

Воронежский государственный университет

На правах рукописи

Вандышев Дмитрий Юрьевич

**НОВЫЕ ПОЛИАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА
ОСНОВЕ ДИАМИНОИМИДАЗОЛОВ**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

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

Воронеж – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Методы синтеза исходных 1,2-диаминоазолов.....	8
1.2. Химический и практический потенциал диаминоимидазолов.....	11
1.2.1. Аннелирование пятичленных циклов	13
1.2.1.1. Имидазотриазолы	13
1.2.1.2. Имидазоимидазолы	18
1.2.2. Аннелирование шестичленных циклов	21
1.2.2.1. Имидазопиримидины.....	21
1.2.2.2. Имидазопиридазины	25
1.2.2.3. Имидазотриазины.....	31
1.2.3. Аннелирование семичленных циклов.....	35
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	40
2.1. Синтез исходных диаминоимидазолов	40
2.2. Квантово-механические расчеты молекул исходных диаминоимидазолов	44
2.3. Построение имидазопиридазиновых систем.....	48
2.3.1. Образование тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов реакцией 1,2- диаминоимидазола с N-арилмалеимидами и N-арилитаконимидами	48
2.3.2. Образование имидазо[1,5-b]пиридазинов реакцией 1,2- диаминоимидазола с диметилацетилендикарбонатом	62
2.3.3. Построение имидазо[1,5-b]пиридазиновых систем реакцией 1,2- диаминоимидазола с енаминпропенами.....	66
2.3.4. Двух- и трехкомпонентные взаимодействия 1,2-диаминоимидазола с метиленактивными соединениями	75
2.3.4.1. Взаимодействие с 1,3-дieleктрофилами и триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформаида	76

2.3.4.2 Взаимодействие с метиленактивными соединениями и альдегидами	91
2.4 Построение имидазопиримидиновых систем	95
2.4.1 Построение тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов реакцией с N- арилитаконимидами и N-арилмалеимидами	95
2.4.2 Построение пиримидо[1,2-а]бензимидазолов реакцией с диметилацетилендикарбонатом	107
2.5 Построение имидазотриазининовых систем	110
2.5.1 Образование имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией 1,2- диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами	110
2.5.2 Построение имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинов и [1,2,4]триазино[2,3- а]бензимидазолов	115
2.5.3 Построение тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией диаминоимидазолов с первичными аминами и формальдегидом	119
2.6. Исследование биологической активности синтезированных соединений	125
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	130
ВЫВОДЫ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Химия имидазола весьма многогранна и продолжает свое развитие уже более ста лет, привлекая внимание исследователей за счет своей практической и теоретической значимости. В ряду производных имидазола и его конденсированных производных проводятся широкие исследования по поиску БАВ, отличающихся высокими антибактериальными, антипротозойными, противовирусными, антилейкозными, иммунодепрессивными свойствами. В первую очередь это объясняется тем, что имидазол и его конденсированные системы – бензимидазол, имидазо[4,5-*c*]тиофен, имидазо[4,5-*c*]пиримидин (пурин), имидазо[1,2-*a*]пурин и пирроло[1,2-*c*]пурин содержатся в продуктах природного происхождения и выполняют важную роль в биохимических процессах, протекающих в живых и растительных организмах. При этом, одной из ключевых проблем в конструировании новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих высокими препаративными возможностями.

В этом отношении перспективны 1,2-диаминоимидазолы, которые являются полинуклеофильными реагентами, на основе которых возможен синтез пяти-, шести- и семичленных аннелированных и линейно связанных гетероциклических систем. Химия 1,2-диаминоимидазолов недостаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследованы только реакции с различными бикарбонильными соединениями и производными халконов. В то же время многие аспекты химии 1,2-диаминоимидазолов оставались открытыми.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в

рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы по проекту № 4.3633.2017/4.6.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске методов синтеза новых гетероциклических систем на основе 1,2-диаминоимидазолов, а именно 1,2-диамино-4-фенилимидазолов, N¹-арилметил-4-фенил-1H-имидазол-1,2-диаминов и 1,2-диаминобензимидазолов: изучение свойств, строения и механизмов образования синтезированных соединений на их основе.

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

- проведение квантово-химического расчета изучаемых молекул;
- разработка перспективных двух- и трёхкомпонентных методов гетероциклизации на основе 1,2-диаминоимидазолов;
- исследование строения и реакционной способности синтезированных веществ;
- разработка новых методов синтеза тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов и тетрагидропиримидо[1,2-a]бензимидазолов;
- изучение перспектив практического применения выделенных веществ.

Научная новизна. В результате проведенных исследований разработан новый тип каскадной реакции 1,2-диамино-4-фенилимидазолов с 1,3-диэлектрофильными агентами и с триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида, доказана структура полученных соединений при помощи РСА, а так же изучен вероятный маршрут взаимодействия с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

Изучена возможность использования 1,2-диаминоимидазолов в реакциях с первичными аминами и формальдегидом для one-pot синтеза 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-аминов.

Найдено, что в ходе взаимодействия диаминоимидазолов с N-арилмалеимидами и N-арилитаконимидами региоселективно образуются

замещенные тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазин-2-оны и тетрагидропиримидо[1,2-a]бензимидазол-2-оны, предполагаемый маршрут данной реакции изучен с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

Установлено, что имидазо[1,5-b]пиридазины с количественным выходом образуются при взаимодействии исходных 1,2-диамино-4-фенилимидазолов с енаминокетонами, диметилацетилендикарбоксилатом, этилпропионатом, исследованы предполагаемые маршруты реакций.

Разработаны методы синтеза новых имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинтионов, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинов и [1,2,4]триазин[2,3-a]бензимидазолов.

Практическая значимость. Разработан ряд новых препаративно доступных способов синтеза имидазо[1,5-b]пиридазинов, пиримидо[1,2-a]бензимидазолов, имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов, [1,2,4]триазин[2,3-a]бензимидазолов с потенциальной фармакологической активностью. На основании первичного скрининга *in vitro* синтезированных соединений выявлены ингибиторы серин-треониновых киназ ALK, cRAF[Y340D][Y341D] и JAK3.

Положения, выносимые на защиту:

1. Данные квантово-химических расчетов исходных диаминоимидазолов;
2. Методики получения производных имидазопиридазинов, имидазопиримидинов, имидазотриазинов;
3. Результаты применения ВЭЖХ/МС метода для изучения предполагаемых маршрутов исследуемых реакций.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Шестьдесят шестой Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием – (Ярославль, 2013); VII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии.

Менделеев. (Санкт-Петербург, 2014); V международной научной конференции, посвященной 40-летию института биоорганической химии и 85-летию национальной Академии наук Белоруссии Химия, структура и функция биомолекул (Минск, 2014); IX International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015); International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015); 6-й международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Фармобразование-2016» (Воронеж, 2016); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016); Международной конференции «Успехи химии гетероциклических соединений» кластера ОргХим-2016 (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 работы: 9 статей в журналах, включенных в перечень ВАК; 2 статьи в журналах, входящих в базу цитирования «Chemical Abstracts»; 11 тезисов докладов конференций различных уровней.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 239 наименования, состоит из 3 глав, содержит 43 рисунка, 83 схемы, 34 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

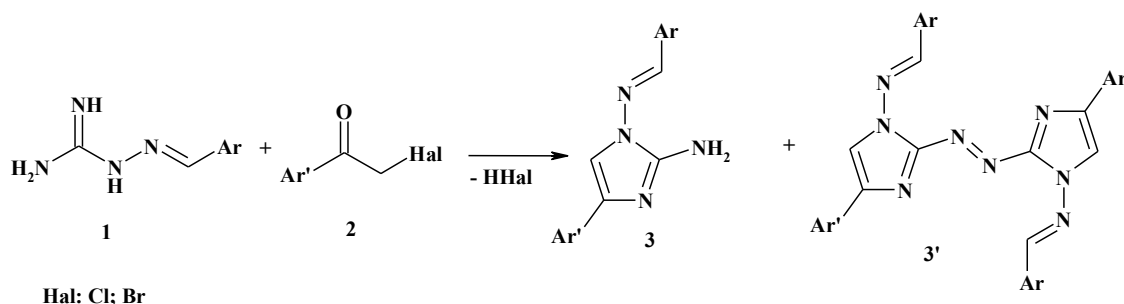
1.1. Методы синтеза исходных 1,2-диаминоазолов

В литературе отсутствуют способы прямого синтеза 1,2-диаминоимидазолов. Обычно для этого используют 2-амино-1-арилиденаминоимидазолы, информации, о получении которых имеется достаточно мало. Для создания подобных структур наиболее распространены способы с использованием фенацилбромидов или фенацилхлоридов [1].

Изначально, сведения о реакции бензальдегидгуанилгидразона с 4-галоген- и 4,4-дигалогенацетофеноном, приводящей к бензальдегид[4(5)-арилимидазолил-2]гидразонам, были ошибочными [2]. Было доказано, что продуктами описанного взаимодействия, между бензальдегид- и ацетофенонгуанилгидразонами с ароматическими галогенкетонами, являются производные 2-амино-1-арилметиленаминоимидазола [3-5]. Строение полученных соединений подтвердилось встречной конденсацией бензальдегида с 1,2-диамино-4-арилиденаминоимидазолами. Последние были получены гидролизом 2-амино-1-ациламино-4-арилимидазолов, образующихся под действием аммиака на 2-амино-3-урацил-1,3,4-оксадиазолгалогениды [3, 6]. При использовании α -бромвалерофенона в реакции с бензальдегидгуанилгидразоном был выделен 1-бензилиденамино-3,6-дифенил-2,5-дипропилимидазо[1,2- α]имидазол, структура которого была подтверждена спектральными методами [7].

Как было отмечено выше, наиболее распространена и изучена реакция α -галогенацетофенонов **2** с бензальдегидгуанилгидразонами **1** [8,9], которая проводится при кипячении реагентов, взятых в молярном соотношении - 1:2, в этаноле или ацетоне (схема 1). В случае использования хлорацетофенона с выходом в 45-65% образуются желаемые 1-бензилиденаминоимидазолы **3** [1, 10-14].

Схема 1.



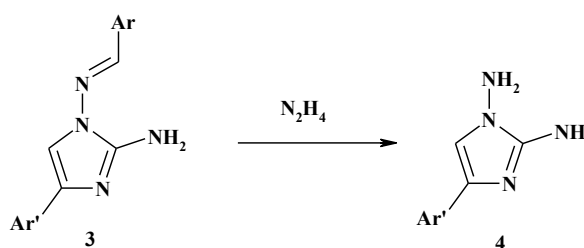
Hal: Cl; Br

Однако при проведении реакции конденсации гидразона **1** с бромацетофенонами в вышеуказанных условиях наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и целевой продукт удавалось выделить лишь с выходом 30% (схема 1). Было установлено, что побочно образуются 2,2''-азоимидазолы **3'** [1]. Еще более сложно протекало это взаимодействие при использовании алифатических галогенкетонтов, которое не зависело от выбора растворителя, температуры и порядка добавления реагентов и приводило к трудноразделимым смесям [15].

В то же время если взаимодействие проводить в присутствии гидроксида натрия, то реакция, приводящая к образованию имидазолов, становится основным процессом и не зависит от природы исходных соединений. При этом лучшие выходы достигаются при комнатной температуре в среде этанола с использованием эквимольных количеств щелочи и реагентов [15-16].

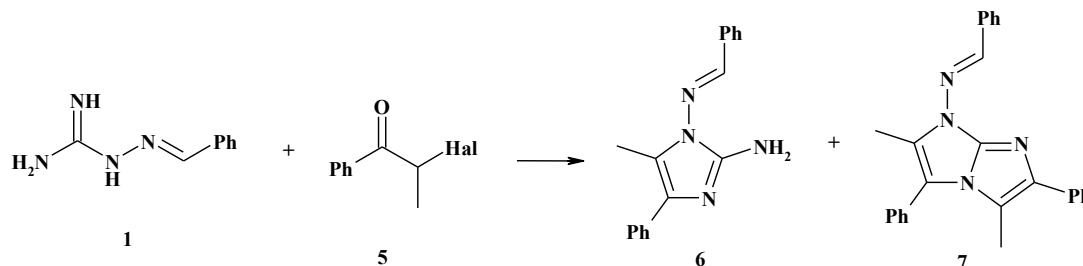
После выделения 2-амино-1-арилметиленимидазолов **3** путем последующего гидразинолиза в этиленгликоле были получены соответствующие 1,2-диаминоимидазолы **4** [1, 15] (схема 2).

Схема 2.



Если же заменить галогенацетофенон на α -галогенпропиофенон **5**, то образуется смесь 2-амино-1-бензилиденамино-5-метил-4-фенилимидазола **6** и 1-бензилиденамино-2,5-диметил-3,6-дифенилимидазо[1,2-а]имидазола **7**, причем преобладает имидазоимидазол, соотношение продуктов 1:1,5 [1,10,17,18] (схема 3).

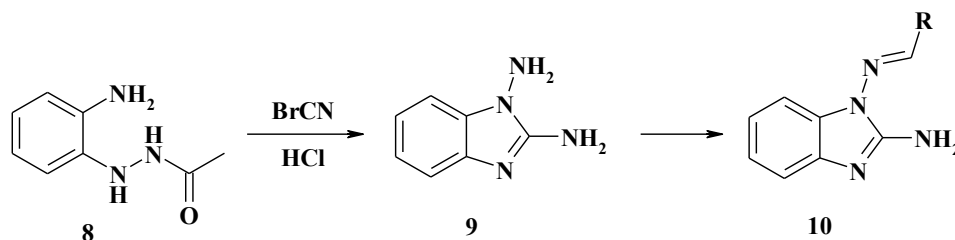
Схема 3.



Помимо 1,2-диамино-4,5-*R,R*-имидазолов, в литературе так же встречаются методы синтеза 1,2-диаминобензимидазолов **9**, **14**.

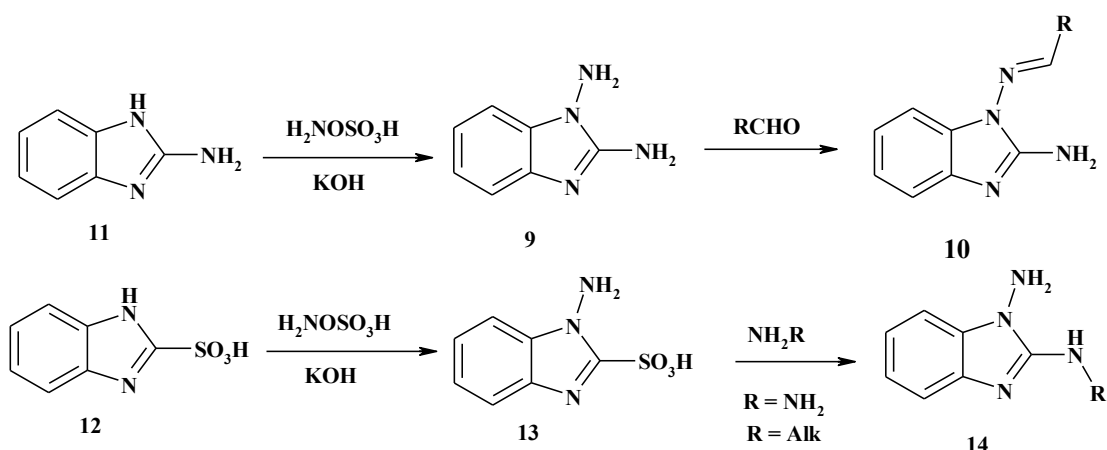
Известны два метода получения **9**. Первый заключается во взаимодействии *N*-ацетил-2-аминофенилгидразина **8** с бромцианом и последующим гидролизом в кислой среде. Выход конечного продукта составляет 80-90% [19-23] (схема 4).

Схема 4.



Вторым и наиболее распространенным методом, из-за доступности исходных реагентов и по отношению к выходу продукта, является взаимодействие гидросиламин-*O*-сульфокислоты с бензимидазолами **11** и **12** (схема 5). В случае последнего образуются замещенные по аминогруппе во втором положении бенздиаминоимидазолы **14**. Реакции протекают полностью региоспецифично и выход целевых продуктов составляет 85-95% [24-31].

Схема 5.



1.2. Химический и практический потенциал диаминоимидазолов

Аминоимидазольный фрагмент является составной частью многих биологически активных соединений, которые широко используются в медицинской практике [32], а так же входит в структуру многих алкалоидов выделяемых из морских губок [33]. Так, к примеру, семейство морских алкалоидов пиррол-2-аминоимидазола, содержит свыше 150 различных представителей [34]. Члены этой группы обладают широким спектром фармакологической активности, варьируя от пуриалидина А, который является ингибитором мукотиол-S-сопряженной амидазы [35], стилисадина А, ингибирующего P2X₇ рецепторы [36], до палоамина, который проявляет высокую иммуносупрессивную активность [37].

Соединения, содержащие фрагмент имидазола активно используются в различных целях, что делает его хорошим «строительным» блоком [38,39] в разработке многих соединений. Широкое применение данной гетероциклической матрицы является результатом пространственного строения, так как активные центры большинства биомишеней, таких как аспартаты и глутаматы, образуют с аминоимидазолом несколько водородных связей. Кроме того они все чаще стали использоваться как биоизостер гуанидина в разработке ингибиторов тромбина [40], ацилгуанидина [41], а

так же бензамидинов и триазолов – в разработке соединений с антибактериальной активностью [42-45].

Интерес к диаминоимидазолам обусловлен их двойственной реакционной способностью. Наличие в их молекуле четырех (1,2-диамино-4-фенилимидазол) или трех (1,2-диаминобензимидазол) неэквивалентных нуклеофильных центров обеспечивает альтернативные возможности в направлении реакций с диэлектрофилами, открывая широкие возможности получения новых гетероциклов (схемы 6 и 7). При выборе определенных условий и катализаторов, отмечено образование пяти-, шести- и семичленных систем.

Схема 6.

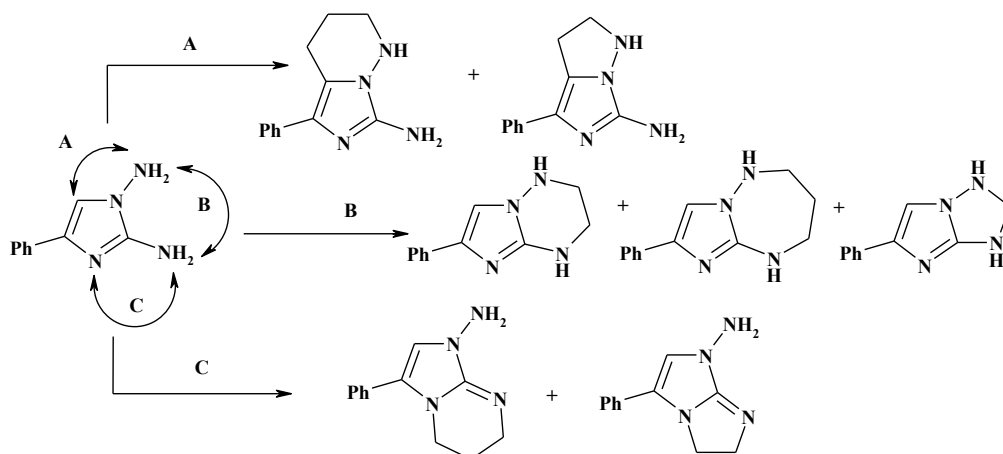
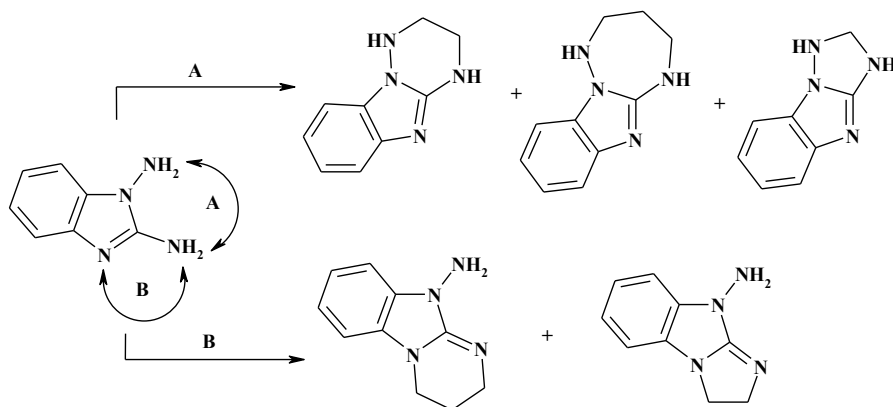


Схема 7.



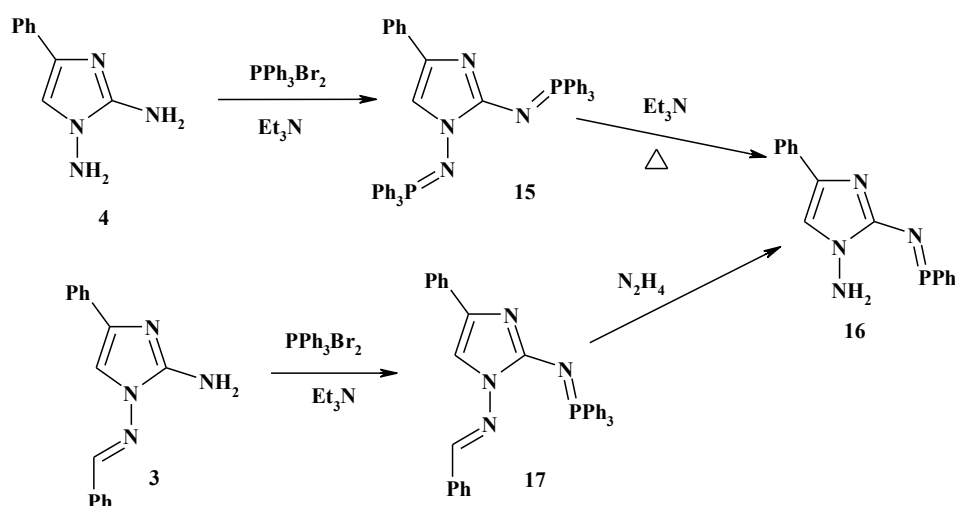
1.2.1. Аннелирование пятичленных циклов

1.2.1.1. Имидазотриазолы

В последнее время появилось большое количество работ, посвященных построению имидазотриазольных систем. Из всех способов сочленения имидазольного и триазольного фрагментов, перспективными в практическом использовании являются триазоло[1,5-*a*]бензимидазолы, имидазо[1,2-*c*]триазолы, имидазо[1,2-*c*]тиатриазолы и имидазо[1,2-*b*]триазолы. Для этих соединений выявлены противоопухолевые, противомикробные, противовоспалительные, гипотензивные, противовирусные активности. В фармацевтической практике их так же используют как сосудорасширяющие, обезболивающие, противомаларийные и антигистаминные препараты [46-59]. Из всех существующих методов построения этой конденсированной системы, наиболее привлекательными являются синтезы с использованием диаминоимидазолов.

Достаточно подробно изучено взаимодействие диаминоимидазолов с фосфорсодержащими органическими соединениями [60], на примере реакции между 1,2-диамино-4-фенилимидазолом **4** или 1,2-диаминобензимидазолом **9**, с дибромидом трифенилфосфина, при нагревании, в растворе триэтиламина (схема 8,9).

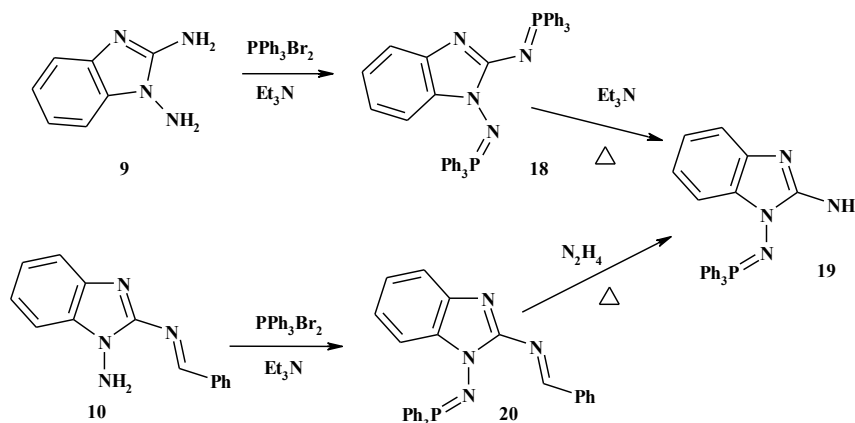
Схема 8.



Образующиеся бисиминофосфораны **15**, **18** при дальнейшем нагревании в триэтилаmine или гидразине приводили к иминофосфоранам **16** и **19**.

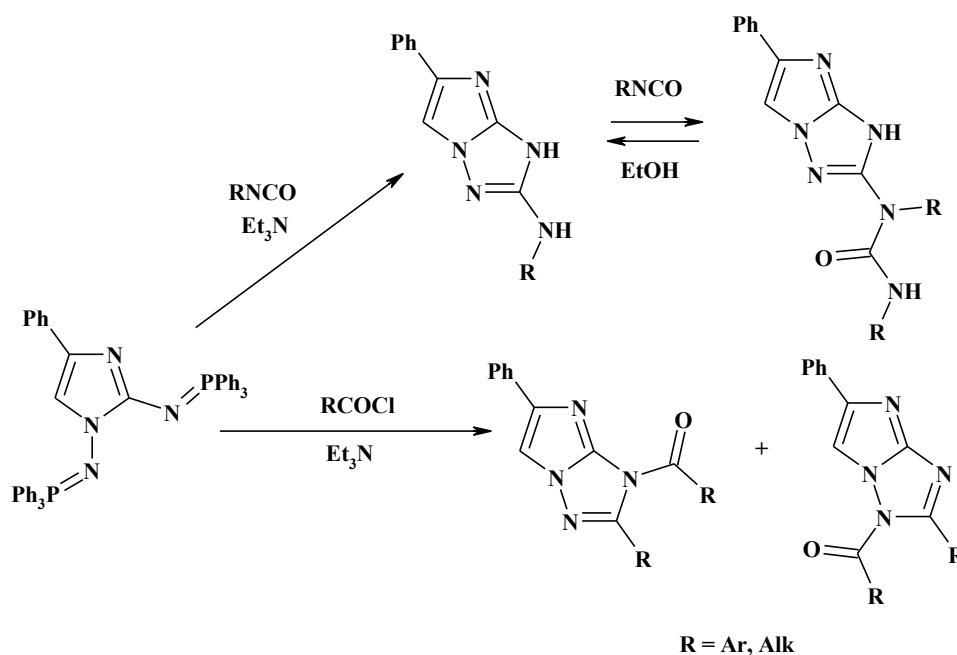
Соединения **16** и **19** так же были получены и встречным синтезом из аминов **3** и **10**, через промежуточные фосфораны **17** и **20**.

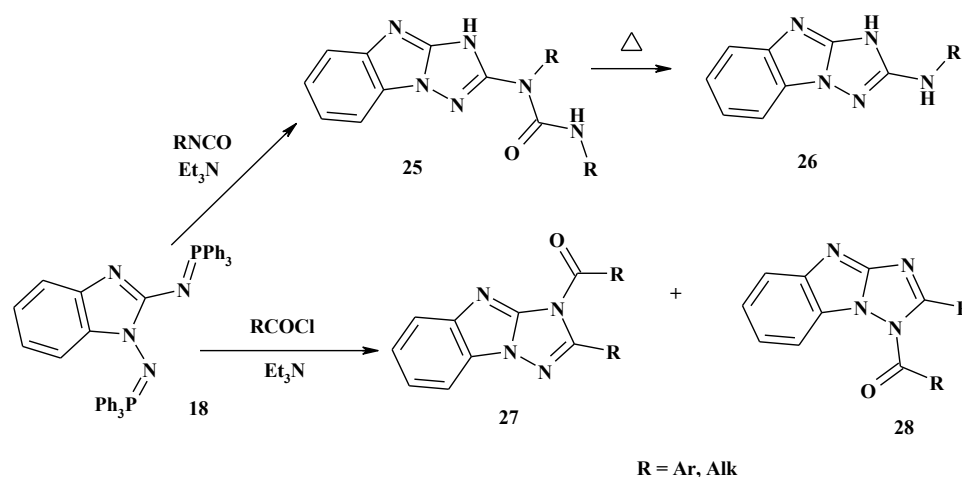
Схема 9.



Получаемые бисиминофосфораны, являются ценными билдинг блоками в изготовлении азотсодержащих гетероциклов. При последующих превращениях **15** и **18** с использованием изоцианатов или хлорангидридов карбоновых кислот в щелочной среде, были выделены имидазотриазолы **21-28** [60-63] (схема 10,11).

Схема 10.



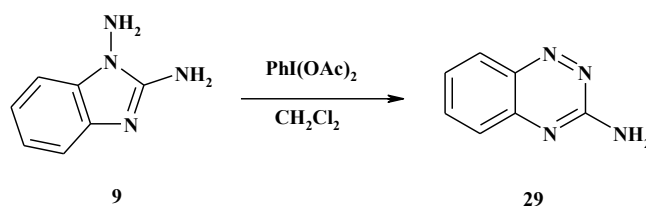


Необходимо отметить, что реакции с алифатическими изоцианатами не отличаются высокими выходами. Это объясняется протеканием, на начальном этапе, аза-реакции Виттига между N-иминофосфоранной группой и одним эквивалентом изоцианата. Образующийся карбодиимид далее подвергается циклизации, путем нуклеофильной атаки атома азота C-иминофосфорановой группы на центральный атом углерода карбодиимида, приводя к цвиттер-ионным соединениям. Затем образованная структура подвергается либо гидролитическому расщеплению, либо вводится в реакцию с еще одним эквивалентом изоцианата, образуя соответственно **21** и **26** или **22** и **25**.

При замене фосфорорганических соединений на йодорганические процесс может протекать в нескольких направлениях и начинает зависеть от строения субстрата и выбранных условий. В качестве таких элементарных систем были рассмотрены гипервалентные йодсодержащие соединения, которые имеют огромное значение в медицине, за счет своих химических свойств [25,61-62].

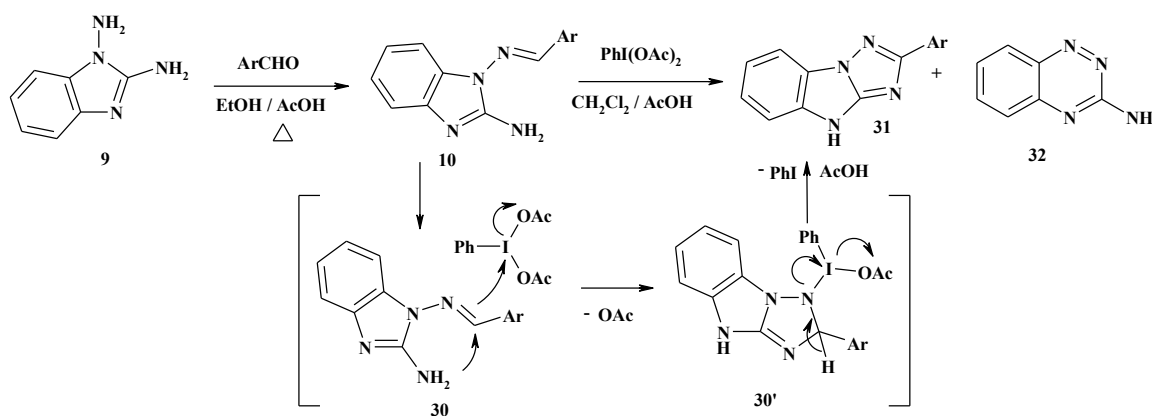
Так, при использовании в реакции 1,2-диаминоимидазола **9** в сочетании с йодобензол диацетатом, при нагревании в дихлорметане происходит перестройка молекулы исходного диамина и образуется, с достаточно высоким выходом, 3-амино-1,2,4-бензотриазин **29** [25,61-62] (схема 12).

Схема 12.



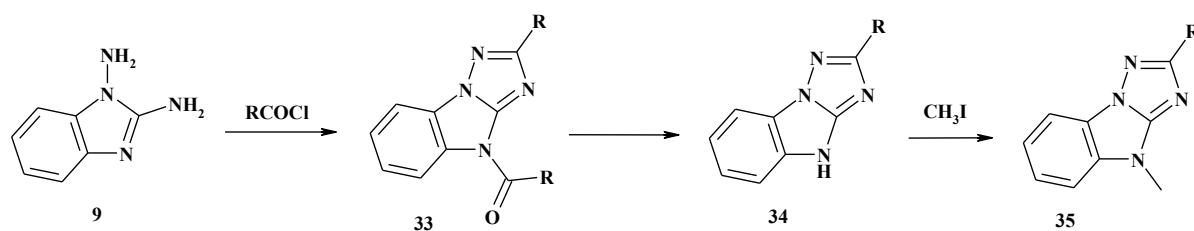
Однако при замене диаминобензимидазола, на 2-амино-1-(арилметилиденамино)бензимидазолы **10**, полученные взаимодействием первого с ароматическими альдегидами в спиртовой среде, происходит образование триазолобензимидазолов **31** с небольшими примесями бензотриазинов **32** [25] (схема 13). Возможный механизм формирования **31** заключается в первоначальной электрофильной атаке йодобензол диацетата на C=N связь при первом атоме азота с одновременным внутримолекулярным участием нуклеофильной аминогруппы во втором положении, приводящее к циклическому аддукту. В ходе дальнейших превращений, образуется конечный имидазотриазол **31**.

Схема 13.



На основании вышеизложенных работ, была исследована альтернативная гетероциклизация диаминобензимидазола **9** с применением хлорангидридов карбоновых кислот, позволяющих получить триазолобензимидазолы **33-35** [64-66] (схема 14).

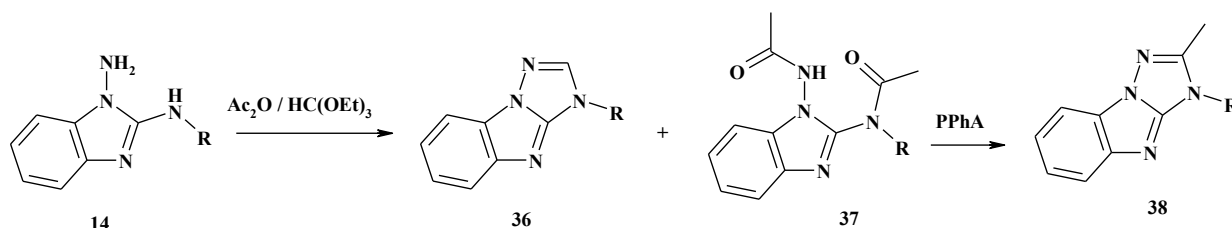
Схема 14.



R: 4-CH₃C₆H₄; 2-фурил; 2-тиенил; 4-CH₃OC₆H₅; 4-ClC₆H₄; 4-BrC₆H₅

Если данная реакция проходила полностью региоспецифично, то использование ортоэфиров, в среде уксусного ангидрида, приводило к смеси продуктов (схема 15). Преобладающим над ожидаемым имидазотриазолом **36** был продукт диацилирования **37**, дальнейшая циклизация которого, в конечные замещенные триазолобензимидазолы **38**, проходила в присутствии полифосфорной кислоты [26,67].

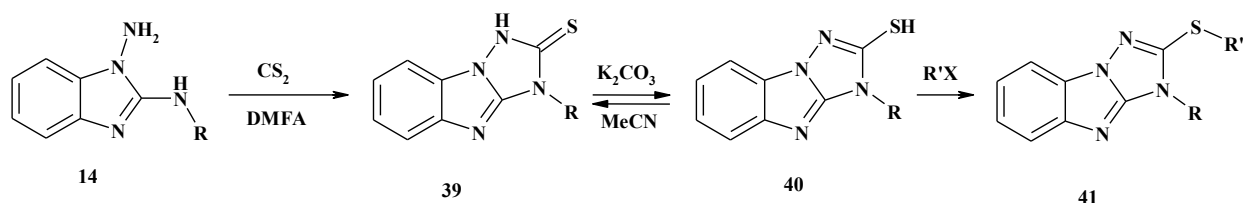
Схема 15.



R: CH₃; CH₂C₆H₅

В литературе также встречается способ построения имидазотриазолов с использованием сероуглерода. Данное взаимодействие, описанное лишь на примере 1,2-диаминобензимидазола, приводит к единственным продуктам – 1,2,4-триазоло[2,3-а]бензимидазол-2-тионам **39** [68-70], которые алкилировались через таутомерную форму **40** с образованием бензимидазотриазола **41** (схема 16).

Схема 16.

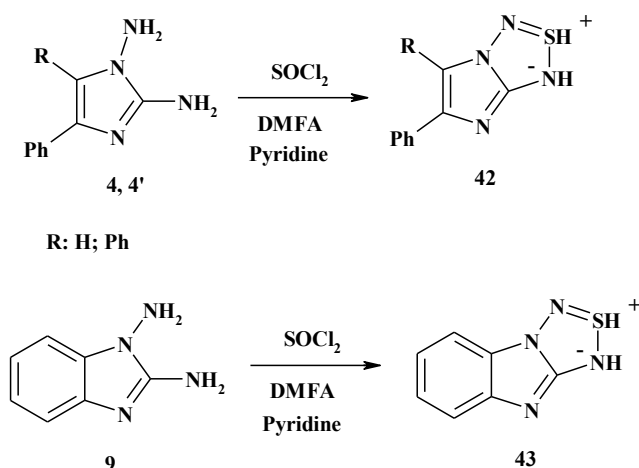


R: CH₃; CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; i-C₃H₇

R': CH₃; C₂H₅; CH₂CHCH₂; i-C₃H₇; CH₂C₆H₅; CH₂COC₆H₅

При использовании тионилхлорида отмечено образование тиотриазольных циклов **42**, **43** (схема 17). Чтобы исключить образование солей конечных продуктов, в качестве растворителя использовался ДМФА с добавлением пиридина [71,72].

Схема 17.

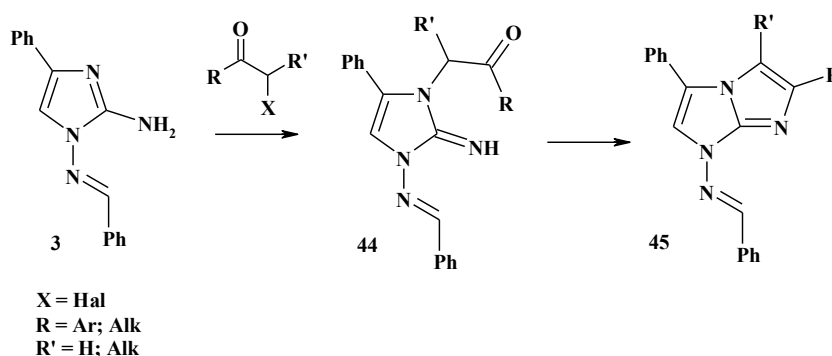


1.2.1.2. Имидазоимидазолы

Наименее изученным является аннелирование к диаминоимидазолу имидазольного цикла, хотя в ряду замещенных имидазо[1,2-а]имидазолов обнаружено немало веществ с высокой фармакологической активностью. Для этих структур отмечена антипаразитарная и антивирусная активность. Их также используют как противоопухолевые, противовоспалительные и успокоительные средства [73-76].

Как отмечалось ранее, исходные имидазолы получают взаимодействием гидразона с фенацилбромидами или хлоридами. Промежуточным продуктом данной реакции являлся бензилиден **3**, который подвергаясь дальнейшему взаимодействию с фенацилбромидом образует продукт алкилирования **44** за счет эндоциклического атома азота. Дальнейшая циклизация **44**, в высококипящих растворителях, приводит к имидазоимидазолу **45** [1, 15] (схема 18).

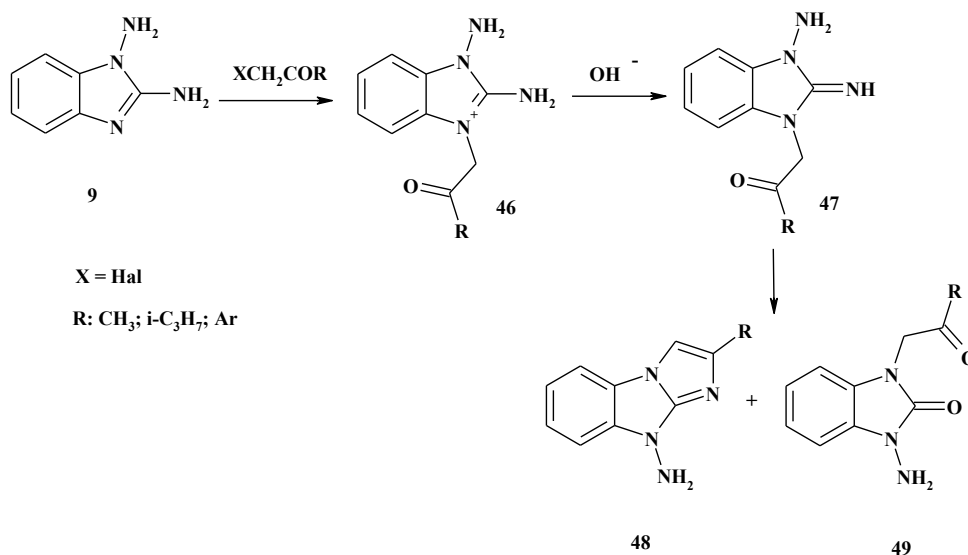
Схема 18.



Для построения имидазобензимидазола обычно используются α -галогенокетоны [77] или арилбромофенилпропаноны [78].

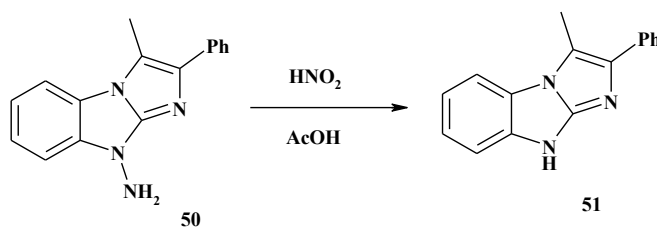
В первом случае проводят кипячение эквимольных количеств исходных соединений в 2% растворе бикарбоната натрия (схема 19). Выход конечных продуктов **48** составляет 75-80%. Механизм данной реакции был подробно изучен и позволил изначально предположить, а потом доказать побочное образование аминобензимидазолонов **49** [77].

Схема 19.



N-Аминогруппа получаемых бензимидазоимидазолов может подвергаться дезаминированию. Так, к примеру, описано взаимодействие **50** с нитритом натрия в уксусной кислоте приводящее к 1-имидазобензимидазолу **51** [77] (схема 20).

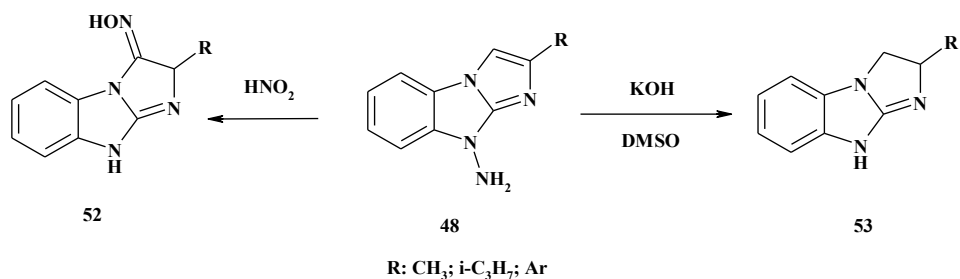
Схема 20.



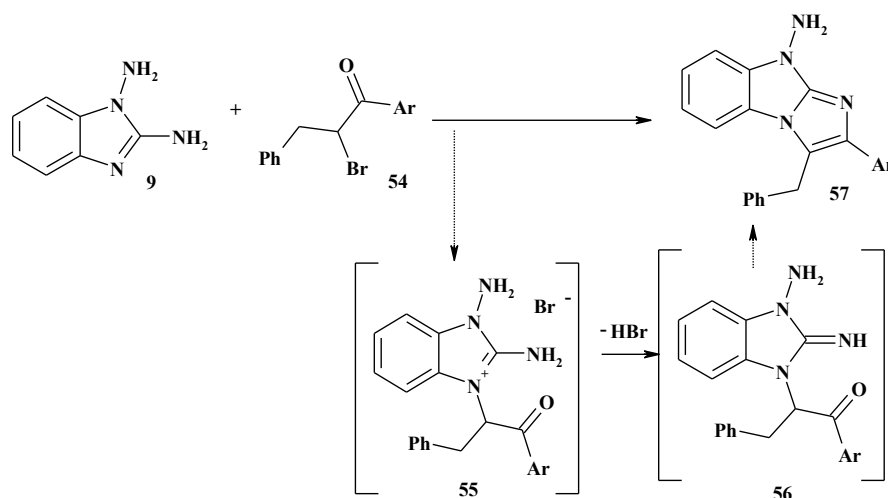
Однако при взаимодействии аминоимидазобензимидазола **48**, в котором третье положение имидазольного фрагмента не занято, с азотистой кислотой образуется ранее описанный в литературе [79,80] гидроксиламинофенилимидазобензимидазол **52** (схема 21). Это свидетельствует о том что, нитрозирование незамещенных по атому азота имидазобензимидазолов протекает быстрее реакции дезаминирования [77].

Если же проводить данный процесс с использованием гидроксида калия, а в качестве растворителя использовать ДМСО, желаемый продукт **53** образуется с низким выходом – 10-20% [77] (схема 21).

Схема 21.



Циклизацией 1,2-диаминобензимидазола **9** с α -бромодигидрохалконами **54**, в отличие от 1,2-диаминоимидазола, были получены имидазобензимидазолы **57** (схема 22). Взаимодействие заключалось в кипячении эквимольных количеств реагентов в метаноле. При помощи спектральных данных был также предложен возможный механизм процесса [78,81].



1.2.2. Аннелирование шестичленных циклов

1.2.2.1. Имидазопиримидины

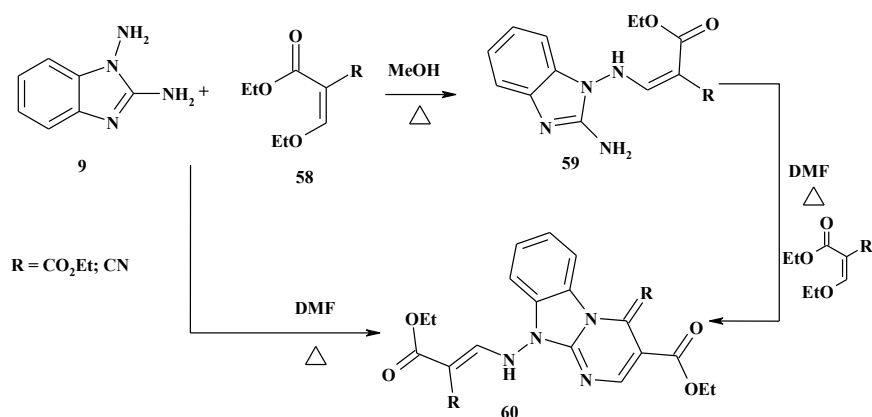
Интерес к синтезу бензимидазопиримидинов, в частности пиримидо[1,2-а]бензимидазолов, обусловлен их структурным сходством с природными физиологически активными веществами, например, пуриновым и пиримидиновым основаниям. Эти соединения проявили себя как хорошие ингибиторы фосфодиэстеразы, топоизомеразы, эстрогенных положительных рецепторов и противовоспалительного цитокиназа. На их основе разработаны противовоспалительные [82], успокоительные [83], сосудорасширяющие [84], антибактериальные [85], противогрибковые [86], противовирусные [87], противоопухолевые средства [82].

Построение пиримидобензимидазолов осуществляется несколькими путями. Один из способов образования этих систем заключается в гетероциклизации пиримидинов с аминспиртами или бромкетонами [82-85]. Но из-за достаточно большого количества стадий и труднодоступности исходных субстратов предпочтительными являются направления с использованием 2-аминобензимидазола [88-91] или 1,2-

диаминобензимидазола. Причем последние, за счет высокой кристалличности конечных продуктов, стали использоваться чаще.

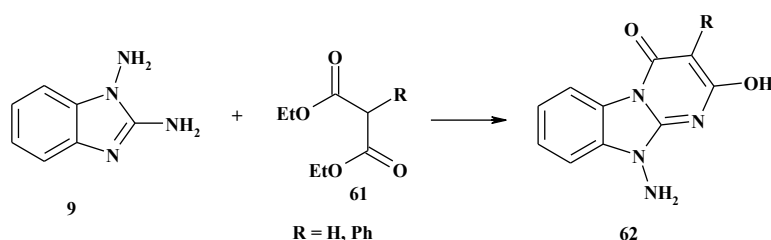
Так в случае двухкомпонентного взаимодействия диаминобензимидазола **9** с этоксиметиленпроизводными **58** в условиях длительного кипячения образовывались пиримидобензимидазолы **60** с достаточно высокими выходами (схема 23). При использовании в качестве растворителя метанола, был зафиксирован промежуточный бензимидазол **59** [92].

Схема 23.

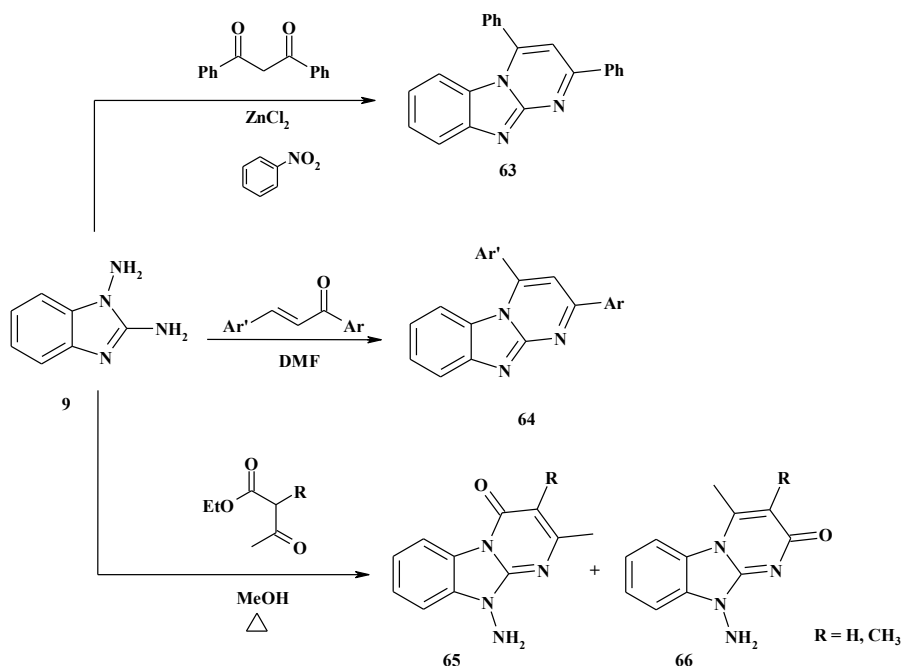


Имидазопиримидины образуются и в случае использования производных диэтилмалоната **61** [92] (схема 24).

Схема 24.



Аналогично протекают реакции с использованием дибензоилметана или халконов, а так же этилацетоацетата (схема 25). В случае первых происходит отщепление аминогруппы и дальнейшая циклизация, приводящая к трициклическим системам **63** и **64**, а для ацетоацетата отмечено образование смеси региоизомеров **65** и **66**, которые подвергались разделению при помощи колоночной хроматографии [93-96].



Построение пиридинового цикла на основе 1,2-диамино-4-фенилимидазола реализуется достаточно трудно. Это вызвано большей реакционной способностью аминогрупп и СН-фрагмента имидазольного цикла (в случае незамещенных по 5-му положению диаминов). Поэтому чаще используются промежуточные основания Шиффа **3** в сочетании с этоксиметиленпроизводными 1,3-диэлектрофилов [97] (схема 26, 27). В результате были получены имидазопиридазины **67-70**, **72**.

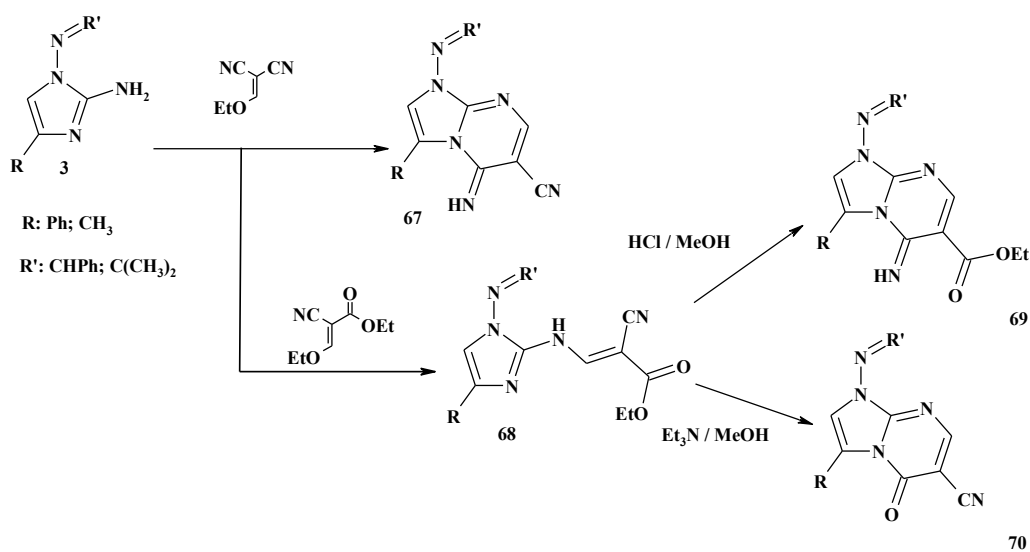
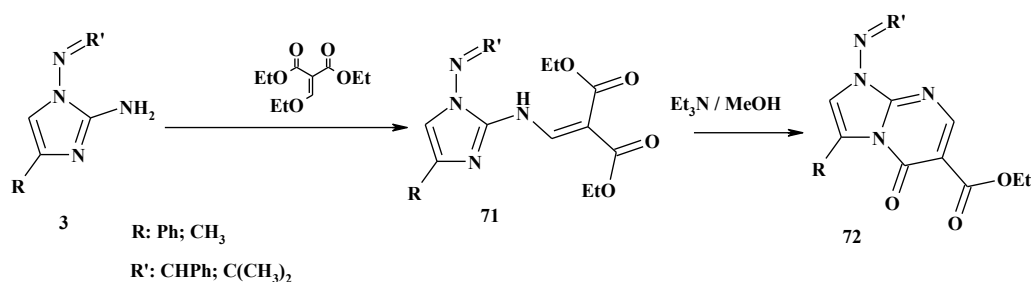
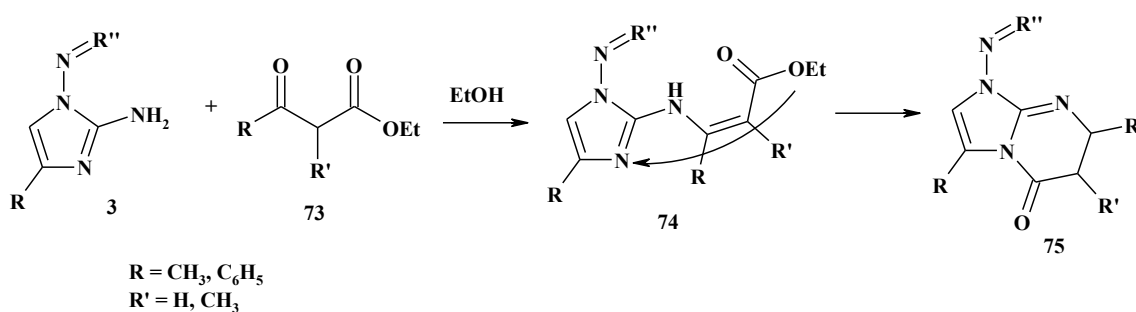


Схема 27.



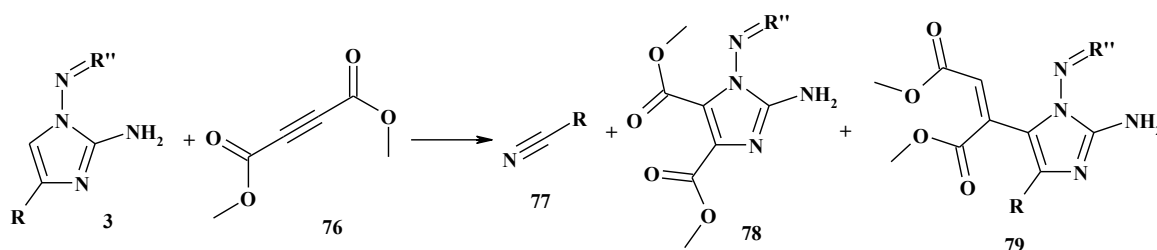
Аналогично с образованием имидазопиримидинонов **75** протекает процесс и в случае использования кетозэфиров **73** [98] (схема 28).

Схема 28.



Однако, в реакции между бензилидендиаминоимдазолом **3** и диметил ацетилендикарбоксилатом, вместо желаемых имидазопиримидинов образовывалась смесь метилкарбоксилатов **78**, **79** и арилонитрила **77** [99] (схема 29).

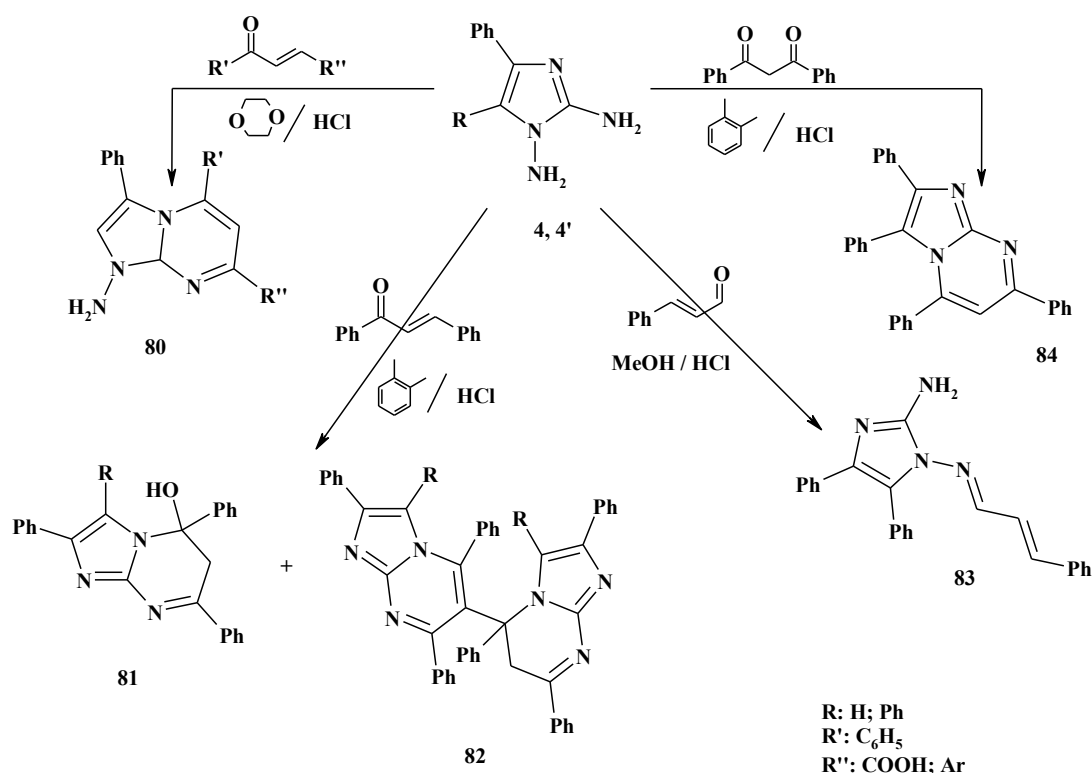
Схема 29.



Так же отмечается, что в реакции 1,2-диаминоимдазола с дибензоилметаном, кипячение исходных реагентов в спиртах и различных значениях pH не приводит к желаемым результатам. Однако конденсация при высоких температурах ведет к тетрафенилимидазопиримидинам **84**. Более гладко протекает гетероциклизация с непредельными альдегидами, например, с 3-фенилпропеналем в спирте и соляной кислоте. При этом образуются азометиновые производные **83**. В ходе взаимодействия

диаминоимидазола с α,β -ненасыщенными кетонами в мягких условиях образуется смесь имидазопиримидина **80**, оксидигидроимидазопиримидина **81** и бис-продукта – дигидроимидазопиримидинилимидазопиримидина **82** [100] (схема 30).

Схема 30.



1.2.2.2. Имидазопиридазины

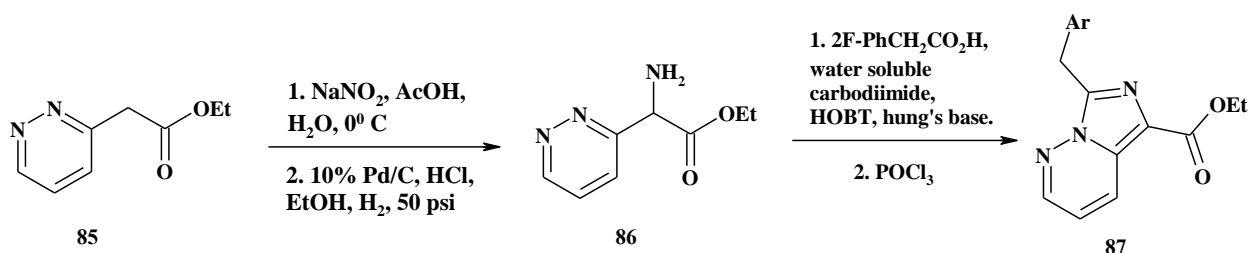
Вторыми по распространенности, среди образующихся на основе диаминоимидазолов систем, являются имидазопиридазины. Для этих соединений выявлено противораковое [101,102], противоэпилептическое [103], антималярийное действие [104], а также отмечена активность в стимулировании растворимой гуанилатциклазы (купирование стенокардии) [105], в отношении вирусов иммунодефицита человека [106,107] и гриппа [108]. В клиническую практику для лечения хронической миелоидной лейкемии внедрен понатиниб (ponatinib) – ингибитор тирозиновых киназ третьего поколения [101].

Среди всех возможных вариантов сочленения имидазольного и пиридазинового циклов наибольший интерес с точки зрения биологической активности представляют гетероциклические системы имидазо[1,2-*b*]пиридазина и имидазо[1,5-*b*]пиридазина. Причем, последние исследованы в меньшей степени.

Методы получения соединений, содержащих фрагмент имидазо[1,5-*b*]пиридазина, весьма разнообразны. Они могут быть получены как в результате межмолекулярной циклизации различных веществ, так и в результате дальнейшей модификации молекул, уже содержащих данный фрагмент. Наиболее оптимальными являются синтезы с использованием производных пиридазина или имидазола.

Так, например, описана реакция с использованием этил 3-пиридазинилацетата **85**, который подвергался нитрозированию с последующим восстановлением оксима до соответствующего аминоэфира **86**. Полученный амин вводился в реакцию с 2-фторфенилуксусной кислотой и растворимым в воде карбодиимидом, а затем циклоконденсировался в присутствии POCl_3 образуя **87** [109] (схема 31).

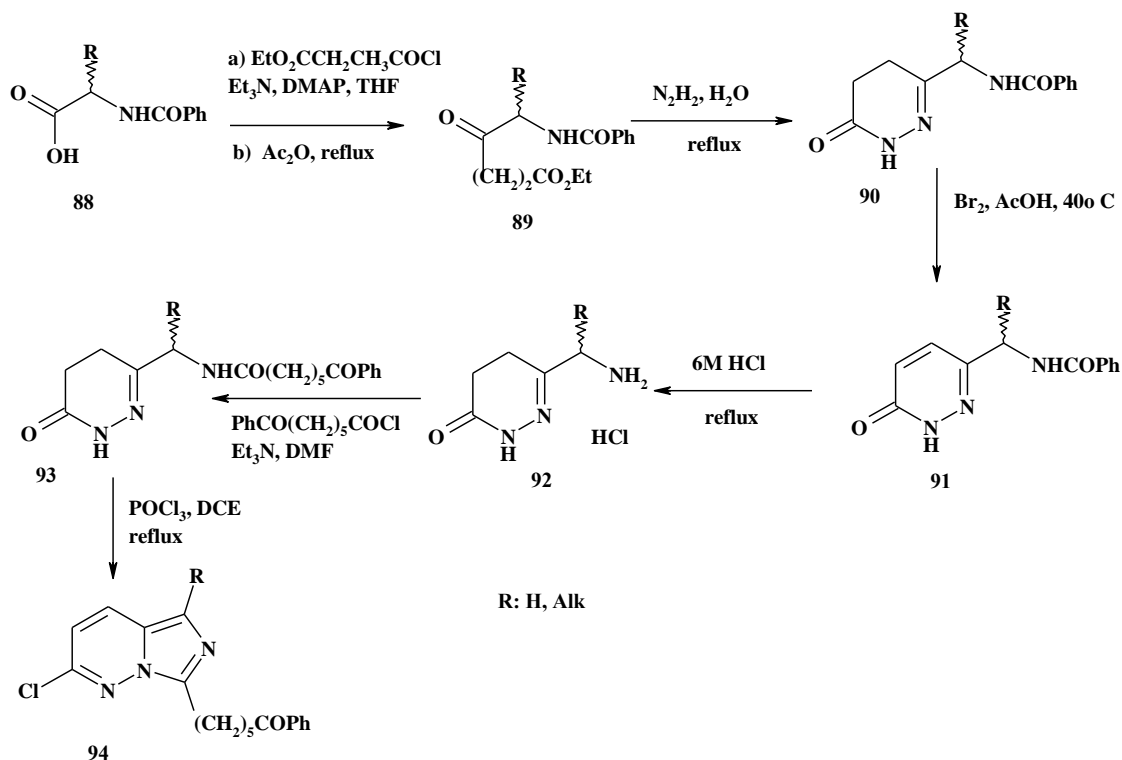
Схема 31.



В литературе также можно встретить способ построения имидазо[1,5-*b*]пиридазинов на основе бензоиламинокислот **88** (схема 32). Этот многостадийный синтез заключался в следующем: на первом этапе бензоиламинокислоту **88** переводили в соответствующий γ -кетоефир **89** по методу Дейкина-Веста. Далее, полученный кетоефир подвергался циклизации с гидразином с образованием пиридазинов **90** и **91**, которые гидролизуют в амины **92**. Ацилирование полученных солей этих аминов

хлорангидридом ϵ -бензоилкапроновой кислоты и последующая циклизация в присутствии хлорокси фосфора приводят к ряду замещенных 2-хлоримидазо[1,5-*b*]пиридазинов **94** [108, 110].

Схема 32.



Однако все эти направления используют достаточно труднодоступные реагенты и содержат большое количество стадий.

В связи с этим, наиболее привлекательным для исследователей представляется построение имидазо[1,5-*b*]пиридазинового цикла из производных имидазола, в частности на основе 1,2-диаминоимидазолов, незамещенных по атому С-5 [1, 19].

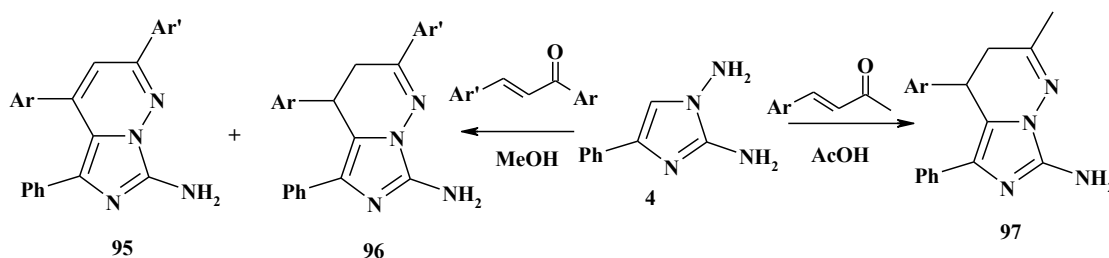
Известно, что нуклеофильность амина является важным фактором, влияющим на скорость реакции азометиновой конденсации и на положение равновесия в нейтральных и слабоосновных средах. Тот факт, что аминогруппа диаминоимидазолов в первом положении, по своей природе, являясь частью гидразинового фрагмента, имеет более нуклеофильный характер, позволяет предположить ее высокую реакционную способность в

реакциях конденсации с карбонильными соединениями по сравнению со второй, имеющей свойства типичного ароматического амина [1, 19].

Эти выводы хорошо согласуются с данными работ описанных выше, в которых диаминоимидазол с альдегидами (или кетонами) образует азометины исключительно по первой аминогруппе.

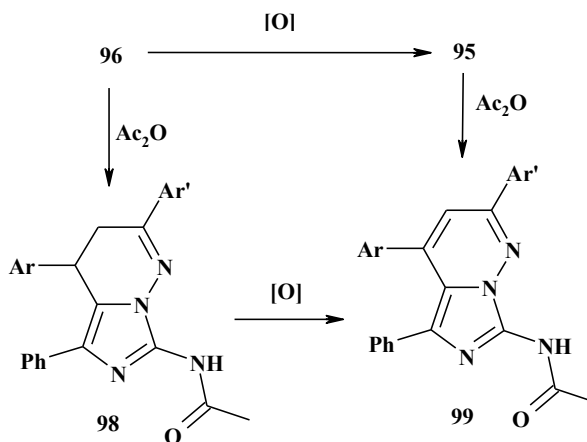
Так, взаимодействие диаминоимидазолов **3** с халконами, или 1,3-дифенилпропеноном приводит к имидазопиридазиновым системам **95-97** (схема 33). Причем в реакции с халконами отмечено образование смеси частично гидрированных **96** и полностью ароматических производных **95** [100,111-113].

Схема 33.



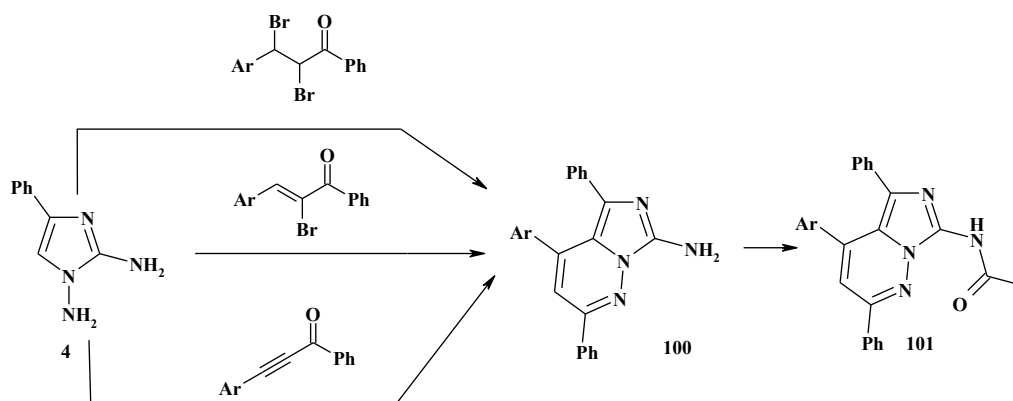
Из-за трудного разделения смесь подвергалась окислению (**96** переводили в **95**) и вводилась в дальнейшие превращения [100,111-113] (схема 34).

Схема 34.



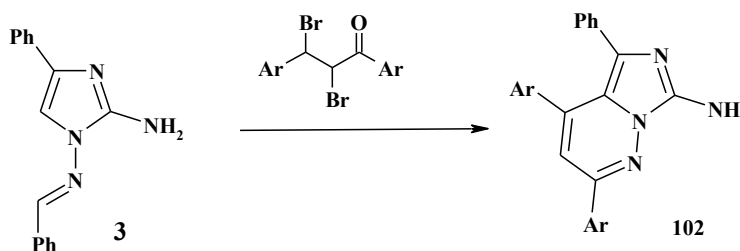
Аналогичным образом протекают реакции с бром- и дибромхалконами, а так же их синтетическими аналогами, приводя к соединениям **100** и **101** [114,115] (схема 35).

Схема 35.



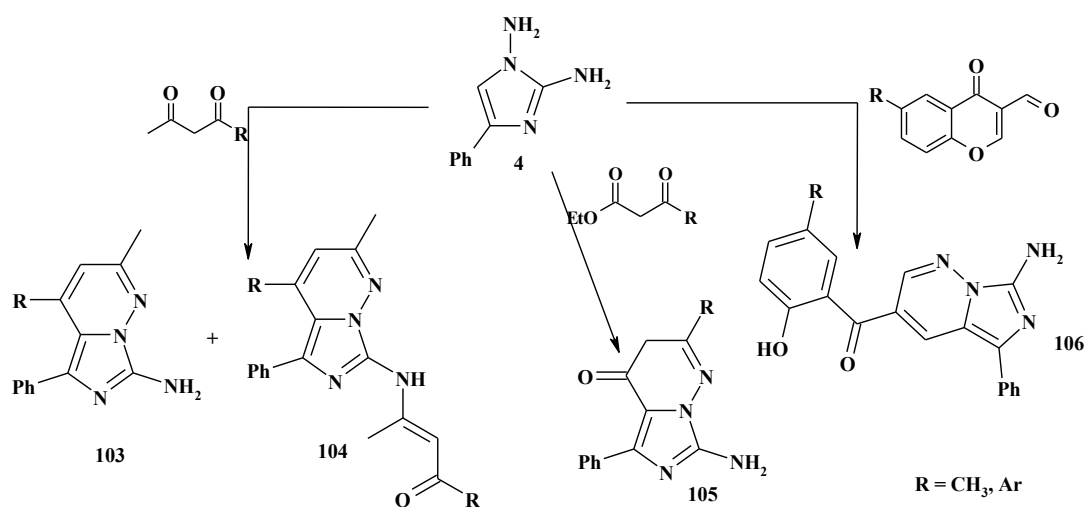
Отмечено, что в случае оснований Шиффа **3** взаимодействие с дибромхалконами приводит к имидазопиридазинам **102** [114] (схема 36).

Схема 36.



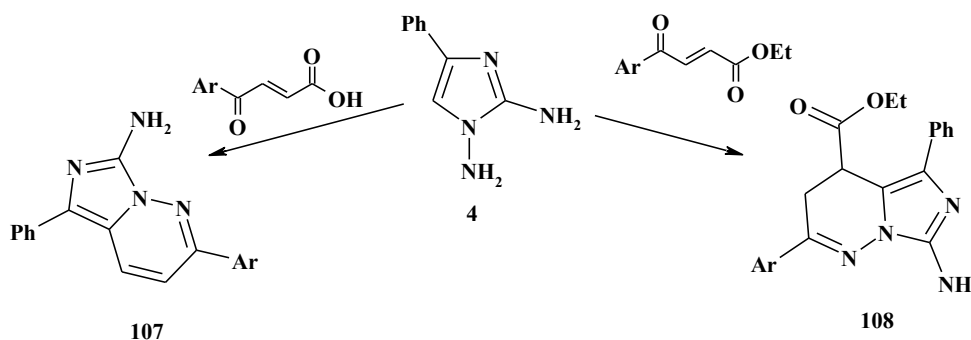
Образование имидазопиридазинов **103-106** также характерно для реакций 1,2-диаминоимидазола с β -дикетонами или 3-формилхромонами [98,114-122] (схема 37).

Схема 37.



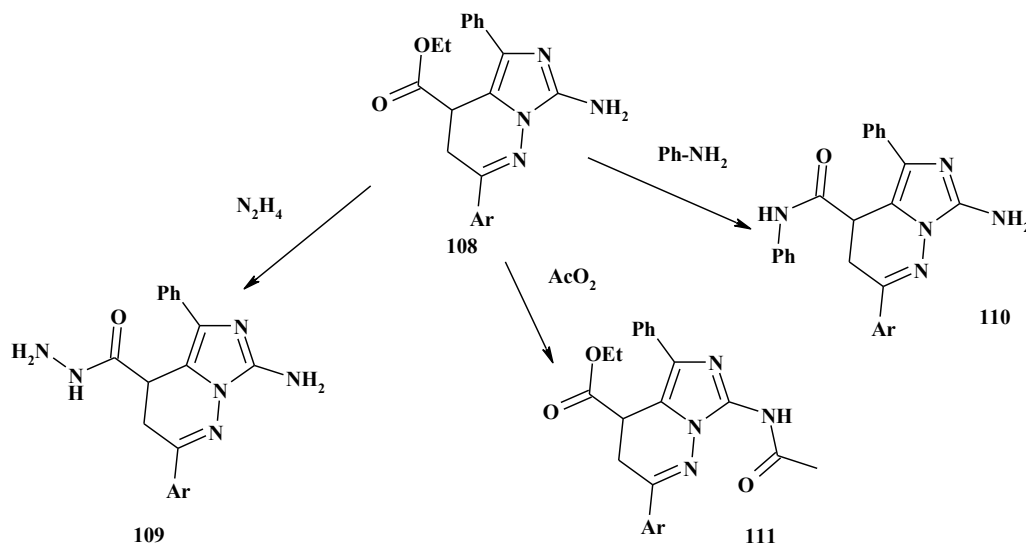
При введении в реакцию с диаминоимидазолом β -ароилакриловых кислот и их эфиров возможно образование как полностью, так и частично ароматизированных систем **107** и **108** [119-122] (схема 38).

Схема 38.

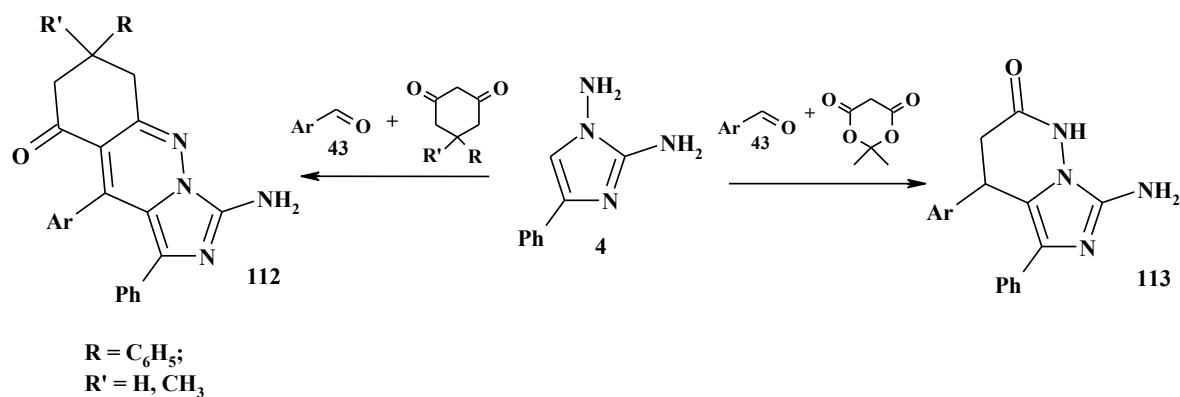


С целью увеличения биологической активности имидазопиридазины **108** были подвергнуты дальнейшим превращениям [117], приводящим к гидразидам **109**, анилидам **110** и N-ацетилпроизводным **111** (схема 39).

Схема 39.



Пиридазиновый цикл также формируется в каскадных реакциях 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** с ароматическими альдегидами и кислотой Мельдрума или циклогександионами [119,123-125] (схема 40).



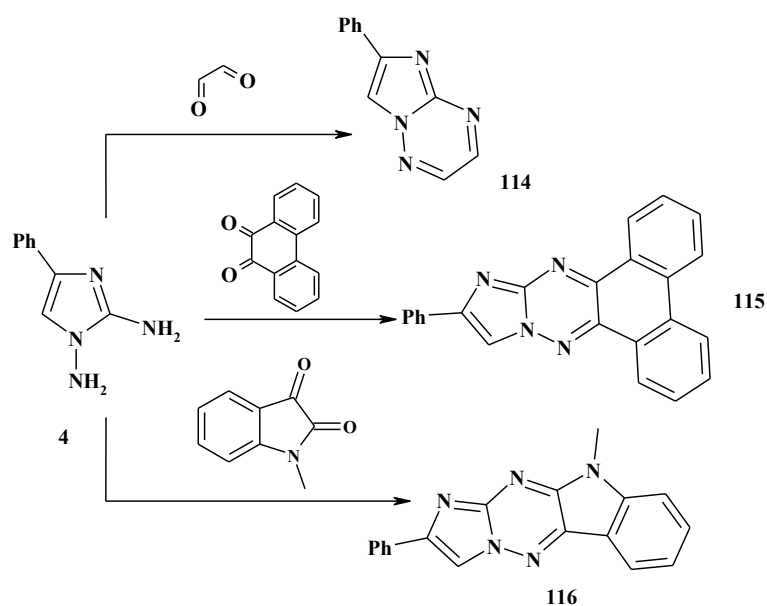
Описанные реакции, при дальнейшем изучении, позволили точно утверждать, что в ходе поэтапных циклизаций диаминоимдазола с вышеуказанными диэлектрофилами, в первую очередь атаке подвергается наиболее нуклеофильный атом азота гидразинового фрагмента, а затем атом углерода в пятом положении цикла [119-125].

1.2.2.3. Имидазотриазины

Имидазотриазины имеют структуру схожую с молекулами жидких кристаллов и в связи с этим применяются в качестве красителей, люминофоров и ингибиторов коррозии [1,126-131]. Помимо всего прочего эти соединения используются для лечения гепатита С, злокачественных опухолей и астмы, как транквилизаторы, анестетики, сосудорасширяющие, а так же противовирусные препараты [132-145].

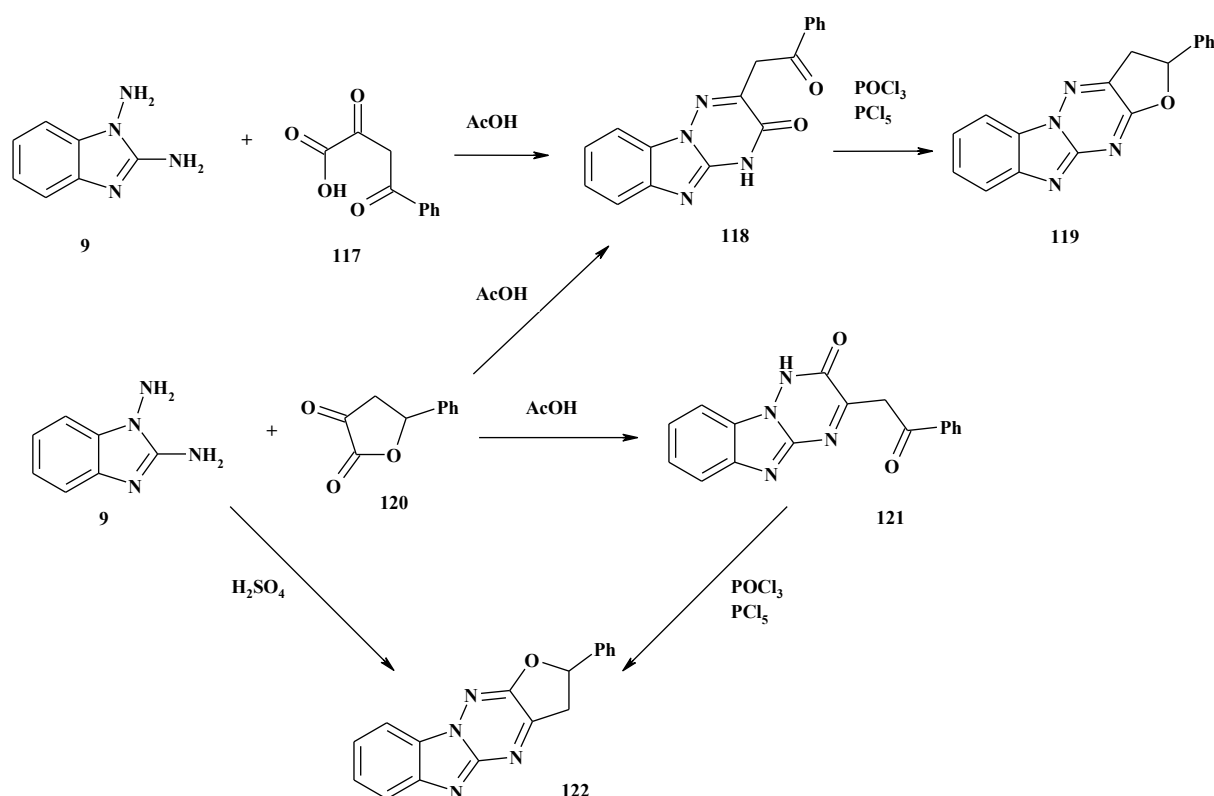
При построении триазинового цикла, диаминоимдазолы рассматриваются как N,N-бинуклеофилы и вводятся в реакции с 1,2-дикарбонильными соединениями. Так, к примеру, подробно изучено их взаимодействие с глиоксалем, изатином и их синтетическими аналогами [1,146-149] (схема 41). Получаемые, таким образом, имидазотриазины **114-116** подвергались различным модификациям [147,150-155].

Схема 41.



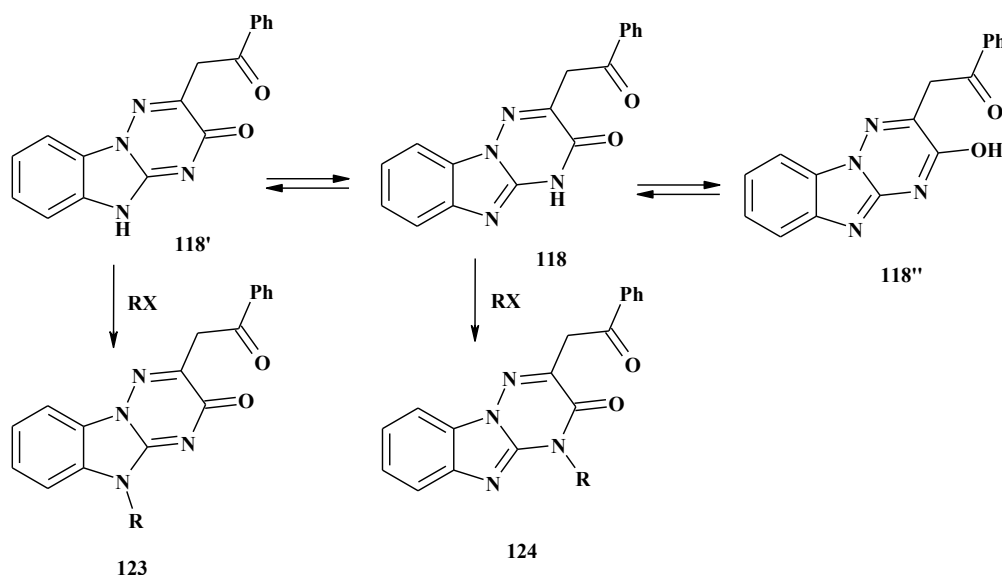
Для бенздиаминоимидазола **9** описана реакция с 2,4-диоксобензолбутановой кислотой **117** или 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионом **120**, в ходе которой образуется триазинобензимидазол **118** или **121** [156-158] (схема 42). Обработка **118** или **121** хлорокисью фосфора приводит к тетрациклическим системам **119** и **122**.

Схема 42.



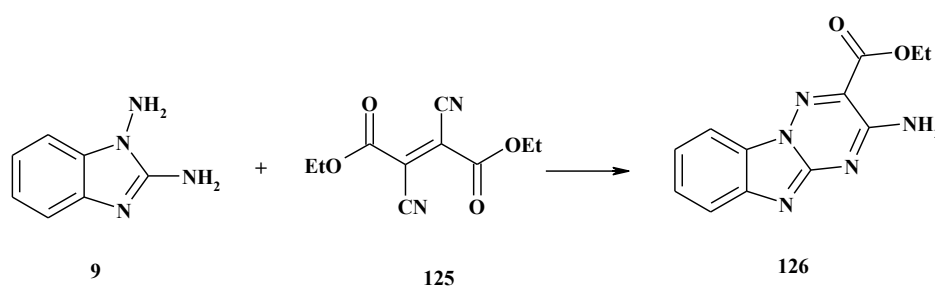
Для триазинобензимидазолона характерна таутомерия, открывающая путь к различным N-алкилзамещенным **123** и **124** [28,132-135,159-165] (схема 43).

Схема 43.



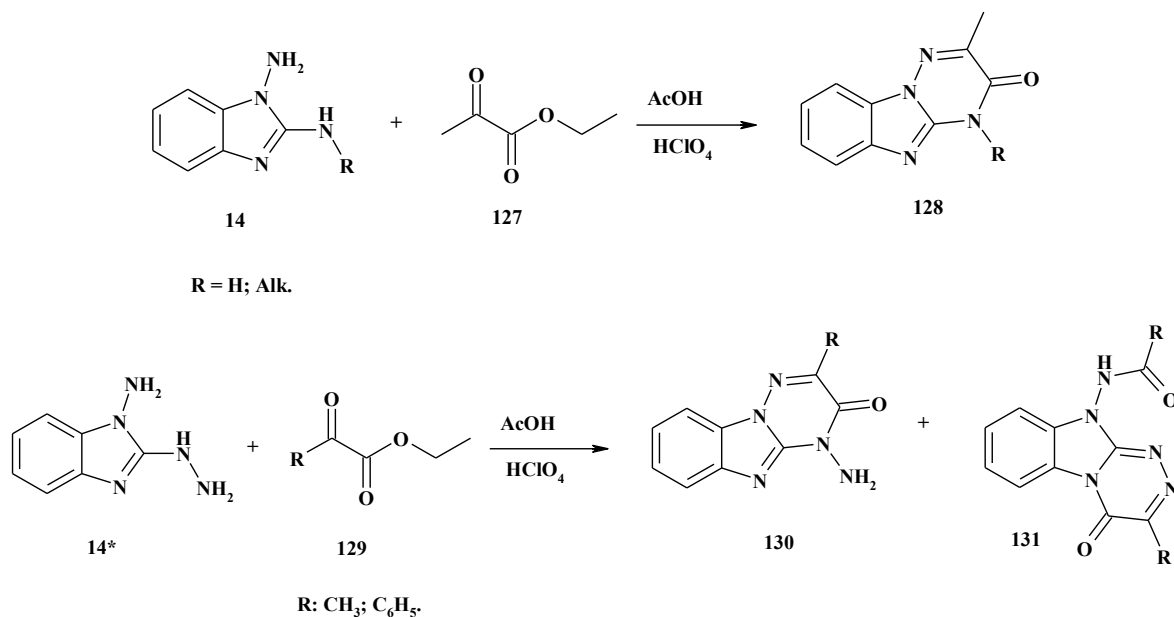
Аналогично бенздиаминоимидазол **9** ведет себя в реакции с диэтил 2,3-дицианобутендиоатом **125** [166] (схема 44). При этом образуется триазинобензимидазол **126**, содержащий в триазиновом цикле сложноэфирную и аминогруппы.

Схема 44.



Для построения триазинового цикла так же используются замещенные по второй аминогруппе производные **14** и **14***. В качестве циклизующих агентов используются эфиры пировиноградной кислоты **127** и ее аналоги **129** [26,27,167,168] (схема 45).

Схема 45.



Полученные имидазотриазины **130** и **131** легко подвергались дезаминированию и конденсации с альдегидами, с образованием бензимидазотриазинов **132-136** (схема 46,47).

Схема 46.

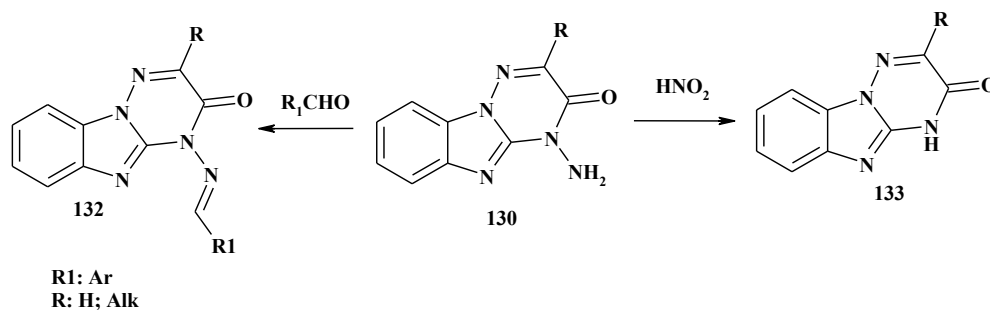
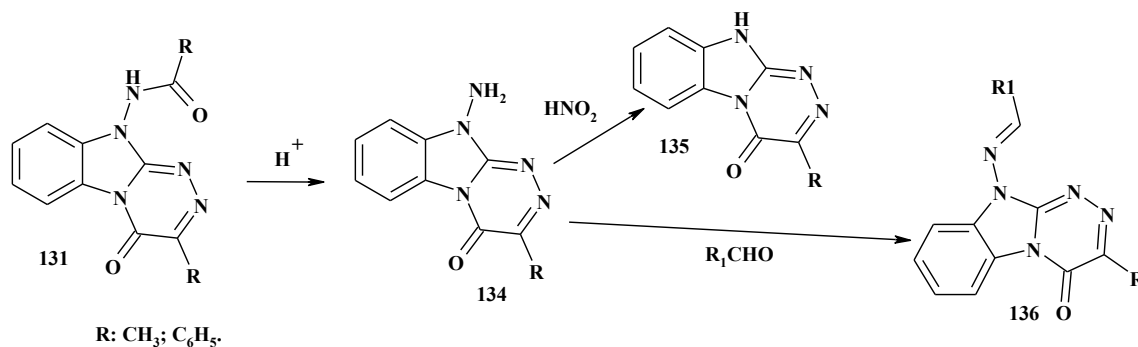


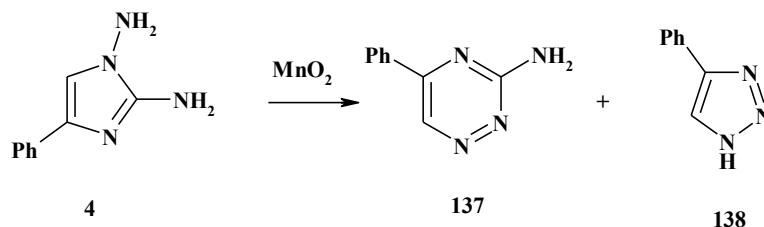
Схема 47.



Помимо непосредственного аннелирования триазинового цикла, известна и внутримолекулярная перегруппировка под действием оксида четырехвалентного марганца (схема 48). Это взаимодействие подробно

изучено на примере 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** и приводит к 6-фенил-2-аминотриазинам **137** с побочным формированием 4-фенил-1,2,3-триазола **138** [169,170].

Схема 48.

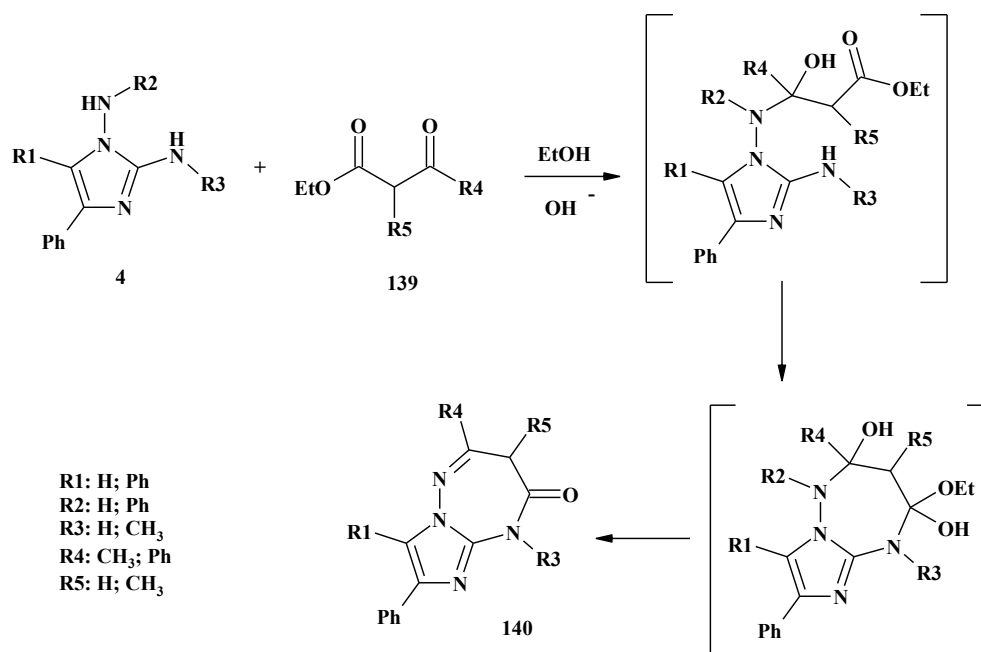


1.2.3. Аннелирование семичленных циклов

Одними из самых первых в химии диаминоимидазолов были изучены реакции, в ходе которых образуется аннелированный семичленный цикл. Данное сочленение способствует образованию соединений, проявляющих противоопухолевую [171-173], иммунодепрессивную [174-176], противогрибковую [177], обезболивающую активности [178]. Так же имидазоазепины могут использоваться при лечении ВИЧ [179-181].

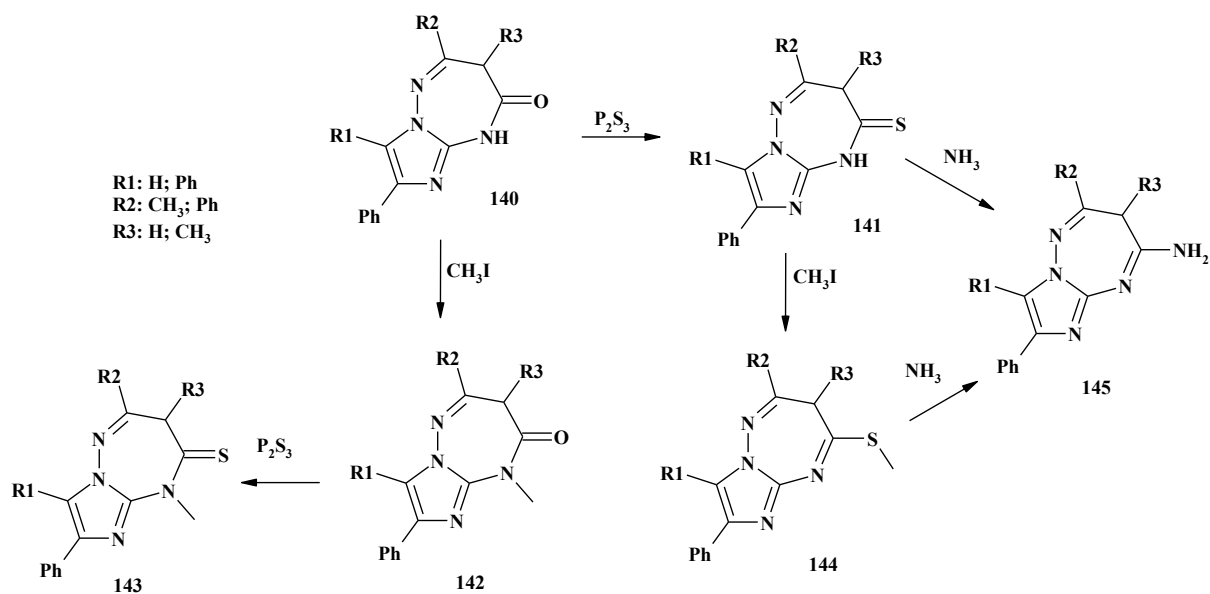
Большинство описанных в литературе реакций многостадийны и используют труднодоступные реагенты. Наиболее оптимальным является использование диаминоазолов. Взаимодействия протекают за счет аминогрупп, например в случае реакции аминамидазола **4** с бикарбонильными соединениями **139** (схема 49). Так как эти же реакции могут приводить к аннелированию шестичленных циклов, оптимальными условиями для формирования триазепинового кольца **140** оказалось длительное кипячение в этаноле в присутствии основных катализаторов [98,182].

Схема 49.



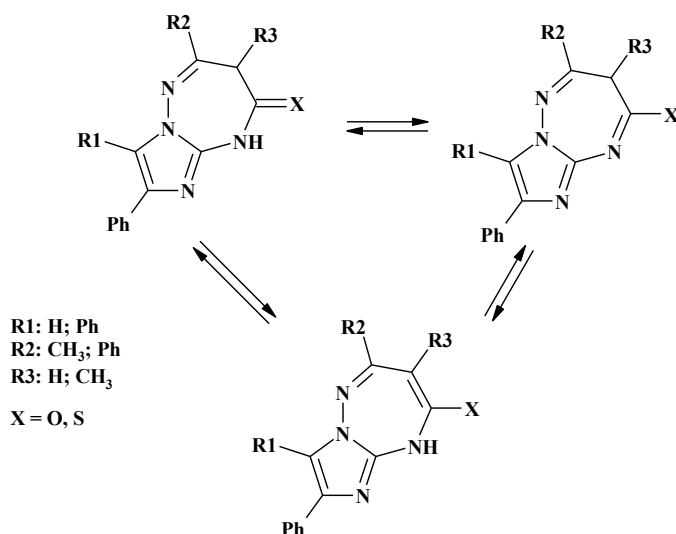
Обладая высокой реакционной способностью, имидазотриазепиноны **140** легко переходят в меркаптопроизводные **141**, что позволяет в дальнейшем синтезировать ряд важных соединений **142-145** [129,183-185] (схема 50).

Схема 50.



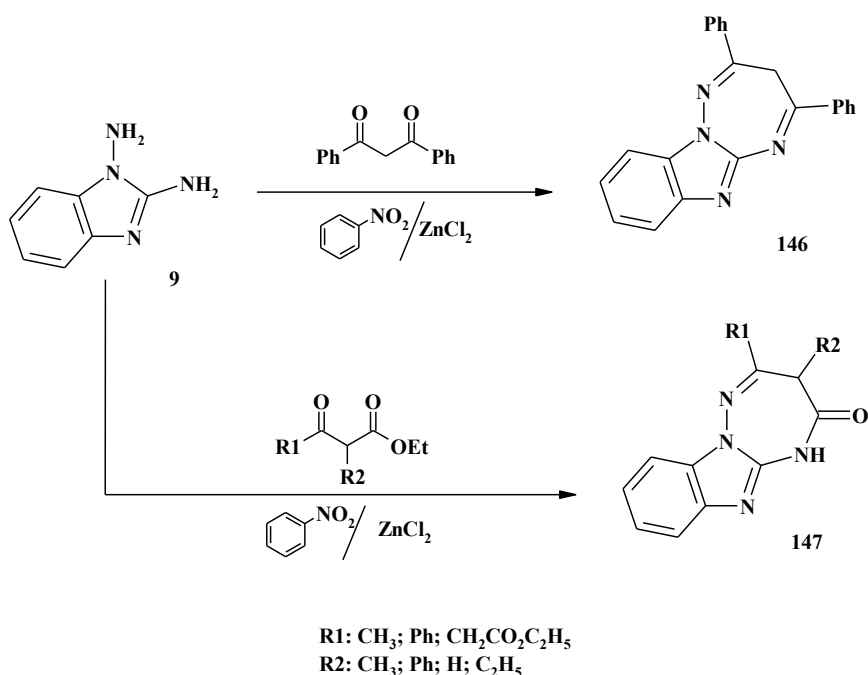
Как для кетона **140**, так и для тиона **141** доказано существование трех таутомерных форм, реализация которых зависит от выбора растворителей [129,183] (схема 51).

Схема 51.



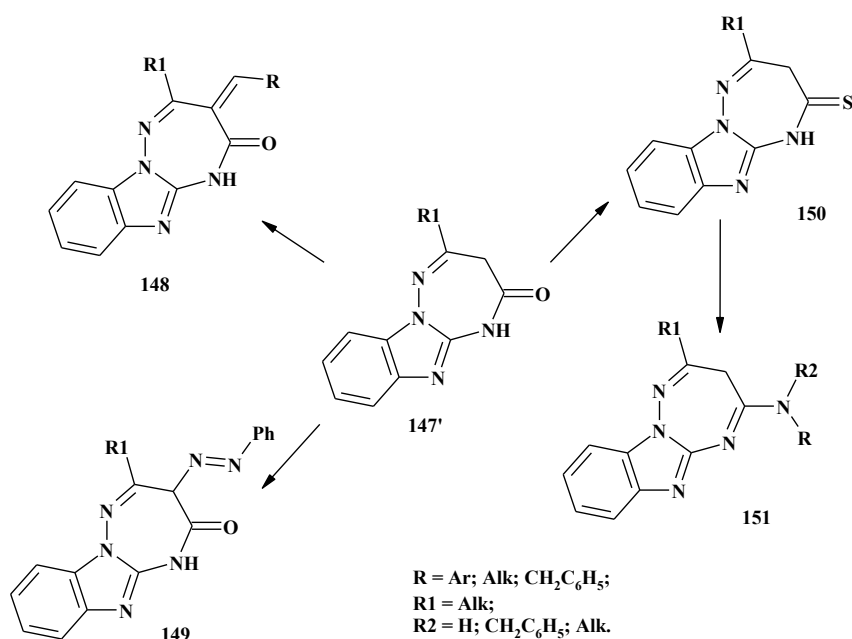
Все описанные процессы справедливы и для 1,2-диаминобензимидазола, однако в данном случае в качестве катализатора используется хлорид цинка [93] (схема 52).

Схема 52.



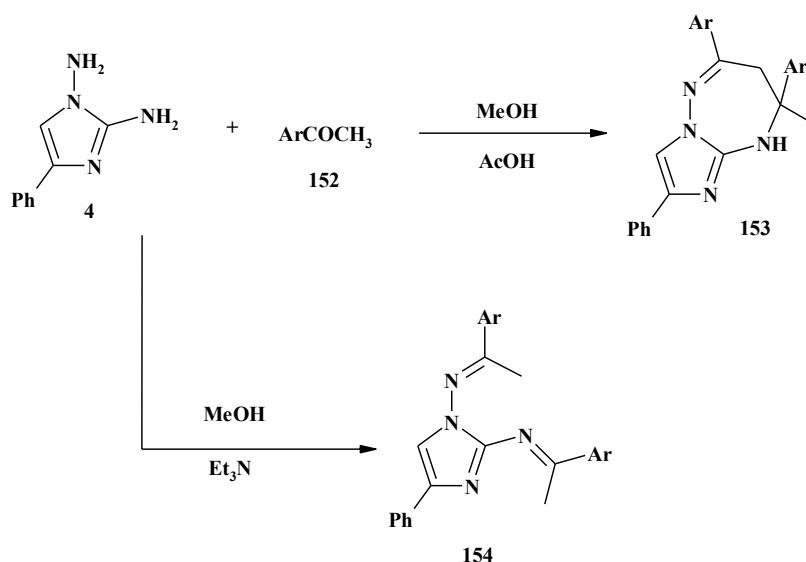
Для выделенных соединений, на примере **147'**, был изучен ряд превращений, которые открывают путь к перспективным, как в синтетическом, так и практическом значении, соединениям **148-151** [93,186,187] (схема 53).

Схема 53.



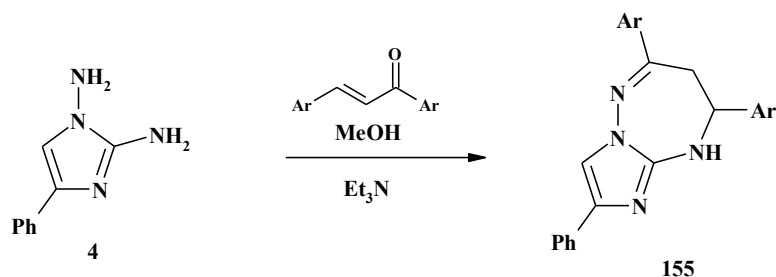
Образование триазепинового кольца возможно и при использовании ацетофенонов или их синтетических аналогов, причем эти процессы являются менее энергозатратными и региоселективными (схема 54). Однако, в зависимости от выбранных условий, могут образовываться как целевые имидазотриазепины **153**, так и азометиновые производные **154** [188].

Схема 54.



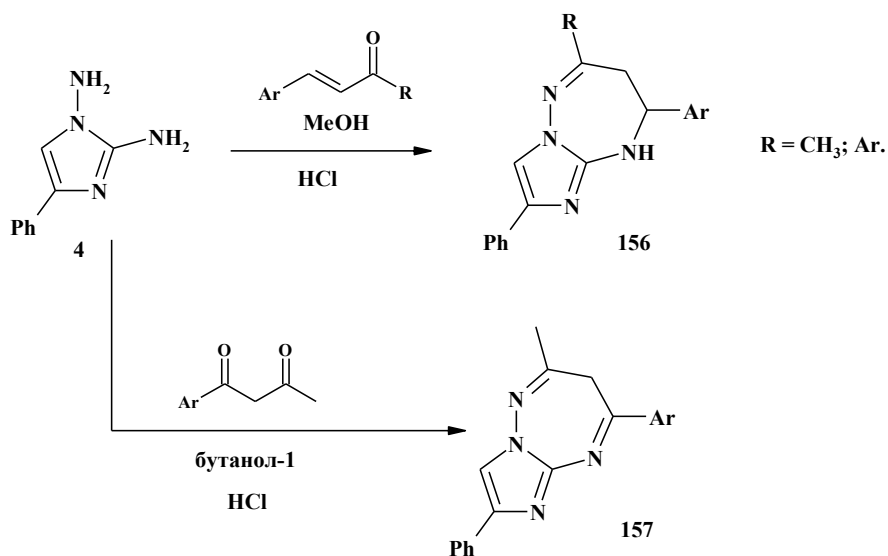
Это справедливо и для случая, когда в качестве циклизующего агента используются халконы, в результате чего образуются имидазотриазепины **155** [189] (схема 55).

Схема 55.



Использование фениленбутандиона, непредельных альдегидов или кетонов в случае с 4-фенил-1,2-диаминоимидазолом **4** приводит к триазепинам **156** и **157**, однако выходы целевых продуктов очень низкие (схема 56). Это объясняется побочным формированием азометиновых производных и имидазопиридазинов [100].

Схема 56.



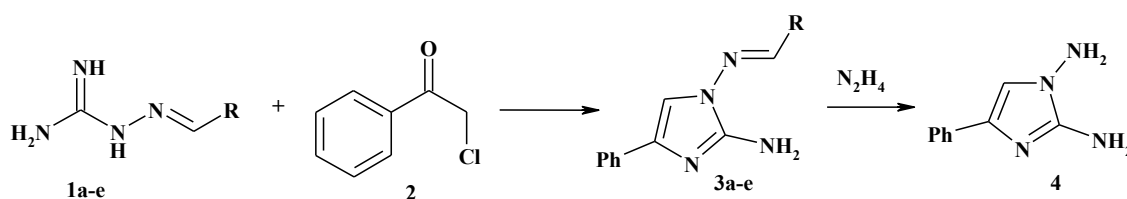
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ литературных данных в области способов синтеза и изучения свойств 1,2-диаминоимидазолов, 1,2-диаминобензимидазолов и их производных позволяет утверждать, что данные соединения позволяют синтезировать на их основе разнообразные конденсированные полиазагетероциклические системы, поэтому не перестают привлекать внимание зарубежных и отечественных исследователей. Как было отмечено в 1 главе, это связано с большой практической значимостью данных соединений, которые нашли широкое применение в электронике, медицине, лакокрасочном производстве и т.д. Несмотря на имеющиеся литературные данные о химии диаминоимидазолов, достаточно важные вопросы, такие как: выбор оптимальных условий для проведения реакций гетероциклизации, новые методы функционализации, селективность, вероятные маршруты превращений, представлены недостаточно. Несомненно, развитие экономичных, и одновременно простых методов синтеза новых полиазагетероциклических систем на основе 1,2-диаминоимидазолов и 1,2-диаминобензимидазолов на сегодняшний день является весьма актуальным и перспективным направлением.

2.1. Синтез исходных диаминоимидазолов

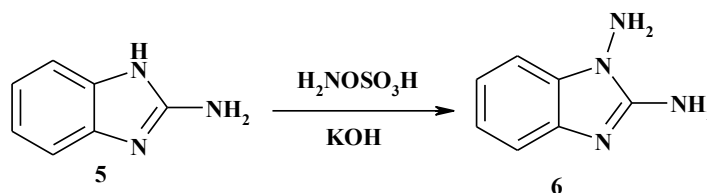
Для синтеза 1,2-диаминоимидазола и 1,2-диаминобензимидазола использовались литературные методики [1,15,24], представленные на схемах 1 и 2. Очистку выделенных соединений осуществляли перекристаллизацией из этанола. По температурам плавления, синтезированные диаминоимидазолы **4** и **6** идентичны описанным в литературе. Соединения **4** и **6** представляют собой порошкообразные вещества светло-желтого и белого цвета соответственно.

Схема 1.



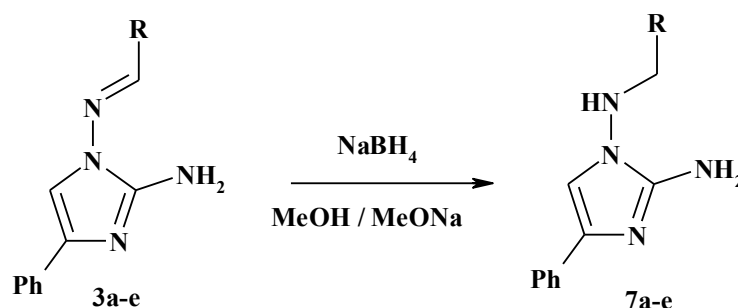
R = C₆H₅ (**1a**, **3a**); 4-CH₃-C₆H₄ (**1b**, **3b**); 2-CH₃O-C₆H₄ (**1в**, **3в**);
3-Cl-C₆H₄ (**1г**, **3г**); 3-CH₃O-C₆H₄ (**1д**, **3д**); 3, 4-(CH₃O)₂-C₆H₃ (**1e**, **3e**).

Схема 2.



В литературе также описывается способ получения 1-ариламино-2-аминоимидазолов из 1-арилметилендиаминоимидазолов **3a-e**, на примере 1-бензалиденамино-2-амино-4-фенилимидазола **3a**, который заключается в восстановлении кратной связи в присутствии палладия [8]. Однако, исходя из экономических соображений, нами был разработан альтернативный и более удобный метод, представляющий собой обработку **3a-e**, растворенных в смеси метанол/метилат натрия, боргидридом натрия. Выходы конечных продуктов **7a-e**, в отличие от литературной методики, находятся в интервале 85-95%, что существенно выше.

Схема 3.



R = C₆H₅ (**3a**, **7a**); 4-CH₃-C₆H₄ (**3б**, **7б**); 2-CH₃O-C₆H₄ (**3в**, **7в**);
3-Cl-C₆H₄ (**3г**, **7г**); 3-CH₃O-C₆H₄ (**3д**, **7д**); 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃ (**3e**, **7e**).

Характеристики и выходы полученных 1-ариламино-2-амино-4-фенилимидазолов **7а-е** представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика соединений **7а-е**.

№	Брутто-формула	M _r	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
7а	C ₁₆ H ₁₆ N ₄	264.92	<u>72.66</u>	<u>6.08</u>	<u>21.16</u>	90	163-165
			72.70	6.10	21.20		
7б	C ₁₇ H ₁₈ N ₄	278.34	<u>73.30</u>	<u>6.50</u>	<u>20.10</u>	89	173-175
			73.35	6.52	20.13		
7в	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	294.34	<u>69.33</u>	<u>6.14</u>	<u>18.99</u>	87	127-130
			69.37	6.16	19.03		
7г	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄	298.76	<u>64.27</u>	<u>5.04</u>	<u>18.71</u>	92	165-168
			64.32	5.06	18.75		
7д	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	294.34	<u>69.33</u>	<u>6.14</u>	<u>18.99</u>	94	162-164
			69.37	6.16	19.03		
7е	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	324.37	<u>66.60</u>	<u>6.19</u>	<u>17.24</u>	95	181-183
			66.65	6.21	17.27		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Строение соединений **7а-е** доказано данными ЯМР¹H спектроскопии (описание спектров приведено в таблице 2) и масс-спектрометрии. В отличие от исходных структур **3а-е**, у полученных диаминов **7** появляются дублетные сигналы протонов метиленовой группы при $\delta \approx 4.09$ и триплет протона образующейся алкиламиногруппы гидразиновго фрагмента при $\delta \approx 6.30$.

Таблица 2. Спектральные данные соединений **7а-е**.

№	δ , м.д. (J, Гц), ДМСО-d ₆
7а	ЯМР ¹ H: 4.09 (2H, д, J=5.4, NHCH ₂ C ₆ H ₅); 5.31, 5.33 (1.67H, с, NHD + NH ₂); 6.33 (1H, т, J = 5.2, NHCH ₂ C ₆ H ₅); 7.08 (1H, т, J = 7.3, CH _{аром.}); 7.19 (1H, с, CH _{имид.}); 7.23-7.29 (3H, м, CH _{аром.}); 7.32 (2H, т, J = 7.6, CH _{аром.}); 7.39-7.42 (2H, м, CH _{аром.}); 7.57 (2H, дд, J = 8.1, J = 1.3, CH _{аром.}). Найдено, m/z: 265.1444 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₆ N ₄ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 265.1448.
7б	ЯМР ¹ H: 2.25 (3H, с, CH ₃); 4.08 (2H, д, J = 5.4, NHCH ₂ Ar); 5.33, 5.35 (1.65H, с, NHD + NH ₂); 6.27 (1H, т, J = 5.4, NHCH ₂ Ar); 7.01 (2H, д, J = 7.9, CH _{аром.}); 7.11 (1H, т, J = 7.8, CH _{аром.}); 7.20 (1H, с, CH _{имид.}); 7.24 (2H, д, J = 7.8, CH _{аром.}); 7.33-7.38 (2H, м, CH _{аром.}); 7.40-7.44 (2H, м, CH _{аром.}). Найдено, m/z: 279.1601 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₈ N ₄ +H ⁺ . Вычислено, m/z: 279.1605.

7в	<p>ЯМР ^1H: 3.84 (3H, с, OCH_3); 4.05 (2H, д, $J = 5.3$, NHCH_2Ar); 5.31, 5.33 (1.72H, оба с, $\text{NHD} + \text{NH}_2$); 6.21 (1H, т, $J = 5.1$, NHCH_2Ar); 6.85 (1H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 6.92 (1H, д, $J = 7.9$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.09 (1H, дд, $J = 7.2$, $J = 1.4$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.15 (1H, с, $\text{CH}_{\text{имид}}$); 7.19-7.23 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.29-7.38 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$).</p> <p>Найдено, m/z: 295.1551 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 295.1554.</p>
7г	<p>ЯМР ^1H: 4.12 (2H, д, $J = 5.4$, NHCH_2Ar); 5.30, 5.32 (1.68H, с, $\text{NHD} + \text{NH}_2$); 6.33 (1H, т, $J = 5.2$, NHCH_2Ar); 7.00-7.04 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.17 (1H, с, $\text{CH}_{\text{имид}}$); 7.22 (2H, дт, $J = 6.4$, $J = 1.3$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.25 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.32-7.42 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.58 (2H, д, $J=7.2$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$).</p> <p>Найдено, m/z: 299.1057 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 299.1059.</p>
7д	<p>ЯМР ^1H: 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.13 (2H, д, $J = 5.4$, NHCH_2Ar); 5.29, 5.31 (1.67H, с, $\text{NHD} + \text{NH}_2$); 6.36 (1H, т, $J = 5.2$, NHCH_2Ar); 6.83 (1H, д, $J = 7.5$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 6.91-6.98 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.02 (2H, т, $J = 7.8$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.06 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.11 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.17 (1H, с, $\text{CH}_{\text{имид}}$); 7.21 (2H, т, $J = 8.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$);</p> <p>Найдено, m/z: 295.1553 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 295.1554.</p>
7е	<p>ЯМР ^1H: 3.56 (3H, с, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 4.23 (2H, д, $J = 5.4$, NHCH_2Ar); 5.28, 5.30 (1.81H, с, $\text{NHD} + \text{NH}_2$); 6.34 (1H, т, $J = 5.3$, NHCH_2Ar); 7.03 (1H, д, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.14 (1H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.18 (1H, с, $\text{CH}_{\text{имид}}$); 7.26 (1H, дд, $J = 7.9$, $J = 2.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.31-7.36 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.48 (2H, д, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$).</p> <p>Найдено, m/z: 325.165,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 325.1660.</p>

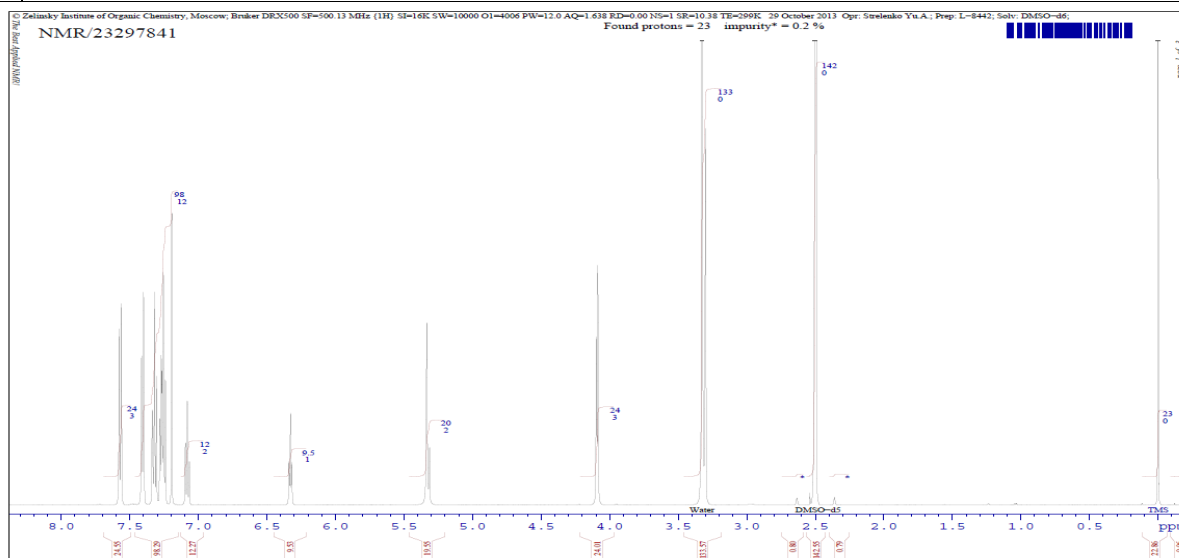


Рис.1. Спектр ЯМР ^1H 4-фенил- N^1 -бензил-1H-имидазол-1,2-диамина 7а.

2.2. Квантово-механические расчеты молекул исходных диаминоимидазолов

Поскольку изучаемые диаминоазолы являются несимметричными полонуклеофилами, при их взаимодействии с электрофилами возникает вопрос регионаправленности реакции, определяемой соотношением активности четырех (в случае диаминоимидазола) или трех (для диаминобензимидазола) нуклеофильных центров. Однако на сегодняшний день нет ни одного источника, который содержал бы данные о квантово-химических расчетах этих молекул. Все предположения о возможных механизмах реакций, которые встречаются в литературе, выстроены только на основе анализа образующихся соединений и общих теоретических сведений. В связи с этим был произведен расчет геометрии и электронной структуры молекул, изучаемых диаминоазолов, на примере **4**, **7a** и **6**, с использованием пакета Gaussian 09 [190-193] по методу функционала плотности (DFT), с использованием обменно-корреляционного потенциала B3LYP в базисе 6-31G**.

Выбор метода и базиса определялся тем, что при дальнейшем увеличении точности расчетов не происходило существенных изменений в значениях высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной (НСМО) молекулярной орбитали, относительные значения которых определяют вероятность электрофильной атаки по орбитальному или зарядовому контролю.

Принадлежность структур истинным минимумам ППЭ подтверждали вибрационным анализом по отсутствию отрицательных частот в колебательном спектре. Визуализацию результатов расчета молекулярных орбиталей в Gaussian осуществляли с помощью пакета Molekel.

В состав молекул 1,2-диамино-4-фенилимидазолов **4** и **7a** входят две аминогруппы, СН-фрагмент имидазольного цикла и эндоциклический атом азота в третьем положении. Можно было бы ожидать, что наибольший

отрицательный заряд находится при аминогруппе в первом положении, которая является частью гидразинового фрагмента, однако расчет зарядов на атомах по GHELPG показывает, что наиболее отрицательно заряженным является атом азота аминогруппы во втором положении. Необходимо отметить, что для структуры **4** разница в величине заряда с гидразиновым фрагментом не велика (рис. 2). Эти данные хорошо соотносятся с результатами взаимодействий данных диаминов с 1,2-диэлектрофилами.

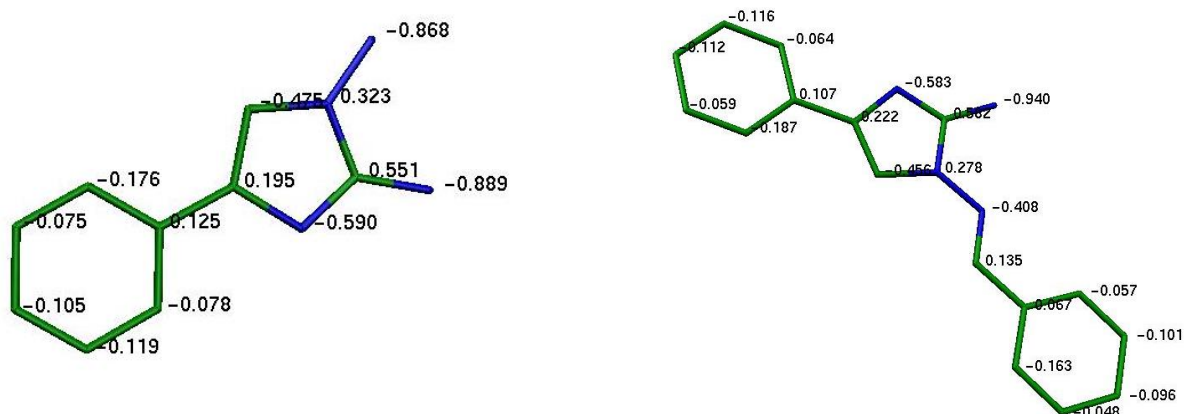


Рис.2. Величины зарядов на реакционных центрах молекул 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** и 4-фенил-N¹-бензил-1H-имидазол-1,2-диамина **7a**.

Но расчет молекулярного электростатического потенциала (МЭП), который более точно описывает электростатические взаимодействия между молекулами, дает иной результат. Карта МЭП вблизи молекулы имидазолов **4** и **7a** показывает, что самая отрицательная область сконцентрирована на эндоциклическом атоме азота в третьем положении. Возможно, это связано с тем, что остальные нуклеофильные центры непосредственно связаны с положительно заряженными атомами углерода и/или азота, что ослабляет электростатическое влияние этих центров. Таким образом, наиболее восприимчивым к электрофильной атаке должен быть циклический атом азота в третьем положении (рис.3).

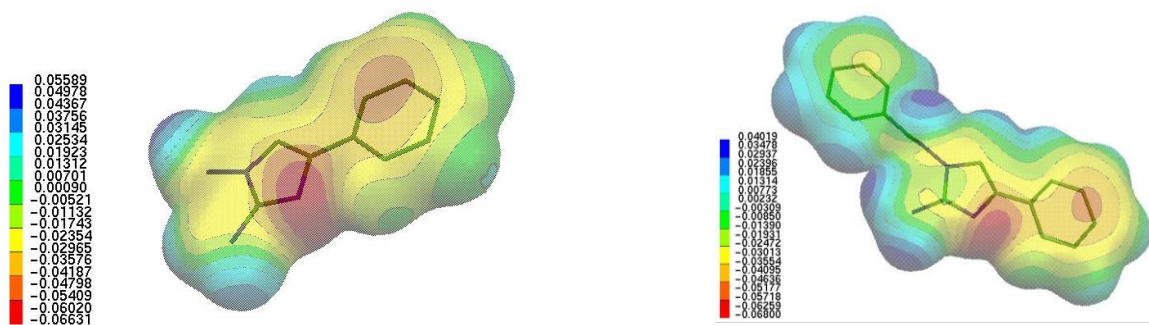


Рис.3. Молекулярный электростатический потенциал в молекулах исходных диаминов **4** и **7а**.

Однако величина заряда не единственный фактор, определяющий электрофильно-нуклеофильные взаимодействия. Реакции также могут протекать под влиянием орбитального контроля. В связи с этим был произведен расчет заселенности электронами ВЗМО (рис. 4). Область, где волновая функция ВЗМО отлична от нуля и велика электронная плотность, сконцентрирована на имидазольном цикле, в частности на СН фрагменте. Опираясь на описанные в главе 1.2.2.2. и 1.2.2.3. данные, это позволяет предположить, что взаимодействия с 1,3-диэлектрофилами будут протекать преимущественно под орбитальным контролем. В этом случае наиболее вероятным представляется участие в реакциях в качестве нуклеофильного центра сначала СН фрагмента имидазольного кольца и лишь затем замыкание, образующихся промежуточных интермедиатов, на аминогруппе в первом положении.

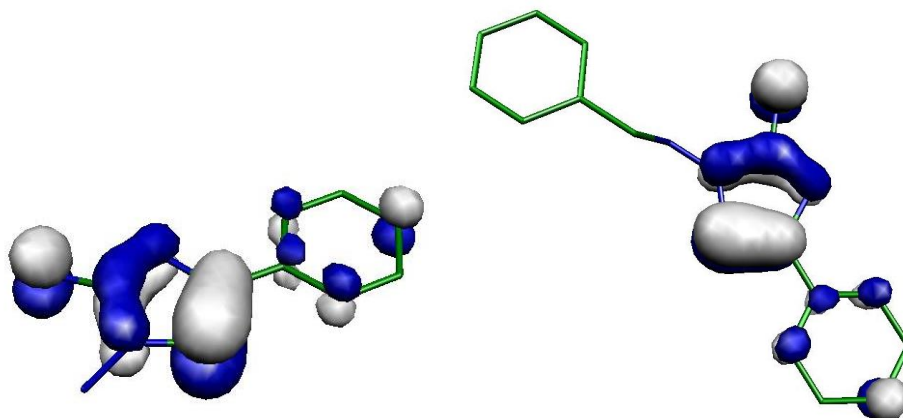


Рис.4. Структура ВЗМО молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** и 4-фенил-N¹-бензил-1H-имидазол-1,2-диамина **7а**.

Аналогичная картина наблюдается и в случае молекулы 1,2-диаминобензимидазола **6**, которая имеет в качестве нуклефильных центров две аминогруппы и циклический атом азота. Наибольшие отрицательные заряды сконцентрированы на аминогруппах, однако карта МЭП вблизи молекулы **6** показывает, что самая отрицательная область локализуется на эндо-циклическом атоме азота, что совпадает с данными расчетов для **4** и **7a** (рис.5).

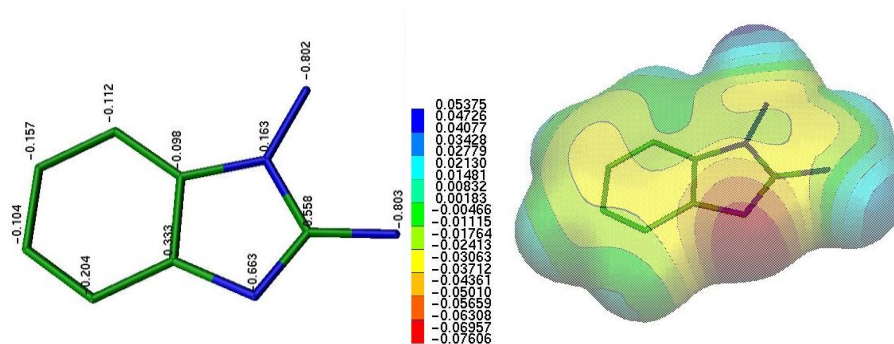


Рис.5. Величины зарядов на реакционных центрах и молекулярный электростатический потенциал молекулы 1,2-диаминобензимидазола **6**.

Но, расчет заселенности электронами ВЗМО показал, что область, где амплитуда колебаний волновой функции принимает значения больше нуля и достигается максимальное перекрытие с НСМО, сосредоточена на имидазольном цикле, а именно на эндо-циклическом атоме третьего положения (рис. 6). В таком случае наиболее вероятным для электрофильной атаки реакционным центром представляется атом азота цикла, и только потом возможна атака по второй аминогруппе.

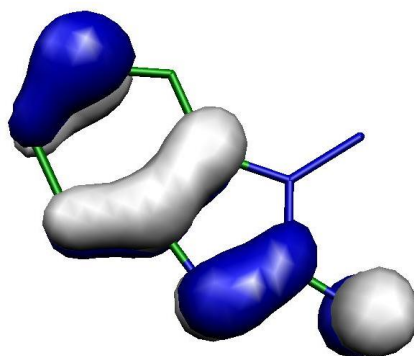


Рис.6. Структура ВЗМО в молекуле 1,2-диаминобензимидазола **6**.

Таким образом, можно сделать вывод, что в зависимости от выбора электрофильного реагента, реакции с участием 1,2-диаминоимидазолов подчиняются либо орбитальному, либо зарядовому контролю. В то время как взаимодействия с диаминобензимидазолом находятся под влиянием обоих факторов.

2.3. Построение имидазопиридазиновых систем

2.3.1. Образование тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с N-арилмалеимидами и N-арилитаконимидами

Как видно из литературного обзора, большое количество работ посвящено построению полностью ароматизированных имидазопиридазиновых систем. Однако с точки зрения практической значимости, а именно биологической активности, особое внимание заслуживают гидрированные системы, построение которых встречается достаточно редко.

Известно, что рециклизации арилмалеимидов с N,N- и C,N-нуклеофилами включают стадии присоединения аминной или метиленовой групп по активированной двойной связи имидного цикла и его раскрытие с последующим переамидированием по свободной аминогруппе нуклеофильного субстрата [194-199]. Аналогичный механизм предполагается в реакциях с гетероциклическими бинуклеофилами [200-207]. В зависимости от направления нуклеофильной атаки, а также выбора условий для таких взаимодействий отмечалось образование изомерных циклов, в которых метиленовая группа занимает эндо- или экзо-положение, приводя, таким образом, к пяти- и шестичленным циклическим системам. Вышесказанное также справедливо для случая использования N-арилитаконимидов [202-204].

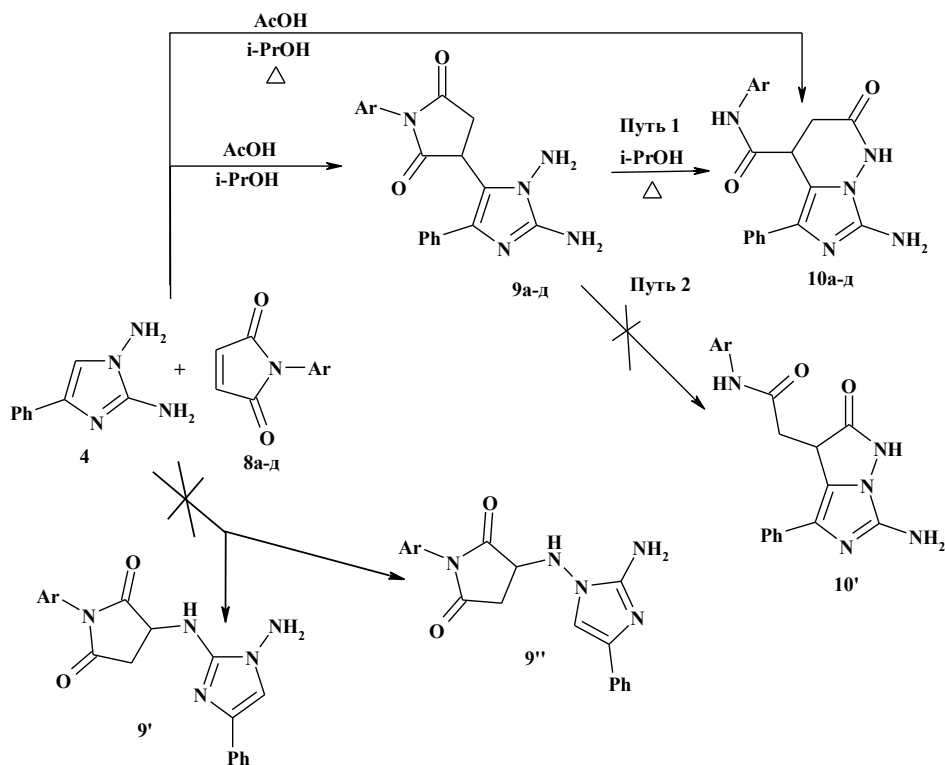
Так как данных о взаимодействии гетероциклических полинуклеофилов с указанными циклизующими агентами в литературе

отсутствуют, нами были подробно изучены реакции 1,2-диамино-4-фенилимидазола с N-арилмалеимидами и N-арилитаконимидами.

Гетероциклизацию диаминоимидазола **4** с N-арилмалеимидами **8а-д** проводили при кипячении реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты в течение 1-2 часов (схема 4).

Данное взаимодействие приводило к образованию единственных продуктов, которым на основании спектральных данных была присвоена структура 7-амино-N-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов **10а-д**. Проведение этого взаимодействия в аналогичных условиях, на примере **4** и **8б**, но при комнатной температуре, позволило выделить ациклический продукт **9б**, который подвергался циклизации при кипячении в изопропанол в течение 1 часа.

Схема 4.



Ar: C₆H₅ (а), 4-(CH₃)₂-CH-C₆H₄ (б), 2,3-диCl- C₆H₃ (в), 2-CH₃-C₆H₄ (г), 2-CH₃-5-Cl- C₆H₃ (д).

Выделенные соединения представляют собой белые порошкообразные вещества с четкими температурами плавления, характеристики которых приведены в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика соединений **9б, 10а-д**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
9б	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.46	$\frac{67.44}{67.85}$	$\frac{5.93}{5.95}$	$\frac{17.89}{17.98}$	90	215-217
10а	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂	347.38	$\frac{66.32}{65.70}$	$\frac{4.91}{4.93}$	$\frac{20.06}{20.16}$	70	237-240
10б	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.46	$\frac{67.44}{67.85}$	$\frac{5.94}{5.95}$	$\frac{17.92}{17.98}$	73 (А) 80 (Б)	261-263
10в	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₂	416.27	$\frac{54.49}{54.82}$	$\frac{3.62}{3.63}$	$\frac{16.74}{16.82}$	76	225-228
10г	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂	361.41	$\frac{66.07}{66.47}$	$\frac{5.28}{5.30}$	$\frac{19.31}{19.38}$	72	252-254
10д	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	395.85	$\frac{60.33}{60.68}$	$\frac{4.56}{4.58}$	$\frac{17.63}{17.69}$	70	250-253

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Известно, что реакция между N-арилмалеимидами или малеиновым ангидридом и 5-аминопиразолами приводит к смеси региоизомерных соединений в зависимости от условий реакции [208]. В данном взаимодействии аминопиразолы рассматривались как 1,3-C,N и 1,3-N,N-бинуклеофилы по отношению к малеимидам.

Так как диамин **4** тоже является 1,3-C,N и 1,3-N,N нуклеофильным агентом, на основании вышеизложенных данных, его взаимодействие с N-арилмалеимидами **8а-д** может включать следующую последовательность превращений. На первой стадии происходит присоединение диаминоимидазола **4** к арилмалеимиду **8** по кратной связи, приводя к возможным линейно связанным продуктам **9**, **9'** и **9''**, образующимся за счет СН фрагмента имидазола или NH₂ группы соответственно. Анализ ЯМР ¹H спектра выделенного интермедиата показал, что в нем сохраняются сигналы протонов обеих аминогрупп и пропадает сигнал СН-протона имидазольного цикла. Помимо этого фиксируются сигналы метиленового и метинового

протонов малеимидного фрагмента при $\delta = 3.24$ и $\delta = 4.57$ м. д. соответственно (описание спектра приведено в таблице 4). Эти данные позволяют однозначно утверждать, что в ходе реакции образуется интермедиат **9**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация 3-(1,2-диамино-4-фенилимидазол-5-ил)-1-арилпирролидин-2,5-дионов **9** также может протекать по двум маршрутам: по пути 1 образуются тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазины **10**, а по пути 2 – дигидроимидазо[1,5-b]пиразолы **10'**.

Строение соединений **10** подтверждается данными ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. В ЯМР ^1H спектрах присутствует сигнал протонов аминогруппы имидазольного цикла при $\delta = 5.5\text{--}5.6$ м. д. Так же фиксируются сигналы метиленовых протонов в виде дублет дублетов и/или дублета при $\delta = 2.6\text{--}2.7$ и $\delta = 3.0$ м. д. ($\text{CH}_2\text{-3}$), а так же сигналы амидных протонов в более сильном поле (11.3-11.5 м.д.). Подтверждающим шестичленную структуру соединений **10а-д** является дублет-дублетный сигнал метинового протона группы CH-4 в области 4.3–4.6 м. д. ($J_{ax} = 6.2\text{--}6.9$ и $J_{eq} = 1.7\text{--}1.8$ Гц), который резонирует с протонами метиленовой группы ($\text{CH}_2\text{-3}$) пиридазинового цикла. Для пятичленного цикла, из-за вырожденных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ), этот сигнал должен иметь вид триплета с близкими значениями констант. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы атома C-7 имидазольного цикла при 143–144 м.д. и узлового атома C-4a при 111–113 м.д. Сигналы атомов углерода пиридазинового цикла отмечаются при 33, 37 (C-3 и C-4) и 166 (C-2) м.д. Описание спектров приведено в таблице 4.

Дополнительным доказательством структуры **10**, являются результаты двумерной корреляционной спектроскопии NOESY и HMBC. Определяющим шестичленную структуру являются кросс-пики метинового протона при C-4 с амидным протоном в спектре NOESY (рис. 7а). Для пиразольного цикла данное взаимодействие должно отсутствовать. В спектрах HMBC не наблюдаются корреляции между протонами амидного

фрагмента арилмалеимида с атомом С-3, что так же характерно для образовавшегося пиридазинового цикла (рис. 76). В случае формирования имидазопиразольной системы данная корреляция должна присутствовать.

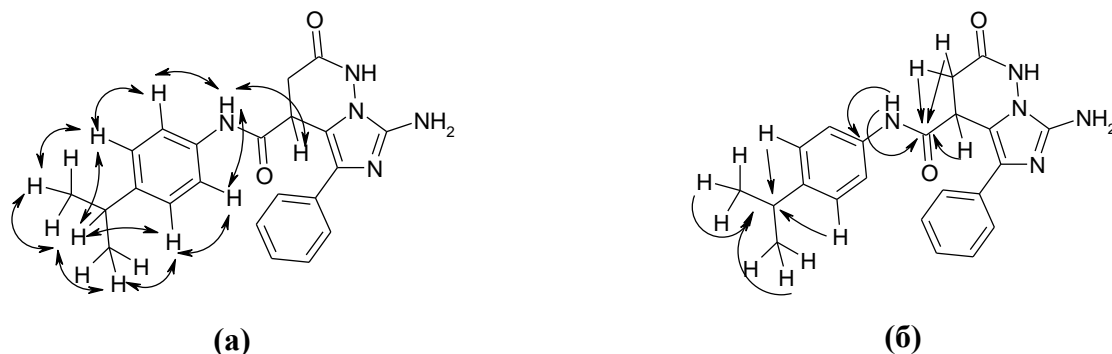


Рис.7. Основные взаимодействия в спектре NOESY (а) и в спектре HMBC (б) соединения **106**.

В масс-спектрах продуктов реакции, соединений **10в,г**, не был зафиксирован молекулярный ион. Для данных структур отмечено образование частиц с m/z 295 и 227. Последний сигнал характерен для всех имидазо[1,5-*b*]пиридазинов **10**. Вероятный путь фрагментации соединений **10в** и **10г** приведен на схеме 5.

Схема 5.

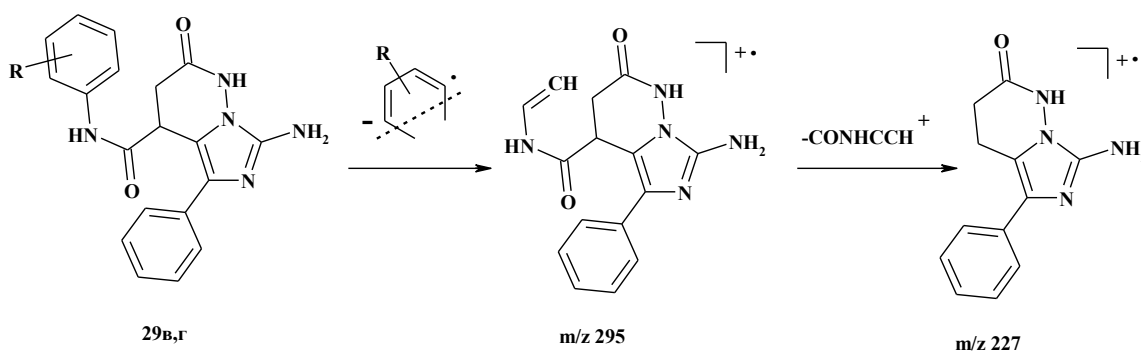


Таблица 4. Спектральные данные соединений **96**, **10а-д**.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
96	<p>ЯМР ^1H: 1.23 (6H, д, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2.91–3.00 (2H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} + \text{CH}_2$); 3.24 (1H, дд, $J = 17.8$, $J = 9.8$, CH_2); 4.57 (1H, дд, $J = 9.8$, $J = 5.6$, CH); 5.39 (2H, с, NH_2); 5.46 (2H, с, NH_2); 7.19–7.23 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.33–7.38 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.52 (2H, дд, $J = 8.3$, $J = 1.2$, $\text{CH}_{\text{аром}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 23.6 (CH_3); 33.0 (CH_2); 35.2 (CH); 36.8 (CH); 119.0 (C-5); 125.5, 126.0, 126.4,</p>

	<p>126.8, 127.1, 127.4, 127.8, 128.3, 130.5, 135.5 (C Ar); 148.5 (C-4); 149.0 (C-2); 175.8 (CO); 176.9 (CO).</p> <p>Найдено, m/z: 390.1922 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{23}N_5O_2+H^+$. Вычислено, m/z: 390.1926.</p>
10а	<p>ЯМР 1H: 2.65 (1H, дд, $J = 15.8, J = 1.8$) и 3.01 (1H, дд, $J = 16.0, J = 6.7$, CH_2 пиридаз); 4.35 (1H, дд, $J = 6.8, J = 1.7$, $CH_{\text{пиридаз}}$); 5.55 (2H, с, NH_2); 7.09 (1H, т, $J = 7.3$, $CH_{\text{аром}}$); 7.17 (1H, т, $J = 7.4$, $CH_{\text{аром}}$); 7.33 (4H, дт, $J = 7.7, J = 2.8$, $CH_{\text{аром}}$); 7.56 (2H, д, $J = 7.3$, $CH_{\text{аром}}$); 7.60 (2H, д, $J = 7.6$, $CH_{\text{аром}}$); 10.43 (1H, с, $NHCO$); 11.40 (1H, уш. с, $NH_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 33.7 (C-3); 37.9 (C-4); 112.3 (C-4а); 119.6, 123.8, 125.3, 125.8, 128.5, 128.9, 134.6 (C Ar); 138.8 (C-5); 143.1 (C-7); 166.7 (C-2); 169.7 ($NHCO$).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 347 $[M]^+$ (12.2); 227 (100); 212 (14); 197 (9); 184 (29.8); 142 (16); 125 (14.5); 115 (29); 104 (23.3); 91 (19); 77 (45.2); 65 (31); 51 (24); 44 (54.8); 31 (62); 15 (27.9).</p>
10б	<p>ЯМР 1H: 1.17 (6H, д, $J = 6.9$, $(CH_3)_2CH$); 2.84 (1H, пент, $J = 6.9$, $(CH_3)_2CH$); 2.62 (1H, дд, $J = 15.8, J = 1.8$) и 2.99 (1H, дд, $J = 15.8, J = 6.9$, CH_2 пиридаз); 4.32 (1H, дд, $J = 6.9, J = 1.8$, $CH_{\text{пиридаз}}$); 5.52 (2H, с, NH_2); 7.14–7.22 (3H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.31–7.35 (2H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.50 (2H, д, $J = 8.5$, $CH_{\text{аром}}$); 7.55 (2H, д, $J = 7.6$, $CH_{\text{аром}}$); 10.33 (1H, с, $NHCO$); 11.30 (1H, уш. с, $NH_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 24.0 ($2CH_3$); 33.0 (CH); 33.6 (C-3); 37.8 (C-4); 112.3 (C-4а); 119.7, 125.3, 125.8, 126.6, 128.4, 134.6 (C Ar); 136.5 (C-5); 143.1 (C Ar); 144.0 (C-7); 166.7 (C-2); 169.5 ($NHCO$).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 389 $[M]^+$ (3.1); 227 (77); 212 (72); 199 (37.3); 184 (100); 174 (28.3); 158 (24); 142 (43); 128 (37); 120 (93); 104 (55.2); 91 (50); 77 (79); 65 (27); 54 (34.5); 43 (72); 36 (14); 27 (43.8); 15 (15.2).</p>
10в	<p>ЯМР 1H: 2.70 (1H, дд, $J = 16.0, J = 1.9$) и 3.02 (1H, дд, $J = 16.0, J = 6.9$, CH_2 пиридаз); 4.56 (1H, дд, $J = 6.8, J = 1.7$, $CH_{\text{пиридаз}}$); 5.58 (2H, с, NH_2); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, $CH_{\text{аром}}$); 7.37 (3H, дт, $J = 8.2, J = 2.8$, $CH_{\text{аром}}$); 7.49 (1H, дд, $J = 8.1, J = 1.5$, $CH_{\text{аром}}$); 7.61–7.66 (3H, м, $CH_{\text{аром}}$); 10.10 (1H, с, $NHCO$); 11.32 (1H, уш. с, $NH_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 33.2 (C-3); 37.3 (C-4); 111.6 (C-4а); 124.9, 125.4, 125.7, 125.9, 127.3, 128.2, 128.5, 132.0, 134.5 (C Ar); 136.3 (C-5); 143.2 (C-7); 166.3 (C-2); 170.1 ($NHCO$).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 295 $[M-C_4H_2Cl_2]^+$ (7.4); 227 (16); 197 (24); 140 (11.5); 125 (24); 113 (23); 107 (6.1); 99 (40.5); 86 (100); 77 (9.5); 71 (9.5); 65 (26.4); 58 (49); 51 (8.1); 44 (70.3); 36 (19); 30 (90); 51 (64.2).</p>
10г	<p>ЯМР 1H: 2.17 (3H, с, CH_3); 2.69 (1H, д, $J = 15.4$) и 3.01 (1H, дд, $J = 15.9, J = 6.8$, CH_2</p>

	<p>пиридаз); 4.44 (1H, д, $J = 6.2$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 5.60 (2H, с, NH_2); 7.09–7.13 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.15–7.24 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.37 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.64 (2H, д, $J = 7.8$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 9.76 (1H, с, NHCO); 11.50 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 17.7 (CH_3); 33.6 (C-3); 37.4 (C-4); 112.2 (C-4a); 125.3, 125.8, 126.1, 126.4, 126.5, 128.4, 130.5, 132.2, 134.7 (C Ar); 135.8 (C-5); 143.1 (C-7); 166.3 (C-2); 169.7 (NHCO).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 295 [$\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6$]$^+$ (3.4); 227 (3.4); 197 (9.5); 143 (6.1); 125 (17.7); 113 (12.2); 107 (6); 99 (22); 86 (100); 65 (15); 58 (47.6); 51 (6.1); 43 (43); 36 (10.2); 30 (98.6); 15 (45.6).</p>
10д	<p>ЯМР ^1H: 2.17 (3H, с, CH_3); 2.72 (1H, д, $J = 15.7$) и 3.01 (1H, дд, $J = 15.9$, $J = 6.8$, CH_2 пиридаз); 4.49 (1H, д, $J = 6.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 5.62 (2H, с, NH_2); 7.15–7.27 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.51 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.62 (2H, д, $J = 7.6$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 9.83 (1H, с, NHCO); 11.35 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 17.2 (CH_3); 33.4 (C-3); 37.3 (C-4); 111.9 (C-4a); 124.3, 125.2, 125.3, 125.9, 128.5, 130.0, 130.5, 131.9, 134.6 (C Ar); 137.1 (C-5); 143.1 (C-7); 166.5 (C-2); 169.9 (NHCO).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 395 [M]$^+$ (5.2); 227 (100); 212 (9.6); 184 (17.8); 158 (5); 143 (9); 130 (7.5); 115 (16.4); 104 (13.7); 91 (8.2); 77 (19); 63 (4.7); 51 (9); 43 (20.5); 27 (12.3); 15 (6.8).</p>

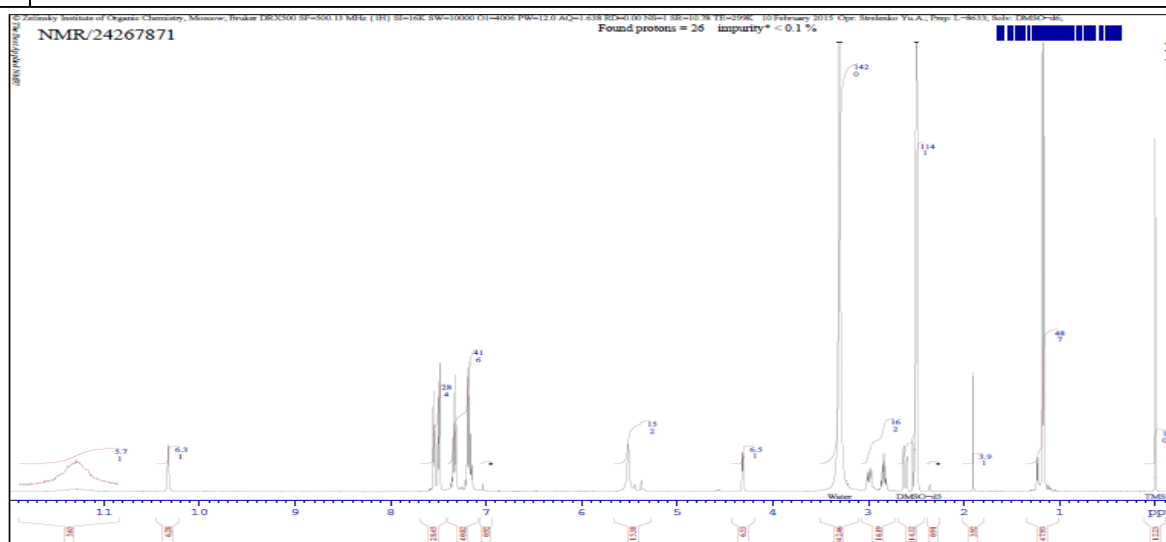


Рис.8. Спектр ЯМР ^1H 7-амино-N-(4-изопропилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамиды **10б**.

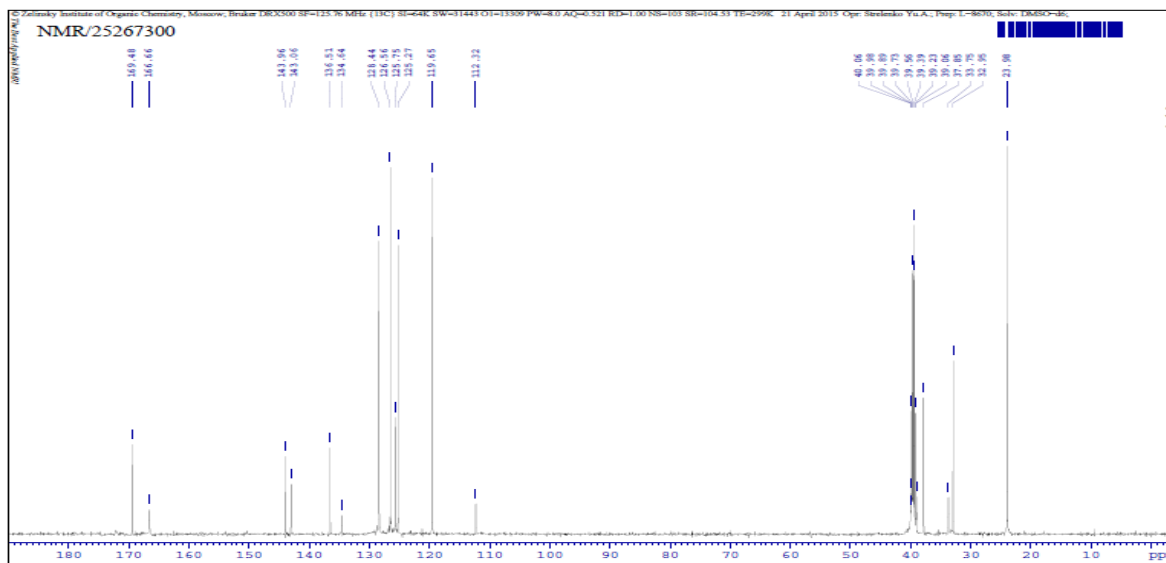


Рис.9. Спектр ЯМР ^{13}C 7-амино-N-(4-изопропилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамида **10b**.

В аналогичных условиях, а именно кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии уксусной кислоты, протекает реакция между 1,2-диаминоимидазолом **4** и N-арилитаконимидами **11a-ж**.

В связи с тем, что выделить промежуточный линейно-связанный продукт не удалось, на схеме 6 отражены возможные маршруты протекания реакции с учетом природы реагирующих веществ. Опираясь на результаты взаимодействия диамина **4** с арилмалеимидами, было сделано предположение, что на первой стадии возможно присоединение имидазола к метиледеновой группе арилитаконимида с использованием трех нуклеофильных центров, приводящее к линейно связанным альтернативным продуктам **12**, **12'** и **12''**, подвергающимся дальнейшей внутримолекулярной циклизации по ближайшим нуклеофильным центрам.

Однако в ходе процесса образовывались единственные продукты реакции 2-(7-амино-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-N-арилацетомиды **13a-ж**, представляющие собой белые порошкообразные соединения с четкими температурами плавления. Характеристика соединений приведена в таблице 5.

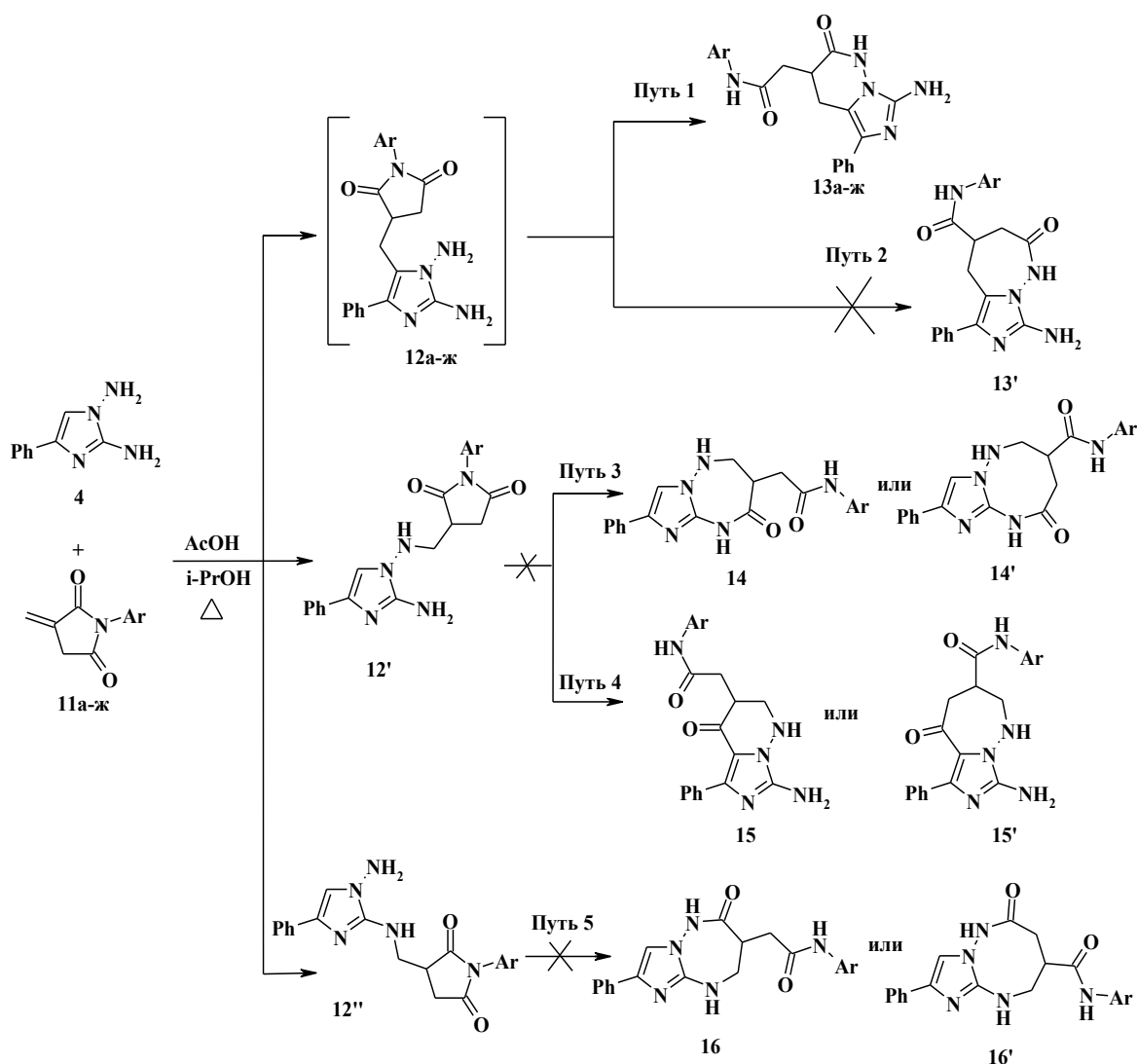


Таблица 5. Характеристика соединений 13а-ж.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
13а	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	375.43	66.84	5.66	18.60	62	221-223
			67.18	5.64	18.65		
13б	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.46	67.22	5.93	18.04	60	216-218
			67.85	5.95	17.98		
13в	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	395.85	60.12	5.00	17.63	70	226-229
			60.69	4.58	17.69		
13г	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.46	67.34	5.92	17.94	67	236-239
			67.85	5.95	17.98		
13д	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂	430.30	56.19	3.96	16.32	66	238-240
			55.83	3.98	16.28		
13е	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	395.85	60.13	4.60	17.72	72	245-247
			60.69	4.58	17.69		

13ж	$C_{22}H_{23}N_5O_2$	389.46	$\frac{67.24}{67.85}$	$\frac{5.97}{5.95}$	$\frac{17.94}{17.98}$	65	257-259
------------	----------------------	--------	-----------------------	---------------------	-----------------------	----	---------

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Анализ спектров ЯМР 1H выделенных соединений **13а-ж** показал, что в них сохраняются сигналы протонов второй аминогруппы имидазольного кольца в области 5.6-5.7 м.д., а так же наблюдаются сигналы арильных заместителей. Фиксируются характерные сигналы метинового (СН-3) протона и метиленовой группы цикла (СН₂-4) в виде мультиплетных сигналов при $\delta = 2.8-3.0$ м.д. и $\delta = 3.27-3.30$ м.д. соответственно, что согласуется со спектрами полученных ранее тетрагидроимидазопиридазинов **10**. Сигналы амидных протонов наблюдаются в области 9.87-10.34 и 11.3-11.4 м.д., что позволяет исключить из рассмотрения имидазопиридазины **15** и **15'** образующихся по пути 4. В спектрах ЯМР ^{13}C имеются характерные сигналы пиридазиновго цикла при 22.27-22.45 (С-4), 35.03-35.80 (С-3) и 169.01-169.99 (С-2) м.д. Наличие двухпротонного синглета аминогруппы и отсутствие характерного сигнала СН фрагмента имидазольного цикла позволяет однозначно исключить структуры **14, 14'** (путь 3) и **16, 16'** (путь 5).

Дополнительным доказательством шестичленной структуры **13** являлись результаты двумерной корреляционной спектроскопии NOESY и НМВС. Отсутствующие кросс-пики метинового протона (СН-3) с амидным протоном, являющимся фрагментом итаконимида в спектре NOESY, являются доказательством образования шестичленного цикла. В случае реализации семичленного цикла **13'** эта корреляция должна присутствовать. В НМВС-спектрах, присутствует три кросс-пика амидного атома углерода (170.2 м.д.) с двумя неэквивалентными протонами СН₂-группы экзоциклического анилидного фрагмента (мультиплеты около 2.5 и 2.9 м.д. перекрываются соответственно сигналами остаточных протонов ДМСО-d₆ и протонами циклической метиленовой группы), а так же с протонами метиновой группы (мультиплет при 3.3 м.д. частично перекрывающегося

сигналом воды из растворителя). Для имидазодиазепиновой системы **13'** для данного атома углерода возможны пять корреляций с протонами как метиновой, так и обеих метиленовых групп. Описание ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектров выделенных тетрагидроимидазопиридазинов приведено в таблице 6.

Таблица 6. Спектральные данные соединений **13а-ж**.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
13а	<p>ЯМР ^1H: 2.23 (3H, с, CH_3); 2.84-2.94 (3H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 3.24-3.33 (2H, м, CH_2 пиридаз); 5.70 (2H, с, NH_2); 7.07 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.15 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.33 (2H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.45 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.51 (2H, д, $J = 7.3$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 10.01 (1H, с, NHCO); 11.50 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 20.5 (CH_3); 24.4 (CH_2); 35.8 (C-4); 36.0 (C-3); 114.5 (C-4a); 119.1, 125.4, 125.5, 128.4, 129.0, 131.8, 136.8 (C Ar); 142.4 (C-7); 169.2 (CO); 170.2 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 376.1777 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 376.1769.</p>
13б	<p>ЯМР ^1H: 1.14 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 2.51-2.56 (2H, м, CH_2); 2.84-2.93 (3H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 3.24-3.33 (2H, м, CH_2 пиридаз); 5.59 (2H, с, NH_2); 7.10 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.15 (1H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.33 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.46 (2H, д, $J = 8.5$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.51 (2H, д, $J = 7.3$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 9.95 (1H, с, NHCO); 11.31 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 15.8 (CH_3); 24.5 (CH_2); 27.6 (CH_2CH_3); 35.6 (C-4); 36.0 (C-3); 114.4 (C-4a); 119.1, 125.2, 125.5, 127.9, 128.4, 137.0, 138.4 (C Ar); 142.4 (C-7); 169.1 (CO); 170.2 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 390.1924 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 390.1926.</p>
13в	<p>ЯМР ^1H: 2.85-2.95 (3H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 3.26-3.33 (2H, м, CH_2 пиридаз); 5.64 (2H, с, NH_2); 7.08 (1H, дд, $J = 7.9$, $J = 2.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.16 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.29-7.36 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.41 (1H, дд, $J = 8.3$, $J = 2.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.52 (2H, д, $J = 7.3$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.78 (1H, т, $J = 2.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 10.24 (1H, с, NHCO); 11.34 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 24.4 (CH_2); 35.8 (C-4); 35.9 (C-3); 114.5 (C-4a); 117.4, 118.5, 122.7, 125.2, 125.6, 128.4, 130.4, 133.1, 140.7 (C Ar); 142.3 (C-7); 169.9 (CO); 170.0 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 396.1220 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 396.1223.</p>
13г	<p>ЯМР ^1H: 2.21 (6H, с, CH_3); 2.83-2.94 (3H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 3.24-3.33 (2H, м, CH_2 пиридаз); 5.62 (2H, с, NH_2); 6.66 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.15 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.18 (2H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.33 (2H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.51 (2H, д, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 9.87 (1H, с, NHCO); 11.30 (1H, уш. с, $\text{NH}_{\text{пиридаз}}$).</p>

	<p>ЯМР ^{13}C: 21.0 (2CH₃); 24.3 (CH₂); 35.6 (C-4); 35.9 (C-3); 114.2 (C-4a); 116.7, 124.5, 125.1, 125.4, 128.3, 137.5, 139.0 (C Ar); 142.2 (C-7); 169.1 (CO); 170.1 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 390.1904 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃N₅O₂+H⁺. Вычислено, m/z: 390.1926.</p>
13д	<p>ЯМР ^1H: 2.85-2.96 (3H, м, CH₂ + CH_{пиридаз}); 3.26-3.33 (2H, м, CH₂ пиридаз); 5.64 (2H, с, NH₂); 7.16 (1H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.34 (2H, т, $J = 7.8$, CH_{аром}); 7.45 (1H, дд, $J = 8.9$, $J = 2.4$, CH_{аром}); 7.50-7.55 (3H, м, CH_{аром}); 7.96 (1H, д, $J = 2.4$, CH_{аром}); 10.34 (1H, с, NHCO); 11.35 (1H, уш. с, NH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 24.4 (CH₂); 35.8 (C-4); 35.9 (C-3); 114.4 (C-4a); 119.1, 120.2, 124.4, 125.2, 125.5, 128.4, 130.7, 131.0, 139.3 (C Ar); 142.4 (C-7); 170.0 (CO); 170.1 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 430.0829 [M+H]⁺. C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₂+H⁺. Вычислено, m/z: 430.0833.</p>
13е	<p>ЯМР ^1H: 2.85-2.94 (3H, м, CH₂ + CH_{пиридаз}); 3.25-3.33 (2H, м, CH₂ пиридаз); 5.63 (2H, с, NH₂); 7.16 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.31-7.36 (4H, м, CH_{аром}); 7.51 (2H, д, $J = 7.7$, CH_{аром}); 7.60 (2H, д, $J = 8.8$, CH_{аром}); 10.19 (1H, с, NHCO); 11.35 (1H, уш. с, NH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 24.4 (CH₂); 35.7 (C-4); 36.0 (C-3); 114.4 (C-4a); 120.6, 125.2, 125.5, 126.5, 126.7, 128.4, 128.6, 134.7, 138.2 (C Ar); 142.4 (C-7); 169.6 (CO); 170.2 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 396.1225 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈ClN₅O₂+H⁺. Вычислено, m/z: 396.1223.</p>
13ж	<p>ЯМР ^1H: 2.14 (3H, с, CH₃); 2.16 (3H, с, CH₃); 2.83-2.94 (3H, м, CH₂ + CH_{пиридаз}); 3.24-3.33 (2H, м, CH₂ пиридаз); 5.63 (2H, с, NH₂); 7.01 (1H, д, $J = 8.2$, CH_{аром}); 7.15 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.26 (1H, дд, $J = 8.2$, $J = 2.0$, CH_{аром}); 7.31-7.35 (3H, м, CH_{аром}); 7.51 (2H, д, $J = 7.4$, CH_{аром}); 9.87 (1H, с, NHCO); 11.34 (1H, уш. с, NH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 18.8, 19.7 (CH₃); 24.4 (CH₂); 35.0 (C-4); 36.0 (C-3); 114.4 (C-4a); 116.6, 120.3, 125.2, 125.5, 128.4, 129.5, 130.7, 136.2, 137.0 (C Ar); 142.4 (C-7); 169.0 (CO); 170.3 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 390.1900 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃N₅O₂+H⁺. Вычислено, m/z: 390.1926.</p>

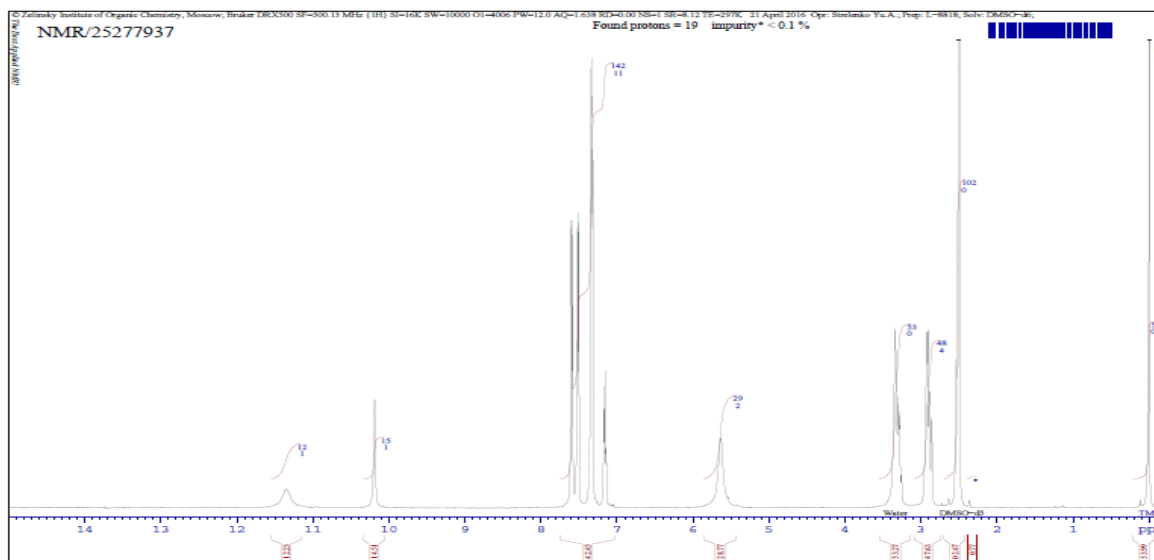


Рис.10. Спектр ЯМР ^1H 2-(7-амино-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-(4-хлорфенил)ацетамида **13e**.

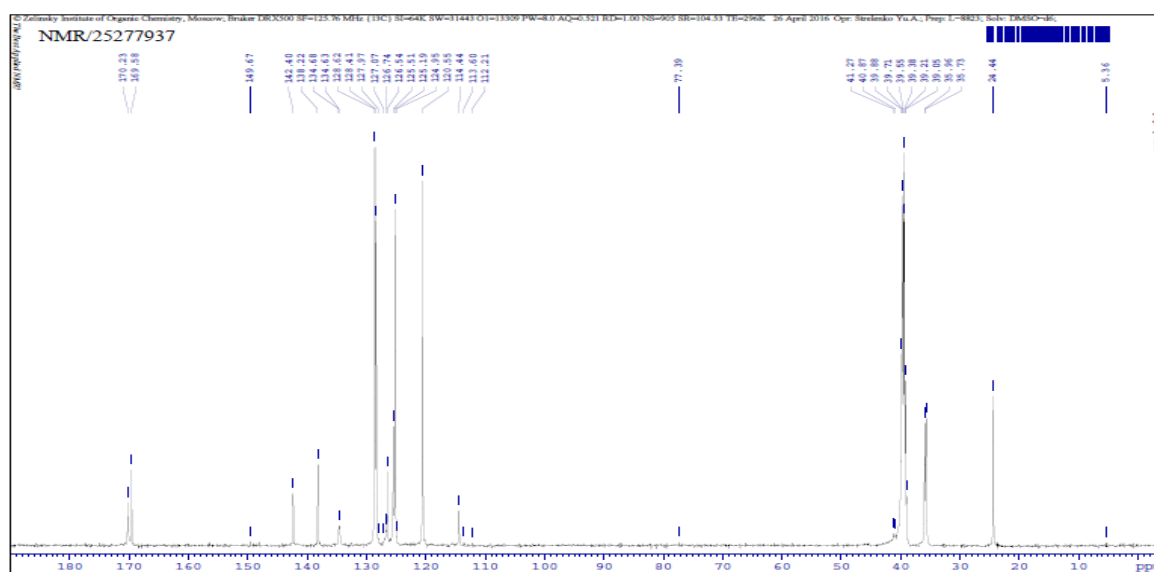


Рис.11. Спектр ЯМР ^{13}C 2-(7-амино-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-(4-хлорфенил)ацетамида **13e**.

Для определения маршрута реакции и последовательности взаимодействий был так же проведен ВЭЖХ/МС анализ в сочетании с УФ детектированием состава реакционной среды за счет определения молекулярных масс образующихся соединений. В качестве примера, изучалось образование имидазопиридазина **13e**. Пробы отбирались через 5, 10, 30 и 60 минут. Исходя из полученных спектральных данных, были

сделаны следующие выводы при интерпретации результатов хроматографического анализа (рис. 12).

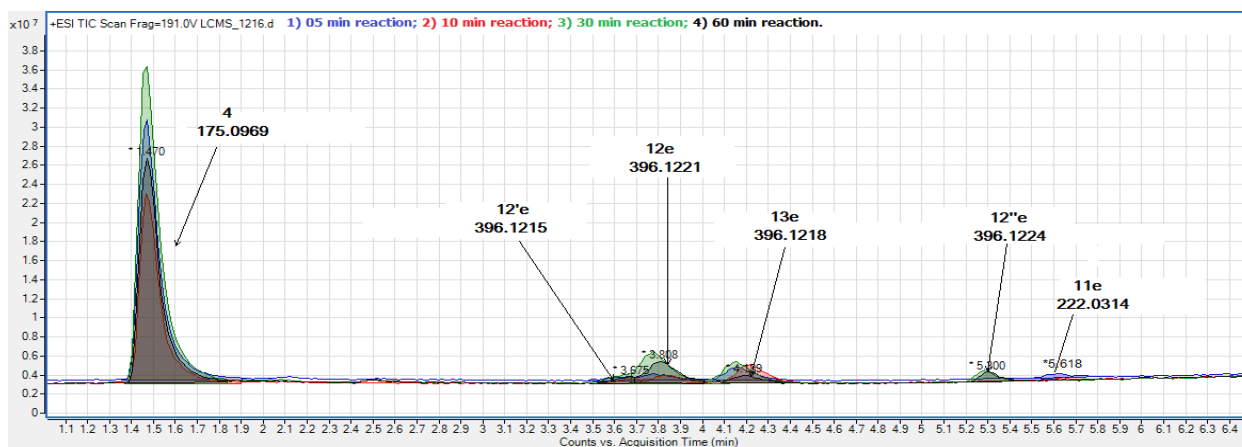


Рис.12. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока реакционной смеси.

При смешивании реагентов и кипячении в течение 5 минут сразу начинают образовываться интермедиаты **12** и **12'** (пики при 3.777 и 3.661 мин соответственно) и конечный продукт **13e** (4.158 мин). Через 10 минут в реакционной массе так же начинает фиксироваться предположительный интермедиат **12''** (5.300 мин). Со временем процентное соотношение **12'** и **12''** меняется незначительно и не приводит к образованию конечных циклических продуктов, а конечный продукт **13e** начинает выпадать в осадок, что мешает дальнейшему анализу. После двух часов кипячения осадок был отфильтрован и проанализирован. Хроматограмма содержала сигнал конечного продукта реакции **13e** при 3.158 мин с массой молекулярного иона 396.1218.

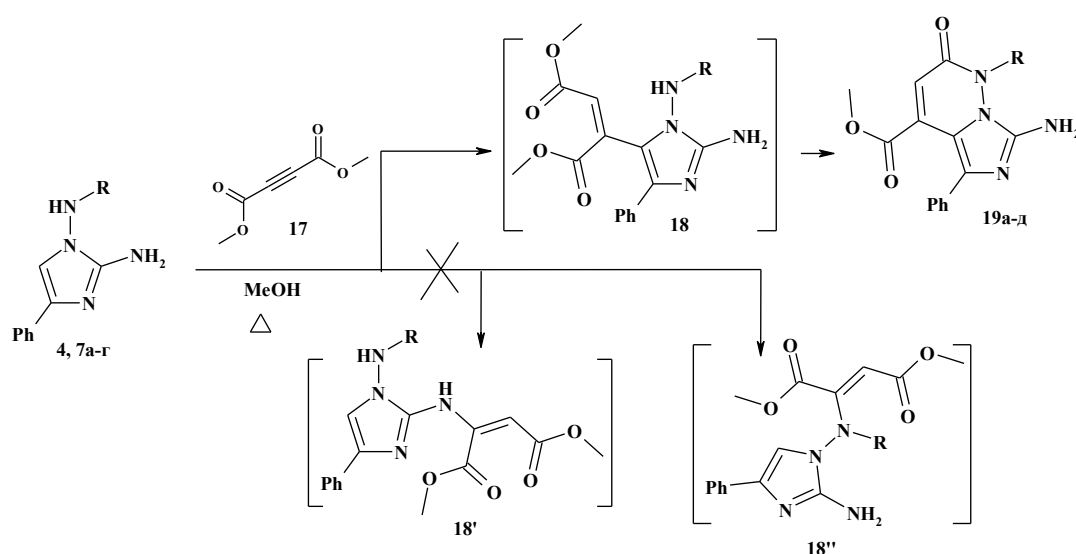
Таким образом, взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с арилмалеимидами и арилитаконимидами протекает региоспецифично и приводит к образованию замещенных тетрагидроимидазопиридазинов. Выходы конечных продуктов высоки и не зависят от природы заместителей в ароматическом кольце.

2.3.2 Образование имидазо[1,5-*b*]пиримидинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом

Эфиры ацетилендикарбоновых кислот привлекают внимание химиков-синтетиков за счет своей повышенной реакционной способности и возможности, в зависимости от условий проведения процесса, получения различных гетероциклических систем [209]. Они часто рассматриваются как акцепторы Михаэля во многих органических реакциях [210]. В последние годы так же вырос интерес к применению этих эфиров в многокомпонентных процессах [211-215].

В литературном обзоре было показано, что взаимодействие бензалидендиаминоимидазолов с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАК) приводит к образованию имидазопиримидиновых систем. Однако процесс протекал не селективно и приводил к большому количеству побочных продуктов [99]. В целях расширения синтетического потенциала 1,2-диамино-4-фенилимидазолов **4**, **7** нами было изучено их взаимодействие с ДМАК. Взаимодействие проводили при нагревании смеси реагентов в метаноле в течение 15-30 минут (схема 7).

Схема 7.



R = C₆H₅CH₂ (**7a**, **19a**); (4-CH₃-C₆H₄)CH₂ (**7b**, **19b**); (2-CH₃O-C₆H₄)CH₂ (**7c**, **19c**); (3-Cl-C₆H₄)CH₂ (**7d**, **19d**); H (**4**, **19e**).

Предположительный механизм процесса основан на данных квантово-химических расчетов и спектральных данных полученных соединений, и заключается в стадии присоединения СН фрагмента имидазолов **4** и **7** к ДМАК с образованием интермедиата **18**. Дальнейшая циклизация протекает по ближайшей аминогруппе с отщеплением молекулы метанола. В отличие от исходных диаминоимидазолов **4** и **7** в спектрах выделенных соединений **19** отсутствуют сигналы протонов аминогруппы гидразинового фрагмента и СН протона имидазольного цикла. Вместо них появляется характерный сигнал метинового протона пиридазинового цикла при $\delta = 5.9-6.2$ м.д. и для **19а** сигнал амидного протона при $\delta = 11.75$ м.д. Сохраняется синглет аминогруппы при имидазольном цикле. На основании этих данных из рассмотрения были исключены интермедиаты **18'** и **18''** и возможные продукты на их основе. Выделенные метиловые эфиры 7-амино-1,2-дигидро-1-R-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбновых кислот **19а-д** представляют собой ярко-красные кристаллические соединения с четкими температурами плавления. Характеристики и спектральные данные полученных имидазопиридазинов **19а-д** представлены в таблицах 7 и 8 соответственно.

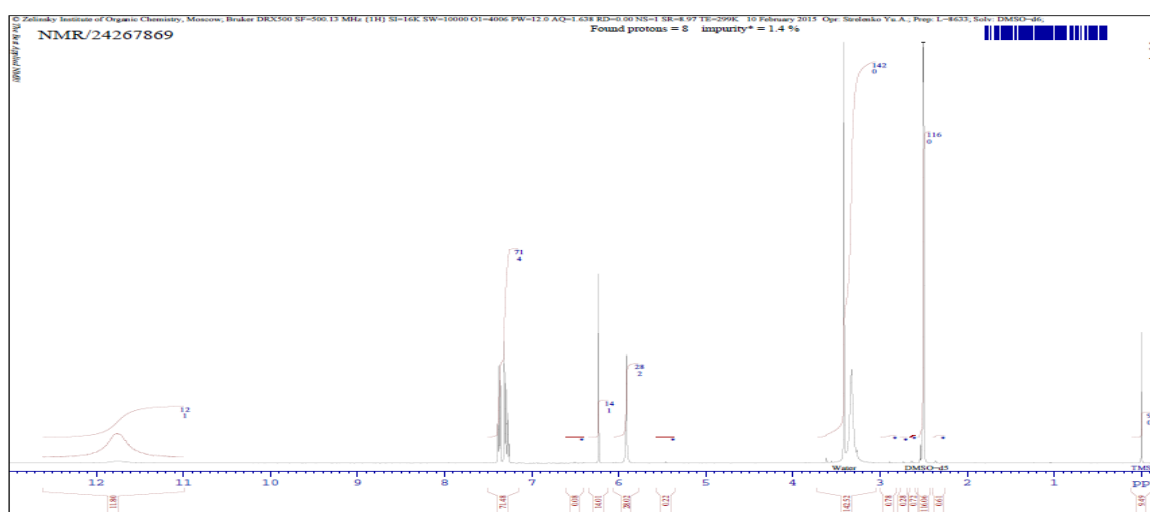
Таблица 7. Характеристика соединений **19а-д**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
19а	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	374.40	$\frac{67.05}{67.37}$	$\frac{4.87}{4.85}$	$\frac{14.92}{14.96}$	65	153-154
19б	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	388.43	$\frac{68.35}{68.03}$	$\frac{5.17}{5.19}$	$\frac{14.48}{14.42}$	80	170-172
19в	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	404.43	$\frac{65.07}{65.34}$	$\frac{5.00}{4.98}$	$\frac{16.79}{16.85}$	72	185-187
19г	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	408.85	$\frac{62.01}{61.69}$	$\frac{4.21}{4.19}$	$\frac{13.64}{13.70}$	68	237-239
19д	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	284.28	$\frac{59.40}{59.15}$	$\frac{4.24}{4.25}$	$\frac{19.69}{19.71}$	85	239-241

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

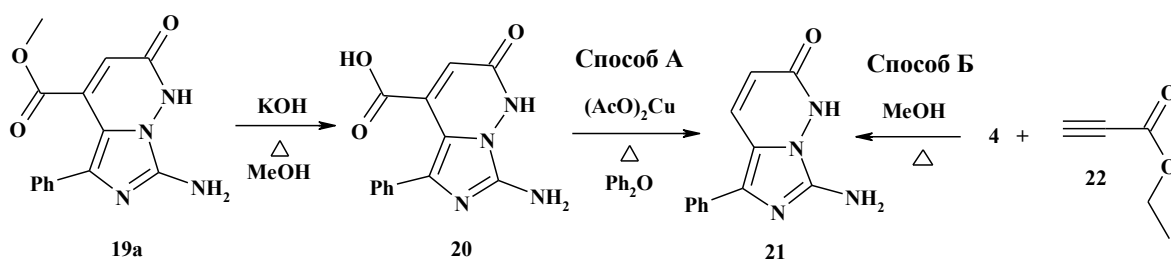
Таблица 8. Спектральные данные соединений 19а-д.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО-d ₆
19а	ЯМР ¹ H: 3.31 (3H, с, OCH ₃); 5.31 (2H, с, CH ₂); 5.92 (1H, с, CH _{пиридаз}); 6.67 (2H, с, NH ₂ + NHD); 7.14-7.24 (4H, м, CH _{аром}); 7.30-7.36 (2H, м, CH _{аром}); 7.39-7.44 (2H, м, CH _{аром}); 7.52 (2H, дд, $J=7.0$, CH _{аром}). Найдено, m/z : 375.1451 [M+H] ⁺ . C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 375.1453.
19б	ЯМР ¹ H: 2.21 (3H, с, CH ₃); 3.32 (3H, с, OCH ₃); 5.37 (2H, с, CH ₂); 5.97 (1H, с, CH _{пиридаз}); 6.71 (2H, с, NH ₂ + NHD); 6.98 (2H, д, $J = 8.0$, CH _{аром}); 7.07 (2H, д, $J = 8.0$, CH _{аром}); 7.20 (2H, д, $J = 6.8$, CH _{аром}); 7.30-7.39 (3H, м, CH _{аром}). Найдено, m/z : 389.1605 [M+H] ⁺ . C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 389.1609.
19в	ЯМР ¹ H: 3.29 (3H, с, OCH ₃); 3.64 (3H, с, OCH ₃); 5.30 (2H, с, CH ₂); 5.90 (1H, с, CH _{пиридаз}); 6.64 (2H, с, NH ₂ + NHD); 6.79 (1H, т, $J = 6.7$, CH _{аром}); 6.87 (1H, д, $J = 7.9$, CH _{аром}); 7.13 (1H, дд, $J = 7.5$, $J = 1.6$, CH _{аром}); 7.17-7.21 (3H, м, CH _{аром}); 7.29-7.38 (3H, м, CH _{аром}). Найдено, m/z : 405.1554 [M+H] ⁺ . C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 405.1558.
19г	ЯМР ¹ H: 3.28 (3H, с, OCH ₃); 5.42 (2H, с, CH ₂); 6.00 (1H, с, CH _{пиридаз}); 6.77 (2H, с, , NH ₂ + NHD); 7.00-7.03 (1H, м, CH _{аром}); 7.11 (1H, с, CH _{аром}); 7.22 (2H, дт, $J = 6.7$, $J = 1.6$, CH _{аром}); 7.31-7.40 (5H, м, CH _{аром}). Найдено, m/z : 409.1060 [M+H] ⁺ . C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 409.1063.
19д	ЯМР ¹ H: 3.41 (3H, с, OCH ₃); 5.91 (2H, с, NH ₂); 6.23 (1H, с, CH _{пиридаз}); 7.26-7.32 (3H, м, CH _{аром}); 7.37 (2H, т, $J = 6.4$, CH _{аром}); 11.76 (1H, уш.с, NH _{пиридаз}). Найдено, m/z : 285.0982 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 285.0983.

Рис.13. Спектр ЯМР ¹H метилового эфира 7-амино-1,2-дигидро-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбной кислоты 19д.

Последующие превращения полученных имидазо[1,5-*b*]пиридазинов изучались на примере структуры **19a**. Синтезированный эфир подвергался гидролизу в спиртовом растворе гидроксида калия с образованием соответствующей карбоновой кислоты **20**, декарбоксилирование которой позволило получить 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-он **21** (способ А). В связи с низким выходом желаемого продукта **21** было решено провести его встречный синтез взаимодействием исходного диаминоимидазола **4** с этилпропиноатом **22** (схема 8, способ Б). Реакция проходила при постоянном перемешивании и нагревании реагентов в метаноле в течение 30 минут. Выход конечного продукта **21** в этой реакции был значительно выше по сравнению с реакцией декарбоксилирования.

Схема 8.



Выделенные 7-амино-1,2-дигидро-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоновая кислота **20** и 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2(1H)-он **21** представляют собой желтые порошкообразные соединения с четкими температурами плавления, характеристики которых приведены в таблице 9. Строение выделенных соединений так же подтверждены данными ЯМР ^1H и масс-спектрометрии (таблица 10).

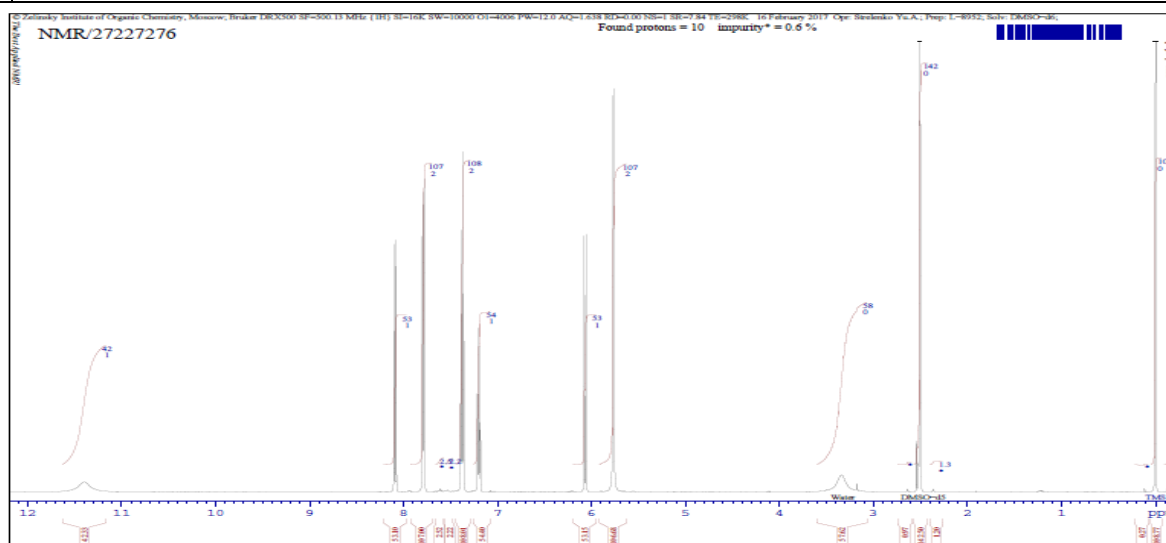
Таблица 9. Характеристика соединений **20** и **21**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
20	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$	270.25	58.06	3.71	20.81	78	>300
			57.78	3.73	20.73		
21	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$	226.24	63.45	4.48	24.84	32 (А)	271-273
			63.71	4.46	24.76	54 (Б)	

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 10. Спектральные данные соединений **20** и **21**.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
20	ЯМР ^1H : 5.94 (2H, с, NH_2); 6.17 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 7.22 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.29-7.34 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.42 (2H, д, $J = 7.1$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 11.82 (2H, уш.с, $\text{NH} + \text{COOH}$). Найдено, m/z : 271.0822 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено, m/z : 271.0826.
21	ЯМР ^1H : 5.76 (2H, с, NH_2); 6.07 (1H, д, $J = 9.7$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.38 (2H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.79 (2H, д, $J = 7.7$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.09 (1H, д, $J = 9.7$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 11.41 (1H, уш.с, NH). Найдено, m/z : 227.0922 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z : 227.0928.

Рис.14. Спектр ЯМР ^1H 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-2(1H)-она **21**.

Таким образом, нами установлено, что взаимодействие диаминоимидазолов с диметилацетилендикарбоксилатом приводит к образованию эфиров соответствующих имидазопиридазиновых кислот.

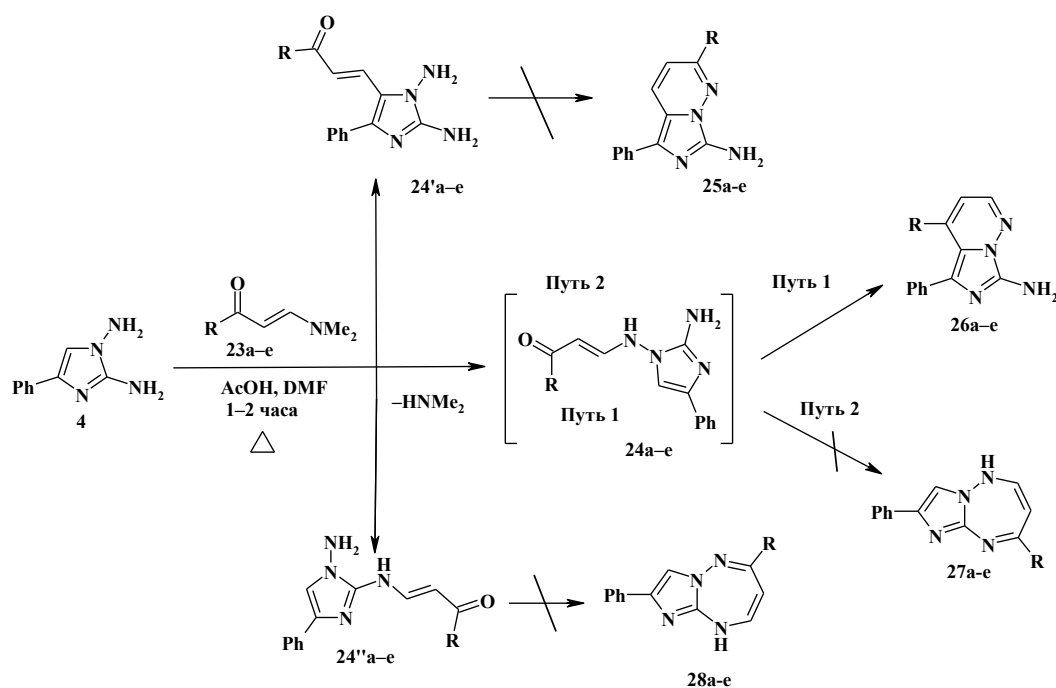
2.3.3 Построение имидазо[1,5-b]пиридазиновых систем реакцией 1,2-диаминоимидазола с енаминпропенонами

Для построения новых гетероциклических соединений, в последние годы, стали широко использоваться енаминокетоны, как синтетические эквиваленты 1,3-дикарбонильных соединений. В первую очередь это связано с тем, что процессы протекающие с их участием характеризуются высокой хемо- и региоселективностью [216]. Реакции с участием енаминокетонов

подробно изучены на примере различных гетероциклических 1,3-динуклеофильных соединений [217-220], однако их взаимодействие с такими полинуклеофилами как 1,2-диаминоимидазол до сих пор не описано в литературе.

Реакцию между 1,2-диамино-4-фенилимидазолом **4** и 1-арил(гетарил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами **23a-e** проводили при двух часовом кипячении реагентов в диметилформамиде в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (схема 9).

Схема 9.



R: C₆H₅ (a); 4-F-C₆H₄ (б); 4-CH₃O-C₆H₄ (в); 3-NO₂-C₆H₄ (г); 2-нафтил (д); 2-тиофен (е).

В результате были получены высоко кристаллические продукты темно-красного цвета с четкими температурами плавления, которым на основании спектральных данных была присвоена структура 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-в]пиридазин-7-аминов **26a-e**. Характеристики выделенных соединений **26** представлены в таблице 11.

Таблица 11. Характеристика соединений **26a-e**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
26a	C ₁₈ H ₁₄ N ₄	286.34	75.83	4.91	19.48	90	218-220

			75.51	4.93	19.57		
26б	$C_{18}H_{13}FN_4$	304.33	$\frac{71.34}{71.04}$	$\frac{4.29}{4.31}$	$\frac{18.32}{18.41}$	60	235-240
26в	$C_{19}H_{16}N_4O$	316.37	$\frac{72.44}{72.14}$	$\frac{5.12}{5.10}$	$\frac{17.63}{17.71}$	70	215-217
26г	$C_{18}H_{13}N_5O_2$	331.34	$\frac{65.51}{65.25}$	$\frac{3.94}{3.95}$	$\frac{21.03}{21.14}$	65	255-257
26д	$C_{22}H_{16}N_4$	336.40	$\frac{78.86}{78.55}$	$\frac{4.77}{4.79}$	$\frac{16.57}{16.65}$	80	227-230
26е	$C_{16}H_{12}N_4S$	292.36	$\frac{66.11}{65.73}$	$\frac{4.12}{4.14}$	$\frac{19.22}{19.16}$	92	189-191

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

В спектрах ЯМР 1H соединений **26а-е** присутствуют синглеты протонов групп NH_2 ($\delta = 6.22-6.35$ м. д.) и дублеты протонов пиридазинового фрагмента при $\delta = 6.26-6.43$ (CH-2) и $\delta = 8.05-8.13$ м. д. (CH-3) с КССВ 4.3 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **26а-е** наблюдаются характерные сигналы атома С-7 имидазольного цикла и узлового атома С-4а при 144–147 м. д. и 114.0–114.8 м.д. соответственно. Сигналы углеродных атомов пиридазинового цикла зафиксированы при 108.6–109.4, 123.3–126.0 и 140.9–143.6 м. д. Наличие в спектрах продуктов двухпротонного синглета группы NH_2 однозначно исключает образование имидазотриазепинов **27** и **28**. Спектральные данные представлены в таблице 12.

Предполагаемая схема образования имидазопиридазинов **26а-е** включает следующую последовательность превращений. На первой стадии протекает переаминирование диметиламинопропенонов **23а-е** с отщеплением диметиламина, которое может приводить к образованию енаминонов **24**, и **24''**. Поскольку интермедиат **24''** может приводить только к построению имидазотриазепинов **28**, что не согласуется со спектральными данными, данный линейно связанный продукт был исключен из дальнейшего рассмотрения.

Внутримолекулярная циклизация интермедиатов **24а-е** также может протекать по двум путям: по пути 1 должны образовываться имидазо[1,5-*b*]пиридазины **26а-е**, в то время как по пути 2 – имидазо[1,2-

b][1,2,4]триазепины **27a-e**. Образование соединений **26a-e**, вероятно, связано с наличием большей электронной плотности у атома углерода C-5 имидазола (исходя из данных квантово-химических расчетов) и полностью ароматическим характером получающейся гетероциклической системы.

Окончательно структура имидазопиридазинов **26a-e** подтверждена рентгеноструктурным анализом (РСА), на примере соединения **26a** (рис. 15).

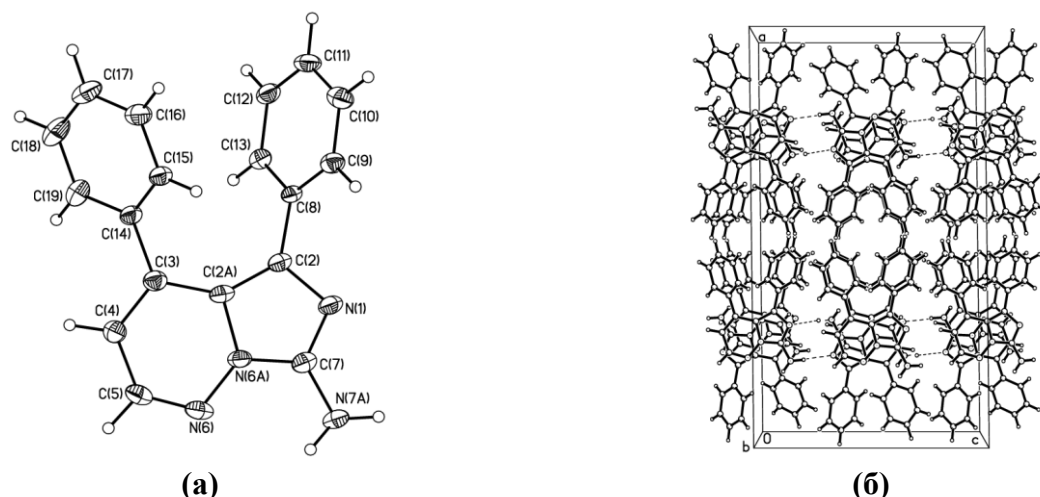


Рис. 15. Молекулярная структура соединения **26a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. (а). Фрагмент кристаллической упаковки соединения **26a** вдоль кристаллографической плоскости *ac* с указанием N-H...N водородных связей между независимыми молекулами. (б).

Таблица 12. Спектральные данные соединений **26a-e**.

№	δ , м.д. (<i>J</i> , Гц), ДМСО- d_6
26a	ЯМР ^1H : 6.26 (2H, с, NH_2); 6.29 (1H, д, $J = 4.3$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 6.91–6.98 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.04 (1H, тт, $J = 7.1$, $J = 1.5$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.19 (2H, уш. с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.20 (2H, уш. с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.31–7.35 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.08 (1H, д, $J = 4.3$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$). ЯМР ^{13}C : 109.1 (C-3); 114.6 (C-4a); 125.9 (C-4(5)); 126.9, 128.1, 128.8, 128.9, 134.9, 135.7 (C Ar); 142.0 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.1 (C-7). Масс-спектр m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 286 [M] $^+$ (100); 155 (4.2); 77 (3.3); 32 (5.8).
26б	ЯМР ^1H : 6.27 (2H, с, NH_2); 6.29 (1H, д, $J = 4.3$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 6.92–6.95 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.99–7.05 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.06–7.10 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.21–7.25 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.08 (1H, д, $J = 4.3$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$) ЯМР ^{13}C : 109.0 (C-3); 114.6 (C-4a); 115.0 (д, $J = 22$, C Ar); 126.0 (C-4(5)); 127.0, 128.1, 129.0, 130.4 (д, $J = 9$), 132.1 (д, $J = 3$), 134.9 (C Ar); 140.9 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.1

	<p>(C-7); 162.4 (д, $J = 246$, C Ar).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [M]⁺ (100); 262 (6.); 233 (6.2); 207 (8); 201 (15); 173 (22); 158 (8); 147 (8.8); 131 (7.1); 120 (7.1); 104 (15); 77 (16.8); 63 (6.2); 51 (14.2); 43 (13.3); 28 (20.4); 18 (9.7).</p>
26в	<p>ЯМР ¹H: 3.72 (3H, с, OCH₃); 6.22 (2H, с, NH₂); 6.26 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}); 6.72–6.76 (2H, м, CH_{аром}); 6.94–6.97 (2H, м, CH_{аром}); 6.98–7.02 (2H, м, CH_{аром}); 7.07 (1H, тт, $J = 7.1$, $J = 1.5$, CH_{аром}); 7.11–7.14 (2H, м, CH_{аром}); 8.05 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 55.3 (OCH₃); 108.6 (C-3); 113.6 (C Ar); 114.8 (C-4a); 125.8 (C-4(5)); 127.0, 128.0, 128.1, 129.0, 129.6, 135.0 (C Ar); 141.8 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.0 (C-7); 159.9 (C Ar).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [M]⁺ (100); 301 (8.2); 274 (3.6); 198 (7.3); 170 (5.3); 77 (4.5); 15 (5.5).</p>
26г	<p>ЯМР ¹H: 6.35 (2H, с, NH₂); 6.43 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}); 6.89–6.92 (2H, м, CH_{аром}); 6.97 (2H, т, $J = 7.7$, CH_{аром}); 7.01–7.05 (1H, м, CH_{аром}); 7.55 (1H, т, $J = 7.9$, CH_{аром}); 7.75 (1H, д, $J = 7.8$, CH_{аром}); 7.84 (1H, т, $J = 2.0$, CH_{аром}); 8.13 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}); 8.16 (1H, дд, $J = 7.8$, $J = 1.8$, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 109.3 (C-3); 114.0 (C-4a); 123.3 (C-4(5)); 123.5, 126.2, 127.1, 128.1, 129.1, 129.9, 134.6, 134.7, 136.7 (C Ar); 139.5 (C Ar); 143.6 (C-5(4)); 144.3 (C-2); 147.0 (C-7).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [M]⁺ (100); 284 (7.1); 258 (4.4); 243 (8); 213 (5.3); 77 (3.5); 30 (4.4).</p>
26д	<p>ЯМР ¹H: 6.29 (2H, с, NH₂); 6.43 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}); 6.78 (2H, т, $J = 7.6$, CH_{аром}); 6.89 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 6.93 (2H, д, $J = 7.2$, CH_{аром}); 7.28 (1H, дд, $J = 8.4$, $J = 1.6$, CH_{нафтил}); 7.47 (1H, т, $J = 7.1$) и 7.52 (1H, т, $J = 7.0$, CH_{нафтил}); 7.66 (1H, д, $J = 8.0$, CH_{нафтил}); 7.68 (1H, д, $J = 8.5$, CH_{нафтил}); 7.79 (1H, с, CH_{нафтил}); 7.87 (1H, д, $J = 8.0$, CH_{нафтил}); 8.13 (1H, д, $J = 4.3$, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 109.4 (C-3); 114.6 (C-4a); 125.7 (C-4(5)); 125.9, 126.4, 126.8, 127.5, 127.8, 128.1, 128.2, 128.9, 132.4, 132.9, 133.0, 135.1 (C Ar); 141.9 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.2 (C-7).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M]⁺ (100); 294 (8.2); 263 (10); 239 (8.2); 232 (29.1); 205 (31.8); 190 (10); 163 (7.3); 147 (12.7); 139 (7.3); 127 (8.2); 119 (7.3); 104 (16.4); 77 (23.6); 63 (7.3); 51 (12.7); 43 (11); 28 (23.6); 18 (44.5).</p>
26е	<p>ЯМР ¹H: 6.30 (2H, с, NH₂); 6.37 (1H, д, $J = 4.4$, CH_{пиридаз}); 6.80 (1H, дд, $J = 3.4$, $J = 1.2$, CH_{тиофен}); 6.89 (1H, дд, $J = 5.0$, $J = 3.6$, CH_{тиофен}); 7.04–7.15 (5H, м, CH_{аром}); 7.59 (1H,</p>

На хроматограмме, представленной на рисунке 18, можно увидеть, что в реакционной массе помимо исходных реагентов, фиксируются пики возможных интермедиатов и продуктов реакции, имеющих массу протонированного иона 305 и 287 соответственно. Основываясь на спектральных данных и РСА, были сделаны следующие выводы при интерпретации результатов хроматографического анализа.

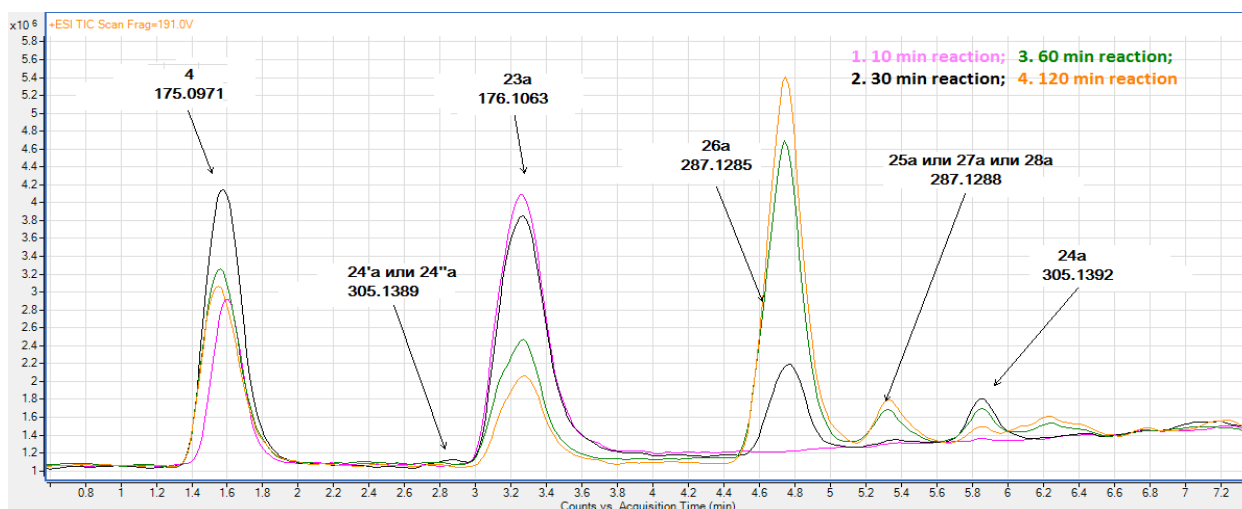


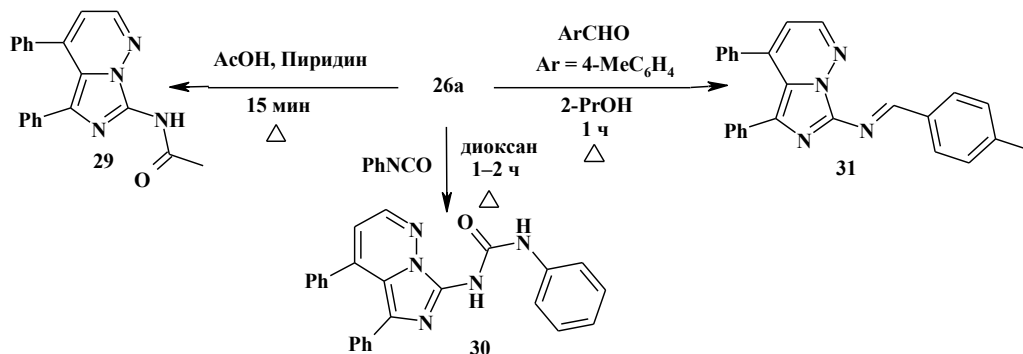
Рис.18. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока реакционной смеси.

При смешивании реагентов и кипячении в течение первых 10 минут в реакционной массе сразу начинает образовываться интермедиат **24а** (сигнал при 5.836 мин). Через некоторое время (30, 60 минут), концентрация исходных реагентов начинает уменьшаться, появляются сигналы соответствующие возможным интермедиатам **24'а** и **24''а** и конечным продуктам **26а**, **25а**, **27а** и **28а**. После двух часов кипячения в реакционной массе фиксируются пики конечного продукта **26а** при 4.749 мин, альтернативных продуктов **25а**, **27а** или **28а** при 5.312 мин и интермедиата **24а** при 5.876 мин. Необходимо отметить, что после двухчасового кипячения имидазопиридазин **26а** начинал выпадать в осадок, что сильно влияло на результаты дальнейшего анализа.

После охлаждения реакционной массы, осадок был отфильтрован и проанализирован. Хроматограмма содержит сигнал конечного продукта реакции – 4-фенил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амина **26a** – при 4.717 мин (m/z 287.1292 $[M+H]^+$).

Присутствие в имидазопиридазинах **26a–д** нуклеофильной экзоциклической аминогруппы дает возможность их дальнейшей функционализации, что было нами продемонстрировано на примере реакций соединения **26a** с уксусным ангидридом, фенилизоцианатом и пара-толуиловым альдегидом (схема 10). Соответствующие *N*-ацетиламинопроизводное **29**, мочевина **30** и основание Шиффа **31** были получены с хорошими выходами.

Схема 10.



Характеристика выделенных соединений представлена в таблице 13. Их строение так же подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии, описание которых приведено в таблице 14.

Таблица 13. Характеристика соединений **29-31**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
29	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O	328.38	73.44	4.88	16.97	50	173-175
			73.15	4.91	17.06		
30	C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O	405.46	74.36	4.70	17.19	85	216-218
			74.06	4.72	17.27		
31	C ₂₆ H ₂₀ N ₄	388.48	80.71	5.21	14.35	60	203-205
			80.39	5.19	14.42		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 14. Спектральные данные соединений 29-31.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
29	<p>ЯМР ^1H: 2.15 (3H, с, COCH_3); 6.75 (1H, д, $J = 4.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 6.96–6.99 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.99–7.04 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.11 (1H, тт, $J = 7.2$, $J = 1.9$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.18–7.24 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.32–7.36 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.38 (1H, д, $J = 4.3$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 10.51 (1H, с, NH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 22.5 (CH_3); 112.6 (C-3); 118.2 (C-4a); 126.4 (C-4(5)); 127.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.0, 129.6, 134.1, 134.8 (C Ar); 141.6 (C-2,5(4)); 144.9 (C-7); 169.5 (C=O).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 328 $[\text{M}]^+$ (27.8); 287 (20.6); 286 (100); 244 (25.3); 183 (18.7); 156 (13.1); 155 (19.6); 129 (14.7); 77 (20.8); 51 (10.1); 43 (94.3); 15 (17.5).</p>
30	<p>ЯМР ^1H: 6.70 (1H, д, $J = 4.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 7.00–7.06 (5H, м, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.10–7.14 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.18–7.26 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.27–7.38 (3H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.51 (2H, дд, $J = 8.5$, $J = 1.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.36 (1H, д, $J = 4.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 9.41 (1H, с, NH); 9.89 (1H, с, NH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 112.1 (C-3); 118.6 (C-4a); 122.4 (C-4(5)); 126.4, 127.1, 128.0, 128.2, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 134.0, 134.7, 134.8 (C Ar); 139.1, 141.8 (C-2,5(4)); 144.6 (C-7); 151.6 (C=O).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 405 $[\text{M}]^+$ (3.5); 287 (19.2); 286 (100); 183 (13.8); 155 (14.4); 119 (14.3); 91 (11.4); 77 (25).</p>
31	<p>ЯМР ^1H: 2.42 (3H, с, CH_3); 6.79 (1H, д, $J = 4.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 7.01–7.06 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.10–7.15 (1H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.17–7.25 (4H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.33 (1H, тт, $J = 7.3$, $J = 1.3$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.39 (2H, д, $J = 8.0$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.01 (2H, д, $J = 8.1$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.46 (1H, д, $J = 4.4$, $\text{CH}_{\text{пиридаз}}$); 9.42 (1H, с, $\text{N}=\underline{\text{CH}}\text{Ar}$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 21.2 (CH_3); 112.9 (C-3); 119.7 (C-4a); 126.6 (C-4(5)); 127.0, 127.9, 128.3, 129.0, 129.1, 129.6, 131.4, 133.2, 134.2, 134.7, 141.8 (C Ar); 142.3 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 145.4 (C-7); 160.2 ($\text{N}=\underline{\text{CH}}\text{Ar}$).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 388 $[\text{M}]^+$ (100); 387 (37.4); 286 (18.6); 284 (13.7); 271 (17.4); 270 (39.5); 244 (23.3); 243 (13.7); 216 (16.7); 215 (41); 214 (11.7); 213 (22.5); 194 (24.5); 189 (38.4); 140 (10.7); 118 (11.8); 117 (25); 116 (11.7); 115 (10.2); 114 (10.5); 103 (20.6); 102 (13.8); 91 (29.8); 90 (15.3); 89 (16.1); 78 (14); 77 (39.1); 65 (15.5); 63 (13.1); 51 (20.3); 45 (17.7); 44 (16.1); 39 (14.7).</p>

так же сокращения числа промежуточных стадий обеспечивается экономичность и «экологичность» подобных взаимодействий.

Из литературного обзора видно, что подобные мультикомпонентные реакции мало изучены по отношению к 1,2-диаминоимидазолам. В связи с этим, разработка новых каскадных методов получения новых полиазагетероциклических систем на основе исследуемых диаминов является весьма перспективной.

2.3.4.1 Взаимодействие с 1,3-диэлектрофилами и триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида

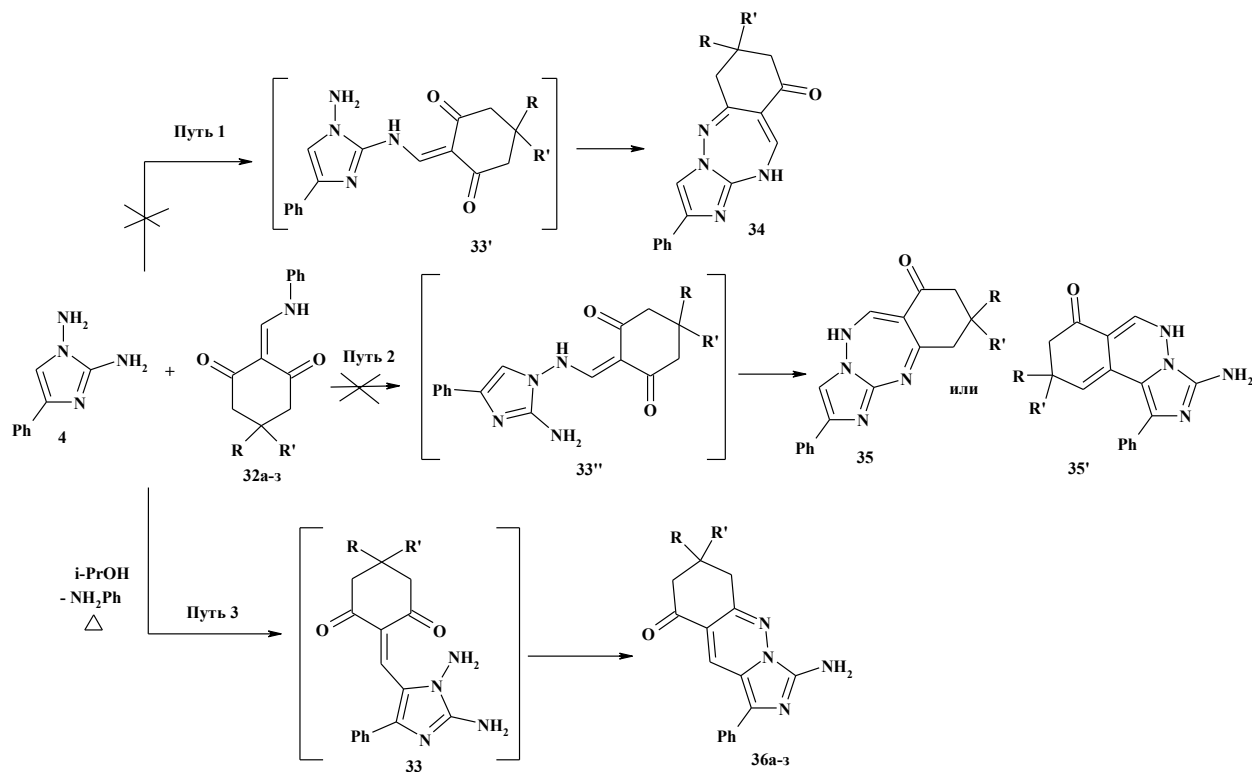
При исследовании двухкомпонентной реакции 1,2-диаминоимидазола с 5,5-R,R'-2-(фениламинометилен)циклогесан-1,3-диолами **32а-з** установлено, что с высокими выходами образуются тугоплавкие кристаллические вещества темно-фиолетового цвета. Наилучшими условиями проведения циклизации являлось кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в течение двух часов.

На основании спектральных данных и РСА продуктам реакции была приписана структура 7,7-R,R'-3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-b]циннолин-9(6H)-онов **36а-ж** (выход 91-95%). Исходя из предыдущих результатов исследования и литературных данных, предполагается три возможных варианта протекания данной реакции отраженных на схеме 11.

Сравнение ЯМР ^1H спектра исходного диаминоимидазола со спектрами выделенных соединений **36а-з** показывает, что в них сохраняются сигналы протонов аминогруппы во втором положении ($\delta = 6.8$ м.д.), отсутствуют сигналы протонов NH_2 -группы гидразинового фрагмента и СН протона имидазольного цикла, которые в спектре исходного соединения наблюдались при 5.33 и 7.1 м.д. соответственно. Что позволяет исключить образование структур **34**, **35** и **35'**. Сигнал пиридазинового протона наблюдается в виде

синглета при 8.45 м.д. (СН-10), протоны метиленовых групп (СН₂-6 и СН₂-8) находятся в областях ~ 2.5 и ~ 2.8 м.д.

Схема 11.



R: H (32a; 36a; 36в-з); CH₃ (32б; 36б);

R': H (32a; 36a); CH₃ (32б; 36б); C₆H₅ (32в; 36в); 2-CH₃-C₆H₄ (32г; 36г); 3-Cl-C₆H₄ (32д; 36д);

3-F-C₆H₄ (32е; 36е); 4-(CH₃)₂CH-C₆H₄ (32ж; 36ж); 2-C₄H₉O (32з; 36з).

Дополнительный анализ спектров NOESY (рис. 20а) показал отсутствие корреляции протонов метиленовых групп с орто-протонами ароматического ряда, что так же подтверждает строение образующихся соединений. В спектрах ЯМР ¹³С продуктов **36а-з** содержится характерный сигнал углерода карбонильной группы (С-9) при 193 м.д. В спектрах НМВС (рис. 20б) пиридазиновый протон дает корреляционный пик через две связи с узловым атомом углерода (С-10а) и корреляционные пики через три связи с карбонильным (С-9) и узловым – циннолиновым (С-9а) атомами углерода.

Окончательное строение выделенных соединений было доказано методом РСА на примере 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6H)-она **36б**. (рис. 21)

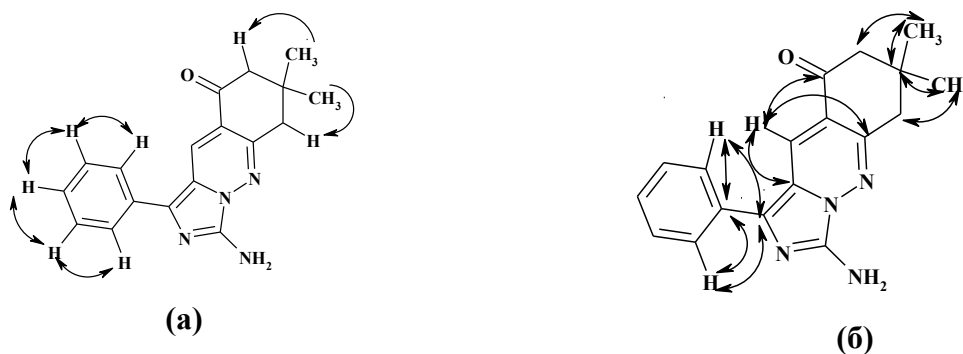


Рис.20. Основные взаимодействия протонов в спектре NOESY **(а)** и в спектре HMBC **(б)** соединения **366**.

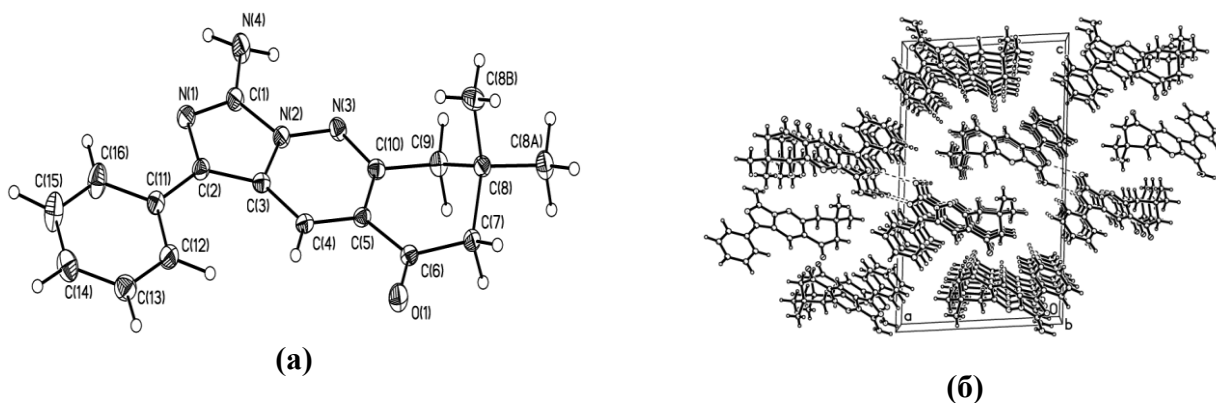
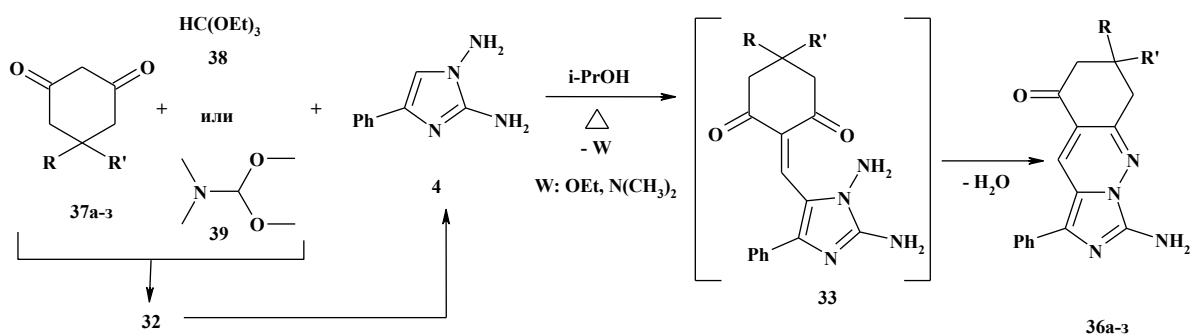


Рис.21. Общий вид молекулы **366** в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$). **(а)**. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **366** вдоль кристаллографической плоскости ac с указанием N-H...N водородных связей между независимыми молекулами. **(б)**.

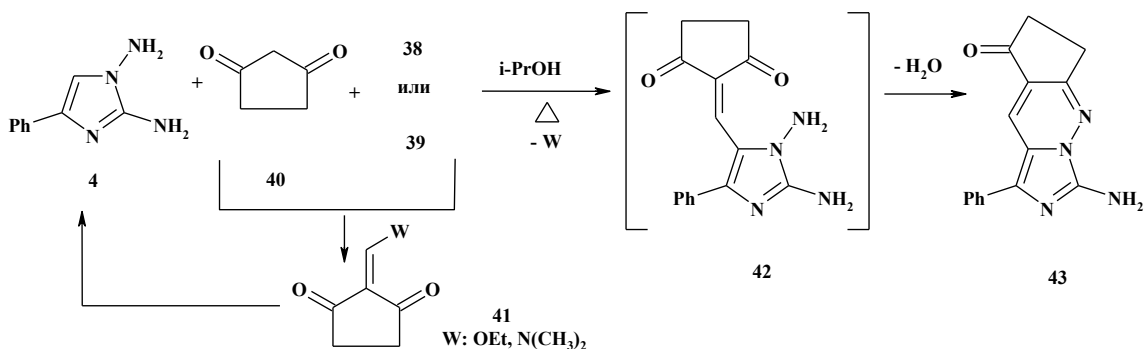
Аналогичные продукты были получены нами и в ходе трехкомпонентного процесса с использованием 1,3-циклогександионов и триэтилортоформиата или его синтетического эквивалента димилацетала диметилформаида (схема 12). Принимая во внимание ранее полученные результаты, можно предположить, что мультикомпонентная реакция протекает через стадию образования енамин(этокси)метилен производного **32**, в ходе взаимодействия которого с диаминоимдазолом формируется интермедиат **33**. Дальнейшая внутримолекулярная конденсация последнего приводит к образованию конечного продукта - дигидроимидазоциннолинона **36**.

Схема 12.



Вышеописанные взаимодействия были распространены на 1,3-циклопентандион (схема 13). При изучении аналогичных двух- и трехкомпонентных реакций был выделен единственный продукт темно-фиолетового цвета - 3-амино-6,7-дигидро-1-фенил-8Н-циклопент[е]имидазо[1,5-б]пиридазин-8-он **43**. В ЯМР ^1H спектре **43** присутствуют характерные сигналы протонов аминогруппы имидазольного фрагмента при $\delta \approx 6.91$ м.д. и СН протона пиридазинового цикла при $\delta \approx 8.29$ м.д. Так же наблюдаются характерные сигналы метиленовых протонов циклопентандиона в виде мультиплетных сигналов при $\delta \approx 2.65 - 2.69$ и $\delta \approx 2.99 - 3.04$ м.д. Совершенно логично предположить, что взаимодействие диаминоимидазола с циклопентандионом и триэтилортоформиатом или ДМА ДМФА протекает через стадию образования диметиламино(этокси)метиленового производного **41** циклизующегося с диаминоимидазолом через интермедиат **42**.

Схема 13.



Для подтверждения предполагаемого маршрута изучаемых взаимодействий нами были проанализированы результаты мониторинга

реакции методом ВЭЖХ/МС на примере получения - дигидроимидазоцинолинона **366**. Пробы отбирались из реакционной массы через 0, 10, 60 и 120 минут.

На хроматограмме, приведенной на рисунке 23, можно увидеть, что в ходе процесса помимо исходных реагентов, фиксируются пики возможных интермедиатов и продукта реакции, имеющих массу протонированного иона 385 и 307 соответственно.

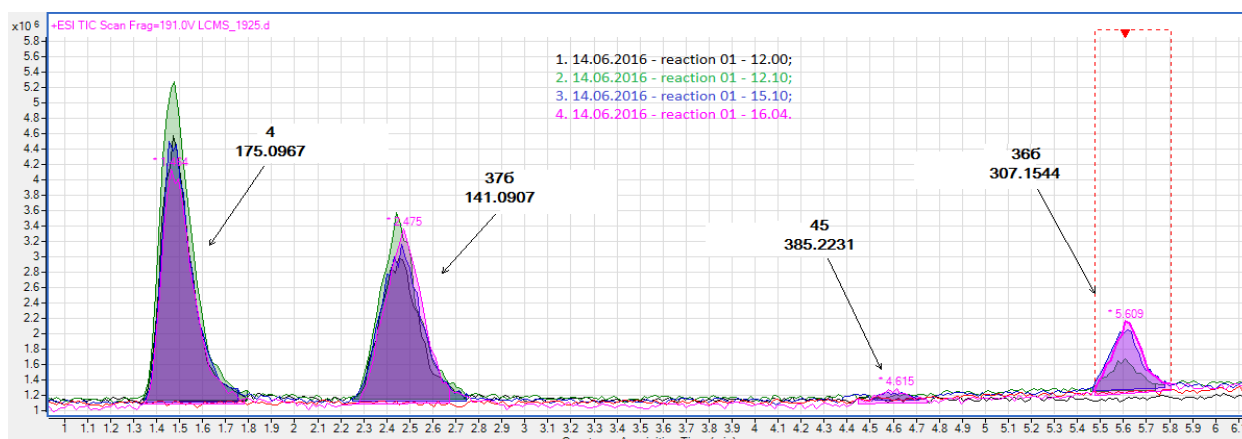
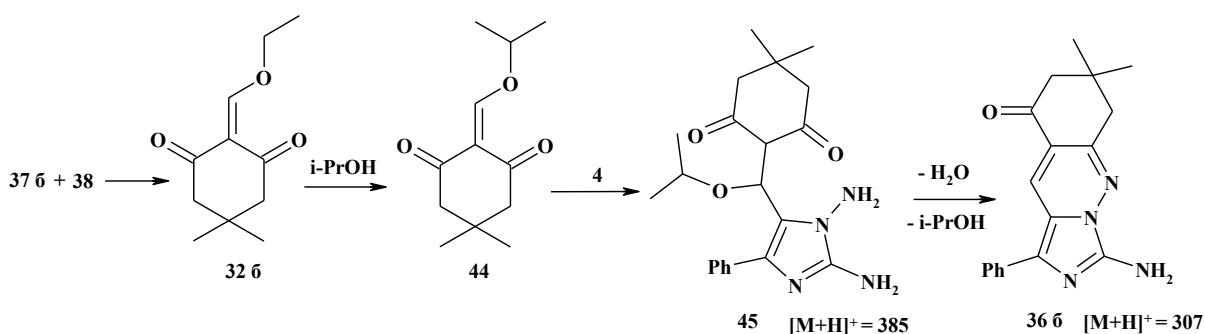


Рис.23. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (TIC).

Исходя из условий проведения реакции для соотношения масс образующихся соединений, нами было сделано предположение, что образующееся этоксиметиленпроизводное димедона **326** претерпевает стадию переэтерификации изопропиловым спиртом с образованием **44** и присоединяется по кратной связи к СН-фрагменту имидазола, формируя соединение **45**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация **45** с отщеплением молекулы изопропанола и воды, приводя, таким образом, к конечному продукту **366**.

Схема 14.



Таким образом установлено что, при смешивании реагентов и кипячении в течение 10 минут в реакционной массе сразу начинает образовываться производное **45** при 4.646 мин и продукт реакции – 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-b]циннолин-9(6H)-он при 5.608 мин **36б**. С течением времени, концентрация исходных реагентов и **45** начинает уменьшаться. После двух часов кипячения в реакционной массе фиксируются пики конечного продукта **36б** при 5.609 мин, линейного производного **45** при 4.615 мин и исходные компоненты. После двухчасового кипячения имидазоциннолин **36б** начинал выпадать в осадок, что мешало проводить дальнейший анализ.

Характеристика и спектральные данные полученных соединений представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15. Характеристика соединений **36а-з, 43**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
36а	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	278.31	<u>69.34</u> 69.05	<u>5.05</u> 5.07	<u>20.03</u> 20.13	89-95	208-210
36б	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	306.37	<u>70.28</u> 70.57	<u>5.89</u> 5.92	<u>18.21</u> 18.29	91-93	253-255
36в	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O	354.41	<u>74.32</u> 74.56	<u>5.09</u> 5.12	<u>15.74</u> 15.81	93-95	250-252
36г	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	368.44	<u>74.95</u> 74.98	<u>5.45</u> 5.47	<u>15.18</u> 15.21	88-95	259-261
36д	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄ O	388.86	<u>67.89</u> 67.95	<u>4.38</u> 4.41	<u>14.37</u> 14.41	83-79	217-219
36е	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O	372.41	<u>70.91</u> 70.96	<u>4.58</u> 4.60	<u>14.99</u> 15.04	84-88	258-260
36ж	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O	396.50	<u>75.96</u> 75.73	<u>6.08</u> 6.10	<u>14.06</u> 14.13	87-91	>300
36з	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	344.38	<u>70.07</u> 69.76	<u>4.66</u> 4.68	<u>16.20</u> 16.27	91-93	277-280
43	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	264.29	<u>68.10</u> 68.17	<u>4.55</u> 4.58	<u>21.16</u> 21.20	92-96	>300

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 16. Спектральные данные соединений **36а-з, 43**.

№	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (J, Гц)
36а	ЯМР ¹ H: 2.00-2.06 (2H, м, CH ₂ цинн); 2.58 (2H, т, J = 6.4, CH ₂ цинн); 2.88 (2H, д, J = 6.3,

	<p>CH₂ цинн); 6.81, 6.83 (1.67H, оба с, NHD + NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.48 (2H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.87 (2H, д, $J = 7.5$, CH_{аром}); 8.45 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 278 [M]⁺ (100); 250 (4.40); 236 (4.80); 222 (5.41); 221 (8.81); 181 (5.01); 147 (9.41); 119 (15.72); 104 (15.12); 77 (14.31); 63 (5.21); 43 (8.81); 39 (9.21); 29 (6.11).</p>
36б	<p>ЯМР ¹H: 1.04 (6H, с, 2CH₃); 2.48 (2H, с, CH₂ цинн); 2.76 (2H, с, CH₂ цинн); 6.79, 6.81 (1.61H, оба с, NHD + NH₂); 7.34-7.37 (1H, м, CH_{аром}); 7.46-7.50 (2H, м, CH_{аром}); 7.87-7.89 (2H, м, CH_{аром}); 8.42 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 26 (2CH₃); 31 (C-7); 43 (C-8); 52 (C-6); 113 (C-9a); 118 (C-10a); 126 (Ar); 128 (C-Ar+C-10); 130, 134 (Ar); 136 (C-1); 146 (C-3); 154 (C-5a); 193 (C-9).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 306 [M]⁺ (100); 221(9.81); 119 (11.21); 104 (11.01); 77 (12.41); 43 (9.01); 41 (12.31); 39 (9.11); 29 (12.81).</p>
36в	<p>ЯМР ¹H: 2.77 (1H, ддд, $J = 17.0$, $J = 4.0$, $J = 1.7$) и 2.96 (1H, дд, $J = 17.0$, $J = 11.3$, CH₂ цинн); 3.04 (1H, ддд, $J = 15.8$, $J = 3.7$, $J = 1.7$) и 3.22 (1H, дд, $J = 15.8$, $J = 11.3$, CH₂ цинн); 3.51 (1H, тт, $J = 11.3$, $J = 3.9$, CH цинн); 6.86, 6.88 (1.88H, оба с, NHD + NH₂); 7.24-7.28 (1H, м, CH_{аром}); 7.34-7.39 (5H, м, CH_{аром}); 7.47-7.52 (2H, м, CH_{аром}); 7.88-7.91 (2H, м, CH_{аром}); 8.48 (1H, с, CH_{пиридаз})</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 354 [M]⁺ (100); 250 (13.21); 239 (5.41); 223 (8.01); 222 (35.34); 221 (46.25); 208 (10.11); 207 (6.81); 196 (5.81); 194 (11.61); 182 (27.03); 181 (32.63); 180 (32.13); 179 (29.03); 168 (10.61); 165 (6.11); 156 (56.56); 155 (31.83); 154 (18.92); 152 (20.52); 150 (8.41); 147 (15.92); 141 (10.51); 140 (22.32); 131 (14.71); 129 (24.42); 126 (22.42); 120 (10.31); 119 (49.65); 115 (20.92); 104 (89.79); 103 (65.17); 92 (38.14); 78 (46.05); 77 (84.98); 65 (14.31); 51 (28.73); 43 (23.12); 39 (15.62).</p>
36г	<p>ЯМР ¹H: 2.34 (3H, с, CH₃); 2.63-2.71 (1H, м, CH₂ цинн); 2.88-2.96 (2H, м, CH₂ цинн); 3.16-3.23 (1H, м, CH₂ цинн); 3.64-3.71 (1H, м, CH цинн); 6.87, 6.89 (1.85H, оба с, NHD + NH₂); 7.19-7.27 (3H, м, CH_{аром}); 7.34-7.40 (2H, м, CH_{аром}); 7.48-7.52 (2H, м, CH_{аром}); 7.90 (2H, д, $J = 7.3$, CH_{аром}); 8.50 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 368 [M]⁺ (100); 221 (19.72); 181 (11.81); 179 (10.11); 163 (16.82); 155 (13.01); 145 (6.81); 129 (11.51); 119 (16.82); 117 (25.33); 115 (24.72); 105 (17.32); 104 (29.23); 103 (14.71); 92 (19.42); 91 (24.52); 77 (29.93); 65 (10.61); 43 (14.61); 39 (9.11); 29 (14.61).</p>
36д	<p>ЯМР ¹H: 2.73-2.79 (1H, м, CH₂ цинн); 2.93-3.04 (2H, м, CH₂ цинн); 3.20-3.31 (1H, м, CH₂ цинн); 3.49-3.57 (1H, м, CH цинн); 6.87, 6.89 (1.91H, оба с, NHD + NH₂); 7.18 (2H, т, $J =$</p>

	<p>8.8, CH_{аром}); 7.37 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.42 (2H, дд, $J = 2.9, J = 8.5$, CH_{аром}); 7.49 (2H, т, $J = 7.7$, CH_{аром}); 7.90 (2H, д, $J = 6.7$, CH_{аром}); 8.47 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 388 [M]⁺ (100); 250 (6.61); 222 (14.91); 221 (25.43); 182 (13.91); 181(14.41); 180 (13.71); 179 (13.01); 155 (31.33); 152 (10.11); 140 (12.51); 129 (11.81); 126 (12.61); 119 (25.83); 105 (10.01); 104 (35.14); 103 (34.53); 102 (11.01); 92 (19.22); 77 (39.34); 51 (12.01); 43 (14.41); 39 (5.41); 29 (7.31).</p>
36е	<p>ЯМР ¹H: 2.73-2.79 (1H, м, CH₂ цинн); 2.93-3.04 (2H, м, CH₂ цинн); 3.20-3.31 (1H, м, CH₂ цинн); 3.49-3.57 (1H, м, CH цинн); 6.87, 6.89 (1.89H, оба с, NHD + NH₂); 7.31-7.42 (4H, м, CH_{аром}); 7.47-7.521 (3H, м, CH_{аром}); 7.90 (2H, д, $J = 6.7$, CH_{аром}); 8.45 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 372 [M]⁺ (100); 344 (2.60); 221 (17.62); 181 (10.61); 155 (9.91); 129 (8.11); 122 (14.01); 119 (17.62); 104 (30.93); 96 (11.41); 92 (12.91); 77 (28.73); 45 (14.91); 43 (23.62); 29 (15.12).</p>
36ж	<p>ЯМР ¹H: 1.19 (6H, д, $J = 6.9$, (CH₃)₂CH); 2.76 (1H, д, $J = 17.0$) и 2.92 (1H, дд, $J = 17.0, J = 11.2$, CH₂ цинн); 2.86 (1H, септ, $J = 6.9$, (CH₃)₂CH); 3.03 (1H, д, $J = 15.8$) и 3.19 (1H, дд, $J = 15.8, J = 11.1$, CH₂ цинн); 3.46 (1H, тт, $J = 11.2, J = 3.9$, CH цинн); 6.87, 6.89 (1.89H, оба с, NHD + NH₂); 7.20-7.23 (2H, м, CH_{аром}); 7.26-7.29 (2H, м, CH_{аром}); 7.37 (1H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.49 (2H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.89 (2H, д, $J = 7.5$, CH_{аром}); 8.45 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 396 [M]⁺ (100); 368 (4.90); 250 (9.11); 222 (17.02); 221 (26.73); 208 (6.61); 191 (14.91); 182 (14.91); 181 (17.02); 180 (15.32); 179 (14.81); 155 (11.71); 131 (15.12); 129 (18.52); 128 (13.21); 119 (27.63); 117 (12.81); 105 (16.92); 104 (45.85); 103 (23.52); 92 (24.72); 91 (27.43); 78 (10.21); 77 (31.23); 43 (34.73); 41 (21.12); 39 (7.31).</p>
36з	<p>ЯМР ¹H: 2.85 (1H, дд, $J = 17.1, J = 8.1$) и 2.97 (1H, дд, $J = 17.1, J = 4.5$, CH₂ цинн); 3.13 (1H, дд, $J = 16.0, J = 8.2$) и 3.25 (1H, дд, $J = 16.0, J = 4.1$, CH₂ цинн); 3.63-3.69 (1H, м, CH цинн); 6.16 (1H, д, $J = 3.3$, CH_{фур}); 6.37 (1H, дд, $J = 3.2, J = 1.9$, CH_{фур}); 6.86, 6.88 (1.84H, оба с, NHD + NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.48 (2H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.58 (1H, д, $J = 1.6$, CH_{фур}); 7.86-7.89 (2H, м, CH_{аром}); 8.42 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 344 [M]⁺ (100); 221 (12.41); 181 (5.91); 151 (7.41); 119 (11.21); 104 (19.62); 94 (11.31); 92 (10.01); 77 (23.32); 66 (10.91); 65 (16.72); 43 (8.81); 39 (16.82); 29 (16.72).</p>
43	<p>ЯМР ¹H: 2.65-2.69 (2H, м, CH₂ циклопент); 3.00-3.04 (2H, м, CH₂ циклопент); 6.91, 6.93 (2H,</p>

оба с, NHD + NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.93 (2H, дт, $J = 7.2$, $J = 1.3$, CH_{аром}); 8.29 (1H, с, CH_{пиридаз}).

Масс-спектр m/z , ($I_{отн}$, %): 264 [M]⁺ (100); 208 (5.51); 104 (13.21); 77 (20.32); 51 (13.81); 43 (13.21); 39 (11.61); 29 (14.71).

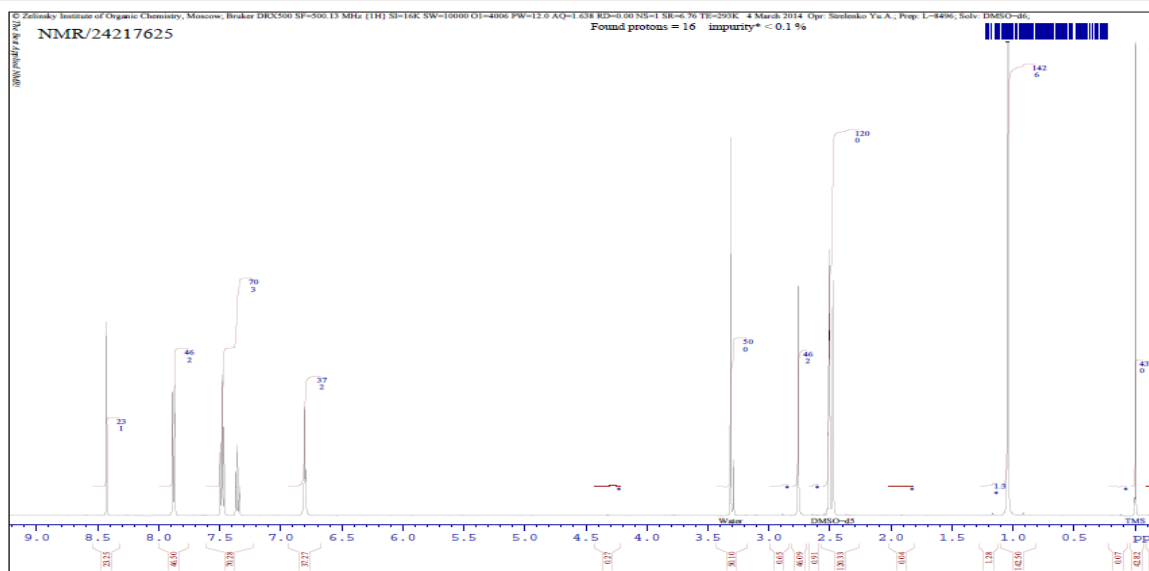
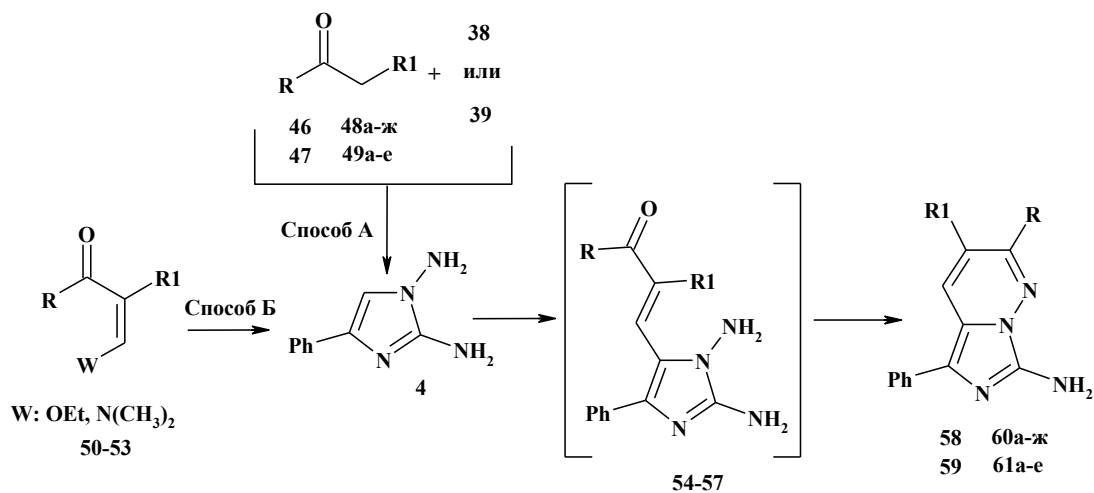


Рис.22. Спектр ЯМР ¹H 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]диннолин-9(6H)-она **366**.

Аналогично протекают реакции при использовании в качестве метиленактивных соединений ацетоуксусного эфира **46**, ацетилацетона **47**, арилбутан-1,3-дионов **48а-ж**, ароилпропанонитрилов **49а-е**. Оптимальными условиями для проведения данных превращений оказалось двухчасовое кипячение смеси реагентов в смеси изопропилового спирта и диметилформамида (схема 15).

Предполагается, что механизм процесса полностью идентичен взаимодействию диаминоимидазола с циклогександионами. Структура полученных имидазопиридазинов **58-61** подтверждена данными ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии. Соединения **58-61** представляют собой красные кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Их характеристики и спектральные данные приведены в таблицах 17 и 18 соответственно.

Схема 15.



R = CH₃ (46, 47, 50, 51, 54, 55, 58, 59);

R = C₆H₅ (48a, 52a, 56a, 60a); 3-CH₃O-C₆H₄ (48б, 52б, 56б, 60б); 4-CH₃O-C₆H₄ (48в, 52в, 56в, 60в);

3-пиридин (48г, 52г, 56г, 60г); 4-C₆H₅-C₆H₄ (48д, 52д, 56д, 60д); 2-тиофен (48е, 52е, 56е, 60е); 4-F-C₆H₄ (48ж, 52ж, 56ж, 60ж);

R = C₆H₅ (49a, 53a, 57a, 61a); 2-CH₃O-C₆H₄ (49б, 53б, 57б, 61б); 4-CH₃O-C₆H₄ (49в, 53в, 57в, 61в);

3-Cl-C₆H₄ (49г, 53г, 57г, 61г); 2-нафтил (49д, 53д, 57д, 61д); 2-тиофен (49е, 53е, 57е, 61е);

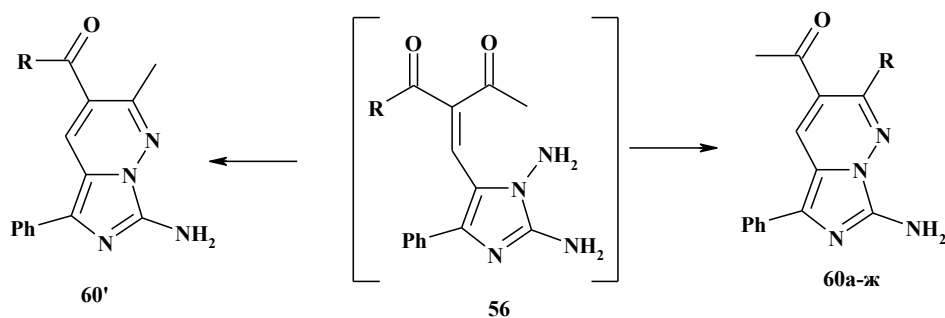
R1 = COCH₃ (46, 48a-ж, 50, 52a-ж, 54, 56a-ж, 58, 60a-ж);

R1 = COOCH₃ (47, 51, 55, 59);

R1 = CN (49a-e, 53a-e, 57a-e, 61a-e).

При взаимодействии диаминоимидазола **4** с ароилацетонами **48** возможно образование двух альтернативных продуктов реакции. Образующийся интермедиат **56** может подвергаться внутримолекулярной циклизации либо по ароильному карбонилу, тем самым образуя конечные имидазопиридазины **60a-ж**, или же за счет ацетильного фрагмента с образованием соединений **60'** (схема 16).

Схема 16.



Для окончательного установления образующейся структуры нами была проведена двумерная корреляционная спектроскопия NOESY на примере

соединения **60в**. В полученном спектре имидазопиридазина **60в** присутствует кросс-пик между СН протоном пиридазинового цикла и протонами метильной группы ацетильного фрагмента. В случае реализации альтернативной структуры **60'** данное взаимодействие не возможно. Помимо этого, в спектре NOESY присутствуют корреляционные взаимодействия метинового протона только с орто-протонами бензольного кольца при имидазольном цикле.

Полученные результаты позволяют утверждать, что реакция циклоконденсации между диаминоимидазолом и ароилацетонами протекает за счет ароильного карбонила, что можно объяснить большей электрофильностью данного фрагмента по сравнению с ацетильной группой.

Таблица 17. Характеристика соединений **58-61**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
58	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	296.33	64.28	5.42	18.97	95	178-180
			64.85	5.44	18.91		
59	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	266.31	68.02	5.33	20.99	90	190-192
			67.65	5.30	21.04		
60а	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O	328.38	73.79	4.93	17.12	61	263-265
			73.15	4.91	17.06		
60б	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	358.40	70.02	5.04	15.58	72	195-197
			70.38	5.06	15.63		
60в	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	358.40	69.97	5.03	16.67	88	242-245
			70.38	5.06	16.63		
60г	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O	329.36	69.75	4.61	21.31	91	>300
			69.29	4.59	21.26		
60д	C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O	404.48	77.87	5.01	13.52	55	260-262
			77.21	4.98	13.58		
60е	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ OS	334.40	64.05	4.19	16.79	63	255-257
			64.65	4.22	16.75		
60ж	C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O	346.37	69.97	4.35	16.11	82	265-267
			69.36	4.37	16.18		
61а	C ₁₉ H ₁₃ N ₅	311.35	73.88	4.23	22.55	65	298-300
			73.30	4.21	22.49		
61б	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O	341.38	69.91	4.46	20.47	74	288-290
			70.37	4.43	20.52		
61в	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O	341.38	70.92	4.41	20.56	78	270-272
			70.37	4.43	20.52		
61г	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₅	345.79	66.74	3.53	20.20	68	280-283
			66.00	3.50	20.25		
61д	C ₂₃ H ₁₅ N ₅	361.41	76.02	4.21	19.43	89	>300
			76.44	4.18	19.38		

61e	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ S	317.37	<u>63.89</u> 64.34	<u>3.52</u> 3.49	<u>22.13</u> 22.07	59	>300
------------	--	--------	-----------------------	---------------------	-----------------------	----	------

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 18. Спектральные данные соединений **58-61**.

№	δ , м.д. (<i>J</i> , Гц), ДМСО-d ₆
58	<p>ЯМР ¹H: 1.30 (3H, т, <i>J</i> = 7.1, CH₂CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 4,25 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, CH₂CH₃); 6,56 (2H, с, NH₂); 7.37-7.45 (3H, м, CH_{аром}); 7.54 (2H, дт, <i>J</i> = 6.8, <i>J</i> = 1.6, CH_{аром}); 8.24 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Найдено, <i>m/z</i>: 297.1344 [M+H]⁺. C₁₆H₁₆N₄O₂+H⁺. Вычислено, <i>m/z</i>: 297.1347.</p>
59	<p>ЯМР ¹H: 2.40 (3H, с, CH₃); 2.51 (3H, с, CH₃); 6.57 (2H, с, NH₂); 7.34-7.46 (3H, м, CH_{аром}); 7.52-7.55 (2H, м, CH_{аром}); 8.34 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Найдено, <i>m/z</i>: 267.1238 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₄O+H⁺. Вычислено, <i>m/z</i>: 267.1241.</p>
60a	<p>ЯМР ¹H: 1.72 (3H, с, CH₃); 6.70 (2H, с, NH₂); 6.83 (2H, дт, <i>J</i> = 1.4, <i>J</i> = 7.0, CH_{аром}); 6.91 (2H, т, <i>J</i> = 7.9, CH_{аром}); 7.01-7.05 (1H, м, CH_{аром}); 7.14-7.20 (4H, м, CH_{аром}); 7.29-7.33 (1H, м, CH_{аром}); 8.26 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 30.3 (CH₃); 114.5 (C-5a); 117.3 (C-3); 126.3 (C-4); 126.9, 128.2, 128.9, 129.2, 133.8, 134.5 (C Ar); 136.3 (C-5); 143.5 (C-2); 143.8 (C Ar); 145.1 (C-7); 196.8 (CO).</p> <p>Найдено, <i>m/z</i>: 329.1393 [M+H]⁺. C₂₀H₁₆N₄O+H⁺. Вычислено, <i>m/z</i>: 329.1398.</p>
60б	<p>ЯМР ¹H: 1.78 (3H, с, CH₃); 3.42 (3H, с, OCH₃); 6.63 (1H, т, <i>J</i> = 2.3, CH_{аром}); 6.68 (2H, с, NH₂); 6.81 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, CH_{аром}); 6.84-6.88 (3H, м, CH_{аром}); 6.95 (2H, т, <i>J</i> = 7.9, CH_{аром}); 7.04-7.08 (1H, м, CH_{аром}); 7.19 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, CH_{аром}); 8.25 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>Найдено, <i>m/z</i>: 359.1498 [M+H]⁺. C₂₁H₁₈N₄O₂+H⁺. Вычислено, <i>m/z</i>: 359.1503.</p>
60в	<p>ЯМР ¹H: 1.74 (3H, с, CH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 6.66 (2H, с, NH₂); 6.73 (2H, дт, <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.0, CH_{аром}); 6.85 (2H, д, <i>J</i> = 7.1, CH_{аром}); 6.96 (2H, т, <i>J</i> = 7.8, CH_{аром}); 7.03-7.08 (3H, м, CH_{аром}); 8.22 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 30.4 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 113.8 (C Ar); 114.8 (C-5a); 117.4 (C-3); 125.8 (C Ar); 126.2 (C-4); 126.9, 129.0, 130.4, 134.7 (C Ar); 136.2 (C-5); 143.5 (C-2); 143.7 (C Ar); 145.1 (C-7); 160.3 (C Ar); 197.1 (CO).</p> <p>Найдено, <i>m/z</i>: 359.1508 [M+H]⁺. C₂₁H₁₈N₄O₂+H⁺. Вычислено, <i>m/z</i>: 359.1503.</p>
60г	<p>ЯМР ¹H: 1.98 (3H, с, CH₃); 6.67 (2H, с, NH₂); 6.83 (2H, д, <i>J</i> = 7.6, CH_{аром}); 6.95 (2H, т, <i>J</i> = 7.6, CH_{аром}); 7.05 (1H, т, <i>J</i> = 7.4, CH_{аром}); 7.10 (1H, дд, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 2.9, CH_{пирид}); 7.50 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, CH_{пирид}); 8.31 (1H, с, CH_{пирид}); 8.38 (1H, с, CH_{пиридаз}); 8.40 (1H, д, <i>J</i> = 4.8, CH_{пирид}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 30.3 (CH₃); 115.1 (C-5a); 116.6 (C-3); 122.8 (C Pyr); 126.7 (C-4); 127.1,</p>

	<p>129.2, 130.2, 134.2 (C Ar); 136.3 (C Pyr), 136.9 (C-5); 140.5 (C-2); 144.1 (C Pyr); 145.2 (C-7); 148.6, 149.3 (C Pyr); 195.5 (CO).</p> <p>Найдено, m/z: 330.1349 [M+H]⁺. C₁₉H₁₅N₅O+H⁺. Вычислено, m/z: 330.1355.</p>
60д	<p>ЯМР ¹H: 1.87 (1H, с, CH₃); 6.71 (2H, с, NH₂); 6.84-6.91 (4H, м, CH_{аром}); 6.98 (1H, тт, $J = 1.8$, $J = 7.1$, CH_{аром}); 7.21 (2H, дт, $J = 1.8$, $J = 8.2$, CH_{аром}); 7.37-7.43 (3H, м, CH_{аром}); 7.48 (2H, д, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.59 (2H, д, $J = 7.2$, CH_{аром}); 8.31 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 30.5 (CH₃); 114.8 (C-5a); 116.9 (C-3); 126.2 (C Ar); 126.4 (C-4); 126.8, 126.9, 127.0, 127.8, 129.0, 129.5, 132.9, 134.6 (C Ar); 136.5 (C-5); 139.7, 141.0 (C Ar); 143.4 (C-2); 143.8 (C Ar); 145.1 (C-7); 196.5 (CO).</p> <p>Найдено, m/z: 405.1705 [M+H]⁺. C₂₆H₂₀N₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 405.1711.</p>
60е	<p>ЯМР ¹H: 1.84 (1H, с, CH₃); 6.70 (2H, с, NH₂); 6.96 (1H, т, $J = 4.6$, CH_{тиоф}); 6.99 (2H, д, $J = 7.4$, CH_{тиоф} + CH_{аром}); 7.02-7.07 (3H, мб, CH_{аром}); 7.11 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.61 (1H, д, $J = 5.0$, CH_{тиоф}); 8.16 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 29.4 (CH₃); 114.2 (C-5a); 119.0 (C-3); 126.4 (C-4); 127.1, 127.4, 128.2, 129.4, 130.6, 132.9, 134.8 (C Ar); 135.5 (C-5); 135.6 (C-2); 143.1 (C Ar); 145.0 (C-7); 197.3 (CO).</p> <p>Найдено, m/z: 335.0961 [M+H]⁺. C₁₈H₁₄N₄OS+H⁺. Вычислено, m/z: 335.0962.</p>
60ж	<p>ЯМР ¹H: 1.81 (1H, с, CH₃); 6.71 (2H, с, NH₂); 6.84 (2H, дд, $J = 7.0$, $J = 1.4$, CH_{аром}); 6.96-7.00 (4H, м, CH_{аром}); 7.08 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.17-7.21 (2H, м, CH_{аром}); 8.29 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 30.7 (CH₃); 115.2 (C-5a); 115.3, 115.5 (C Ar); 117.4 (C-3); 126.8 (C-4); 127.3, 129.4, 130.4, 131.5, 131.6, 134.8 (C Ar); 136.9 (C-5); 142.9 (C-2); 144.2 (C Ar); 145.4 (C-7); 162.0, 164.0 (C Ar); 196.7 (CO).</p> <p>Найдено, m/z: 347.1303 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅FN₄O+H⁺. Вычислено, m/z: 347.1303.</p>
61а	<p>ЯМР ¹H: 6.93 (2H, с, NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.9$, CH_{аром}); 7.55-7.60 (3H, м, CH_{аром}); 7.81-7.84 (2H, м, CH_{аром}); 7.99 (2H, д, $J = 7.2$, CH_{аром}); 8.95 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 90.4 (C-3); 115.2 (C-5a); 118.3 (CN); 126.5, 128.0, 128.5, 128.6, 128.9, 130.3 (C Ar); 133.1 (C-5); 134.1, 134.2, 136.9 (C Ar); 146.6 (C-2); 151.0 (C-7).</p> <p>Найдено, m/z: 312.1224 [M+H]⁺. C₁₉H₁₃N₅+H⁺. Вычислено, m/z: 312.1244.</p>
61б	<p>ЯМР ¹H: 3.84 (3H, с, OCH₃); 6.86 (2H, с, NH₂); 7.11 (1H, т, $J = 7.5$, CH_{аром}); 7.22 (1H, д, $J = 8.3$, CH_{аром}); 7.35 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.43-7.48 (3H, м, CH_{аром}); 7.53-7.57 (1H, м, CH_{аром}); 7.97 (2H, д, $J = 7.2$, CH_{аром}); 8.85 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 55.7 (OCH₃); 93.3 (C-3); 111.7 (C Ar); 114.9 (C-5a); 117.8 (CN); 120.6, 123.5,</p>

	<p>126.5, 127.9, 128.9, 130.4, 131.9 (C Ar); 133.21 (C-5); 133.8 (C Ar); 135.3 (C-4); 146.5 (C-2); 150.6 (C-7); 157.3 (C Ar).</p> <p>Найдено, m/z: 342.1345 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅N₅O+H⁺. Вычислено, m/z: 342.1355.</p>
61b	<p>ЯМР ¹H: 3.85 (3H, с, OCH₃); 6.90 (2H, с, NH₂); 7.12 (2H, дт, $J = 8.8, J = 2.1$, CH_{аром}); 7.35 (1H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.6$, CH_{аром}); 7.81 (2H, дт, $J = 8.8, J = 2.1$, CH_{аром}); 7.98 (2H, д, $J = 7.3$, CH_{аром}); 8.91 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 55.4 (OCH₃); 90.4 (C-3); 113.8 (C Ar); 115.1 (C-5a); 118.5 (CN); 126.4, 126.5, 127.9, 128.9, 130.1 (C Ar); 133.15 (C-5); 134.0 (C Ar); 136.8 (C-4); 146.5 (C-2); 150.4 (C-7); 160.9 (C Ar).</p> <p>Найдено, m/z: 342.1347 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅N₅O+H⁺. Вычислено, m/z: 342.1355.</p>
61г	<p>ЯМР ¹H: 6.97 (2H, с, NH₂); 7.36 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.8$, CH_{аром}); 7.66 (2H, дт, $J = 8.5, J = 2.0$, CH_{аром}); 7.86 (2H, дт, $J = 8.5, J = 2.0$, CH_{аром}); 7.98 (2H, д, $J = 7.3$, CH_{аром}); 8.96 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 90.1 (C-3); 115.2 (C-5a); 118.2 (CN); 126.5, 128.0, 128.6, 128.9, 130.5, 132.4 (C Ar); 133.0 (C-5); 134.4, 135.3 (C Ar); 136.9 (C-4); 146.6 (C-2); 150.0 (C-7).</p> <p>Найдено, m/z: 346.0852 [M+H]⁺. C₁₉H₁₂ClN₅+H⁺. Вычислено, m/z: 341.0854.</p>
61д	<p>ЯМР ¹H: 6.98 (2H, с, NH₂); 7.37 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.48 (2H, т, $J = 7.8$, CH_{аром}); 7.62-7.68 (2H, м, CH_{аром}); 7.94 (1H, дд, $J = 8.5, J = 1.7$, CH_{нафт}); 8.00-8.08 (4H, м, CH_{нафт}); 8.11 (1H, д, $J = 8.6$, CH_{нафт}); 8.42 (1H, с, CH_{нафт}); 8.99 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 90.6 (C-3); 115.2 (C-5a); 118.4 (CN); 125.7, 126.5, 126.9, 127.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.5, 128.6, 128.9, 131.6, 132.3, 133.1 (C Ar); 133.5 (C-5); 134.3 (C Ar); 136.9 (C-4); 146.6 (C-2); 150.9 (C-7).</p> <p>Найдено, m/z: 362.1394 [M+H]⁺. C₂₃H₁₅N₅+H⁺. Вычислено, m/z: 362.1401.</p>
61e	<p>ЯМР ¹H: 6.92 (2H, с, NH₂); 7.27 (1H, т, $J = 4.4$, CH_{тиоф}); 7.37 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.86 (1H, д, $J = 5.1$, CH_{тиоф}); 7.98 (2H, д, $J = 7.7$, CH_{аром}); 8.01 (1H, д, $J = 3.7$, CH_{тиоф}); 8.93 (1H, с, CH_{пиридаз}).</p> <p>ЯМР ¹³C: 88.6 (C-3); 115.0 (C-5a); 118.6 (CN); 126.5, 128.1, 128.2, 128.9, 129.7, 130.3 (C Ar); 132.4 (C-5); 134.8, 136.5 (C Ar); 137.4 (C-4); 144.5 (C-2); 146.4 (C-7).</p> <p>Найдено, m/z: 318.0807 [M+H]⁺. C₁₇H₁₁N₅S+H⁺. Вычислено, m/z: 318.0808.</p>

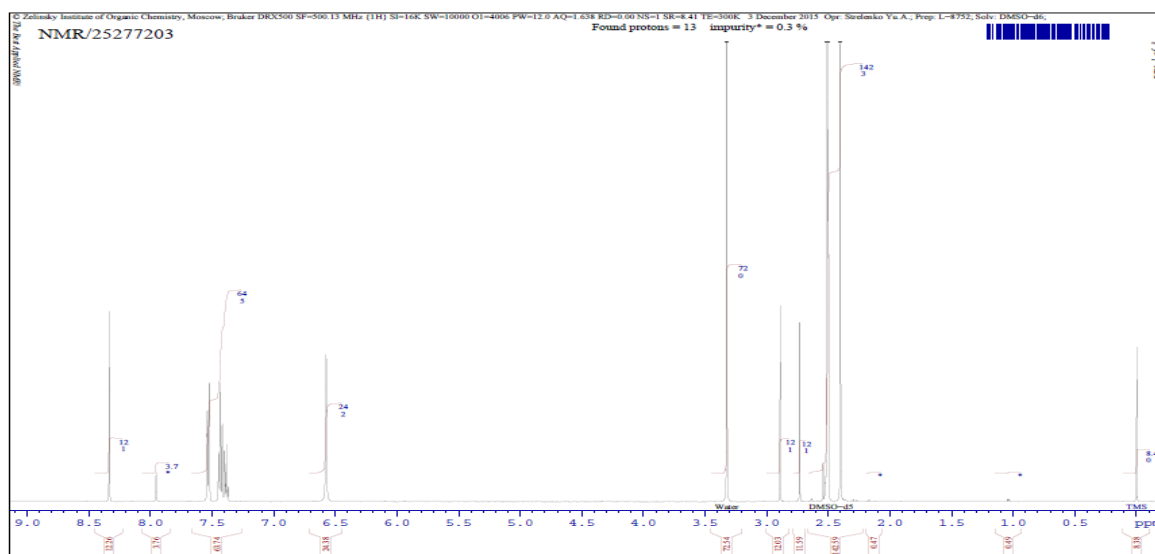


Рис.24. Спектр ЯМР ^1H 1-(7-амино-2-метил-5-фенил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-этанона **59**.

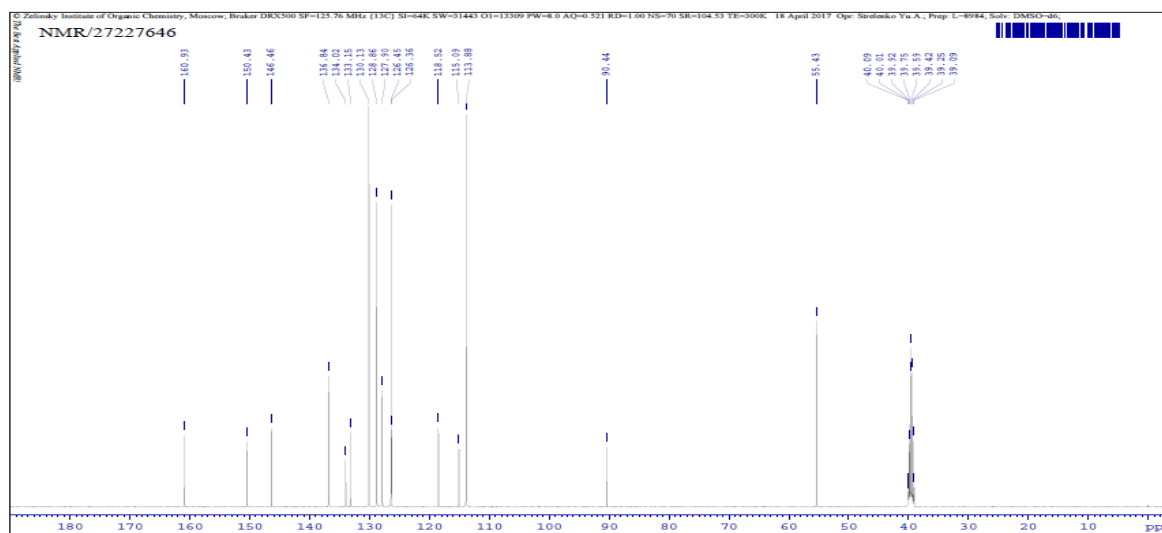


Рис.25. Спектр ЯМР ^{13}C 7-амино-2-(4-метоксифенил)-5-фенилдиимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-карбонитрила **61b**.

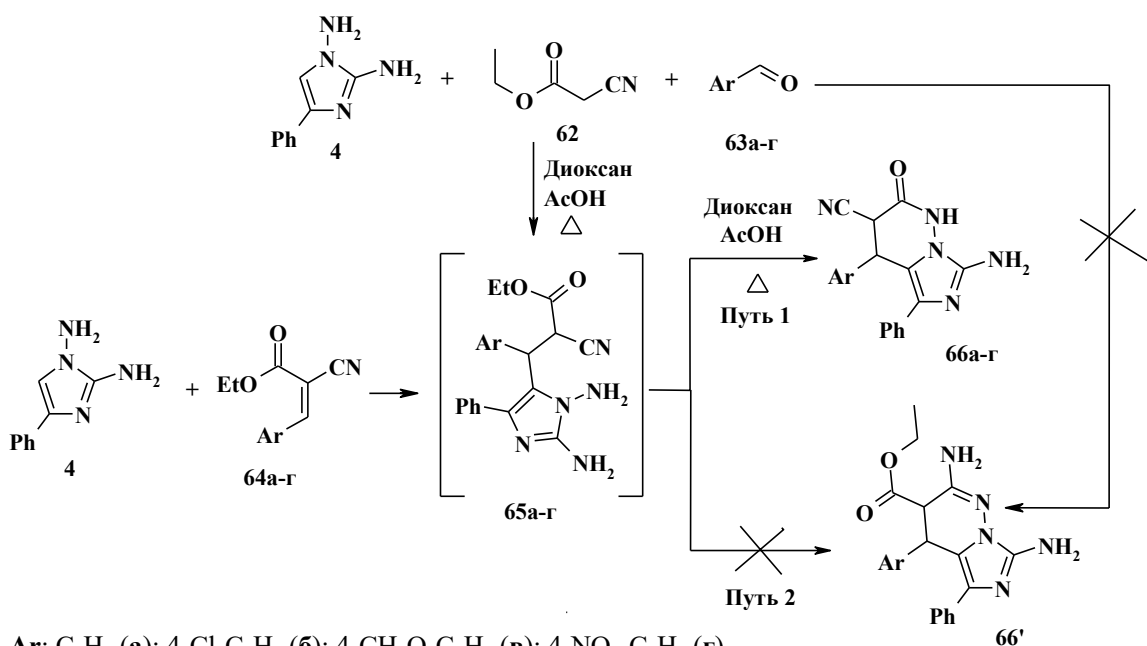
Попытка распространить данную трехкомпонентную реакцию на другие 1,3-диэлектрофильные соединения, такие как малондинитрил, цианоуксусный эфир, диэтилмалонат, а так же их этоксиметиленпроизводные окончилась неудачей. Протекание параллельных реакций приводило к образованию многокомпонентных трудноразделимых смесей (данные ТСХ).

2.3.4.2 Взаимодействие с метиленактивными соединениями и альдегидами

Трехкомпонентные конденсации диаминоимидазола с альдегидами и кислотой Мельдрума или 1,3-циклогександионами приводящие к образованию гидрированных пиридазиновых циклов описаны в литературе [119, 123-125]. В настоящей работе изучена подобная реакция с использованием циануксусного эфира.

Взаимодействие диаминоимидазола **4** с циануксусным эфиром **62** и альдегидами **63а-г** проводили при кипячении реагентов в диоксане в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (схема 17). При этом образовывались белые порошкообразные соединения с четкими температурами плавления, которым на основании спектральных данных была присвоена структура 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-4-арил-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-б]пиридазин-3-карбонитрилов **66а-г**. Имидазопиридазины **66а-г** также были получены двухкомпонентным синтезом с использованием арилиденцианоацетатов **64а-г**.

Схема 17.



Предполагается, что молекула имидазола присоединяется к двойной связи арилиденовых производных **64а-г**, с образованием интермедиатов **65а-г**, которые в свою очередь могут подвергаться внутримолекулярной циклизации по двум маршрутам. В первом случае, за счет этокси группы с образованием конечных тетрагидроимидазопиридазинов **66а-г**. Во втором – по цианогруппе с образованием альтернативных пиридазинов **66'**.

В ЯМР ^1H спектрах продуктов реакции отсутствует сигнал СН фрагмента имидазольного цикла и фиксируется двухпротонный синглет аминогруппы второго положения при $\delta \approx 6.8-7.1$ м.д. Метиновые протоны пиридазинового цикла представлены в виде двух уширенных сигналов при $\delta \approx 3.7-4.6$ и квартета (мультиплета) при $\delta \approx 4.8-4.5$ м.д., что позволяет предположить образование смеси диастереоизомеров. Сигнал амидного протона фиксируется в более слабом поле при 12.4-12.6 м.д. В масс-спектрах этих соединений присутствуют молекулярные ионы соответствующие расчетным данным. Описание данных имидазопиридазинов приведено в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. Характеристика соединений **66а-г**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
66а	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$	329.36	<u>62.78</u>	<u>4.57</u>	<u>21.29</u>	52-70	>300
			62.29	4.59	21.26		
66б	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$	363.81	<u>62.11</u>	<u>3.86</u>	<u>19.28</u>	48-69	>300
			62.73	3.88	19.25		
66в	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$	359.39	<u>67.44</u>	<u>4.79</u>	<u>19.52</u>	56-68	>300
			66.84	4.77	19.49		
66г	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$	374.36	<u>60.38</u>	<u>3.76</u>	<u>22.43</u>	51-66	>300
			60.96	3.77	22.45		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 20. Спектральные данные соединений **66а-г**.

№	δ , м.д. (J, Гц), ДМСО- d_6
66а	ЯМР ^1H : 3.77, 4.54 (1H, оба уш. с, СН _{пиридаз}); 4.88- 4.96 (1H, м, СН _{пиридаз}); 6.85, 7.05 (1.72H, оба с, NH ₂ + NHD); 7.23-7.40 (10H, м, СН _{аром}); 12.45 (1H, уш.с, NH).

	<p>Найдено, m/z: 330.1348 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{15}N_5O+H^+$. Вычислено, m/z: 330.1350.</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 329 $[M]^+$ (78.26); 302 (8.69); 285 (6.96); 261 (43.48); 252 (11.30); 204 (6.07); 189 (9.57); 158 (32.17); 129 (28.69); 117 (62.61); 104 (91.30); 89 (34.78); 77 (100); 68 (19.13); 22 (19.13); 43 (37.39); 28 (30.43).</p>
66б	<p>ЯМР 1H: 3.79, 4.53 (1H, оба уш. с, $CH_{\text{пиридаз}}$); 4.98 (1H, кв, $J = 4.2$, $CH_{\text{пиридаз}}$); 6.68, 7.01 (1.62H, оба с, $NH_2 + NHD$); 7.21-7.38 (8H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.45 (1H, д, $J = 8.5$, $CH_{\text{аром}}$); 12.60 (1H, уш.с, NH).</p> <p>Найдено, m/z: 364.0958 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{14}ClN_5O+H^+$. Вычислено, m/z: 364.0960.</p>
66в	<p>ЯМР 1H: 3.70, 4.49 (1H, оба уш. с, $CH_{\text{пиридаз}}$); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.82-4.89 (1H, м, $CH_{\text{пиридаз}}$); 6.76, 7.01 (2H, д, $J = 8.6$, $NH_2 + NHD$); 6.85-6.94 (2H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.17-7.28 (4H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.31-7.37 (3H, м, $CH_{\text{аром}}$); 12.48 (1H, уш.с, NH).</p> <p>Найдено, m/z: 360.1455 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{17}N_5O_2+H^+$. Вычислено, m/z: 360.1456.</p>
66г	<p>ЯМР 1H: 3.92, 4.62 (1H, оба уш. с, $CH_{\text{пиридаз}}$); 5.17 (1H, кв, $J = 3.7$, $CH_{\text{пиридаз}}$); 6.93, 7.09 (1.75H, оба с, $NH_2 + NHD$); 7.18-7.39 (5H, м, $CH_{\text{аром}}$); 7.56-7.63 (2H, м, $CH_{\text{аром}}$); 8.13 и 8.26 (2H, оба д, $J = 8.7$, $CH_{\text{аром}}$); 12.58 (1H, уш.с, NH).</p> <p>Найдено, m/z: 375.1198 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{14}N_6O_3+H^+$. Вычислено, m/z: 375.1201.</p>

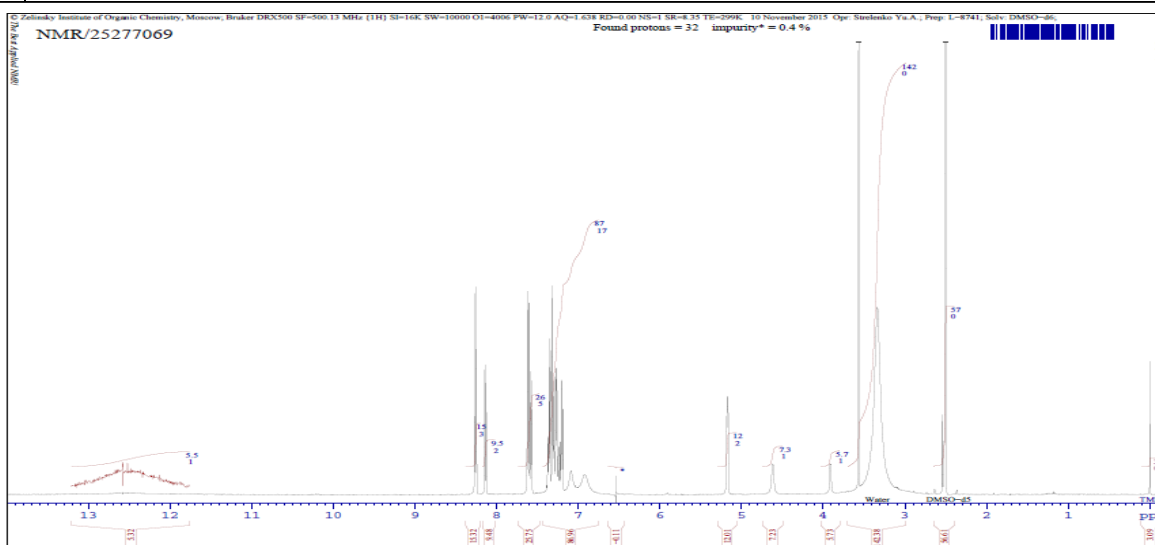


Рис.26. Спектр ЯМР 1H 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-4-(4-нитрофенил)-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-карбонитрил **66г**.

Необходимо отметить, что выход тетрагидроимидазопиридазинов **66а-г** в трехкомпонентной реакции был значительно ниже, чем в

двухкомпонентной, что вероятно связано с побочным образованием оснований Шиффа.

Для подтверждения данного предположения нами был изучен маршрут этой реакции методом ВЭЖХ/МС на примере синтеза тетрагидроимидазопиридазина **66в**. На рисунке 27 представлена хроматограмма реакционной массы после двухчасового кипячения.

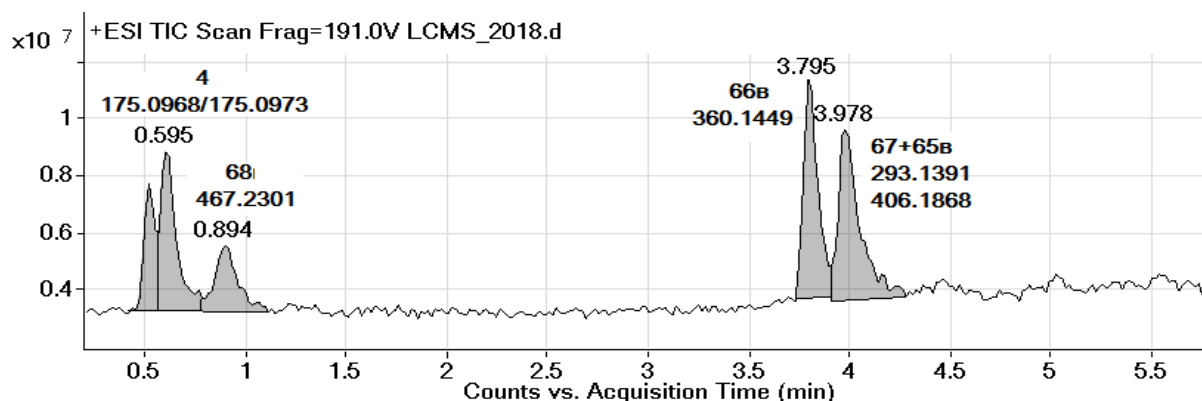
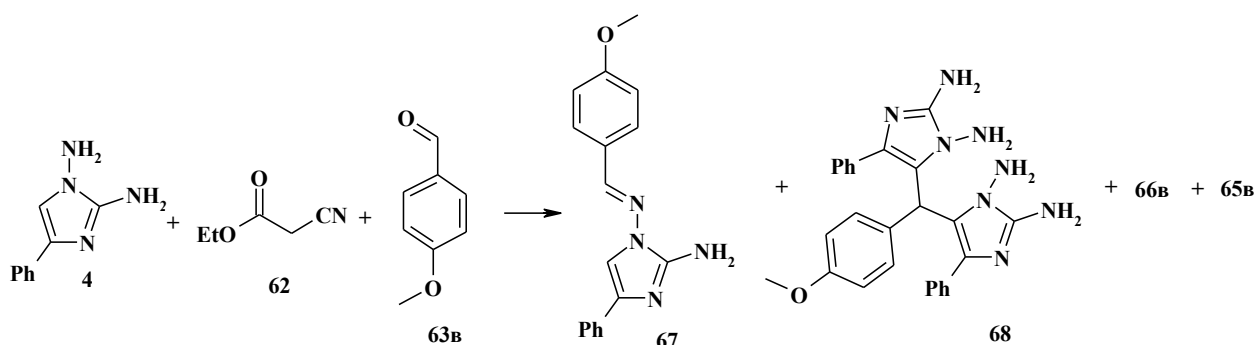


Рис.27. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC). 120 минут.

Было установлено, что в ходе взаимодействия, помимо промежуточного интермедиата и конечного продукта реакции, фиксируется основание Шиффа **67** и бис-аддукт имидазола и анисового альдегида **68** (схема 18). Данные результаты объясняют низкие выходы конечных имидазопиридазинов **66**.

Схема 18.



Таким образом, нами установлено, что в ходе двух- и трехкомпонентных реакций 1,2-диаминоимидазола с метиленактивными соединениями и триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида, или альдегидами, а так же их диметиламино(этоксиметилен)- и арилиденпроизводными происходит образование имидазопиридазиновых систем.

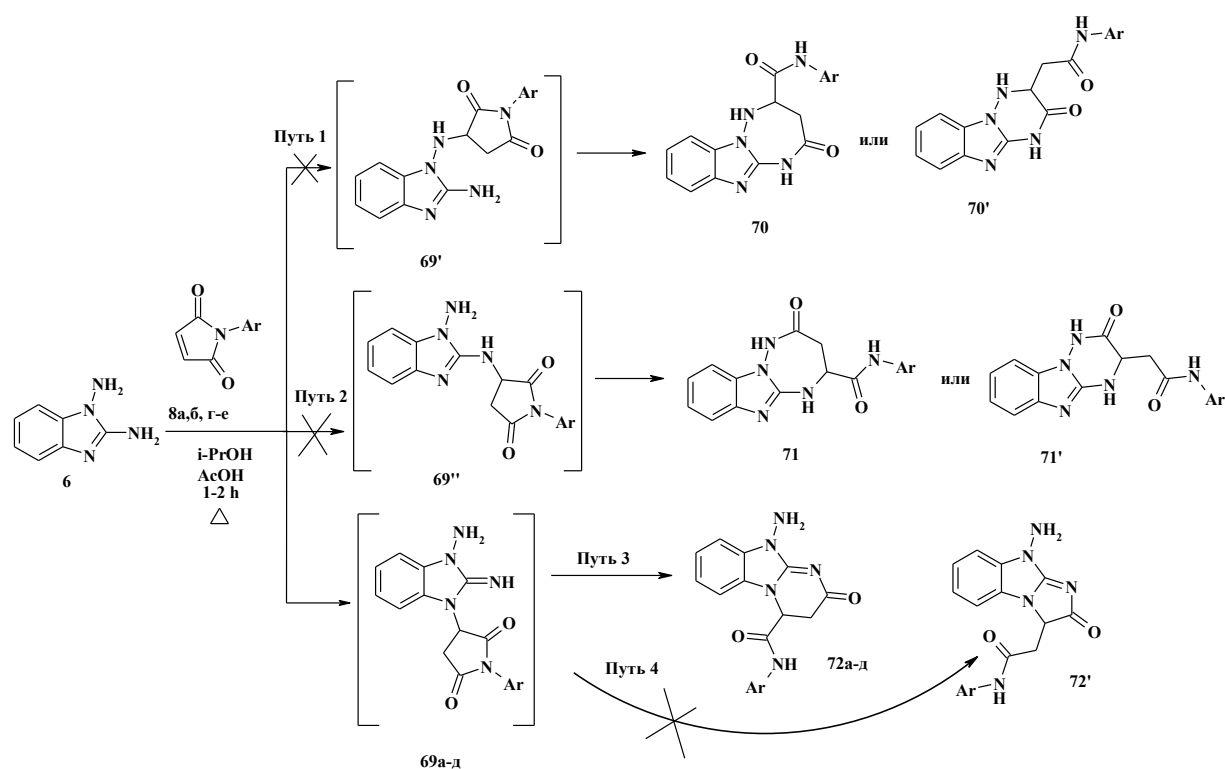
2.4 Построение имидазопиримидиновых систем

2.4.1 Построение тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов реакцией с N-арилитаконимидами и N-арилмалеимидами

Из литературных источников известно, что имидазопиримидины можно получить, используя 2-аминобензимидазолы [207, 208, 221-225] или 1,2-димиаонобензимидазол **6**. Однако реакции с участием **6** практически не изучены. В частности не описаны взаимодействия, приводящие к образованию полностью или частично гидрированных имидазопиримидиновых систем.

С целью получения тетрагидроимидазопиримидиновых систем нами было изучено взаимодействие диаминобензимидазола **6** с арилмалеимидами **8a,б,г-е**. Гетероциклизацию проводили при кипячении реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в течение 2 часов (схема 19).

Полученные тетрагидропиримидобензимидазолы **72a-д** представляют собой белые порошкообразные вещества с четкими температурами плавления. Характеристика этих соединений представлена в таблице 21.



Ar: C₆H₅ (8a, 72a); 4-(CH₃)₂CH-C₆H₄ (8b, 72b); 2-CH₃-C₆H₄ (8c, 72c); 2-CH₃-5-C₁-C₆H₃ (8d, 72d); 2,4-диCH₃-C₆H₃ (8e, 72e).

Таблица 21. Характеристика соединений 72a-д.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °C
			С	Н	N		
72a	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂	321.34	<u>63.16</u>	<u>4.70</u>	<u>21.73</u>	85	222-224
			63.54	4.71	21.79		
72б	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂	363.42	<u>65.71</u>	<u>5.80</u>	<u>19.23</u>	87	230-232
			66.10	5.82	19.27		
72в	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂	335.37	<u>64.09</u>	<u>5.09</u>	<u>20.88</u>	90	242-244
			64.47	5.11	20.84		
72г	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	369.81	<u>58.11</u>	<u>4.35</u>	<u>18.91</u>	83	228-230
			58.46	4.36	18.94		
72д	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂	349.40	<u>64.93</u>	<u>5.46</u>	<u>20.01</u>	92	236-238
			65.32	5.48	20.04		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

На основе теоретических сведений, квантово-химических расчетов и полученных ранее результатов нами был предложен возможный механизм данного процесса. Предполагается, что на первой стадии происходит присоединение малеимида по двойной связи к аминогруппам имидазола или

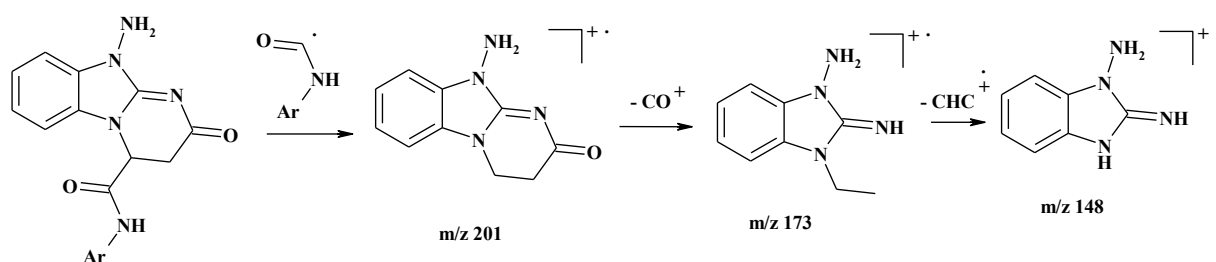
к эндоциклической NH группе в третьем положении (через таутомерную форму). Далее осуществляется рециклизация по ближайшему реакционному центру, через раскрытие цикла арилмалеимида. В случае образования интермедиатов **69'** и **69''** должны образовываться семичленные и шестичленные циклы (путь 1 и 2). При образовании **69**, способного подвергаться внутримолекулярной циклизации по двум маршрутам, вероятно образование пиримидобензимидазолов **72** (путь 3) или имидазобензимидазолов **72'** (путь 4).

Структура конечных 10-амино-2,3,4,10-тетрагидро-N-арил-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоксамидов **72a-d** подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии (описание представлено в таблице 22).

Анализ спектров ЯМР ^1H показал, что наряду с сигналами протонов арильных заместителей в полученных соединениях, сохраняется сигнал аминогруппы гидразинового фрагмента имидазольного цикла при $\delta = 5.69$ м.д. Так же появляются характерные сигналы метиленовых протонов в виде дублет-дублетов при 2.76-2.81 и 3.17-3.19 м.д. (CH_2 -3) и сигналы амидного протона (фрагмент малеимида) в более сильном поле при 9.80-10.50 м.д. Определяющим шестичленную структуру цикла **72a-d** является дублетный сигнал метинового протона (CH -4) при $\delta = 5.34 - 5.48$ м.д., который резонирует с протонами метиленового фрагмента пиримидинового цикла. Для структуры **72'** данные протонные взаимодействия не характерны. Наличие в спектрах продуктов реакции двухпротонного синглета аминогруппы однозначно исключает образование шести- **70', 71'** и семичленных **70, 71** циклов, которые могут реализовываться по маршрутам 1 и 2. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы бензольного фрагмента при 108, 109, 122, 123, 135-138 м.д. и узлового атома C-10a при 155 м.д. Сигналы атомов углерода пиримидинового цикла наблюдаются при 33, 53 (C-3 и C-4) и 173 (C-2) м.д.

Следует отметить, что в масс-спектрах соединений **72а-д**, не фиксируется молекулярный ион. Для данных структур характерно образование частиц с m/z 201. Вероятный путь фрагментации представлен на схеме 20. Предполагается, что сначала происходит расщепление связи с последующим отрывом ариламидного фрагмента, приводящее к стабильному иону тетрагидроимидазопиримидина с m/z 201, который и подвергается дальнейшей фрагментации.

Схема 20.

Таблица 22. Спектральные данные соединений **71а-д**.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
72а	<p>ЯМР 1H: 2.76 (1H, дд, $J = 14.5, J = 1.9$, CH_2 пиримид); 3.17 (1H, дд, $J = 9.7, J = 8.8$, CH_2 пиримид); 5.34 (1H, дд, $J = 6.9, J = 1.8$, $CH_{\text{пиримид}}$); 5.69 (2H, с, NH_2); 7.03 (1H, т, $J = 7.4$, $CH_{\text{аром}}$); 7.18 (1H, т, $J = 7.4$, $CH_{\text{бенз}}$); 7.23 (1H, т, $J = 7.5$, $CH_{\text{бенз}}$); 7.31 (3H, кв, $J = 7.8$, $CH_{\text{аром}}$); 7.38 (1H, д, $J = 7.7$, $CH_{\text{аром}}$); 7.57 (2H, д, $J = 7.8$, $CH_{\text{бенз}}$); 10.49 (1H, с, $CONH$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 33.5 (C-3); 53.5 (C-4); 108.7, 109.3 (C-7 и C-8); 119.5 (C Ar); 122.4, 123.7 (C-6 и C-9); 124.0, 127.4, 128.9, 131.7 (C Ar); 138.4 (C-5а и C-9а); 155.1 (C-10а); 167.1 ($NHCO$); 173.3 (C-2).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 201 [$M-C_8H_7NO$]$^+$ (2.6); 173 (39.1); 148 (69.6); 129 (39.1); 117 (32.2); 103 (37.4); 91 (26.2); 77 (41.1); 64 (32.2); 54 (67); 51 (40.9); 50 (26); 44 (91.3); 39 (43.5); 26 (100).</p>
72б	<p>ЯМР 1H: 1.16 (6H, д, $J = 6.9$, $(CH_3)_2CH$); 2.76 (1H, дд, $J = 14.4, J = 1.9$, CH_2 пиримид); 2.83 (1H, пент, $J = 6.8$, $(CH_3)_2CH$); 3.17 (1H, дд, $J = 7.7, J = 8.6$, CH_2 пиримид); 5.34 (1H, дд, $J = 6.6, J = 2.2$, $CH_{\text{пиримид}}$); 5.72 (2H, с, NH_2); 7.15 – 7.20 (2H, м, $CH_{\text{бенз}}$); 7.23 (2H, т, $J = 7.5$, $CH_{\text{аром}}$); 7.29 (1H, д, $J = 7.7$, $CH_{\text{аром}}$); 7.39 (1H, д, $J = 7.7$, $CH_{\text{аром}}$); 7.48 (2H, д, $J = 8.5$, $CH_{\text{бенз}}$); 10.45 (1H, с, $CONH$).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 23.8, 23.9 ($(CH_3)_2CH$); 32.9 ($(CH_3)_2CH$); 33.5 (C-3); 53.5 (C-4); 108.7, 109.3 (C-7 и C-8); 119.5 (C Ar); 122.3, 122.8 (C-6 и C-9); 126.6, 126.8, 127.4 (C Ar); 136.1 (C-</p>

	<p>5а и С-9а); 144.2 (С Ar); 155.1 (С-10а); 166.9 (NHCO); 173.3 (С-2).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 201 [M-C₁₀H₁₂NO]⁺ (14.5); 200 (100); 182 (11.7); 172 (13); 154 (19); 148 (82.6); 132 (28.7); 117 (12.8); 105 (26.1); 91 (19.3); 77 (36.5); 65 (13); 54 (20.8); 44 (36.5); 39 (34); 26 (19.1); 15 (8.7).</p>
72В	<p>ЯМР ¹H: 2.06 (3H, с, CH₃); 2.80 (1H, дд, $J = 14.9$, $J = 1.8$, CH₂ пиримид); 3.18 (1H, дд, $J = 8.7$, $J = 7.6$, CH₂ пиримид); 5.45 (1H, дд, $J = 7.3$, $J = 1.8$, CH_{пиримид}); 5.69 (2H, с, NH₂); 7.00 – 7.17 (2H, м, CH_{бенз}); 7.19 – 7.26 (3H, м, CH_{аром}); 7.28 – 7.40 (3H, м, CH_{бенз} + CH_{аром}); 9.90 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ¹³C: 17.8 (CH₃); 33.6 (С-3); 53.0 (С-4); 108.7, 109.3 (С-7 и С-8); 114.8, 117.9, 120.2 (С Ar); 122.3, 122.8 (С-6 и С-9); 125.4, 126.0, 130.5 (С Ar); 135.0, 135.4 (С-5а и С-9а); 155.3 (С-10а); 167.4 (NHCO); 173.3 (С-2).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 201 [M-C₈H₈NO]⁺ (6); 187 (14.6); 169 (42.2); 158 (11.2); 148 (100); 141 (16.9); 130 (58.6); 117 (17.2); 104 (29.3); 90 (17.2); 77 (30.1); 65 (17.2); 55 (11.2); 51 (44.3); 44 (33.6); 39 (20.7); 26 (29.3).</p>
72Г	<p>ЯМР ¹H: 2.18 (3H, с, CH₃); 2.81 (1H, дд, $J = 14.6$, $J = 1.8$, CH₂ пиримид); 3.19 (1H, дд, $J = 8.8$, $J = 7.5$, CH₂ пиримид); 5.48 (1H, дд, $J = 6.9$, $J = 2.0$, CH_{пиримид}); 5.54 (2H, с, NH₂); 7.09 (1H, дд, $J = 6.1$, $J = 1.4$, CH_{аром}); 7.15 – 7.26 (3H, м, CH_{бенз} + CH_{аром}); 7.33 (1H, дд, $J = 7.3$, $J = 1.4$, CH_{аром}); 7.37 – 7.47 (2H, м, CH_{бенз}); 9.98 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ¹³C: 17.3 (CH₃); 33.5 (С-3); 53.0 (С-4); 108.7, 109.4 (С-7 и С-8); 117.9, 120.2 (С Ar); 122.4, 122.7 (С-6 и С-9); 124.4, 125.5, 130.0 (С Ar); 134.9, 135.0 (С-5а и С-9а); 136.8 (С Ar); 155.1 (С-10а); 167.7 (NHCO); 173.3 (С-2).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 201 [M-C₈H₇ClNO]⁺ (5.6); 193 (12.2); 186 (10); 175 (17.8); 164 (27.8); 158 (27.8); 148 (100); 140 (20); 132 (40); 105 (27.8); 879 (16.7); 77 (32.2); 63 (12.2); 54 (30); 51 (22.2); 45 (96.7); 39 (17.8); 26 (30); 18 (44.4).</p>
72Д	<p>ЯМР ¹H: 2.11 (6H, с, 2CH₃); 2.77 (1H, дд, $J = 14.4$, $J = 1.9$, CH₂ пиримид); 3.17 (1H, дд, $J = 8.6$, $J = 7.6$, CH₂ пиримид); 5.41 (1H, дд, $J = 6.8$, $J = 2.0$, CH_{пиримид}); 5.68 (2H, с, NH₂); 6.95 (1H, д, $J = 7.9$, CH_{аром}); 7.02 (1H, с, CH_{аром}); 7.14 (1H, д, $J = 8.0$, CH_{аром}); 7.19 – 7.25 (2H, м, CH_{бенз}); 7.32 (1H, дд, $J = 5.0$, $J = 1.7$, CH_{бенз}); 7.37 (1H, дд, $J = 5.0$, $J = 2.2$, CH_{бенз}); 9.80 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ¹³C: 17.7, 20.6 (CH₃); 33.6 (С-3); 53.0 (С-4); 108.6, 109.3, 122.3, 122.6 (С-7, С-8, С-6, С-9); 125.4, 126.6, 127.4, 131.0, 131.7, 132.4 (С Ar); 135.2 (С-5а и С-9а); 155.1 (С-10а); 167.3 (NHCO); 173.3 (С-2).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 201 [M-C₈H₁₀NO]⁺ (82.8); 183 (39.6); 172 (20.7); 158 (29.3);</p>

154 (9.5); 148 (100); 144 (32); 132 (43.1); 118 (17.2); 105 (36.2); 91 (37); 77 (51.7); 65 (27.6); 55 (17.2); 51 (36.2); 44 (56.9); 39 (37); 26 (36.2).

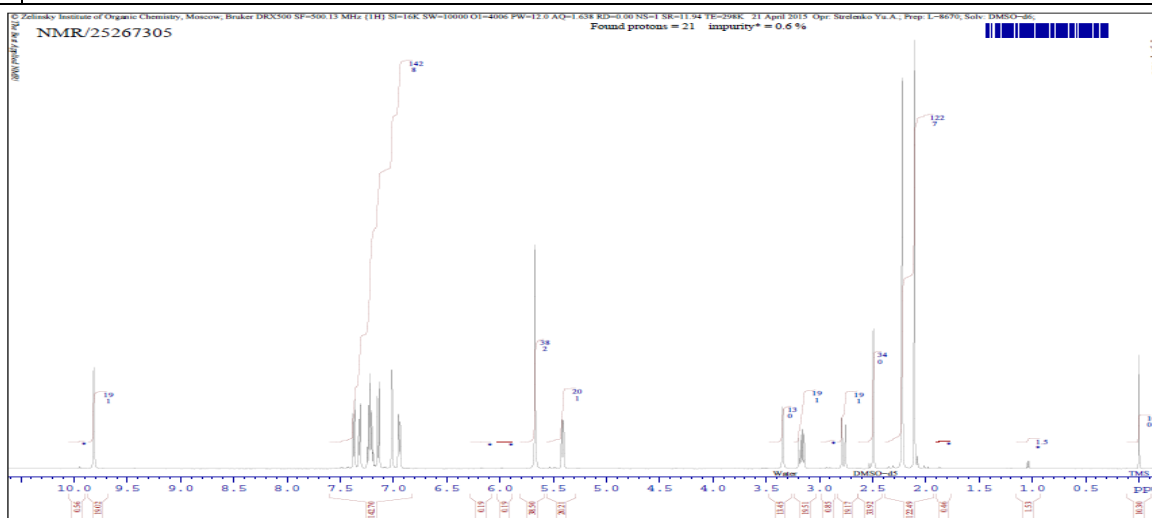


Рис.28. Спектр ЯМР ^1H 10-амино-2,3,4,10-тетрагидро-N-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоксамида **72д**.

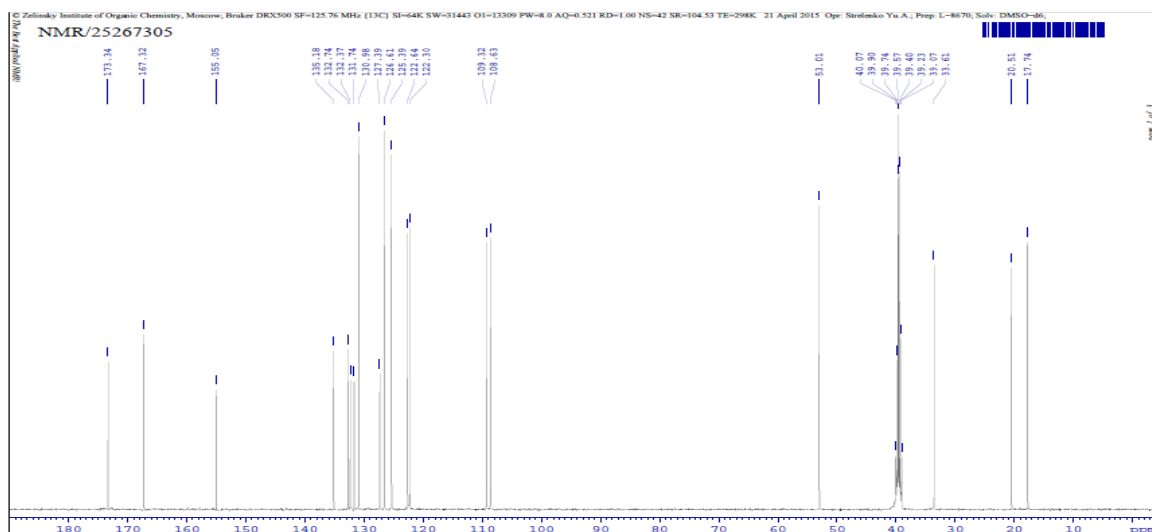


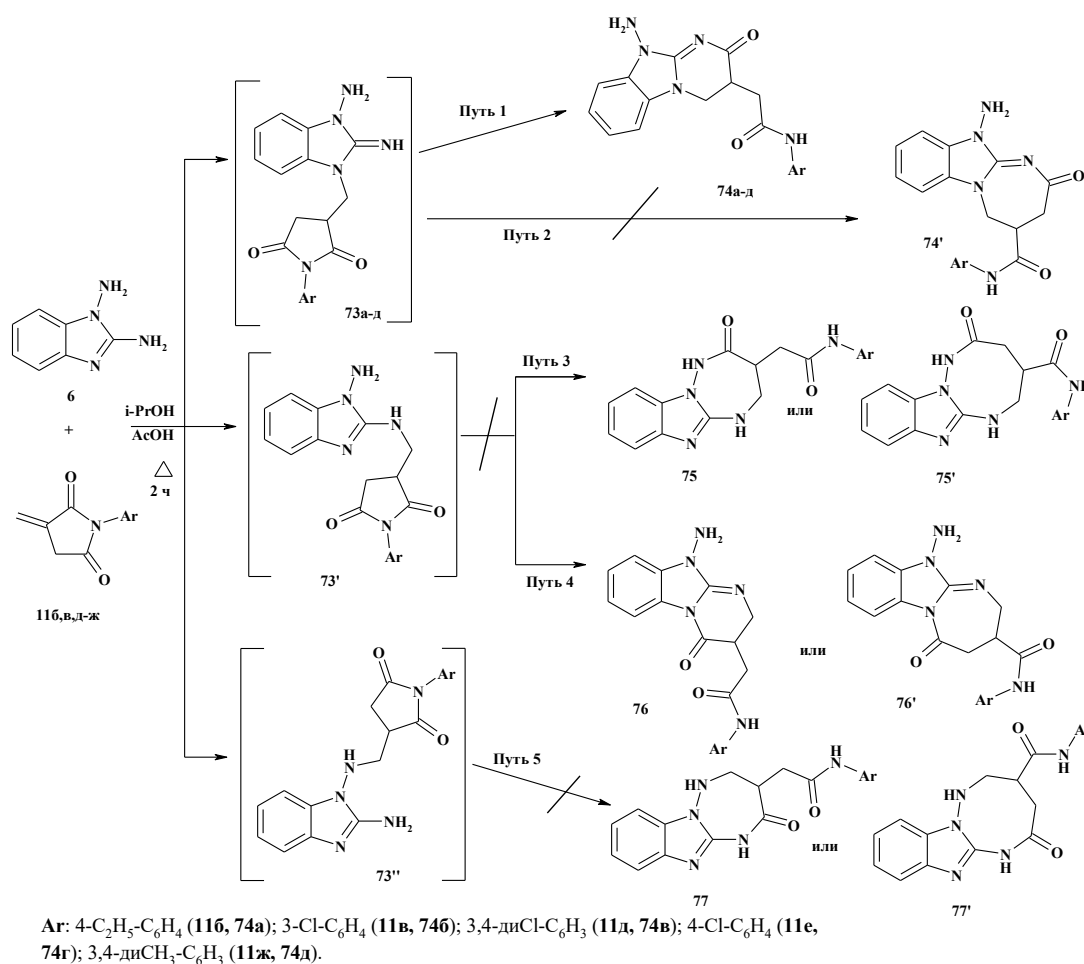
Рис.29. Спектр ЯМР ^{13}C 10-амино-2,3,4,10-тетрагидро-N-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоксамида **72д**.

При исследовании реакции бенздиаминоимдазола **6** с N-арилитаконимидами **11б,в,д-ж** нами установлено, что реакция протекает аналогичным образом. Гетероциклизацию бенздиаминоимдазола **6** с N-арилитаконимидами **11б,в,д-ж** проводили в тех же условиях: двух часовое кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии

каталитических количеств уксусной кислоты. На схеме 21 отражены возможные интермедиаты и продукты данного взаимодействия.

Как и для взаимодействия бензимидазола с малеимидами, предполагается, что на первой стадии происходит присоединение диамина **6** к метилиденовой группе арилитаконимида **11** по аминогруппам или эндоциклическому атому азота в третьем положении, которое может привести, к линейно связанным альтернативным продуктам **73**, **73'**, **73''**. Соединения **73**, **73'**, **73''** могут подвергаться внутримолекулярной циклизации по нескольким маршрутам (путь 1-5).

Схема 21.



Полученные соединения **74a-d** представляют собой белые порошкообразные вещества с четкими температурами плавления и подтверждены данными масс-спектрометрического анализа. Характеристика соединений представлена в таблице 23.

Таблица 24. Характеристика соединений 74а-д.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
74а	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂	363.42	$\frac{66.84}{66.10}$	$\frac{5.85}{5.82}$	$\frac{19.31}{19.27}$	85	245-247
74б	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	369.81	$\frac{58.03}{58.46}$	$\frac{4.33}{4.36}$	$\frac{18.89}{18.94}$	90	237-239
74в	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₂	404.26	$\frac{52.98}{53.48}$	$\frac{3.76}{3.74}$	$\frac{17.27}{17.32}$	95	232-234
74г	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	369.81	$\frac{58.97}{58.46}$	$\frac{4.34}{4.36}$	$\frac{18.99}{18.94}$	87	228-230
74д	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂	363.42	$\frac{65.74}{66.10}$	$\frac{5.80}{5.82}$	$\frac{19.21}{19.27}$	85	238-240

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Структура конечных 2-(10-амино-N-арил-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)ацетамидов 74а-д подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии (таблица 24).

В спектрах ЯМР ¹H выделенных имидазопиримидинов 74а-д, наряду с сигналами СН протонов бензимидазольного фрагмента, присутствуют сигналы протонов аминогруппы гидразинового фрагмента имидазольного цикла, при $\delta = 5.63$ м. д. Так же, наряду с сигналами протонов арильных заместителей фрагмента итаконимида, появляются протоны метиленовых групп в виде дублета дублетов при $\delta = 2.44-2.50$ м. д., которые частично накладываются на сигнал протонов ДМСО, и при $\delta = 2.93-2.95$ м. д., а также триплета и дублета дублетов при $\delta = 3.90$ и $\delta = 4.47-4.50$ м. д. соответственно. Синглетные сигналы амидных протонов находятся в области 9.87–10.36 м. д. Подтверждающим шестичленную структуру соединений 74а-д является мультиплетный сигнал метинового протона пиримидинового цикла (СН-3) в области 3.10–3.12 м. д., который взаимодействует с протонами метиленовой группы (СН₂-4). Сохранившийся сигнал аминогруппы в спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции позволяет исключить образование соединений по пути 2 и 5, и предположить образование промежуточных соединений 73 или 73'. Их дальнейшая внутримолекулярная циклизация

может проходить трем маршрутам: 1 или 4, с образованием шести- (соединения **74а-д**, **76**) или семичленных (соединения **74'**, **76'**) циклов.

Анализ спектров ЯМР ^{13}C показал, что в соединениях **74а-д** присутствуют характерные сигналы узловых атомов (С-5а, С-9а и С-10а) при 132, 133 и 154 м. д. Сигналы атомов тетрагидропиримидинового цикла (CH_2 , С-3, С-2) наблюдаются при 35, 42 и 176 м. д. соответственно.

Для окончательного выбора структуры образующихся соединений были проанализированы двумерные спектры NOESY и HMBC на примере **74б**. Определяющим протекание реакции по пути 1 является кросс-пик между сигналами метиленового протона при атоме С-4 и протона бензольного цикла при атоме С-6 в спектре NOESY (рис. 30а). В случае образования продуктов по 4 маршруту, данной корреляции быть не может и это исключает образование интермедиата **73'**. Отсутствие кросс-пиков для сигнала при 175.9 м. д. в спектрах HMBC с сигналами протона группы NH фрагмента итаконимида и орто-протонами ароматического цикла позволяет соотнести данный сигнал к карбонильной группе (С-2) пиримидинового цикла. Наличие трех корреляционных пиков между сигналами двух протонов при атоме С-4 и экзоциклических метиленовых протонов с ядром углерода С-2 (175.9 м. д.) в спектре HMBC (рис. 30б), позволяет однозначно утверждать, что в ходе реакции образуется пиримидоимидазол **74** (путь 1). Для семичленного цикла **74'** (путь 2) должны наблюдаться две корреляции.

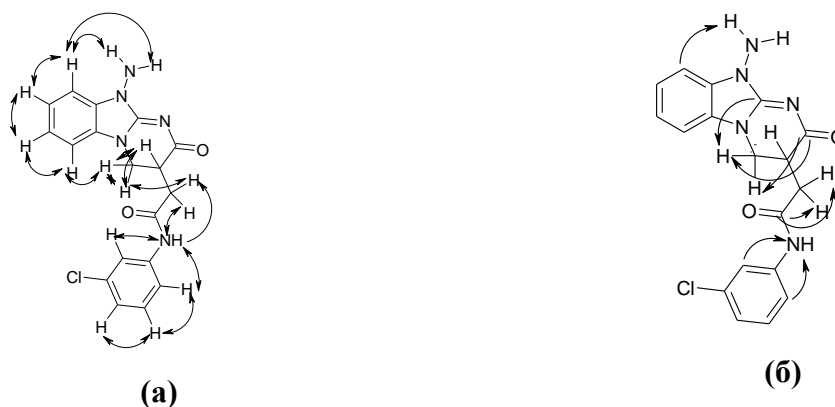


Рис.30. Основные взаимодействия в спектре NOESY (а) и в спектре HMBC (б) соединения **74б**.

Таблица 24. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии соединений 74а-д.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
74а	<p>ЯМР ^1H: 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.45 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 7.6$, CH_2CO); 2.55 (2H, кв, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 2.94 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 5.1$, CH_2CO); 3.06–3.13 (1H, м, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 3.90 (1H, т, $J = 11.9$) и 4.48 (1H, дд, $J = 12.1$, $J = 7.5$, CH_2 пиримид); 5.63 (2H, с, NH_2); 7.13 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.17–7.24 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.37 (2H, дд, $J = 7.1$, $J = 7.1$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.51 (2H, д, $J = 8.4$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 9.96 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 15.8 (CH_2CH_3); 27.6 (CH_2CH_3); 35.4 (C-4); 35.5 (CH_2); 42.9 (C-3); 108.8, 109.2 (C-7,8); 119.2 (C Ar); 122.3, 122.4 (C-6,9); 127.5, 127.8, 127.9 (C Ar); 131.4, 131.5 (C-5a,9a); 137.1, 138.4 (C Ar); 154.2 (C-10a); 169.4 (CO); 176.3 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 364.1765 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 364.1769.</p>
74б	<p>ЯМР ^1H: 2.49 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 7.6$) и 2.95 (1H, дд, $J = 15.8$, $J = 5.4$, CH_2CO); 3.08–3.15 (1H, м, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 3.90 (1H, т, $J = 12.1$) и 4.50 (1H, дд, $J = 12.1$, $J = 7.5$, CH_2 пиримид); 5.63 (2H, с, NH_2); 7.09 (1H, дд, $J = 7.3$, $J = 1.5$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.18–7.24 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.33 (1H, дд, $J = 8.1$, $J = 8.1$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.34–7.39 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}} + \text{CH}_{\text{арил}}$); 7.44 (1H, дд, $J = 8.2$, $J = 1.1$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.86 (1H, т, $J = 2.0$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 10.24 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 35.2 (C-4); 35.3 (CH_2); 42.7 (C-3); 108.7, 109.1 (C-7,8); 117.3, 118.4 120.0 (C Ar); 122.2, 122.6 (C-6,9); 127.3, 130.3 (C Ar); 131.4, 132.9 (C-5a,9a); 140.6 (C Ar); 154.1 (C-10a); 169.9 (CO); 175.9 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 370.1069 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 370.1066.</p>
74в	<p>ЯМР ^1H: 2.50 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 7.6$) и 2.94 (1H, дд, $J = 15.8$, $J = 5.4$, CH_2CO); 3.08–3.16 (1H, м, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 3.90 (1H, т, $J = 12.1$) и 4.50 (1H, дд, $J = 12.1$, $J = 7.5$, CH_2 пиримид); 5.63 (2H, с, NH_2); 7.18–7.24 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.37 (2H, дд, $J = 6.6$, $J = 6.6$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.48 (1H, дд, $J = 8.8$, $J = 2.3$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.56 (1H, д, $J = 8.8$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 8.04 (1H, д, $J = 2.3$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 10.36 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 35.3 (C-4); 35.5 (CH_2); 42.9 (C-3); 108.9, 109.2 (C-7,8); 119.1, 120.2 (C Ar); 122.3, 122.4 (C-6,9); 124.4, 127.5, 130.7 (C Ar); 131.0, 131.5 (C-5a,9a); 139.4 (C Ar); 154.2 (C-10a); 170.3 (CO); 176.1 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 404.0669 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2+\text{H}^+$. Вычислено, m/z: 404.0676.</p>
74г	<p>ЯМР ^1H: 2.48 (1H, дд, $J = 15.7$, $J = 7.6$) и 2.95 (1H, дд, $J = 15.8$, $J = 5.3$, CH_2CO); 3.08–3.15 (1H, м, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 3.90 (1H, т, $J = 12.1$) и 4.49 (1H, дд, $J = 12.1$, $J = 7.5$, CH_2 пиримид); 5.63 (2H, с, NH_2); 7.18–7.24 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.34–7.38 (4H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}} + \text{CH}_{\text{арил}}$); 7.64 (2H, дт, $J = 8.9$, $J = 2.1$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 10.2 (1H, с, CONH).</p>

	<p>ЯМР ^{13}C: 35.2 (C-4); 35.3 (CH_2); 42.8 (C-3); 108.7, 109.1 (C-7,8); 120.5 (C Ar); 122.1, 122.2 (C-6,9); 126.4, 127.3, 128.5 (C Ar); 131.4, 131.5 (C-5a,9a); 138.2 (C Ar); 154.1 (C-10a); 169.7 (CO); 176.0 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 370.1058 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl} + \text{H}^+$. Вычислено, m/z: 370.1066.</p>
74д	<p>ЯМР ^1H: 2.16 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, CH_3); 2.44 (1H, дд, $J = 15.7, J = 7.6$) и 2.93 (1H, дд, $J = 15.7, J = 5.0$, CH_2CO); 3.05–3.12 (1H, м, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 3.90 (1H, т, $J = 12.0$) и 4.47 (1H, дд, $J = 12.1, J = 7.4$, CH_2 пиримид); 5.62 (2H, с, NH_2); 7.03 (1H, д, $J = 8.1$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.18–7.24 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.30 (1H, дд, $J = 8.2, J = 2.1$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 7.35–7.38 (2H, м, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.40 (1H, д, $J = 2.1$, $\text{CH}_{\text{арил}}$); 9.87 (1H, с, CONH).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 19.2 (CH_3); 20.0 (CH_3); 35.7 (C-4); 35.8 (CH_2); 43.3 (C-3); 109.2, 109.5 (C-7,8); 117.0, 120.7 (C Ar); 122.6, 122.7 (C-6,9); 127.8, 129.8 (C Ar); 131.0, 131.9 (C-5a,9a); 136.5, 137.4 (C Ar); 154.6 (C-10a); 169.6 (CO); 176.6 (C-2).</p> <p>Найдено, m/z: 364.1776 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено, m/z: 364.1769.</p>

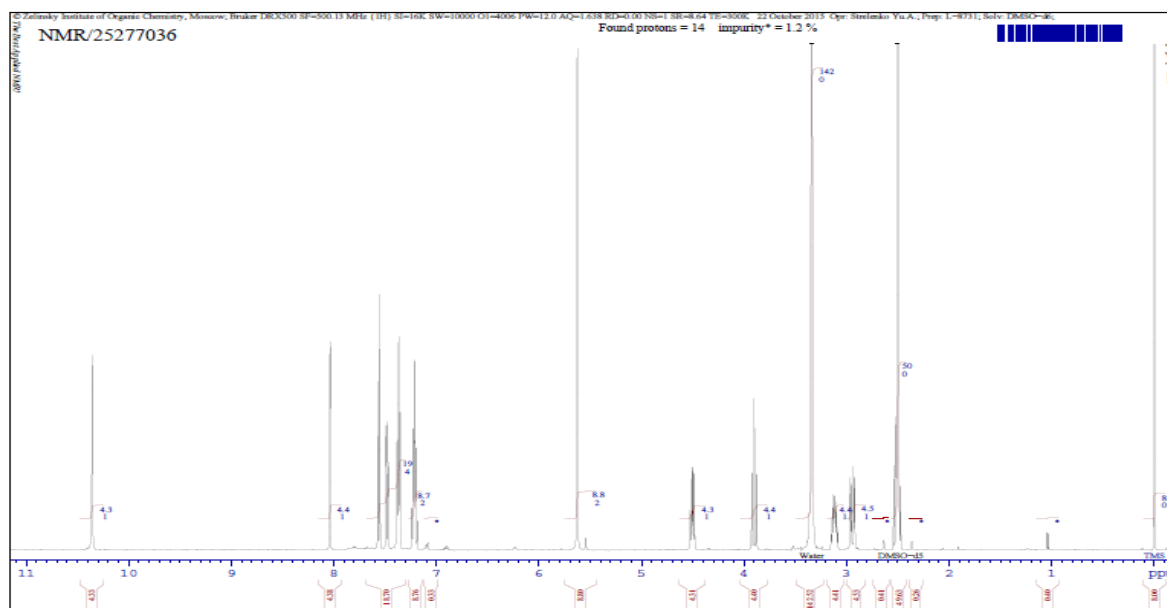


Рис.31. Спектр ЯМР ^1H 2-(10-амино-2-оксо- N-(3,4-дихлорфенил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)ацетамид **74в**.

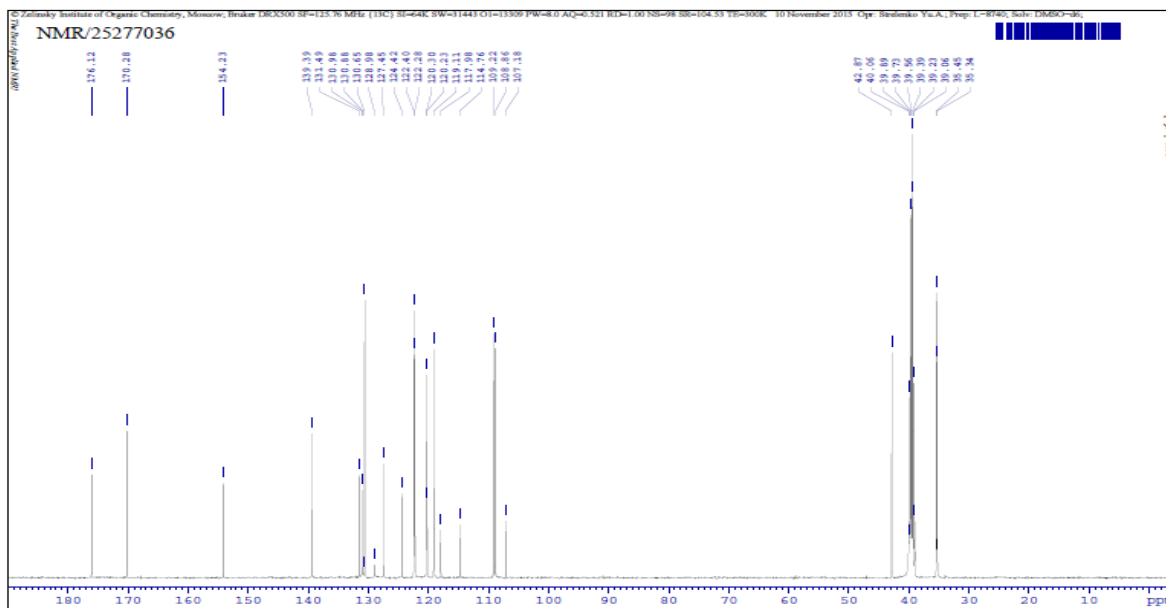


Рис.32. Спектр ЯМР ^{13}C 2-(10-амино-2-оксо- N-(3,4-дихлорфенил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)ацетамид **74в**.

Данная реакция была так же исследована при помощи ВЭЖХ/МС анализа. Пробы отбирались через определенные промежутки времени. Соотнесение хроматографических пиков (рис. 33) основывалось на полученных экспериментальных данных и на полинуклеофильном характере исходного бенздиаминоимидазола **6**.

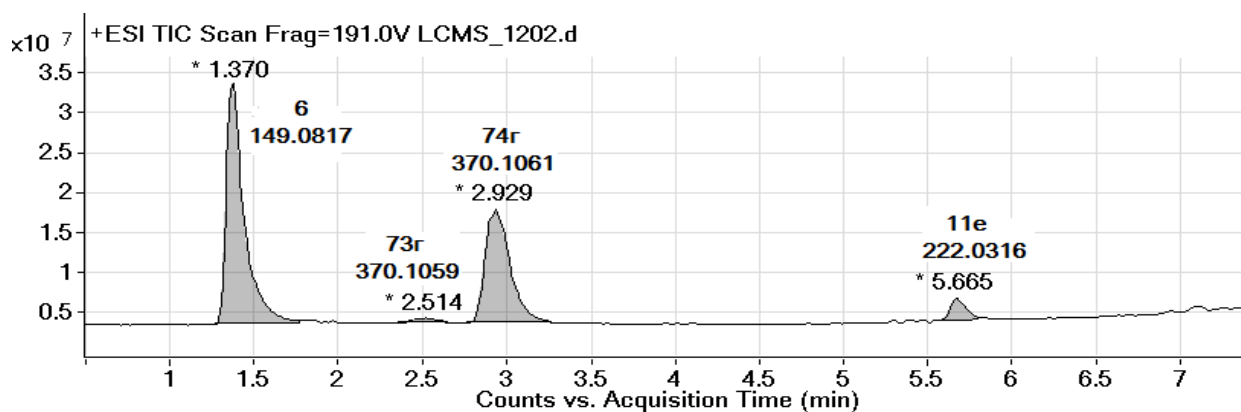


Рис.33. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока реакционной смеси. Время реакции 1 минут.

Установлено, что при одноминутном кипячении смеси реагентов сразу начинает образовываться линейно связанный продукт **73г** (пик № 2 при 2.154

мин) и тетрагидропиримидобензимидазол **74г** (пик № 3 при 2.929 мин). Спустя 30 минут концентрация исходных диаминоимидазола **6** и итаконимида **11e** уменьшается, а имидазопиримидин **74г** начинает выпадать в осадок. После двух часов кипячения, образовавшийся осадок был отфильтрован и проанализирован (рис. 34). Хроматограмма содержала сигнал конечного продукта реакции – (10-амино-2-оксо- N-(4-хлорфенил)-2,3,4,10-тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)ацетамида **74г** – при 2.907 мин (m/z 370.1063 $[M+H]^+$).

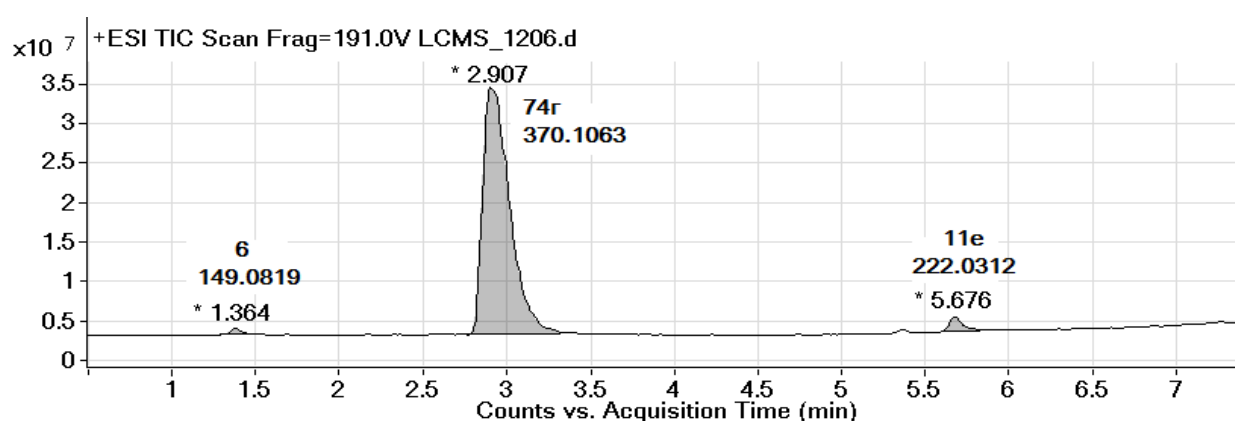


Рис.34. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока осадка реакции (120 мин).

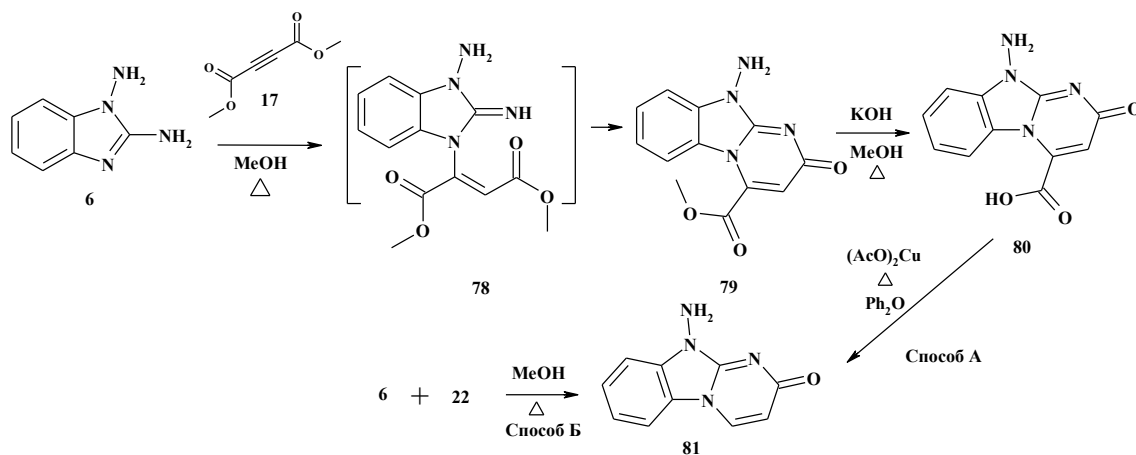
Таким образом, нами доказано, что взаимодействие 1,2-диаминобензимидазола с арилмалеимидами и арилитаконимидами протекает полностью региоселективно и приводит к образованию замещенных тетрагидропиримидоимидазолов.

2.4.2 Построение пиримидо[1,2-а]бензимидазолов реакцией с диметилацетилендикарбоксилатом

С целью расширения синтетического потенциала 1,2-диаминобензимидазола, нами было изучено его взаимодействие с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **17** (схема 22). Установлено, что при кипячении смеси реагентов в метаноле в течение 20

минут образуется метиловый эфир 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбной кислоты **79**.

Схема 22.



Строение эфира **79** подтверждено данными ЯМР ^1H (описание спектров приведено в таблице 26) и масс спектрометрии. В отличие от исходного диаминоимидазола в спектре полученного соединения **79** отсутствуют сигналы протонов одной аминогруппы, а появляется характерный сигнал протона пиримидиновго цикла, который фиксируется при $\delta = 6.57$ м.д.

Предположительный механизм процесса основан на данных квантово-механических расчетов и предшествующих данных, и заключается в стадии присоединения циклического атома азота к ДМАК, со смещением кратной связи на аминогруппу. Дальнейшая циклизация протекает по ближайшей аминогруппе с отщеплением молекулы метанола. Выделенный пиримидобензимидазол **79** представляет собой белое порошкообразное вещество с четкой температурой плавления, характеристика которого приведена в таблице 25.

Дальнейший щелочной гидролиз выделенного эфира **79** приводит к образованию 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбной кислоты **80**. В ходе последующего декарбоксилирования **80** нами был получен 10-аминопиримидо[1,2-а]бензимидазол-2(10H)-он **81** (способ А). Продукт **81**, так же был получен встречным синтезом с использованием этилпропиоата **22**, но с большим выходом (схема 22, способ Б).

Пиримидобензимидазолкарбоновая кислота **80** и пиримидобензимидазолон **81** представляют собой белые порошкообразные соединения с четкими температурами плавления, характеристики которых приведены в таблице 25. Строение **80** и **81** подтверждается данными ЯМР ^1H спектроскопии (таблица 26).

Таблица 25. Характеристика соединений **79-81**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
79	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$	258.24	<u>55.53</u>	<u>3.92</u>	<u>21.61</u>	94	257-259
			55.81	3.90	21.70		
80	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$	244.21	<u>54.36</u>	<u>3.28</u>	<u>22.88</u>	83	290-292
			54.10	3.30	22.94		
81	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$	200.20	<u>60.25</u>	<u>4.05</u>	<u>27.91</u>	54 (А)	>300
			60.00	4.03	27.99	79 (Б)	

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 26. Спектральные данные **79-81**.

№	δ , м.д. (J, Гц), ДМСО- d_6
79	ЯМР ^1H : 4.03 (3H, с, OCH_3); 5.83 (2H, с, NH_2); 6.56 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 7.27 (1H, тд, $J = 7.3$, $J = 1.2$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.45 (1H, т, $J = 8.0$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.55 (1H, д, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.66 (1H, д, $J = 8.3$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$). Найдено, m/z : 259.0824 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено, m/z : 259.0826.
80	ЯМР ^1H : 5.78 (2H, уш. с, NH_2); 6.46 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 7.34 (1H, тд, $J = 7.3$, $J = 1.2$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.42 (1H, т, $J = 8.0$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.53 (1H, д, $J = 7.4$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.62 (1H, д, $J = 8.3$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 12.32 (1H, уш.с, COOH). Найдено, m/z : 245.0698 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено, m/z : 245.0670.
81	ЯМР ^1H : 5.77 (2H, с, NH_2); 6.15 (1H, д, $J = 7.5$, $\text{CH}_{\text{пирим}}$); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.41 (1H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.49 (1H, д, $J = 7.9$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 7.90 (1H, д, $J = 8.0$, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 8.66 (1H, д, $J = 7.5$, $\text{CH}_{\text{пирим}}$). Найдено, m/z : 201.0770 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}+\text{H}^+$. Вычислено, m/z : 201.0771.

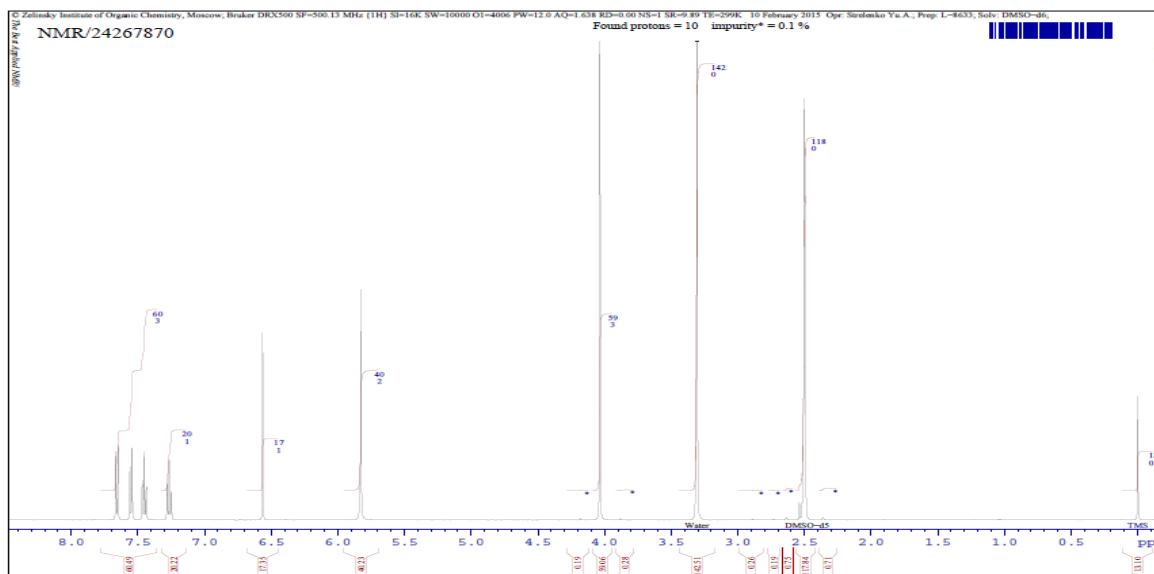


Рис.35. Спектр ЯМР ^1H метилового эфира 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4- карбоновой кислоты **79**.

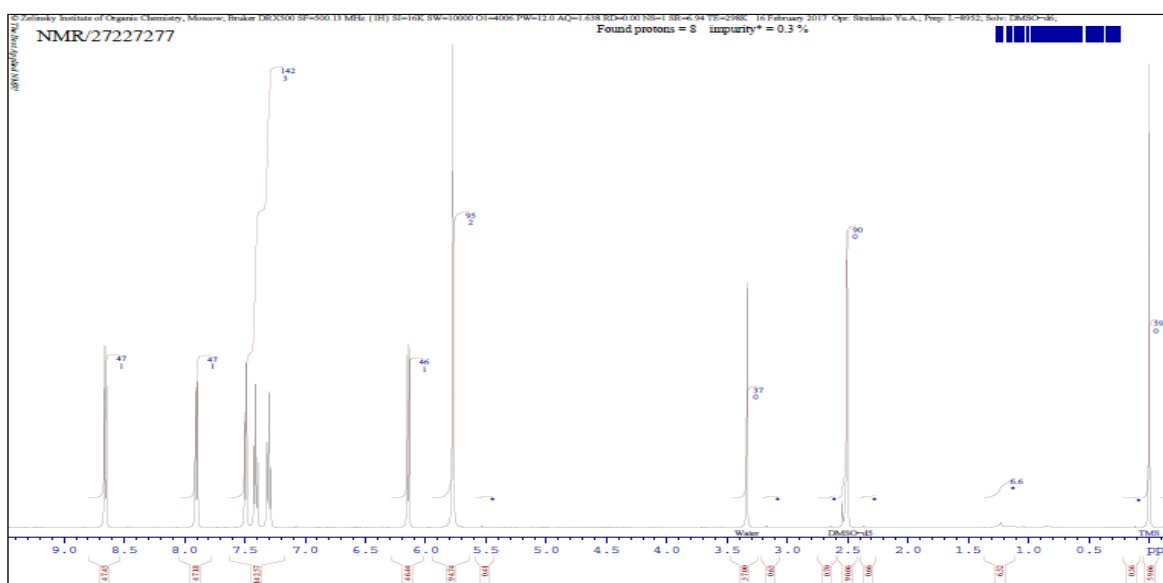


Рис.36. Спектр ЯМР ^1H 10-аминопиримидо[1,2-а]бензимидазол-2(10H)-она **81**.

Таким образом, взаимодействие диаминобензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом приводит к образованию ранее не известного метилового эфира имидазопиримидиновой кислоты.

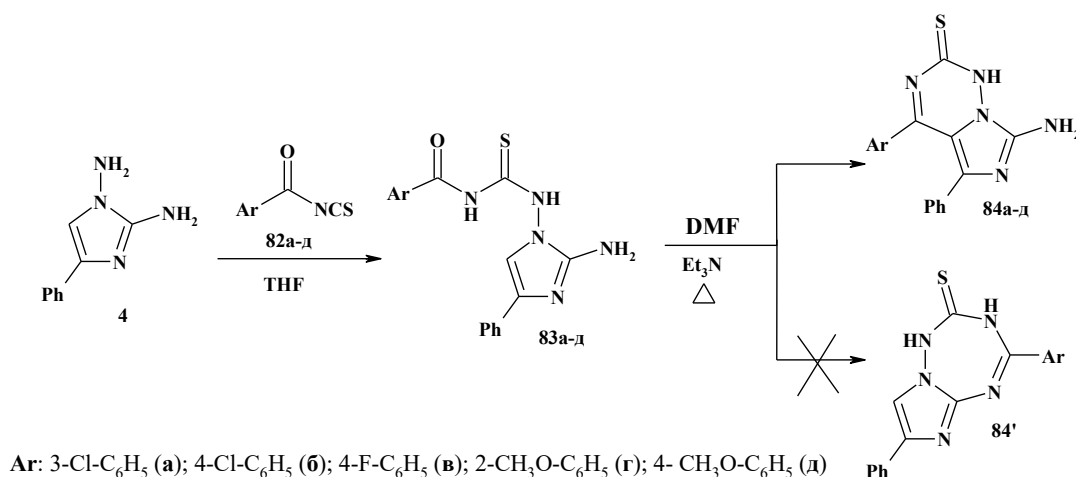
2.5 Построение имидазотриазиновых систем

2.5.1 Образование имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами

Большое количество работ посвящено построению азолотриазиновых систем с использованием ароилизотиоцианатов, которые благодаря своей высокой реакционной способности, по отношению к таким бинуклеофилам как аминотриазолы и аминопиразолы, позволяют получить разнообразные продукты с высоким выходом [226, 227]. Однако данное взаимодействие не было изучено для аминоимидазолов, в частности для диаминоимидазолов.

Реакцию 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** с ароилизотиоцианатами **82a-д** проводили при комнатной температуре и постоянном перемешивании в тетрагидрофуране в течение 1 часа (схема 23).

Схема 23.



Спектральный анализ полученных в результате этой реакции соединений, показал, что они соответствуют продуктам линейного строения **83a-д**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация осуществлялась при непродолжительном кипячении **83** в смеси ДМФА и триэтиламина. Предположительно данный процесс может протекать по двум маршрутам: первый заключается в конденсации карбонильного фрагмента по СН-фрагменту имидазольного цикла с образованием конечных имидазотриазинов **84a-д**, второй – по аминогруппе с формированием имидазотриазепинов **84'**.

Анализ ЯМР¹H спектров соединений **83a-д** показал, что в них, наряду с новыми сигналами протонов арильных заместителей, присутствуют синглеты

протонов NH – групп фрагмента тиомочевины при 8.15 м.д. В ЯМР¹H спектрах 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионов **84а-д** отсутствуют сигналы протонов СН фрагмента и одного тиаомидного протона. Благодаря этому из рассмотрения однозначно были исключены имидазотриазепиновые системы **84'**.

Соединения **83а-д** представляют собой ярко-желтые, а вещества **84а-д** бежевые порошкообразные вещества с четкими температурами плавления. Характеристика и спектральные данные продуктов **83а-д** и **84а-д** представлена в таблице 27 и 28 соответственно.

Таблица 27. Характеристика соединений **83а-д** и **84а-д**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
83а	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ OS	371.85	<u>54.62</u>	<u>3.77</u>	<u>18.79</u>	70	260-262
			54.91	3.79	18.83		
83б	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ OS	371.85	<u>54.59</u>	<u>3.81</u>	<u>18.88</u>	75	255-257
			54.91	3.79	18.83		
83в	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ OS	355.40	<u>57.79</u>	<u>3.95</u>	<u>19.76</u>	61	265-267
			57.45	3.97	19.71		
83г	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	367.43	<u>58.55</u>	<u>4.68</u>	<u>19.11</u>	63	287-289
			58.84	4.66	19.06		
83д	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	367.43	<u>59.15</u>	<u>4.64</u>	<u>19.01</u>	72	285-287
			58.84	4.66	19.06		
84а	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ S	353.84	<u>57.44</u>	<u>3.44</u>	<u>19.83</u>	81	255-257
			57.71	3.42	19.79		
84б	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ S	353.84	<u>58.04</u>	<u>3.40</u>	<u>19.85</u>	79	296-298
			57.71	3.42	19.79		
84в	C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ S	337.38	<u>60.86</u>	<u>3.61</u>	<u>20.83</u>	84	247-259
			60.52	3.59	20.76		
84г	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ OS	349.42	<u>61.55</u>	<u>4.31</u>	<u>20.11</u>	87	291-293
			61.87	4.33	20.04		
84д	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	349.42	<u>62.05</u>	<u>4.33</u>	<u>19.98</u>	91	265-267
			61.87	4.33	20.04		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 28. Спектральные данные соединений **83а-д** и **84а-д**.

№	δ, м.д. (J, Гц), ДМСО-d ₆
83а	ЯМР ¹ H: 5.94 (2H, уш.с, NH ₂); 7.00-7.04 (2H, м, CH _{аром}); 7.14 (1H, с, CH _{аром}); 7.22 (2H, дт, J = 6.4, J = 1.3, CH _{аром}); 7.32-7.42 (2H, м, CH _{аром}); 7.58 (2H, д, J=7.2, CH _{аром});

	8.04 (1H, с, СН _{имид}); 9.04-9.08 (2H, уш. с, NH+NH). Найдено, m/z : 372.0679 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ OS+H ⁺ . Вычислено, m/z : 372.0681.
83б	ЯМР ¹ H: 5.95 (2H, уш.с, NH ₂); 7.22 (1H, т, $J = 7.4$, СН _{аром}); 7.32 (2H, т, $J = 7.5$, СН _{аром}); 7.55 (2H, д, $J = 8.5$, СН _{аром}); 7.61 (2H, д, $J = 7.2$, СН _{аром}); 7.98 (2H, дт, $J = 8.6$, $J = 1.9$, СН _{аром}); 8.01 (1H, с, СН _{имид}); 9.09-9.15 (2H, уш. с, NH+NH). Найдено, m/z : 372.0680 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ OS+H ⁺ . Вычислено, m/z : 372.0681.
83в	ЯМР ¹ H: 5.87 (2H, уш.с, NH ₂); 6.84 (2H, дд, $J = 7.0$, $J = 1.4$, СН _{аром}); 6.96-7.00 (4H, м, СН _{аром}); 7.08 (1H, т, $J = 7.4$, СН _{аром}); 7.17-7.21 (2H, м, СН _{аром}); 8.09 (1H, с, СН _{имид}); 9.12-9.15 (2H, уш. с, NH+NH). Найдено, m/z : 356.0974 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ OS+H ⁺ . Вычислено, m/z : 356.0976.
83г	ЯМР ¹ H: 3.74 (3H, с, ОСН ₃); 5.91 (2H, уш.с, NH ₂); 7.00 (1H, дд, $J = 7.4$, $J = 7.3$, СН _{аром}); 7.07-7.13 (2H, м, СН _{аром}); 7.30-7.39 (4H, м, СН _{аром}); 7.51 (2H, д, $J = 7.7$, СН _{аром}); 8.04 (1H, с, СН _{имид}); 9.10-9.15 (2H, уш. с, NH+NH). Найдено, m/z : 368.1172 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S+H ⁺ . Вычислено, m/z : 368.1177.
83д	ЯМР ¹ H: 3.82 (3H, с, ОСН ₃); 5.97 (2H, уш.с, NH ₂); 7.12 (2H, дт, $J = 8.8$, $J = 2.1$, СН _{аром}); 7.35 (1H, т, $J = 7.4$, СН _{аром}); 7.46 (2H, т, $J = 7.6$, СН _{аром}); 7.81 (2H, дт, $J = 8.8$, $J = 2.1$, СН _{аром}); 7.98 (2H, д, $J = 7.3$, СН _{аром}); 8.01 (1H, с, СН _{имид}); 9.11-9.17 (2H, уш. с, NH+NH). Найдено, m/z : 368.1174 [M+H] ⁺ . C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S+H ⁺ . Вычислено, m/z : 368.1177.
84а	ЯМР ¹ H: 6.92 (2H, с, NH ₂); 7.08 (1H, дд, $J = 7.9$, $J = 2.1$, СН _{аром}); 7.15 (2H, т, $J = 7.4$, СН _{аром}); 7.19 (1H, с, СН _{аром}); 7.29-7.36 (2H, м, СН _{аром}); 7.50 (2H, д, $J = 7.2$, СН _{аром}); 7.74 (1H, т, $J = 2.5$, СН _{аром} .); 11.79 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 354.0573 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ S+H ⁺ . Вычислено, m/z : 354.0575.
84б	ЯМР ¹ H: 7.00 (2H, с, NH ₂); 7.41 (1H, тт, $J = 5.4$, $J = 1.9$, СН _{аром}); 7.49 (2H, т, $J = 7.8$, СН _{аром}); 7.69 (2H, дт, $J = 8.6$, $J = 1.9$, СН _{аром}); 7.87 (2H, дт, $J = 7.2$, $J = 1.9$, СН _{аром}); 8.01 (2H, дт, $J = 8.6$, $J = 2.5$, СН _{аром} .); 11.80 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 354.0578 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ S+H ⁺ . Вычислено, m/z : 354.0575.
84в	ЯМР ¹ H: 6.95-7.01 (2H, м, СН _{аром}); 7.03 (2H, с, NH ₂); 7.06-7.12 (4H, м, СН _{аром}); 7.14-7.18 (1H, м, СН _{аром}); 7.31-7.35 (2H, м, СН _{аром}); 11.81 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 338.0869 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₂ FN ₅ S+H ⁺ . Вычислено, m/z : 338.0871.
84г	ЯМР ¹ H: 3.69 (3H, с, ОСН ₃); 6.89 (2H, с, NH ₂); 7.11 (1H, т, $J = 7.5$, СН _{аром}); 7.22 (1H, д, $J = 7.9$, СН _{аром}); 7.34 (1H, т, $J = 7.3$, СН _{аром}); 7.41-7.46 (3H, м, СН _{аром}); 7.52 (1H, тд, $J = 7.1$, $J = 1.7$, СН _{аром}); 7.98 (2H, д, $J = 7.7$, СН _{аром}); 11.75 (1H, с, NH).

	Найдено, m/z : 350.1068 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{15}N_5OS + H^+$. Вычислено, m/z : 350.1071.
84д	ЯМР ¹ H: 3.78 (3H, с, OCH ₃); 6.87 (2H, с, NH ₂); 6.82-6.86 (2H, м, CH _{аром}); 6.94-6.97 (2H, м, CH _{аром}); 7.03-7.08 (2H, м, CH _{аром}); 7.11 (1H, тт, $J = 7.2, J = 1.6$, CH _{аром}); 7.14-7.17 (2H, м, CH _{аром}); 11.79 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 350.1070 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{15}N_5O_2S + H^+$. Вычислено, m/z : 350.1071.

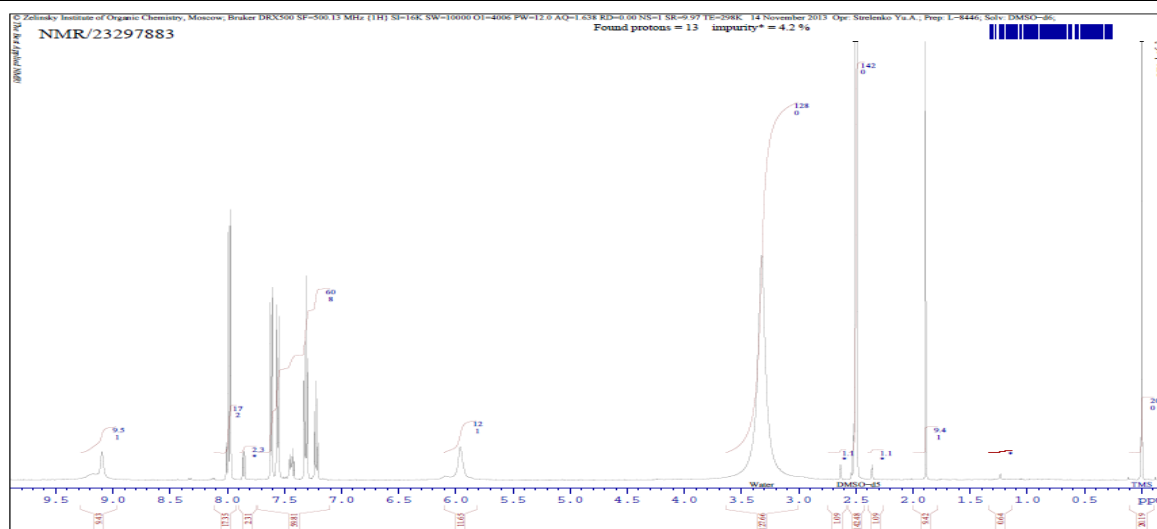


Рис.37. Спектр ЯМР ¹H N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-(4-хлорбензоил)тиомочевины **836**.

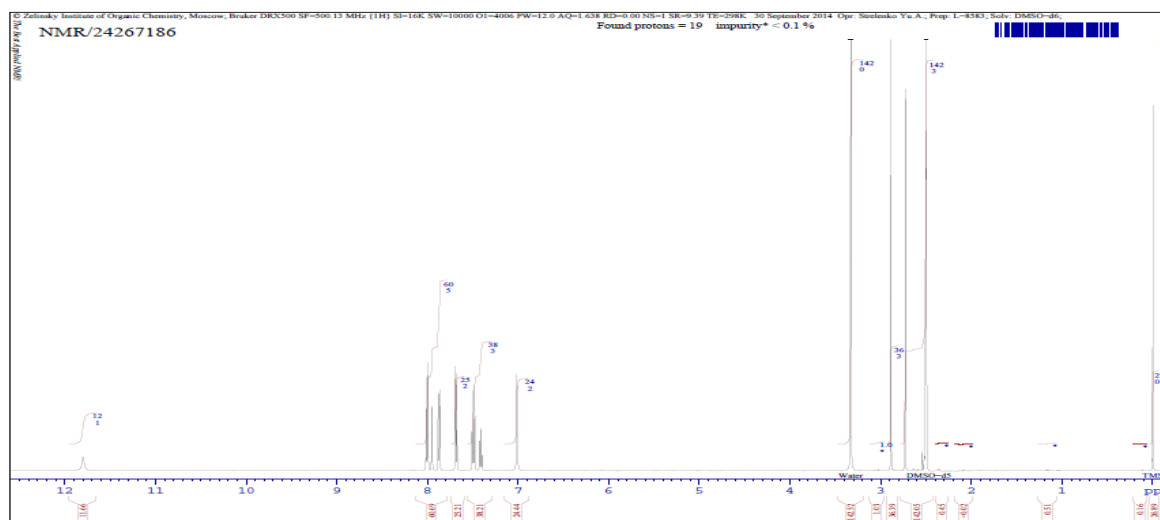


Рис.38. Спектр ЯМР ¹H 7-амино-4-(4-хлорфенил)-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тиона **84б**.

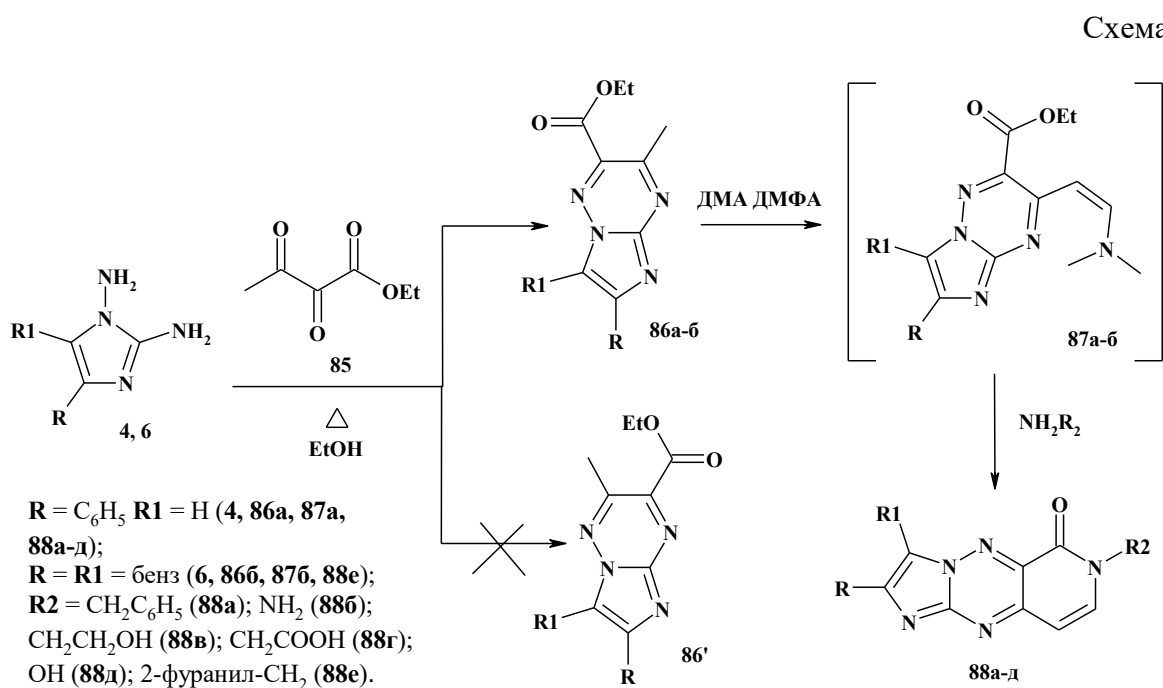
Установлено, что взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола с ароилизотиоцианатами протекает в две стадии. На первом этапе образуются N-(2-амино-4-фенилимидазоил)-N'-ароилтиомочевины, которые, подвергаясь

внутримолекулярной циклизации, приводят к новым 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионам.

2.5.2 Построение имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинов и [1,2,4]триазино[2,3-а]бензимидазолов

Как было показано в литературном обзоре, одним из наиболее удобных способов построения имидазотриазининовых систем, является взаимодействие молекулы диаминоимидазола по обеим экзоциклическим аминогруппам с 1,2-диэлектрофильными агентами.

С целью расширения синтетического потенциала диаминоимидазолов **4**, **6** и получения нового ряда производных имидазо[1,2-b]триазинов и имидазо[2,3-а]триазинов, нами было изучено их взаимодействие с этиловым эфиром 2,3-диоксобутановой кислоты **85**. Установлено, что в ходе часового кипячения в этаноле образуются единственные продукты реакции желтого цвета.



Анализ ЯМР 1H спектров синтезированных имидазотриазинов **86** показал, что в них фиксируются сигналы метильных протонов в виде синглета при $\delta = 2.77$ м.д. и протонов этильного фрагмента сложноэфирной

группы при $\delta = 1.38$ и $\delta = 4.44$ м.д., а так же отсутствуют сигналы протонов аминогрупп, а для соединения **86a** сохраняется характерный сигнал СН протона при имидазольном цикле. Данные результаты позволяют приписать этим соединениям структуры этиловых эфиров 3-метил-6-фенилимидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты **86a** и 3-метил-[1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазол-2-карбоновой кислоты **86б**.

За счет высокой активности метильной группы, обусловленной влиянием триазиновго фрагмента [228-232], нами были проведены взаимодействия эфиров **86a,б** с диметилацеталем диметилформаида с целью получения соответствующих этиловых эфиров 3-(2-диметиламиновинил)-6-фенилимидазо[1,2-b][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты **87a** и 3-(2-диметиламиновинил)-[1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазол-2-карбоновой кислоты **87б**. Однако выделение и очистка енаминов **87** была весьма затруднительна из-за высокой их растворимости, поэтому они вводились в дальнейшие взаимодействия с первичными аминами без индивидуализации. Оптимальными условиями циклизации **87a,б** с аминами оказалось кипячение компонентов в диметилформаида в присутствии уксусной кислоты. Последняя, является связывающим агентом по отношению к выделяющемуся в ходе реакции диметиламину, что смещает равновесие в сторону конечных 7-R2-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридо[4,3-e][1,2,4]триазин-6-онов **88a-д** и 2-R2-пиридо[4',3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазол-1-она **88e**. Характеристики полученных соединений приведены в таблице 29.

Таблица 29. Характеристика соединений **86a-б** и **88a-е**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
86a	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂	282.30	<u>63.58</u>	<u>4.98</u>	<u>19.79</u>	60	184-186
			63.82	5.00	19.85		
86б	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	256.27	<u>61.29</u>	<u>4.71</u>	<u>21.88</u>	62	187-189
			60.93	4.73	21.86		
88a	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O	353.39	<u>71.14</u>	<u>4.25</u>	<u>19.77</u>	85	>300
			71.38	4.28	19.82		
88б	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O	278.28	<u>60.19</u>	<u>3.65</u>	<u>30.25</u>	89	>300
			60.43	3.62	30.20		

88в	$C_{16}H_{13}N_5O_2$	307.31	$\frac{62.78}{62.53}$	$\frac{4.28}{4.26}$	$\frac{22.84}{22.79}$	91	288-290
88г	$C_{16}H_{11}N_5O_3$	321.30	$\frac{59.53}{59.81}$	$\frac{3.42}{3.45}$	$\frac{21.75}{21.80}$	85	>300
88д	$C_{14}H_9N_5O_2$	279.26	$\frac{60.55}{60.21}$	$\frac{3.27}{3.25}$	$\frac{25.15}{25.08}$	78	>300
88е	$C_{17}H_{11}N_5O_2$	317.31	$\frac{64.62}{64.35}$	$\frac{3.47}{3.49}$	$\frac{22.12}{22.07}$	83	>300

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

В спектрах ЯМР 1H соединений **88а-д**, наряду с образующимися сигналами заместителей, фиксируются характерные сигналы СН протонов пиридинового цикла в виде дублетов при 6.68 и 7.86 м.д. – для **88а-д** и 6.71 и 8.32-8.34 м.д. – для **88е**. Подробное описание спектров приведено в таблице 30.

Таблица 30. Спектральные данные соединений **86а-б** и **88а-е**.

№	δ , м.д. (J , Гц), ДМСО- d_6
86а	ЯМР 1H : 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.77 (3H, с, CH_3); 4.43 (2H, кв, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 7.42 (1H, т, $J = 7.4$, $CH_{аром}$); 7.51 (2H, т, $J = 7.8$, $CH_{аром}$); 8.08 (2H, д, $J = 7.5$, $CH_{аром}$); 8.95 (1H, с, $CH_{имид}$). Найдено, m/z : 283.1189 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{14}N_4O_2+H^+$. Вычислено, m/z : 283.1190.
86б	ЯМР 1H : 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.64 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, кв, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 6.89 (2H, м, $CH_{бенз}$); 7.08 (2H, м, $CH_{бенз}$). Найдено, m/z : 257.1032 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{12}N_4O_2+H^+$. Вычислено, m/z : 257.1034.
88а	ЯМР 1H : 5.22 (2H, с, CH_2); 6.68 (1H, д, $J = 7.8$, $CH_{пирид}$); 7.30-7.42 (4H, м, $CH_{аром}$); 7.44-7.36 (4H, м, $CH_{аром}$); 7.86 (1H, д, $J = 7.7$, $CH_{пирид}$); 8.20 (2H, д, $J = 7.5$, $CH_{аром}$); 9.24 (1H, с, $CH_{имид}$). Найдено, m/z : 354.1348 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{15}N_5O+H^+$. Вычислено, m/z : 354.1350. Масс-спектр m/z , ($I_{отн}$, %): 354 $[M]^+$ (0.6); 104 (5.21); 103 (10.01); 92 (13.01); 91 (100); 89 (9.01); 77 (10.81); 76 (5.01); 65 (22.62); 51 (5.11); 39 (6.01).
88б	ЯМР 1H : 6.05 (2H, с, NH_2); 6.60 (1H, д, $J = 8.2$, $CH_{пирид}$); 7.49 (1H, д, $J = 6.6$, $CH_{аром}$); 7.55 (2H, т, $J = 7.4$, $CH_{аром}$); 7.77 (1H, д, $J = 7.9$, $CH_{пирид}$); 8.20 (2H, д, $J = 7.7$, $CH_{аром}$); 9.25 (1H, с, $CH_{имид}$). Найдено, m/z : 279.0984 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{10}N_6O+H^+$. Вычислено, m/z : 279.0989. Масс-спектр m/z , ($I_{отн}$, %): 278 $[M]^+$ (52.45); 251 (7.71); 221 (10.31); 170 (17.22); 148

	(60.96); 129 (13.41); 120 (44.74); 118 (10.31); 116 (32.83); 104 (64.06); 103 (100); 93 (52.25); 89 (40.84); 77 (84.08); 73 (26.63); 66 (36.74); 64 (43.44); 51 (44.94); 44 (44.14); 39 (31.73); 29 (26.93).
88в	ЯМР ¹ H: 3.71 (2H, кв, $J = 5.6$, CH ₂ CH ₂ OH); 4.05 (2H, т, $J = 5.5$, CH ₂ CH ₂ OH); 4.95 (1H, т, $J = 7.5$, CH ₂ CH ₂ OH); 6.62 (1H, д, $J = 7.8$, CH _{пирид}); 7.48 (1H, т, $J = 7.3$, CH _{аром}); 7.55 (2H, т, $J = 7.8$, CH _{аром}); 7.71 (1H, д, $J = 8,8$, CH _{пирид}); 8.20 (2H, д, $J = 7.1$, CH _{аром}); 9.25 (1H, с, CH _{имид}). Найдено, m/z : 308.1140 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 308.1143.
88г	ЯМР ¹ H: 4.57 (2H, с, CH ₂); 6.63 (1H, д, $J = 7.8$, CH _{пирид}); 7.42-7.57 (3H, м, CH _{аром}); 7.71 (1H, д, $J = 7.8$, CH _{пирид}); 8.19 (2H, д, $J = 7.2$, CH _{аром}); 9.31 (1H, с, CH _{имид}); 11.98 (1H, уш. с, COOH). Найдено, m/z : 322.0931 [M+H] ⁺ . C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₃ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 322.0935.
88д	ЯМР ¹ H: 6.60 (1H, д, $J = 7.8$, CH _{пирид}); 7.44-7.58 (3H, м, CH _{аром}); 7.96 (1H, д, $J = 7.8$, CH _{пирид}); 8.20 (2H, д, $J = 7.2$, CH _{аром}); 9.28 (1H, с, CH _{имид}); 11.95 (1H, уш.с, OH). Найдено, m/z : 280.0822 [M+H] ⁺ . C ₁₄ H ₉ N ₅ O ₂ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 280.0829.
88е	ЯМР ¹ H: 5.26 (2H, с, CH ₂); 6.46 (1H, кв, $J = 1.9$, CH _{фур}); 6.54 (1H, д, $J = 3.2$, CH _{фур}); 6.71 (1H, д, $J = 7.9$, CH _{пирид}); 7.60 (1H, т, $J = 7.6$, CH _{бенз}); 7.66 (1H, д, $J = 1.9$, CH _{фур}); 7.74 (1H, т, $J = 7.4$, CH _{бенз}); 7.96 (1H, д, $J = 7.9$, CH _{бенз}); 8.00 (1H, д, $J = 8.3$, CH _{бенз}); 8.34 (1H, д, $J = 8.2$, CH _{пирид}). Найдено, m/z : 318.0981 [M+H] ⁺ . C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₂ +H ⁺ . Вычислено, m/z : 318.0986.

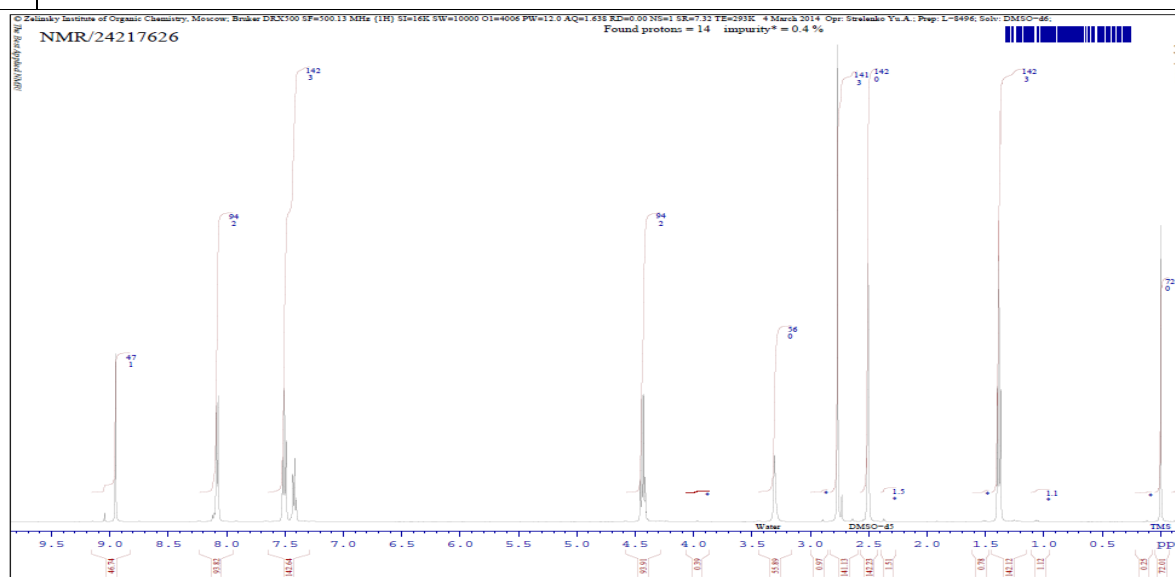


Рис.39. Спектр ЯМР ¹H этилового эфира 3-метил-6-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты **86а**.

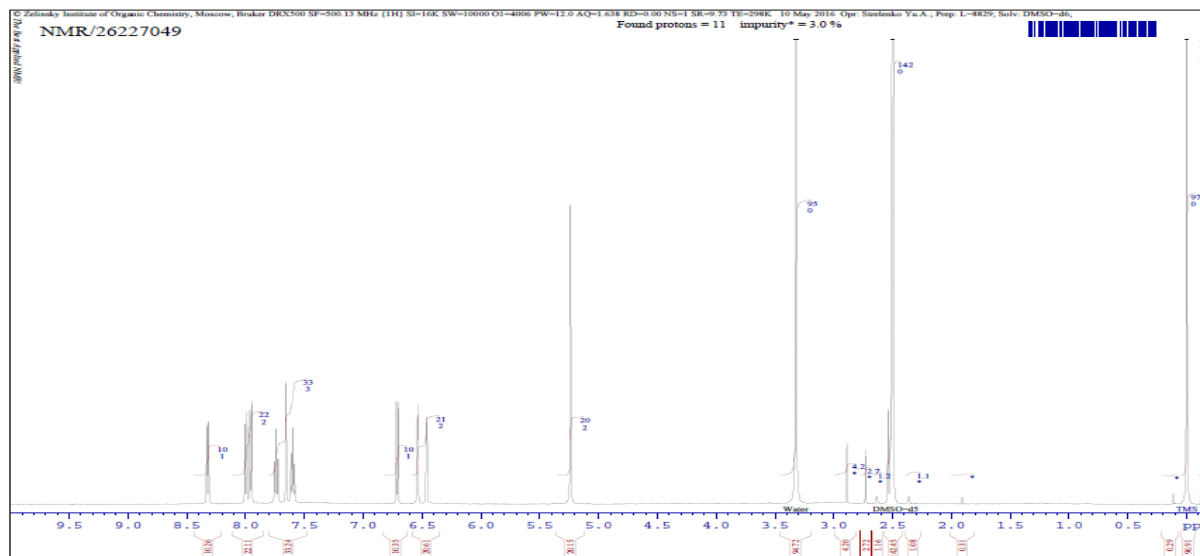


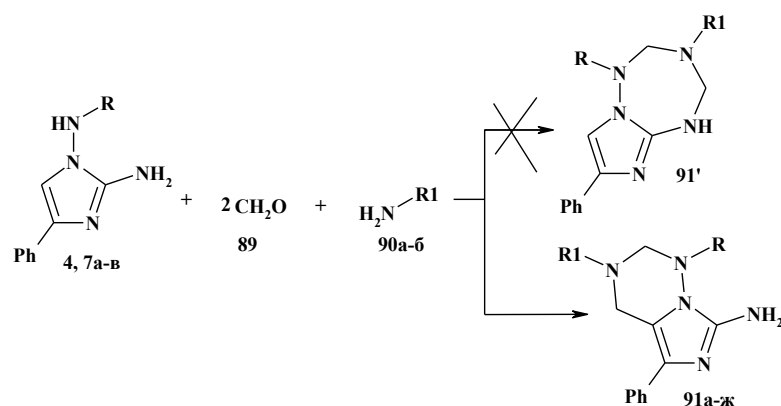
Рис.40. Спектр ЯМР ^1H 2-(2-фуранилметил)-пиридо[4',3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-а]бензимидазол-1-она **88e**.

Найдено, что поэтапная циклизация 1,2-диаминоимидазолов с этиловым эфиром 2,3-диоксобутановой кислоты, диметилацеталем ДМФА и первичными аминами приводит к образованию ранее не описанных имидазопиридоотриазинов.

2.5.3 Построение тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией диаминоимидазолов с первичными аминами и формальдегидом

Для aminoазолов, в частности 2-аминобензимидазола [233-235], описана реакция с первичными аминами и формальдегидом. Данное взаимодействие, которое протекает за счет экзо- и эндоциклических атомов азота, позволяло получить, на основе исходных аминов, триазиновый цикл. Исключением являлись 3-аминопиразолы, где взаимодействие протекает за счет аминогруппы и СН-фрагмента пиразольного цикла [236].

Нами было решено распространить эту реакцию на диаминоимидазолы. Установлено, что оптимальными условиями для проведения реакции является кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте при мольном соотношении 1 : 2.2 : 1, в течение двух часов с добавлением каталитических количеств п-толуолсульфокислоты.



R: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**7a, 91a, 91d**); $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**7b, 91b, 91e**); $2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**7c, 91c, 91f**); H (**4, 91g**).
R1: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**90a, 91a-g**); $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (**90b, 91d-ж**).

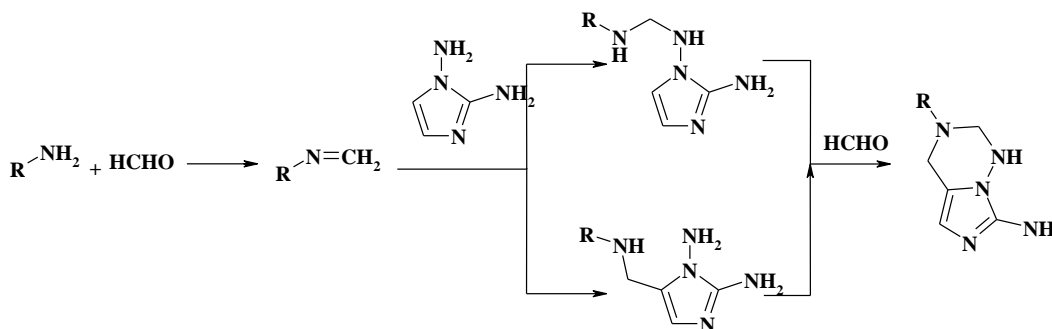
В ходе процесса образовывались белые и светло-желтые порошкообразные соединения с четкими температурами плавления. Их характеристики представлены в таблице 31.

Предполагалось, что данная реакция предпочтительно должна протекать по двум аминогруппам с образованием имидазотетразеинового цикла **91'**. Однако анализ спектров ЯМР ^1H продуктов данного взаимодействия показал, что в них сохраняется двухпротонный синглет аминогруппы второго положения и отсутствует характерный сигнал протона имидазольного цикла. Для соединений **91b-g** и **91e-ж** так же пропадает характерный сигнал аминогруппы гидразиновго фрагмента. Во всех продуктах фиксируются уширенные сигналы протонов метиленовых групп триазинового цикла при $\delta = 3.56 - 3.95$ и $\delta = 4.10 - 4.45$ м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **91** присутствуют характерные сигналы углеродного атома имидазольного цикла C-NH₂ при $\delta = 144.7$ м.д. и узлового атома углерода имидазотриазинового цикла C-4a при $\delta = 113.5$ м.д. Сигналы атомов CH₂ групп триазинового цикла резонируют в более сильном поле при $\delta = 49.9 - 50.6$ и $\delta = 66.5 - 70.6$ м.д. На основании этих данных и масс-спектрометрии полученным соединениям приписана структура 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-аминов **91a-ж**. Описание спектров

приведено в таблице 32. Относительно низкие выходы имидазотриазинов (44-68%), скорее всего, связаны с побочным образованием гетариламиноформальдегидных смол.

Исходя из строения и реакционной способности исходных веществ, можно предположить следующую вероятную схему реакции.

Схема 26.



Реакция начинается со стадии взаимодействия амина с одной молекулой формальдегида с образованием основания Шиффа, которое в дальнейшем вступает во взаимодействие с 1,2-диаминоимидазолами, в результате возможно образование двух промежуточных продуктов. Каждый из них может циклизоваться со второй молекулой формальдегида, образуя единый конечный продукт.

Наличие свободной аминогруппы в полученных соединениях **91а-ж** позволяет проводить их дальнейшую функционализацию. Взаимодействием имидазотриазина **91а** с уксусным ангидридом в пиридине нами был синтезирован N-[1,3-дибензил-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]ацетамид **92а**. В отличие от соединения **91а**, в ЯМР ^1H спектре вещества **92а** отсутствует двухпротонный синглет 2-аминогруппы, а появляется синглет амидного NH протона при $\delta \approx 9.95$.

Схема 27.

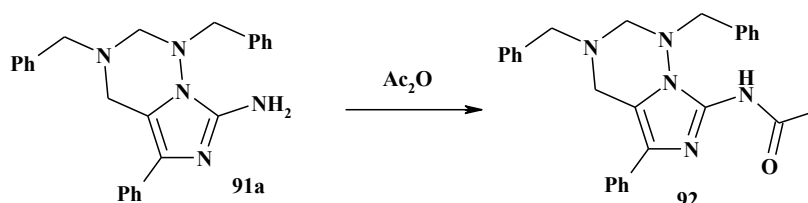


Таблица 31. Характеристика соединений **91а-з** и **92**.

№	Брутто-формула	Mr	Содержание *, %			Выход, %	Т пл., °С
			С	Н	N		
91а	C ₂₅ H ₂₅ N ₅	395.51	<u>75.86</u>	<u>6.34</u>	<u>17.68</u>	40	184-186
			75.92	6.37	17.71		
91б	C ₂₆ H ₂₇ N ₅	409.54	<u>76.18</u>	<u>6.63</u>	<u>17.06</u>	45	198-200
			76.25	6.65	17.10		
91в	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O	425.54	<u>73.30</u>	<u>6.38</u>	<u>16.44</u>	45	196-198
			73.39	6.40	16.46		
91г	C ₁₈ H ₁₉ N ₅	305.39	<u>70.74</u>	<u>6.24</u>	<u>22.88</u>	30	155-157
			70.80	6.27	22.93		
91д	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O	363.47	<u>69.31</u>	<u>6.91</u>	<u>19.24</u>	52	173-175
			69.40	6.93	19.27		
91е	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O	377.49	<u>69.89</u>	<u>7.20</u>	<u>18.52</u>	55	174-176
			70.00	7.21	18.55		
91ж	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂	393.49	<u>67.08</u>	<u>6.90</u>	<u>17.76</u>	55	180-182
			67.15	6.92	17.80		
92	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O	437.55	<u>74.05</u>	<u>6.19</u>	<u>15.95</u>	68	183-185
			74.12	6.22	16.01		

*В числителе приведены найденные значения, в знаменателе – вычисленные.

Таблица 32. Спектральные данные соединений **91а-з** и **92**.

№	δ, м.д. (J, Гц), ДМСО-d ₆
91а	<p>ЯМР¹H: 3.50 (2H, с, NCH₂Ph); 3.68 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 3.95-4.30 (4H, м, CH₂ триаз и NCH₂Ph); 5.46, 5.49 (1.89H, с, NHD + NH₂); 7.10 (1H, т, J = 7.4, CH_{аром}); 7.18-7.25 (5H, м, CH_{аром}); 7.29-7.35 (3H, м, CH_{аром}); 7.36-7.29 (2H, м, CH_{аром}); 7.41-7.47 (4H, м, CH_{аром}).</p> <p>Масс-спектр m/z, (I_{отн}, %): 395 [M]⁺ (33.43); 277 (6.51); 276 (30.33); 172 (52.15); 171 (100); 170 (10.71); 131 (9.51); 130 (11.11); 129 (25.03); 115 (38.74); 106 (17.72); 104 (10.91); 91 (69.77); 68 (10.11); 65 (15.02); 41 (6.41).</p>
91б	<p>ЯМР¹H: 2.25 (3H, с, CH₃); 3.50 (2H, с, NCH₂Ar); 3.68 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 3.95-4.31 (4H, м, CH₂ триаз + NCH₂Ph); 5.49 (2H, с, NH₂); 7.00 (2H, д, J = 7.9, CH_{аром}); 7.05-7.12 (3H, м, CH_{аром}); 7.29-7.47 (9H, м, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР¹³C: 21.1 (CH₃); 50.1 (C-4); 56.9 (CH₂Ph); 58.3 (CH₂Ar); 66.9 (C-2); 113.6 (C-4a); 123.7, 125.1, 126.5, 127.7, 128.7, 128.8, 129.1, 129.6, 130.3, 133.1, 136.0, 137.0 (C Ar); 138.1 (C-5); 144.7 (C-7).</p> <p>Масс-спектр m/z, (I_{отн}, %): 409 [M]⁺ (100); 290 (32.73); 289(10.11); 261 (5.81); 185 (6.21); 172 (49.75); 171 (69.17); 170 (10.11); 129 (14.21); 120 (24.32); 115 (22.82); 105</p>

	(40.84); 103 (7.31); 91 (32.33); 77 (6.11).
91в	<p>ЯМР¹H: 3.56 (2H, с, NCH₂Ar); 3.81 (2H, с, OCH₃); 3.90 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 4.30–4.45 (4H, м, CH₂ триаз + NCH₂Ph); 5.59 (2H, с, NH₂); 6.24 (1H, дд, $J = 6.1, J = 7.4$, CH_{аром}); 6.59 (1H, т, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.00 (2H, д, $J = 8.2$, CH_{аром}); 7.09–7.12 (3H, м, CH_{аром}); 7.23–7.27 (3H, м, CH_{аром}); 7.32 (1H, дд, $J = 7.6, J = 7.9$, CH_{аром}); 7.37–7.49 (3H, м, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР¹³C: 50.6 (C-4); 52.8 (CCH₂Ph); 55.7 (OCH₃); 58.2 (CCH₂Ar); 66.5 (C-2); 111.4 (C Ar); 113.5 (C-4a); 120.6, 123.7, 124.7, 125.0, 126.2, 127.8, 128.7, 128.9, 129.9, 130.0, 132.0, 136.1 (C Ar); 138.2 (C-5); 144.7 (C-7); 158.1 (C Ar).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 425 [M]⁺ (47.95); 306 (21.22); 278 (29.73); 275 (7.11); 201 (8.31); 185 (8.31); 172 (30.33); 171 (29.23); 136 (65.17); 129 (12.91); 121 (50.35); 115 (24.92); 91 (100); 65 (10.31); 44 (8.01).</p>
91г	<p>ЯМР¹H: 3.78 (2H, с, CH₂ триаз); 3.85 (2H, д, $J = 7.8$, NCH₂Ph); 4.05 (2H, с, CH₂ триаз); 5.18, 5.20 (1.88H, с, NHD + NH₂); 6.30 (1H, т, $J = 7.6$, NH_{триаз}); 7.05 (H, т, $J = 7.4$, CH_{аром}); 7.25–7.29 (3H, м, CH_{аром}); 7.33–7.42 (6H, м, CH_{аром}).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 305 [M]⁺ (22.41); 6 (5.17); 214 (5.17); 189 (24.14); 186 (100); 185 (67.24); 170 (8.62); 129 (5.83); 115 (18.96); 104 (9.48); 91 (25.86); 65b (5.83).</p>
91д	<p>ЯМР¹H: 2.68–2.72 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.19 (3H, с, OCH₃); 3.32–3.34 (2H, м, CH₂CH₂O); 3.49 (2H, с, NCH₂Ph); 3.60 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 4.25 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 5.50 (2H, с, NH₂); 7.11 (1H, дт, $J = 7.4, J = 7.3$, CH_{аром}); 7.31–7.42 (5H, м, CH_{аром}); 7.50 (2H, дд, $J = 8.3, J = 8.2$, CH_{аром}); 7.56 (2H, д, $J = 7.0$, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР¹³C: 49.9 (C-4); 53.6 (NCH₂CH₂); 57.1 (OCH₃); 58.3 (CCH₂Ph); 67.9 (CH₂CH₂O); 70.5 (C-2); 113.6 (C-4a); 124.8, 125.1, 126.5, 128.2, 128.7, 130.4, 136.1 (C Ar); 136.5 (C-5); 144.7 (C-7).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{отн}$, %): 363 [M]⁺ (54.86); 289 (6.19); 276 (53.09); 247 (8.85); 199 (17.69); 185 (8.85); 170 (70.79); 171 (100); 129 (26.55); 115 (28.32); 106 (14.17); 91 (30.97); 65 (8.85); 45 (4.43).</p>
91е	<p>ЯМР¹H: 2.32 (3H, с, CH₃); 2.63–2.71 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.21 (3H, с, OCH₃); 3.38 (2H, с, CH₂CH₂O); 3.49–3.65 (2H, м, NCH₂Ar); 3.56 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 4.10 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 5.50 (2H, с, NH₂); 7.11 (1H, дд, $J = 7.4, J = 7.3$, CH_{аром}); 7.20 (2H, д, $J = 7.8$, CH_{аром}); 7.32 (2H, дд, $J = 7.6, J = 7.9$, CH_{аром}); 7.44 (2H, д, $J = 7.9$, CH_{аром}); 7.50 (2H, д, $J = 7.4$, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР¹³C: 21.2 (ArCH₃); 49.9 (C-4); 53.7 (NCH₂CH₂); 56.8 (OCH₃); 58.3 (CCH₂Ar); 67.9</p>

	<p>(CH₂CH₂O); 70.5 (C-2); 113.5 (C-4a); 124.8, 125.0, 126.5, 128.7, 129.3, 130.4, 133.4, 136.1 (C Ar); 137.3 (C-5); 144.7 (C-7).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 377 [M]⁺ (77.78); 291 (7.51); 290 (36.04); 289 (11.31); 199 (17.52); 172 (75.58); 171 (100); 170 (16.82); 159 (9.61); 131 (10.71); 130 (13.11); 129 (25.83); 120 (52.15); 115 (33.53); 105 (75.88); 103 (14.51); 77 (10.91); 45 (6.81).</p>
91ж	<p>ЯМР¹H: 2.73–2.79 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.33 (3H, с, CH₂CH₂OCH₃); 3.58 (2H, т, $J = 5.0$, CH₂CH₂O); 3.70 (2H, уш. с, CH₂ триаз); 3.85 (2H, с, OCH₃); 4.25–4.48 (4H, м, CH₂ триаз + NCH₂Ar); 5.55 (2H, с, NH₂); 7.00 (1H, дд, $J = 7.4$, $J = 7.3$, CH_{аром}); 7.07–7.13 (2H, м, CH_{аром}); 7.30–7.39 (4H, м, CH_{аром}); 7.51 (2H, д, $J = 7.7$, CH_{аром}).</p> <p>ЯМР¹³C: 50.0 (C-4); 52.6 (NCH₂CH₂); 53.7 (OCH₃); 55.8 (CH₂CH₂OCH₃); 58.4 (CH₂Ar); 67.9 (CH₂CH₂O); 70.6 (C-2); 111.6 (C Ar); 113.5 (C-4a); 120.8, 124.1, 124.7, 125.0, 126.2, 128.7, 130.1, 132.3 (C Ar); 136.1 (C-5); 144.7 (C-7); 158.3 (C Ar).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 393 [M]⁺ (100); 306 (41.54); 290 (5.61); 278 (36.94); 275 (7.11); 199 (9.51); 172 (22.02); 171 (21.02); 136 (42.34); 129 (10.61); 121 (31.23); 115 (17.82); 91 (31.73); 45 (5.81).</p>
92	<p>ЯМР¹H: 2.09 (3H, с, COCH₃); 3.50 (2H, с, NCH₂Ph); 3.68 (2H, с, CH₂триаз.); 4.10–4.30 (4H, м, CH₂триаз. + NCH₂Ph); 7.18–7.24 (5H, м, CH_{аром}.); 7.33–7.41 (5H, м, CH_{аром}.); 7.43–7.46 (3H, м, CH_{аром}.); 7.55–7.58 (2H, м, CH_{аром}.); 9.97 (1H, с, NHCO).</p> <p>Масс-спектр m/z, ($I_{\text{отн}}$, %): 437 [M]⁺ (78.26); 346 (8.69); 318 (24.35); 275 (29.57); 247 (27.83); 223 (10.43); 214 (73.91); 190 (26.96); 171 (100); 129 (17.39); 125 (21.74); 115 (21.74); 106 (13.91); 91 (54.78); 43 (11.31).</p>

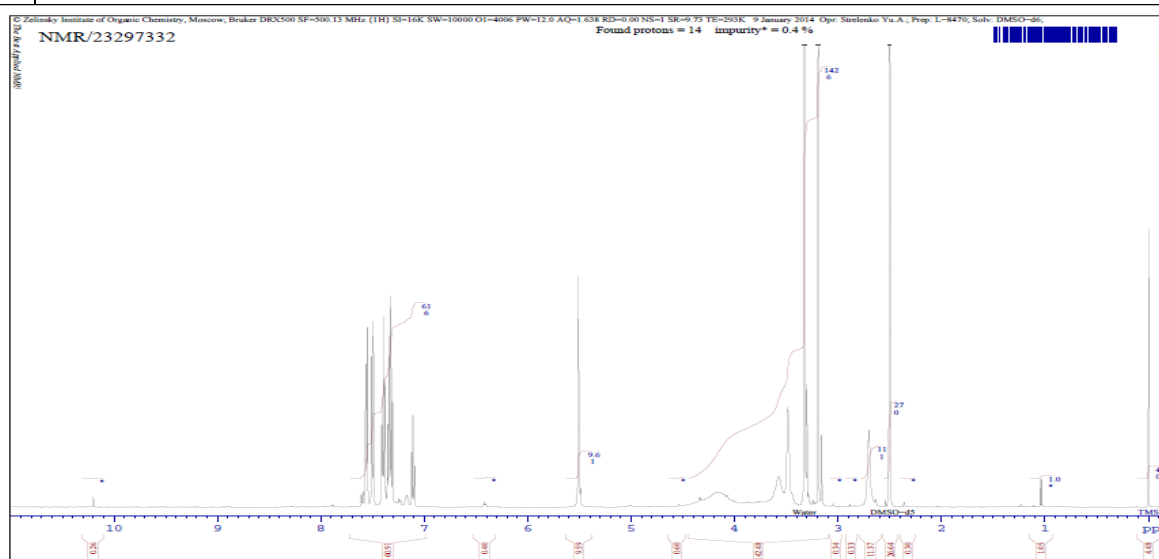


Рис.41. Спектр ЯМР ¹H 1-бензил-3-(2-метоксиэтил)-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-амина 91д.

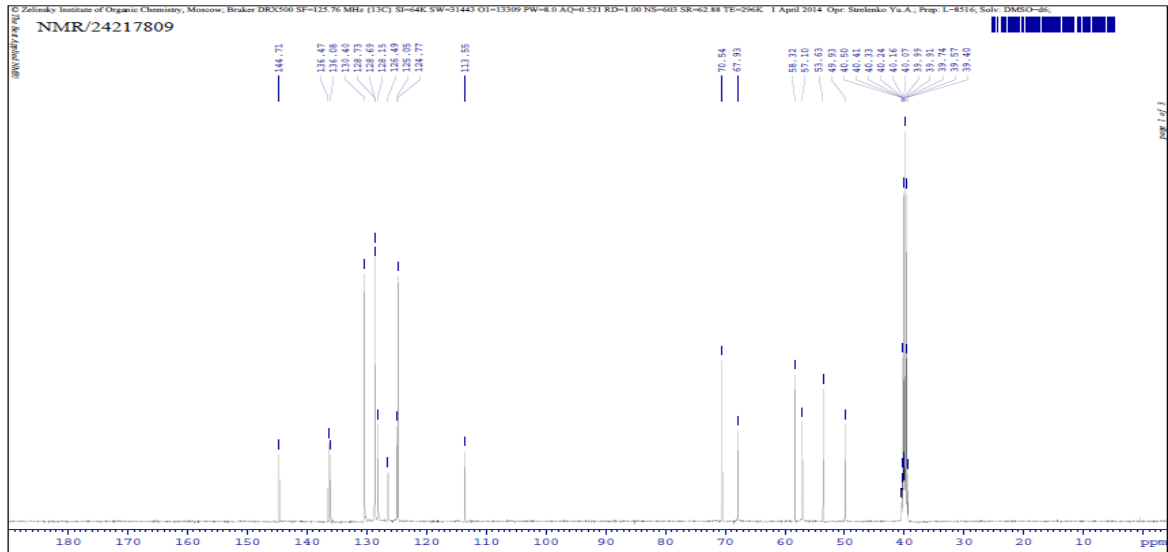


Рис.42. Спектр ЯМР ^{13}C 1-бензил-3-(2-метоксиэтил)-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-амина **91д**.

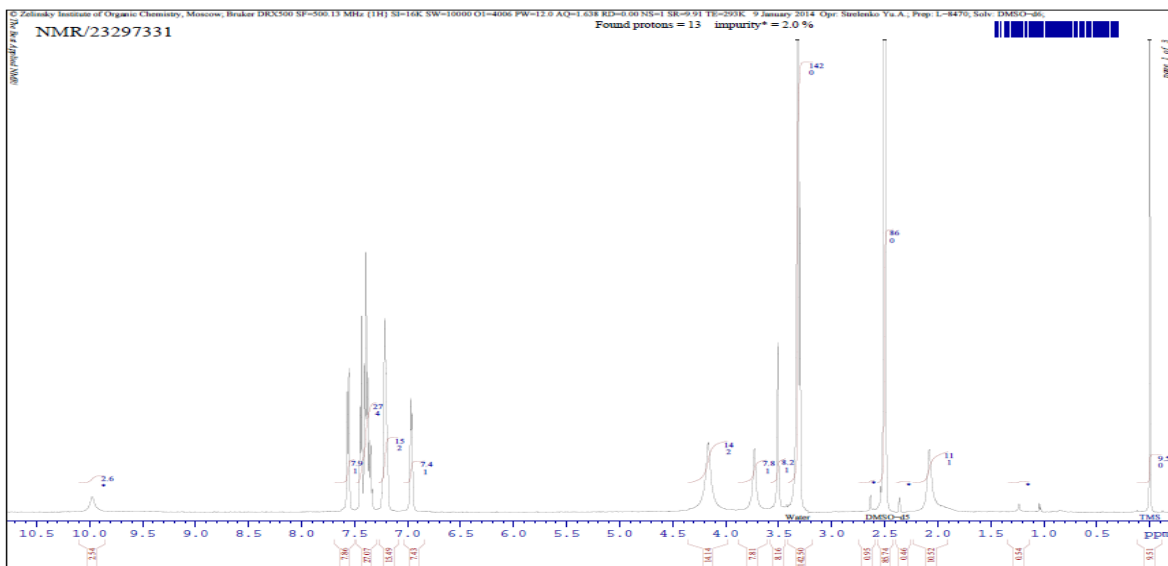


Рис.43. Спектр ЯМР ^1H N-[1,3-дибензил-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]ацетамид **92**.

Установлено, что в трехкомпонентном взаимодействии диаминоимидазолов с первичными аминами и формальдегидом образуются новые тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазины.

2.6. Исследование биологической активности синтезированных соединений

С целью поиска возможного практического использования синтезированных соединений, был проведен их виртуальный скрининг с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая была разработана в ИБМХ РАМН (г. Москва <http://www.way2drug.com/PASSOnline>). Таким образом, была рассчитана вероятная физиологическая активность для всех полученных соединений. В результате выявлено, что возможную высокую биологическую активность с вероятностью более 70 % могут проявлять 35 соединений. Результаты скрининга представлены в таблице 33.

Таблица 33. Оценочная биологическая активность синтезированных соединений.

P_a – вероятность проявления данного вида активности; P_i – ошибка расчета.

Соединение	P_a	P_i	Биологическая активность
10a	0.709	0.011	Pterin deaminase inhibitor
20	0.867	0.003	Pterin deaminase inhibitor
	0.812	0.004	Mitochondrial processing peptidase inhibitor
	0.770	0.004	Arylalkyl acylamidase inhibitor
	0.741	0.014	Arylacetonitrilase inhibitor
	0.732	0.020	Glucose oxidase inhibitor
	0.721	0.015	Glutathione thiolesterase inhibitor
	0.719	0.005	Ferredoxine-NAD ⁺ reductase inhibitor
	0.719	0.005	Naphthalene 1,2-dioxygenase inhibitor
	0.716	0.007	Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
	21	0.780	0.005
0.765		0.006	Mitochondrial processing peptidase inhibitor
26a	0.864	0.002	Protein kinase (CK1) epsilon inhibitor
	0.854	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.775	0.010	Antiarthritic
	0.768	0.005	Protein kinase inhibitor
	0.736	0.020	Antineoplastic
	0.723	0.003	Protein kinase (CK1) inhibitor
	0.719	0.002	Protein kinase (CK1) delta inhibitor
26б	0.815	0.002	Protein kinase (CK1) epsilon inhibitor
	0.801	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.781	0.009	Antiarthritic
	0.725	0.004	MAP kinase inhibitor
	0.709	0.003	Protein kinase (CK1) delta inhibitor
	0.709	0.003	Protein kinase (CK1) inhibitor
	0.706	0.008	Protein kinase inhibitor
26в	0.739	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.702	0.017	Antiarthritic
26г	0.762	0.003	MAP kinase 1 inhibitor

26д	0.849	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.827	0.002	Protein kinase (CK1) epsilon inhibitor
	0.785	0.005	Protein kinase inhibitor
	0.753	0.012	Antiarthritic
	0.751	0.018	Antineoplastic
	0.708	0.003	Protein kinase (CK1) delta inhibitor
	0.706	0.003	Protein kinase (CK1) inhibitor
26е	0.728	0.014	Antiarthritic
29	0.783	0.009	Antiarthritic
	0.748	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
30	0.839	0.005	Antiarthritic
	0.774	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.738	0.006	Protein kinase inhibitor
	0.708	0.008	Antiastmatic
31	0.851	0.005	Antiarthritic
	0.765	0.016	Antineoplastic
	0.717	0.004	Interleukin antagonist
	0.701	0.004	MAP kinase 1 inhibitor
36а	0.758	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
36в	0.721	0.004	Polarisation stimulant
36д	0.718	0.004	Polarisation stimulant
43	0.772	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
60а	0.716	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
60г	0.713	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
	0.701	0.006	Autoimmune disorders treatment
60д	0.710	0.004	MAP kinase 1 inhibitor
61а	0.790	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
61г	0.721	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
61д	0.781	0.003	MAP kinase 1 inhibitor
79	0.800	0.005	Anticonvulsant
80	0.805	0.005	Anticonvulsant
81	0.782	0.016	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
	0.747	0.005	Neurodegenerative diseases treatment
84а	0.970	0.004	Antiischemic cerebral
84б	0.971	0.004	Antiischemic cerebral
	0.707	0.034	Glicosylphosphatidylinositol phospholepase D inhibitor
84в	0.970	0.004	Antiischemic cerebral
84г	0.947	0.004	Antiischemic cerebral
84д	0.952	0.004	Antiischemic cerebral
86а	0.711	0.007	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
86б	0.783	0.010	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
88а	0.710	0.007	Neurodegenerative diseases treatment
88е	0.714	0.007	Neurodegenerative diseases treatment
91з	0.729	0.020	Anaphylatoxin receptor antagonist

Установлено, что 7-амино-N-фенил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоксамид **10а**, 7-амино-1,2-

дигидро-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоновая кислота **20** и 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-2(1H)-он **21** могут проявлять ингибирующую активность в отношении птериндезаминазы. Кроме того соединения **20** и **21** способны ингибировать митохондриальную пептидазу. Так же для 7-амино-1,2-дигидро-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоновой кислоты **20** отмечено возможное ингибирование в отношении арилакклилациламидазы, арилацетонитрилазы, глюкозооксидазы, глутатион тиолестеразы, феродоксин-NAD⁺ редуктазы, нафталин 1,2-диоксигеназы и гамма-гуанидинобутиральденгид дегидрогиназы. Для ряда структур **26а-д**, **29**, **30**, **31**, **36а**, **43**, **60а,г,д**, **61 а,г,д** прогнозируется ингибирование MAP киназы. Для 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазинов **26а-в,д** и **29-31** также возможно противоартритное действие, а в случае **26а,б,д** и **30-31** так же ингибирование протеин киназ и противоопухолевое действие. По мимо этого соединение **32** может использоваться как антоганист интерлейкина, а **60г** как препарат для лечения аутоиммунных заболеваний. Имидазопиридазинилмочевина **30**, может найти применение в качестве противоастматическое средства. Имидазоциннолины **36в,д** выступают как потенциальные поляризация стимуляторы. Для метилового эфира 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоновой кислоты **79** и для кислоты **77** возможно противосудорожное действие. А для их производного 10-амино-2,10-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-2-она **81**, предсказано ингибирующее действие по отношению к 2-альфа-N-ацетилглюкозаминилтрансферазе маннотетразы и, как и для имидазотриaziнов **88а** и **88б**, возможность применения для лечения нейродегенеративных заболеваний. Для ряда 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f[1,2,4]триазин-2-тионов **84а-д** прогнозируется церебральная антиишемическая активность, а для **84б** так же ингибирование гликозилфосфотидилинозитол фосфолипазы D. Производные имидазотриaziнов **86а,б**, а так же гидрированный имидазотриазин **91з** могут

найти применение как ингибиторы т-РНК-псеводоуридинсинтазы I, 5-О-(4-кумароил)-D-хинат 3'-монооксигеназы и антагонисты анафелоктических рецепторов соответственно.

Для ряда соединений был выполнен первичный скрининг *in vitro* на ингибирование серин-треониновых киназ методом иммуноферментного (ELISA) и гомогенного флуоресцентного анализа (HTRF). В результате установлено, что соединение **84в** селективно ингибируют киназы ALK, cRAF[Y340D][Y341D], JAK3 с коэффициентом ингибирования 72-86 %, а для структуры **88а** характерно ингибирование JAK3 с коэффициентом 66% (таблица 34).

Таблица 34. Результаты скрининга *in vitro* на ингибирование серин-треониновых киназ.

		10в	10г	13ж	66в	84в	84д	88а	88б
Среднее ингибирование при 10	NPM1-ALK	41	31	32	43	40	26	5	-4
	ALK	5	17	8	9	72	16	-5	-11
	EGFR[L858][T790]	3	3	3	-8	32	7	-19	7
	cRAF[Y340D][Y341D]	18	4	-2	13	85	21	2	10
	JAK2	13	-2	4	-2	25	2	54	-3
	JAK3	3	-1	2	-21	86	33	65	-11
Ингибирование при 10 мМ	NPM1-ALK	40	27	33	44	37	19	5	-8
		42	36	30	41	44	32	5	0
	ALK	16	13	6	6	73	12	-4	-17
		-7	21	10	12	72	19	-6	-5
	EGFR[L858][T790]	4	1	2	-3	33	8	-19	6
		2	5	4	-12	31	6	-19	8
	cRAF[Y340D][Y341D]	21	1	-1	3	86	21	6	-5
		15	7	-3	23	84	21	-1	25
	JAK2	15	-5	6	-1	31	1	53	-5
		12	0	2	-4	20	3	55	-2
	JAK3	6	-4	10	-18	84	32	64	16
		0	3	-6	-23	88	34	66	-38

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Основные физико-химические методы, использованные в работе

Контроль за протеканием реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254; элюенты – индивидуальные растворители (хлороформ, метанол) и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм в УФ-свете и парах йода.

Спектры ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , NOESY и HMBC зарегистрированы на приборах Bruker DRX-500 (500.13 и 125.75 МГц, соответственно) в DMSO-d_6 и TFA-d с внутренним стандартом Me_4Si .

Масс-спектры с ионизацией ЭУ записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Элементный анализ на определение содержания С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30.

Спектры ВЭЖХ/МС записаны на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{FA}$ (муравьиная кислота), элюирование градиентное, колонка - Poroshell 120 EC-C18 (4.6 x 50 мм, 2.7 мкм), термостат 23-28.С, скорость потока 0.3-0.4 мл/мин. Ионизация - электроспрей (капилляр -3.5 кВ; фрагментор +191В; OctRF +66В -положительная полярность).

Рентгеноструктурное исследование соединения 26a. Кристаллы соединения **25a**, пригодные для РСА, выращены из ДМФА. Рентгеноструктурное исследование монокристалла проведено на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы соединения **26a** ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$, M 286.33) моноклинные, выращены в ДМФА, ярко-красного цвета. При 120 К: a 27.709(3), b 6.6376(7), c 15.6131(16) Å; β 90.633(10)°; V 2871.4(5) Å³; $d_{\text{выч}}$

1.325 г/см³ ; пространственная группа $P2/c$; Z 8. Окончательный фактор расходимости R 0.0801, максимальный угол Брэгга $2\theta_{max}$ 58°. Всего собрано 31959 отражения, из них независимых – 7585. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атомы водорода локализованы из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении.

Рентгеноструктурное исследование соединения 366 выполнено на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы соединения **366** (C₁₈H₁₈N₄O, M 306.37) моноклинные, выращены в ДМФА, тёмно-фиолетового цвета. При 120 К: a 12.3829(5), b 5.8218(2), c 21.1382(8) Å; β 94.1470(10)°; V 1519.88(10) Å³; $d_{выч}$ 1.339 г/см³ ; пространственная группа $P2_1/c$; Z 4. Окончательный фактор расходимости R 0.0441, максимальный угол Брэгга $2\theta_{max}$ 60°. Всего собрано 18833 отражения, из них независимых – 4436. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Атомы водорода локализованы из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении.

Все расчёты, для **26a** и **366**, проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS (PC Version. Rev. 5.1) [237]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 995964 и CCDC 1034970) [238].

В работе использовались коммерчески доступные реагенты и растворители фирм Lancaster, Merck, Aldrich, ВЕКТОН. Очистку и абсолютирование растворителей осуществляли согласно [239].

Методика синтеза исходных

1-ариламино-2-амино-4-фенилимидазолов (7a-e)

К 38 ммоль 1-арилдендиамино-2-амино-4-фенилимидазолу **3** (синтезированного по методике [1]), при постоянном перемешивании и нагревании в метаноле в течение 2 часов в присутствии 38 ммоль метилата натрия, добавляли десятикратный избыток (380 ммоль) тетрагидробората натрия. После охлаждения реакционной массы образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ИПС.

Методика синтеза 3-(1,2-диамино-4-фенилимидазол-5-ил)-1-(4-изопропилфенил)пирролидин-2,5-дионов (9а-д)

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4**, 5 ммоль N-арилмалеимида **8а-д**, 5 мл изопропилового спирта и 1–2 капли уксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 7-амино-N-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов (10а-д) и 10-амино-2,3,4,10-тетрагидро- N-арил-2-оксопиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-карбоксамидов (72а-д)

Способ А:

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4** или **6**, 5 ммоль N-арилмалеимида **8а-е**, 5 мл изопропилового спирта и 1–2 капли уксусной кислоты кипятили 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Способ Б:

5 Ммоль соединения **9а-д** растворяли в 5 мл изопропиловом спирте и кипятили в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 2-(7-амино-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазин-3-ил)-N-арилацетамидов (13а-ж) и 2-(10-амино-2,3,4,10-тетрагидро- N-арил-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-3-ил)ацетамидов (74а-д)

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4** или **6**, 5 ммоль N-арилитаконимида **11а-ж**, 5 мл изопропилового спирта и 1–2 капли уксусной кислоты кипятили 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза метиловых эфиров 7-амино-1,2-дигидро-1-R-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоновых кислот (19а-д) и метилового эфира 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоновой кислоты (79)

К 5 ммоль диаминоимидазола **4**, **7а-г** или **6**, растворенного в 5мл метанола, по каплям прибавляли 5 ммоль диметилацетилендикарбоновой кислоты **17**. После добавления **17**, реакционную массу кипятили в колбе с обратным холодильником 15-30 минут. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из MeOH.

Методика синтеза 7-амино-1,2-дигидро-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоновой кислоты (20) и 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоновой кислоты (80)

К 5 ммоль соединения **19а** или **79** добавляли 5.5 ммоль гидроксида калия, предварительно растворенного в 5 мл воды. Смесь кипятили в течение 2 часов, до полного исчезновения **19а** (**79**) (контроль по ТСХ). Образующийся осадок отфильтровывали.

Методика синтеза 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-2(1H)-она (21) и 10-аминопирмидо[1,2-a]бензимидазол-2(10H)-она (81)

Способ А:

5 Ммоль кислоты **20** или **80** растворяли в 5 мл дифенилового эфира и при постоянном нагревании и перемешивании прибавляли 15 ммоль ацетата меди (II). Реакционную массу оставляли кипеть в течение 3 часов. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали водой, а затем перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Способ Б:

К 5 ммоль диаминоимидазола **4** или **6**, предварительно растворенного в 5 мл метанола, при постоянном перемешивании и нагревании в пределах 40°C по каплям добавляли 5 ммоль этилпропиоата **22**. После, смесь выдерживали при этой температуре в течение 30 минут. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-аминов (26a-e)

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4**, 5 ммоль 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она **23a-e**, 5 мл ДМФА и 1–2 капли AcOH кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 1–2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза N-(4,5-Дифенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-ил)-ацетамида (29)

Смесь 3 ммоль амина **26a**, 3 ммоль уксусного ангидрида и 1 мл пиридина кипятили в колбе с обратным холодильником 15 мин, затем

реакционную смесь выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза N-(4,5-Дифенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-ил)-N'-фенилмочевины (30)

Смесь 3 ммоль амина **26a**, 3.3 ммоль фенилизоцианата и 2 мл абсолютного 1,4-диоксана кипятили в колбе с обратным холодильником 1–2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза N-[(4-Метилфенил)метилен]-4,5-дифенилимидазо[1,5-b]пиридазин-7-амина (31)

Смесь 3 ммоль амина **26a**, 3.3 ммоль пара-толуилового альдегида и 2 мл ИПС кипятили в колбе с обратным холодильником 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-b]циннолин-9(6H)-онов (36a-з)

Способ А:

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4**, 5 ммоль 2-(анилинометилен)-циклогексан-1,3-диона **32a-з** и 5 мл 2-пропанола кипятили в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Способ Б:

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4**, 5 ммоль циклогександиона **37a-з**, 5 ммоль триэтилортоформиата **38** и 5 мл 2-пропанола кипятили 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Способ В:

Смесь 5 ммоль циклогександиона **37a-з**, 5 ммоль диметилацетата диметилформамида **39** и 1 мл ДМФА оставляли на 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 5 ммоль диаминоимдазола **4** и 3 мл ИПС и кипятили в течение часа в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 3-амино-6,7-дигидро-1-фенил-8(Н)- циклопент(е)имидазо[1,5-b]пиридазин-8-она (**43**)

Способ А:

Смесь 5 ммоль диаминоимдазола **4**, 5 ммоль циклопентандиона **40**, 5 ммоль триэтилортоформиата **38** и 5 мл 2-пропанола кипятили в течение 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Способ Б:

Смесь 5 ммоль циклопентандиона **40**, 5 ммоль диметилацетата диметилформамида **39** и 1 мл ДМФА оставляли на 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 5 ммоль диаминоимдазола **4** и 3 мл ИПС и кипятили в течение часа в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 7-амино-2-R-3-R1-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазинов (**58-61**)

Способ А:

Смесь 5 ммоль диаминоимдазола **4**, 5 ммоль соответствующего этокси(диметиламино)метилена производного **50-53** и 5 мл смеси ИПС и ДМФА (3:1) в присутствии 1-2 капель уксусной кислоты кипятили в течение

2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Способ Б:

Смесь 5 ммоль диаминоимдазола **4**, 5 ммоль соответствующего 1,3-диэлектрофила **46-49**, 5 ммоль триэтилортоформиата **38** и 5 мл изопропанола кипятили в течение 1–2 ч в колбе с обратным холодильником в присутствии 2 капель уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Способ В:

Смесь 5 ммоль соответствующего 1,3-диэлектрофила **46-49**, 5 ммоль диметилацетата диметилформамида **39** и 1 мл ДМФА оставляли на 6 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 5 ммоль диаминоимдазола **4** и 3 мл ИПС и кипятили 1 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-4-арил-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбонитрилов (66a-г)

Способ А:

Смесь 5 ммоль диаминоимдазола **4**, 5 ммоль арилиденового производного циануксусного эфира **64a-г** и 5 мл 1,4-диоксана кипятили в колбе с обратным холодильником в присутствии 1-2 капель уксусной кислоты. После 6 часового кипячения, образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ИПС.

Способ Б:

Смесь 5 ммоль диаминоимдазола **4**, 5 ммоль циануксусного эфира **62**, 5 ммоль альдегида **63a-г** и 5 мл 1,4-диоксана с добавлением 1-2 капель уксусной кислоты кипятили в течение 7-8 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ИПС.

**Методика синтеза N-(2-амино-4-фенилимидазолил)-N'-ароилтиомочевин
(83а-д)**

К смеси 5 ммоль диаминоимидазола **4** и 5 мл ТГФ при постоянном перемешивании прикапывали раствор 5 ммоль ароилизотиоцианата **82а-д**. После 2 часового перемешивания, образовавшийся желтый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси 1,4-диоксан – ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тинов (84а-д)

Смесь 5 ммоль тиомочевины **83а-д**, 5 мл ДМФА и 15 ммоль триметиламина кипятили в течение 3 часов. После раствор оставляли на 2 дня при комнатной температуре. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

Методика синтеза 3-(2-диметиламиновинил)-6-фенилимидаз[1,2-b][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (86а) и 3-(2-диметиламиновинил)-[1,2,4]триазино[2,3-а]бензимидазол-2-карбоновой кислоты (86б)

К 5 ммоль диаминоимидазола **4** или **6** растворенных в этаноле при постоянном перемешивании и температуре не выше 50°C добавляли раствор 5 ммоль этилового эфира 2,3-диоксобутановой кислоты в 3 мл этанола, в течение 2 часов. Образовавшиеся желтые кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из ИПС.

Методика синтеза 7-R-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридо[4,3-e][1,2,4]триазин-6-онов (88а-д) и 2-R-пиридо[4',3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-а]бензимидазол-1-она(88е)

Смесь 5 ммоль эфира **86**, 5 мл ДМА ДМФА **39** и 2 мл ДМФА кипятили в течение 30-40 минут. К образовавшемуся енаминпроизводному **87** добавляли 5 ммоль уксусной кислоты и 5 ммоль амина. После 2-3 минутного кипячения, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

Методика синтеза 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-аминов (91а-з)

Смесь 5 ммоль диаминоимидазола **4** или **7а-в**, 10 ммоль 40% водного раствора формальдегида, 5 ммоль амина **89а-б** в 5 мл ИПС кипятили в присутствии 50 мг *n*-TsOH·H₂O 2 часа. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ИПС.

Методика синтеза 1-R-3-R1-5-фенил-7-амино-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триацинацетамида (92а)

Смесь 5 ммоль имидазотриазина **91а**, 5 ммоль уксусного ангидрида в 5 мл пиридина кипятили 1 час. Образующиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси ИПС–ДМФА, 2:1.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен квантово-химический расчет молекул 1,2-диамино-4-фенилимидазола, 4-фенил-N-бензил-1H-имидазол-1,2-диамина и 1,2-диаминобензимидазола. Установлено, что реакции, протекающие с участием 1,3-диэлектрофильных агентов, находятся под действием орбитального контроля, в то время как взаимодействия с 1,2-диэлектрофилами определяются зарядовым фактором.

2. Показано, что 1,2-диаминоимидазолы являются идеальными исходными реагентами для синтеза новых функциональных производных имидазо[1,5-b]пиридазинов, имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинов и конденсированных систем с их фрагментом.

3. Установлено, что реакции гетероциклизации на основе 1,2-диаминобензимидазола приводят к образованию пиримидо[1,2-a]- и [1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазольных систем.

4. Доказано, что взаимодействие 1,2-диаминоимидазолов и 1,2-диаминобензимидазолов с N-арилитаконимидами или N-арилмалеимидами приводит к образованию 7-амино-2-оксо-5-фенилтетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоксамидов (3-ацетамидов) и 10-амино-2-оксо-тетрагидропиримидо[1,2-a]бензимидазол-4-карбоксамидов (3-ацетамидов) соответственно. Изучен маршрут данных реакций при помощи LCMS анализа.

5. Найдено, что взаимодействие 1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами протекает в две стадии и приводит к образованию 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионам.

6. Впервые осуществлен синтез ранее не описанных 7-R-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридо[4,3-e][1,2,4]триазин-6-онов, 2-R-пиридо[4',3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазол-1-онов.

7. Изучены трехкомпонентные взаимодействия 1,2-диамино-4-фенилимидазола с различными метиленактивными карбонильными соединениями. Маршрут данных реакций изучен при помощи LCMS анализа.

8. Доказано, что в ходе реакции между 1,2-диаминоимидазолами, первичными аминами и формальдегидом образуются новые 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-амины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез производных 1,2-диаминоимидазола реакцией бензальдегидгуанилгидразона с α -галогеналкиларилкетонами / А. В. Иващенко [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1982. - № 2. - С. 236-241.
2. Pyl T. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamen Stickstoffatom, V. Zur constitution der imidazo[1,2-a]pyrimidine / T. Pyl, S. Melde, H. Beyer // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1963. - V.663, N 1. - P. 108-112.
3. Über Reaktionen von α -Halogen-ketoverbindungen mit dem Guanidin-System, I. Synthesen neuer Imidazol-Derivate / H. Beyer [et al.] // Chemische Berichte. – 1968. – V.101, N 9. – P. 3151-3162.
4. Honeck H. Über Reaktionen von α -Halogen-ketoverbindungen mit dem Guanidin-System. II. Zur Umsetzung von ω -Brom-acetophenon mit Anilino-guanidin. / H. Honeck, H. Beyer // Chemische Berichte. – 1971. – V. 104, N 2. – P. 407-411.
5. Hetzheim A. Ringspaltungen von O,N.-Heterocyclen, V. Die Ringumwandlung von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden mit Amidinen. / A. Hetzheim, G. Manthey // Chemische Berichte. – 1970. – V. 103, N 9. – P. 2845-2850.
6. Hetzheim A. Ringspaltungen von O,N-Heterocyclen, II. Über die Ringumwandlung von 2-Amino-3-phenacyl-1.3.4-oxadiazoliumhalogeniden mit Aminen zu 1.2-Diamino-imidazol-Derivaten / A. Hetzheim, O. Peters, H. Beyer // Chemische Berichte. – 1967. – V.100, N 10. – P. 3418-3426.
7. Dziomko V. M. Synthesis and reactions of 1-benzylidene neaminoimidazo[1,2-a]imidazoles / V.M. Dziomko, A.V. Ivashchenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1973. – V. 9, N 9. – P. 1082-1084.

8. Imidazolamino compounds: pat. US2004157883 A1 USA: IPC C07D409/04 (2013.01), C07D417/04 (2013.01), C07D417/14 (2013.01), C07D233/88 (2013.01) / Ch. T. Chen, W.-T. Li, D.-R. Hwang (Taiwan). - № US 10/649,233; pend. 26.08.2003; pend. 12.08.2004.

9. Imidazole derivatives, their preparation and their use as S-adenosylmethionine decarboxylase (=SAMDC) inhibitors: pat. US5840911 A1 USA: IPC C07D233/88 (2013.01), A61K31/415 (2013.01), A61P33/02 (2013.01), A61P35/00 (2013.01), C07D233/46 (2013.01), A61P43/00(2013.01) / Ag Novartis (USA). - №PCT/EP1996/000143; pend. 15.01.1996; publ. 24.11.1998.

10. Synthesis of substituted 2-amino-1-arylidenaminoimidazoles and 1-arylidenaminoimidazo[1,2-a]imidazoles / M.Z. Krimer [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1996. – V.32, N 9. – P. 1035-1039.

11. Györgydeák Z. 2-Amino-4-aryl-1-arylideneaminoimidazoles and Acylation Products: A Multinuclear (^1H , ^{13}C , ^{15}N) NMR Study. / Z. Györgydeák, G. Szabó, W. Holzer // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2004. – V. 135, N 2. – P. 173-184.

12. Hetzheim A. Ringspaltungen von O.N-Heterocyclen, VI. Die Synthese von Imidazo[1.2-*b*]-*s*-triazolen und Imidazo[1.2-*b*]-*as*-triazinen aus 1.2-Diamino-imidazolen. / A. Hetzheim, H. Pusch, H. Beyer // Chemische Berichte. – 1970. – V. 103, N 11. – P. 3533-3542.

13. Yamazaki C. [4 + 2]Cycloaddition of monocyclic imidazole derivatives with electron-deficient acetylenes. / C. Yamazaki, K. Katayama, K. Suzuki // Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1. – 1990. – N 11. – P. 3085-3089.

14. Quattara L. Synthesis and Antiparasitic Activity of New Nitro-5-Imidazole Derivatives. / L. Quattara, M. Debaert, R. Cavier // Il Farmaco; Edizione Scientifica. – 1987. – V. 42, N 6. – P. 449-456.

15. Погребной С.И. Ацетофеноны в синтезе гетероциклических соединений: диссертация на соискание ученой степени доктора химических

наук: защищена 10.02.06: утверждена 27.04.06 / Погребной Сергей Иванович.
– Кишинев, Институт химии АНМ, 2006 – С. 43-47

16. Grimmett M.R. Best Synthetic Methods. Imidazole and Benzimidazole Synthesis / M.R. Grimmett. – New York: Academic Press, 1997. – P. 87.

17. Brückner R. Zur Chemie der 1,2,4-Triazepine, XIV. Kondensationen von β -Dicarbonylverbindungen mit 1,2-Diaminoimidazolen. / R. Brückner, J-P. Laverge, P. Viallefont // Liebigs Annalen der Chemie. – 1979. – N 5. – P. 639-644.

18. Synthesis of substituted imidazoles and dimerization products using cells and laccase from *Trametes versicolor*. / A. Schaefer [et al.] // Tetrahedron. – 2001. – V. 57, N 36. – P. 7693-7699.

19. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н-, О-Н-, S-Н – групп / Ф.С. Бабичев [и др.]. – Киев: Наука. Думка, 1985 – 200 с.

20. Olefinic benzimidazoles, formulations, and antiviral methods: pat. US4420479 A1 USA: IPC C07D405/12 (2013.01), C07D417/04 (2013.01), C07D235/30 (2013.01) / E. Lilly and Company (USA). - № US 06/366, 760; pend. 8.04.1982; publ. 13.12.1983.

21. Kuz'menko V. V. 2,2'-Dialkoxy, 2,2'-dihydroxy, and 2,2'-diamino derivatives of 1,1'-azobenzimidazole. The first synthesis of heterocyclic tetrazenes by means of a nucleophilic substitution reaction. / V.V. Kuz'menko, I.M. Nanavyan, A.F. Pozharskii // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1992. – V. 28, N 2. – P. 154-157.

22. Novel small molecule bradykinin B₁ receptor antagonists. Part 2: 5-membered diaminoheterocycles. / G. Zishinsky [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – V. 20, N 3. – P. 1229-1232.

23. Fluorescent chemosensors based on *N*-aminoimidazole and *N*-aminobenzimidazole. / I.E.Tolpygin [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – V. 50, N 6. – P. 911-912.

24. Пожарский А.Ф. Практические работы по химии гетероциклов / А.Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е.Б. Цупак. – Ростов: Изд-во Ростовского Университета, 1988. – С. 106.

25. Hypervalent iodine mediated oxidation of 1,2-diaminobenzimidazole and its schiff bases: efficient synthesis of 3-amino-1,2,4-benzotriazine and 2-aryl-1,2,4-triazolo[1,5-a]benzimidazoles / A. Kumar [et al.] // *Synthesis*. – 2009. – N 10. – P. 1663-1666.

26. 1-Амино-2-алкиламинобензимидазолы и их реакции с карбонилсодержащими соединениями / Т. А. Кузьменко [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1988. - № 8. – С. 1070-1074.

27. 1-Amino-2-hydrazinobenzimidazole and Its Reactions with Some Carbonyl Compounds / Т.А. Kuz'menko [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 50, N 5. – P. 729-735.

28. Ho R. I-Fu. Synthesis of 1,2-diaminobenzimidazole, 1H-s-triazolo[1,5-a]benzimidazoles, and as-triazino[2,3-a]benzimidazoles / R. I-Fu Ho, A. R. Day // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1973. – V. 38, N 18. – P. 3084-3086.

29. Zeiger A. V. Oxidation of 1,2-diaminobenzimidazoles to 3-amino-1,2,4-benzotriazines / A.V. Zeiger, M.M. Joullie // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1977. – V. 42, N 3. – P. 542-545.

30. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 13. Reaction of 1,2-diaminobenzimidazole with 3-benzoyl-2-propanonic acids / V. T. Kruglenko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1985. – V. 21, N 10. – P. 1155-1159.

31. Synthesis, AntiBacteriol, and Antifungal Activities of Some New Benzimidazoles / D. Vlaovic [et al.] // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. – 1992. – V. 56, N 2. – P. 199-206.

32. Zula A. 2-Aminoimidazoles in Medicinal Chemistry / A. Zula, D. Kikelj, J. Ilas // *Mini – Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 13, N 13. – P. 1921-1943.
33. A Submarine Journey: The Pyrrole-Imidazole Alkaloids / B. Forte [et al.] // *Marine Drugs*. – 2009. – V. 7, N 4. – P. 705-753.
34. Biosynthesis, asymmetric synthesis, and pharmacology, including cellular targets, of the pyrrole-2-aminoimidazole marine alkaloids / A. Al-Mourabit [et al.] // *Natural Product Reports*. – 2011. – V. 28. – P. 1229-1260.
35. Bromotyrosine-Derived Natural and Synthetic Products as Inhibitors of Mycothiol-S-Conjugate Amidase / G.M. Nicholas [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2002. – V. 12, N 17. – P. 2487-2490.
36. Natural Products, Stylistadines A and B, Specific Antagonists of the P2X₇Receptor, an Important Inflammatory Target / M.S. Buchanan [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V. 72, N 7. – P. 2309-2317.
37. Palau'amine and Its Congeners: A Family of Bioactive Bisguanidines from the Marine Sponge *Stylotella aurantium* / R. B. Kinnel [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1998. – V. 63, N 10. – P. 3281-3286.
38. Kumar R. 2-Aminoimidazole, Glycociamidine and 2-Thiohydantoin-Marine Alkaloids as Molecular Inspirations for the Development of Lead Structures / R. Kumar, S. Khan, P. MS Chauhan // *Current Drug Targets*. – 2011. – V. 12, N 11. – P. 1689-1708.
39. Inhibition of biofilm formation by conformationally constrained indole-based analogues of the marine alkaloid oroidin / Z. Hodnik [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – V. 24, N 11. – P. 2530-2534.
40. Antimicrobial Activity of the Marine Alkaloids, Clathrocin and Oroidin, and Their Synthetic Analogues / N. Zidar [et al.] // *Marine Drugs*. – 2014. – V. 12, N 2. – P. 940-963.

41. Isoxazolines as Potent Antagonists of the Integrin $\alpha_v\beta_3$ / J. P. William [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2000. – V. 43, N 1. – P. 27-40.
42. Synthesis and biological activity of 5-aryl-4-(4-(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)piperidin-1-yl)pyrimidine analogs as potent, highly selective, and orally bioavailable NHE-1 inhibitors / K. S. Atwal [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2006. – V. 16, N 18. – P. 4796-4799.
43. The chemical synthesis and antibiotic activity of a diverse library of 2-aminobenzimidazole small molecules against MRSA and multidrug-resistant *A. baumannii* / W. R. Huigens III [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 18, N 2. – P. 663-674.
44. Rogers S. A. Chemical Synthesis and Biological Screening of 2-Aminoimidazole-Based Bacterial and Fungal Antibiofilm Agents / S. A. Rogers, J. D. Bero, Dr .C. Melander // ChemBioChem. – 2010. – V. 11, N 3. – P. 396-410.
45. Zula A. Chemistry of 2-Aminoimidazoles / A. Zula, D. Kikelj, J. Ilas // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2016. – V. 53, N 2. – P. 345-355.
46. Design, synthesis, and antiviral activity of certain 2-(alkylthio) and 2-(benzylthio) -5,6-dichloro-1-(β -D-ribofuranosyl) benzimidazoles / R. V. Devivar [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1994. – V. 37, N 18. – P. 2942–2949.
47. Structure-activity studies of antitumor agents based on pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazoles: New reductive alkylating DNA cleaving agents / I. Islam [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1991. – V. 34, N 10. – P. 2954–2961.
48. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Synthesis and biological activity of benzimidazoles / K. Kubo [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – V. 36, N 12. – P. 1772–1784.
49. Design and synthesis of some new 1*H*-1,2,4-triazoles of potential anti-inflammatory and analgesic activities / H. Y. Hassan [et al.] // Bulletin Pharmaceutical Sciences. Assuit university. – 1994. – V. 17. – P. 27–39.
50. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinolones / L. Savini [et al.] // Il Farmaco. – 2001. – V. 56, N 12. – P. 939–945.

51. Tozkoparan B. Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and anti-inflammatory activities / B. Tozkoparan, G. Akaty, E. Yesilada // *Il Farmaco*. – 2002. – V. 57, N 2. – P. 145–152.

52. Pavlov P. A. Synthesis and antimicrobial activity of some nitrofurantoin-containing imidazotriazoles / P.A. Pavlov, N.Yu. Basova, P.P. Pavlov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1988. – V. 32, N 7. – P. 376-377.

53. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of imidazotriazoles and new multicomponent reaction toward 5-amino-1-phenyl[1,2,4]triazole derivatives / M. Aouali [et al.] // *Medicinal Chemistry Reserch*. – 2015. – V. 24, N 6. – P. 2732-2741.

54. 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-onessubstituted with ibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity / B. Tozkoparan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – V. 35, N 7-8. – P. 743-750.

55. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / M. Kritsanida [et al.] // *Il Farmaco*. – 2002. – V. 57, N 3. – P. 253-257.

56. Moderchak D. New Aromatic Azapentalenes: 3H- and 2H-Imidazo[1,2-d]tetrazoles. / D. Moderchak, B. Holtmann // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2000. – V. 342, N 6. – P. 591-595.

57. Angiotensin II antagonists incorporating a substituted imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol: pat. US5187179 A1 USA: IPC A61K31/415 (2013.01), C07D249/08 (2013.01), A61P27/02 (2013.01). C07F9/6561 (2013.01), C07D487/04 (2013.01), A61P8/12 (2013.01) / Marck and Co. Inc. (USA). - № US 07/673, 630; pend. 22.03.1991; publ. 16.02.1993.

58. Nonpeptide angiotensin II antagonists derived from 4H-1,2,4-triazoles and 3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles / W. T. Ashton [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V. 36, N 5. – P. 591-609.

59. Skeletal Diverse Synthesis of N-Fused Polycyclic Heterocycles via the Sequence of Ugi-Type MCR and CuI-Catalyzed Coupling/Tandem Pictet–Spengler Reaction / V. Tyagi [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V. 77, N 3. – P. 1414-1421.

60. Molina P. Bis(iminophosphorane)-mediated 1,2,4-triazolo-annulation on imidazole and benzimidazole rings, preparation of imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazoles and 1,2,4-triazolo[1,5-a]benzimidazoles / P. Molina, E. Aller, A. Lorenzo // *Heterocycles*. – 1994. – V. 32, N 2. – P. 997-1018.

61. Oxidation of 1-aminobenzimidazoles. Synthesis and properties of 1,1'-azobenzimidazoles / A.F. Pozharskii [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1989. – V. 25, N 11. – P. 1241-1253.

62. Nanavyan I.M. 1,1'-Azobenzimidazoles // I.M. Nanavyan, A.F. Pozharskii, V.V. Kuz'menko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1986. – V. 22, N 7. – P. 808.

63. Preparation, reactivity and synthetic applications of bis(iminophosphoranes): new entries to fused 1,3,5-benzotriazepines, 1,3-benzodiazepines and indole derivatives / P. Molina [et al.] // *Tetrahedron*. – 1992. – V. 48, N 15. – P. 3091-3110.

64. 2-Aryl(hetaryl)-4H-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]benzimidazoles / A.S. Morkovnik [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 49, N 6. – P. 895-903.

65. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]benzimidazoles: Tautomerism and alkylation / V.V. Kuz'menko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1989. – V. 25, N 2. – P. 168-179.

66. Synthesis and Cyclization of 2-Amino- and 2-Methyl-Substituted 1,3-Diaminobenzimidazolium Salts / T.A. Kuz'menko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – V. 50, N 11. – P. 1575-1585.

67. Oxidative cyclization of 2-amino-1-arylideneaminobenzimidazoles into 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]benzimidazoles / T. A. Kuz'menko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1988. – V. 24, N 9. – P. 1012-1017.

68. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects / G. M. Bahaa [et al.] // Acta Pharmaceutica. – 2006. – V. 56, N 1. – P. 31-48.

69. Regioselectivity of N-substitution in bis-alkylation of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]benzimidazole-2-thione / T.A. Kuz'menko [et al.] // Russian Chemical Bulletin. International Edition. – 2012. – V. 61, N 6. – P. 1161-1168.

70. Design, synthesis and molecular docking of some new 1,2,4-triazolobenzimidazol-3-yl acetohydrazide derivatives with anti-inflammatory-analgesic activities. / A.F. Mohammed [et al] // Archives of Pharmacal Research. – 2013. – V. 36, N 12. – P. 1465-1479.

71. Potts K. T. Nonclassical containing the selenodiazole, thiatriazole, and selenotriazole ring systems / K. T. Potts, R. D. Cody, R. J. Dennis // The Journal of Organic Chemistry. – 1981. – V. 46, N 20. – P. 4065-4068.

72. Synthesis of substituted $2\lambda^4\delta^2$ -[1,2,3]thiadiazolo[3,4-*c*]benzimidazoles and $2\lambda^4\delta^2$ -[1,2,3,5]thiatriazolo[3,4-*c*]benzimidazoles / L. Labanauskas [et al.] // Arkivoc. – 2012. – V. 2012, N 8. – P. 17-26.

73. Синтез и фармакологическая активность солей 3-ацетил-2-*R*-9-диалкиламиноэтилимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов / В. А. Анисимова [и др.] // Химикофармацевтический журналю – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 8-13.

74. Heterocyclic compounds. 10. Synthesis of some imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles with potent analgetic activities / H. Ogura [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1973. – V. 15, N 9. – P. 923-926.

75. Berg S. S. 1044. Bisquaternary salts related to quinapyramine (Antrycide). Replacement of the quinoline nucleus by other heterocycles. / S. S. Berg, E. W. Pamell. // Journal of the Chemical Society. – 1961. – P. 5275-5284.

76. Romano C. Ring contraction of 1,2,4-triazepino[2,3-a]benzimidazol-4-ones. New fused .beta.-lactams / C. Romano, E. De la Cuesta, C. Avendano // *Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – V. 56, N 1. – P. 74-78.

77. Синтез 9-аминоимидазо[1,2-а]бензимидазолов и их дезаминирование. / Т. А. Кузьменко [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1990. - № 11. – С. 1517-1523.

78. Reaction of 1,2-diaminobenzimidazole with 1-aryl-2-bromo-3-phenylpropanone. Synthesis of 2-aryl-3-benzyl-9-aminoimidazo[1,2-a]benzimidazoles. / B. Insuasty [et al.] // *Heterocyclic Communications*. – 2002. – V. 8, N 2. – P. 150-156.

79. Anisimova V.A. Research on imidazo[1,2-a]benzimidazole derivatives / V.A. Anisimova, A.M. Simonov, A. F. Pozharskii // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1973. – V. 9, N 6. – P. 731-735.

80. Soni R.P. Studies in heterocyclics: synthesis of 7-substituted 3-Phenyl-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazoles. / R.P. Soni // *Australian Journal of Chemistry*. – 1981. – V. 34, N 7. – P. 1557-1559.

81. Reaction of 1,2-diaminobenzimidazole with 1-aryl-2-bromo-3-phenylpropanone. Synthesis of 2-aryl-3-benzyl-9-aminoimidazo[1,2-a]benzimidazoles. / B. Insuasty [et al.] // *Heterocyclic Communications*. – 2002. – V. 8, N 2. – P. 151-156.

82. A novel synthesis of guanine PDE inhibitors via tricyclic imidazopyrimidines. / D. Gala [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – V. 44, N 12. – P. 2721-2723.

83. Novel benzimidazole–pyrimidine conjugates as potent antitumor agents / H.T. Abdel-Mohsen [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45, N 6. – P. 2336-2344.

84. Molecular docking studies of benzimidazopyrimidine and coumarin substituted benzimidazopyrimidine derivatives: As potential human Aurora A

kinase inhibitors. / Chandra [et al.] // *Bioinformation*. – 2014. – V. 10, N 5. – P. 288-292.

85. Imidazopyrimidines, potent inhibitors of p38 MAP kinase. / K.C. Rupert [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – V. 13, N 3. – P. 347-350.

86. (Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)phenylmethanones and related compounds as potential nonsedative anxiolytics / S. Clements-Jewery [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1988. – V. 31, N 6. – P. 1220-1226.

87. Boric acid promoted an efficient and practical synthesis of fused pyrimidines in aqueous media / H.M. Meshram [et al.] // *Der Pharma Chemica*. – 2012. – V. 4, N 3. – P. 956-960.

88. Reactions of N-arylmaleimides with 3-amino-1,2,4-triazole and 2-aminobenzimidazole. / R.V. Rudenko [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2011. – V. 48, N 4. – P. 888-895.

89. Shikhaliev Kh.S. 2-Aminobenzimidazole in three-component cyclization reactions with formaldehyde and primary amines. / Kh.S. Shikhaliev, A.Yu. Potapov, D.V. Kryl'skii // *Russian Chemical Bulletin. International Edition*. – 2007. – V. 56, N 2. – P. 367-368.

90. Аминобензимидазол в реакциях трехкомпонентной конденсации. / Х.С. Шихалиев [и др.] // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. – 2004. – Т. 47, № 3. – С. 149-150.

91. Аминоазолы в реакции гетероциклизации. / Ю.А. Ковыгин [и др.] // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. – 2005. – Т. 48, № 1. – С. 59-60.

92. Romano C. Reactions of 1,2-diaminobenzimidazoles with β -dielectrophiles: synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives. / C. Romano, E. de la Cuesta, C. Avendano // *Heterocycles*. – 1990. – V. 31, N 2. – P. 267-276.

93. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 31*. Synthesis and chemical transformations of substituted 1,2,4-triazepino[2,3-a]benzimidazoles. / V.P. Kruglenko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2002. – V. 38, N 5. – P. 598-606.
94. Formation of pyrimido[1,2-a]benzimidazole with chalcones. / V.D. Orlov [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – N 8. – P. 1136-1137.
95. Reactions of 1,2-diaminobenzimidazoles with β -dicarbonyl compounds. / C. Romano [et al.] // Tetrahedron. – 1988. – V. 44, N 23. – P. 7185-7192.
96. Desenko S.M. Cyclocondensation of chalcones with 2-amino- and 1,2-diaminobenzimidazoles / S.M. Desenko, V.D. Orlov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1989. – V. 25, N 8. – P. 894-898.
97. Miyamoto Y. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles 10 [1]. Reaction of 2-amino-1H-imidazole Derivatives with etoxymethylene Compounds. / Y. Miyamoto // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2002. – V. 39, N 1. – P. 157-162.
98. Bruckner R. Kondensationen von β -Dicarbonylverbindungen mit 1,2-Diaminoimidazole/ R. Bruckner, J.P. Lavergne, P. Viallefont// Justus Liebigs Annalen der Chemie. –1979. – N 5. – P. 630-649.
99. Miyamoto Y. Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles 12. Reactions of 2-Amino-1-benzylideneamino-1H-imidazoles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate / Y. Miyamoto // Heterocycles. – 2009. – V. 78, N 3. – P. 691-698.
100. Продукты взаимодействия замещенных 1,2-диаминоимидазолов с 1,3-динуклеофильными реагентами / В.П. Кругленко [и др.] // Азотистые гетероциклы и алколоиды. Сборник статей под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстиковой. – 2001. – Т. 2. – С. 378-382.

101. Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant. / W. S. Huang [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V.53, N 12. – P. 4701-4719.

102. Discovery and optimization of potent and selective imidazopyridine and imidazopyridazine mTOR inhibitors/ E. A. Petersona [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 22, N 15. – P. 4967-4974.

103. Multidomain Targeting of Bcr-Abl by Disruption of Oligomerization and Tyrosine Kinase Inhibition: Toward Eradication of CML/ G. D. Miller [et al.] // *Molecular Pharmaceutics*. - 2013. – V. 10, N 9. – P. 3475-3483.

104. A Small-Molecule Inhibitor of PIM Kinases as a Potential Treatment for Urothelial Carcinomas / J. M. Foulks [et al.] // *Neoplasia*. – 2014. – V.16, N5. – P. 403-412.

105. Synthesis and anticonvulsant properties of triazolo- and imidazopyridazinyl carboxamides and carboxylic acids/ S. Moreau [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 1998. – V. 6, N 8. – P. 983-986.

106. T-type channel blocking properties and antiabsence activity of two imidazo[1,2-b]pyridazine derivatives structurally related to indomethacin/ M. G. Rimolia [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2009. – V.56, N 3. – P.637-646.

107. Substituted imidazopyridazines are potent and selective inhibitors of *Plasmodium falciparum* calcium-dependent protein kinase 1 (PfCDPK1). / T. M. Chapmana [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2013. – V. 23, N 10. – P. 3064-3069.

108. Synthesis and Anti-HIV-1 activity of a series of imidazo[1,5-b]pyridazines/ D. G. H. Livermore [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V. 36, N 24. – P. 3784-3794.

109. Acidic triazoles as soluble guanylate cyclase stimulators / L.R. Roberts [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – V.21, N 21. – P. 6515-6518.

110. 7-(Ribofuranosylmethyl)imidazopyridazine Derivatives: pat. DE3541358 A1 (Germany): IPC A61P31/12 (2013.01), C07D487/04 (2013.01), C07D519/00 (2013.01), A61K31/50 (2013.01) / D.J. Knight, D.I. Scopes, R. Storer, S. Holman (Germany). - № DE19853541358; pend. 22.11.1985; publ. 28.05.1986.

111. Synthesis of dihydro derivatives of 2-amino-4,5,7-triarylimidazo[1,5-*b*]pyridazine / N.N. Kolos [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1999. – V. 35, N 10 – P. 1207 – 1213.

112. Kolos N.N. Reaction of 1,2-Diamino-4,5-diphenylimidazole with 1,3-Diarylpropenones and Their Dibromo Derivatives. / N.N. Kolos, B.V. Paponov, V.D. Orlov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. -2003. – V. 39, N 6. – P. 771-775.

113. Kolos N.N. Synthesis of 7-Amino-2-aryl-4-(N-arylcarbamoyl)-5-phenyl-3,4-dihydroimidazo[1,5-*b*]pyridazines / N.N. Kolos, T.A. Berezkina // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2005. – V. 41, N 11. – P. 1432-1434.

114. Синтез 2-амино-4,5,7-триарилимидазо[1,5-*b*]пиридазинов / Н.И. Колос [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1998. – № 10. – С. 1397-1403.

115. Kutlescha K. Novel amido-complex for the efficient asymmetric hydrogenation of imines / K. Kutlescha, T. Irragang, R. Kempe // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2010. – V.352, N 18. – P. 3126-3130.

116. A Facile Synthesis of Imidazo[1,5-*b*]pyridazines from 3-Formylchromones. / A. S. Plaskon [et al.] // *Heterocycles*. – 2008. – V. 75, N 7 – P. 1765-1772.

117. Kolos, N. N. Regioselective interaction of β -aroylacrylic acids with 1,2-diaminoimidazoles/ N. N. Kolos, T. V. Beryozkina, V. D. Orlov // *Mendeleev Communications*. – 2002. – V. 12, N 3. – P. 91-92.

118. Коваленко Л. Ю. Взаимодействие N-ариламидов - ароилакриловых кислот с 4-фенил-1,2-диаминоимидазолом / Л. Ю. Коваленко, Т. В. Берёзкина, Ю. Моисеенко // III Всеукраїнської Конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-20 травня 2005 р: тези доп. – X., 2005. – С.47.

119. Interaction of ester of β -aroylacrylic acids with o-phenylenediamines and 1,2-diamino-4-phenyl-imidazole. / N.N. Kolos [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2007. – V. 43, N 3. – P. 1397-1405.

120. Kutlescha K. Novel Metal Amido-Complexes for the Efficient Asymmetric Hydrogenation of Imines / K. Kutlescha // *Journal of Chemistry*. – 2010. – V. 34, N 9. – P. 1954-1960.

121. Irrgang T. Early and Late Transition Metal Complexes Stabilised by Imidazopyridazine-Substituted Bisamido Ligands. / T. Irrgang, R. Kempe // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2005. – N 21. – P. 4382-4392.

122. Irrgang T. Highly Enantioselective Amido Iridium Catalysts for the Hydrogenation of Simple Ketones. / T. Irrgang, D. Friedrich, R. Kempe // *Angewandte Chemie – International Edition*. – 2011. – V. 50, N 9. – P. 2183-2186.

123. Cascade cyclization of 1,2-diamino-4-phenylimidazole with aromatic aldehydes and cyclohexanediones / V.V. Lipson [et al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry* – 2012. – V. 48, N 2. – P. 273-277.

124. Реакции циклоконденсации с участием гетероциклических о-диаминов, α,β -непредельных карбонильных соединений и их производных / Н.Н. Колос [и др.] // *Материалы международной научной конференции. Органический синтез и комбинаторная химия*. – Москва, 1999.- С. 125.

125. Cascade cyclization of 1,2-diamino-4-phenylimidazole with aromatic aldehydes and Meldrum's acid / V.V. Lipson [et al.] // *Mendeleev Communication* – 2008. – V. 18, N 4. – P. 141 -143.

126. Titov V.V. Thermotropic liquid crystals in the heterocyclic series. // V.V. Titov, A.I. Pavlychenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1980. – V. 16, N 1. – P. 1-13.

127. The eighth international liquid crystal conference. Program and abstracts. Kyoto, Japan, July 1980. – P. 344, 346, 380, 383, 384, 386, 389.

128. Synthetic approaches to 5,7-disubstituted imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amines. / D.S. Werner [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51, N 30. – P. 3899-3901.

129. Конденсированные имидазо-1,2,4-азины. 12*. Синтез и строение замещенных 5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-она(тиона). / В. П. Кругленко [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1985. - № 5. – С. 694-699.

130. Love B. The correct structure of the supposed “1,2,4-triazacycloöctatetranes” / B. Loev, M.M. Goodman // *Tetrahedron Letters*. – 1968. – V. 9, N 7. – P. 789-794.

131. Имитрины V. Связь квантовых выходов флуоресценции и КПД лазерной генерации с химической структурой имитринов. / В.С Зуев [и др.] // *Квантовая электроника*. – 1984. – Т. 11, № 2. – С. 393-397.

132. 3-Aryl-[1,2,4]triazino[4,3-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ones: Tricyclic Heteroaromatic Derivatives as a New Class of Benzodiazepine Receptor Ligands / G. Primofiore [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – V.43, N 1. – P. 96-102.

133. 3-Aryl[1,2,4]triazino[4,3-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ones: A New Class of Selective A₁ Adenosine Receptor Antagonists / F. Da Settimo [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2001. – V. 44, N 3. – P. 316-327.

134. [1,2,4]Triazino[4,3-*a*]benzimidazole Acetic Acid Derivatives: A New Class of Selective Aldose Reductase Inhibitors / F. Da Settimo [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2001. – V.44, N 25. – P.4359-4369.

135. Geometrically Constrained Analogues of N-Benzylindolylglyoxylylamides: [1, 2, 4]Triazino[4, 3-*a*]benzimidazol-4(10H)-one Derivatives as Potential New Ligands at the Benzodiazepine Receptor / G. Primofiore [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2003. – V.336, N 9. – P. 413-421.

136. Condensed 1,2,4-Triazines: Synthesis of 5-Benzyl-5H-imidazo[4,5-*e*]-1,2,8,4-triazine I -Oxides (9-Benzyl-6-azapurine 6-Oxides). / C.-C. Tzeng [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1994. – N 1. – P. 2253-2256.

137. Derivatives of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides as potential new anti-HCV agents. / A. G. Draffan [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – V.24, N 21. – P. 4984-4988.

138. Zamecnik P. C. Unsettled questions in the field of protein synthesis. The first Jubilee Lecture. / P. C. Zamecnik // *Biochemical Journal*. – 1962. – V. 85, N 2. – P. 257-264.

139. Pfeleiderer G. Studies on Pure Antibodies Against Alcohol Dehydrogenase and Glyceraldehyde Phosphate Dehydrogenase From Yeasts / G. Pfeleiderer, Z. Kopitar, E.D. Wachsmuth // *Biochemische Zeitschrift*. – 1965. – V. 341. – P. 239-248.

140. Saenger W. Structure and Function of Nucleosides and Nucleotide / W. Saenger // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1973. – V. 12, N 8. – P. 591-601.

141. Pogson C. I. Guanine nucleotides and their significance in biochemical processes / C. I. Pogson // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1974. – V. 27, N 4. – P. 380-402.

142. Therapeutic Targeting of Syk in Autoimmune Diabetes / L. Colonna [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2010. – V. 185, N 3. – P. 1532–1543.

143. Efremov D. G. The Syk kinase as a therapeutic target in leukemia and lymphoma / D. G. Efremov, L. Laurenti // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2011. – V. 20, N 5. – P. 623–636.

144. Gilfillan A. M. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation / A. M. Gilfillan, J. Rivera // *Immunological Reviews*. – 2009. – V. 228. – P. 149–169.

145. Efficient Pallado-Catalyzed C6-(het)arylation of Imidazo[1,2-b][1,2,4,5]Tetrazines under Microwave Irradiations / L. Pellegatti [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – V. 12, N 4. – P. 604-608.

146. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 9. Imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazine derivatives in electrophilic substitution reactions/ V.P. Kruglenko, M.V. Povstyanoi, N.A. Klyuev // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1984. – V. 20, N3. – P. 335-338.

147. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 28. Synthesis and transformations of 2-arylmethyl-6,7-diphenylimidazo-[1,2-*b*]-1,2,4-triazin-4H-3-ones /V.P. Kruglenko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1998. – V. 34, N 2. – P. 232-236.

148. Synthesis of 1,2-diamino imidazole derivatives by the reaction of benzaldehyde guanyldrazone with α -haloalkyl aryl ketones/ A. V. Ivashchenko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1982. – V. 18, N 2. – P. 242-245.

149. Condensation of 1,2-diaminoimidazoles with isatins. / A. Ivachtchenko [et al.] // *Heterocyclic Communication*. – 2002. – V. 8, N 6. – P. 537-542.

150. Bilek P. Cyclocondensation Reactions of Heterocyclic Carbonyl Compounds VII. Synthesis of some substituted benzo-[1,2,4]triazino[2,3-*a*]benzimidazoles / P. Bilek, J. Slouka // *Heterocyclic Communication*. – 2002. – V. 8, N 2. – P. 123-128.

151. Kruglenko V. P. Synthesis of arylsubstituted imidazo[1,2-*b*]pyridazino[6,5-*e*]-1,2,4-triazine and pyridazino[6,5-*a*]-1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazole. / V.P. Kruglenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1999. – V. 35, N 3. – P. 376-377.

152. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 11. The reaction of 2,6-diphenylimidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazine with formaldehyde. / N.A. Klyuev [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1984. – V. 20, N 11. – P. 1294-1296.

153. Synthesis of (aryloxy)alkylamines. 2. Novel imidazo-fused heterocycles with calcium channel blocking and local anesthetic activity / P.J. Sanfilippo [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1988. – V. 31, N 11. – P. 2221-2227.

154. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 14. Synthesis and reactivity of 3-chlorine-substituted imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazines. / V. P. Kruglenko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – V. 22, N 7. – P. 791-795.

155. Sites of protonation in cardiotonic polyazaindolizines by NMR spectroscopy / P. Barraclough [et al.] // Magnetic Resonance in Chemistry. – 1991. – V. 29, N 5. – P. 468-475.

156. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 13*. Reaction of 1,2-diaminobenzimidazole with 3-benzoyl-2-propanonic acids. / V.P. Kruglenko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1985. – N 10. – P. 1402-1405.

157. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 13*. Reaction of 1,2-diaminobenzimidazole with 5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione / V.P. Kruglenko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1987. – N 4. – P. 533-535.

158. Synthesis of 4-and 5-substituted 2-methyl-and 2-(2-carboxyethyl)-1,2,4-triazino-[2,3-*a*]benzimidazol-4(5)H-3-ones. / T.A. Kuz'menko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2006. – V. 42, N 5. – P. 648-656.

159. Tautomerism of 1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazol-5(4)H-3-ones. / A.S. Morkovnik [et al.] // Russian Chemical Bulletin. International Edition. – 2006. – V. 55, N 3. – P. 492-501.

160. Gomez E. Ethyl carboethoxyformimidate in heterocyclic chemistry. / E. Gomez, C. Avendano, A. McKillop // *Tetrahedron*. – 1986. – V. 42, N 10. – P. 2625-2634.

161. Study of the prototropic tautomerism in the 1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazol-(4h)-3-one system / N. A. Klyuev [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1992. – V. 28, N 7. – P. 779-784.

162. N-Alkylation of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(10H)-5-one on the cryptoanionic mechanism of N-substitution / T. A. Kuz'menko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2006. – V. 42, N 5. – P. 907-919.

163. 1-Amino-2-alkylaminobenzimidazoles and their reactions with carbonyl-containing compounds / T. A. Kuz'menko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1988. – V. 24, N 8. – P. 880-884.

164. Slouka J. Synthesis of some derivatives of 1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazole / J. Slouka // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1977. – V. 42, N 3. – P. 894-901.

165. Condensed imidazo-1,2,4-azines. 21. Synthesis of 2-arylfuro(pyrrolo-, thieno-)[2,3-*e*]-1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazoles by cyclization of 2-aryl-1,2,4-triazino[2,3-*a*]benzimidazol-4H-3-ones. / V.P.Kruglenko [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1989. – V. 25, N 8. – P. 928-931.

166. A new selective preparation of ethyl 7-aminopteridine-6-carboxylate derivatives and related compound / Y. Yamada [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1999. – V. 36, N 5. – P. 1317-1321.

167. Bilek P. Cyclocondensation Reactions of Heterocyclic Carbonyl Compounds IX* Synthesis of some derivatives of 6,7,8-trimethoxy-(1,2,4)triazino[2,3-*a*]benzimidazole. / P. Bilek, J. Slouka // *Heterocyclic Communication*. – 2004. – V. 10, N 1. – P. 67-70.

168. Kruglenko V. P. Synthesis of 2-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-*d*]-1,2,4-triazino[2,3-*a*]-benzimidazole and 2-methyl-9-phenylimidazo[1,2-*b*]-1,2,4-

triazolo[4,3-*d*]-1,2,4-triazine. / V.P. Kruglenko, V.P. Gnidets, M.V. Povstyanoi // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2000. – V. 36, N 1. – P. 103-104.

169. Hisada R. Oxidation of 4-phenyl-1,2-diaminoimidazole with manganese dioxide / R. Hisada, M. Nakajima, J.-P. Anselme // *Tetrahedron Letters*. – 1976 – V.17, N 12 – P. 903-904.

170. -Nakajima M. Manganese dioxide oxidation of aryl 1,2-diaminoimidazoles / M. Nakajima, R. Hisada, J.P. Anselme // *Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – V. 43, N 13. – P. 2693-2695.

171. Deohate P. P. Novel Benzo-1,3,6-Thiadiazepines; Synthesis, Antimicrobial Activity and Isomerization into Benzo-1,3,5-Triazepines. / P. P. Deohate, J. P. Deohate, B. N. Berad // *Asian Journal of Chemistry*. – 2004. – V. 16, N 2. – P. 773–778.

172. Deohate P. P. Synthesis of Some Novel Benzo 1,3,6-Thiadiazepines, their Antimicrobial Activity and Isomerization Into Benzo-1,3,5-Triazepines / P. P. Deohate, B. N. Berad // *Oriental Journal of Chemistry*. – 2004. – V. 20, N 1. – P. 139–142.

173. Ring-Expanded (“Fat”) Nucleoside and Nucleotide Analogues Exhibit Potent in Vitro Activity against Flaviviridae NTPases/Helicases, Including Those of the West Nile Virus, Hepatitis C Virus, and Japanese Encephalitis Virus. / N. Zhang [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 46, N 19. – P. 4149–4164.

174. Usefulness of reversed-phase HPLC enriched with room temperature imidazolium based ionic liquids for lipophilicity determination of the newly synthesized analgesic active urea derivatives / J. Flioger [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2012. – V. 66. – P. 58–67.

175. Inhibitors of adenosine deaminase. Synthesis of coformycin and 3'-deoxycoformycin. / L.D. Hawkins [et al.] // *Nucleosides Nucleotides*. – 1983. – V. 2, N 5. – P. 479–494.

176. A novel adenosine and ara-A deaminase inhibitor, (R)-3-(2-deoxy-b-D-erythropentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-d]diazepin-8-ol. / P.W.K. Woo [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1974. – V.11, N 4. – P. 641–643.

177. Total synthesis of (8R)-3-(2-deoxy-b-D-erythropentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatin), the potent inhibitor of adenosine deaminase. / E. Chan [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – V. 47, N 18. – P. 3457–3464.

178. Truong T.V. Chiroselective synthesis of the tetrahydroimidazodiazepinol aglycon of pentostatin and its analogues. / T.V. Truong, H. Rapoport // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – V.58, N 22. – P. 6090–6096.

179. Transition-state stabilization by adenosine deaminase: structural studies of its inhibitory complex with deoxycoformycin. / L. Frick [et al.] // *Biochemistry*. – 1986. – V. 25, N 7. – P. 1616–1621.

180. Kati W.M. Contribution of a single hydroxyl group to transitionstate discrimination by adenosine deaminase: evidence for an “entropy trap” mechanism. / W.M. Kati, R. Wolfenden // *Biochemistry*. - 1989. – V. 28, N 19. – P. 7919–7927.

181. The rate of formation of transitionstate analogs in the active site of adenosine deaminase is encounter-controlled: implications for the mechanism. / L.C. Kurz [et al.] // *Biochemistry*. – 1992. – V. 31, N 1. – P. 39–48.

182. Конденсированные имидазо-1,2,4-азины. 22*. Алкилирование 5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепин-4-онов. / В.П. Кругленко [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1990. - № 2. – С. 234-236.

183. Конденсированные имидазо-1,2,4-азины. 19*. Синтез 4-аминопроизводных 2-метил-7,8-дифенил-5Н-имидазо[1,2-*b*]-1,6,2,6,4-триазепина. / В. П. Кругленко [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1988. - № 3. – С. 386-389.

184. Synthesis of substituted imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazolo[4,3-*d*]-1,2,4-triazepine and 4H-imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazino[4,3-*d*]-1,2,4-triazepin-7-one / V. P. Kruglenko [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. – V. 33, N 10. – P. 1238-1239.

185. Kruglenko V.P. Bromination of Substituted 5H-Imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazepin-4-ones and –thiones. / V.P. Kruglenko // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2001. – V. 37, N 4. – P. 500-503.

186. -Povstyanoi M.V. Synthesis of 3H-1,2,4-triazepino[2,3-*a*]benzimidazol-4(5H)-ones / M.V. Povstyanoi, V.P. Kruglenko, V.P. Gnidets // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1984. – V. 20, N 5. – P. 568.

187. Pyrazolo[1,5-*a*]benzimidazole couplers: pat. US5210209 A1 USA: IPC G03C7/38 (2013.01), C07D487/04 (2013.01), G03C76/305 (2013.01), C07D513/04 (2013.01) / Eastman Kodak Company (USA). - № PTC/GB1990/001192; pend. 01.08.1990; publ. 11.05.1993.

188. Производные 1,2-диаминоимидазола в реакции с ацетиларенами. / В.Д. Орлов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1984. - № 10. – С. 1396-1398.

189. Конденсированные имидазо-1,2,4-азины. 8*. Синтез производных 5H-3,4-дигидроимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазепина. / В.Д. Орлов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1983. - № 1. – С. 93-97.

190. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела / В.Г. Цирельсон. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. – 496 с.

191. Gaussian 09 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N.

Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox// Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc. Wallingford CT, 2009.

192. Князев С.П. программный комплекс Gaussian 09: методы и приближения: учебно-методическое пособие / С.П. Князев, Е.Г. Гордеев, А.Д. Кириллин. – М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2011. – 62 с.

193. Gaussian 09 User's Reference / E. Frisch [et al] // Gaussian Inc. – 2009.

194. Shih M.-H. Studies on the syntheses of heterocycles from 3-arylsydnone-4-carbohydroximic acid chlorides with *N*-arylmaleimides, [1,4]naphthoquinone and aromatic amines / M.-H. Shih // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58, N 52. – P. 10437-10445.

195. Synthesis of cns potentially active bicyclic and tricyclic derivatives of pyrazolo[1,5-*a*][1,3]diazepines / A. Costanzo [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1990. – Vol. 27, N 3. – P. 695-697.

196. Reactions of *N*-arylmaleimides with 3-amino-1,2,4-triazole and 2-aminobenzimidazole / R. V. Rudenko [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2011. – Vol. 48, N 4. – P. 888-895.

197. Новый вариант реакции рециклизации *N*-арилмалеинимидов при их взаимодействии с аминазолами / Ю.А. Ковыгин [и др.] // Химия гетероциклических соединений .— 2004 .— № 9. - С. 1406-1408.

198. Зорина А. В. 1,2-Бинуклеофилы в реакции с арилмалеимидами. / А. В. Зорина, Х. С. Шихалиев, Ю. А. Ковыгин // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 39-41.

199. Medway A.M. Heterocycle construction using the biomass-derived building block itaconic acid / A.M. Medway, J. Sperry // *Green Chemistry*. – 2014. – Vol. 16, N 4. – P. 2084-2101.

200. Oishi T. Polymerizations and Copolymerizations of N-(4-Substituted phenyl)itaconimides / T. Oishi // *Polymer Journal*. – 1980. – Vol. 12, N 10. – P. 719-727.

201. Abdel-Naby A.S. Copolymerization of acrylonitrile with N-(substituted phenyl)itaconimide / A.S. Abdel-Naby // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2011. – Vol. 121, N 1. – P. 169-175.

202. Hegazy M.-E. F. Asymmetric hydrogenation of the C=C double bond of 1- and 1,2-methylated maleimides with cultured suspension cells of *Marchantia polymorpha*. / M.-E. F. Hegazy, K. Shishido, T. Hirata // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17, N 12. – P. 1859-1862.

203. Enantioselective Protonation Catalyzed by a Chiral Bicyclic Guanidine Derivative / D. Leow [et al.] // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2008. – Vol. 47, N 30. – P. 5641-5645.

204. Multi-Maleimides Bearing Electron-Donating Chromophores: Reversible Fluorescence and Aggregation Behavior / X. Zhang [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – Vol. 126, N 39. – P. 12200-12201.

205. Diverse Directions of Heterocyclizations Involving Derivatives of 5-Aminopyrazoles and N-Arylmaleimides / R. V. Rudenko [et al.] // *Synthesis*. – 2011. – N 5. – P. 783-793.

206. Конденсация 5-амино-4-арилпиразолов с итаконовой кислотой и малеиновым ангидридом / С.И. Филимонов [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. — 2013. — № 7. - С. 1065-1072.

207. Some new bi- and ter-benzimidazole derivatives as topoisomerase I inhibitors / S. Alper [et al.] // *Il Farmaco*. – 2003. – Vol. 58, N 7. – P. 497-507.

208. Antimicrobial activity of esomeprazole versus omeprazole against *Helicobacter pylori* / L. Gatta [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 51, N 2. – P. 439-442.

209. An isocyanide-based three-component reaction: Synthesis of fully substituted N-alkyl-2-triphenylphosphorylidene glutarimides. / A. Shaabani [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47, N 31. – P. 5493-5496.

210. Alizadeh A. Reaction between tert-butyl isocyanide, dialkyl acetylenedicarboxylates, and aromatic carboxylic acid: an efficient method for the synthesis of dialkyl (E)-2-[[benzoyl(tert-butyl)amino]carbonyl]-2-butenedioate derivatives. / A. Alizadeh, S. Rostamnia, L.-G. Zhu // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62, N 24. – P. 5641-5644.

211. Shaabani A. Ionic liquid promoted one-pot synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridines. // A. Shaabani, E. Soleimani, A. Maleki // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47, N 18. – P. 3031-3034.

212. Shaabani A. One-pot three component condensation reaction in water: an efficient and improved procedure for the synthesis of furo[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones. / A. Shaabani, M.B. Teimouri, H.R. Bijanzadeh // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – V. 43, N 50. – P. 9151-9154.

213. New and efficient synthesis of dialkyl 2-[1-p-nitrophenyl-2-(alkylamino)-2-oxoethynyl] malonates. / A. Shaabani [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – V. 57, N 7. – P. 1375-1378.

214. Ramazani A. One-pot, four-component synthesis of dialkyl [indane-1,3-dione-2-ylidene]alkoxysuccinates. / A. Ramazani, A. Bodaghi // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – V. 41, N 4. – P. 567-568.

215. Ramazani A. Reaction Between Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Phenols in the Presence of Dipotassium Hydrogen Phosphate in Solvent-Free Conditions: An Efficient Environment-Friendly Method for the Synthesis of Aryl Vinyl Ethers // A. Ramazani, A. Safari, N. Noshiranzadeh // *Transactions C: Chemistry and Chemical Engineering*. – 2009. – V. 16, N 1. – P. 7-11.

216. Elassar A.-Z.A. Recent developments in the chemistry of enamines / A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair // *Tetrahedron* — 2003. — Vol. 59, N 43. — P. 8463—8480.

217. Рециклизация азолактонов при взаимодействии с енаминкарбонильными соединениями / Д.В. Пенина, [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* — 2010. - № 1. — С. 18-22.

218. Stanovnik B. Synthesis of heterocycles from alkyl 3-(dimethylamino)propenoates and related enamines / B. Stanovnik, J. Svete // *Chem. Rev.* — 2004. — Vol. 104, N 5. — P. 2433—2480.

219. Enamines as precursors to polyfunctional heteroaromatic compounds; a decade of development / S. M. Riyadh [et al.] // *Heterocycles* — 2008. — Vol. 75, N 8. — P. 1849—1905.

220. 1-Арил(гетарил)(3-диметиламино)пропеноны, этоксиметиленовые и 2-диметиламинометиленовые производные 1,3-дикарбонильных соединений в синтезе N-(пиримидин-2-ил)цианамидов / А. Х. Мустофа, [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* — 2012. - № 2. — С. 55-62.

221. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds / H. Kucukbay [et al.] // *Il Farmaco.* — 2003. — Vol. 58, N 6. — P. 431-437.

222. Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives / Z. Kazimierczuk [et al.] // *Acta Biochimica Polonica.* — 2002. — Vol. 49, N 1. — P. 185-195.

223. Synthesis and antiviral activity of some N-benzenesulphonylbenzimidazoles / L. Garuti, M. Roberti, C. Cermelli // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* — 1999. — Vol. 9, N 17. — P. 2525 - 2530.

224. Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and

Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives / A. Akbay [et al.] // *Arzneimittel Forschung - Drug Research*. – 2003. – Vol. 53, N 4. – P. 266-271.

225. The Transcriptional Inhibitors, Actinomycin D and α -Amanitin, Activate the HIV-1 Promoter and Favor Phosphorylation of the RNA Polymerase II C-terminal Domain. / C. Cassé [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1999. – Vol. 274. – P. 16097-16106.

226. An efficient two-step synthesis of novel 2-amino-substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines / H. Insuasty [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V.54 – P. 1722-1725.

227. Cyclic Meso-ionic Compounds. Part 15.^{1a} Synthesis, Spectroscopic Properties, and Chemistry of 1,3,4-Thiadiazolium-2-benzylidenehydrazinides and 1,2,4-Triazolium-3-benzylidenehydrazinides.^{1b} / E. Cawkill [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1979. – P. 724-731.

228. Аннелирование пиримидинового цикла к вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам / Х. С. Шихалиев [др.] // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2009. – № 9. – С. 1934-1937.

229. 8H-Pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[5,4-d][1,2]diazepine: A New Tricyclic System. / F. Bruni [et al.] // *Heterocycles*. – 1993. – Vol. 31, N 1. – P. 87-99.

230. Региоселективные региоспецифичные реакции (E)-7-(2-диметиламино-1-винил)-6-этоксикарбонил[1,2,4] триазоло[1,5-a]пиримидинов с гидразин-гидратом / А. Ю. Потапов [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2010. – № 1. – С. 26-28.

231. Построение пиримидинового цикла на вицинальных метилкарбонилпиримидинах циклизацией с полинуклеофильными агентами. / А. Ю. Потапов [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2010. – № 1. – С. 23-25.

232. Синтез и свойства енаминов на основе 2-R-7-метил-6-ацетил[1,2,4]триазоло[1,5-A]пиримидинов / А. Ю. Потапов [и др.] // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2010. – № 2. – С. 31-35.

233. Аминобензимидазол в реакциях трехкомпонентной конденсации / Х.С. Шихалиев [и др.] // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2004. – Т. 47, № 3. – С. 149 – 151.

234. 2-Аминобензимидазол в трехкомпонентной реакции циклизации с формальдегидом и первичными аминами / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2007 - № 2. – С. 355-356.

235. Аминобензимидазол в реакциях конденсации с первичными аминами и формальдегидом / А.Ю. Потапов, А.А. Павленко, Д.В. Крыльский // Актуальные проблемы современной науки. Ч.9. Органическая химия. Труды 1-го Международного форума, 12-15 сентября 2005 г. Самара. – 2005. – С. 70-73.

236. Dolzhenko A.V. Pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines(5-Aza-9-deazapurines): Synthesis and Biological Activity / A.V. Dolzhenko, A. V. Dolzhenko, W. – K. Chui // Heterocycles. – 2008. – Vol. 75, N 7. – P. 1575-1622.

237. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallographica, Section A – Foundations of Crystallography. –2008. – V.A64. – P. 112–122.

238. Cambridge Structural Database, Cambridge Crystallographic Data Center: Cambridge, UK, Ver. 5.33, 2010 // www.ccdc.cam.ac.uk.

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