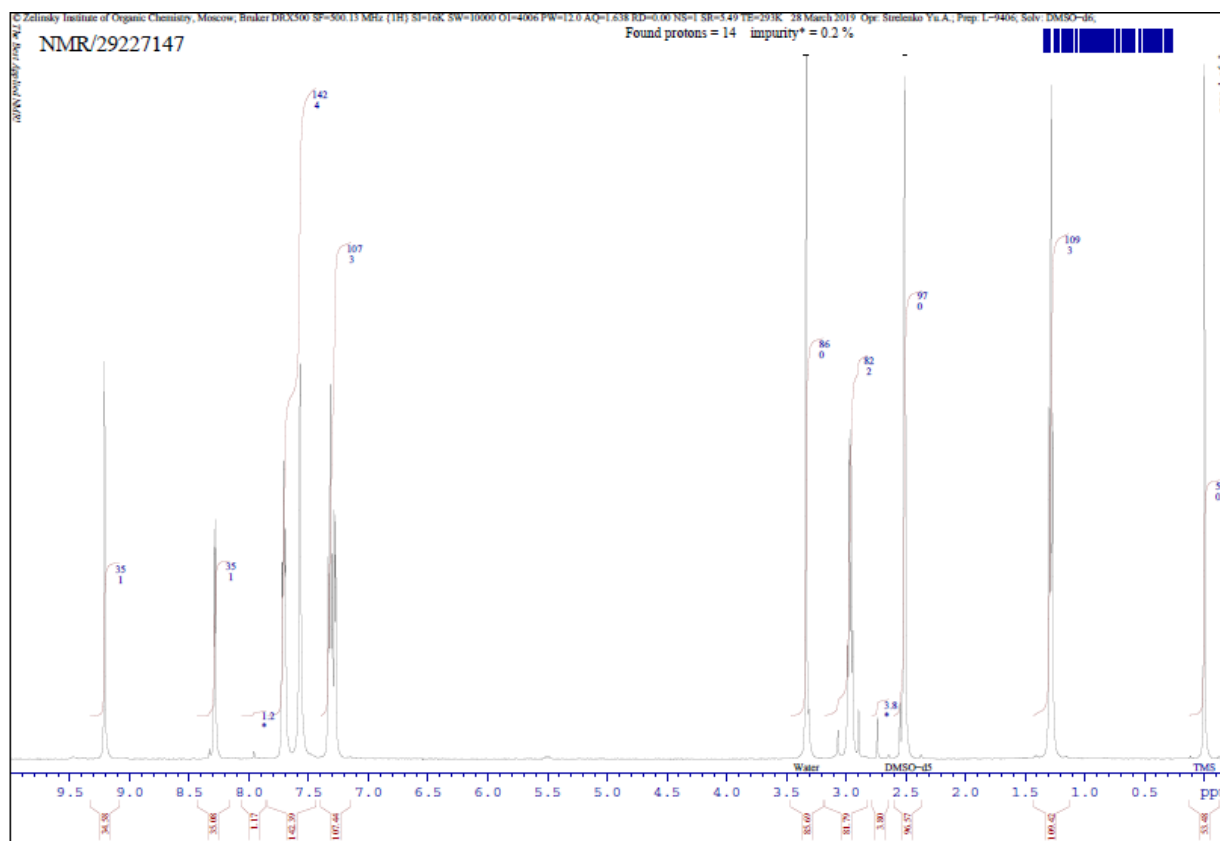


Рис.16. Спектр ЯМР ^1H 2-фенил-пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-амина (соединение **30b**)

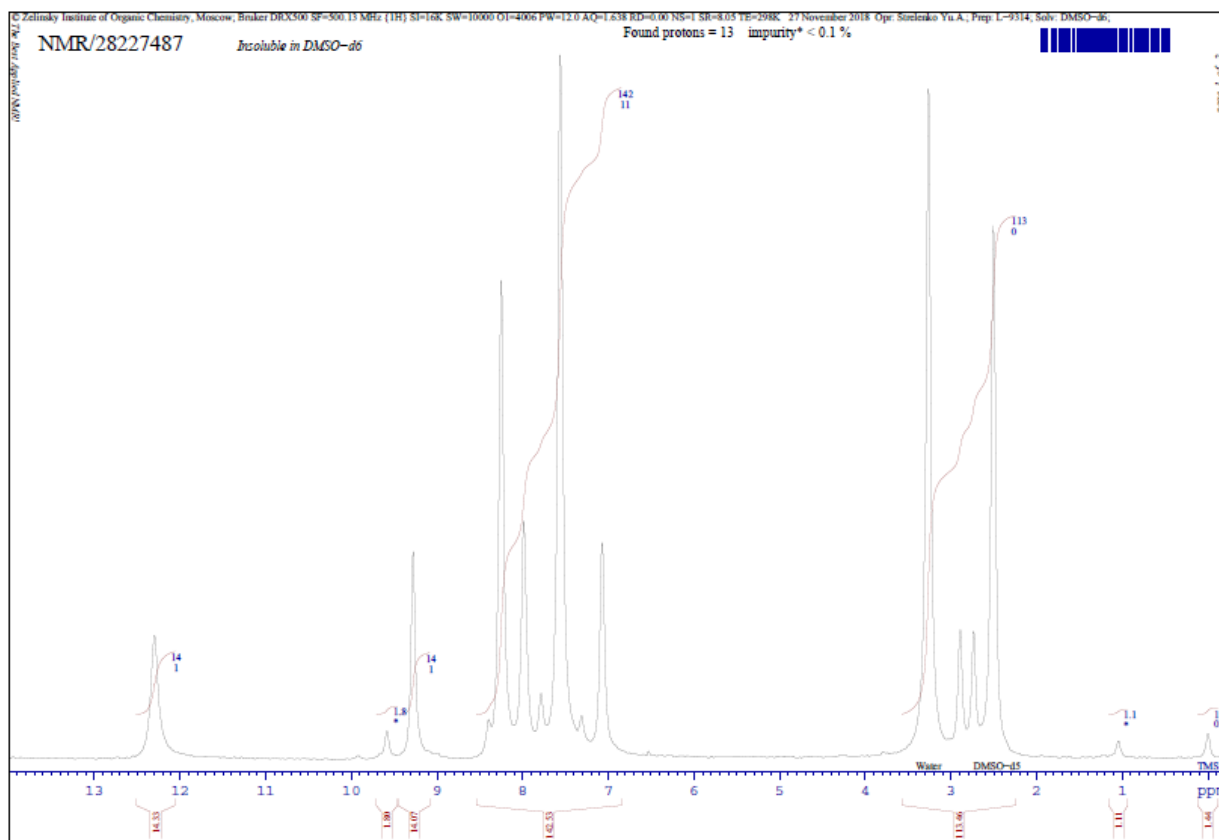


Рис.17. Спектр ЯМР ^1H 2-фенил-пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ола (соединение 32а)

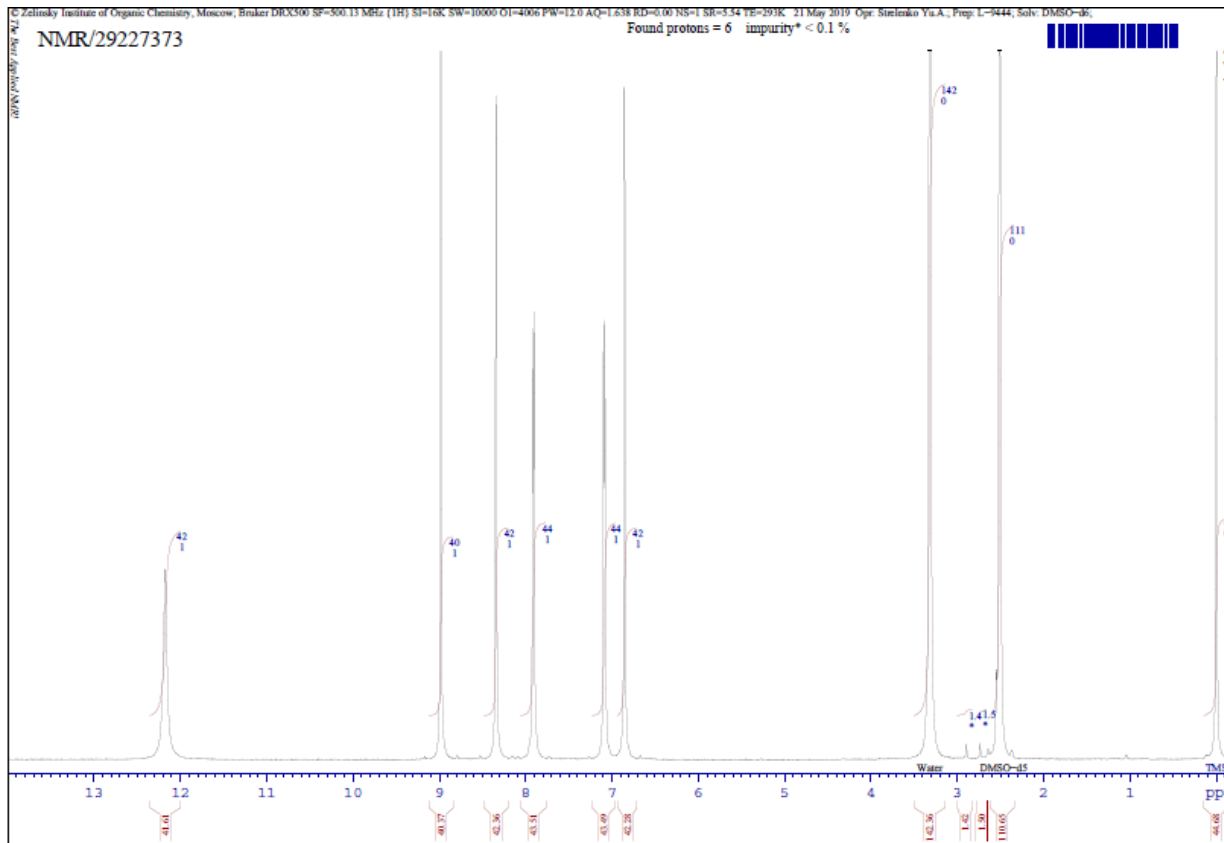
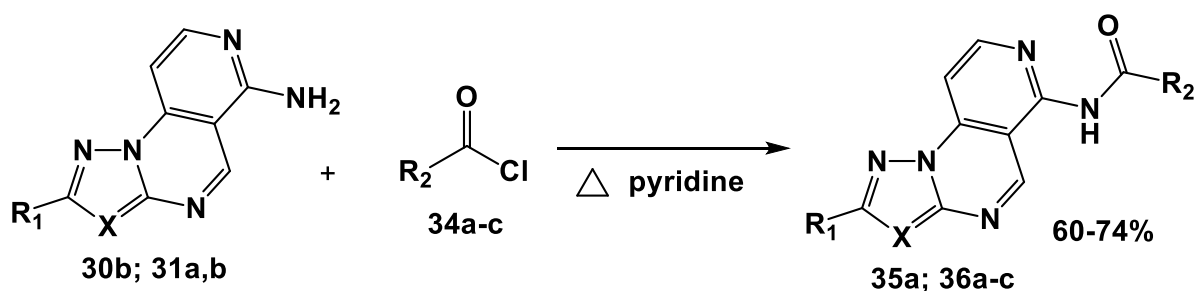


Рис.18. Спектр ЯМР ^1H пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ола (соединение 33а)

В настоящее время с целью повышения биологической и биохимической активности соединений часто прибегают к молекулярной диверсификации потенциальных препаратов. Самым простым и распространенным подходом является прямое химическое воздействие необходимых реагентов с фармакоформными группами на имеющиеся функциональные группы родоначального скаффолда. Тем самым возможно улучшить целевые характеристики, снизить побочные эффекты или создать новое гибридное соединение с изменённым профилем селективности [137-139].

Поэтому для изучения возможности дальнейших превращений полученных 2- R^1 -3- R^2 -пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-аминов **30b**, **31a-b**, с целью введения ацетидамидной группы, нами было проведено ацилирование **34a-c** по NH_2 -группе различными хлорангидами. Установлено, что наиболее гладко и с высокими выходами эта реакция протекает при кипячении реагентов в абсолютном пиридине в течение 6 часов (схема 15). В результате с выходами 60-74% были получены соответствующие N-(2- R^1 -3- R^2 -пиридо[3,4-*e*][1,2,4]азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил) амиды **35a**, **36a-c**.

Схема 15:



35 X=N a $R_1=Ph$, $R_2=Ph$

36 a X=PhC, $R_1=H$, $R_2=Me$; **b** X=PhC, $R_1=H$, $R_2=Ph$; **c** X=CH, $R_1=H$, $R_2=4-MeO-C_6H_4$

В спектрах ЯМР 1H продуктов **35a**, **36a-c**, по сравнению со спектральными данными исходных соединений **30a**, **31a-b**, вместо уширенных сигналов NH_2 -протонов появляются сигналы протонов NH групп в диапазоне 10.74-11.40 м.д. Выделенные соединения **35a**, **36a-c** представляют собой порошкообразные вещества белого (**35a**) и желтого (**36a-c**) цветов, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, но ограниченно растворимые в воде и

спиртах. Физико-химические характеристики и спектральные данные полученных N-(2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) амидов **35а**, **36а-с** представлены в таблицах 19, 20.

Таблица 19. Характеристика соединений **35а**, **36а-с**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			С	Н	N		
35а	C ₂₁ H ₁₄ N ₆ O	366.38	$\frac{68.84}{68.90}$	$\frac{3.85}{3.90}$	$\frac{22.94}{22.92}$	68	272-274
36а	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	303.32	$\frac{67.32}{67.34}$	$\frac{4.32}{4.35}$	$\frac{23.09}{23.12}$	65	268-270
36б	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O	365.39	$\frac{72.32}{72.34}$	$\frac{4.14}{4.16}$	$\frac{19.17}{19.19}$	74	248-250
36с	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₂	319.32	$\frac{63.94}{63.96}$	$\frac{4.10}{4.20}$	$\frac{21.93}{21.90}$	60	217-219

Таблица 20. Спектральные данные соединений **35а**, **36а-с**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
35а	ЯМР ¹ H: 7.38 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.58-7.62 (3H, м., Ph); 7.65-7.70 (3H, м., Ph); 8.21- 8.25 (2H, м., Ph л); 8.30- 8.33 (2H, м., Ph); 8.47 (1H д., J=5.6 СН-пирид.); 9.38 (1H, с., СН-пиримид.); 10.74 (1H, уш. с., NH). Найдено, <i>m/z</i> : 367.1309 [M+H] ⁺ . C ₂₁ H ₁₅ N ₆ O. Вычислено, <i>m/z</i> : 367.1302.
36а	ЯМР ¹ H: 2.50 (3H, с., CH ₃); 7.32 (1H, т., J=7.3 Ph); 7.48 (2H, т., J=7.8 Ph); 8.10 (1H, д., J=5.7, СН-пирид.); 8.16 (2H, д., J=7.4 Ph); 8.77 (1H д., J=5.7 СН-пирид.); 8.85 (1H, с., СН-пиразол); 9.06 (1H, с., СН-пиримид.), 10.99 (1H, уш. с., NH). Найдено, <i>m/z</i> : 304.1190 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₄ N ₅ O. Вычислено, <i>m/z</i> : 304.1193.
36б	ЯМР ¹ H: 7.32 (1H, т., J=7.4 Ph); 7.48 (2H, т., J=7.8 Ph); 7.60 (2H, т., J=7.5 Ph); 7.69 (1H, т., J=7.3 Ph); 8.14 (2H, д., J=7.4 Ph); 8.17 (2H, д.,

	<p>J=7.5 Ph); 8.20 (1H, д., J=5.7, СН-пирид.); 8.85 (1H д., J=5.8 СН-пирид.); 8.87 (1H, с., СН-пиразол); 9.05 (1H, с., СН-пиримид.), 11.40 (1H, уш. с., NH). ЯМР ^{13}C: 106.7; 108.3; 113.3; 126.3; 126.8; 128.4; 128.6; 128.7; 129.3; 131.1; 132.5; 133.2; 141.5; 141.7; 142.9; 150.3; 151.1; 151.7 Найдено, m/z: 366.1344 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, m/z: 366.1350.</p>
36с	<p>ЯМР ^1H: 3.88 (3H, с., CH_3O); 6.98 (1H, д., J=2.2, СН-пиразол); 7.11 (2H, д., J=8.8, Ph); 8.12 (2H, д., J=8.8, Ph); 8.17 (1H, д., J=5.8, СН-пирид.); 8.35 (1H, д., J=2.1, СН-пиразол); 8.83 (1H д., J=5.7 СН-пирид.); 8.93 (1H, с., СН-пиримид.); 11.20 (1H, уш. с., NH). ЯМР ^{13}C: 55.6; 100.5; 106.6; 108.1; 113.8; 125.1; 130.5; 141.5; 144.8; 145.6; 150.2; 151.5; 162.7; 166.7. Найдено, m/z: 320.1139 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, m/z: 320.1143.</p>

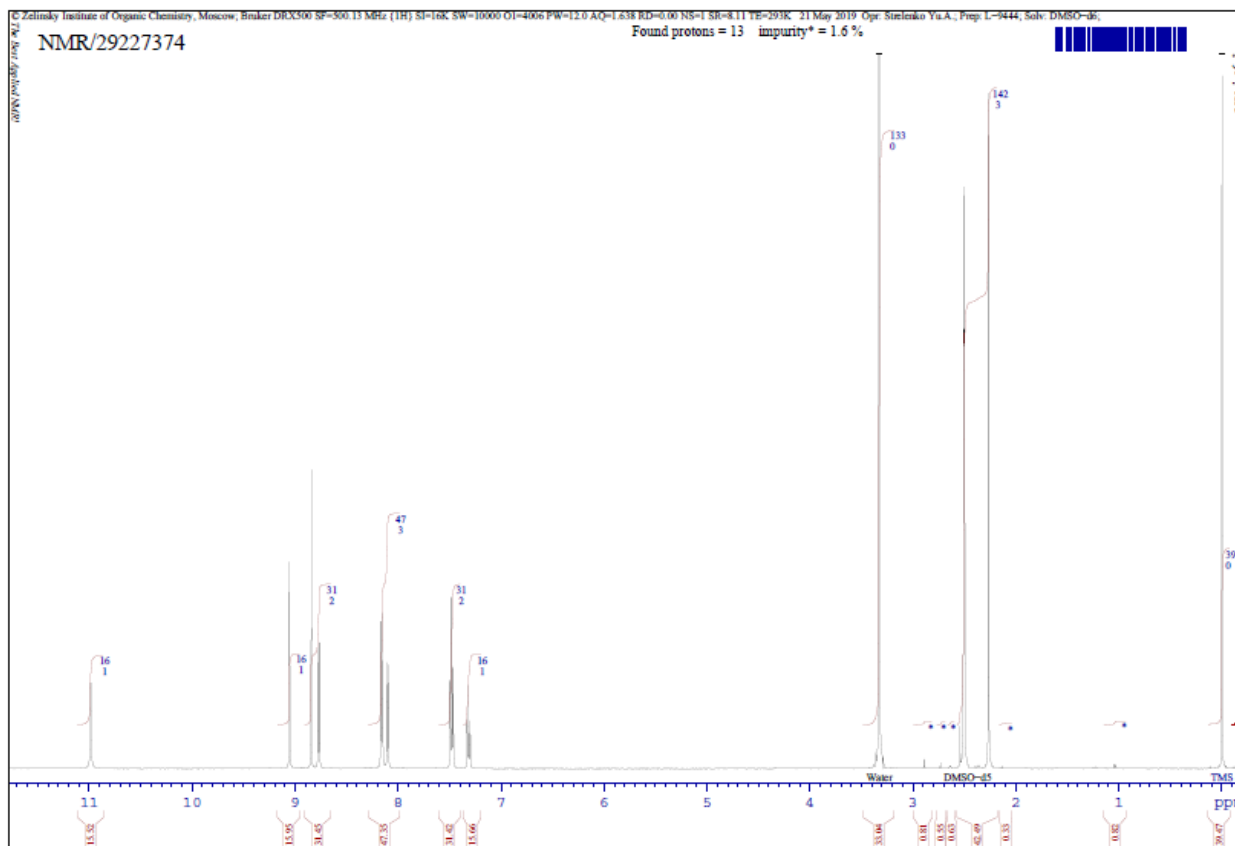


Рис.19. Спектр ЯМР ^1H N-(3-фенил-пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)ацетамида (соединение **36а**)

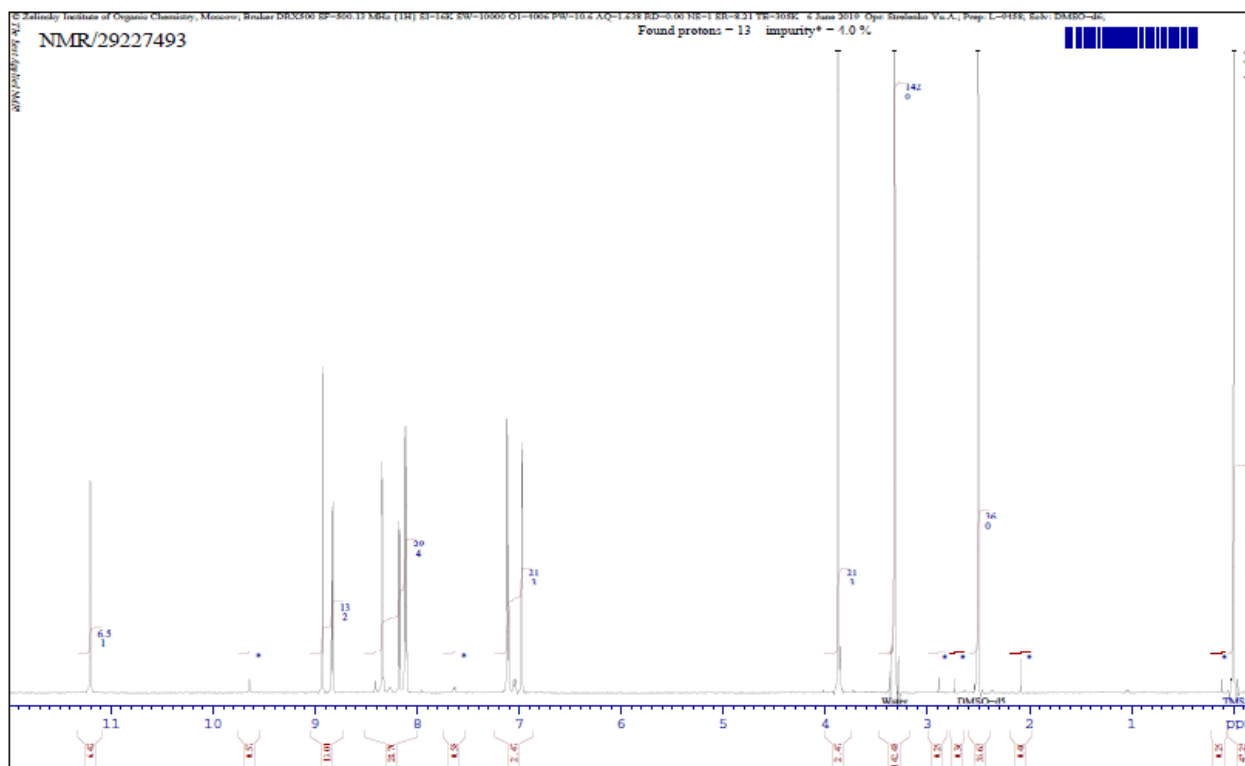
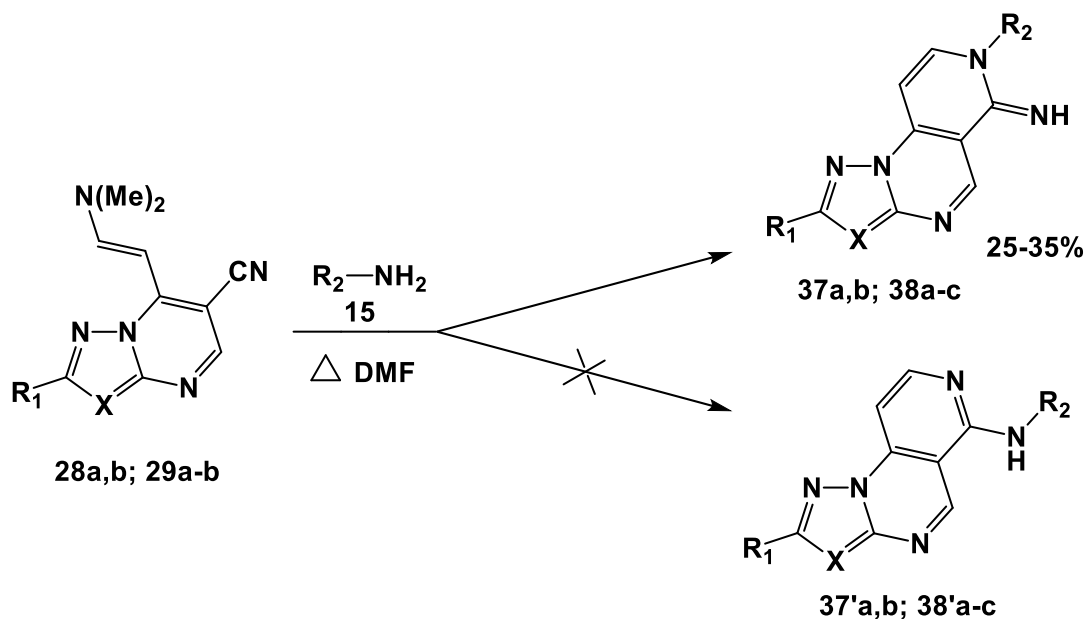


Рис.20. Спектр ЯМР ^1H 4-метокси-N-(пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) бензамида (соединение **36c**)

2.2.2.3 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азолопиримидин-6-карбонитрилов с различными аминами

Известно, циклизация диметиламиновинил-производных с аминами приводит к аннелированию пиридинового цикла [61, 75, 140]. В рамках исследования нами была изучена реакция 2- R^1 -3- R^2 -7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **28a-b** и **29a-b** с различными аминами **15**. Установлено, что данное взаимодействие наиболее благоприятно протекает при кипячении реагентов в уксусной кислоте и приводит к 2- R^1 -3- R^2 -7- R^3 -пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-иминам **37a-b**, **38a-c** с невысокими выходами 25-35 % (схема 16). Замена растворителя на ДМФА или толуол приводила к образованию сложной смеси с признаками осмоления, из которой удавалось выделить только небольшое количество продуктов **37**, **38**.



$\text{X}=\text{N}$ **37 a** $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$; **b** $\text{R}_1=\text{Ph}$, $\text{R}_2=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$;
38 a $\text{X}=\text{CH}$, $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$; **b** $\text{X}=\text{PhC}$, $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$;
c $\text{X}=\text{PhC}$, $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

Основная проблема была связана с выбором структуры целевых продуктов. Так как в зависимости от селективности первичного взаимодействия амина **15**, а также вследствие возможного протекания перегруппировки Димрота могут образовываться альтернативные изомеры **37**, **38** и **37'**, **38'**. Соединения **37**, **38** образуются в результате первоначальной реакции переенаминирования с дальнейшей циклизацией с участием нитрильной группы енаминов **28a-b** и **29a-b**. Обратная последовательность реагирования приводила бы к пиразолопиридопиримидинам **37'**, **38'**.

Данные спектров ЯМР ^1H выделенных веществ не позволяют сделать однозначный выбор в пользу какой-либо структуры **37**, **38** и **37'**, **38'** вследствие идентичности набора сигналов (дублеты протонов образованного пиридинового цикла при 6.61-7.33 и 7.82-8.05 м.д., иминной группы при 7.88-8.56 м.д. и пиримидинового цикла при 9.11-9.28 м.д.)

Для определения наиболее вероятной структуры и ее преимущественной таутомерной формы выделенные вещества дополнительно были проанализированы комплексом двумерной спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) на примере соединения **38b**. В спектре NOESY наблюдались

корреляционные пики N-CH₂ протонов с метиновым протоном при C-8, но отсутствовали с протоном при C-5. Более того наличие в спектре НМВС три диагностические корреляции N-CH₂ протонов с атомом C-8 и с узловым атомом C-6 через три связи, а также с соседним атомом углерода CH₂-группы через две связи (рис.21) подтверждает предполагаемую иминную таутомерную форму пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов **37**, **38** и позволяет исключить образование аминов **37'**, **38'**.

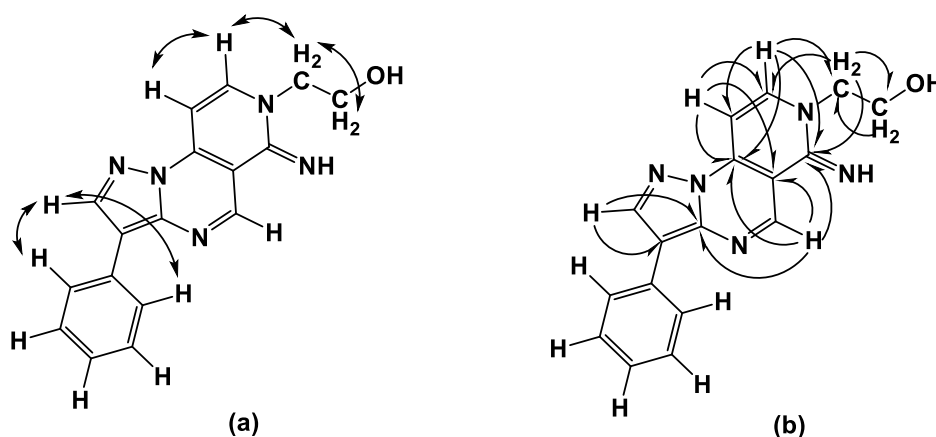


Рис.21. Основные взаимодействия протонов в спектре NOESY (a) и в спектре НМВС (b) соединения **38b**

Таблица 21. Корреляции и координаты кросс-пигов 2-(6-имино-3-фенил-пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(6*H*)-ил)этанола (**38b**) основанные на 1D и 2D ЯМР (NOESY, HSQC, НМВС) данных

Атомы ¹ H (δ, м.д.)	Атомы ¹³ C (δ, м.д.)	НМВС (H→C)
CH ₂ -O (3.73)	CH ₂ -O (57.9)	53.0;
N-CH ₂ (4.73)	N-CH ₂ (53.0)	57.9, 147.4, 154.0;
H-9 (6.61)	C-9 (88.5)	106.0, 142.2, 147.4;
H-4 Ph (7.26)	C-4 Ph (126.2)	
H(3), H(5) Ph (7.44)	C-3, C-5 Ph (128.6)	
H-8 (7.82)	C-8 (147.4)	53.0, 88.5, 142.2, 154.0;
H(2), H(6) Ph (8.14)	C-2, C-6 Ph (125.9)	
H-2 (8.76)	C-2 (143.2 или 143.3)	110.3, 143.2 или 143.3;
H-5 (9.23)	C-5 (147.9)	106.0, 142.2, 143.2 или 143.3, 154.0;

Полученные соединения **37a-b**, **38a-c** представляют собой порошкообразные вещества бежевого (**37a-b**) и желтого (**38a-c**) цветов, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, но ограниченно растворимые в спиртах и воде. Характеристики и спектральные данные соединений **37a-b**, **38a-d** представлены в таблицах 22, 23.

Таблица 22. Характеристика соединений **37a-b** и **38a-c**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
37a	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ O	244.25	$\frac{54.09}{54.15}$	$\frac{4.95}{4.98}$	$\frac{34.41}{34.43}$	25	243-245
37b	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O	306.32	$\frac{62.74}{62.72}$	$\frac{4.61}{4.63}$	$\frac{27.44}{27.45}$	35	235-237
38a	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O	243.26	$\frac{59.25}{59.27}$	$\frac{5.39}{5.40}$	$\frac{28.79}{28.82}$	29	231-233
38b	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	305.33	$\frac{66.87}{66.82}$	$\frac{4.95}{4.90}$	$\frac{22.94}{22.97}$	34	228-230
38c	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O	381.43	$\frac{72.42}{72.50}$	$\frac{5.02}{5.04}$	$\frac{18.36}{18.34}$	32	218-220

Таблица 23. Спектральные данные соединений **37a-b** и **38a-c**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
37a	ЯМР ¹ H: 3.27 (3H, с., <u>CH₃OCH₂</u>); 3.55 (2H, т., J=5.1, CH ₂); 4.33 (2H, т., J=5.1, CH ₂); 7.05 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.88 (1H, уш. с., NH); 8.05 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 8.86 (1H, с., СН-триазол); 9.25 (1H, с., СН-пиримид.). Найдено, <i>m/z</i> : 245.1142 [M+H] ⁺ . C ₁₁ H ₁₃ N ₆ O. Вычислено, <i>m/z</i> : 245.1146.
37b	ЯМР ¹ H: 3.33 (2H, уш., с. OH+NH+H ₂ O); 3.81 (2H, т., J=4.6 CH ₂); 4.29 (2H, т., J=4.6 CH ₂); 7.33 (1H, д., J=5.6, СН-пирид.); 7.62-7.68 (3H, м., Ph); 7.99 (1H д., J=5.6 СН-пирид.); 8.32- 8.34 (2H, м., Ph); 9.28 (1H, с.,

	СН-пиримид.). Найдено, m/z : 307.1306 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{15}N_6O$. Вычислено, m/z : 307.1302.
38a	ЯМР 1H : 3.27 (3H, с., CH_3OCH_2); 3.68 (2H, т., $J=5.1$, CH_2); 4.29 (2H, т., $J=5.1$, CH_2); 6.98 (1H, д., $J=5.8$, СН-пирид.); 7.21 (1H, д., $J=2.2$, СН-пиразол); 7.95 (1H д., $J=5.7$ СН-пирид.); 8.38 (1H, д., $J=2.1$, СН-пиразол); 8.47 (1H, уш. с., NH); 9.11 (1H, с., СН-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 48.6; 55.5; 89.2; 106.3; 110.3; 110.8; 120.3; 124.0; 125.9; 126.2; 128.6; 128.8; 128.9; 131.8; 142.1; 143.3; 143.4; 146.7; 148.0; 157.1. Найдено, m/z : 244.1198 $[M+H]^+$. $C_{12}H_{14}N_5O$. Вычислено, m/z : 244.1193.
38b	ЯМР 1H : 3.33 (2H, уш., с. OH+NH+H ₂ O); 3.73 (2H, т., $J=4.7$ CH_2); 4.73 (2H, т., $J=4.7$ CH_2); 6.61 (2H, д., $J=7.4$ СН-пирид.); 7.26 (1H, т., $J=7.4$ Ph); 7.44 (2H, т., $J=7.6$ Ph); 7.82 (1H д., $J=7.3$ СН-пирид.); 8.14 (2H, д., $J=7.8$ Ph); 8.76 (1H, с., СН-пиразол); 9.23 (1H, с., СН-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 53.0 (CH_2O); 57.9 (NCH_2); 88.5 (C-9); 106.0 (C-5a); 110.3 (C-3); 125.9 (Ph); 126.2 (Ph); 128.6 (Ph); 131.8 (Ph); 142.2 (C-9a); 143.2 (C-2 или C-3a); 143.3 (C-2 или C-3a); 147.4 (C-8); 147.9 (C-5); 154.0 (C-6). Найдено, m/z : 306.1346 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{16}N_5O$. Вычислено, m/z : 306.1350.
38c	ЯМР 1H : 5.15 (2H, с., CH_2); 6.68 (2H, д., $J=7.5$ СН-пирид.); 6.91 (1H, т., $J=7.5$ Ar); 7.05 (1H, д., $J=8.3$, Ar); 7.17 (1H, д., $J=7.0$, Ar); 7.24-7.32 (2H, м., Ph+Ar); 7.45 (2H, т., $J=7.8$ Ph); 7.93 (1H д., $J=7.5$ СН-пирид.); 8.56 (1H, уш. с., NH); 8.79 (1H, с., СН-пиразол); 9.23 (1H, с., СН-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 44.0; 96.9; 100.6; 111.7; 126.1; 126.4; 126.7; 127.3; 128.3; 128.7; 131.7; 139.8; 141.8; 142.2; 142.3; 147.5; 153.0; 156.0. Найдено, m/z : 382.1657 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{20}N_5O$. Вычислено, m/z : 382.1663.

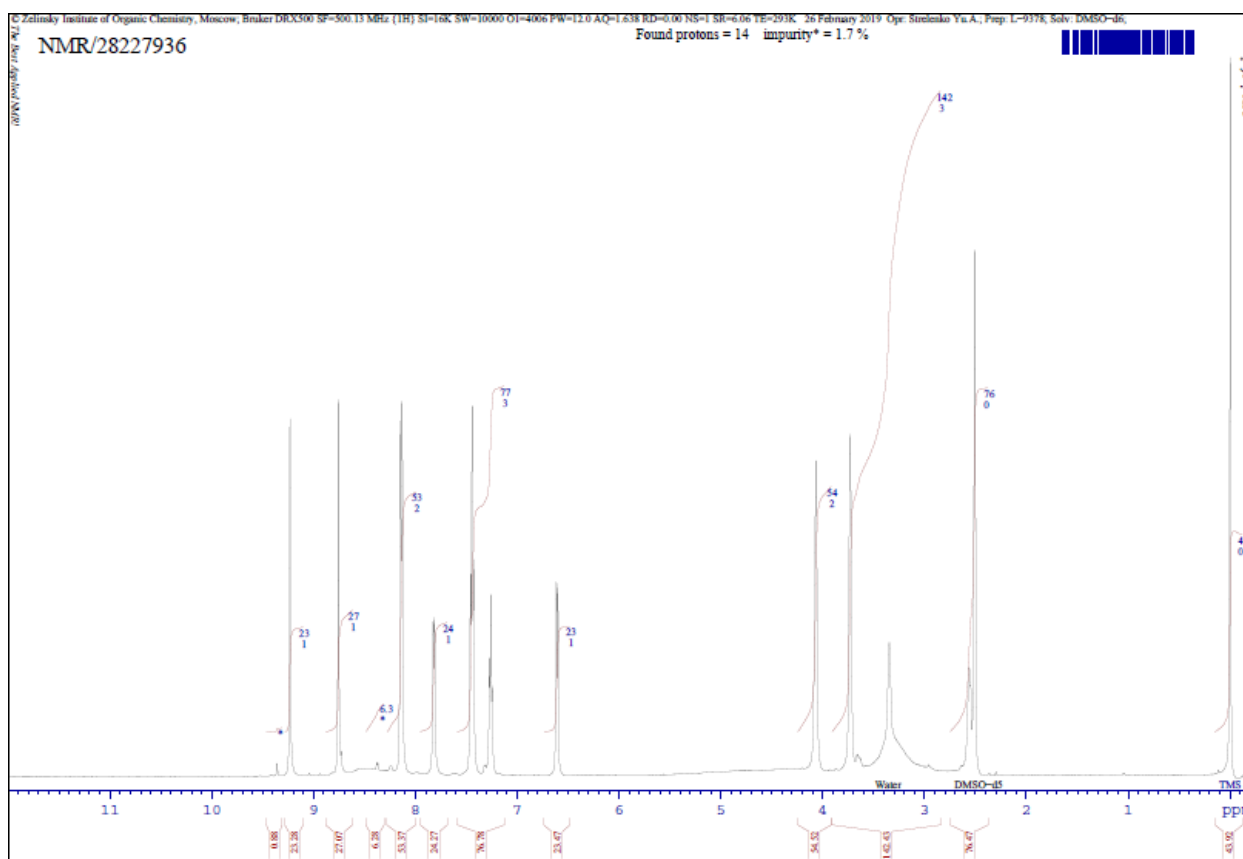


Рис. 22. Спектр ЯМР ^1H 2-(6-имино-3-фенил-пиридо[3,4-е]пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(6*H*)-ил)этанола (соединение **38b**)

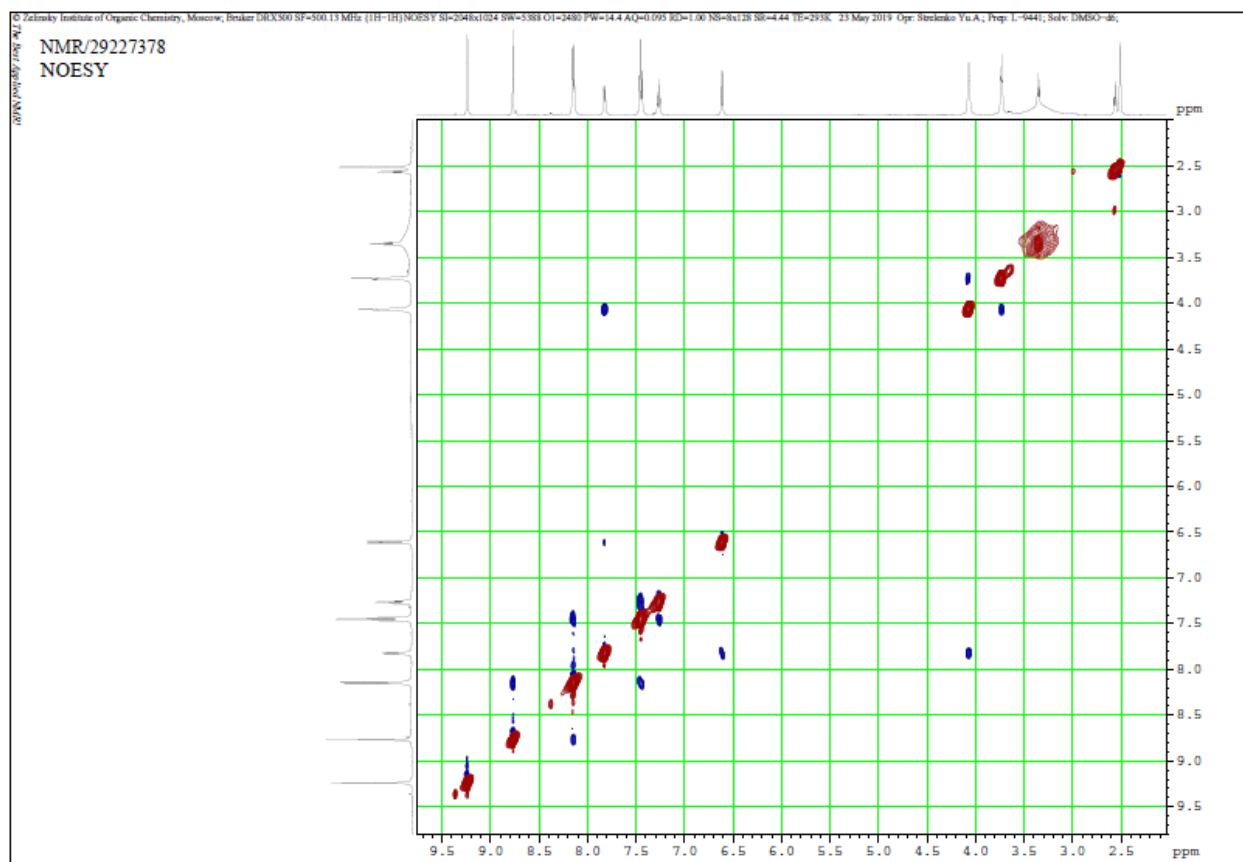


Рис. 23. Спектр NOESY ^1H - ^1H 2-(6-имино-3-фенил-пиридо[3,4-е]пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(6*H*)-ил)этанола (соединение **38b**)

Таким образом было показано, что 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы являются удобными билдин-блоками для надстройки пиридинового цикла. Реакции протекают не совсем однозначно и их направления зависят от природы используемого 1N синтона. Также в рамках молекулярной диверсификации проведена модификация полученных 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов путем введения ацетамидной группы.

2.2.3 Особенности взаимодействия 7-(диметиламино винил)азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с некоторыми динуклеофилами

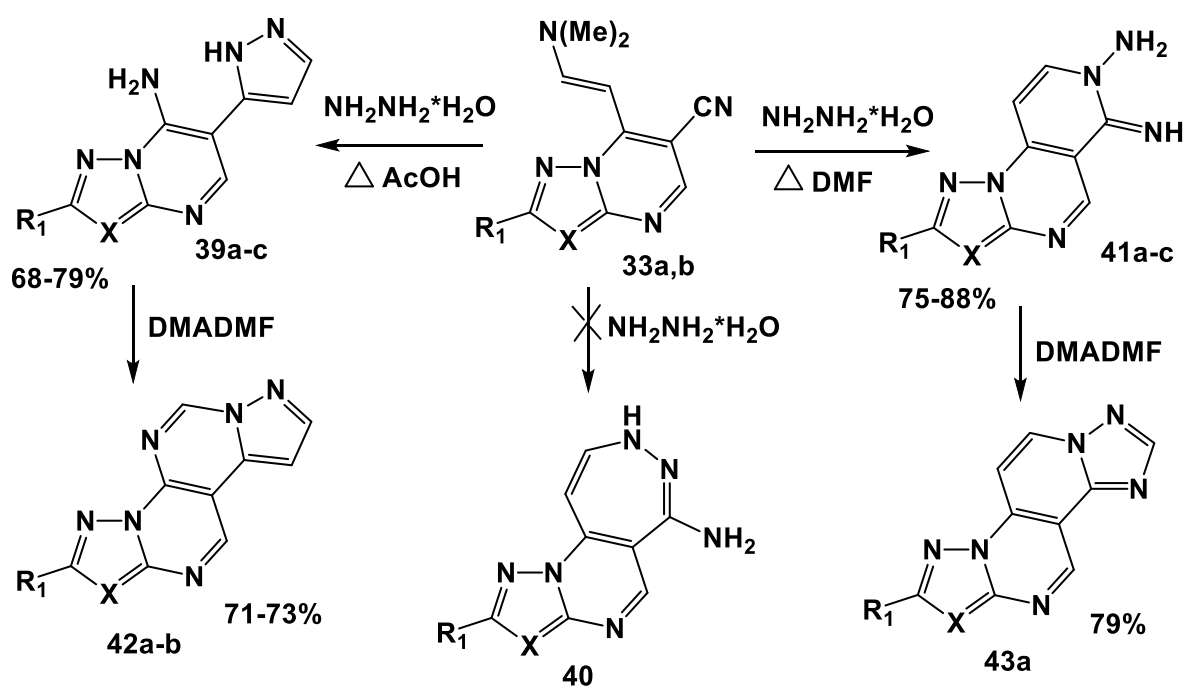
В литературе немало примеров, где описываются взаимодействия диметиламиновинилазолоазинов, содержащие вицинальные ацетильную или сложноэфирную группы, с N,N-динуклеофилами с образованием различных продуктов. Так, в работах [76, 102, 141-142] авторами сообщается о получении пиразолил- и пиримидинилпроизводных азолоазинов, которые предположительно образуются согласно механизму ANRORC. Отечественными учеными при исследовании этой реакции отмечается селективное региоспецифичное протекание этой реакции с аннелированием пиридинового или diazepинового цикла в зависимости от природы использованного растворителя [61].

В связи с этим было интересно изучить взаимодействие диметиламинометиленовых производных **33a-c** с гидразин гидратом в разных условиях. Так при кипячении в уксусной кислоте были выделены линейно связанные 3-R-6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амины **39a-c** с выходом 68-79% (схема 17).

Спектры ЯМР ¹H пиразол-5-илпиразолопиримидинов **39a-c** характеризуются наличием двух сигналов СН-протонов линейно сочлененного пиразола в виде синглетов при 6.93-6.97 и 7.89-7.93 м.д. соответственно, а также уширенными сигналами NH-протона пиразольного

цикла при 13.06-13.12 м.д. и протонов NH₂ группы при 8.46-8.58 м.д. Что не позволяет сделать выбор в пользу одной из предполагаемых структур. Однако, в двумерных спектрах NOESY, наблюдаются корреляционные пики между NH-протоном и H-5 протоном пиримидинового цикла и отсутствуют взаимодействия между протонами NH₂ и H-5 (рис. 24а), что позволяет исключить образование diazepинового фрагмента **40**. Более того анализ двухмерных спектров HSQC и HMBC на примере соединения **39с** показал три взаимодействия протонов NH группы с двумя CH-углеродами новообразованного цикла и с одним узловым атомом углерода, что исключает конденсированную структуру **41** (рис. 24b). Все это позволяет однозначно утверждать, что в результате реакции образуются линейно связанные пиразолилпирозоло[1,5-а]пиримидины **39**.

Схема 17



39-43 a X=CH, R₁=H; **b** X=PhC, R₁=H; **c** X=PhC, R₁=Et

Хотя нам не удалось выделить интермедиаты реакции, вероятно, она протекает по механизму перегруппировки ANRORC, которой подробно описан в п.2.1.3. Так, изначально образующийся в реакции переаминирования энгидразин **A** замыкается в спиро-пиразолин **B** вследствие нуклеофильной атаки по электронодефицитному положению пиразолопиримидина.

Последующая рециклизация шестичленного цикла через интермедиат **C** приводит к продукту перегруппировки **39a-c** (схема 18).

Схема 18:

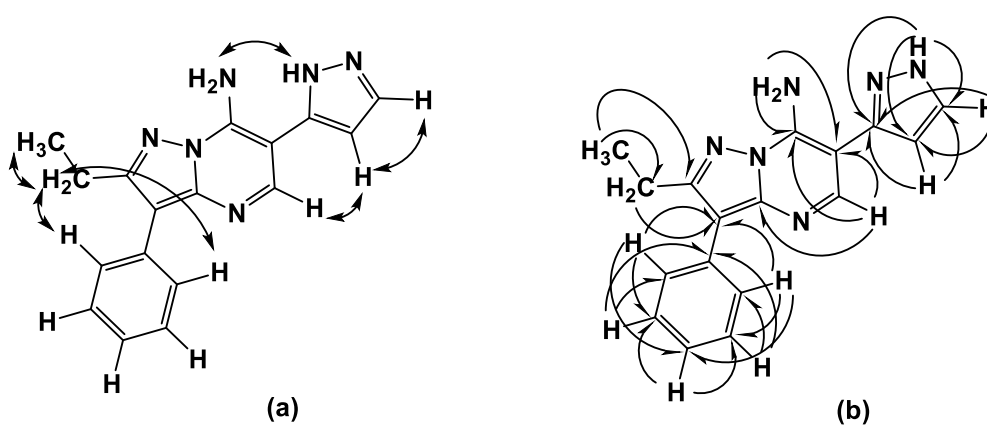
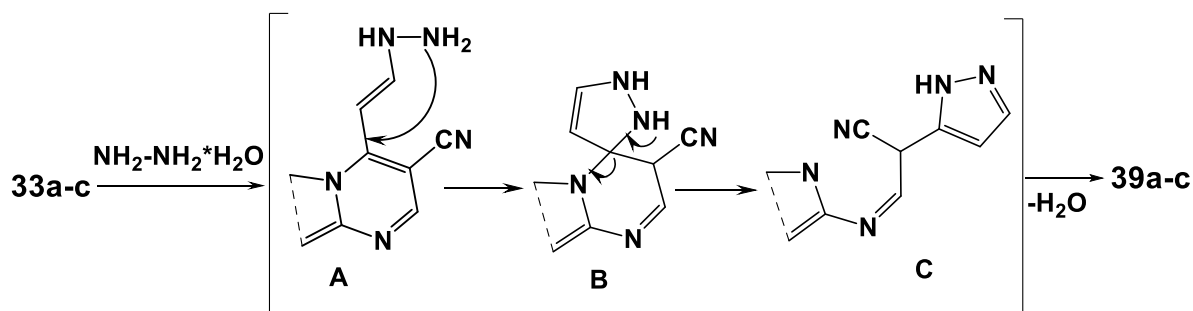


Рис.24. Основные взаимодействия протонов в спектре NOESY (a) и в спектре HMBC (b) соединения **39c**

Таблица 24. Корреляции и координаты кросс-пиков 2-этил-3-фенил-6-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (**39c**) основанные на 1D и 2D ЯМР (NOESY, HSQC, HMBC) данных

Атомы ^1H (δ , м.д.)	Атомы ^{13}C (δ , м.д.)	HMBC (H→C)
CH_3 (1.32)	CH_3 (13.4)	21.3, 156.1
CH_2 (3.01)	CH_2 (21.3)	13.4, 106.2, 156.1
CH-пиразол (6.94)	CH-пиразол (101.0)	129.7, 147.3
H-4 Ph (7.28)	C-4 Ph (125.6)	128.3
H(3), H(5) Ph (7.46)	C-3, C-5 Ph (128.3)	128.4, 132.9
H(2), H(6) Ph (7.76)	C-2, C-6 Ph (128.4)	106.2, 125.6, 128.3
CH-пиразол (7.92)	CH-пиразол (129.7)	101.0, 147.3
NH_2 (8.46)		
H-5 (8.74)	C-5 (148.1)	94.3, 144.1, 145.4
NH (13.11)		101.0, 129.7, 147.3

В результате дальнейшего исследования выяснилось, что использование ДМФА в качестве растворителя вместо уксусной кислоты позволяет получить 2-*R*-6-иминопиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-амины **41a-c** с хорошими выходами 75-88% (схема 17). На ЯМР ^1H спектрах присутствуют сигналы винильных протонов пиридинового цикла в виде двух дублетов находящиеся в области 6.56-6.59 и 7.89-7.93 м.д. соответственно, а также уширенные сигналы протонов NH_2 группы при 5.93-5.95 м.д. Нахождение последних в более сильном поле косвенно свидетельствует о наличии связи N-NH_2 . В двумерных спектрах NOESY отсутствуют корреляционные пики между протонами NH_2 группы и CH -протонами пиримидинового цикла, однако наблюдаются кросс-пики между NH_2 -протонами и CH -протоном новообразованного цикла (рис. 25а), что исключает образование diazepина **40**. Определяющим структуру **41** является кросс-пик протонов NH_2 группы с CH -углеродом новообразованного цикла в спектре HMBC на примере соединения **41c** (рис. 25b), что может быть возможным только для конденсированной структуры **41**.

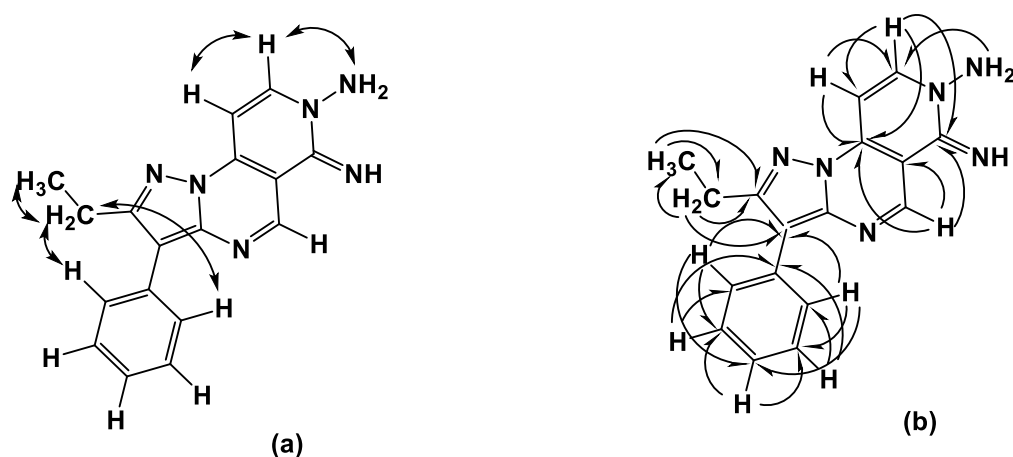


Рис.25. Основные взаимодействия протонов в спектре NOESY (а) и в спектре HMBC (b) соединения **41c**

Таблица 25. Корреляции и координаты кросс-пиков 2-этил-3-фенил-6-иминопиразоло[1,5-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиримидин-7(6*H*)-амина (**41c**) основанные на 1D и 2D ЯМР (NOESY, HSQC, HMBC) данных

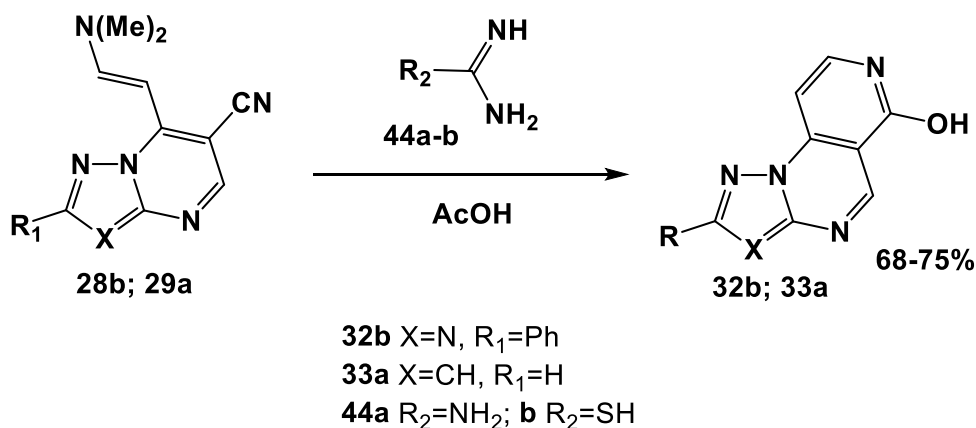
Атомы ^1H (δ , м.д.)	Атомы ^{13}C (δ , м.д.)	HMBC
---------------------------------------	--	------

		(H→C)
CH ₃ (1.28)	CH ₃ (12.9)	21.3, 156.9
CH ₂ (2.97)	CH ₂ (20.9)	13.4, 109.1, 156.9
NH ₂ (5.93)		146.0
H-9 (6.56)	C-9 (87.8)	106.0, 146.0
H-4 Ph (7.33)	C-4 Ph (126.3)	128.3
H(3), H(5) Ph (7.48)	C-3, C-5 Ph (128.3)	128.7, 131.7
H(2), H(6) Ph (7.67)	C-2, C-6 Ph (128.7)	109.1, 126.3, 128.7
H-8 (7.89)	C-8 (146.0)	87.8, 140.7, 153.4
H-5 (9.13)	C-5 (147.7)	106.0, 140.7, 144.5

Соединения **39a-b**, **41a** дополнительно были обработаны ДМА ДМФА при кипячении в ДМФ, что привело к гетероциклизации и образованию тетрациклических систем - пиразоло[1,5-а]пиразоло[1',5':3,4]пиримидо[5,6-е]пиримидинам **42a-b** и [1,2,4]триазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидинам **43a**, строение которых также подтверждено спектральными методами.

Также мы попытались ввести диметиламинометил-производные **28b**, **29a** в реакции с 1,3-динуклеофилами **44a-b** при кипячении в AcOH. В результате были выделены 2-R-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a** с выходом 68-75% (схема 19).

Схема 19:



Хотя ранее сообщалось о возможности образования пиридин-илпирозолопиримидинов по механизму ANRORC [102], в нашем случае 1,3-динуклеофилы **44a-b** выступают в качестве аминирующих агентов, а образующийся в ходе реакции имидин через стадию гидролиза циклизуется в **32b**, **33a**. Реакция подробно описана в п.п.2.2.2.2.

Синтезированные соединения **39a-c**, **41a-c** представляют собой порошкообразные вещества бледно-желтого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, хлороформе, плохо растворимые в спиртах, воде, диоксане. Соединения **42a-b**, **43a** являются труднорастворимыми соединениями, но с четкими температурами плавления. Состав **39a-c**, **41a-c**, **42a-b**, **43a** подтверждается данными элементного анализа на С, Н, N. Характеристики и спектральные данные соединений **39a-c**, **41a-c**, **42a-b**, **43a** представлены в таблицах 26, 27.

Таблица 26. Характеристика соединений **39a-c**, **41a-c**, **42a-b**, **43a**

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			С	Н	N		
39a	C ₉ H ₈ N ₆	200.21	$\frac{60.56}{59.99}$	$\frac{3.88}{4.03}$	$\frac{41.69}{41.98}$	68	255-257
39b	C ₁₅ H ₁₂ N ₆	276.30	$\frac{65.56}{65.21}$	$\frac{3.92}{4.38}$	$\frac{30.77}{30.42}$	74	199-201
39c	C ₁₇ H ₁₆ N ₆	304,36	$\frac{67.42}{67.09}$	$\frac{5.66}{5.30}$	$\frac{27.35}{27.61}$	79	260-262
41a	C ₉ H ₈ N ₆	200.21	$\frac{60.45}{59.99}$	$\frac{3.98}{4.03}$	$\frac{42.16}{41.98}$	88	265-267
41b	C ₁₅ H ₁₂ N ₆	276.30	$\frac{64.86}{65.21}$	$\frac{3.81}{4.38}$	$\frac{30.14}{30.42}$	77	247-249
41c	C ₁₇ H ₁₆ N ₆	304,36	$\frac{67.22}{67.09}$	$\frac{5.06}{5.30}$	$\frac{27.75}{27.61}$	75	192-195
42a	C ₁₀ H ₆ N ₆	210.20	$\frac{57.48}{57.14}$	$\frac{2.07}{2.28}$	$\frac{40.33}{39.98}$	71	255-257

42c	$C_{18}H_{14}N_6$	314.35	$\frac{68.41}{68.78}$	$\frac{4.08}{4.49}$	$\frac{26.43}{26.74}$	73	269-271
43a	$C_{10}H_6N_6$	210.20	$\frac{57.36}{57.14}$	$\frac{2.40}{2.28}$	$\frac{39.72}{39.98}$	79	225-227

Таблица 27. Спектральные данные соединений **39a-c**, **41a-c**, **42a-b**, **43a**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
39a	ЯМР 1H : 6.46 (1H, д., J=2.2, СН-пиразол); 6.93 (1H, с., СН-пиразол); 7.89 (1H, с., СН-пиразол); 8.13 (1H, д., J=2.2, СН-пиразол); 8.42 (2H, уш. с., NH ₂); 8.71 (1H, с., СН-пирим.); 13.06 (1H, уш. с., NH). ЯМР ^{13}C : 93.7; 94.8; 101.1; 129.7; 144.2; 144.5; 147.3; 148.0; 148.1. Найдено, m/z : 201.0888 [M+H] ⁺ . $C_9H_9N_6$. Вычислено, m/z : 201.0883.
39b	ЯМР 1H : 6.97 (1H, с., СН-пиразол); 7.20 (1H, т., J=7.3 Ph); 7.42 (2H, т., J=7.7 Ph); 7.93 (1H, с., СН-пиразол); 8.20 (2H, д., J=7.7 Ph); 8.58 (2H, уш. С., NH ₂); 8.70 (1H, с., СН-пиразол); 8.84 (1H, с., СН-пирим.); 13.12 (1H, уш. С., NH). ЯМР ^{13}C : 94.5; 101.3; 107.7; 125.3; 125.3; 128.6; 129.8; 132.8; 142.2; 144.3; 144.7; 147.1; 148.4. Найдено, m/z : 277.1193 [M+H] ⁺ . $C_{15}H_{13}N_6$. Вычислено, m/z : 277.1197.
39c	ЯМР 1H : 1.32 (3H, т., J=7.2, CH ₃); 3.01 (2H, кв., J=7.2, CH ₂); 6.94 (1H, с., СН-пиразол); 7.28 (1H, т., J=7.1, Ph); 7.46 (2H, т., J=7.2, Ph); 7.76 (2H, д., J=7.2, Ph); 7.92 (1H, с., СН-пиразол); 8.46 (2H, уш. С., NH ₂); 8.74 (1H, с., СН-пиримид); 13.11 (1H, уш. С., NH). ЯМР ^{13}C : 13.4; 21.3; 94.3; 101.0; 106.2; 125.6; 128.3; 128.4; 129.7; 132.9; 144.1; 145.4; 147.3; 148.1; 156.1. Найдено, m/z : 305.1516 [M+H] ⁺ . $C_{17}H_{17}N_6$. Вычислено, m/z : 305.1510.
41a	ЯМР 1H : 3.34 (1H, уш. с., NH+H ₂ O); 5.93 (2H, уш. с., NH ₂); 6.56 (1H, д., J=7.5, СН-пирид); 6.75 (1H, д., J=2.2, СН-пиразол); 7.91 (1H, д., J=7.5, СН-пирид); 8.25 (1H, д., J=2.2, СН-пиразол); 9.17 (1H, с., СН-пирим.). ЯМР ^{13}C : 88.0; 97.5; 106.1; 141.2; 145.0; 145.7; 147.5; 147.7; 153.6. Найдено, m/z : 201.0877 [M+H] ⁺ . $C_9H_9N_6$. Вычислено, m/z : 201.0883.

41b	ЯМР ¹ H: 3.34 (1H, уш. с., NH+H ₂ O); 5.95 (2H, уш. с., NH ₂); 6.59 (1H, д., J=7.5, CH-пирид); 7.27 (1H, т., J=7.3 Ph); 7.45 (2H, т., J=7.7 Ph); 7.93 (1H, д., J=7.5, CH-пирид); 8.15 (2H, д., J=7.7 Ph); 8.78 (1H, с., CH-пиразол); 9.24 (1H, с., CH-пирим). Найдено, <i>m/z</i> : 277.1199 [M+H] ⁺ . C ₁₅ H ₁₃ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 277.1197.
41c	ЯМР ¹ H: 1.28 (3H, т., J=7.2, CH ₃); 2.97 (2H, кв., J=7.2, CH ₂); 3.34 (1H, уш. с., NH+H ₂ O); 5.93 (2H, уш. с., NH ₂); 6.56 (1H, д., J=7.5, CH-пирид); 7.33 (1H, т., J=7.6, Ph); 7.48 (2H, т., J=7.6, Ph); 7.67 (2H, д., J=7.5, Ph); 7.89 (1H, д., J=7.3, CH-пирид); 9.13 (1H, с., CH-пиримид). ЯМР ¹³ C: 12.9; 20.9; 87.8; 106.0; 109.1; 126.3; 128.3; 128.7; 131.7; 140.7; 144.5; 146.0; 147.7; 153.4; 156.9. Найдено, <i>m/z</i> : 305.1507 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₇ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 305.1510.
42a	ЯМР ¹ H: 7.00 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 7.48 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 8.38 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 8.48 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 9.45 (1H, с., CH-пирим.); 9.92 (1H, (1H, с., CH-пирим.)). ЯМР ¹³ C: 98.6; 99.2; 102.6; 136.9; 140.4; 144.8; 146.4; 146.6; 147.3; 148.5. Найдено, <i>m/z</i> : 211.0727 [M+H] ⁺ . C ₁₀ H ₇ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 211.0727.
42c	ЯМР ¹ H: 1.33 (3H, т., J=7.2, CH ₃); 3.01 (2H, кв., J=7.2, CH ₂); 7.36 (1H, т., J=7.1, Ph); 7.40 (1H, с., CH-пиразол); 7.51 (2H, т., J=7.2, Ph); 7.69 (2H, д., J=7.2, Ph); 8.43 (1H, с., CH-пиразол); 9.35 (1H, с., CH-пиримид); 9.85 (1H, с., CH-пиримид.). ЯМР ¹³ C: 12.8; 21.0; 98.6; 102.6; 110.8; 126.5; 128.3; 129.0; 131.6; 136.9; 144.1; 145.8; 146.1; 146.1; 147.1; 156.7. Найдено, <i>m/z</i> : 315.1350 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₅ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 315.1353.
43a	ЯМР ¹ H: 6.94 (1H, с., CH-пирид); 8.04 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 7.91 (1H, с., CH-пирид); 8.58 (1H, с., CH-триазол); 9.20 (1H, д., J=2.2, CH-пиразол); 9.39 (1H, с., CH-пирим.). ЯМР ¹³ C: 99.5; 102.2; 105.0; 134.1; 136.7; 144.8; 145.3; 146.9; 147.4; 153.5. Найдено, <i>m/z</i> : 211.0735 [M+H] ⁺ . C ₁₀ H ₇ N ₆ . Вычислено, <i>m/z</i> : 211.0727.

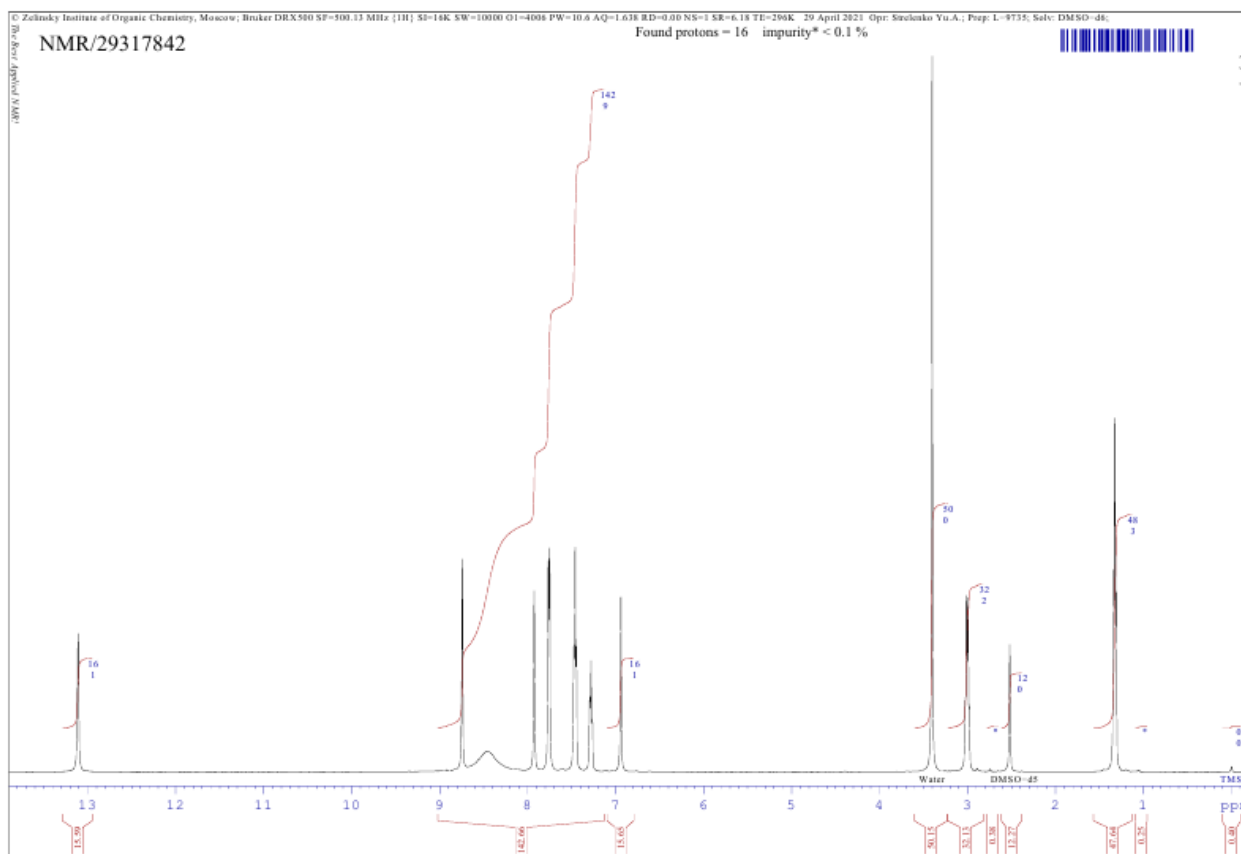


Рис.25. Спектр ЯМР ^1H 2-этил-3-фенил-6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (соединение **39c**)

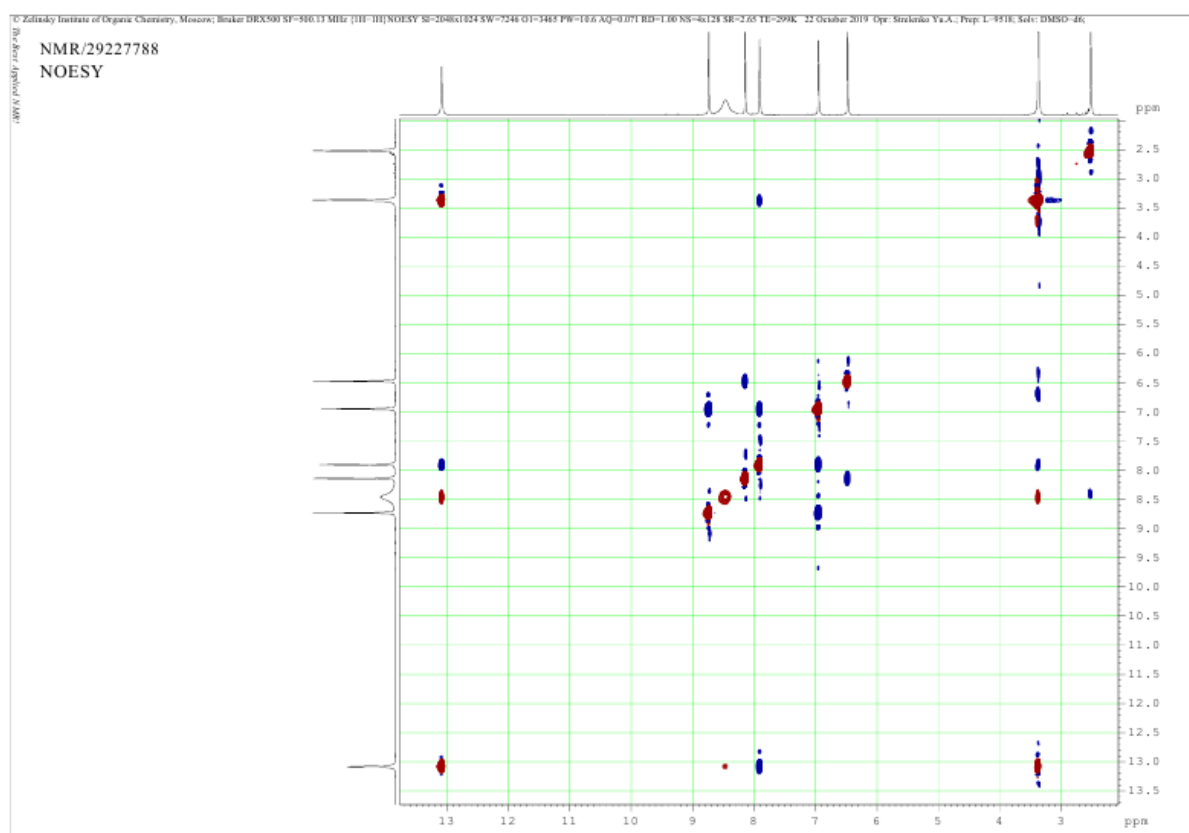


Рис.26. Спектр NOESY 6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (соединение **39a**)

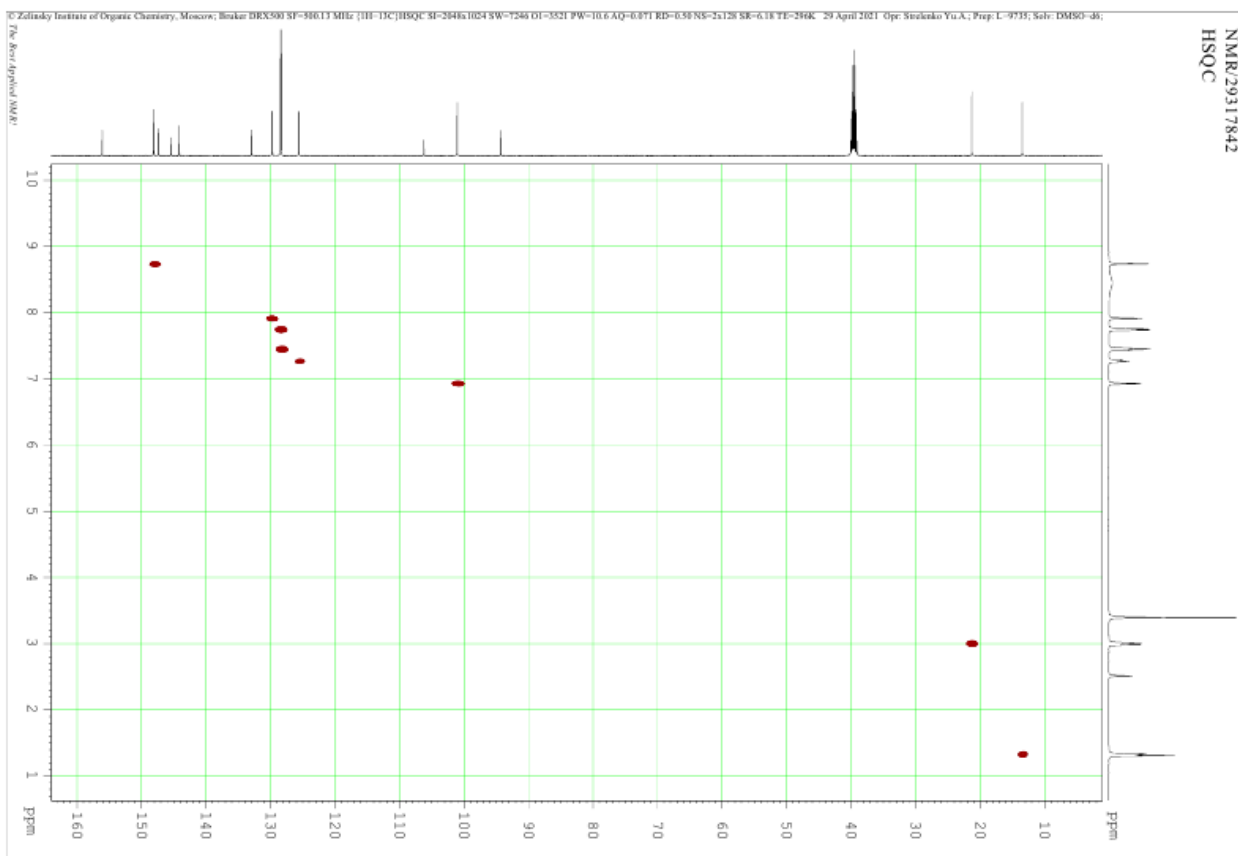


Рис.27. Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 2-этил-3-фенил-6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (соединение 39с)

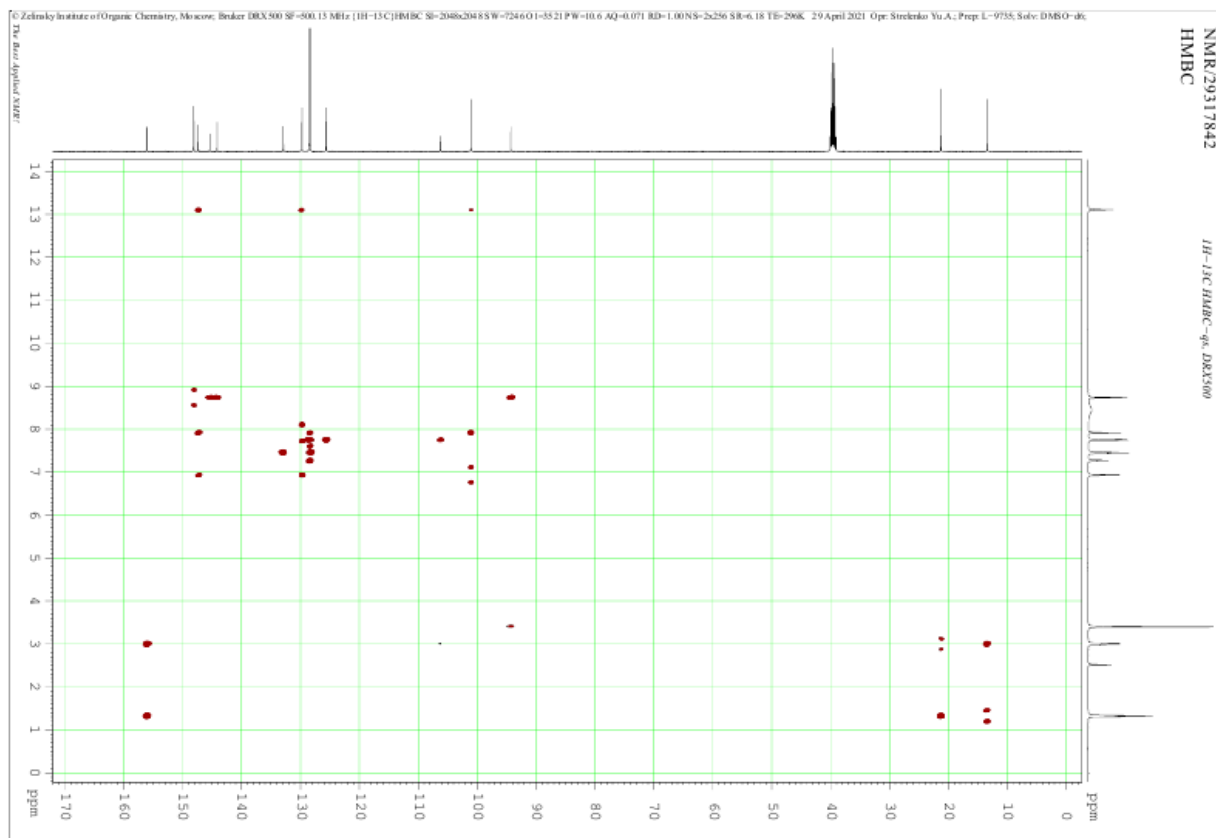


Рис.28. Спектр HMBC ^1H - ^{13}C 2-этил-3-фенил-6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина (соединение 39с)

Было показано, что строение продуктов взаимодействия 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с различными N,N-динуклеофилами зависит от природы растворителя, основности и нуклеофильности реагента. Так, в уксусной кислоте реакция енамина **28,29** с гидразин гидратом протекала через ANRORC перегруппировку с раскрытием пиримидинового цикла и получением линейно-связанных продуктов. Однако в ДМФА данная реакция приводит к аннелированию пиридинового кольца. При использовании более слабых N,N-динуклеофилов раскрытие пиримидинового цикла не происходило, а в результате были получены трициклические конденсированные системы.

2.3 Синтез триазолопиримидинов с участием эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот.

В контексте поиска новых гибридных мультитаргентных молекул [143-148], содержащих фрагменты, обладающие разной биологической активностью, с нашей точки зрения интересными соединениями являются эфиры 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот. Известно, что на основе этих соединений авторами работы [149] удалось получить 4,5'-бипиримидиновые системы. Однако возможность таким образом скомпилировать скаффолды 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина и 2-циклоалкиламиномзамещенного пиримидина на данный момент не изучена.

Скаффолд в виде 4-метилпиримидинового фрагмента, замещенного в положение 2 циклическим амином и связанный с другим циклом через свое положение 5, интересен прежде всего, как ингибитор эндотелин-превращающего фермента [150] и белка сосудистой адгезии [151] и, следовательно, может рассматриваться как перспективный для создания новых антикоагулянтов. Кроме того, 4-метилпиримидины, замещенные в положение 2 циклическими аминами, могут выступать в качестве активаторов рецептора инсулиноподобного фактора роста [152] и ингибитора некоторых фосфодиэстераз [153]. Из этого следует, что гибридные системы с таким

фрагментом представляют большой интерес с точки зрения их фармакологической активности.

2.3.1 Конденсация эфиров 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с диметилацеталем диметилформаида и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазолами

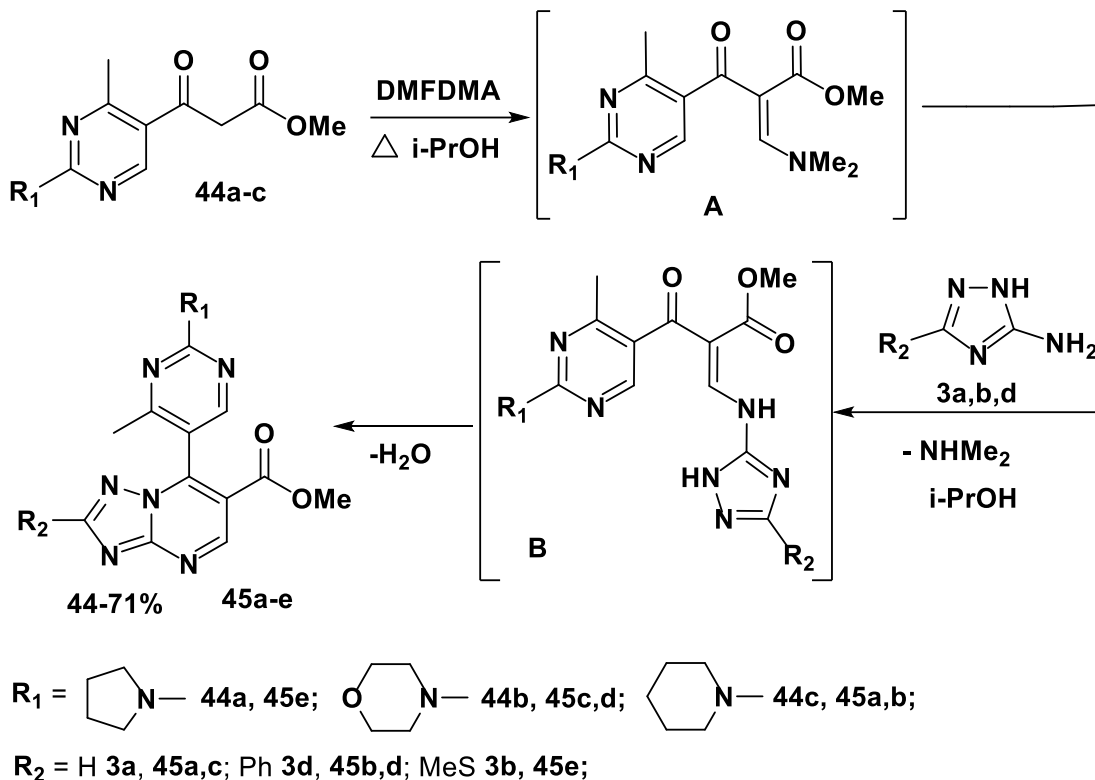
Трехкомпонентные реакции 1,3-дикарбонильных соединений с 3-амино-1,2,4-триазолами с ортоформиатами или ДМФДМА хорошо изучены [154-156]. Мы распространили это взаимодействие на синтезированные метиловые эфиры 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот **44a-c**, на основе работ [149, 154], которые затем вводились в реакцию с ДМА ДМФА и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазолами **3a,b,d** (схема 20). Найдено, что результатом этой реакции при использовании различных растворителей и температурных режимов является сложная трудноразделимая смесь веществ. Однако при последовательном проведении процесса и использовании в качестве растворителя изопропилового спирта удалось направить взаимодействие в сторону образования трехкомпонентных продуктов реакции – метиловых эфиров 7-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-2-*R*1-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **45a-e** с выходом 44-71% (схема 20).

В ЯМР ¹H спектрах полученных соединений **45a-e** наблюдаются синглетные сигналы протонов карбометоксигруппы в области 3.65-3.78 м.д. и сигналы протонов новообразованного пиримидинового цикла при 8.82-9.39 м.д. Кроме того, в этих спектрах появляются сигналы протонов незамещенного триазольного цикла (для веществ **45a,c**) при 8.24 м.д., а для остальных производных наблюдаются сигналы протонов соответствующих триазольных заместителей.

Предполагается, что образовавшийся на первом этапе енамион **A**, взаимодействует с 5-аминотриазолом с отщеплением диметиламина, причем в этом взаимодействии участвует наиболее реакционно-способная экзоциклическая аминогруппа аминотриазола. Реализовавшийся на этом этапе

интермедиат **B**, циклизуется далее в конечный продукт **45**, за счет эндоциклической аминогруппы и карбонильного фрагмента, с отщеплением молекулы воды.

Схема 20:



Предполагается, что образовавшийся на первом этапе енамион **A**, взаимодействует с 5-аминотриазолом с отщеплением диметиламина, причем в этом взаимодействии участвует наиболее реакционно-способная экзоциклическая аминогруппа аминотриазола. Реализовавшийся на этом этапе интермедиат **B**, циклизуется далее в конечный продукт **45**, за счет эндоциклической аминогруппы и карбонильного фрагмента, с отщеплением молекулы воды.

Синтезированные таким образом триазоло[1,5-а]пиримидинкарбоксилаты представляют собой бесцветные относительно тугоплавкие вещества характеристики и результаты исследования которых представлены в таблицах 28, 29.

Таблица 28. Характеристики соединений 45а-е.

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			С	Н	N		
45a	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₂	353.39	$\frac{57.32}{57.78}$	$\frac{5.18}{5.42}$	$\frac{27.66}{27.75}$	59	182-185
45b	C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₂	429.49	$\frac{64.28}{64.32}$	$\frac{5.44}{5.40}$	$\frac{23.10}{22.83}$	69	268-270
45c	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ O ₃	355.36	$\frac{54.51}{54.08}$	$\frac{4.55}{4.82}$	$\frac{27.34}{27.59}$	53	150-152
45d	C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₃	431.46	$\frac{61.63}{61.24}$	$\frac{4.70}{4.91}$	$\frac{22.44}{22.73}$	71	202-204
45e	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₂ S	385.45	$\frac{52.58}{52.97}$	$\frac{4.61}{4.97}$	$\frac{25.69}{25.44}$	44	161-163

Таблица 29. Спектральные данные соединений 45а-е

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
45a	ЯМР ¹ H: 1.51-1.56 (м., 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.16 (с., 3H, CH ₃); 3.65 (т., 4H, J=5.0, CH ₂ NCH ₂); 3.74 (с., 3H, CH ₃ O); 8.24 (с., 1H, СН-триаз.); 8.73 (с., 1H, СН-пирим.); 9.31 (с., 1H, СН-пирим.). Найдено, <i>m/z</i> : 354.1670 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₂₀ N ₇ O ₂ . Вычислено, <i>m/z</i> : 354.1679.
45b	ЯМР ¹ H: 1.51-1.57 (м., 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.16 (с., 3H, CH ₃); 3.76 (т., 4H, J=5.0, CH ₂ NCH ₂); 3.73 (с., 3H, CH ₃ O); 7.02 (т., 1H, J=7.4 аром.); 7.31 (т., 2H, J=8.1 аром.); 7.73 (д., 2H, J=8.1 аром); 8.78 (с., 1H, СН-пирим.); 9.39 (с., 1H, СН-пирим.). Найдено, <i>m/z</i> : 430.1998 [M+H] ⁺ . C ₂₃ H ₂₄ N ₇ O ₂ . Вычислено, <i>m/z</i> : 430.1993.
45c	ЯМР ¹ H: 2.14 (с., 3H, CH ₃); 3.72 (т., 4H, J=5.0, CH ₂ NCH ₂); 3.78 (с., 3H, CH ₃ O); 3.84 (т., 4H, J=5.0, CH ₂ OCH ₂); 8.24 (с., 1H, СН-триаз.); 8.75 (с., 1H, СН-пирим.); 8.82 (с., 1H, СН-пирим.). Найдено, <i>m/z</i> : 356.1466 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₈ N ₇ O ₃ . Вычислено, <i>m/z</i> : 356.1472.

45d	ЯМР ^1H : 2.13 (с., 3H, CH_3); 3.75 (т., 4H, $J=5.0$, CH_2NCH_2); 3.78 (с., 3H, CH_3O); 3.86 (т., 4H, $J=5.5$, CH_2OCH_2); 7.12 (т., 1H, $J=7.4$ аром.); 7.40 (т., 2H, $J=8.1$ аром.); 7.76 (д., 2H, $J=8.1$ аром); 8.21 (с., 1H, СН-пирим); 8.84 (с., 1H, СН-пирим). Найдено, m/z : 432.1789 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 432.1785.
45e	ЯМР ^1H : 1.53-1.60 (м, 4H, CH_2CH_2); 2.15 (с., 3H, CH_3); 2,38 (с., 3H, CH_3S); 3.78 (т., 4H, $J=5.8$, CH_2NCH_2); 3.77 (с., 3H, CH_3O); 8.76 (с., 1H, СН-пирим.); 8.87 (с., 1H, СН-пирим.). Найдено, m/z : 386.1388 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 386.1395.

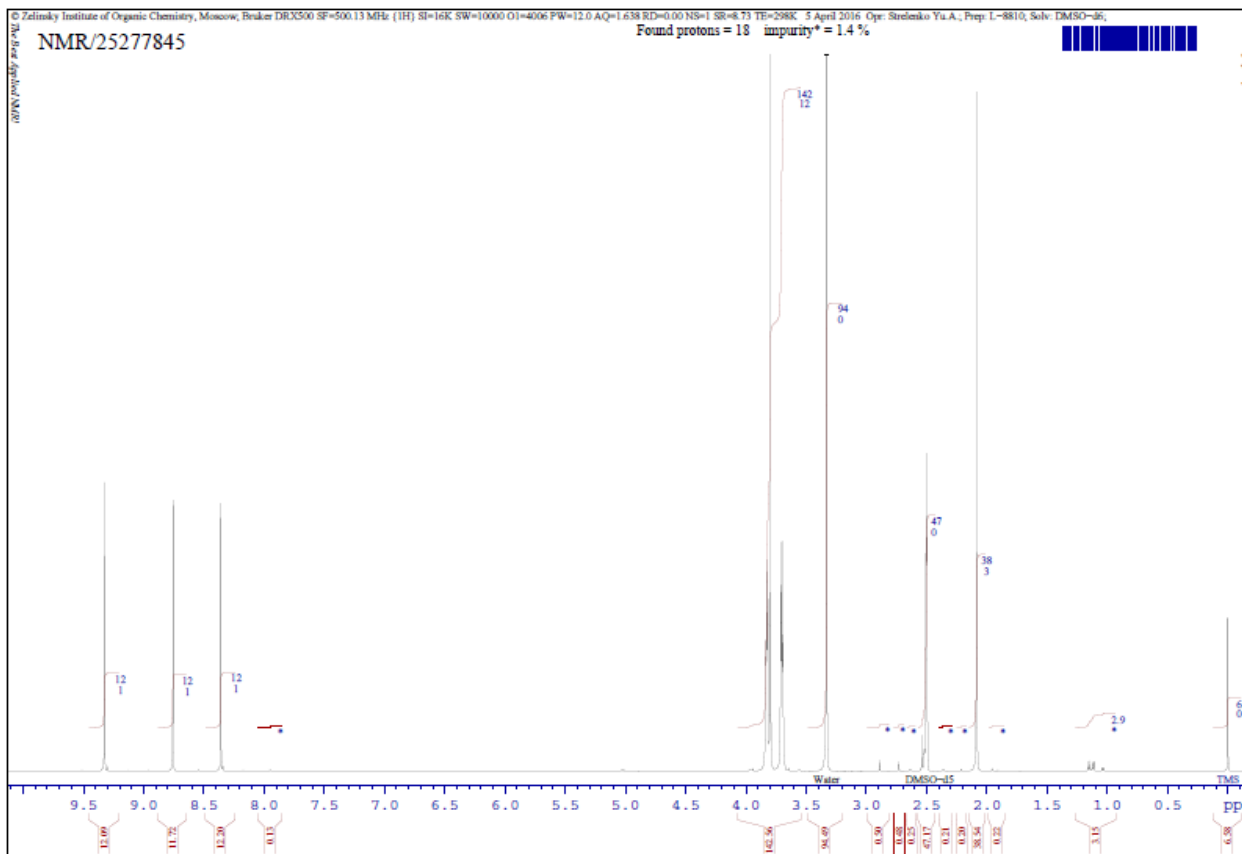


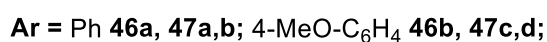
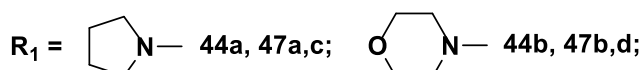
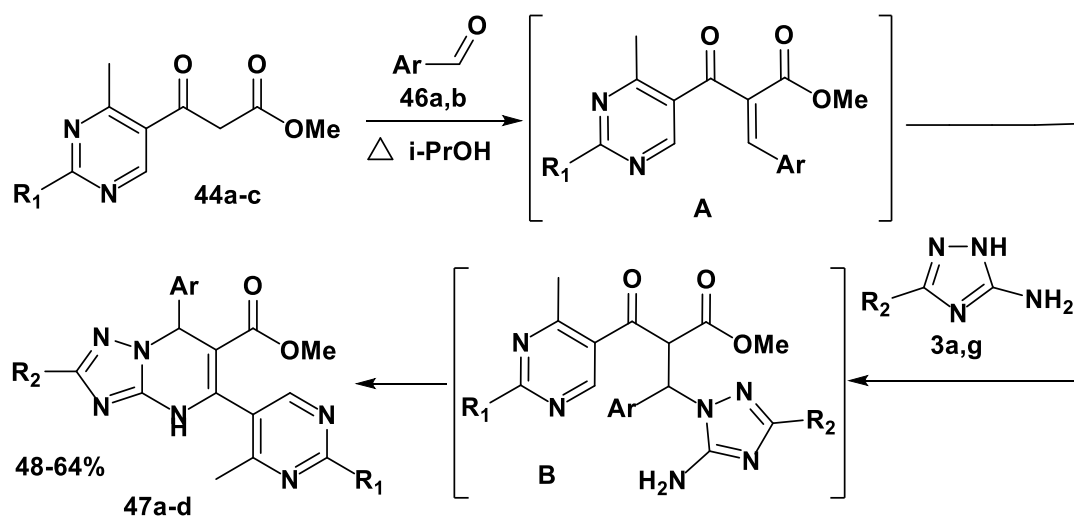
Рис. 29. ЯМР ^1H спектр метилового эфира 7-[2-(морфолин-4-ил)-4-метилпиримидин-5-ил]-2-R1-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоновой кислоты **45c**.

Разработан удобный синтетический подход к полизамещенным гетероароматическим 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинам, содержащим в положении 5 4-метилпиримидиновый фрагмент, с использованием ДМФДМА в качестве C_1^+ -синтона.

2.3.2 Трехкомпонентная конденсация эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот с альдегидами и 3-R-5-амино-1,2,4-триазолами

Известно [157-160], что трехкомпонентные реакции простейших 1,3-дикарбонильных соединений с альдегидами и аминотриазолами приводят к образованию частично гидрированного пиримидинового цикла. При использовании альдегидной компоненты **46** в качестве аналога C_1^+ -синтонов во взаимодействии с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот **44a-c** и 5-амино-1,2,4-триазолами **3a-c** найдено, что результатом длительного кипячения эквимольной смеси реагентов в изопропиловом спирте или диоксане является образование каскадных продуктов реакции **47a-d** (схема 21), выделенных с выходами 48-64%. Существенного влияния природы растворителя на выходы продуктов и время реакции не наблюдалось.

Схема 21:



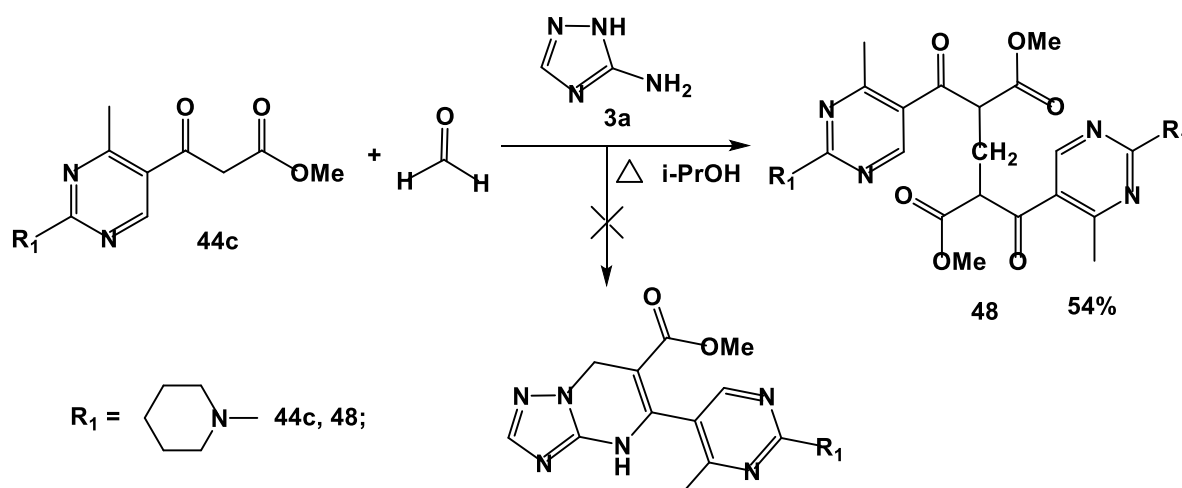
В ЯМР 1H спектрах этих веществ наблюдаются соответствующие сигналы ароматических протонов арильных циклов в области 6.88-7.60 м.д. и характерные сигналы протонов карбометокси групп при ~ 3.70 м.д. Сигналы

протонов NH- и CH-групп новообразованного пиримидинового цикла видны при ~12.00 м.д. и 5,45 м.д. соответственно. Сигналы протонов триазольного и пиримидинового циклов присутствуют в области 7.82 м.д. и 8.79 м.д. соответственно. На основании этих данных синтезированным продуктам реакции можно приписать структуру метиловых эфиров 5-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот **47a-d**.

Мы предполагаем, что данное взаимодействие начинается с конденсации метиленактивных эфиров **44** с альдегидами **46** по типу реакции Кневенагеля с образованием промежуточных арилиденовых производных, а последующее присоединение аминотриазолов **3** по двойной связи интермедиата **A**, сопровождающееся циклизацией приводит к конечным пиримидин-5-илтриазоло[1,5-а]пиримидинам **47**.

При попытке синтеза в результате этой трехкомпонентной конденсации 7-незамещенных эфиров 5-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот с использованием в качестве альдегидной компоненты формальдегида, целевые продукты получены не были. Установлено, что основным продуктом этого взаимодействия является соединение **48** - продукт взаимодействия формальдегида с двумя молекулами метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксипропионата **44c** (схема 22).

Схема 22:



В ЯМР ^1H спектре этого вещества присутствуют только характерные сигналы протонов метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионата связанные метиленовой группой, сигнал протонов которой наблюдается в виде двух мультиплетов при 1.95-2.02 м.д. и 2.15-2.19 м.д.

Соединения **47a-d**, **48** представляют собой тугоплавкие бесцветные вещества, их спектральные данные и характеристики приведены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29. Характеристики соединений **47a-d**, **48**.

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
47a	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$	417.47	$\frac{63.81}{63.30}$	$\frac{5.71}{5.55}$	$\frac{23.08}{23.49}$	64	195-197
47b	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$	447.50	$\frac{61.45}{61.73}$	$\frac{5.56}{5.63}$	$\frac{21.84}{21.91}$	60	184-186
47c	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3$	447.50	$\frac{61.40}{61.73}$	$\frac{5.46}{5.63}$	$\frac{21.60}{21.91}$	48	189-191
47d	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4$	477.52	$\frac{60.51}{60.37}$	$\frac{5.77}{5.70}$	$\frac{20.40}{20.53}$	54	198-200
48	$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6$	566.65	$\frac{61.04}{61.47}$	$\frac{6.45}{6.76}$	$\frac{14.71}{14.83}$	54	211-213

Таблица 30. Спектральные данные соединений **47a-d**, **48**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
47a	ЯМР ^1H : 1.49-1.55 (м, 4H, CH_2CH_2 , пирролид.); 2.59 (с, 3H, CH_3); 3.70 (с, 3H, CH_3O); 3.81-3.92 (м, 4H, CH_2NCH_2); 5.45 (с, 1H, CH); 6.93 (т, 1H, J=7.8, аром.); 7.21 (м, 2H, аром.); 7.60 (м, 2H, аром.); 7.82 (с, 1H, триаз.); 8.79 (с, 1H, пиримид.); 11.98 (с, 1H, NH). Найдено, m/z : 418.1995 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 418.1987.
47b	ЯМР ^1H : 2.06 (с, 3H, CH_3); 2.59 (с, 3H, CH_3); 3.70 (с, 3H, CH_3O); 3.82 (т, 4H, J=8.2, CH_2NCH_2 , морф.); 3.98 (т, 4H, J=8.2 CH_2OCH_2 , морф.);

	5.45 (с, 1H, CH); 6.95 (т, 1H, J=7.8, аром.); 7.23 (м, 2H, аром.); 7.59 (м, 2H, аром.); 8.79 (с, 1H, пиримид.); 11.98 (с, 1H, NH). Найдено, m/z : 448.2093 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{26}N_7O_3$. Вычислено, m/z : 448.2093.
47c	ЯМР 1H : 1.49-1.55 (м, 4H, CH_2CH_2 , пирролид.); 2.59 (с, 3H, CH_3); 3.60 (с, 3H, CH_3O); 3.70 (с, 3H, CH_3O); 3.81-3.92 (м, 4H, CH_2NCH_2); 5.45 (с, 1H, CH); 6.91 (д, 2H, J=7.8, аром.); 7.21 (д, 2H, J=7.8, аром.); 7.82 (с, 1H, триаз.); 8.79 (с, 1H, пиримид.); 11.98 (с, 1H, NH). Найдено, m/z : 448.2098 $[M+H]^+$. $C_{23}H_{26}N_7O_3$. Вычислено, m/z : 448.2093.
47d	ЯМР 1H : 2.05 (с, 3H, CH_3); 2.59 (с, 3H, CH_3); 3.60 (с, 3H, CH_3O); 3.70 (с, 3H, CH_3O); 3.81 (т, 4H, J=8.2, CH_2NCH_2 , морф.); 3.97 (т, 4H, J=8.2 CH_2OCH_2 , морф.); 5.45 (с, 1H, CH); 6.90 (д, 2H, J=7.8, аром.); 7.20 (д, 2H, J=7.8, аром.); 8.78 (с, 1H, пиримид.); 11.97 (с, 1H, NH). Найдено, m/z : 478.2194 $[M+H]^+$. $C_{24}H_{28}N_7O_4$. Вычислено, m/z 478.2199 $[M+H]^+$.
48	ЯМР 1H : 1.49-1.71 (м, 12H, $2CH_2CH_2CH_2$, пиперид.); 1.95-2.02 (м, 1H, CH_2); 2.15-2.19 (м, 1H, CH_2); 2.56 (с, 2H, $2CH_3$); 3.69 (с, 6H, $2CH_3O$); 3.80-3.94 (м, 8H, $2CH_2NCH_2$); 5.14-5.16 (м, 2H, $2CH$); 8.59 (с, 2H, пиримид.). Найдено, m/z : 567.2936 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{39}N_6O_6$. Вычислено, m/z 567.2928 $[M+H]^+$.

NMR/27247828

Formula protons = 30 integration = 1.00 %

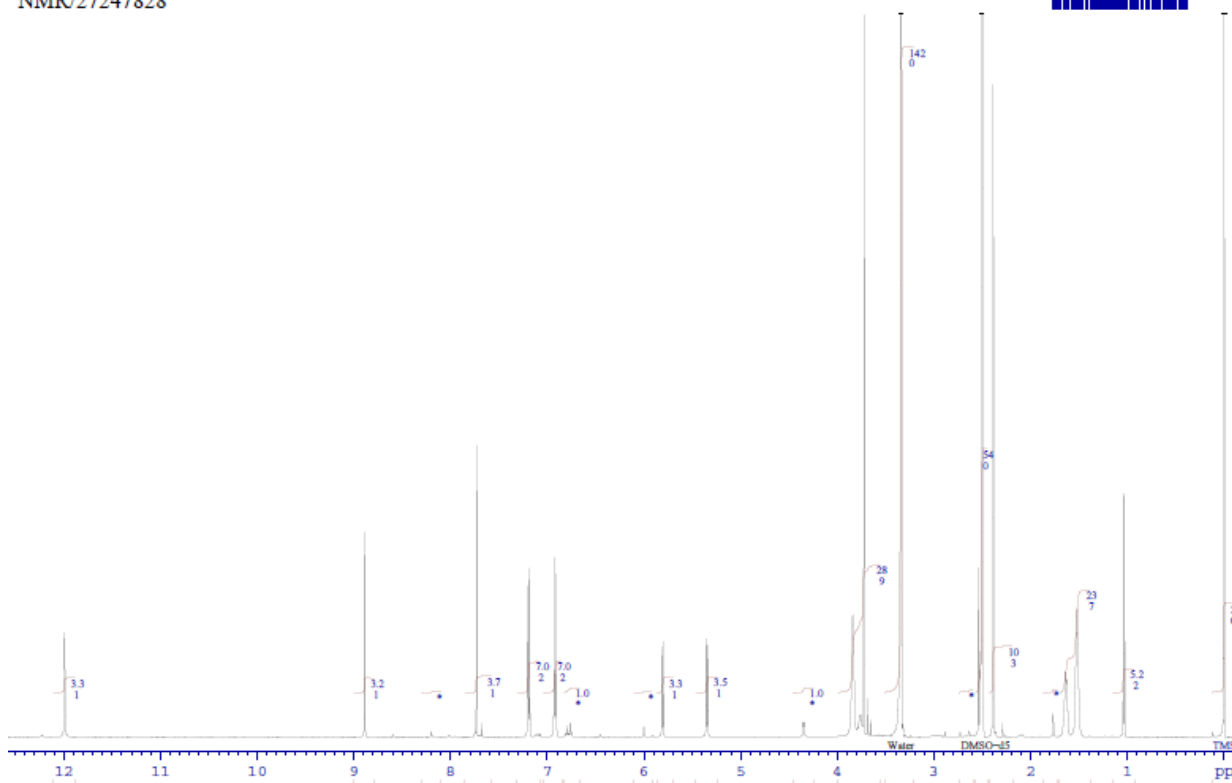


Рис. 30. ЯМР ^1H спектр метилового эфира 5-(4-метил-2-пирролидин-1-илпиримидин-5-ил)-7-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты **47с**.

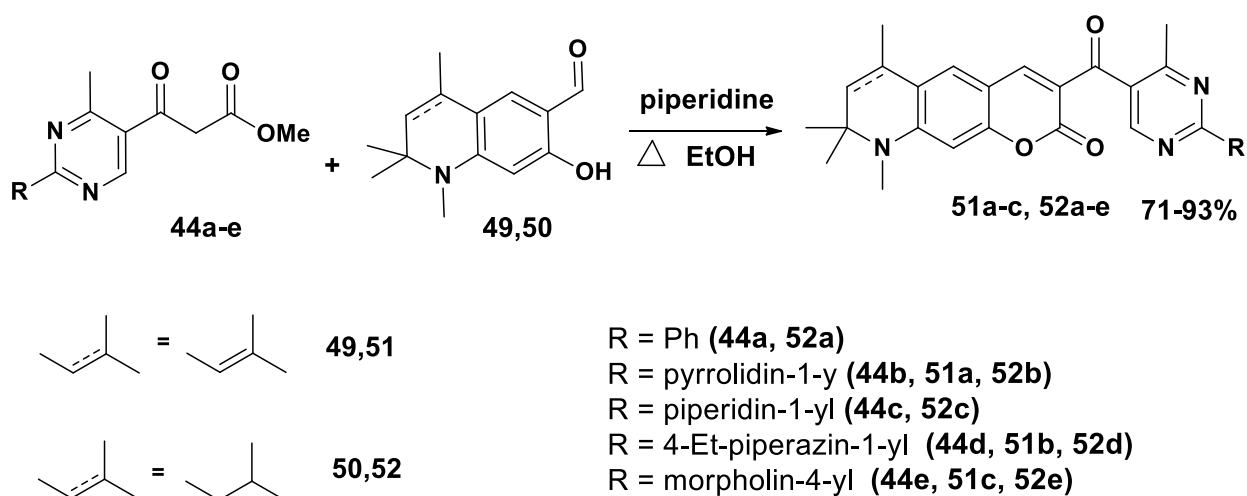
Установлено, что трехкомпонентное взаимодействие эфиров 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксипропионовых кислот, ариальдегидов и 5-амино-1,2,4-триазолов приводит к образованию новых производных 5-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбокарбоксилатов, а также показана особенность протекания данной реакции с использованием формальдегида в качестве альдегидной компоненты.

2.3.3 Двухкомпонентное взаимодействие 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксипропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегидом

В связи с полученными нами выше результатами было интересно в целях расширения синтетического потенциала 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксипропионатов **44а-е** в рамках молекулярной гибридизации изучить их взаимодействие с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохиолин-6-

карбальдегидами **49,50** содержащим в своей структуре фармакофорный гидрохинолиновый фрагмент. Согласно литературным данным [161-164] конденсация β -кетозэфиров с производными салицилового альдегида по Кнёвенагелю в присутствии оснований приводит к образованию кумаринов (2*H*-хромен-2-онов). В результате нами было установлено, что подобная конденсация 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметилгидрохинолин-6-карбальдегидов **49,50** с метиловыми эфирами 2-*R*-4-метил-5-пиримидин-3-оксопропионовых кислот **44a-e**, как и для ароилуксусных эфиров [165], в присутствии каталитических количеств пиперидина успешно приводит к образованию 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-8,9-дигидро-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов **51a-c** и 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,7,8,9-тетрагидро-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов **52a-e** с достаточно высокими выходами 71-93% (схема 23).

Схема 23:

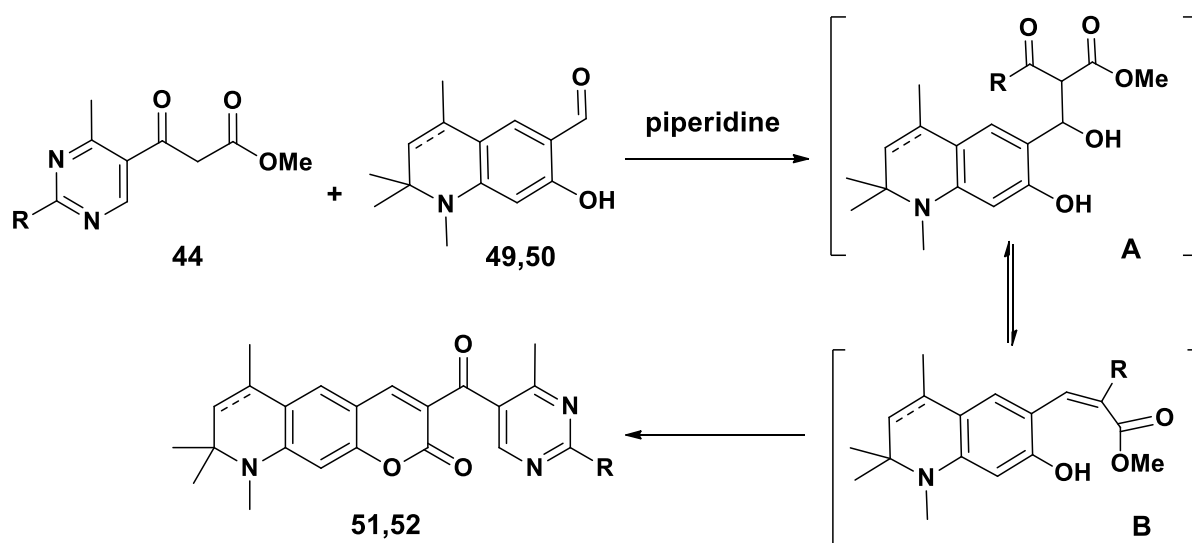


Спектры ЯМР ^1H 2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов **51a-c**, **52a-e**, в отличие от спектров исходных гидроксихинолинкарбальдегидов **49,50** не содержат сигналов протонов гидроксильной и формильной групп, а характеризуются сигналами ароматических протонов трицикла в областях 6.40-6.43 м.д. (H-10), 7.38-7.42 м.д. (H-5) и 8.23-8.51 м.д. (H-4). Сигналы протонов седьмого положения для соединений **51a-c** наблюдаются в виде синглетов в диапазоне 5.50-5.52 м.д., а для трициклов **52a-e** содержащих в этом

положении пару протонов наблюдается трехспиновая АМХ система, где Х протон дополнительно расщеплен на протонах метильной группы в положении 6 трицикла. Эта система проявляется в виде триплетов интегральной интенсивностью в один протон с КССВ 12.7-13.2 Гц и химическим сдвигом 1.41 м.д. для протона А, дублетов дублетов интегральной интенсивностью в один протон с КССВ 12.7-13.2 Гц, с химическим сдвигом 1.87 м.д. для протона М. Сигнал протона Х (протон в положении 6 трицикла) проявляется в виде слабо расщепленного септета интегральной интенсивностью в один протон с невозможностью корректного определения КССВ, с химическим сдвигом 2.78 – 2.79 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C для всех синтезированных веществ наблюдаются сигналы атомов углерода кетогруппы заместителя в положении 3 2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онового трицикла при 189-190 м.д.

Схема 24:



Предполагаемая схема процесса включает в себя образование аддукта Кнёвенагеля **A**, дегидратирующегося далее в арилиденное производное **B**, которое внутримолекулярно переэтирифицируется в конечный продукт **51,52** (схема 24).

Синтезированные производные кумарина **51a-c**, **52a-e** представляют собой ярко желтые кристаллические вещества. Характеристики полученных

соединений приведены в таблице 31, данные ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии в таблице 32.

Таблица 31. Характеристики соединений **51a-c, 52a-e**.

Соед.	Брутто-формула	Mr	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
			C	H	N		
51a	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$	444.54	$\frac{70.64}{70.25}$	$\frac{6.39}{6.35}$	$\frac{12.48}{12.60}$	83	178-179
51b	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$	487.59	$\frac{68.58}{68.97}$	$\frac{6.40}{6.82}$	$\frac{14.24}{14.36}$	71	193-194
51c	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$	460.52	$\frac{67.33}{67.81}$	$\frac{6.48}{6.13}$	$\frac{12.51}{12.17}$	79	227-228
52a	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$	453.53	$\frac{74.59}{74.15}$	$\frac{5.84}{6.00}$	$\frac{9.09}{9.27}$	72	191-192
52b	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	446.54	$\frac{69.66}{69.93}$	$\frac{6.36}{6.77}$	$\frac{12.38}{12.55}$	90	141-145
52c	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$	460.57	$\frac{70.89}{70.41}$	$\frac{7.40}{7.00}$	$\frac{11.94}{12.16}$	76	165-170
52d	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$	489.61	$\frac{68.36}{68.69}$	$\frac{7.33}{7.21}$	$\frac{14.47}{14.30}$	89	199-200
52e	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$	462.54	$\frac{67.22}{67.51}$	$\frac{6.39}{6.54}$	$\frac{12.34}{12.11}$	93	208-210

Таблица 32. Спектральные данные соединений **51a-c, 52a-e**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
51a	ЯМР ^1H : 1.36 (с, 6 H, C(8)(CH ₃) ₂); 1.82-1.91 (м, 7 H, 4 H-пирролидин- β , 3 H, C(6)CH ₃); 2.42 (с, 3 H, NCH ₃); 2.90 (с, 3 H, CH ₃ -пиримид.); 3.53 (с, 4 H-пирролидин- α); 5.48 (с, 1 H, H(7)); 6.40 (с, 1 H, H(10)); 7.38 (с, 1 H, H(5)); 8.23 (с, 1 H, H(4)); 8.39 (с, 1 H-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 18.6; 24.3; 25.3; 29.1; 29.1; 47.0; 58.4; 95.9; 108.1; 118.0; 120.0; 120.2; 124.4; 125.7; 130.6; 148.2; 150.9; 158.5; 159.2; 159,6; 160.8; 168.0; 189.9. Найдено m/z 445.2237 [M+H] ⁺ , вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 445.2236.

51b	<p>ЯМР ^1H: 1.01 (т, 3 Н, CH_2CH_3-пиперазин, $J = 7.1$); 1.35 (с, 6 Н, $\text{C}(8)(\text{CH}_3)_2$); 1.93 (с, 3 Н, $\text{C}(6)\text{CH}_3$); 2.35 (кв, 2 Н, CH_2CH_3-пиперазин, $J = 7.1$); 2.38-2.42 (м, 7 Н, 4 Н-пиперазин-β, 3 Н, NCH_3); 2.90 (с, 3 Н, CH_3-пиримид.); 3.81 (с, 4 Н-пиперазин-α); 5.48 (с, 1 Н, Н(7)); 6.40 (с, 1 Н, Н(10)); 7.38 (с, 1 Н, Н(5)); 8.25 (с, 1 Н, Н(4)); 8.40 (с, 1 Н-пиримид.). ЯМР ^{13}C: 12.4; 18.6; 24.2; 29.1; 32.2; 43.8; 52.0; 52.6; 58.4; 95.9; 108.2; 117.7; 120.1; 120.8; 124.4; 125.7; 130.6; 148.4; 151.1; 158.5; 159.5; 160.3; 160.8; 168.1; 189.6. Найдено m/z 488.2656 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ 488.2658.</p>
51c	<p>ЯМР ^1H: 1.36 (с, 6 Н, $\text{C}(8)(\text{CH}_3)_2$); 1.93 (с, 3 Н, $\text{C}(6)\text{CH}_3$); 2.42 (с, 3 Н, NCH_3); 2.91 (с, 3 Н, CH_3-пиримид.); 3.65 (т, 4 Н-морфолин-β, $J = 5.1$); 3.81 (т, 4 Н-морфолин-α, $J = 5.1$); 5.49 (с, 1 Н, Н(7)); 6.42 (с, 1 Н, Н(10)); 7.40 (с, 1 Н, Н(5)); 8.28 (с, 1 Н, Н(4)); 8.43 (с, 1 Н-пиримид.). ЯМР ^{13}C: 18.8; 24.2; 29.1; 32.3; 44.2; 58.5; 66.4; 95.9; 108.2; 117.5; 119.7; 121.2; 124.5; 125.3; 130.6; 148.6; 151.1; 158.6; 159.6; 160.4; 160.6; 168.0; 189.7. Найдено m/z 461.2185 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ 461.2185.</p>
52a	<p>ЯМР ^1H: 1.26 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{CH}_3$); 1.28 – 2.32 (д, 6 Н, $\text{C}(6)\text{CH}_3$, $\text{C}(8)\text{CH}_3$); 1.40 (т, 1 Н, Н(7), $J = 13.0$); 1.88 (дд, 1 Н, Н(7), $J = 13.0$); 2.52 (с, 3 Н, NCH_3); 2.77 (м, 1 Н, Н(6)); 2.93 (с, 3 Н, CH_3-пиримид.); 6.47 (с, 1 Н, Н(10)); 7.55 (с, 4 Н, Ar); 8.43 (д, 2 Н, Ar, Н(5)); 8.56 (с, 1 Н, Н(4)); 8.79 (с, 1 Н-пиримид.). ЯМР ^{13}C: 19.3; 23.1; 25.5; 26.6; 28.9; 32.9; 45.1; 56.6; 96.5; 108.2; 114.8; 127.3; 128.4; 129.2; 131.7; 132.1; 137.1; 149.9; 153.1; 156.4; 158.0; 159.8; 163.1; 164.7; 190.5. Найдено m/z 454.2125 $[\text{M}+\text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 454.2127.</p>
52b	<p>ЯМР ^1H: 1.25 (с, 3 Н, $\text{C}(8)\text{CH}_3$); 1.29 – 2.32 (д, 6 Н, $\text{C}(6)\text{CH}_3$, $\text{C}(8)\text{CH}_3$); 1.40 (т, 1 Н, Н(7), $J = 13.1$); 1.88 (дд, 1 Н, Н(7), $J = 13.1$); 1.92 (м, 4 Н-пирролидин-β, $J = 6.6$); 2.42 (с, 3 Н, NCH_3); 2.78 (м, 1 Н, Н(6)); 2.91 (с, 3 Н, CH_3-пиримид.); 3.54 (с, 4 Н-пирролидин-α); 6.45 (с, 1 Н, Н(10)); 7.48 (с, 1 Н, Н(5)); 8.26 (с, 1 Н, Н(4)); 8.37 (с, 1 Н-пиримид.). ЯМР ^{13}C:</p>

	19.4; 24.2; 25.3; 25.5; 26.7; 29.0; 32.7; 45.4; 47.0; 56.2; 96.5; 107.8; 117.8; 120.4; 126.4; 126.9; 148.3; 152.0; 157.1; 159.3; 159.8; 160.7; 160.9; 190.0. Масс-спектр: найдено m/z 447.2391 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{26}H_{31}N_4O_3$ 447.2392.
52c	ЯМР 1H : 1.25 (с, 3 H, C(8)CH ₃); 1.29 – 2.33 (д, 6 H, C(6)CH ₃ , C(8)CH ₃); 1.40 (т, 1 H, H(7), J = 13.2); 1.49-1.56 (м, 4 H-пиперидин-β); 1.61-1.68 (м, 2 H-пиперидин-γ); 1.87 (дд, 1 H, H(7), J = 13.2); 2.41 (с, 3 H, NCH ₃); 2.78 (м, 1 H, H(6)); 2.91 (с, 3 H, CH ₃ -пиримид.); 3.71 – 3.77 (м, 4 H-пиперидин-α); 6.45 (с, 1 H, H(10)); 7.48 (с, 1 H, H(5)); 8.27 (с, 1 H, H(4)); 8.37 (с, 1 H-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 19.4; 24.3; 24.6; 25.5; 25.9; 26.7; 29.0; 32.7; 44.6; 45.4; 56.2; 96.5; 107.7; 117.7; 120.3; 126.4; 127.1; 148.4; 152.0; 157.1; 159.8; 160.2; 160.9; 168.1; 189.7. Масс-спектр: найдено m/z 461.2546 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{27}H_{33}N_4O_3$ 461.2549.
52d	ЯМР 1H : 1.01 (т, 3 H, CH ₂ CH ₃ , J = 14.4); 1.24 (с, 3 H, C(8)CH ₃); 1.29 – 2.30 (д, 6 H, C(6)CH ₃ , C(8)CH ₃); 1.39 (т, 1 H, H(7), J = 13.1); 1.87 (дд, 1 H, H(7), J = 13.1); 2.34 (кв, 2 H, CH ₂ CH ₃ , J = 14.4); 2.39-2.41 (м, 7 H, 4 H-пипиразин-β, 3H NCH ₃); 2.77 (м, 1 H, H(6)); 2.91 (с, 3 H, CH ₃ -пиримид.); 3.81 (с, 4 H-пипиразин-α); 6.44 (с, 1 H, H(10)); 7.47 (с, 1 H, H(5)); 8.27 (с, 1 H, H(4)); 8.37 (с, 1 H-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 12.4; 19.4; 24.1; 25.5; 26.7; 28.9; 32.7; 43.8; 45.4; 52.0; 52.6; 56.2; 96.5; 107.8; 117.5; 121.0; 126.5; 126.9; 148.5; 152.1; 157.2; 159.8; 160.4; 160.6; 168.0; 189.8. Масс-спектр: найдено m/z 490.2810 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{28}H_{36}N_5O_3$ 490.2814.
52e	ЯМР 1H : 1.25 (с, 3 H, C(8)CH ₃); 1.28 – 2.32 (д, 6 H, C(6)CH ₃ , C(8)CH ₃); 1.41 (т, 1 H, H(7), J = 13.0); 1.88 (дд, 1 H, H(7), J = 13.0); 2.41 (с, 3 H, NCH ₃); 2.78 (м, 1 H, H(6)); 2.92 (с, 3 H, CH ₃ -пиримид.); 3.65 (т, 4 H-морфолин-β, J = 4.9); 3.80 (т, 4 H-морфолин-α, J = 4.9); 6.42 (с, 1 H, H(10)); 7.49 (с, 1 H, H(5)); 8.30 (с, 1 H, H(4)); 8.41 (с, 1 H-пиримид.). ЯМР ^{13}C : 19.4; 24.1; 25.5; 26.7; 29.0; 32.7; 44.2; 45.3; 56.2; 66.4; 96.5; 107.9; 117.3; 121.4; 126.5; 126.9; 148.7; 152.2; 157.2; 159.8; 160.4;

167.9; 189.8. Масс-спектр: найдено m/z 463.2343 $[M+H]^+$, вычислено для $C_{26}H_{31}N_4O_4$ 463.2341.
--

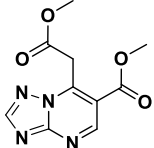
В рамках рационального и эффективного дизайна биологически активных веществ получен ряд новых замещенных пирано[3,2-g]хинолин-2-оновых систем различной степени гидрированности с перспективой дальнейшего исследования их ингибирующей активности в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa.

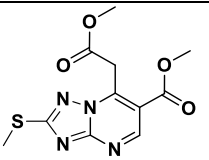
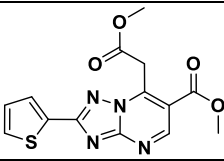
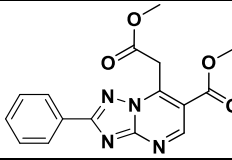
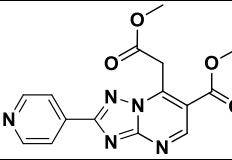
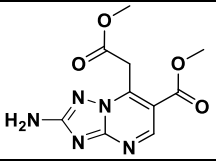
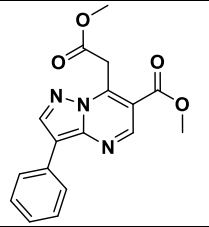
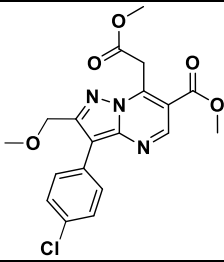
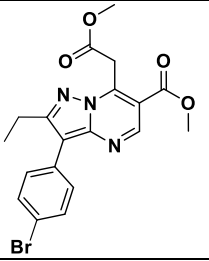
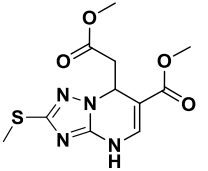
2.4. Направления практического использования синтезированных соединений

2.4.1 Результаты исследований антикоагулянтной активности синтезированных веществ в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa

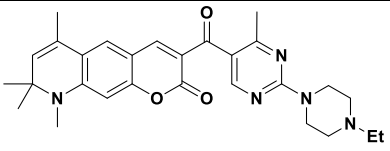
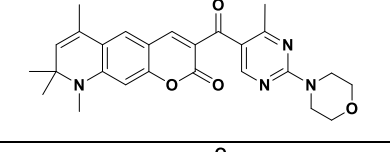
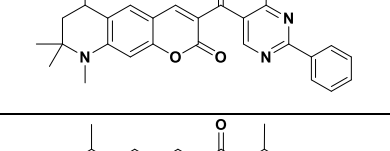
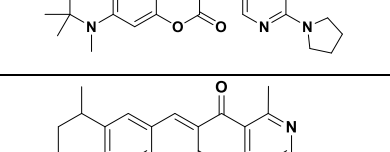
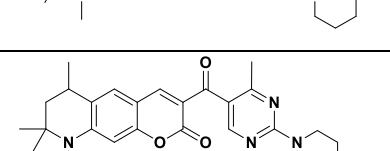
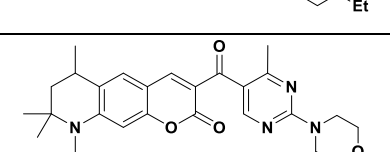
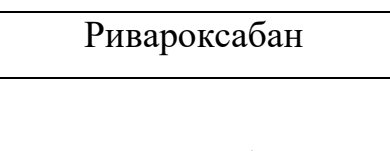
Для некоторых полученных соединений осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной ингибирующей активности в отношении факторов Ха и XIa, играющих ключевую роль в процессах свертывания крови. В качестве образца сравнения использован внедренный в клиническую практику препарат ривароксабан, селективно ингибирующий фактор Ха и почти не влияющий на фактор XIa. (таблица 33).

Таблица 33. Ингибирующая активность соединений **5-8, 20-21, 38, 51-52** в отношении факторов Ха и XIa

№	Структура	Активность фактора Ха в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %	Активность фактора XIa в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %
5a		108±4	87±4

5b		96±7	86±2
5c		107±3	91±1
5d		105±2	86±5
5e		99±14	93±1
5f		104±6	87±1
6a		100±1	87±1
6b		110±7	91±1
6c		96±9	88±4
7		114±4	86±2

8		94±9	94±2
20a		103±8	88±7
20b		98±9	86±2
20g		93±6	87±1
20l		103±9	87±8
21b		77±6	82±5
21c		66±3	84±3
38d		98±5	98±1
38c		74±10	113±1
51a		67±5	14±3

51b		122±9	108±10
51c		104±10	42±4
52a		14±1	7±2
52b		86±5	83±3
52c		11±4	5±1
52d		96±6	81±5
52e		98±5	81±6
	Ривароксабан	6±1	92±5

Как оказалось, большинство соединений не проявляет ингибирующей активности. Однако, производные азоло[1,5-а]пиримидинов **21b,c** и **38c** содержащие фармакофорные 2-метоксибензильный и фуран-2-илметильный фрагменты проявляют слабую активность по отношению к ингибированию фактора Ха. Наибольшим ингибирующим действием к факторам Ха и XIa обладают пирано[3,2-g]хинолин-2-оновые производные **52a** и **52c** имеющие фенильный и пиперидиновый заместитель в пиримидиновом цикле. Для соединения **51a** наблюдалось умеренное ингибирование фактора XIa при незначительном ингибировании фактора Ха (таблица 33). На основании полученных данных предполагается дальнейшее исследование возможности использования методологии молекулярной гибридизации для поиска

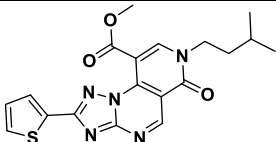
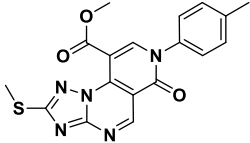
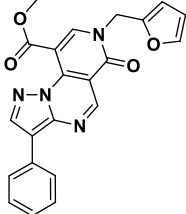
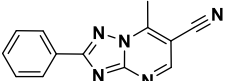
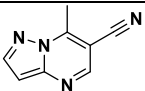
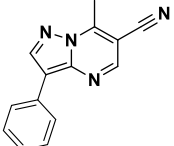
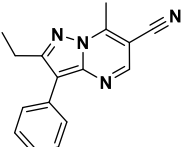
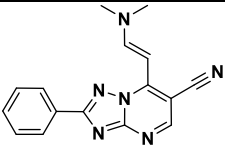
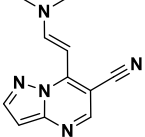
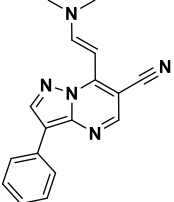
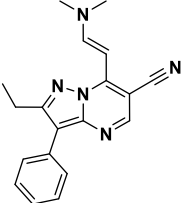
высокоэффективных и селективных ингибиторов факторов свертываемости крови в ряду производных гидрохинолинов и пиразолопиримидинов.

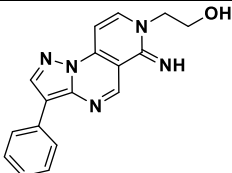
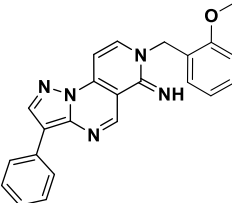
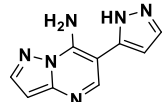
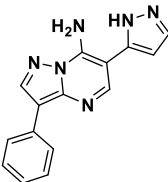
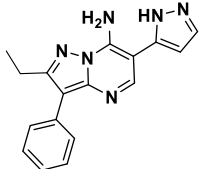
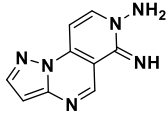
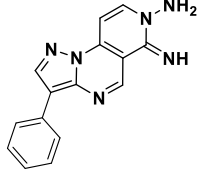
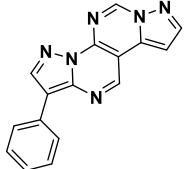
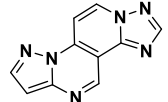
2.4.2 Результаты исследований антимикробной активности синтезированных веществ в отношении штаммов *E. Coli* и *S. Aureus*.

Также был осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной антимикробной активности в отношении штаммов кишечной палочки (*E. Coli*) и золотистого стафилококка (*S. Aureu*) (таблица 34).

Таблица 34. Антимикробная активность соединений **5, 20-21, 26-29, 38-39, 41-43** в отношении штаммов *E. Coli* и *S. Aureu*

№	Структура	Минимальная подавляющая концентрация в отношении <i>E. Coli</i> , мкг/мл	Минимальная подавляющая концентрация в отношении <i>S. Aureu</i> , мкг/мл
5e		128	256
5f		128	256
20a		128	256
20b		128	256
20c		128	256
20g		128	256

20l		128	256
20p		128	256
21b		128	256
26b		128	256
27a		128	256
27b		128	256
27c		128	256
28b		128	256
29a		128	256
29b		128	256
29c		128	256

38b		128	256
38c		128	128
39a		128	256
39b		128	128
39c		128	256
41a		128	256
41b		128	256
42b		128	256
43a		64	256
-	норсульфазол	256	256

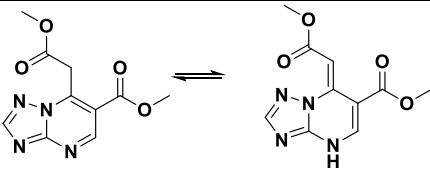
Результаты показали, что большинство соединений проявляет слабую антибактериальную активность на уровне норсульфазола. Наиболее эффективным оказалось соединение **43a** с минимальной подавляющей концентрацией в отношении *E. Coli* 64 мкг/мл.

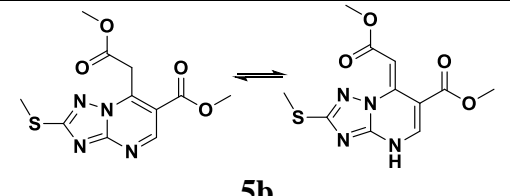
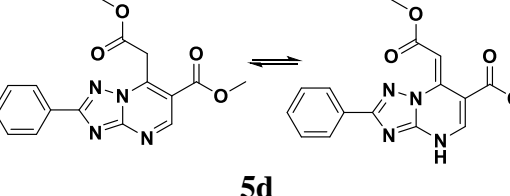
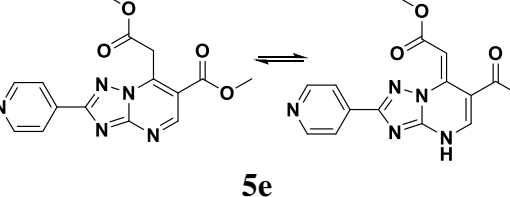
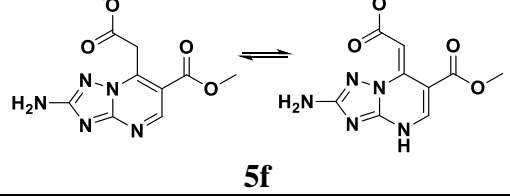
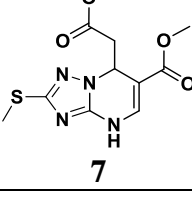
2.4.3 Исследование антикоррозионной способности полученных соединений

Гетероциклических соединения различных классов в настоящее время находят широкое применение в качестве ингибиторов коррозии для цветных металлов [166]. Производные аминоазолов занимают важное место среди таких соединений [167]. В последние годы интерес для ученых представляют исследования по антикоррозионным свойствам разнообразно замещенных конденсированных бигетероциклических соединений, в том числе, содержащих в качестве одного из сочлененных циклов триазольный фрагмент [168]. Так, сообщается об исследовании 6-гидрокси-7-фенил-6,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5(4*H*)-онов, которые проявляют себя как эффективные ингибиторы коррозии стали смешанного типа [169]. Авторы [170] исследовали ингибирующие свойства 1,2,4-триазоло[4,3-*b*]1,2,4-триазепинов и установили, что структура данных соединений благоприятно способствует их адсорбции на поверхности защищаемого металла.

На основании вышеуказанных литературных данных с помощью натуральных и электрохимических методов исследования изучена ингибирующая способность новых синтезированных производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5a,b,d-f** и **7** по отношению к коррозии меди в нейтральных и кислых хлоридных средах в диапазоне концентраций 0.01-1.00 мМ. Результаты эксперимента представлены в таблице 35.

Таблица 35. Ингибирующая способность соединений по отношению к коррозии меди **5a,b,d-f** и **7**

Ингибитор	Концентрация ингибитора, C_{inh} , мМ	Степень защиты, Z_i , %	Степень защиты, Z_k , %
 5a	0.01	35.0	16.6
	0.10	63.3	24.9
	1.00	64.2	52.9

 <p style="text-align: center;">5b</p>	0.01	10.8	41.0
	0.10	91.7	85.9
	1.00	–	82.8
 <p style="text-align: center;">5d</p>	0.01	–	14.5
	0.10	25.8	23.1
	1.00	76.7	67.3
 <p style="text-align: center;">5e</p>	Не растворился		–
 <p style="text-align: center;">5f</p>	0.01	44.2	63.3
	0.10	24.2	68.5
	1.00	–	93.1
 <p style="text-align: center;">7</p>	0.01	36.7	43.0
	0.10	75.8	77.5
	1.00	86.7	83.6

Наибольшая степень защиты в нейтральной среде получена при концентрации 1.00 мМ для метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата **5d** (76%) и 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата **7** (86%), а также при концентрации 0.10 мМ для метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата **5b** (91%). В кислой среде наиболее эффективными ингибиторами, из числа изученных, являются метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат **7** (83%) и метил 2-амино-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат **5f** (93%) при концентрации 1.00 мМ и метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(метилтио)-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат **5b** (82-85%) при концентрации 0.10-1.00 мМ

Предполагается, что способность изученных соединений к пассивации цветного металла обусловлена наличием в структуре «кислого» NH-протона дигидропиримидинового цикла [171]. За счет этого возможно образование пленок ингибитора в форме их комплексных солей с атомами меди (рис. 31).

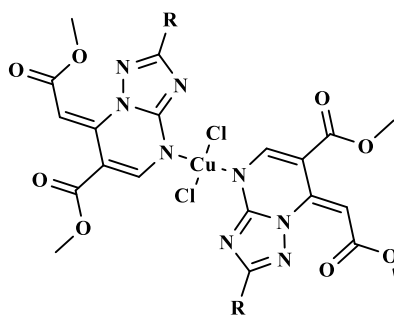


Рис. 31. Комплекс на основе [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ионами Cu^{2+} .

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшей структурной модификации триазолопиримидиновых ингибиторов коррозии металлов с целью увеличения их защитного действия.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинах «Silufol UV-254» (Merck). Элюенты – гексан, этилацетат, хлороформ, метанол в различных соотношениях. Проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете, парах йода и при прокаливании.

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборах Bruker AM300 (300.13 MHz) и Bruker DRX500 (500.13 MHz) в DMSO- d_6 и TFA- d с внутренним стандартом Me_4Si . Спектры 2D ЯМР ^1H получали на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в аналогичных условиях. Спектры ЯМР ^{13}C получали на приборе Bruker DRX-500 (125.76 MHz) в DMSO- d_6 и TFA- d с внутренним стандартом Me_4Si .

Хромато-масс-спектрометрическое определение чистоты целевых веществ осуществляли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролётным интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Метод ионизации — электроспрей, сканирование в положительной полярности, напряжение на капилляре 4 кВ, фрагменторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Диапазон сканирования 50-2000 m/z . Элюирование градиентное — ацетонитрил-вода (0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 0,4 мл/мин; термостат колонок 23°C. Колонка Poroshell 120 EC-C18 (4,6x50 мм; 2,7 мкм) была использована. Программное обеспечение MassHunter Qualitative Analysis, B.06.00, Agilent Tec. применялось.

ИК-спектры для твердых образцов регистрировали на спектрометре «Bruker Vertex 70» с преобразованием Фурье, оснащенный аксессуаром Platinum ATR и алмазной призмой (4000-400 cm^{-1} , разрешение 2 cm^{-1} , скан 16). Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP 30.

В работе использовались коммерчески доступные реагенты и растворители фирм («Sigma-Aldrich», «Merck», «Acros Organics», ВЕКТОН). Очистку и абсолютирование растворителей осуществляли согласно [172]

Исследование антикоагулянтной активности. Для исследования ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa различными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA, 2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), а для фактора XIa субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA•HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA). В лунки 96-луночного планшета вносили буфер, содержащий 140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH=8.0, добавляли фактор Ха (конечная концентрация – 2.5 нМ) или XIa (конечная концентрация 0.8 нМ), субстрат S2765 (конечная концентрация – 200 мкМ) или S2366 (конечная концентрация – 200 мкМ) соответственно, а также ингибиторы в концентрации 30 мкМ, ДМСО не более 2%. С помощью микропланшетного ридера THERMOmax Microplate Reader (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California) была измерена кинетика образования p-нитроанилина (pNA) по поглощению конечным раствором света с длиной волны 405 нм. Начальная скорость расщепления субстрата была определена по начальному наклону кривой образования pNA. Скорость расщепления субстрата ферментом в присутствии ингибитора была нормирована на скорость расщепления в отсутствие ингибитора. Обработка результатов осуществлялась с помощью программ GraphPad Prism (GraphPad, 2365 Northside Dr, San Diego, CA 92108, USA) и OriginPro 8 (OriginLab Corporation, One Roundhouse Plaza, Suite 303 Northampton, MA 01060 USA). Исследования проводились в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки в Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН).

Исследование антимикробной активности.

Для исследования антимикробной активности различных соединений по отношению к культурам *E. coli* и *S. aureus* применяли *in vitro* микрометод двукратных серийных разведений в жидкой среде.

При приготовлении рабочего раствора навеску исследуемого вещества массой 2 мг растворяли в 3,9 мл ДМСО. Из полученного раствора с концентрацией 512 мкг/мл готовили разведения объемом по 200 мкл с убывающими в геометрической прогрессии с коэффициентом 2 концентрациями от 512 до 0,25 мкг/мл.

Суспензию живых клеток патогена готовили методом прямого суспендирования в стерильной среде LB. Суспензии *E. coli* и *S. aureus* вносили по 100 мкл в лунки планшета с подготовленными растворами исследуемых веществ. После инкубации в течение суток при температуре 37 °С добавляли по 20-80 мкл 0,01% раствора резазурина и устанавливали минимальную ингибирующую концентрацию по изменению окраски как величину наименьшей концентрации исследуемого вещества, предотвращающей видимый рост бактерии. В розовый цвет окрашиваются живые клетки, в синий – мертвые [173]. Исследования проводились на кафедре биофизики ФГБОУ Воронежского государственного университета

Исследование антикоррозионной активности. Для оценки защитного действия синтезированных соединений использовали комплекс электрохимических и натуральных коррозионных методов, а также производили квантово-химические расчеты.

Электрохимические измерения проводили при комнатной температуре (~25 °С) на электродах из меди М1 (содержание меди не менее 99,9%) в неперемешиваемом боратном буферном водном растворе (рН 7,4) в условиях естественной аэрации в присутствии ингибитора и активирующей добавки 10 мМ NaCl в трехэлектродной электрохимической ячейке с неразделенными электродными пространствами. Насыщенный хлоридсеребряный электрод сравнения размещали в отдельном сосуде, соединенном с электрохимической

ячейкой электролитическим ключом на основе агар-агара, заполненным насыщенным раствором KNO_3 . В качестве вспомогательного электрода использовали платиновую сетку.

Рабочий электрод зачищали на наждачной бумаге K3000, обезжиривали этиловым спиртом (96%) и промывали дистиллированной водой. Потенциалы рабочего электрода (E) приведены по шкале стандартного водородного электрода (ст.в.э.). Плотность тока i рассчитана на единицу геометрической площади рабочего электрода (0.75 см^2).

Электрохимические измерения проводили при помощи потенциостата-гальваностата IPC-Pro (Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry Russian Academy of Sciences). Для удаления оксидной пленки рабочий Cu-электрод катодно предполяризовали при $E = -0,60 \text{ В}$ в течение 15 мин. После чего поляризацию отключали и выдерживали электрод в растворе до установления стационарного значения потенциала свободной коррозии (E_{cor}) в течение 3-5 мин. Затем в рабочий раствор при перемешивании вводили раствор NaCl до концентрации хлорид-ионов $C_{\text{Cl}^-} = 10 \text{ мМ}$, а также исследуемые ингибиторы в концентрациях $C_{\text{inh}} = 0,01, 0,10$ и $1,00 \text{ мМ}$. После установления нового значения E_{cor} регистрировали поляризационную кривую, сканируя потенциал в анодном или катодном направлении со скоростью 0.2 мВ/с . Потенциал активации (E_{act}) определяли по резкому росту тока на анодной поляризационной кривой с последующей визуальной идентификацией питтинга на поверхности электрода. Погрешность в измерении E_{act} не превышала $0,03 \text{ В}$.

Скорость коррозии в токовых единицах (i_{cor}) определяли методом поляризационного сопротивления в соответствии с расчетной процедурой Ф. Мансфельда [151].

Эффективность ингибирующего действия замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (**5a,b,d-f** и **7**) оценивали по степени защиты

$$Z_i = \frac{i_{\text{cor},0} - i_{\text{cor},\text{inh}}}{i_{\text{cor},0}} \times 100\%,$$

где $i_{\text{cor},0}$ и $i_{\text{cor},\text{inh}}$ – плотность тока коррозии в отсутствие и в присутствии ингибитора соответственно.

Гравиметрические коррозионные тесты проводили на медных пластинах с площадью поверхности $S = 20 \times 50 \text{ мм}^2$ и толщиной $d = 0,10 \text{ мм}$, которые предварительно полировали наждачной бумагой К3000 и обезжиривали ацетоном.

Эксперименты проводились в течение $t = 7$ сут одновременно на трех образцах в неперемешиваемом, естественно азрированном 1% водном растворе HCl. После проведения экспериментов пластины промывали дистиллированной водой и обрабатывали в соответствии с требованиями ГОСТ 9.907-83 «Методы утилизации изделий после коррозионных испытаний». Скорость коррозии определяли по потере массы образцов и рассчитывали по уравнению:

$$k_{\text{inh}} = \frac{m_0 - m}{S \times t},$$

где m_0 и m – масса образца до и после коррозионных испытаний соответственно, S – геометрическая площадь пластины, м^2 , t – время эксперимента, сут.

Эффективность ингибирования [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов оценивали по значению коэффициента ингибирования:

$$\gamma = \frac{k_0}{k_{\text{inh}}},$$

и степени защиты:

$$Z_k = \frac{(k_0 - k_{\text{inh}})}{k_0} \times 100\%,$$

где k_0 и k_{inh} – скорость коррозии в растворе HCl без ингибитора и с ингибитором соответственно. Значение параметра k_0 получено $\approx 19,2 \text{ г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{сут}^{-1}$.

Методика синтеза метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (5a-f и 6a-c). Смесь 1,5 ммоль соответствующего аминоазола **3a-f**, **4a-c**, 313мг (1,8 ммоль) диметилового

эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1**, 214 мг (1,8 ммоль) ДМА ДМФА **2** кипятили в течение 6 час в 3 мл MeCN. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывали и промывали *i*-PrOH.

Методика синтеза метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)- 2-метилмеркапто-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (5b¹**)**
Смесь 240 мг (1,5 ммоль) аминотриазола **3b**, 214 мг (1,8 ммоль) ДМА ДМФА **2** кипятили в течение 2 часа в 3 мл MeCN до завершения реакции (контроль ТСХ). Затем к реакционной массе добавляли 313 мг (1.8 ммоль) диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1** и продолжали кипятить в течение 10 час. Растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывали и промывали *i*-PrOH.

Методика синтеза метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)- 2-*R*-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов (7, 8**).** Смесь 300 мг (0,9 ммоль) метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **5b, 6a** и 51 мг (1,35 ммоль) NaBH₄ кипятили в 10 мл MeOH в течение 2 ч (контроль методом ТСХ). После окончания реакции, смесь охлаждали и добавляли 30 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 6:1.

Методика синтеза метил-3-(4-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата (14**).** Смесь 200 мг (1,5 ммоль) 2-аминобензимдазола **12**, 313мг (1,8 ммоль) диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1**, 214 мг (1.8 ммоль) ДМА ДМФА **2** кипятили в течение 3 час в 3 мл MeCN. После окончания реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали *i*-PrOH и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 4:1.

Методика синтеза 2-*R*1-7-*R*2-8-гидрокси-пиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидин-6(7*H*)-онов (16a-h, 17a**).** Смесь 1,5 ммоль метил 7-(2-метокси-

2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **5a-d**, **6a-c** и 7,5 ммоль соответствующего амина **15** кипятили в 5 мл *o*-ксилола в течение 8 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L (100 – 250 мкм). Элюент – хлороформ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 6:1.

Методика синтеза 2-R1-6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов. (18a-c, 19a). Смесь 1,5 ммоль метилового эфира 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **5c-d**, **6c** и 100 мг (2,0 ммоль) гидразин гидрата в 5 мл AcOH нагревали в течение 2 часов с обратным холодильником до завершения реакции. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывали, промывали *i*-PrOH и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 4:1.

Методика синтеза метил 6-оксо-7-*R*-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*]азоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилатов (20a-p, 21a-g). Смесь 1,5 ммоль соответствующего метилового эфира 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **5a-d**, **6a-c**, 239 мг (2,25 ммоль) триметилортоформиата и 2,25 ммоль соответствующего амина **15** кипятили в 5 мл ДМФА в течение 8 часов до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–ДМФА 4:1.

Методика синтеза 2-R1-7-амино-пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6(7*H*)-онов (23a-c). Смесь 1,5 ммоль соответствующего метилового эфира 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **5a-d**, **6a-c**, 239 мг (2,25 ммоль) триметилортоформиата и 100 мг (2,0 ммоль) гидразин гидрата кипятили в 5 мл ДМФА в течение часа до

завершения реакции (контроль методом ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли 5 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–DMФА 7:1.

Методика синтеза 3-оксобутаннитрила (24). Получали согласно описанной методике [124].

Методика синтеза 2,2-диметиламинометил-3-оксобутаннитрила (25). В 15 мл этилацетата растворяли 2,97 мл (32 ммоль) 3-оксобутаннитрила **24** и к раствору прикапывали 5,18 мл (39 ммоль) ДМА ДМФА при перемешивании в течение 10 минут. По окончании реакции, (контроль –ТСХ, хлороформ-метанол 1:20) в реакционную смесь добавляли 0,54 г NaHCO₃ (6,4 ммоль) в воде 15 мл и полученную двухфазную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее собирали органический слой и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Образующееся коричневое масло разбавляли *i*-PrOH и охлаждали до 0-3 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным *i*-PrOH и при необходимости перекристаллизовывали из *i*-PrOH.

Методика синтеза 2-R¹-3-R²-7-метил-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов (26a-b) и (27a-c).

Способ 1: Смесь 1.5 ммоль соответствующего аминоказола **3a-f**, **4a-c**, 250 мг (1,8 ммоль) 2-диметиламинометил-3-оксобутаннитрила **25** кипятили в течение 7 часов в 5 мл EtOH с добавлением 1 капли HCl. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. К остатку добавляли 5 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывали, промывали *i*-PrOH и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–DMФА 8:1.

Способ 2: Смесь 166 мг (2.0 ммоль) 3-оксобутаннитрила **24** и 214 мг (1.8 ммоль) ДМА ДМФА перемешивали в 5 мл EtOH в течение 10 минут при комнатной температуре, затем к реакционной массе добавляли 1,5 ммоль соответствующего аминоказола **3a-b**, **4a-c** с 1 каплей HCl и продолжали

перемешивать при температуре 60 °С в течение 7 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле L (100 – 250 мкм). Элюент – хлороформ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из смеси *i*-PrOH–ДМФА 8:1.

Методика синтеза 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов (28a-b) и (29a-c). Смесь 1,5 ммоль 7-метил-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрила **26a-b**, **27a-c** и 214 мг 1,8 ммоль ДМА ДМФА кипятили в 5 мл толуола в течение 2 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 5:1.

Методика синтеза 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов (30a-b) и (31a-c). 1,5 ммоль соответствующего диметиламиновинил производного **28a**, **29a-c** растворяли в 3 мл ДМФА добавляли 5 мл 25% водного раствора NH₃ и перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) реакционную массу охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали *i*-PrOH и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 5:1.

Методика синтеза 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олов (32b), (33a-b). Смесь 1,5 ммоль соответствующего диметиламиновинил производного **28a**, **29a-c** и 347 мг (4,5 ммоль) NH₄OAc перемешивали в 20 мл уксусной кислоте при 130 °С в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли в вакууме. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 4:1.

Методика синтеза N-(2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) амидов (35a) и (36a-c). Смесь 1,5 ммоль 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-амина **30b, 31a-b** и 3,0 ммоль хлорангидрида **34a-c** кипятили в 5 мл пиридина в течение 6 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 5:1.

Методика синтеза 2-R¹-3-R²-7-R³-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-иминов (37a-b) и (38a-c). Смесь 1,5 ммоль диметиламиновинил производного **28a-b, 29a-b** и соответствующего амина **15** кипятили в 5 мл AcOH в течение 6 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли на роторном испарителе. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 6:1.

Методика синтеза 3-R-6-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-аминов (39a-c). Смесь 1,5 ммоль диметиламиновинил производного **29a-b** 100 мг (2,0 ммоль) гидразин гидрата в 5 мл AcOH кипятили в течение 3 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 4:1.

Методика синтеза 2-R-6-иминопиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-7(6H)-аминов (41a-c). Смесь 1,5 ммоль диметиламиновинил производного **29a-b** 100 мг (2,0 ммоль) гидразин гидрата в 5 мл ДМФА кипятили в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 4:1.

Методика синтеза пиразоло[1,5-а]пиразоло[1',5':3,4]пиримида[5,6-е]пиримидинов (42a-b). Смесь 1,5 ммоль 3-*R*-6-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амина **39a-b** и 214 мг 1,8 ммоль ДМА ДМФА кипятили в 5 мл ДМФА с в течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли на роторном испарителе. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 3:1.

Методика синтеза [1,2,4]триазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидина (43a). Смесь 1,5 ммоль 2-*R*-6-иминопиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-7(6*H*)-амина **41a** и 214 мг 1,8 ммоль ДМА ДМФА кипятили в 5 мл ДМФА с в течение 2 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли на роторном испарителе. Реакционную массу разбавляли *i*-PrOH, а выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 3:1.

Методика синтеза метиловых эфиров 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот (44a-c). Получали согласно описанной методике [154].

Методика синтеза метил 7-(2-*R*₁-4-метилпиримидин-5-ил)-2-*R*₂-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилатов (45a-e). Смесь 2,0 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **44a-c**, 238 мг 2,0 ммоль ДМА ДМФА кипятили в 6 мл *i*-PrOH течение двух часов. К охлажденной реакционной массе добавляли 1,8 ммоль соответствующего 3-амино-1,2,4-триазола **3a,b,d**. После окончания реакции (контроль ТСХ) выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH и ДМФА 5:1.

Методика синтеза метил 5-(4-метил-2-*R*₁-пиримидин-5-ил)-7-арил-2-*R*₂-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов (47a-d). Смесь 2,0 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **44a-c**, 2,0 ммоль альдегида **46a-b** и 2,0 моля

соответствующего 3-амино-1,2,4-триазола **3a,g** кипятили в 6 мл *i*-PrOH течение 4 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–DMФА, 6:1

Методика синтеза диметилового эфира 2,4-бис[(4-метил-2-пиперидин-1-илпиримидин-5-ил)карбонил]глутаровой кислоты (48). Смесь 2,0 ммоль метилового эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **44c**, 2,0 ммоль 40%-го раствора формалина и 2,0 ммоль 3-амино-1,2,4-триазола **3a** кипятили в 6 мл *i*-PrOH течение 2 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–DMФА, 6:1.

Методика синтеза 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-8,9-дигидро-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов (51a-c, 52a-e). Смесь 2,0 ммоль эфира 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовой кислоты **44a-c**, 2,0 ммоль 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **49,50** и двух-трех капель пиперидина кипятили в 6 мл *i*-PrOH в течение 2 часов. После окончания реакции (контроль ТСХ) смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси *i*-PrOH–DMФА, 4:1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что аминоказолы в трехкомпонентных реакциях с участием некоторых алифатических СН-кислот являются удобными блок-синтонами в синтезе производных азоло[1,5-а]пиримидина и других гетероциклических гибридных ансамблей с широким спектром потенциальной физиологической активности.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Установлено, что трехкомпонентные реакции аминоказолов с участием некоторых алифатических метиленактивных соединений протекают хемо- и региоселективно и ведут к новым функциональным производным азоло[1,5-а]пиримидина.

2. Функционализацией производных азоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих в положениях 6 и 7 реакционноспособные группы, показана возможность построения пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов.

3. Обнаружено, что реакции некоторых производных азоло[1,5-а]пиримидинов с гидразин гидратом сопровождаются ANRORC-перегруппировкой с участием атомов боковой цепи или аннелированием пиридинового цикла в зависимости от условий проведения.

4. Показана эффективность одnoreакторного каскадного способа получения метил 7-(2-R1-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилатов различной степени гидрированности взаимодействием аминоказолов с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и различными C_1^+ -синтонами.

5. Для некоторых полученных соединений экспериментально установлена ингибирующая активность по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробная активность по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureu*.

6. Подтверждена антикоррозионная активность новых ингибиторов коррозии меди в нейтральной и кислотной средах в ряду функционально замещенных триазоло[1,5-а]пиримидинов.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых сфер применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных соединений, а также с расширением с использованием разработанных методик комбинаторных библиотек гетероциклических соединений с широким спектром практически полезных свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Nassan H. B. Synthesis and antitumor activity of novel pyrido [2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-one derivatives [Text] / H. B. El-Nassan // European journal of medicinal chemistry. – 2011. – V. 46, No. 6. – P. 2031-2036.
2. Synthesis, anti-HCV, antioxidant, and peroxynitrite inhibitory activity of fused benzosuberone derivatives [Text] / T. A. Farghaly, N. A. A. Hafez, E. A. Ragab [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2010. – V. 45, No. 2. – P. 492-500.
3. Synthesis and antitumor testing of certain new fused triazolopyrimidine and triazoloquinazoline derivatives [Text] / G. S. Hassan, M. A. El-Sherbeny, M. B. El-Ashmawy [et al.] // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – V. 10. – P. S1345-S1355.
4. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles [Text] / M. Andrzejewska, L. Yépez-Mulia, R. Cedillo-Rivera [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – V. 37, No. 12. – P. 973-978.
5. LaBarbera D. V. Synthesis of imidazo[1,5,4-de]quinoxalin-9-ones, benzimidazole analogues of pyrroloiminoquinone marine natural products [Text] / D. V. LaBarbera, E. B. Skibo // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2005. – V. 13, No. 2. – P. 387-395
6. Synthesis and SAR of [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyrimidines, a Class of Anticancer Agents with a Unique Mechanism of Tubulin Inhibition [Text] / N. Zhang, S. Ayril-Kaloustian, T. Nguyen [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 50, No. 2. – P. 319-327.
7. El-Gazzar A. A. Simple synthesis and antimicrobial activity of sulfur-containing poly-condensed heterocyclic derivatives from 1,3-benzothiazole [Text] / A. A. El-Gazzar, H. N. Hafez // Acta Chimica Slovenica. – 2008. – V. 55, No. 2. – P. 359.

8. Achar, K. C. S. In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives [Text] / K. C. S. Achar, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45, No. 5. – P. 2048-2054.
9. Recent advances in the Dimroth rearrangement: a valuable tool for the synthesis of heterocycles [Text] / H. El Sayed, S. Nadeem, M. R. Shah, Y. El Kilany [et al.] // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. – 2010. – V. 101. – P. 161-228.
10. Patent WO 2009036341 A2. Compositions and methods relating to hiv protease inhibition [Text] / H. A. Carlson, K. L. Damm, K. L. Meagher – 19.03.2009.
11. Footprint-based identification of viral entry inhibitors targeting HIVgp41 [Text] / P. M. Holden, H. Kaur, R. Goyal [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2012. – V. 22, No. 8. – P. 3011-3016.
12. Chou S. Maribavir Antagonizes the Antiviral Action of Ganciclovir on Human Cytomegalovirus [Text] / S. Chou, G. I. Marousek // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – V. 50, No. 10. – P. 3470-3472.
13. Rusinov V. L. Biologically active azolo-1,2,4-triazines and azolopyrimidines [Text] / V. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2018. – V. 67, No. 4. – P. 573-599.
14. Podunavac-Kuzmanovic S. QSAR modeling of antibacterial activity of some benzimidazole derivatives [Text] / S. Podunavac-Kuzmanovic, D. Cvetkovic // *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*. – 2011. – V. 17, No. 1. – P. 33-38.
15. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design [Text] / K. Oukoloff B. Lucero, K. R. Francisco [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 165. – P. 332-346.
16. Molecular iodine promoted synthesis of new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antibacterial agents [Text] / M. Bakavoli, G. Bagherzadeh, M. Vaseghifar [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2010. – V. 45, No. 2. – P. 647-650.

17. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety [Text] / S. Bondock, R. Rabie, H. A. Etman, A. A. Fadda // *European journal of medicinal chemistry*. – 2008. – V. 43, No. 10. – P. 2122-2129.
18. Identification of a metabolically stable triazolopyrimidine-based dihydroorotate dehydrogenase inhibitor with antimalarial activity in mice [Text] / R. Gujjar, A. Marwaha, F. El Mazouni [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2009. – V. 52, No. 7. – P. 1864-1872.
19. Synthesis, antimicrobial and antiviral activity of substituted benzimidazoles [Text] / D. Sharma, B. Narasimhan, P. Kumar [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2009. – V. 24, No 5. – P. 1161-1168.
20. A Facile One-pot Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-ones [Text] / T. A. Farghaly, S. M. Riyadh, M. A. Abdallah, M. A. Ramadan // *Acta Chim. Slov.* – 2011. – V. 58. – P. 87-94.
21. NO-independent stimulators of soluble guanylate cyclase [Text] / A. Straub, J. P. Stasch, C. Alonso-Alija [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2001. – V. 11, No. 6. – P. 781-784.
22. Triazolopyrimidines as a new herbicidal lead for combating weed resistance associated with acetohydroxyacid synthase mutation [Text] / Y. C. Liu, R. Y. Qu, Q. Chen [et al.] // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2016. – V. 64, No. 24. – P. 4845-4857
23. Blue organic light-emitting supramolecular microfibers: The self-assembly of a 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivative [Text] / Z. M. Liu, H. B. Wang, X. L. Zhu [et al.] // *Molecules*. – 2008. – V. 13, No. 4. – P. 855-863.
24. Corrosion Inhibition of Mild Steel in Acidic Solutions Using 1,2,4-Triazolo [1,5-a]pyrimidine [Text] / I. R. Saad, A. M. Abdel-Gaber, G. O. Younes, B. Nsouli // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2018. – V. 91, No. 2. – P. 245-252.
25. Three component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole with carbonyl compounds. A new synthesis of 1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidines [Text] / S. M.

Desenko, V. D. Orlov, N. V. Getmanskii [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1993. – V. 29, No. 4. – P. 406-410.

26. Three-component procedure for the synthesis of 5-aryl-5,8-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidine-7-carboxylic acids [Text] / V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // Synthesis. – 2005. – V. 2005, No. 15. – P. 2597-2601.

27. Study of the Chemoselectivity of Multicomponent Heterocyclizations Involving 3-Amino-1, 2, 4-triazole and Pyruvic Acids as Key Reagents, and Biological Activity of the Reaction Products [Text] / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // European Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 2015, No. 20. – P. 4481-4492.

28. Синтез 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолин-6(7H)онов [Текст] / Х. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2005. – № 12. – С. 2805-2806.

29. Heterogeneous recyclable nano-CeO₂ catalyst: efficient and eco-friendly synthesis of novel fused triazolo and tetrazolo pyrimidine derivatives in aqueous medium [Text] / L. Suresh, P. S. V. Kumar, T. Vinodkumar [et al.] // RSC Advances. – 2016. – V. 6, No. 73. – P. 68788-68797.

30. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity [Text] / Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – V. 64, No. 49. – P. 11041-11049.

31. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component [Text] / N. Y. Gorobets, Y. V. Sedash, K. S. Ostras [et al.] // Tetrahedron letters. – 2010. – V. 51, No. 16. – P. 2095-2098.

32. Aminoazoles in the three-component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova [et al.] // Russian chemical bulletin. – 2003. – V. 52, No. 8. – P. 1768-1769.

33. El Rady E. A. Three-Component Uncatalyzed Eco-Friendly Reactions for One-Pot Synthesis of 4,7-Dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives [Text] / E. A. El Rady // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2014. – V. 51, No. 3. – P. 869-875.
34. Discovery of potent and highly selective A2B adenosine receptor antagonist chemotypes [Text] / A. El Maatougui, J. Azuaje, M. Gonzalez-Gomez [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2016. – V. 59, No. 5. – P. 1967-1983.
35. Světlík J. The chameleon-like behaviour of 3-amino-1, 2, 4-triazole in the Biginelli reaction: unexpected formation of a novel spiroheterocyclic system [Text] / J. Světlík, V. Kettmann // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – V. 52, No. 10. – P. 1062-1066.
36. Karami B. A Novel One-Pot Method for Highly Regioselective Synthesis of Triazoloapyrimidinedicarboxylates Using Silica Sodium Carbonate [Text] / B. Karami, M. Farahi, Z. Banaki // *Synlett*. – 2015. – V. 26, No. 13. – P. 1804-1807.
37. One-pot four-component synthesis of highly substituted[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, N. Ganji [et al.] // *Molecular diversity*. – 2015. – V. 19, No. 4. – P. 709-715.
38. Rahmati A. Synthesis of N-alkyl-2-aryl-5H-imidazo [1, 2-b] pyrazol-3- amines by a three-component condensation reaction [Text] / A. Rahmati, M. A. Kouzehrash // *Synthesis*. – 2011. – V. 2011, No. 18. – P. 2913-2920.
39. Ghosh A. Synthesis of dihydrochromeno[4,3-b]pyrazolo[4,3-e]pyridin-6 (7H)-ones involving one-pot three-component tandem Knoevenagel–Michael reaction catalyzed by N-tetrabutylammonium tribromide (TBATB) [Text] / A. Ghosh, A. T. Khan // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – V. 55, No. 12. – P. 2006-2009.
40. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors [Text] / M. R. Shaaban, T. S. Saleh, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // *European journal of medicinal chemistry*. – 2011. – V. 46, No. 9. – P. 3690-3695.

41. Rahmati A. Synthesis of 4-aryl-3-methyl-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[3, 4-b]pyridine-5-carbonitrile via a one-pot, three-component reaction [Text] / A. Rahmati // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51, No. 22. – P. 2967-2970.
42. Крыльский Д. В. 5-Амино-4-фенилпиразол в реакциях трехкомпонентной конденсации [Текст] / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, А. С. Чувашлев // *Журнал органической химии*. – 2010. – Т. 46, № 3. – С. 416-422.
43. Rahmati A. Synthesis of 2, 6'-Dioxo-1',5',6',7'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-b]pyridine]-5'-carbonitriles via a One-Pot, Three-Component Reaction in Water [Text] / A. Rahmati, T. Kenarkoohi, H. R. Khavasi // *ACS combinatorial science*. – 2012. – V. 14, No. 12. – P. 657-664.
44. Interaction of aminoazoles with Meldrum's acid and dialkyl ketones or cyclohexanone [Text] / V. V. Lipson, V. V. Borodina, M. G. Shirobokova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2007. – V. 43, No. 4. – P. 490-495.
45. Lim F. P. L. A one-pot, three-component, microwave-assisted synthesis of novel 7-amino-substituted 4-aminopyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazine-8-carbonitriles [Text] / F. P. L. Lim, G. Luna, A. V. Dolzhenko // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, No. 50. – P. 7016-7019.
46. Regioselective synthesis of 4,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5(6H)-ones. Mechanism and structural analysis [Text] / J. Quiroga, D. Mejía, B. Insuasty [et al.] // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57, No. 32. – P. 6947-6953.
47. Synthesis of 4-aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5-ones [Text] / J. Quiroga, B. Insuasty, A. Hormaza [et al.] // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1998. – V. 35, No. 3. – P. 575-578.
48. Structure–activity studies for a novel series of tricyclic dihydropyrimidines as K ATP channel openers (KCOs) [Text] / I. Drizin, M. W. Holladay, L. Yi [et al] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2002. – V. 12, No. 11. – P. 1481-1484.

49. One-pot, multicomponent route to pyrazoloquinolizinones [Text] / V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko [et al.] // *Organic letters*. – 2007. – V. 9, No. 9. – P. 1691-1694.
50. Tuning of chemo-and regioselectivities in multicomponent condensations of 5-aminopyrazoles, dimedone, and aldehydes [Text] / V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2008. – V. 73, No. 13. – P. 5110-5118.
51. Pyrimidine-based functional fluorescent organic nanoparticle probe for detection of *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / G. Kaur, T. Raj, N. Kaur, N. Singh [et al.] // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2015. – V. 13, No. 16. – P. 4673-4679.
52. Liu J. A catalyst-free reaction in water: synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one derivatives [Text] / J. Liu, M. Lei, L. Hu // *Green Chemistry*. – 2012. – V. 14, No. 9. – P. 2534-2539.
53. Sheibani H. Three-Component One-Pot Synthesis of 4-Aryl-2, 3-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ones Catalyzed by L-Proline [Text] / H. Sheibani, K. Saidi, M. Lakaei // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – V. 49, No. 6. – P. 1386-1390.
54. Multicomponent cyclocondensations of β -ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks [Text] / E. S. Gladkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko [et al.] // *Heterocycles*. – 2007. – V. 73. – P. 469-480.
55. Poly (ethyleneglycol): A versatile and recyclable reaction medium in gaining access to benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidines under microwave heating [Text] / S. L. Wang, S. L. Wang, W. J. Hao [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – V. 46, No. 4. – P. 664-668.
56. Silica sulfuric acid/ethylene glycol: An efficient eco-friendly catalyst for one-pot synthesis of new benzo[4,5]imidazo[1,2-a] pyrimidines [Text] / W. M. Basyouni, N. M. Abdelazeem, S. Y. Abbas [et al.] // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2020. – V. 52, No. 4. – P. 249-260.

57. Аминобензимидазол в реакциях трехкомпонентной конденсации [Текст] / Х. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский, А. Ю. Потапов [и др.] // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2004. – Т. 47, № 3. – С. 149-150.

58. Structural analogs of adenosine receptor inhibitors in the series of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – V. 64, No. 6. – P. 1378-1384.

59. Revankar G. R. s-Triazolo[1,5-a]pyrimidine nucleosides. Site of N-glycosylation studies and the synthesis of an N-bridgehead guanosine analog [Text] / G. R. Revankar, R. K. Robins, R. L. Tolman // The Journal of Organic Chemistry. – 1974. – V. 39, No. 9. – P. 1256-1262.

60. Двукратная рециклизационная перегруппировка производного пиразоло[1,5-а]пиримидина [Текст] / Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, А. Д. Мкртчян // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – Т. 104, № 4. – С. 329-332.

61. One-pot synthesis of 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines on the basis of σ H-adducts of 6-Nitro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine with carbonyl compounds [Text] / E. B. Gorbunov, G. L. Rusinov, R. I. Ishmetova [et al.] // Russian journal of organic chemistry. – 2008. – V. 44, No. 1. – P. 128-132.

62. Региоселективные региоспецифичные реакции (E)-7-(2-диметиламино-1-винил)-6-этоксикарбонил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов с гидразин-гидратом [Текст] / А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, Х. С. Шихалиев [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 23–25.

63. Zupancic S. Transformations of diethyl 2-[(dimethylamino)methylene]-3-oxopentanedioate. A simple synthesis of substituted 2-amino-5-oxo-5,6-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidine-8-carboxylates [Text] / S. Zupancic, J. vete, B. Stanovnik // Heterocycles. – 2009. – V. 77, No. 2. – P. 899-908.

64. Othman M. Synthesis of phthalimidine-3-carboxylate and benzopyrroloindolizine from N-(pyrrol-2-yl) phthalimidine-3-carboxylate [Text] /

M.Othman, B. Decroix // *Synthetic communications*. – 1996. – V. 26, No. 15. – P. 2803-2809.

65. Silver-catalyzed spiro lactonization: First synthesis of spiroisindole- γ -methylene- γ -butyrolactones [Text] / M. M. Rammah, M. Othman, K. Ciamala [et al.] // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64, No. 16. – P. 3505-3516.

66. From liquid to solid-state fluorescence: tricyclic lactones based on 4-hydroxy-1,3-thiazoles [Text] / L. K. C. Ortiz, H. Wuerfel, E. Tauscher [et al.] // *Synthesis*. – 2014. – V. 46, No. 1. – P. 126-134.

67. The synthesis of benzofuroquinolines. X. Some benzofuro[3,2-c]isoquinoline derivatives [Text] / S. Yamaguchi, M. Yoshida, I. Miyajima [et al.] // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1995. – V. 32, No. 5. – P. 1517-1519.

68. Facile and Convenient Syntheses of 6,11-Dihydro-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5-ones and 6,11-Dihydro-5H-indolo[3,2-c]isoquinolin-5-one [Text] / P. G. Jagtap, E. Baloglu, G. Southan [et al.] // *Organic letters*. – 2005. – V. 7, No. 9. – P. 1753-1756.

69. Komkov A. Construction of a pyrido [4,3-d] pyrimidine system on the basis of N-cyanobenzamidine and diethyl acetone-1,3-dicarboxylate [Text] / A. V. Komkov, V. A. Dorokhov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2007. – V. 56, No. 11. – P. 2290-2292.

70. Darwish E.S. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrazole, fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrazolo[1,5-d]pyrimido[4,5-d][1,2,3]triazine derivatives [Text] / E.S. Darwish, F.F. Mahmoud, F.M.A. Altalbawy // *Asian Journal of Chemistry*. – 2012. – V. 24, No. 7. – P. 2997–3002.

71. Kryl'skii D.V. Three-Component Condensations with 5-Amino-4-phenylpyrazole [Text] / D.V. Kryl'skii, Kh. S. Shikhaliev, A.S. Chuvashlev // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 46, №3. – P. 410–416.

72. Youssef M. S. K. Synthesis and reactions of 5-amino-3-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazolin-4-yl)-7-phenyl-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carbonitrile [Text] / M. S. K. Youssef, A. A. Omar // *Monatshefte für Chemische Monthly*. – 2007. – V. 138, No. 10. – P. 989–995.

73. A new entry to pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidine derivatives [Text] / F. Bruni, S. Chimichi, B. Cosimelli [et al.] // *Heterocycles*. – 1990. – V. 31, No. 6. – P. 1141–1149.

74. Аннелирование пиридинового цикла к вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам [Текст] / Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, А. И. Сливкин // *Известия Академии наук, Серия Хим.* – 2009. – Т. 58, № 9. – С. 1934—1937.

75. Studies with alkylheteroaromatic carbonitriles: a novel synthesis of pyrazolo[2',3':3,4]benzo[c]-1,2,4-triazine [Text] / A.H.H. El-Ghandour, M. K. A. Ibrahim, I. S. Abdel-Hafiz, M. H. Elnagdi [et al.] // *Z. Naturforsch., Sec. B: Anorgan. Chemie, Organ. Chemie*. – 1992. – V. 47, No. 11. – P. 1628–1632.

76. Синтез и свойства енаминов на основе 2-*R*-7-метил-6-ацетил [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидино [Текст] / А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, А. Л. Сабынин [и др.] // *Вест-ник Воронеж. ун-та. Сер. Химия. Биология. Формация*. – 2010. – № 2. – P. 31–35.

77. Bevk D. Synthesis of 5-substituted ethyl 3-oxo-2H-pyrazolo[4, 3-*c*]pyridine-7-carboxylates [Text] / D. Bevk, R. Jakse, A. Colobic [et al.] // *Heterocycles*. – 2004. – V. 63, No. 3. – P. 609-629.

78. Synthesis and Transformations of Ethyl (2*E*)-3-*N*, *N*-Dimethylamino-2-(5-ethoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl) propenoate [Text] / D. Bevk, L. Golic, A. Golobic [et al.] // *Heterocycles*. – 2005. – V. 66. – P. 207-218.

79. Synthesis of substituted 2,3,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[4,3-*d*][1,2]diazepine-8-carboxylates [Text] / D. Bevk, U. Grošelj, A. Meden [et al.] // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62, No. 34. – P. 8126-8132.

80. Sve J. Biginelli-like reaction with dialkyl acetone-1,3-dicarboxylates: a remarkable case of steric control [Text] / J. Sve, L. Veizerová, V. Kettmann [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49, No. 21. – P. 3520-3523.

81. Biginelli-like three component reaction: Synthesis of some new ethyl 6-ethoxycarbonylmethyl-4-aryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

derivatives [Text] / J. Azizian, A. A. Mohammadi, M. Kohshari [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2007. – V. 44, No. 2. – P. 455-458.

82. A synthesis of 6-functionalized 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2017. – V. 58, No. 12. – P. 1207-1210.

83. Synthesis and structure of 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / S. M. Desenko, O. V. Shishkin, V. D. Orlov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1994. – V. 30, No. 7. – P. 851-855.

84. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides and their selective reduction [Text] / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko [et al.] // Journal of combinatorial chemistry. – 2006. – V. 8, No. 3. – P. 427-434.

85. 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines: Synthesis and reactions with electrophilic reagents [Text] / V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, D. A. Khoroshkin, V. A. Taranushich // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – V. 44, No. 5. – P. 715-722.

86. Synthesis and structure-activity relationship of spiro [isochromanpiperidine] analogs for inhibition of histamine release. 1 [Text] / M. Yamato, K. Hashigaki, M. Ikeda [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1981. – V. 24, No. 2. – P. 194-198.

87. Pd-Catalyzed Dearomative Carboxylation of Indolylmethanol Derivatives [Text] / T. Mita, S. Ishii, Y. Higuchi, Y. Sato // Organic Letters. – 2018. – V. 20, No. 23. – P. 7603-7606.

88. A novel one-pot, three-component reaction for the synthesis of isocoumarin-condensed pyrazoles [Text] / S. Ozcan, C. Dengiz, M. K. Deliömeroglu [et al.] // Tetrahedron letters. – 2011. – V. 52, No. 13. – P. 1495-1497.

89. Design, synthesis, and biological evaluation of a series of 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as dual inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase and the reverse transcriptase RNase H

domain [Text] / M. Billamboz, F. Bailly, M. L. Barreca [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – V. 51, No. 24. – P. 7717-7730.

90. Hydroxyl-substituted sulfonylureas as potent inhibitors of specific [3H] glyburide binding to rat brain synaptosomes [Text] / R. A. Hill, S. Rudra, B. Peng [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2003. – V. 11, No. 9. – P. 2099-2113.

91. Gaussian 09, Revision D.01 / M. J. Frisch [et al.]. Wallingford CT: Gaussian Inc., 2013.

92. Mulliken R. S. Criteria for the construction of good self-consistent-field molecular orbital wave functions, and the significance of LCAO-MO population analysis [Text] / R. S. Mulliken // J. Chem. Phys. – 1961. – V. 36. – P. 3428-3439.

93. Singh U. C. An approach to computing electrostatic charges for molecules [Text] / U. C. Singh, P. A. Kollman // Journal of computational chemistry. – 1984. – V. 5, No. 2. – P. 129-145.

94. Komkov A. V. Reactions of ethyl 4-amino-6-(ethoxycarbonylmethyl)-2-phenylpyrimidine-5-carboxylate with hydrazines [Text] / A. V. Komkov, A. S. Shashkov, V. A. Dorokhov // Russian Chemical Bulletin. – 2008. – V. 57, No. 11. – P. 2353-2358.

95. Expedient synthesis of the topoisomerase I inhibitors isoindolo[2,1-b]isoquinolin-7(5*H*)-one and the alkaloid rosettacin based on aryl radical cyclization of enamide generated by using N-acyliminium chemistry [Text] / L. El Blidi, A. Namoune, A. Bridoux [et al.] // Synthesis. – 2015. – V. 47, No. 22. – P. 3583-3592.

96. Synthesis and antibacterial activity of furo [3,2-*b*] pyrrole derivatives [Text] / I. Zemanová, R. Gašparová, A. Boháč [et al.] // Organic Chemistry. – 2017. – No. 5. – P. 204-215.

97. Isoquinolinedione-urea hybrids: Synthesis, antibacterial evaluation, drug-likeness, molecular docking and DFT studies [Text] / M. İ. Han, C. Dengiz, Ş. D. Doğan [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2022. – V. 1252. – P. 132007.

98. Synthesis of imidazole fused heterocycles: Reaction of 3,4,6,7-tetrahydro-2-hydroxypyrido[3,4-*d*]imidazole-4,6-dione with hydrazines and amines [Text] / H. H. Zoorob, M. N. M. Khodeir, M. A. Waly, F. A. Amer // Indian

Journal of Chemistry - Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1990. – V. 29, No. 1. – P. 29-33.

99. Kharaneko A. O. Synthesis of 2,3,4-triphenyl-6,8-dihydropyrrolo-[3,2-d][1,2]diazepin-7(1H)-one – A novel heterocyclic system [Text] / A. O. Kharaneko // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – V. 52, No. 6. – P. 892-896.

100. Bihel F. J. J. Synthesis and Reactivity of 2, 3-Dihydro-1H-2,3-benzodiazepine-1,4(5H)-dione [Text] / F. J. J. Bihel, M. Hellal, J. J. Bourguignon // Synthesis. – 2007. – V. 2007, No. 24. – P. 3791-3796.

101. Van der Plas H. C. Degenerate ring transformations of heterocyclic compounds [Text] / H. C. Van der Plas // ChemInform. – 1999. – V. 30, No. 45. – 253 p.

102. On the reactivity of 6-acetyl-7-(2-dimethylaminovinyl) pyrazolo[1,5-a]pyrimidines with 1,3- and 1,4-bisnucleophiles [Text] / S. Chimichi, M. Boccacini, S. Selleri [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2008. – V. 6, No. 4. – P. 739-744.

103. Isambert N. Heterocycles as key substrates in multicomponent reactions: the fast lane towards molecular complexity [Text] / N. Isambert, R. Lavilla // Chemistry–A European Journal. – 2008. – V. 14, No. 28. – P. 8444-8454.

104. New analogues of amonafide and elinafide, containing aromatic heterocycles: synthesis, antitumor activity, molecular modeling, and DNA binding properties [Text] / M. F. Braña, M. Cacho, M. A. García [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2004. – V. 47, No. 6. – P. 1391-1399.

105. Billamboz M. Facile synthesis of 4-alkoxycarbonylisoquinoline-1, 3-diones and 5-alkoxycarbonyl-2-benzazepine-1, 3-diones via a mild alkaline cyclization [Text] / M. Billamboz, F. Bailly, P. Cotelle // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – V. 46, No. 3. – P. 392-398.

106. Identification of potent lysophosphatidic acid receptor 5 (LPA5) antagonists as potential analgesic agents [Text] / Y. Kawamoto, R. Seo, N. Murai [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2018. – V. 26, No. 1. – P. 257-265.

107. Nucleophilic addition reactions on 3-carbethoxy-5, 7-dimethoxycoumarin [Text] / M. A. Hassan, S. A. Shiba, N. S. Harb [et al.] // Synthetic communications. – 2002. – V. 32, No. 5. – P. 679-688.

108. Efficient One-Step Synthesis of Substituted-pyrazolo[3,4-b]pyridine from Substituted-3-cyano-2(1H)-pyridone [Text] / Y. S. Abdel-Ghany, A. A. Hazzaa, M. M. Abdul Ghani, Z. A. Kassem [et al.] // Letters in Organic Chemistry. – 2008. – V. 5, No. 4. – P. 316-318.

109. El-Sayed H. A. Direct synthesis of multi-functional pyrimidine, pyrazine, and pyridine scaffolds via inter-and intramolecular annulations of 3-amino-thieno[2,3-b]pyridine-2-carboxylate [Text] / H. A. El-Sayed, S. A. Said // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2019. – V. 56, No. 3. – P. 1030-1037.

110. Synthesis of a new series of ditopic proligands for metal salts: differing regiochemistry of electrophilic attack at 3 {5}-amino-5 {3}-(pyrid-2-yl)-1H-pyrazole [Text] / C. M. Pask, K. D. Camm, C. A. Kilner, M. A. Halcrow // Tetrahedron letters. – 2006. – V. 47, No. 15. – P. 2531-2534.

111. An umpolung strategy for synthesis of β -ketonitriles through hypervalent iodine-promoted cyanation of silyl enol ethers [Text] / H. Shen, J. Li, Q. Liu [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V.75, No. 14. – P. 7212–7218.

112. An expeditious synthesis of 3-amino 2H-pyrazoles promoted by methanesulphonic acid under solvent and solvent free conditions [Text] / N. Suryakiran, T. S. Reddy, K. A. Latha [et al.] // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. – 2006. – V. 258, No. 1-2. – P. 371-375.

113. Identification of 1-(3-(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yloxy)phenyl)-3-(5-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)urea hydrochloride (CEP-32496), a highly potent and orally efficacious inhibitor of V-RAF murine sarcoma viral oncogene homologue B1 (BRAF) V600E [Text] / M. W.Rowbotton, R. Faraoni, Q. Chao [et al.] // The Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 55, No. 3. – P. 1082–1105.

114. Synthesis and anticonvulsant activity of enamines.: 4. Investigations on isoxazole derivatives [Text] / N. D. Eddington, D. S. Cox, R. R. Roberts [et al.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2002. – V. 37, No. 8. – P. 635-648.

115. Laufer S. Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine release: probing substituents in the N-1 position [Text] / S. Laufer, W. Zimmermann, K. Ruff // *The Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – V.47, No. 25. – P. 6311–6325

116. Dawood K. M. Heterocyclic synthesis via enamionitriles: one-pot synthesis of some new pyrazole, isoxazole, pyrimidine, pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, pyrimido[1,2-a]benzimidazole and pyrido[1,2-a]benzimidazole derivatives [Text] / K. M. Dawood, A. M. Farag, Z. E. Kandeel // *Journal of Chemical Research, Synopses*. – 1999. – V. 2. – P. 88–89.

117. Organocatalytic Enamide–Azide Cycloaddition Reactions: Regiospecific Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-Triazoles [Text] / L. J. T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, J. Wang // *Chemistry–A European Journal*. – 2011. – V. 17, No. 13. – P. 3584-3587.

118. Khidre R. Synthesis of 5-membered heterocycles using benzoylacetonitriles as synthon [Text] / R. Khidre, B. Abdelwahab // *Turkish Journal of Chemistry*. – 2013. – V. 37. – P. 685–711.

119. Synthesis and biological effects of a new series of 2-amino-3-benzoylthiophenes as allosteric enhancers of A1-adenosine receptor [Text] / P. G. Baraldi, A. N. Zaid, I. Lampronti [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2000. – V. 10, No. 17. – P. 1953-1957.

120. Application of (2Z)-3-dimethylamino-2-(1H-indole-3-carbonyl) acrylonitrile in the synthesis of novel 3-heteroarylindoles: condensed meridianine analogs [Text] / M.A.A. Radwan, E. A. Ragab, M. R. Shaaban, A. O. El-Nezhawy [et al.] // *ARKIVOS*. – 2009. – V. 7. – P. 281–291.

121. Al-Zaydi K. M. Enaminonitriles in heterocyclic synthesis: new routes for the synthesis of some novel azolo[1,5-a]pyrimidine, pyrimido[1,2-a]benzimidazole, pyrido[1,2-a]benimidazole, pyrazolo[3,4-b]pyridine, pyrazole and

pyrimidine derivatives [Text] / K. M. Al-Zaydi, M. A. A. Al-Shickh, E. Abdel-Aziz Hafez // Journal of Chemical Research. – 2000. – №1. – P. 13–15.

122. Ranjbar-Karimi R. Three-component synthesis of some 2-amino-5-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles and 2-(cyanoamino)-4-hydroxypirimidine-5-carbonitriles [Text] / R. Ranjbar-Karimi, K. Beiki-Shoraki, A. Amiri // Monatshefte für Chemisch-Chemical Monthly. – 2010. V. 141, No. 10. – P. 1101–1106.

123. Farag A. M. Synthesis of some new pyridazine, 1,2,4-triazine and 1,3,4-thiadiazole derivatives [Text] / A. M. Farag, K. M. Dawood, H. A. Abdel-Aziz // Journal of Chemical Research. – 2004. – V. 2004, No. 12. – P. 808-810.

124. 4-Aminoethylene derivatives of 2-methylbenzotriazole [Text] / V. Milata, D. Ilavský, I. Goljer [et al.] // Collection of Czechoslovak chemical communications. – 1990. – V. 55, No. 4. – P. 1038-1048.

125. Utilization of 2-ethoxymethylene-3-oxobutanenitrile in the synthesis of heterocycles possessing biological activity [Text] / P. Černuchová, G. Vo-Thanh, V. Milata [et al.] // Tetrahedron. – 2005. – V. 61, No. 22. – P. 5379-5387.

126. Choudhari B. P. Synthesis and antimicrobial screening of 3H,11H-9-methyl-3-oxopyrano[2,3-f]cinnolino[3,4-c]pyrazole and its derivatives [Text] / B. P. Choudhari, V. V. Mulwad // Indian J. Chem. – 2006. – 45B, No. 1. P. 309-313.

127. Ali T. E. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents [Text] / T. E. Ali // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44. – P. 4385-4392.

128. Aly A. A. Facile synthesis of new pyrazolopyrimidine derivatives of potential biosignificant interest [Text] / A. A. Aly, I. A. G. El-Karim // Journal of the Korean Chemical Society. – 2011. – V. 55, No. 5. – P. 781-786.

129. Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole, fused pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives [Text] / N. M. Abunada, H. M. Hassaneen, N. G. Kandile, O. A. Miqdad // Molecules. – 2008. – V. 13, No. 7. – P. 1501–1517.

130. Synthesis and preliminary evaluation of pyrazolo[1,5-a]pyrido[3,4-e]pyrimidin-6(7H)-ones and related compounds, as benzodiazepine receptor ligands and anticonvulsant agents [Text] / S. Selleri, F. Bruni, A. Costanzo [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 1992. – V. 27, No. 9. – P. 985-990.

131. Discovery of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine-3-carbonitrile derivatives as a new class of histone lysine demethylase 4D (KDM4D) inhibitors [Text] / Z. Fang, T. Wang, H. Li, [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – V. 27, No. 14. – P. 3201-3204.

132. Patent US 4078064 A. 8H-Pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines [Text] / Denzel T., Hoehn H. – 07.03.1978.

133. [5C + 1N] Annulations: Two Novel Routes to Substituted Dihydrofuro[3,2-c]pyridines [Text] / P. Huang, R. Zhang, Y. Liang, D. Dong // Organic letters. – 2012. – V. 14, No. 20. – P. 5196-5199.

134. Dubovenko Z. D. Synthesis and some properties of 5-amino-2-r-4, 6-diphenylpyrimidines and the products of their transformations [Text] / Z. D. Dubovenko, V. P. Mamaev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1980. – V. 16, No. 9. – P. 970-973.

135. Patent WO 2005/007652 A2. Substituted quinolin-4-ylamine analogues [Text] / Bakthavatchalan R., Calldwell T. M., Chenard B. L., Lombaert S., Hodgetts K. J. – 27.01.2005.

136. Mohammed S. A flexible synthesis of naphthyridine derivatives through diazotization, triflation, and Suzuki reaction [Text] / S. Mohammed, M. Khalid // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2019. – V. 29, No. 01. – P. 21-25.

137. Studies on Cerebral Protective Agents. V. Novel 4-(3-Nitrophenyl)pyridine and 4-(3-Nitrophenyl)pyrimidine Derivatives with Anti-anoxic Activity [Text] / A. Kuno, H. Sakai, M. Ohkubo, H. Takasugi // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1993. – V. 41, No. 1. – P. 163-170.

138. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes [Text] / C. Viegas-Junior, A. Danuello, V. da Silva Bolzani [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2007. – V. 14, No. 17. – P. 1829-1852.

139. Lima L. M. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design [Text] / L. M. Lima, E. J. Barreiro // *Current medicinal chemistry*. – 2005. – V. 12, No. 1. – P. 23-49

140. Fused s-triazino heterocycles. XIII. 1,3,7,10,11c-Pentaazabenz [de]-anthracene and 1,3,7,10,11,13,13d-heptaazabenz[de]cyclopenta [H]-anthracene, two new ring systems [Text] / J. T. Shaw, G. F. Acciai, J. E. Babin, L. A. Sensenig // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1986. – V. 23, No. 2. – P. 381-383.

141. Первый пример ANRORC перегруппировки пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина с участием боковой цепи [Текст] / В. В. Диденко, И. В. Леденева, А. С. Шестаков, Х. С. Шихалиев // *Химия гетероциклических соединений*. – 2010. – №. 6. – С. 949-951.

142. Chemistry of substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. Part 4. A structural correction of a series of pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1,2]diazepines on the basis of NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis [Text] / S. Chimichi, B. Cosimelli, F. Bruni [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – 1994. – No. 7. – P. 1657-1660.

143. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates [Text] / H. M. S. Kumar, L. Herrmann, S. B. Tsogoeva // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30, No. 23. – P. 127514.

144. Pirhadi S. Methods and applications of structure based pharmacophores in drug discovery [Text] / S. Pirhadi, F. Shiri, J. Ghasemi // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.13, No.9. – P. 1036–1047.

145. Pharmacophore elucidation for a new series of 2-aryl-pyrazolo-triazolo-pyrimidines as potent human A3 adenosine receptor antagonists [Text] / S. L. Cheong, S. Federico, G. Venkatesan [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – V.21, No. 10. – P. 2898–2905.

146. Pyrazolo-triazolo-pyrimidines as adenosine receptor antagonists: Effect of the N-5 bond type on the affinity and selectivity at the four adenosine receptor subtypes [Text] / C. Bolcato, C. Cusan, G. Pastorin [et al.] // Purinergic Signalling. – 2008. – V.4, No. 1. – P. 39–46.

147. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms [Text] / J. Zhou, X. Jiang, S. He [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2019. – V. 62, No. 20. – P. 8881-8914

148. Discovery of highly potent renin inhibitors potentially interacting with the S3' subsite of renin [Text] / X. Sun, X. Wen, Y. Chen [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2015. – V. 103. – P. 269-288.

149. Получение и синтетические возможности эфиров 3-(4-метил-2-Р-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот [Текст] / А. Ю. Потапов, А. В. Фалалеев, Х. С. Шихалиев, Г. В. Шаталов // Известия Академии наук. – Серия химическая. – 2014. – № 9. – С. 2198-2200.

150. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and growth of human glioblastoma cells [Text] / Y. Berger, H. Dehmlow, D. Blum-Kaelin [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2005. – V. 48, No. 2. – P. 483-498.

151. Synthesis and pharmacological evaluation of glycine amide derivatives as novel vascular adhesion protein-1 inhibitors without CYP3A4 and CYP2C19 inhibition [Text] / S. Yamaki, Y. Koga, A. Nagashima [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2017. – V. 25, No. 15. – P. 4110-4122.

152. Development of an Efficient, Scalable Route for the Preparation of a Novel Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Modulator [Text] / C. H. V. Kumar, S. Kavitate, S. S. Kumar [et al.] // Organic Process Research & Development. – 2012. – V. 16, No. 8. – P. 1416-1421.

153. The discovery of avanafil for the treatment of erectile dysfunction: A novel pyrimidine-5-carboxamide derivative as a potent and highly selective phosphodiesterase 5 inhibitor [Text] / T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – V. 24, No. 23. – P. 5460-5465.

154. Крыльский Д. В. Аза-бинуклеофилы в реакциях трехкомпонентной циклизации [Текст] / Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Изв. вузов. Химия и химическая технология. – 2005. – Т. 48 – С. 72-74.
155. Циклоконденсация 2-аминобензимидазола с димедоном и его арилиден-производными [Текст] / В. В. Липсон, С. М. Десенко, С. В. Шишкина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 8 – С. 1194-1201.
156. One-step Synthesis of 3,4-Dihydrobenzimidazo[2,1-b]quinazolin 1(2H)-ones in an Ionic Liquid [Text] / A. Shaabani, A. Rahmati, E. Farhang, A. H. Rezayan // Monatshefte fur Chemie. – 2007. – V. 138. – P. 615-618.
157. Синтез 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-b]хиназолин-8(4H)-онов [Текст] / В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 9. – С. 1383-1388.
158. 1,2,3,4-Тетрагидропиримидо-[1,2-а]бензимидазол-2- и -4-оны [Текст] / В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2000. – № 9 – С. 1190-1196.
159. 4-(Het)aryl-4,7-dihydroazolopyrimidines and Their Tuberculostatic Activity [Text] / Yu. A. Titova, E. S. Filatova, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55, No. 6. – P. 775-781.
160. Липсон В. В. Циклоконденсация 3,5-диамино-1,2,4-триазола с бензальдегидами и кислотой Мельдрума [Текст] / В. В. Липсон, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова // Украинский Хим. Журнал. – 2005. – Т. 71, № 6 – С. 95-99.
161. Solvent-Free FeCl₃-Assisted Electrophilic Fluorine-Catalyzed Knoevenagel Condensation to Yield α , β -Unsaturated Dicarbonyl Compounds and Coumarins [Text] / L. Yang, J. Zhu, F. Xie, X. Peng [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55, No. 7. – P. 1053-1060.
162. Ranjith C. One-Pot Greener Protocol for the Synthesis of Substituted Coumarins [Text] / C. Ranjith, N. Paul, K. K. Vijayan // Asian Journal of Chemistry. – 2011. – V. 23, No. 1. – P. 235-238.

163. Verdía P. Knoevenagel reaction in [MMIm][MSO₄]: Synthesis of coumarins [Text] / P. Verdía, F. Santamarta, E. Tojo // *Molecules*. – 2011. – V. 16, No. 6. – P. 4379-4388.

164. Synthesis of coumarin-3-carboxylic esters via FeCl₃-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehydes, Meldrum's acid and alcohols [Text] / X. He, Y. Shang, Y. Zhou, Z. Yu [et al.] // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71, No. 5. – P. 863-868.

165. Синтез и люминесцентные свойства 3-ацил-6,8,8,9-тетраметил-8,9-ди(6,7,8,9-тетра)гидро-2Нпирано[3,2-g]хинолин-2-онов [Текст] / А. Ю. Потапов, Д. Ю. Вандышев, Я. Рекфи [и др.] // *Журнал общей химии*. – 2020. – Т. 90, № 7. – С. 1026-1032.

166. Quraishi M. A. Heterocyclic organic corrosion inhibitors: principles and applications [Text] / M. A. Quraishi, D. S. Chauhan, V. S. Saji. – Elsevier, 2020. – 284 p.

167. Кузнецов Ю. И. Физико-химические аспекты защиты металлов ингибиторами коррозии класса азолов [Текст] / Ю. И. Кузнецов, Л. П. Казанский // *Успехи химии*. – 2008. – Т. 77, №. 3. – С. 227-241.

168. Corrosion Inhibition of Mild Steel in Acidic Solutions Using 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine [Text] / I. R. Saad, A. M. Abdel-Gaber, G. O. Younes, B. Nsouli // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2018. – V. 91, No. 2. – P. 245-252.

169. Newly synthesized triazolopyrimidine derivative as an inhibitor for mild steel corrosion in HCl medium: an experimental and in silico study [Text] / L. Guo, Y. El. Bakri, R. Yu [et al.] // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2020. – V. 9, No. 3. – P. 6568-6578.

170. Corrosion control of carbon steel in phosphoric acid by 6-methyl-7H-1,2,4-triazolo[4,3-b][1,2,4]-triazepine-8(9H)-thione: Electrochemical studies [Text] / Y. El Bakri, Y. El Aoufir, H. Bourazmi [et al.] // *Journal of Materials*. – 2017. – V. 8, No. 8. – P. 2657-2666.

171. Mansfeld F. Tafel slopes and corrosion rates obtained in the pre-Tafel region of polarization curves [Text] / F. Mansfeld // Corrosion Science. – 2005. – V. 47, No. 12. – P. 3178-3186.

172. Гордон А. Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиография [Текст] / А. Гордон, Р. Форд; пер. с англ. Е. Л. Розенберг, С. И. Коппель. – М.: Мир, 1976. – 541 с.

173. Liu D. A. Rapid biochemical test for measuring chemical toxicity [Text] / D. A. Liu // Bull. Environ. Contam. Toxic. – 1981. – V. 26, No. 1. – P. 145–149.