

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

ГРАНАТ ДМИТРО СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 547.779:547.859:547.853.5

**СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]-4,5-ДИГІДРОПРИМІДИНІВ
[5+1] ЦИКЛІЗАЦІЄЮ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:
доктор хімічних наук, професор
Шиванюк Олександр Миколайович

КИЇВ 2016

ЗМІСТ

ВСТУП	5
<hr/>	
РОЗДІЛ 1. NCNCC+C СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПРИМІДИНУ МЕТОДОМ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	9
1.1. Реакції NCNCC бінуклеофілів з карбонільними сполуками	
1.1.1. <i>N</i> -Арилсечовини та тіосечовини	11
1.1.2. <i>Похідні аніліну</i>	13
1.1.3. <i>Похідні аміногетероциклів</i>	13
1.1.4. <i>N</i> -імідоілімінофосфорани та <i>N</i> -ариламідини	16
1.2. Реакції, каталізовані паладієм	
1.2.1. <i>Циклізації за участю амідинів</i>	19
1.2.2. <i>Циклізації за участю карбодіамідів</i>	24
1.3. Інші методи	33
<hr/>	
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-<i>d</i>]-4,5-ДИГІДРО-ПРИМІДИНІВ [5+1] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯМ	39
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	49
<hr/>	
РОЗДІЛ 3. ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ТРИЦИКЛІЧНИХ ЛІНІЙНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-<i>d</i>]-ДИГІДРОПРИМІДИНІВ	
3.1. Синтез 5-(гетариламіно)піразолів	61
3.2.5-(Гетариламіно)піразоли в реакціях [5+1] циклоприєднання з карбонільними сполуками	67
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	77
<hr/>	

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ПРАЗОЛО[3,4-<i>d</i>]-4,5-ДИГІДРО-ПРИМІДИН-6-ОНІВ	88
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	93
<hr/>	
РОЗДІЛ 5. ОДНОСТАДІЙНИЙ СИНТЕЗ β-ІМІДАЗОЛІЛ-ПРОПОАМІДІВ	102
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	109
<hr/>	
ВИСНОВКИ	116
<hr/>	
ЛІТЕРАТУРА	118
<hr/>	

Перелік умовних скорочень

DMCO	диметилсульфоксид
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамід
КДІ	карбонілдіімідазол
TMSX	триметилсилілхлорид, Me ₃ SiCl
ТГФ	тетрагідрофуран
УЗ баня	ультразвукова баня
Ac	ацетил (CH ₃ CO–)
APCI	хімічна іонізація при атмосферному тиску
Bn	бензил (C ₆ H ₅ CH ₂ –)
Bz	бензоїл (C ₆ H ₅ CO–)
DABCO	1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан
dba	добензиліденацетон
DIPEA	диізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
HPLC-MS	високоєфективна рідинна хроматографія – мас-спектрометрія
MW	мікрохвильове опромінення (microwave)
Py	піридин
XPhos	2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

ВСТУП

Актуальність теми. Одним із найбільш перспективних підходів до створення нових лікарських засобів у сучасній медичній хімії є синтез молекул, близьких за структурою до тих природних речовин, що відіграють ключову роль у певних біологічних процесах. Це повною мірою відноситься до різноманітних конденсованих гетероциклічних систем із ядром піримідину. Не зважаючи на те, що перші здобутки у хімії конденсованих піримідинів налічують уже понад двісті років, інтенсивність вивчення властивостей відомих та пошуку шляхів синтезу нових сполук цього класу лише зростає. Неможливо перебільшити значимість піримідинів у живій природі, достатньо лише згадати наскільки важливі сполуки ряду пурину для функціонування організмів. На сьогодні відома значна кількість піримідинів з анельованими за гранню *d* бензеновим циклом, а також різноманітними гетероциклами. Серед них вирізняються ізомерні пуринам піразолопіримідини, адже, з одного боку схожість структур гарантує високу біологічну активність піразолопіримідинів, з іншого – відмінність у будові дозволяє очікувати нових властивостей. Але, порівняно із іншими конденсованими піримідинами, група піразолопіримідинів є відносно нечисленною, а відомі методи синтезу даної гетероциклічної системи не дозволяють комбінаторній хімії створювати достатньо великі бібліотеки сполук для подальшого пошуку нових ефективних лікарських субстанцій.

Універсальним для синтезу багатьох конденсованих піримідинів є прийом [5+1] циклізації, коли до функціоналізованої циклічної молекули добудовують піримідинових фрагмент, включаючи додатковий атом карбону за схемою NCNCC+C. І саме у випадку залучення сполук ряду піразолу, враховуючи їх активність до електрофільної атаки, наприклад, атомом Карбону карбонільних сполук, даний прийом може виявитися зручним знаряддям одержання нових піразолопіримідинів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася в рамках бюджетної наукової теми кафедри органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка “Конденсовані гетероцикли рослинного та синтетичного походження в синтезі нових типів біорегуляторів – шлях до створення лікарських засобів нової генерації” (№ держреєстрації 06БФ 037-03).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка методик одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів згідно схеми, завершальною стадією якої є замикання піримідинового циклу шляхом реакції [5+1] циклізації. Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати відомі способи синтезу конденсованих піримідинів шляхом [5+1] циклізації;
- синтезувати активні, здатні до реакції [5+1] циклізації за принципом NCNCC+C функціоналізовані піразоли;
- встановити оптимальні умови конденсації моноциклічних та гетериланельованих піразолів, що містять у 5-ому положенні піразольного ядра амідиновий фрагмент або залишок сечовини, з карбонільними сполуками; а також адаптувати розроблені реакції до потреб комбінаторного синтезу;
- продемонструвати ефективність розроблених методик шляхом створення бібліотек піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, зосередивши увагу в першу чергу на сполуках, що за основними параметрами (молекулярна маса, *c*LogP тощо) відповідають правилам Ліпінського для потенційних лікарських засобів.

Об'єкт дослідження – комбінаторний синтез піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Предмет дослідження – реакції [5+1] циклізації за схемою NCNCC+C в ряду 5-амінофункціоналізованих піразолів за участі карбонільних сполук як спосіб побудови піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинової системи.

Наукова новизна одержаних результатів. Продемонстровано результативність та високу ефективність застосування реакційноздатних функціоналізованих піразолів в рамках NCNCC+C підходу в синтезі піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Розроблено нові методики синтезу дигідропіразолопіримідинів за участю моноциклічних та гетериланельованих піразолів з амідиновим фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра та карбонільних сполук. Показано, що оптимальним для замикання дигідропіримідинової системи є використання ароматичних альдегідів;

натомість варіанти побудови спіросистем (за участю кетонів) обмежуються лише карбонільними сполуками ряду ізатину, а спроби застосування кетонів аліфатичного ряду призводять до утворення ациклічних енамінів.

В ході досліджень можливості синтезу оксааналогів піразолопіримідинів (піразолооксазинів) шляхом OCNCC+C підходу встановлено, що піразоли із амідним фрагментом у положенні 5, а також інші близькі за будовою електронозбагачені циклічні сполуки із амідною групою, з альдегідами не взаємодіють.

Під час одержання різноманітних за будовою амідів для вищезгаданого перетворення, вперше знайдено цікаву трикомпонентну реакцію, що дозволяє в одну стадію отримати β -імідазолілпропіоаміди – міметики гістидину – шляхом взаємодії α,β -ненасичених карбонових кислот (акрилових та коричної), амінів та карбонілдіімідазолу.

Практичне значення одержаних результатів. Опрацьовано нові синтетичні методиками, що дозволяють залучати сполуки із піразольним циклом до побудови дигідропіримідинової системи шляхом [5+1] циклізації і отримувати ізомерні пуринам піразолопіримідини на основі доступних речовин та з високим виходом.

Завдяки розробленим методикам комбінаторного синтезу отримано понад 100 нових піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та понад 100 піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Удосконалено методи синтезу піразолів із амідиним фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра. Отримано понад 150 нових сполук даного ряду, які, завдяки високій реакційній здатності піразольної системи у реакціях з електрофілами та наявності активних функціональних груп, окрім як для одержання конденсованих піримідинів, можуть бути застосовані у інших галузях органічного синтезу.

Розроблено нову трикомпонентну одностадійну реакцію синтезу β -імідазолілпропіоамідів, що характеризується високими виходами й дозволяє варіювати замісники у базовому фрагменті у досить широких межах, отже, має значні переваги перед відомими раніше методами синтезу даного класу сполук.

Молекулярна будова та фізико-хімічні параметри синтезованих речовин відповідають вимогам до об'єктів біологічного скринінгу.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних джерел із методів побудови конденсованих піримідинових систем з використанням NCNCC+C

підходу, основна частина експериментальної роботи, обробка експериментальних даних виконані особисто здобувачем. Постановка задачі, планування синтетичної роботи, обговорення результатів дослідження, аналіз експериментальних даних і формулювання висновків дисертації проводилися спільно з к.х.н. Рябухіним С. В. та науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком О. М., на окремих етапах роботи разом з д.х.н., проф. Толмачовим А. О., д.х.н., проф. Воловенком М. Ю., д.х.н. Волочнюком Д. М. Оформлення результатів у вигляді публікацій проводилося спільно з к.х.н. Рябухіним С. В., науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком О. М., к.х.н. Григоренком О. О., к.х.н. Бійцевою А. В., Лукіним О. В. Синтез частини сполук для проведення досліджень було зроблено разом з к. х. н. Ходаковським П. В., к.х.н. Смалієм Р. В. та к.х.н. Пласконом А. С. Хемоінформатичний аналіз синтезованих бібліотек проводився спільно з к.х.н. Григоренком О. О.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи був представлений на International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2006 (м. Харків), 4th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev – 2007 (м. Тулуза, Франція), V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CHCN – 2009 (м. Харків), XXII Українській конференції з органічної хімії – 2010 (м. Ужгород) та International symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry “ASMC – 2011” (м. Санкт-Петербург, Росія).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей у фахових виданнях та 7 тез доповідей.

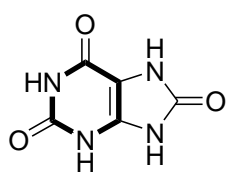
Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені результати досліджень та їх обговорення (розділи 2–5, наприкінці кожного розділу подано *експериментальну частину*, де наведені синтетичні методики та фізичні характеристики отриманих сполук) та списку використаних джерел (160 найменувань). Повний обсяг дисертації – 138 сторінок, обсяг основного тексту – 118 сторінок; дисертація містить 66 схем, 14 рисунків, 5 таблиць.

РОЗДІЛ 1. NCNCC+С СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПРИМІДИНУ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

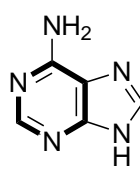
Початком розвитку хімії конденсованих піримідинів можна вважати 1776 рік, коли Карл Вільгельм Шееле виділив сечову кислоту [1]. Тим не менш, більш систематичні дослідження були проведені близько ста років потому, коли роботи таких відомих хіміків як А. Бішлер, С. Німентовський, З. Габріель та ін. здійснили значний прогрес у цій галузі [2].

Конденсовані піримідини продовжують привертати увагу завдяки практичній користі, яка у першу чергу пов'язана з широким спектром їх біологічної активності. Для них характерна протипухлинна, противірусна, протимікробна, відхаркувальна, антигельмінтна, судинорозширювальна дії; також деякі конденсовані піримідини можуть бути ефективними при лікуванні інфекцій сечовивідних та дихальних шляхів, паркінсонізму, захворювань печінки, розладів периферійної нервової системи тощо [3, 4].

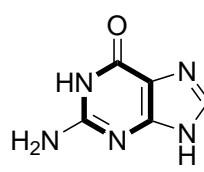
пуринові основи



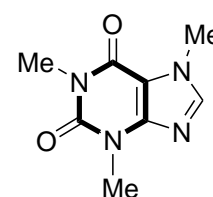
сечова кислота



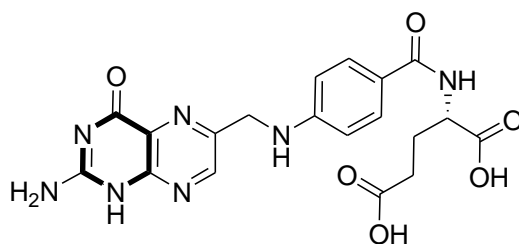
аденін



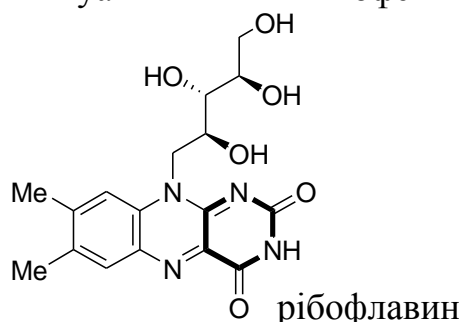
гуанін



кофеїн



фолієва кислота



рібофлавін

Серед усіх гетероциклічних сполук піримідини є одними з найбільш важливих гетероциклів, оскільки є компонентом клітин, а тим самим і усіх живих організмів. Похідні пурину (імідазо[4,5-*d*]піримідин) і птеридину (піразино[2,3-*d*]піримідин) входять до складу різних природних сполук, серед яких варто згадати пуринові основи РНК та ДНК, кофеїн, вітаміни В9 (фолієва кислота) та В2 (рибофлавін) – біологічно активні сполуки, що відіграють значну роль у здоров'ї людини.

Розповсюдження у природі і різноманітна біологічна активність обумовлюють незгасаючу зацікавленість у конденсованих піримідинах з боку медичної хімії, що сприяє пошуку нових та удосконаленню відомих підходів до синтезу сполук цього ряду.

Більшість опублікованих на сьогодні оглядів літератури, присвячених синтезу конденсованих піримідинів, висвітлюють дані щодо методів одержання певних типів піримідиновмісних гетероциклічних систем, наприклад, тієно[2,3-*d*]піримідинів [5], піразоло[3,4-*d*]піримідинів [6], тіазолопіримідинів [7], 1,2,3-триазоло[*x,y-z*]піримідинів [8] та ін. В основі інших оглядів лежить певна реакція, результатом якої є утворення піримідинового фрагмента, як, наприклад, реакція аза-Вітгіга [9, 10].

Даний літературний огляд присвячений синтезу конденсованих похідних піримідину з використанням NCNCC+C підходу і охоплює аналіз літератури з 1776 по 2013 рік включно. Така [5+1]-циклізація є універсальним методом і уможливорює одержання різноманітних заміщених конденсованих гетероциклів, які поряд з піримідиновим фрагментом можуть містити анельовані ядра бензену, ізохіноліну, тіазолу, піридину, піразину, триазолу, піразолу тощо.

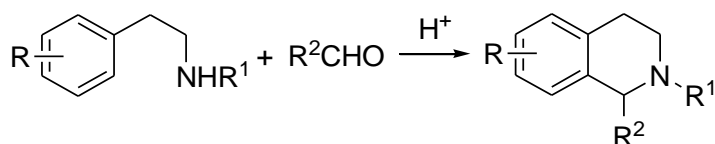
Матеріал огляду систематизовано за типами вихідних сполук, які використовують для побудови конденсованих піримідинових систем.

1.1. Реакції NCNCC бінуклеофілів з карбонільними сполуками

1.1.1. *N*-Арилсечовини та -тіосечовини

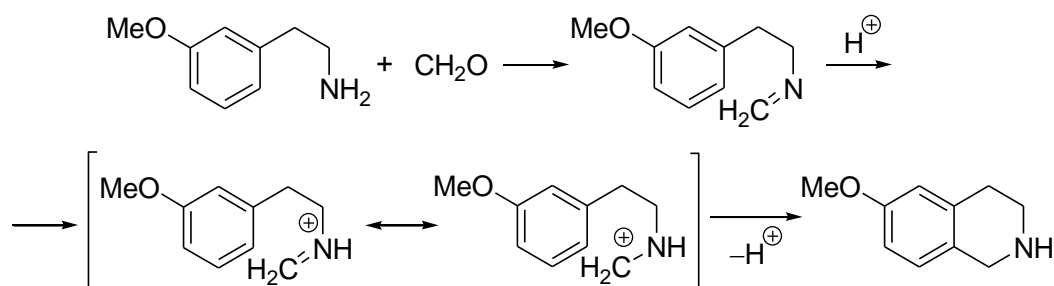
Конденсація 2-арил(гетерил)етиламінів з альдегідами, відома як реакція Пікте – Шпенглера, є зручним методом синтезу 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів (схема 1.1) [11].

Схема 1.1

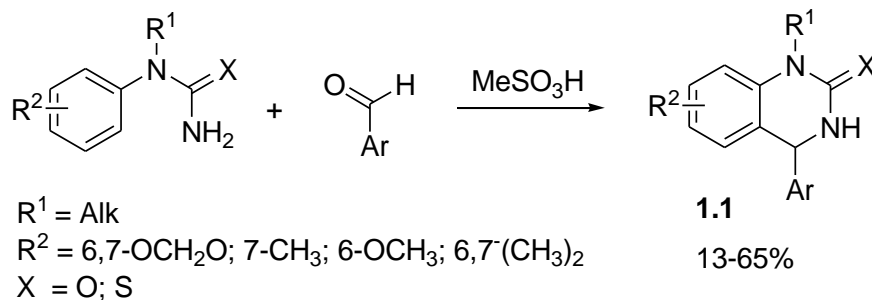


Реакцію зазвичай проводять у водних розчинах за 100°C, нагріваючи компоненти з надлишком хлоридної (рідше сульфатної, ацетатної або форміатної) кислоти. Реакція Пікте – Шпенглера по суті є внутрішньомолекулярну реакцію Маніха і відбувається за механізмом електрофільного заміщення у ароматичному ядрі. З фенілетиламіну та карбонільної компоненти утворюється основа Шиффа, яка циклізується у тетрагідроізохінолін. Було показано, що електронодонорні замісники в молекулі аміну полегшують проходження даної реакції (схема 1.2).

Схема 1.2

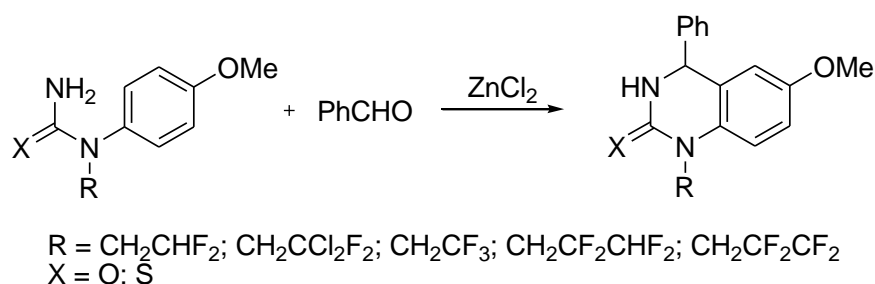


У випадку використання як аміної компоненти *N*-арилсечовини або тіосечовини продуктами реакцій є дигідрохіназолінони або їхні тіоаналоги **1.1**. Автори дослідження [12] приділили значну увагу підбору умов реакції, а саме варіюванню каталізатора та розчинника. Найкращі результати отримані при кип'ятінні реакційної суміші впродовж 20 год. у толуені у присутності каталітичних кількостей метансульфонатної кислоти (схема 1.3).



Ця методика була також вдало застосована для синтезу трициклічних фуросхіназолінонів [13], 1,3-діоксолохіназолонів та -тіонів [14], оксазоло- та 1,4-діоксинохіназолонів [15]. Подібно до синтезу ізохінолінів за Пікте – Шпенглером вихід даної реакції залежить від природи замісника R^2 заміщеної сечовини: наявність електронодонорні замісники приводить до вищі виходів продуктів. Механізм даного перетворення подібний до механізму реакції Пікте – Шпенглера. Деякі заміщені хіназоліони і хіназолінтіони загальної формули **1.1** можуть бути одержані також з використанням каталітичних кількостей 48 %-ї HBr [16], що дозволяє збільшити виходи та скоротити час проходження реакції до 6–10 год.

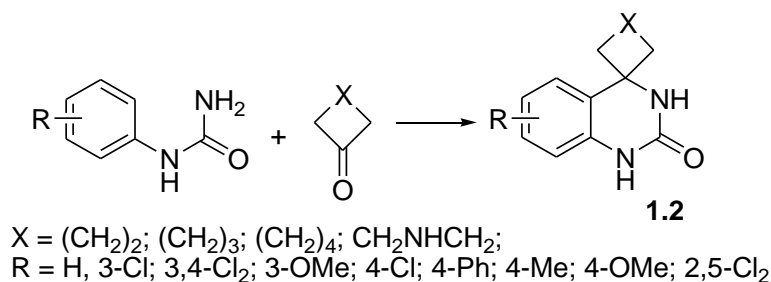
Нагрівання бензальдегіду з відповідною сечовиною у ксилені впродовж 15 год у присутності ZnCl_2 дозволяє отримати хіназоліони та -тіони, що містять полігалогеновані замісники у положенні 1, з високими (??) виходами (схема 1.4) [17].



Використання як карбонільної компоненти циклічних кетонів одержання дозволяє синтезувати спірохіназоліони **1.2** (схема 1.5). Реакцію проводять у поліфосфатній кислоті при 80–100 °С. Подібно до попередніх випадків, наявність електронодонорних груп в арильному заміснику також приводить до підвищення виходів продуктів реакцій. Одержані сполуки виявилися

селективними інгібіторами фосфодіестеразних ферментів та антагоністи CGRP рецепторів [18–21].

Схема 1.5

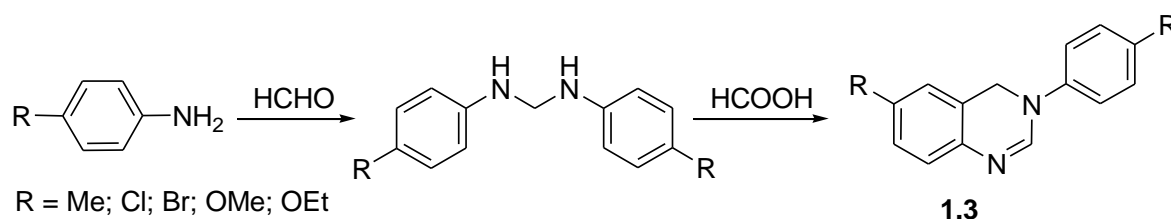


Низка сполук загальної формули **1.2**, що місять різноманітні арильні та гетерильні замісники проявили знеболювальні властивості [22].

1.1.2. Похідні аніліну

Одним із перших методів синтезу хіназолінів (хоча і неефективним через утворення низки продуктів реакції та складність обробки реакційної суміші) є послідовна конденсація *para*-заміщених ариламінів з формальдегідом у водному розчині хлоридної кислоти [23] та взаємодія *N*-(2-амінобензил)ариламінів з форміатною кислотою або етилортоформіатом [24]. При об'єднанні цих методів [25] отримують 3,6-дизаміщені 3,4-дигідрохіназоліни **1.3** (схема 1.6). Ці перетворення можна проводити в одну стадію без виділення проміжних ариламінів, але виходи таких реакцій не перевищують 30%.

Схема 1.6

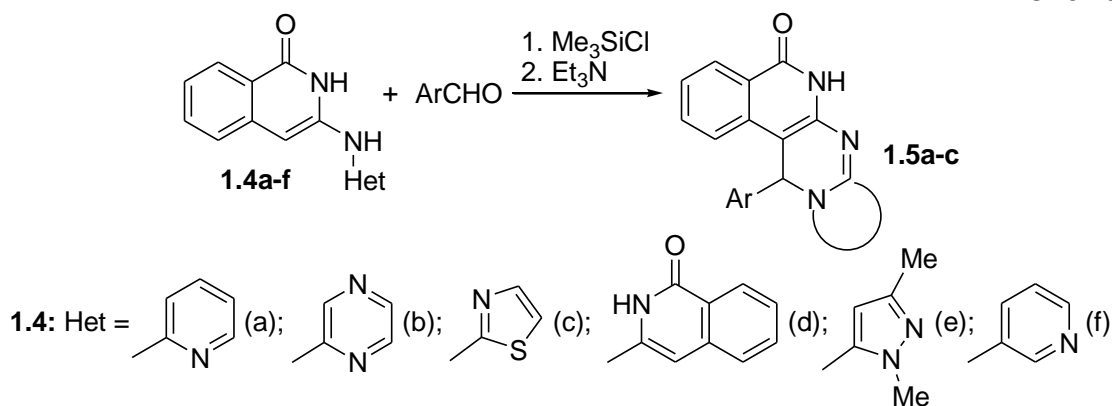


1.1.3. Похідні аміногетероциклів

В результаті досліджень реакції 3-(ариламіно)- та 3-(гетарил-аміно)ізохінолін-1(2*H*)-онів з ароматичними альдегідами [26] було знайдено, що з використанням ариламінізохінолінонів похідні піримідину не

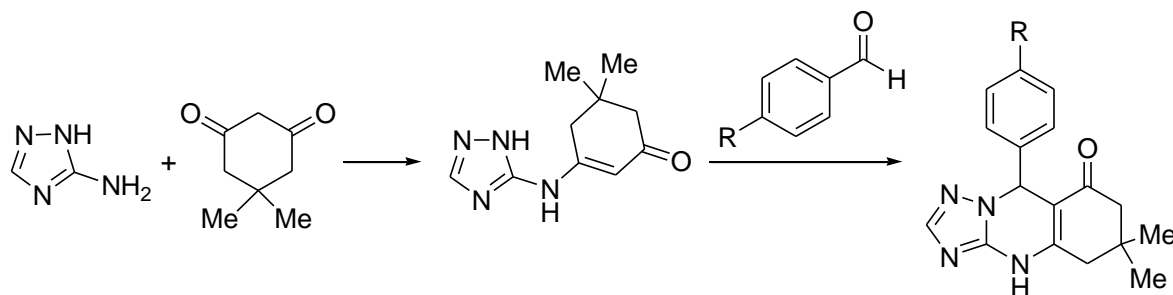
утворюються. В той же час, при нагріванні гетариламіноізохінолінонів **1.4a-c** з ароматичними альдегідами за 90–95 °С у сухому ДМФА впродовж 4–5 год атом Нітрогену замісника Het виступає нуклеофілом і відбувається [5+1]-циклізація з утворенням піримідинів **1.5a-c**. В аналогічних умовах для сполук **1.4d-f** нуклеофілом є атом Карбону гетероциклічного ядра і утворення піримідинового фрагмента не спостерігається (схема 1.7).

Схема 1.7



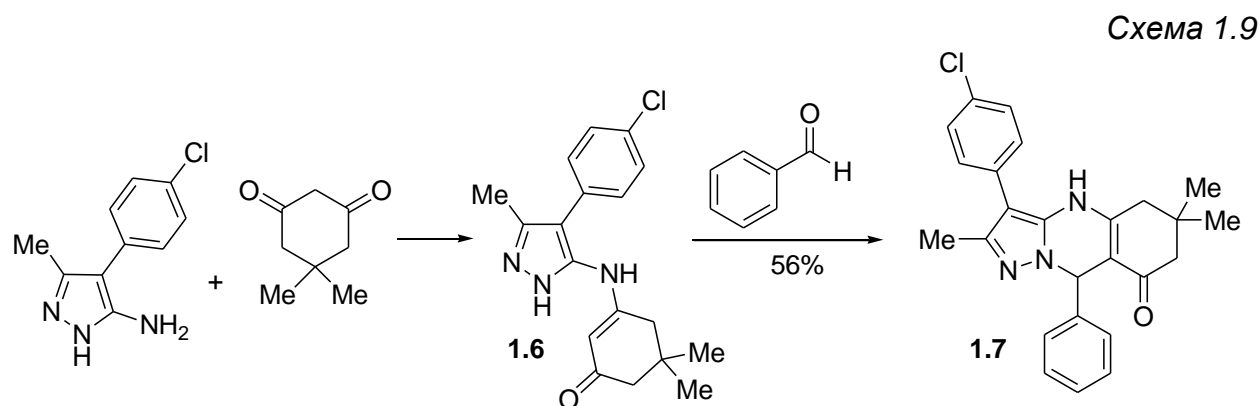
Конденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з 5,5-диметилциклогексан-1,3-діоном (димедоном) та *para*-заміщеними бензальдегідами було одержано триазолохіназолінони (схема 1.8).

Схема 1.8

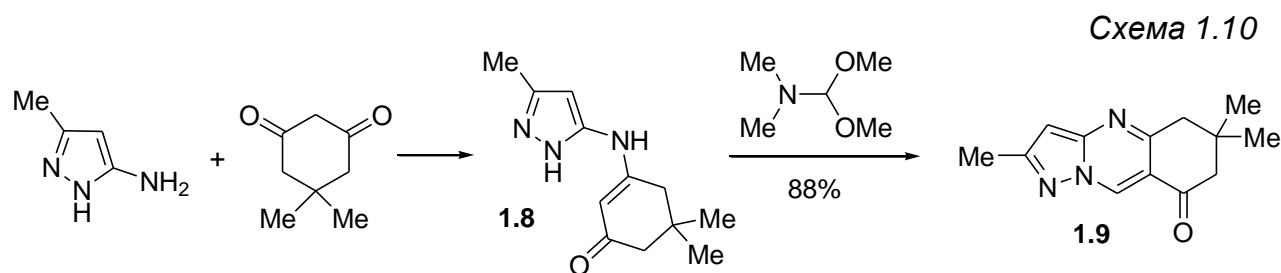


Реакцію проводили нагріванням у ДМФА впродовж 1 год з додаванням каталітичної кількості HCl [27]. Спроба провести обидві реакції в одну стадію без виділення енамінокетонів також привела до утворення триазолохіназолінонів, але у випадку трикомпонентної реакції відбувається [3+3], а не [5+1]-конденсація: спочатку альдегіди взаємодіють з димедоном з утворенням відповідних ариліденових похідних, які далі реагують з аміногетероциклами, утворюючи конденсовані хіназоліни.

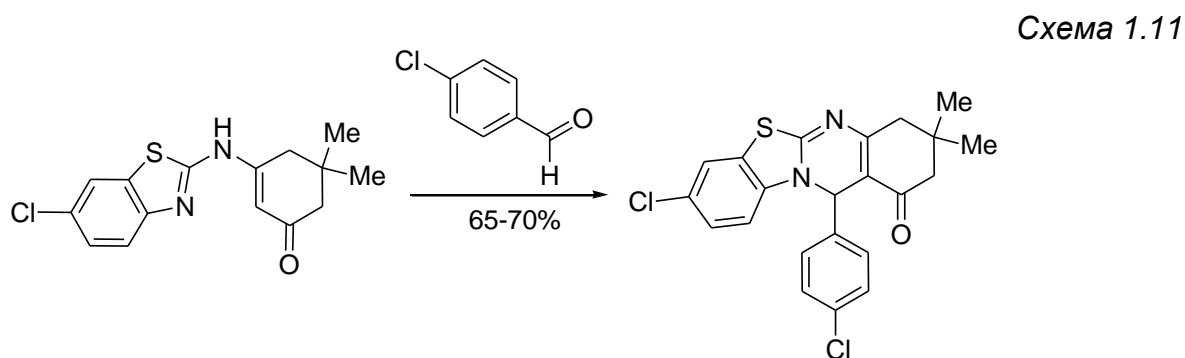
Аналогічна схема також була відтворена з амінопіразолом. Так, кип'ятіння суміші енамінокетону **1.6** та бензальдегіду в ацетатній кислоті привело до утворення піразолохіназоліну **1.7** (схема 1.9) [28].



У іншій роботі подібну реакцію провели в умовах дії мікрохвильового випромінення на реакційну суміш при нагріванні до 150 °С впродовж 10 хв у ДМФА. Цільовий продукт **1.9** одержано у результаті взаємодії сполуки **1.8** з диметилацеталем ДМФА (схема 1.10) [29].

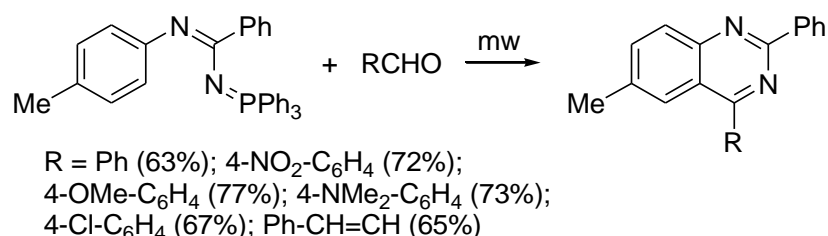


Під дією мікрохвильового випромінення реакція 4-хлоробензальдегіду з продуктом конденсації 2-амінобензотіазолу та димедону [30] (схема 1.11) відбувалася з вищими виходами (65–70% залежно від розчинника) та за менший час (5–6 хв).

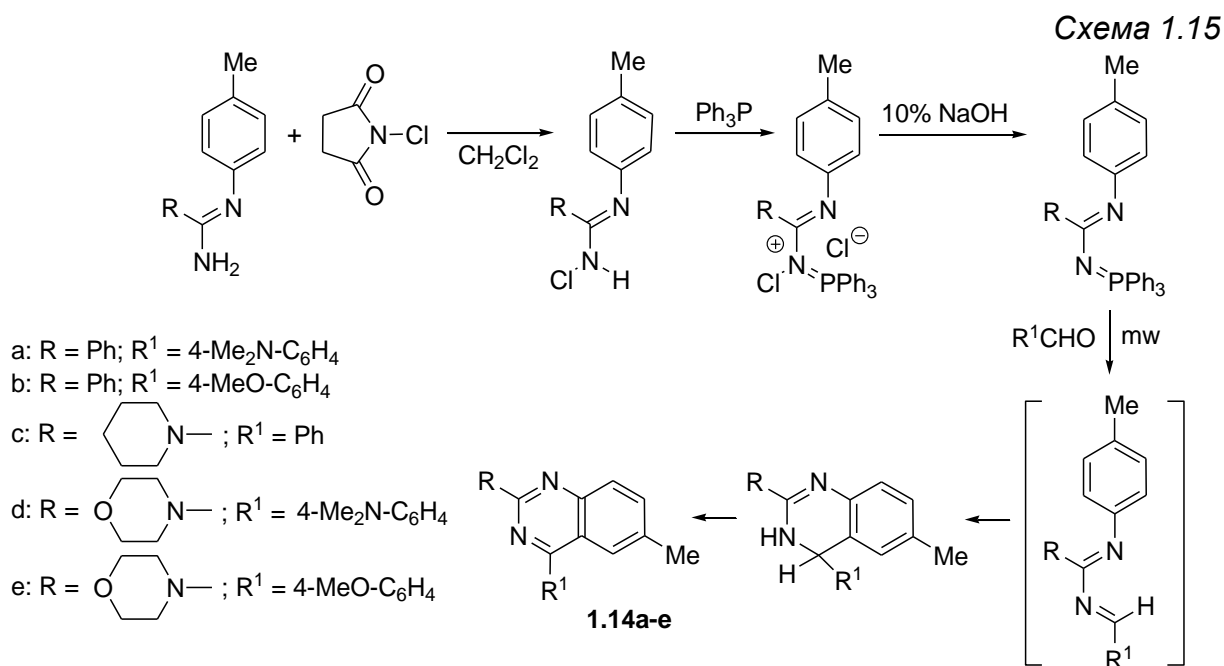


виключно хіназоліни **1.13**. В реакції з ненасиченими альдегідами відбувається відновлення подвійного зв'язку з утворенням продуктів **1.13** ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$). Спроби введення у дану реакцію кетонів не були вдалими: імінофосфоран не реагував з ацетофеноном, диетилкетонем та циклогексаном ні в ксилені, ні в інших висококиплячих розчинниках, таких, як наприклад, декалін.

В роботі [33] описаний зручний підхід до синтезу хіназолінів за допомогою реакції аза-Віттіга між *N*-імідолімінофосфоранами та альдегідами під дією мікрохвиль (схема 1.14).



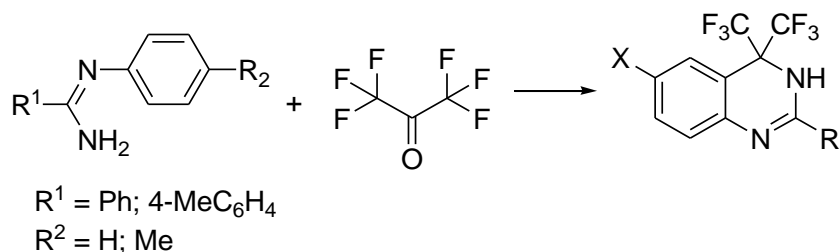
Після дії мікрохвильового випромінювання на реакційну суміш *N*-імідолімінофосфорану з відповідними альдегідами (схема 1.15) були отримані хіназоліни **1.14a-e** з високими виходами [34]..



Цікаво, що сполуки **1.14d** і **1.14e** показали кращу активність проти К пневмонії у порівнянні з ципрофлоксацином [35] можливо, внаслідок наявності піперидинового та морфолінового фрагментів).

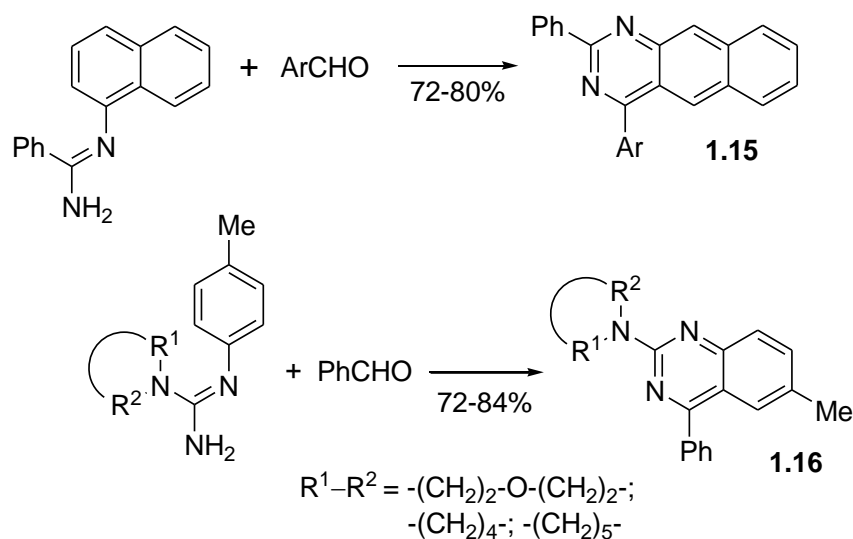
Автори роботи [36] дослідили конденсацію *N*-ариламідинів з гексафлуороацетоном та отримали суміш продуктів, одним із яких є 4,4-біс(трифлуорометил)-3,4-дигідрокіназолін (схема 1.16). Реакцію проводили за температури 0 °С у піридині з додаванням POCl₃. Недоліками даного методу є низькі виходи та утворення суміші продуктів.

Схема 1.16



Спроби сконденсувати *N*-заміщені амідини з карбонільними сполуками без утворення імінофосфоранів зазвичай давали невідтворювані результати. Однак, було знайдено, що проведення даної реакції при опроміненні мікрохвилями дозволяє уникнути вказаних негативних явищ [37]. Реакція проходить за 13–15 хв з утворенням лише **1.15** з виходами 72–80 %. Даний метод також можна застосовувати для синтезу похідних 2-амінохіназолінів **1.16** (схема 1.17) [38].

Схема 1.17



Перевагою цієї методики є те, що вона не потребує використання небезпечних реагентів; однак необхідність спеціального обладнання постає на заводі її широкому використанню.

1.2. Реакції, каталізовані паладієм

Впродовж останніх десятиліть дослідження каталітичних методів синтезу конденсованих піримідинів привертають все більшу увагу. Найбільш популярними є каталізатори на основі паладію, рідше сам паладій. Меншою мірою використовують каталізатори на основі міді та цинку.

1.2.1. Циклізації за участю амідинів

Можливості реакцій циклізації, які каталізуються паладієм, значно розширилися після розвитку методів крос-сполучення, в яких CO вбудовується між двома атомами [39].

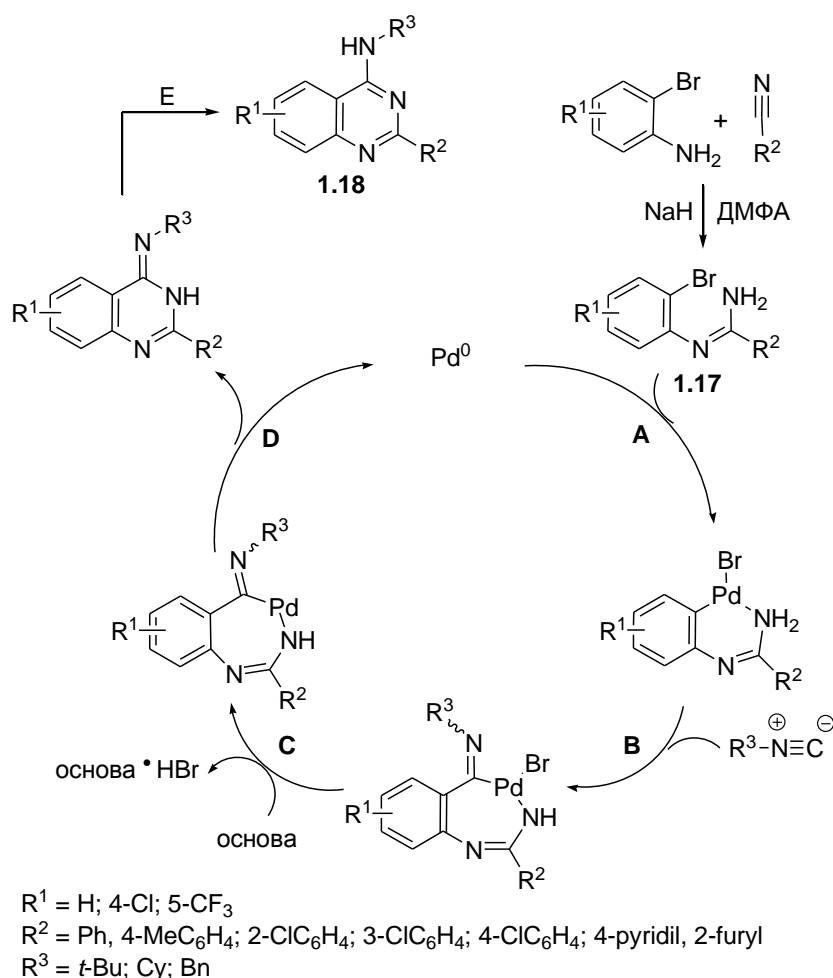
Ізонітрили є ізоелектронними з CO, але у порівнянні з циклічним карбонілюванням, реакції крос-сполучення з включенням ізонітрилів досліджені незначною мірою [40–43]. В той же час такі реакції можуть надавати синтетично цікаві можливості для каскадних реакцій, які каталізуються паладієм [44]. З іншого боку, ізонітрильне включення у зв'язок Pd–C є відомим явищем у координаційній хімії [45–47].

В останнє десятиліття широко досліджуються багатокomпонентні реакції крос-сполучення з використанням ізонітрилів для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів, в тому числі конденсованих похідних піримідину. Вважають, що реакція внутрішньомолекулярного крос-сполучення за участю ізонітрилів як блоку, який вбудовується, відбувається через формування п'яти- або шестичленного циклу. Такий перехідний стан є найбільш вигідним, оскільки дозволяє уникнути вбудовування кількох молекул ізонітрилу одночасно.

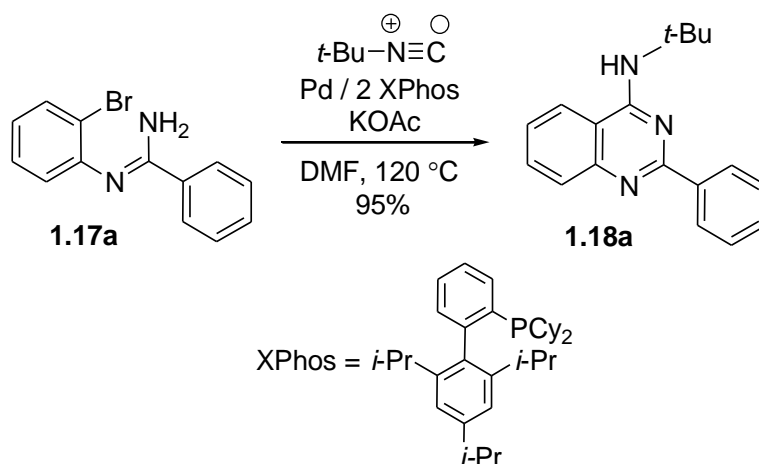
В роботі [48] було досліджено паладій-каталізовану реакцією крос-сполучення *N*-(2-бромоарил)амідинів **1.17**, що дозволяє одержати 4-амінохіназоліни **1.18** з виходами 62–95%. Ймовірний механізм перетворення наведено на схемі 1.18. Спочатку паладій окиснювально вбудовується у зв'язок C–Br в амідині (A), а потім координується безпосередньо до амідинового фрагмента. Такому окиснювальному

приєднанню може завадити попередня координація паладію до амідинового фрагмента [49]. Далі відбувається приєднання до окиснювального комплексу молекули ізонітрилу (**B**), а наступне депротонування амідину приводить до утворення семичленного Pd вмісного циклу (**C**). Відновлювальне відщеплення (**D**) та наступна таутомериизація/ароматизація (**E**) дають необхідний 4-амінохіназолін **1.18**. Наведений механізм демонструє як уникнути конкуруючого процесу, а саме внутрішньомолекулярного амінування, яке приводить до утворення 1*H*-бензімідазолу [50].

Схема 1.18

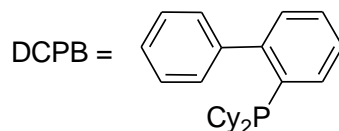


Для селективного утворення цільового 4-амінохіназоліну включення Карбону ізонітрильної компоненти в зв'язок Ar–Pd повинно протікати швидше, ніж амінування амідину. Але порівняння цих передбачень з результатами відповідних реакцій карбонілювання показує, що це лише припущення. В той же час цей підхід є цікавим з точки зору розробки потенційних лікарських засобів на основі хіназолінів [51–53].



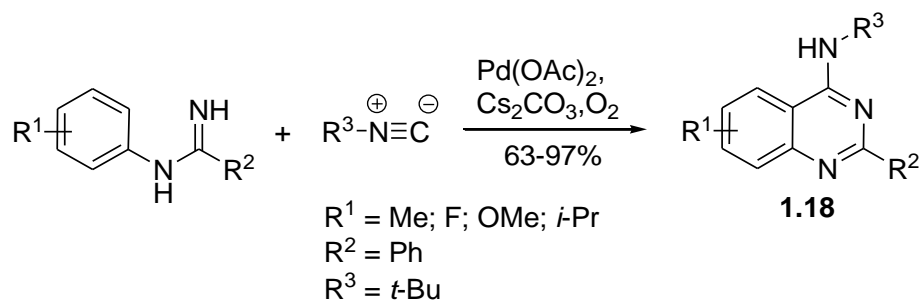
Підбором умов Pd-каталізованої реакції між амідином **1.17a** та трет-бутилізонітрилом, яка була обрана за стандарт (схема 1.19), саме використання як джерела паладію $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ та XPhos як ліганду в ДМФА дозволило одержати 4-амінохіназолін **1.18a** з виходом 95% [48].

Схема 1.20



Висока вартість ліганду XPhos та синтетична складність обробки $\text{Pd}(\text{dba})_2$ спонукали до оптимізації умов реакції (варіювались ліганд, джерело паладію, розчинник, температура, тип та кількість основи). Отримані умови, а саме $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 мол. %) у комбінації з лігандом DCPB (6 мол. %) (схема 1.20) дали можливість синтезувати з високими виходами ряд 4-амінохіназолінів **1.18**. Подальша функціоналізація деяких сполук з цього ряду дозволила отримати потужні інгібітори топоізомерази I [54].

Схема 1.21



Модифікацією вищерозглянутої реакції є утворення 4-амінохіназолінів **1.18** внутрішньо молекулярним крос-сполученням у атмосфері кисню з використанням у якості основи Cs_2CO_3 (схема 1.21) [55].

Хіназолінон – основний структурний фрагмент хіназолінових алкалоїдів (фебрифугіну, еводіаміну тощо) та інших сполук з потенційною біологічною активністю [56–58]. Ефективним способом одержання хіназолінону з *N*-ариламідинів є внутрішньомолекулярне карбоксиамідування, що каталізується паладієм. Як окисник використовують CuO , реакцію проводять в атмосфері CO . Порівняно з існуючими підходами до синтезу хіназолін-4(3*H*)-ону даний метод відрізняється високою ефективністю та дає змогу «заощадити» один атом [59, 60]. У порівнянні з міжмолекулярним $\text{C}-\text{N}$ карбонілюванням [61–63] внутрішньомолекулярне усуває необхідність у додатковій стадії введення та видалення направляючої групи, яка діє як внутрішньомолекулярний нуклеофіл [64, 65]. Отже, внутрішньомолекулярне $\text{C}-\text{N}$ карбонілювання є ідеальним підходом до одержання лактонів та лактамів.

Найпоширенішим методом синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів є конденсація 2-амінобензойних кислот або їхніх похідних з похідними карбонових кислот в кислих або лужних умовах [66]. Також був розроблений метод каскадної реакції з використанням 2-галогенобензойних кислот або 2-галогенобензамідів [67]. Відомий і альтернативний підхід до тандемних реакцій циклокарбонілювання 2-йодоанілінів та їхніх похідних, які каталізуються паладієм [68].

Внутрішньомолекулярне $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{N}$ карбоксиамідування *N*-ариламідинів дає можливість отримати хіназолін-4(3*H*)-они у дві стадії з комерційно доступних вихідних речовин. Умови реакції були оптимізовані на прикладі *N*-фенілбензамідину як субстрату (схема 1.22) [59].

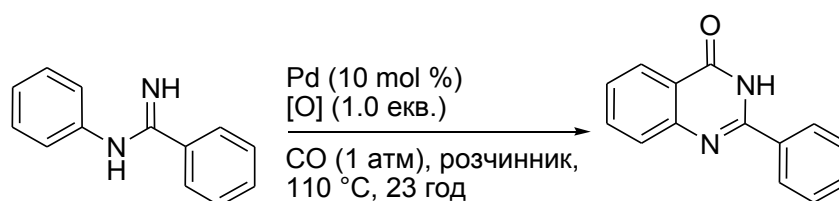
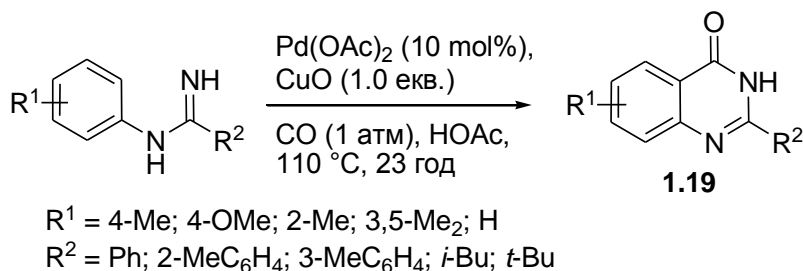


Схема 1.22

Як каталізатор застосовували $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Серед різних окисників (CuCl_2 , AgOAc , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) в цій реакції найкращим виявився CuO . Вибір розчинника також є важливим: найкращих результатів досягнуто при використанні ацетатної кислоти. Це дозволило одержати ряд 2-фенілхіназолін-4(3*H*)-онів **1.19** з виходами 53–81% (схема 1.23).

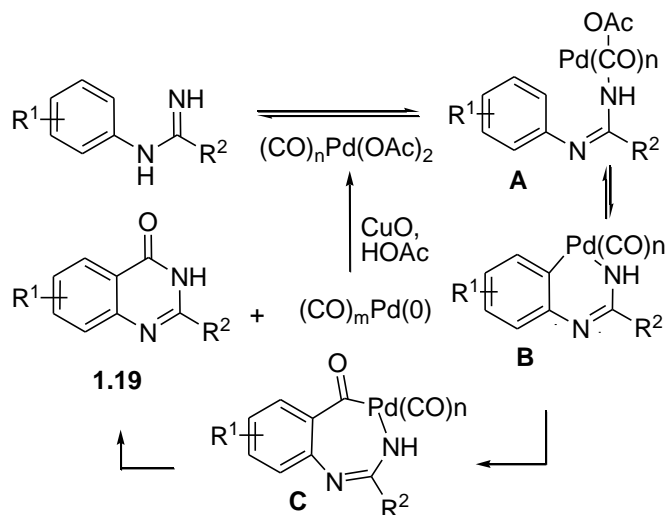
Схема 1.23



Електронодонорні групи в будь-якому положенні *N*-арильного кільця сприяють утворенню продуктів **1.19** з хорошими виходами, натомість електроноакцепторні групи (F, Cl) негативно впливають на проходження реакції. Отже, для комплексоутворення з паладієвим каталізатором важливим є вплив електронної густини на амідіновому атомі Нітрогену. Загалом, менш стерично ускладнені амідини дають кращі результати карбоксиамідування.

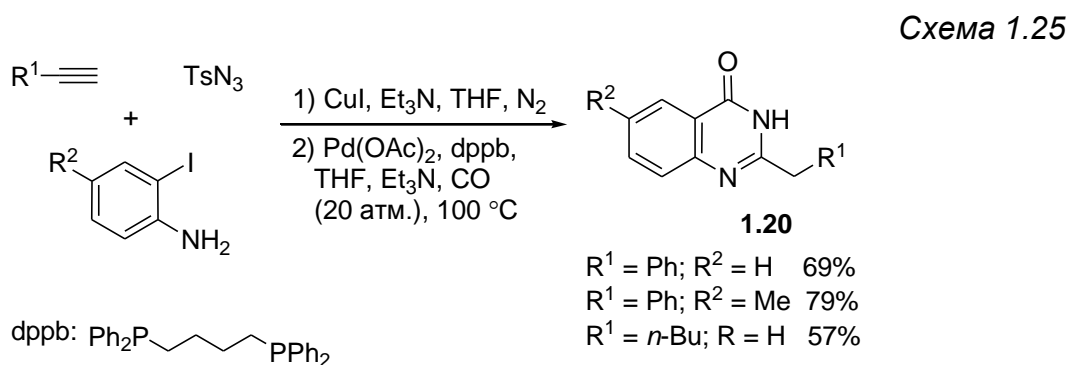
Для дослідження механізму карбоксиамідування (запропоновано порядок реакцій, зображений на схемі 1.24) за аналогічних умов проводили реакцію з монодейтеро *N*-фенілбензамідом: експерименти зі сполукою, яка містила дейтерієву мітку в *орто*-положенні до амідінового фрагменту показали, що стадія активації C–H-зв'язку є оборотною [59].

Схема 1.24



Початкове комплексоутворення амідинового Нітрогену з Паладієм(II) приводить до утворення інтермедіату **A**, який вступає в оборотню циклізацію з паладієм. Молекула CO вбудовується у зв'язок Pd–C (**B**) з утворенням семичленного паладієвмісного циклу **C**. Відновлювальне елімінування, яке супроводжується окисненням Pd(0) за допомогою CuO в оцтовій кислоті, приводить до утворення продуктів **1.19**. Даний спосіб одержання хіназолін-4(3*H*)-онів дає змогу отримати сполуки, які за іншими методами або зовсім недоступні, або утворюються з низькими виходами.

Ще одним підходом до одержання конденсованих піримідинів є однокольбовий синтез 4(3*H*)-хіназолінів з термінальних алкінів, сульфонілазиду, *o*-йодоанілінів та CO [69]. Цей каскадний процес включає каталізовану CuI2 трикомпонентну реакцію алкіну, азиду та аміну з утворенням відповідного *N*-тозиламідину, карбонілювання, яке каталізується паладієм, та гідроліз сульфонамідну, який каталізується кислотою Льюїса, і дає можливість одержати ряд відповідних хіназолінонів **1.20** з високими виходами (схема 1.25).



1.2.2. Циклізації за участю карбодіамідів

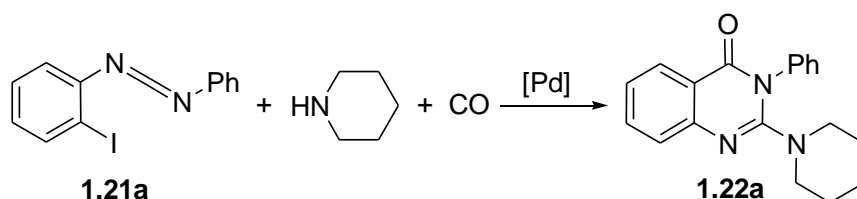
Конденсовані похідні піримідину також можна отримувати, використовуючи як C–C–N–C–N компоненту арильні та гетероарильні похідні карбодіамідів за реакціями циклоприєднання / карбонілювання, які каталізуються паладієм.

2-Гетерохіназолін-4(3*H*)-они останнім часом привертають все більшу увагу дослідників у зв'язку з різноманітною біологічною активністю [70, 71];

зокрема, 2-амінохіназолін-4(3*H*)-он проявляє високу активність як агоніст дофамінових рецепторів [72]. Чисельні методи синтезу 2-гетерохіназолінонів можна розділити на 5 категорій: 1) алкілювання 2,4-хіназоліндіонів [73] або тіооксохіназолін-4-ону [74]; 2) пряма заміна 2-хлорохіназолін-4(3*H*)-ону [75] або його аналогів на нуклеофіл; 3) амідкування 2-амінобензоатної кислоти [76] та її похідних; 4) циклізації на основі *o*-флуоробензоїлгуанідинів [77]; 5) тандемна реакція аза-Віттіга з імінофосфоранами [78]. Всі ці методи мають певні недоліки, серед яких складні умови проведення реакцій, багатостадійність та низькі виходи, які спонукають до оптимізації умов синтезу.

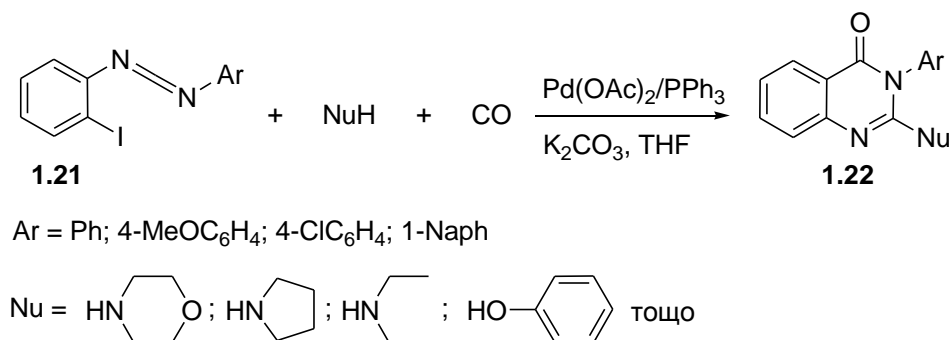
Наприклад, проведення тандемної реакції циклоприєднання / карбонілювання, що каталізується паладієм дозволяє отримати різноманітні 2-гетерохіназолін-4(3*H*)-они з високими виходами [79]. У модельній реакції (для оптимізації умов: каталізатор, розчинник, основа, тиск CO) *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодііміду **1.21a** з піперидином (схема 1.26) найкращий вихід (93%) було отримано при використанні каталітичної системи Pd(OAc)₂-K₂CO₃. У випадку використання системи реагентів Pd₂(dba)₃·CHCl₃-PPh₃-Cs₂CO₃ вихід продукту реакції складав 92%, але складність обробки реакційної суміші через наявність PPh₃ та Pd₂(dba)₃ робить більш привабливою першу каталітичну систему. Склад реакційної суміші не залежить від вибору розчинника та тиску CO. Зменшення кількості паладію незначною мірою впливає на вихід реакції (2–5 %). Використання 2.0 еквівалентів піперидину не приводить до утворення побічного продукту, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбонілювання з утворенням хіназолін-4(3*H*)-онів.

Схема 1.26



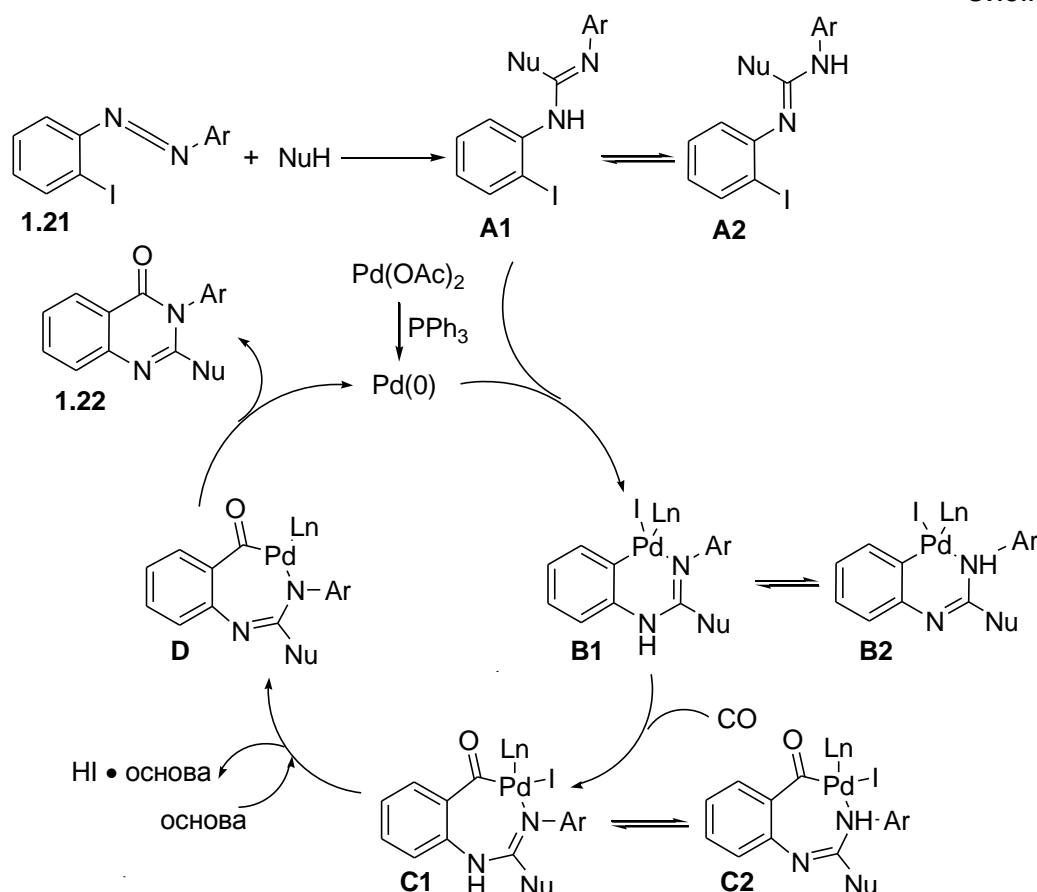
Використання оптимізованих умов реакції було розширено на різноманітні карбодііміди та нуклеофіли (схема 1.27).

Схема 1.27



У реакції *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодііміду з піперидином, 2-метилпіперидином та 2,6-диметилпіперидином були отримані хіназолінони з виходами 93%, 94% та 92% відповідно. Отже, розташована біля атома Нітрогену метильна група не спричиняє значного впливу на хід реакції. Реакція проходить за наявності як електроніоакцепторних (4-Cl), так і електроніодонорних (4-OMe) груп в ароматичному кільці карбодііміду.?? При використанні як нуклеофілу тіофенолу утворення продукту реакції не спостерігалось, можливо тому, що активні частинки паладію блокують утворення проміжних частинок. Ймовірний механізм реакції циклоприєднання / карбонілювання наведений на схемі 1.28.

Циклокарбонілювання відбувається через утворення ряду ізомерних гуанідинів **A1** та **A2**, які є результатом міжмолекулярного приєднання нуклеофілу NuH до *o*-йодоарилкарбодііміду. Окиснювальне приєднання інтермедіату **A** до Pd(0), який генерується *in situ*, приводить до утворення комплексу **B**. Після цього утворюється арил паладієвий йодидний комплекс **C** включенням молекули CO в Pd–C зв'язок у комплексі **B**. Внутрішньомолекулярна циклізація сполуки **C**, що каталізується основою, відбувається з утворенням циклу **D**, який після відновлювального елімінування дає хіназолін-4(3*H*)-он **1.22** з генеруванням Pd(0).



Цей приклад демонструє просту та ефективну стратегію одностадійного синтезу потенційно важливих конденсованих піримідинів міжмолекулярним (Pd-каталізованим) та внутрішньомолекулярним циклокарбонілюванням.

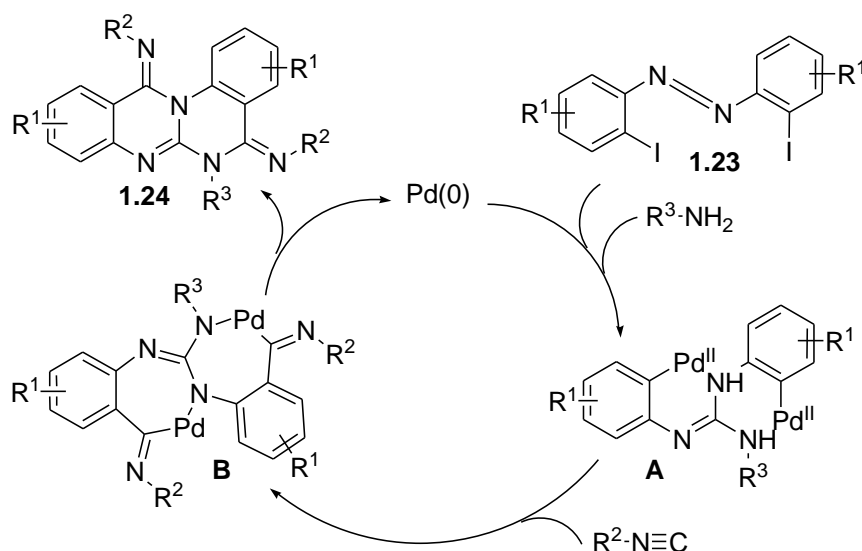
Серед нітрогеновмісних гетероциклів конденсовані хіназоліни займають важливе місце і є об'єктами досліджень завдяки широкому спектру біологічної активності (антибактеріальна, антидепресивна дія тощо) [80–82]. Існує багато методів синтезу конденсованих хіназолінів, але жоден з них не є досконалим. Наприклад, вищенаведений метод тандемної реакції карбодіміду з CO іноді вимагає високого тиску, що ускладнює проведення реакції.

Все більше дослідників у сфері розробок методів синтезу конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів намагаються використовувати ізонітрили замість CO [83, 84]. Так, описано трикомпонентну, каналізовану паладієм реакцію біс(2-йодоарил)карбодіміду **1.23** з ізонітрилом та аміном,

що приводить до утворення хіназоліно[3,2-*a*]хіназолінів та їхніх похідних. Мультизв'язки формуються одноколбовим методом нуклеофільною атакою, ізонітрильного включення та утворення зв'язку C–N у процесі реакції [85] (схема 1.29).

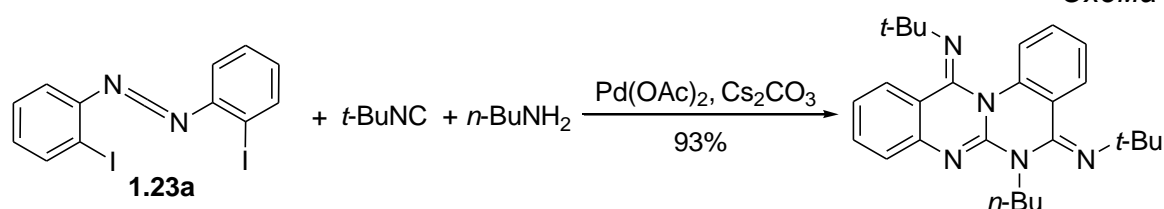
Механізм реакції майже тотожний з попереднім (схема 1.28). Окиснювальне приєднання Pd(0) до арилідиду та нуклеофільне приєднання аміну до карбодіімиду відбувається з утворенням проміжної сполуки **A**. Після цього ізонітрил подвійно вбудовується у зв'язок Pd–C, утворюючи **B**. Далі відбувається відновлювальне елімування з утворенням хіназоліно[3,2-*a*]хіназоліну **1.24**. У ході цього одноколбового процесу утворюється п'ять зв'язків (схема 1.29).

Схема 1.29

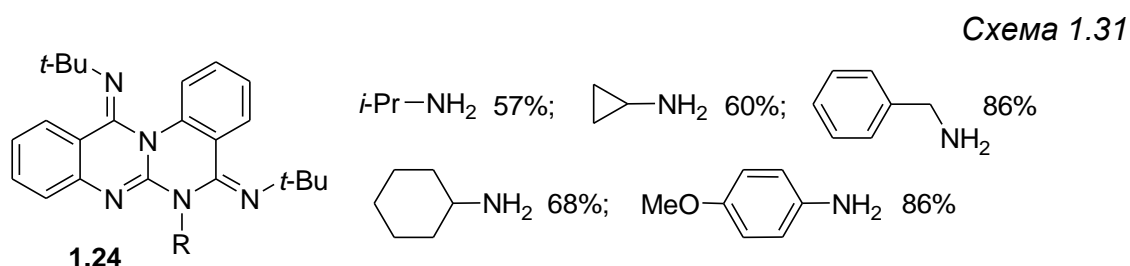


Модельною реакцією для оптимізації умов була обрана реакція біс(2-йодоарил)карбодіімиду **1.23a**, *трет*-бутилізонітрилу та *n*-бутила міну (схема 1.30). Найбільш ефективними умовами виявилось кип'ятіння розчину Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃ в толуені.

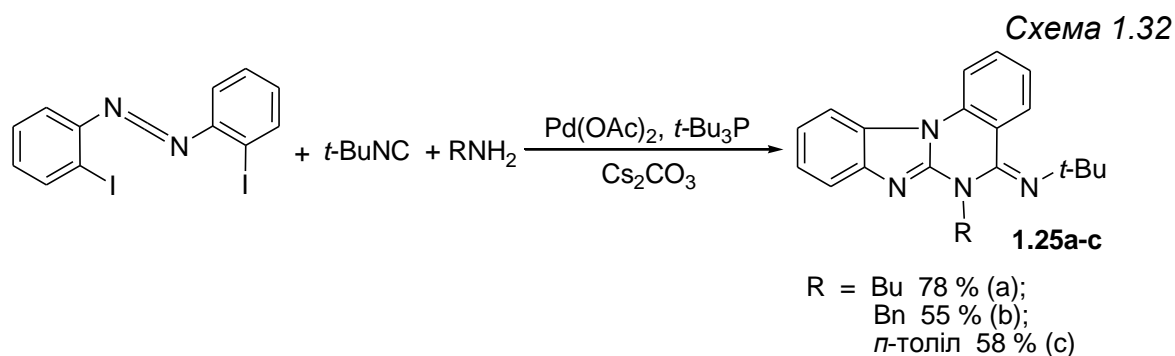
Схема 1.30



Реакція відбувається без додавання ліганду; існує залежність виходу реакції від кількості каталізатора. Варіюванням субстратів було виявлено, що *трет*-бутилізонітрил є важливим компонентом реакції. За оптимізованих умов з іншими аліфатичними та ароматичними ізонітрилами виходи були низькими. Структури досліджених в реакції амінів з виходами відповідних продуктів наведено на схемі 1.31.



У даній реакції для включення двох атомів Карбону побудові до циклу використовують 3.0 еквіваленти ізонітрилу. Для розширення можливостей застосування цієї трикомпонентної реакції синтез можна провести так, щоб відбувалось включення лише одного атома Карбону. Для цього беруть 1.1 еквівалент *трет*-бутилізонітрилу проводять вводять в реакцію у присутності *t*-Bu₃P. Так був синтезований ряд бензімідазо[1,2-*a*]хіназолінів 1.25а-с (схема 1.32) [85].

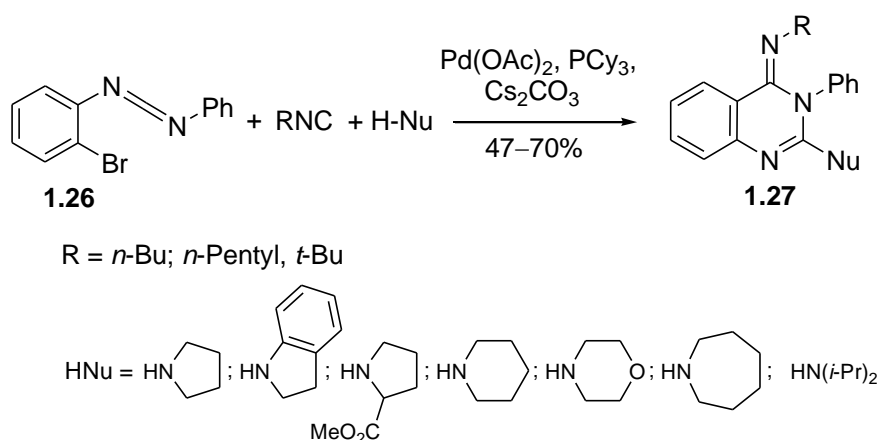


За допомогою цієї трикомпонентної реакції, яка каталізується паладієм, можна отримати такі конденсовані похідні піримідину як хіназолін-4(3*H*)-іміни. Структурний фрагмент хіназолін-4(3*H*)-імінів міститься у багатьох сполуках з перспективною біологічною активністю [86, 87]. Наприклад, похідні хіназолін-4(3*H*)-іміну були зареєстровані як селективні інгібітори бутирилхолінестерази для лікування хвороби Альцгеймера [88]. Існують різні

способи одержання сполук з хіназолін-4(3*H*)-іміновим фрагментом [89, 90]. Наприклад, можна відмітити трьохстадійний синтез галогенідів 2-галогено-3-арил-4(3*H*)-хіназолінімінів в присутності кислот Льюїса [91].

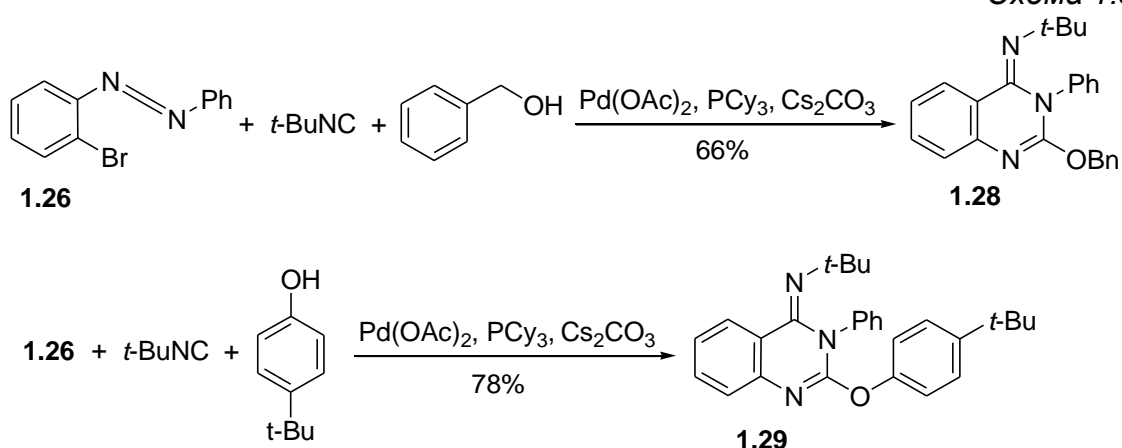
Подібно до синтезу хіназолінів **1.24** та **1.25** для отримання хіназолін-4(3*H*)-імінів **1.27** здійснюють трьохкомпонентну реакцію, в якій беруть участь карбодіїмід **1.26**, ізонітрил та нуклеофіл (схема 1.33). Оптимальними умовами проведення реакції є кип'ятіння розчину Pd(OAc)₂, PCy₃, Cs₂CO₃ в толуені, . Без паладієвого каталізатора реакція не відбувається [92].

Схема 1.33



Використання як нуклеофілів заміщених спиртів та фенолів в реакції з карбодіїмідом **1.26** та трет-бутилізонітрилом дало можливість отримати хіназолін-4(3*H*)-іміни **1.28** та **1.29** з високими виходами (схема 1.34).

Схема 1.34

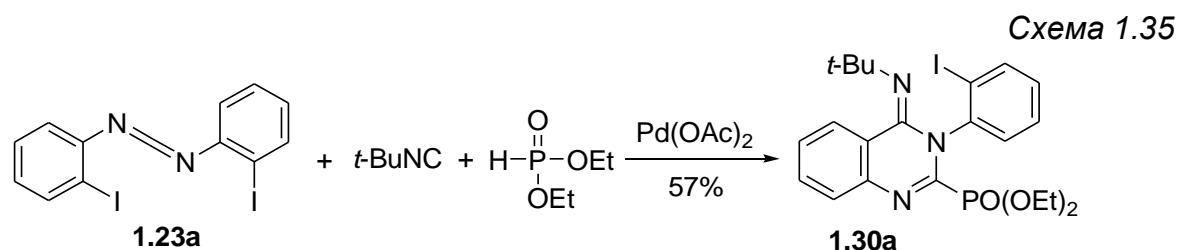


Механізм даної реакції тотожний з механізмом, представленим на схемі 1.29., а ключовою стадією є включення молекули ізонітрилу для формування циклу. Наведені методи синтезу сприяють розширенню

різноманіття конденсованих похідних піримідину, даючи змогу досліджувати біологічну активність цих гетероциклів.

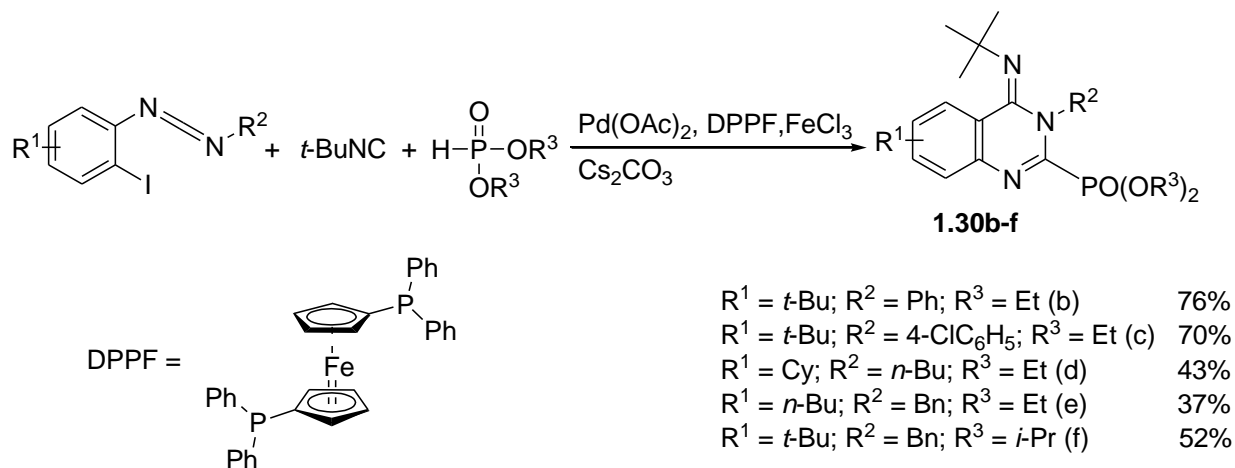
Важливість фосфорорганічних сполук добре відома у зв'язку з їхньою значною поширеністю у біологічних системах [93]. Сучасні дослідження показують, що багато гетероциклів з фосфоровмісними замісниками проявляють відмінну біологічну активність. Так, наприклад, фосфорильовані ізоіндоли є перспективними інгібіторами НСТ-116 (людські клітини раку товстої кишки) [94].

Ще однією модифікацією трикомпонентної реакції з утворенням хіназолінових похідних є, розроблена у 2013 році, тандемна реакція карбодіміду з ізонітрилом та фосфітом [95]. Механізм, що включає нуклеофільну атаку фосфіту, ізонітрильне включення та побудову С–N зв'язку, тотожній з наведеними на *схемах 1.28 та 1.29* механізмами, з різницею лише у нуклеофільних агентах. Ця багатокомпонентна реакція досліджувалась на прикладі біс(2-йодоарил)карбодіміду **1.23a** трет-бутилізонітрилу та діетилфосфіту (*схема 1.35*).



При використанні Rh₃P як ліганду реакція не відбувалась. Через сприяння кислот Льюїса нуклеофільному приєднанню фосфіту до біс(2-йодоарил)-карбодіміду було досліджено вплив деяких солей металів як добавки. Вибір розчинника не впливає на хід реакції. Після варіювання необхідних компонентів були вибрані оптимальні умови реакції: Pd(OAc)₂, FeCl₃, DPPF (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен) як ліганд, Cs₂CO₃, толуен, кип'ятіння реакційної суміші. Проведення реакції за таких умов дало можливість отримати ряд 4-іміно-3,4-дигідрохіназолін-2-ілфосфонатів **1.30** (*схема 1.36*).

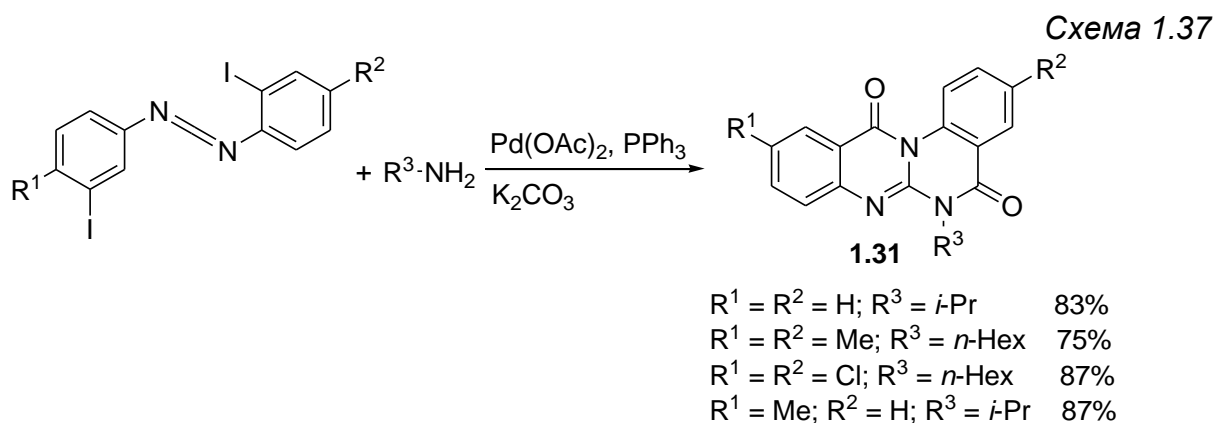
Схема 1.36



При використанні, замість *трет*-бутилізонітрилу, *n*-бутил- та циклогексилізонітрилів ефективність реакції дещо знизилась, а з 2,6-диметилфеніл-ізонітрилом реакція зовсім не проходила.

Для ефективного отримання складних молекулярних структур поряд із тандемними реакціями, які застосовуються для проведення багатостадійних одноколбових синтезів, широко використовують так звані доміно-реакції [96].. Нещодавно були розроблені такі методи одержання цих гетероциклів як радикальні каскадні реакції [97–99], реакція α -функціоналізації циклічних амінів [100], твердофазний синтез [101] та мікрохвильові синтези [102]. Але все ж таки всім цим реакціям передуює каталітичне карбонілювання, за допомогою якого отримують карбонільвмісні гетероциклічні сполуки [103].

На останок можна зупинитись на сучасній ефективній доміно-реакції у синтезі 6-заміщених хіназоліно[3,2-*a*]хіназолінонів **1.31** [104]. Для реакції між карбодіімідами та амінами в атмосфері CO найкращими умовами виявилась наступна досить проста каталітична система: $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-K}_2\text{CO}_3$ (схема 1.37).

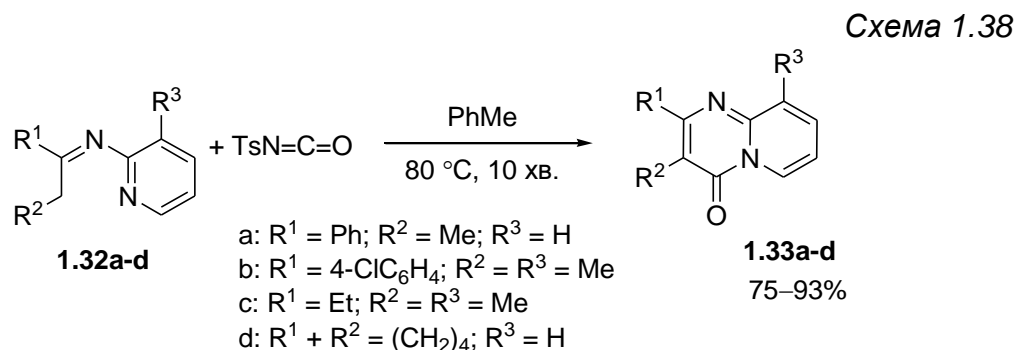


Варіювання розчинників та паладієвого каталізатора не впливає на хід реакції. Використання 2.0 еквівалентів аміну як нуклеофільного агента не спричиняє утворення побічних продуктів, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбоксиамідування. При використанні амінів з об'ємними замісниками виходи продуктів знижуються. Електронна природа замісників у карбодіаміді не впливає на вихід реакції.

1.3. Інші методи

Синтез карбонільних сполук є важливим перетворенням в органічній хімії. Як джерела карбонільної групи часто використовують СО або фосген, але використання є обмеженим через їхню високу токсичність та синтетичну складність процесів, яку створює газоподібний стан цих сполук. Для заміни СО та фосгену використовують формиатну кислоту і її ангідрид, формамід, формальдегід, карбамоїлсилани і карбамоїлстанани [105]. Джерелом карбонільної групи також можуть бути ізоціанати.

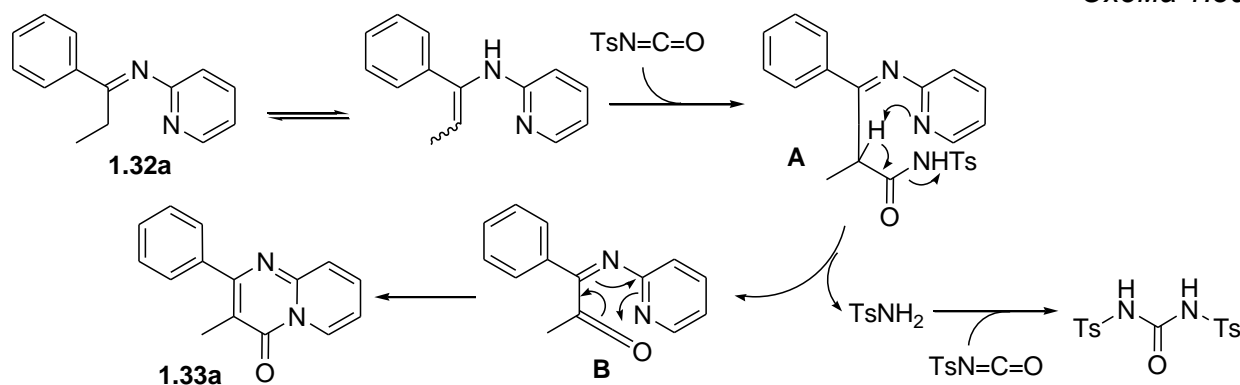
Так, 4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин-4-они **1.32** були синтезовані з ряду кетімінів та тозилізоціанату [106] (схема 1.38).



Авторами було досліджено реакцію декількох ізоціанатів з кетіміном **1.32a**. Встановлено, циклогексилізоціанат не реагує а арилізоціанати з пара-метоксигрупами в положенні реагують з низькими виходами. В реакції з фенілізоціанатом окрім 4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-4-ону **1.33a** утворюється нециклічний амід **A** (схема 1.39). З метою покращення дисоціації аміногрупи цього аміду були використані 2,6-диметилізоціанат та об'ємний тозилізоціанат, який має кращу здатність до дисоціації. У разі використання 2,6-диметилізоціанату вихід був низьким (7%), в той час як при застосуванні 2.0 еквівалентів тозилізоціанату хіназолінон **1.33a** був отриманий з виходом 93%.

Можливий механізм цієї реакції представлений на схемі 1.39. Спершу відбувається ізомеризація кетіміну **1.32** в енамін, далі – нуклеофільна атака енаміну тозилізоціанатом з утворенням інтермедіату аміду **A**, наступною є дисоціація тозиламиду **A** в інтермедіат **B**, що містить кетеновий фрагмент, і нарешті внутрішньомолекулярна циклізація кетенового та імінного фрагментів з утворенням 4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-4-ону **1.33a** [107].

Схема 1.39

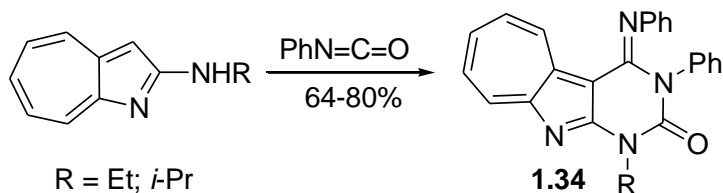


Через утворення стороннього продукту (симетричної сечовини) для кількісного отримання хіназолінонів **1.33a-d** потрібно використовувати 2.0 еквіваленти тозилізоціанату. Також встановлено, що реакція є чутливою до зміни температури (яким чином?).

В реакції між 2-аміно-1-азазуленами та фенілізоціанатом поряд з іншими продуктами з невисокими виходами були одержані конденсовані піримідини **1.34** (схема 1.40) [108] При цьому відбувається ацилювання

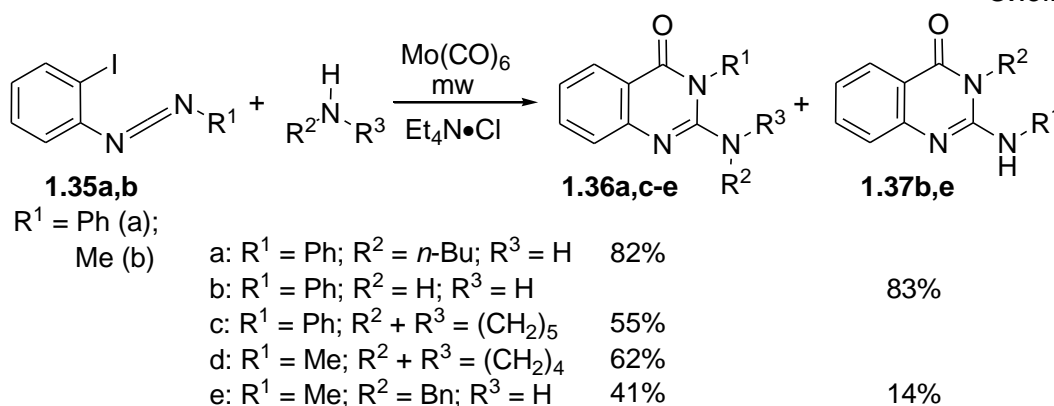
азаазулену однією молекулою ізоціанату з подальшою [5+1]-циклізацією за участю другої молекули PhNCO.

Схема 1.40



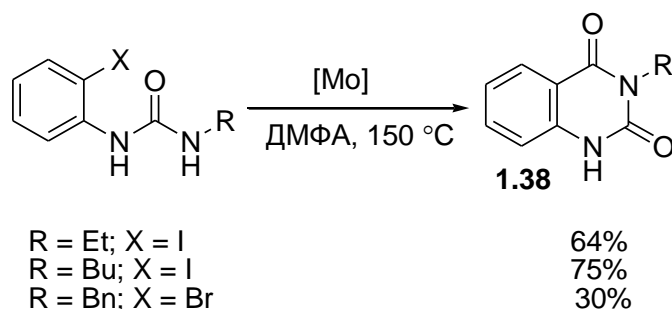
Сучасним та ефективним методом синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів є карбонілювання з використанням карбонілів металів, а саме Mo(CO)₆ під дією мікрохвиль [109]. Цей метод дає можливість синтезувати різноманітні хіназолін-4(3*H*)-они без використання газоподібного CO та паладієвих каталізаторів. Так, реакція карбодіідамів **1.35** з вторинними амінів відбувається у присутності Mo(CO)₆ та Et₄N•Cl (схема 1.41).

Схема 1.41



В залежності від замісників при атомі Нітрогену дослідники змінювали температуру реакційної суміші, тим самим регулюючи вихід реакції та співвідношення регіоізомерів **1.36** та **1.37**. Варто зазначити, що безводний NH₃ утворює тільки один регіоізомер **1.37b** з виходом 83%. Реакція відбувається через утворення проміжного гуанідину. Ймовірно, саме геометрія проміжного гуанідину та стеричні ефекти впливають на регіоселективність реакції. Наприклад, у випадку аніліну вихід є низьким внаслідок повільного утворення проміжного гуанідину та конкурентної реакції аніліну з комплексом карбонілу молібдену.

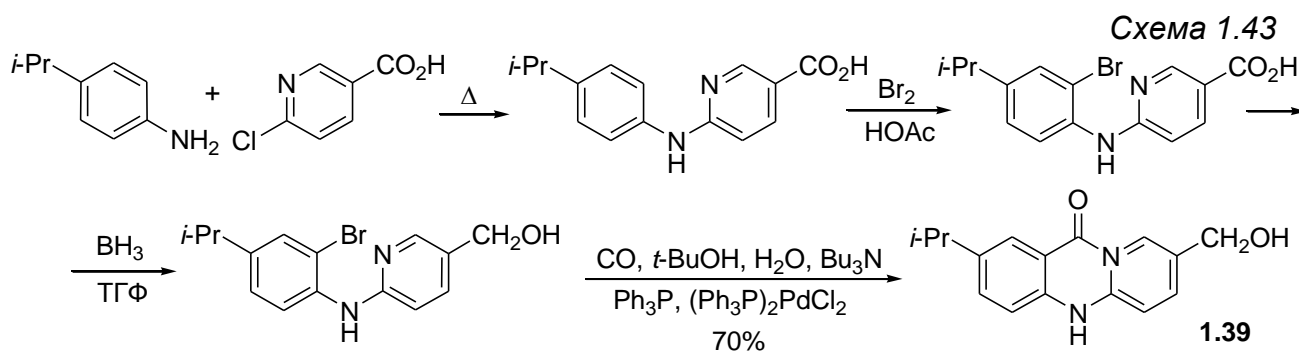
Розроблена методика була застосована для синтезу хіназолін-2,4-діонів **1.38** з *орто*-галогеноарилзаміщених сечовин (схема 1.42).



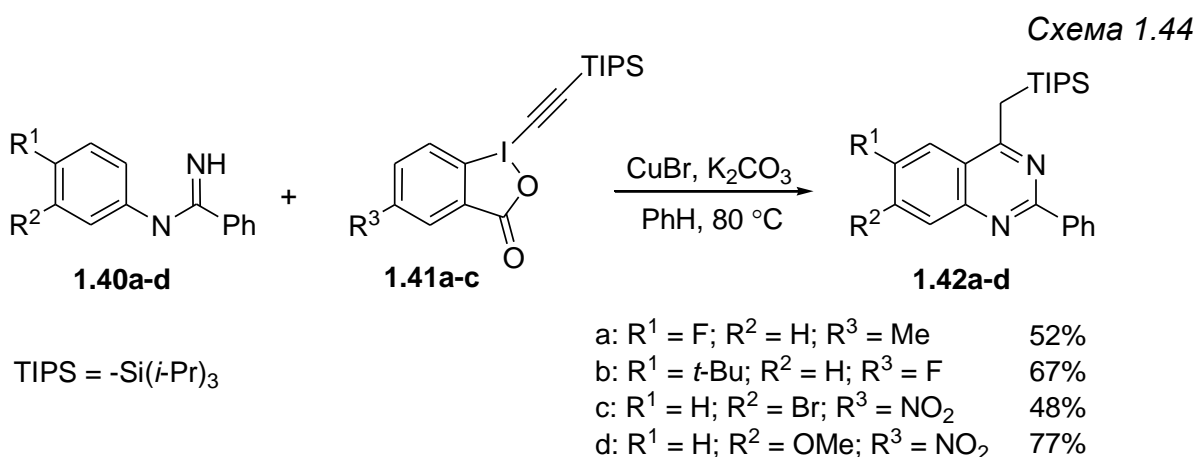
Найкращим розчинником для цієї реакції виявився диметилформамід. Використання лише $\text{Mo}(\text{CO})_6$ відсутності без солі тетраетиламонію привело до зниження ефективності (виходу?) реакції. Оптимальною виявилась система $\text{Mo}(\text{CO})_6 : \text{Et}_4\text{N} \cdot \text{Cl}$ (1:1). Вважають, що $\text{Et}_4\text{N} \cdot \text{Cl}$ легко витісняє CO з $\text{Mo}(\text{CO})_6$, утворюючи $[\text{Mo}(\text{CO})_5\text{Cl}] \cdot \text{Et}_4\text{N}$ і саме цей комплекс далі реагує за атомом Нітрогену нуклеофілу [110].

Таким чином, методи циклокарбонілювання за участю карбонілу металу ідеально підходять для паралельного синтезу та автоматизації методів одержання сучасних лікарських препаратів.

У розділі 1.2 було представлено ряд синтезів конденсованих похідних піримідинів на основі карбодіамідів та амідинів з використанням паладієвих каталізаторів. З аміногетероциклів також можна отримати хіназоліни за реакцією включення карбонільного фрагмента. Так, 8-заміщені піридо[2,1-*b*]-хіназоліни можна шляхом синтезувати карбонілюванням 5-заміщених 2-(2-броманіліно)піридинів. Автори роботи [111], виходячи з 4-ізопропіланіліну та 6-хлоронікотинатної кислоти низкою пететворень одержали конденсований хіназолінон **1.39** з конверсією 70 % (схема 1.43).



Більшість підходів до синтезу хіназолінів з анілінів вимагають наявності в *орто*-положенні останніх різних функціональних груп [70]. Це обмеження спонукало до розробки прямого синтезу конденсованих піримідинів із похідних *орто*-нефункціоналізованих анілінів. Так, ряду реакцією *N*-фенілбензамідинів **1.40a-d** з 5-заміщеними 1-[(триізопропілсиліл)етиніл]-1,2-бензойодоксол-3(*1H*)-онами **1.41a-c** в присутності K₂CO₃ та каталітичної кількості солей купруму синтезовано 2-феніл-4-[(триізопропілсиліл)метил]хіназоліни **1.42a-d** [112] (схема 1.44). У реакцію вводили різноманітні алкіни у поєднанні з серією солей Купруму(I) та (II) в різних розчинниках. Найкращі результати були отримані для CuBr у бензені. Додавання 4 Å молекулярних сит MS4Å сприяло покращенню ефективності реакції (виходу?). 5-Заміщені бензойодоксолони **1.41a-c** серед інших досліджених алкінів виявились найкращими вихідним агентами.

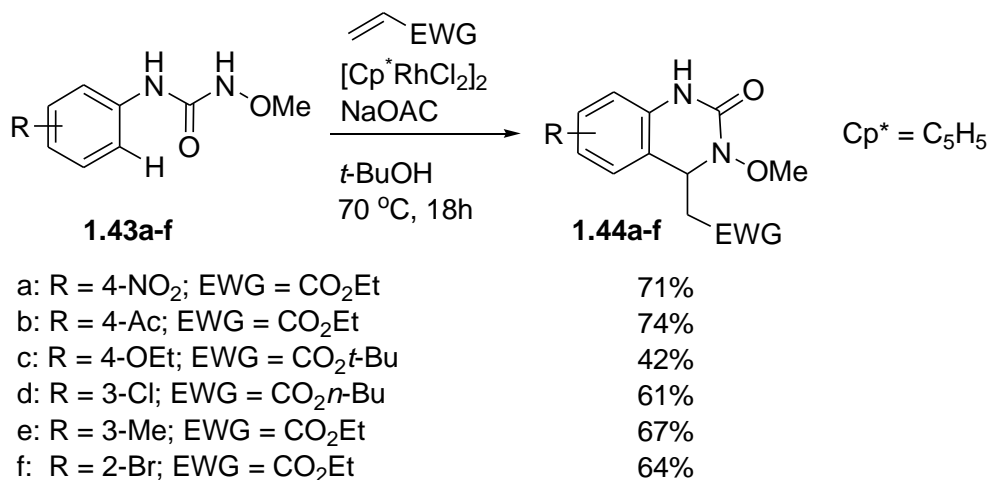


Для збільшення синтетичних можливостей отриманих хіназолінів можна провести десилілування за допомогою Cu₄NF в ТГФ – AcOH (20 : 1). Цей метод одержання хіназолінів алкілюванням, яке каталізується міддю (купрумом), та циклізації *N*-фенілбензамідинів є синтетично перспективним, оскільки функціоналізовані хіназоліни можуть бути отримані безпосередньо з комерційно доступних анілінів.

Ще одним цікавим методом синтезу конденсованих похідних піримідинів є 6-екзо аза-приєднання *N*-арилсечовин до акцепторів Міхаеля, що каталізується родієм [113]. Так, реакцією заміщених сечовин **1.43a-f** з

рядом електроноакцепторними олефінами отримано функціоналізовані дигідрохіназоліни **1.44a-f** (схема 1.45).

Схема 1.45



Реакція відбувається регіоселективно, що було доведено заміною протона в положенні C5 ароматичного кільця сечовини на дейтерій та дослідженням ізотопних ефектів.

* * *

Таким чином, хоча існує велика кількість варіантів побудови конденсованих піримідинів NCNCC+C гетероциклізаціями, більшість з них або носить досить специфічний характер і не надає можливості для вільної варіації замісників у базовому фрагменті, або пов'язана із використанням високотоксичних та вартісних реагентів (карбоніли металів, паладій), або потребує застосування спеціального обладнання. Ще однією проблемою є доступність різноманітних вихідних сполук з послідовністю атомів NCNCC, різноманітність яких далека від бажаної. А враховуючи зацікавленість галузі медичної хімії у сполуках класу конденсованих піримідинів, як природнього, так і синтетичного походження, актуальність розробки нових методів їх синтезу не викликає сумнівів.

РОЗДІЛ 2.

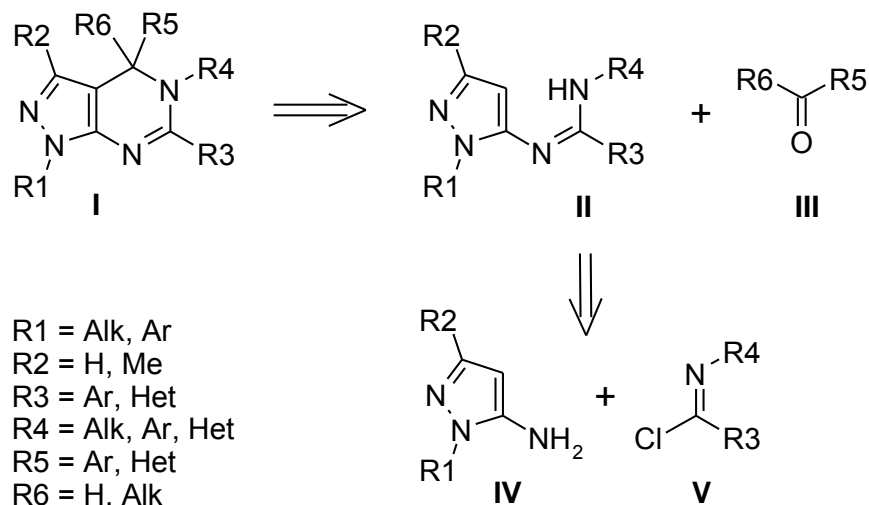
СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИНІВ [5+1] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯМ

Ключова роль імідазо[3,4-*d*]піримідинів (пуринів) в біологічних процесах у якості будівельних блоків ДНК, РНК, НАДФ, АТФ, пуринових алкалоїдів та інших біомолекул зумовила створення синтетичних лікарських засобів ряду пурину [114]. Складовою частиною молекул деяких біологічно активних речовин, наприклад, алопуринолу та сіденаділу [115–117], є ізомерна пуриновій піразоло[3,4-*d*]- та піразоло[4,3-*d*]піримідинова конденсована гетероциклічна система. Метилуванням алопуринолу MeI з наступною обробкою POCl₃ були синтезовані 1-метил-4-хлоро-піразоло[3,4-*d*]піримідини, які реакціями із 5-заміщеними оксиіндолами перетворювались на інгібітори глікогенсинтетази, кінази 3 та циклінзалежної кінази 5 [118]. Заміщення атому Хлору в 1-метил-4-хлоро-піразоло[3,4-*d*]піримідині дозволило створити бібліотеку інгібіторів індубельної NO-синтетази [119]. Ряд піразоло[3,4-*d*]піримідинів, отриманих одноколбовим методом демонструє здатність селективне інгібування p38α, EphB4 рецепторів та VEGFR2 кінази [120, 121]. Окиснення 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідину H₂O₂ дає змогу отримати протипухлинні 5-оксиди [122, 123]. Деякі функціоналізовані піразоло[3,4-*d*]піримідини виявляють антипроліферативну [124, 125], протипухлинну [126, 127] та протизапальну [128–130] активність. Тому можна розглядати піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідини як перспективні молекулярні платформи для направленої синтезу біологічно активних сполук.

На момент початку наших досліджень методів синтезу 4-заміщених та 4,4-дизаміщених піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів із аліфатичним та/або ароматичним замісником у положенні 4 не існувало. Тому, нашою першочерговою задачею була розробка надійних та ефективних методів

одержання таких сполук на основі відомих підходів до синтезу подібних структур [131, 132].

Схема 2.1

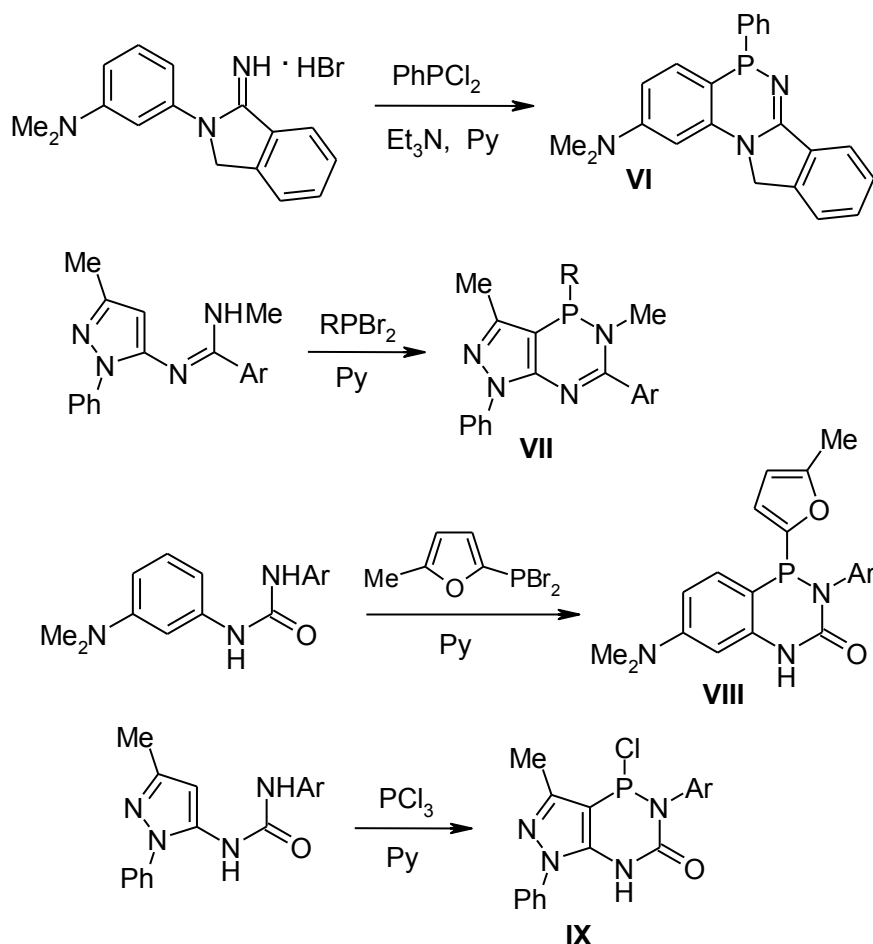


Існує два способи побудови кільця піразолопіримідину: а саме: анелювання піразольного циклу до функціоналізованого піримідину, або добування піримідинового ядра до амінопіразолу. Найбільш перспективним є другий спосіб, внаслідок вищої реакційної здатності похідних піразолу в реакціях анелювання. Окрім того, раніше за цією схемою синтезовано ряд важливих піразолопіримідинів, зокрема, алопуринол, – конденсацією 4-карбоксамідо-5-аміно-1,3-піразолу та формаміду з використанням кислотного каталізу [133]. Зображений на схемі 2.1 ретросинтетичний аналіз заміщеної по положенню 4 піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинової системи загальної формули **I** приводить до піразоліамідинів **II** (реагуючи з карбонільною сполукою **III**, вони утворюють піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідини), які, в свою чергу можна синтезувати з 3-амінопіразолів **IV** та імідоїлхлоридів **V**.

Для розробки синтетичної процедури [5+1] циклоприєднання як методу побудови структур **I** нами також був використаний нещодавно розроблений перспективний та зручний синтезу метод синтезу фосфааналогів піримідину –**VI**, **VII** [134, 135] та **VIII**, **IX** [136, 137]. Дана реакція полягає в циклізації, відповідно, *N*-феніл- або *N*-піразоліамідину, *N*-феніл- або *N*-піразолілсечовини за допомогою галогенідів Фосфору (схема 2.2);

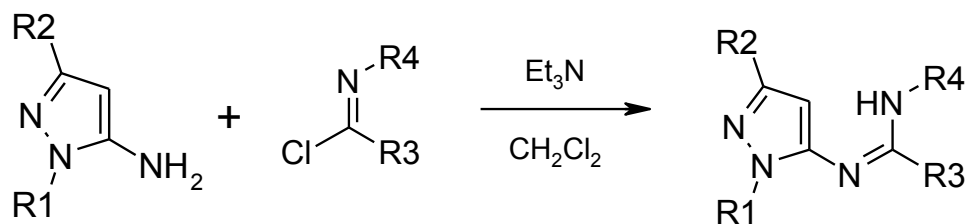
очікувалось, що заміна останніх карбонільною сполукою **III** суттєво не змінить перебіг реакції та приведе до утворення цільових структур **I**.

Схема 2.2



Першим етапом синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів було одержання амідинів з піразольним фрагментом **3{1(1,2)-2(1-7)}** ацилюванням 3-амінопіразолів **1(1,2)** імідоїлхлоридами **2(1-7)** (схема 2.3.). [136, 138]

Схема 2.3



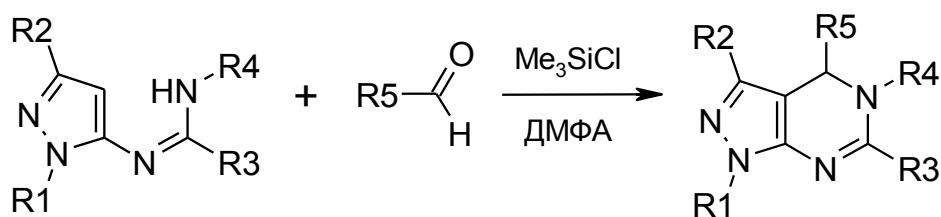
1	R1	R2	2	R3	R4	3	Вихід, %
1(1)	Ph	Me	2(1)	Ph	Me	3{1(1)-2(1)}	67
1(1)	Ph	Me	2(2)	Ph	<i>cyclo</i> -Pr	3{1(1)-2(2)}	64
1(1)	Ph	Me	2(3)	2-FC ₆ H ₄	Me	3{1(1)-2(3)}	58
1(1)	Ph	Me	2(4)	2-FC ₆ H ₄	<i>cyclo</i> -Pr	3{1(1)-2(4)}	56
1(1)	Ph	Me	2(5)	4-FC ₆ H ₄	Me	3{1(1)-2(5)}	64
1(1)	Ph	Me	2(6)	4-FC ₆ H ₄	<i>cyclo</i> -Pr	3{1(1)-2(6)}	62
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	2(1)	Ph	Me	3{1(2)-2(1)}	52
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	2(2)	Ph	<i>cyclo</i> -Pr	3{1(2)-2(2)}	55
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	2(5)	4-FC ₆ H ₄	Me	3{1(2)-2(5)}	53
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	2(6)	4-FC ₆ H ₄	<i>cyclo</i> -Pr	3{1(2)-2(6)}	56
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	2(7)	Ph	<i>i</i> -Pr	3{1(2)-2(7)}	53

Конденсація амідинів **3** із альдегідами **4(1–4)** (схема 2.4) проводилась за умов, наведених на схемі 2.2. Подальші дослідження показали що використання Me₃SiCl як конденсуючого агента приводить до підвищення виходів сполук **5** і робить методику нечутливою до характеру карбонільної сполуки, що важливо проведення напів та повністю автоматизованих синтезів комбінаторних бібліотек.

Реакція проходить у розчині ДМФА, а вихід одержаних піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів **5{1(1–2)-2(1–7)-4(1–4)}** становить 73–91 %. Продукти **5** є стабільними безбарвними кристалічними речовинами, розчинними у ДМФА та мало розчинними у спиртах. Процедура їх виділення та очистки полягає в осадженні водою та перекристалізації з ацетонітрилу. У більшості

випадків після промивання осадів метанолом та ацетонітрилом і висушування у вакуумі досягається достатня чистота речовини.

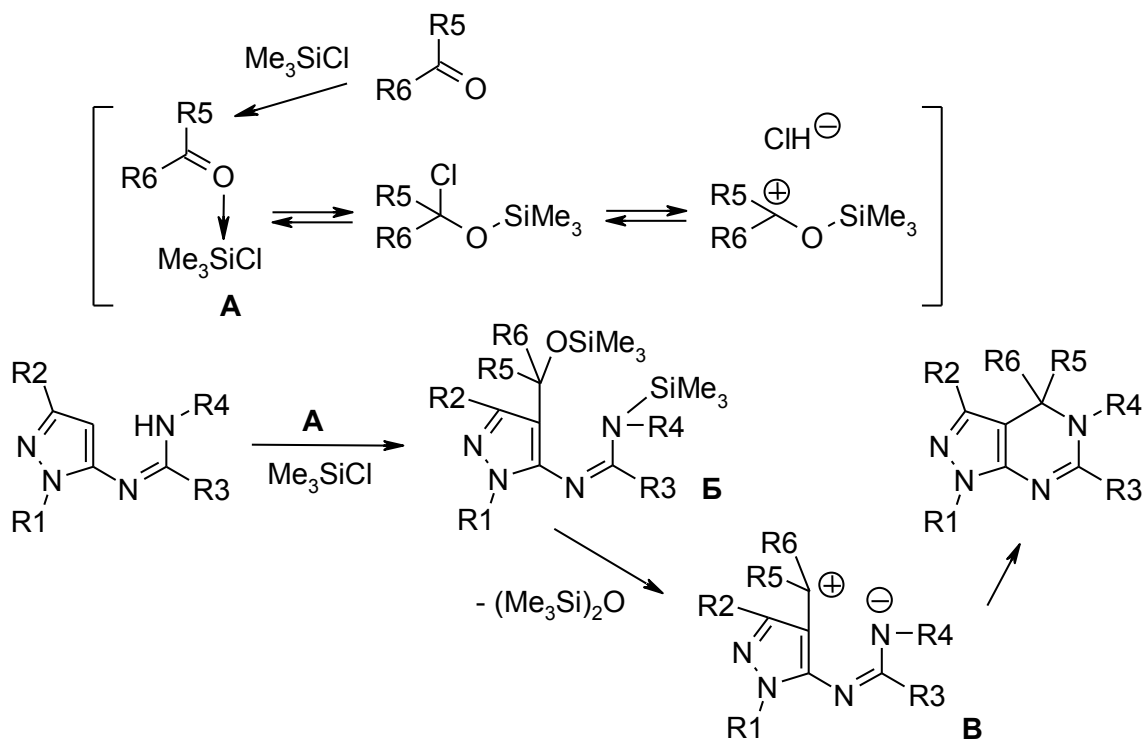
Схема 2.4



3	4	R5	5	Вихід, %
3{1(1)-2(1)}	4(1)	Ph	5{1(1)-2(1)-4(1)}	88
3{1(1)-2(1)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(1)-2(1)-4(2)}	84
3{1(1)-2(1)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	5{1(1)-2(1)-4(3)}	91
3{1(1)-2(1)}	4(4)	2-тієніл	5{1(1)-2(1)-4(4)}	90
3{1(1)-2(2)}	4(1)	Ph	5{1(1)-2(2)-4(1)}	87
3{1(1)-2(2)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(1)-2(2)-4(2)}	82
3{1(1)-2(2)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	5{1(1)-2(2)-4(3)}	87
3{1(1)-2(2)}	4(4)	2-тієніл	5{1(1)-2(2)-4(4)}	88
3{1(1)-2(3)}	4(1)	Ph	5{1(1)-2(3)-4(1)}	84
3{1(1)-2(3)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(1)-2(3)-4(2)}	79
3{1(1)-2(4)}	4(1)	Ph	5{1(1)-2(4)-4(1)}	81
3{1(1)-2(5)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(1)-2(5)-4(2)}	80
3{1(1)-2(5)}	4(4)	2-тієніл	5{1(1)-2(5)-4(4)}	85
3{1(1)-2(6)}	4(1)	Ph	5{1(1)-2(6)-4(1)}	86
3{1(1)-2(6)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(1)-2(6)-4(2)}	77
3{1(1)-2(6)}	4(4)	2-тієніл	5{1(1)-2(6)-4(4)}	85
3{1(2)-2(1)}	4(1)	Ph	5{1(2)-2(1)-4(1)}	75
3{1(2)-2(1)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(2)-2(1)-4(2)}	73
3{1(2)-2(2)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(2)-2(2)-4(2)}	77
3{1(2)-2(2)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	5{1(2)-2(2)-4(3)}	82
3{1(2)-2(5)}	4(1)	Ph	5{1(2)-2(5)-4(1)}	76
3{1(2)-2(6)}	4(1)	Ph	5{1(2)-2(6)-4(1)}	76
3{1(2)-2(6)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	5{1(2)-2(6)-4(2)}	73
3{1(2)-2(7)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	5{1(2)-2(7)-4(3)}	78

Роль Me_3SiCl як промотора реакції [139 – 146] полягає не лише у зв'язуванні води, що виділяється в процесі конденсації, а й у активації карбонільної сполуки та аміногрупи піразолу (схема 2.5).

Схема 2.5



Будова та склад сполук **5{1(1-2)-2(1-7)-4(1-4)}** підтверджена даними LC/MS, елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ^1H . Характеристичним для даних сполук є синглет метинового протону у 4-му положенні гетероциклічної системи (див. *рисунок 2.1*) та ЯЕО.

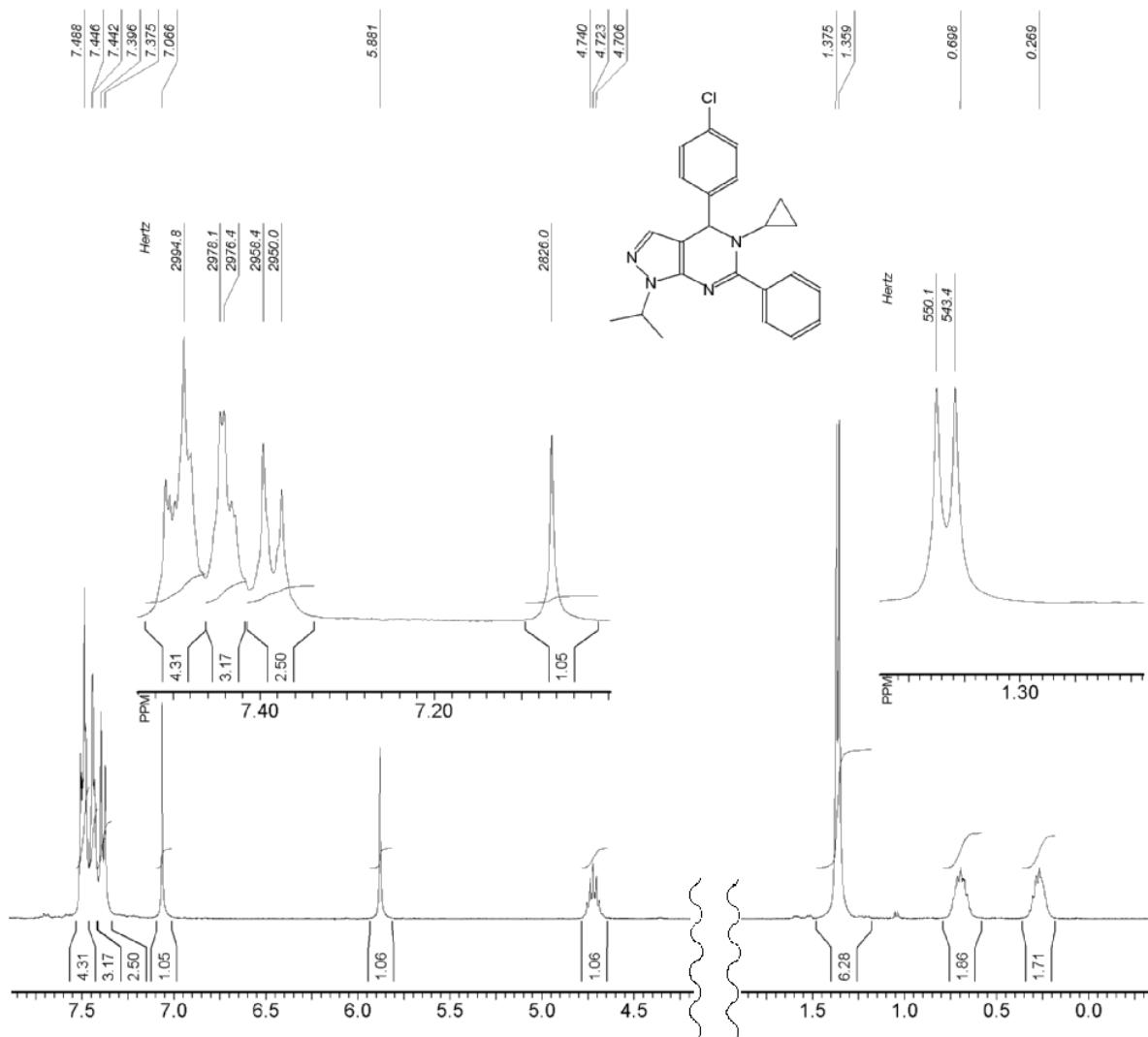


Рисунок 2.1. Спектр ЯМР ¹Н сполуки **5{1(2)-2(2)-4(3)}** (500 МГц, ДМСО-*d*₆)

Так, при опроміненні на частоті метинового протону в положенні 4 сполуки **5{1(1)-2(1)-4(1)}** спостерігається ЯЄО з метильними групами, в положеннях 3 (10.77 %) та 5(3.96 %) С–Ме, а також з протонами у *o*-положенні фенільного замісника (рисунок 2.2).

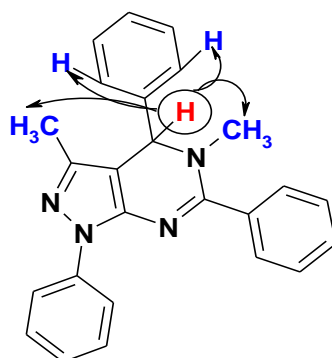
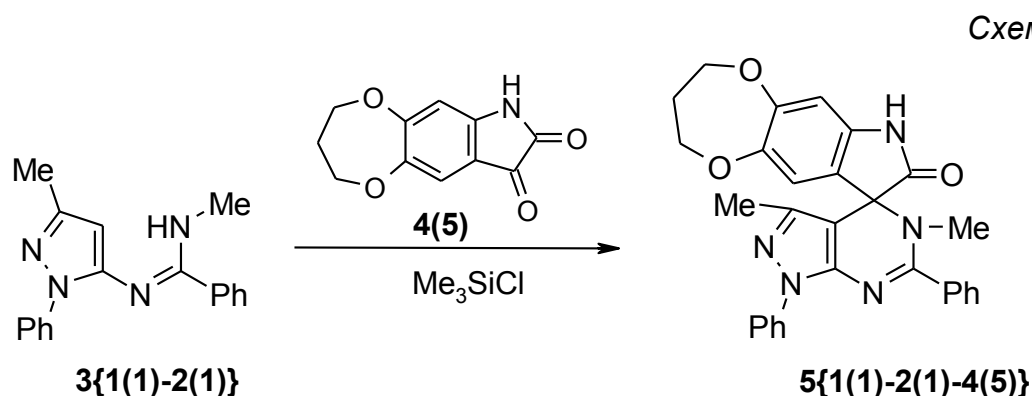
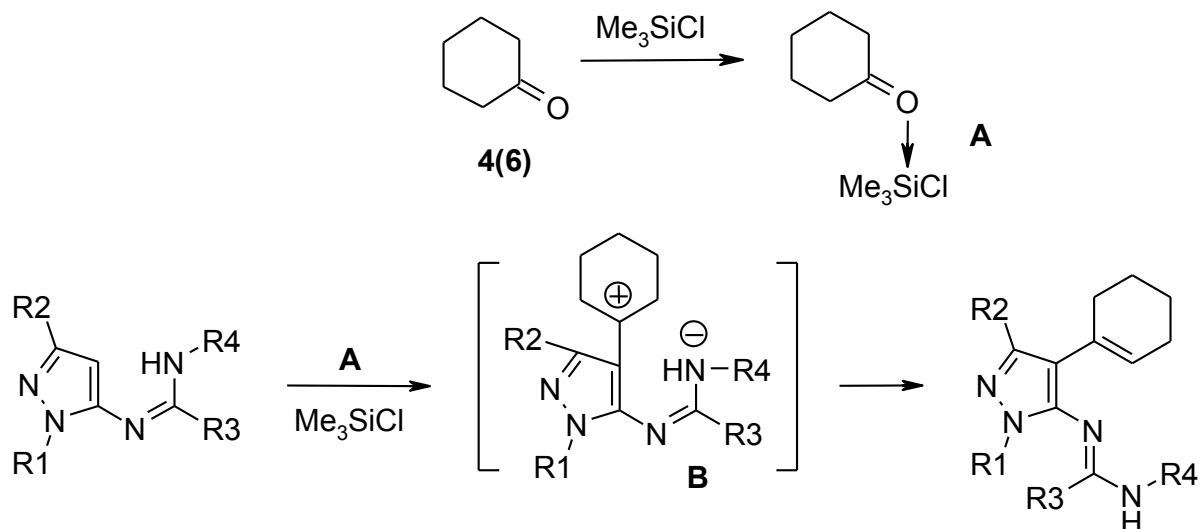


Рисунок 2.2. ЯСО у спектрах ^1H ЯМР сполуки **5{1(1)-2(1)-4(1)}** (500 МГц, ДМСО- d_6)



Ізатин **4(5)** також реагує із амідом **3{1(1)-2(1)}** з утворенням спіропохідної піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідину **5{1(1)-2(1)-4(5)}** (вихід 73 %, *схема 2.6*), а реакція амідинів **3{1(1)-2(1,2)}** з циклогексаноном **4(6)** у тих же умовах зводиться до заміщення активного 4-го положення піразолу з утворенням сполук **6{1(1)-2(1,2)-4(6)}** (вихід, відповідно, 76 % та 72 %, *схема 2.7*). Такий напрям реакції пояснюється тим, що у випадку аліфатичного кетону **8** стабілізація цвіттер-йону **B** (*схема 2.5*) досягається не внутрішньомолекулярною рекомбінацією, а переносом протона з циклогексильного фрагмента до N^- (*схема 2.7*).



3	6	Вихід, %
3{1(1)-2(1)}	6{1(1)-2(1)-4(6)}	76
3{1(1)-2(2)}	6{1(1)-2(2)-4(6)}	72

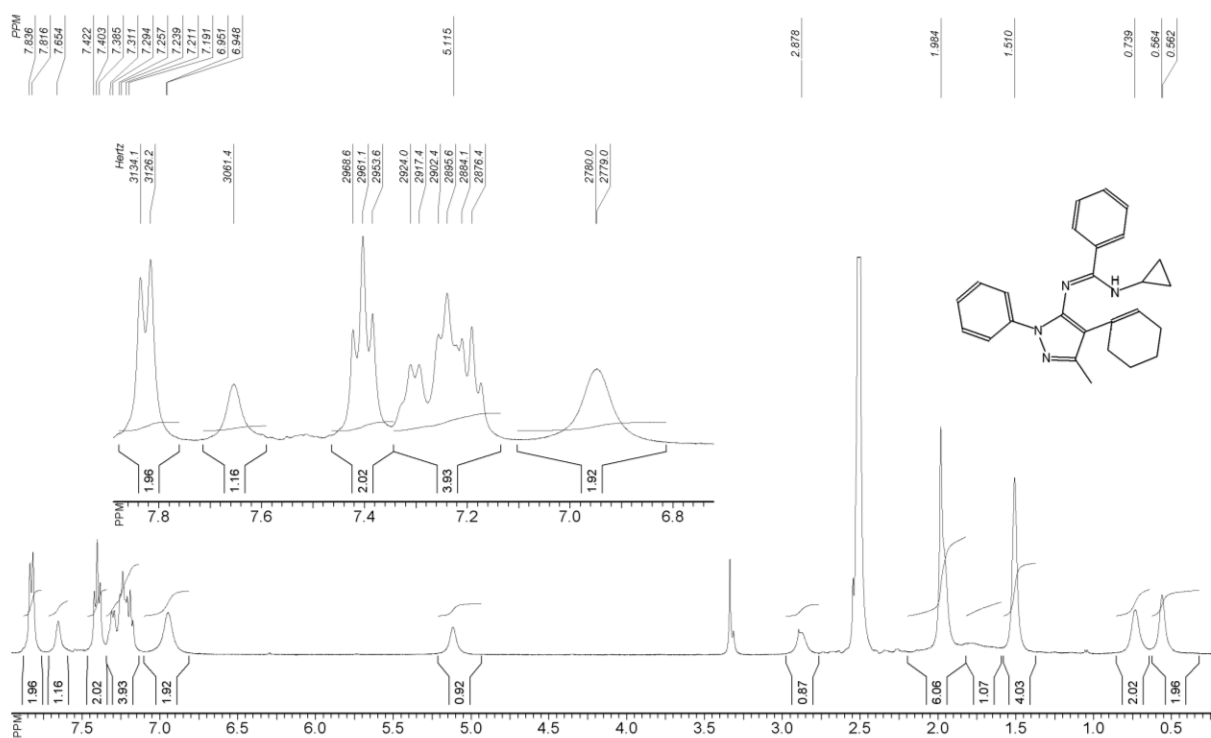


Рисунок 2.3. Спектр ^1H ЯМР сполуки 6{1(1)-2(2)-4(6)} (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)

Збереження у спектрах ЯМР ^1H сигналу протону групи NH, відсутність сигналу 4-го протону піразольного циклу та наявність характерні сигнали протонів 1-заміщеного циклогексену, зокрема олефінового протону – широкий сигнал в області 5.1 м.ч. (рисуюнок 2.3), – повністю підтверджують будову сполук **6**.

* * *

Таким чином, нами розроблена проста двостадійна процедура синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів – структурних ізомерів пуринів, першою стадією якої є комбінаторний синтез амідинів з піразольним фрагментом, а другою – промотоване Me_3SiCl замикання піримідинового циклу за участю ароматичних альдегідів. Зауважимо, що у дану гетероциклізацію може виступати навіть просторово утруднений ізатин, але не кетон з рухливими α -протонами (циклогексанон), схильний до утворення ациклічних олефінів.

Молекули отриманих піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів мають чотири точки варіації, і є перспективними для створення комбінаторних бібліотек потенціально біологічно активних речовин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вихідні речовини були отримані із комерційно доступних джерел (Aldrich, Fluka, Enamine Ltd.) та застосовані без додаткової очистки. Усі розчинники та реагенти для синтетичних операцій та очистки продуктів (ДМФА, CH_2Cl_2 , *i*-PrOH, MeCN) були свіжеперегнані та абсолютизовані згідно стандартних методик, контроль вмісту води у розчинниках (<0.05%, як правило, 0.02% води) здійснювався з використанням Mettler Toledo DL31 KF Titrator. Для контролю методом ТШХ були застосовані платівки Polychrom SI F254. В роботі була використана ультразвукова баня 2510E-MT BRANSON. Точки топлення виміряні на приладі Buchi та автоматичній системі MPA100 OptiMelt.

Спектри ЯМР записані на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (499.9, 500.1 МГц для спектрів ^1H та ЯЕО; 124.9, 125.7 МГц для ^{13}C) та Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для спектрів ^1H ; 100.7 МГц для ^{13}C) в присутності тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Спектри HPLC-MS виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація). Параметри мас-хроматографічного аналізу наступні: колонка Zorbax SB-C18, 1.8 μm , 4.6×15 мм; елюент А: ацетонітрил – вода (95:5) з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; елюент Б: вода з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; швидкість потоку 1.8 cm^3/c ; об'єм інжектваного зразка 1 mm^3 . Ультрафіолетовий детектор на довжинах хвиль 215, 254, та 265 нм. Метод іонізації: хімічна іонізація при атмосферному тиску з одночасним скануванням позитивних та негативних йонів в діапазоні $m/z = 80\text{--}1,000$. Згідно даних спектрів HPLC-MS чистота синтезованих продуктів становить не менше 95 %.

Дані елементного аналізу отримані за допомогою елементного мікроаналізатора Vario MICRO Cube (Elementar) та відповідають розрахованим.

Точки топлення виміряні за допомогою автоматичної системи MPA100 OptiMelt.

Загальна методика синтезу амідинів 3. До розчину амінопіразолу **1** (0.01 моль) та Et₃N (1.53 мл, 0.011 моль) у 30 мл CH₂Cl₂ при температурі 0 °С та перемішуванні додають розчин імідоїлхлориду **2** (0.01 моль) у 30 мл CH₂Cl₂. Реакційну суміш залишають на 2 год при кімнатній температурі, після чого нагрівають при 40 °С впродовж 4 год. Розчинник випарюють при зниженому тиску, залишок промивають водою та кристалізують із суміші діоксан – ДМФА (3 : 1).

N-Метил-*N'*-(5-метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)бензамідин (**3{1(1)-2(1)}**). Вихід 67 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 2.08 (с, 3H), 3.03 (д, 3H, *J* = 4.2), 4.82 (уш. с, 1H), 7.15 (т, 1H, *J* = 6.4), 7.19 (т, 1H, *J* = 7.8), 7.26–7.38 (м, 6H), 7.54 (уш. с, 1H), 7.71 (д, 2H, *J* = 7.8). APSI MS: M⁺+1 = 291. Розраховано для C₁₈H₁₈N₄: C, 74.46; H, 6.25; N, 19.29; знайдено: C, 74.81; H, 6.53; N, 19.04.

N-(5-Метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)-*N'*-циклопропілбензамідин (**3{1(1)-2(2)}**). Вихід 64 %. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.59 (уш. с, 2H), 0.69 (уш. с, 2H), 1.95 (с, 3H), 2.88 (уш. с, 1H), 4.65 (уш. с, 1H), 7.16 (м, 3H), 7.32–7.36 (м, 5H), 7.59 (уш. с, 1H), 7.86 (д, 2H, *J* = 7.6). APSI MS: M⁺+1 = 317. Розраховано для C₂₀H₂₀N₄: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71; знайдено: C, 76.11; H, 6.19; N, 17.56.

N-Метил-*N'*-(5-метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)-2-флуоробензамідин (**3{1(1)-2(3)}**). Вихід 58 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 1.94 (с, 3H), 2.92 (д, 3H, *J* = 4.4), 4.72 (с, 1H), 7.15–7.30 (м, 4H), 7.32–7.55 (м, 3H), 7.74 (м, 1H), 7.78 (д, 2H, *J* = 7.8). APSI MS: M⁺+1 = 309. Розраховано для C₁₈H₁₇FN₄: C, 70.11; H, 5.56; N, 18.17; знайдено: C, 69.86; H, 5.23; N, 18.05.

N-(5-Метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)-2-флуоро-*N'*-циклопропілбензамідин (**3{1(1)-2(4)}**). Вихід 56 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.56 (м, 2H), 0.72 (м, 2H), 1.93 (с, 3H), 2.88 (м, 1H), 4.66 (с, 1H), 7.15–

7.30 (м, 4H), 7.34–7.57 (м, 3H), 7.82–7.92 (м, 3H). APSI MS: $M^{+1} = 335$. Розраховано для $C_{20}H_{19}FN_4$: C, 71.84; H, 5.73; N, 16.75; знайдено: C, 72.10; H, 5.94; N, 16.58.

N-Метил-*N'*-(5-метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)-4-флуоробензамідин (3{1(1)-2(5)}). Вихід 64 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., *J*, Гц: 1.96 (с, 3H), 2.68 (с, 3H), 4.74 (с, 1H), 7.19–7.25 (м, 5H), 7.41 (т, 2H, *J* = 7.6), 7.61 (м, 1H), 7.76 (д, 2H, *J* = 7.6). APSI MS: $M^{+1} = 309$. Розраховано для $C_{18}H_{17}FN_4$: C, 70.11; H, 5.56; N, 18.17; знайдено: C, 69.91; H, 5.20; N, 18.26.

N-(5-Метил-2-феніл-2*H*-піразол-3-іл)-4-флуоро-*N'*-циклопропілбензамідин (3{1(1)-2(6)}). Вихід 62 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., *J*, Гц: 0.58 (уш. с, 2H), 0.70 (уш. с, 2H), 1.96 (с, 3H), 2.86 (уш. с, 1H), 4.71 (уш. с, 1H), 7.11 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.6$), 7.14 (уш. с, 1H), 7.16 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.6$), 7.36 (т, 2H, *J* = 7.8), 7.62 (уш. с, 1H), 7.83 (д, 2H, *J* = 7.8). APSI MS: $M^{+1} = 335$. Розраховано для $C_{20}H_{19}FN_4$: C, 71.84; H, 5.73; N, 16.75; знайдено: C, 71.53; H, 5.62; N, 16.79.

N-(2-Ізопропіл-2*H*-піразол-3-іл)-*N'*-метилбензамідин (3{1(2)-2(1)}). Вихід 52 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., *J*, Гц: 1.32 (д, 6H, *J* = 7.2), 2.96 (д, 3H, *J* = 4.8), 4.45 (с, 1H), 4.74 (септ, 1H, *J* = 7.2), 6.88 (с, 1H), 7.15 (м, 2H), 7.33–7.41 (м, 4H). APSI MS: $M^{+1} = 243$. Розраховано для $C_{14}H_{18}N_4$: C, 69.39; H, 7.49; N, 23.12; знайдено: C, 69.55; H, 7.67; N, 22.95.

N-(2-Ізопропіл-2*H*-піразол-3-іл)-*N'*-циклопропілбензамідин (3{1(2)-2(2)}). Вихід 55 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., *J*, Гц: 0.59 (уш. с, 2H), 0.71 (уш. с, 2H), 1.34 (д, 6H, *J* = 6.5), 2.96 (уш. с, 1H), 4.46 (с, 1H), 4.77 (септ, 1H, *J* = 6.5), 6.83 (с, 1H), 7.17 (м, 2H), 7.35–7.43 (м, 4H). APSI MS: $M^{+1} = 269$. Розраховано для $C_{16}H_{20}N_4$: C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88; знайдено: C, 71.42; H, 7.33; N, 21.06.

N-(2-Ізопропіл-2*H*-піразол-3-іл)-*N'*-метил-4-флуоробензамідин (3{1(2)-2(5)}). Вихід 53 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., *J*, Гц: 1.34 (д, 6H, *J* = 7.2), 2.94 (д, 3H, *J* = 5.0), 4.46 (с, 1H), 4.78 (септ, 1H, *J* = 7.2), 6.92 (с, 1H), 7.10 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.4$), 7.16 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.4$), 7.42 (уш. с, 1H). APSI

MS: $M^+ + 1 = 261$. Розраховано для $C_{14}H_{17}FN_4$: C, 64.60; H, 6.58; N, 21.52; знайдено: C, 64.95; H, 6.72; N, 21.38.

N-(2-Ізопропіл-2H-піразол-3-іл)-4-флуоро-*N'*-циклопропілбензамідин (3{1(2)-2(6)}). Вихід 56 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.57 (уш. с, 2H), 0.70 (уш. с, 2H), 1.33 (д, 6H, $J = 6.8$), 2.98 (уш. с, 1H), 4.44 (с, 1H), 4.71 (септ, 1H, $J = 6.8$), 6.88 (с, 1H), 7.12 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.4$), 7.18 (т, 2H, $J_{H,H,F} = 7.4$), 7.39 (уш. с, 1H). APSI MS: $M^+ + 1 = 287$. Розраховано для $C_{16}H_{19}FN_4$: C, 67.11; H, 6.69; N, 19.57; знайдено: C, 67.42; H, 6.41; N, 19.34.

N-Ізопропіл-*N'*-(2-ізопропіл-2H-піразол-3-іл)бензамідин (3{1(2)-2(7)}). Вихід 53 %. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.24 (д, 6H, $J = 7.8$), 1.32 (д, 6H, $J = 7.8$), 4.23 (септ, 1H, $J = 7.8$), 4.45 (с, 1H), 4.72 (септ, 1H, $J = 7.8$), 6.89 (с, 1H), 7.20 (м, 2H), 7.29 (м, 1H), 7.36–7.41 (м, 3H). APSI MS: $M^+ + 1 = 271$. Розраховано для $C_{16}H_{22}N_4$: C, 71.08; H, 8.20; N, 20.72; знайдено: C, 70.87; H, 8.04; N, 20.58.

Загальна методика синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів 5 та амідинів 6. У флакон з гвинтовою кришкою ємністю 10 мл, що містить розчин амідину **3** (1 ммоль) та карбонільної сполуки **4** (1.1 ммоль) у 1 мл сухого ДМФА, додають 0.325 г (3 ммоль) ТМСХ та нагрівають при 100 °С впродовж 4–8 год. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають 8 мл води та витримують на УЗ бані при кімнатній температурі впродовж 1–2 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають послідовно 8 мл 5 % водного розчину $NaHCO_3$, *i*-PrOH (1 мл) та MeCN (1 мл).

3,5-Диметил-1,4,6-трифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин (5{1(1)-2(1)-4(1)}). Вихід 88 %. T_m 162 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.89 (с, 3H), 2.75 (с, 3H), 5.88 (с, 1H), 7.17 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.41 (м, 3H), 7.47 (м, 9H), 8.01 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.6, 63.0, 102.1, 120.8, 121.3, 125.4, 127.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.2, 129.5, 130.0, 130.2, 137.0, 140.2, 143.5, 144.4, 158.7. APSI MS: $M^+ + 1 = 379$.

Розраховано для $C_{25}H_{22}N_4$: С, 79.34; Н, 5.86; N, 14.80; знайдено: С, 79.21; Н, 5.98; N, 14.68.

3,5-Диметил-4-(4-метоксифеніл)-1,6-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(1)-4(2)}). Вихід 84 %. T_r 165 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.88 (с, 3H), 2.74 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 5.79 (с, 1H), 6.99 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.18 (т, 1H, $J = 7.3$), 7.25–7.55 (м, 9H), 8.03 (д, 2H, $J = 7.3$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.6, 55.6, 62.4, 103.3, 114.8, 120.8, 121.3, 125.3, 128.3, 128.5, 129.0, 129.2, 129.9, 132.1, 137.1, 140.3, 143.5, 144.5, 158.5, 159.6. APPI MS: $M^+ + 1 = 409$. Розраховано для $C_{26}H_{24}N_4O$: С, 76.45; Н, 5.92; N, 13.72; знайдено: С, 76.34; Н, 6.05; N, 13.57.

3,5-Диметил-4-(4-хлорофеніл)-1,6-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(1)-4(3)}). Вихід 91 %. T_r 158 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.90 (с, 3H), 2.76 (с, 3H), 5.90 (с, 1H), 7.17 (т, 1H, $J = 6.3$), 7.20 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.41–7.58 (м, 9H), 8.02 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.6, 62.2, 79.9, 101.8, 120.9, 125.4, 128.3, 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 130.0, 133.3, 136.9, 140.2, 142.3, 143.4, 144.5, 158.6. APPI MS: $M^+ + 1 = 413$. Розраховано для $C_{25}H_{21}ClN_4$: С, 72.72; Н, 5.13; N, 13.57; знайдено: С, 72.58; Н, 4.98; N, 13.71.

3,5-Диметил-1,6-дифеніл-4-тіофен-2-іл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(1)-4(4)}). Вихід 90 %. T_r 185 °С. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.01 (с, 3H), 2.88 (с, 3H), 6.24 (с, 1H), 7.06 (т, 1H, $J = 3.8$), 7.18 (т, 1H, $J = 7.3$), 7.24 (уш. с, 1H), 7.39–7.49 (м, 7H), 7.57 (д, 1H, $J = 4.7$), 8.05 (д, 2H, $J = 7.9$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.5, 57.9, 79.7, 102.0, 120.8, 125.5, 127.3, 128.3, 129.0, 129.2, 129.3, 129.5, 130.1, 136.9, 140.2, 143.6, 144.3, 147.7, 157.9. APPI MS: $M^+ + 1 = 385$. Розраховано для $C_{23}H_{20}N_4S$: С, 71.85; Н, 5.24; N, 14.57; знайдено: С, 71.76; Н, 5.36; N, 14.62.

3-Метил-1,4,6-трифеніл-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(2)-4(1)}). Вихід 87 %. T_r 174 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.29 (м, 2H), 0.72 (м, 1H), 0.82 (м, 1H), 1.98 (с, 3H), 2.55 (м, 1H), 5.86 (с, 1H), 7.18 (т, 1H, $J = 7.8$), 7.40–7.55 (м, 12H), 8.04 (д, 2H,

$J = 7.8$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.9, 12.5, 13.3, 34.3, 61.5, 103.2, 120.2, 120.8, 125.5, 126.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.2, 129.6, 129.8, 137.8, 140.2, 143.4, 144.1, 158.7. APSI MS: $M^+ + 1 = 405$. Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4$: С, 80.17; Н, 5.98; N, 13.85; знайдено: С, 80.33; Н, 6.06; N, 14.02.

5-Циклопропіл-4-(4-метоксифеніл)-3-метил-1,6-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(2)-4(2)}). Вихід 82 %. T_f 154 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.32 (м, 2H), 0.81 (м, 2H), 1.96 (с, 3H), 2.55 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 5.80 (с, 1H), 7.00 (д, 2H, $J = 8.3$), 7.20 (т, 1H, $J = 7.2$), 7.36 (д, 2H, $J = 8.3$), 7.41–7.45 (м, 7H), 8.04 (д, 2H, $J = 8.0$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.9, 12.5, 13.3, 34.2, 55.6, 60.8, 103.3, 114.8, 120.8, 125.4, 128.3, 128.4, 128.5, 129.2, 129.7, 135.6, 137.9, 140.2, 143.4, 144.1, 158.5, 159.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 435$. Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: С, 77.39; Н, 6.03; N, 12.89; знайдено: С, 77.55; Н, 6.19; N, 13.08.

3-Метил-1,6-дифеніл-4-(4-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(2)-4(3)}). Вихід 87 %. T_f 166 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.32 (м, 2H), 0.78 (м, 2H), 2.01 (с, 3H), 2.52 (м, 1H), 5.90 (с, 1H), 7.21 (уш. с, 1H), 7.42–7.53 (м, 11H), 8.06 (уш. с, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.0, 12.6, 13.4, 34.3, 60.7, 102.8, 120.8, 125.5, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 129.6, 129.8, 133.3, 137.7, 140.1, 142.2, 143.4, 144.0, 158.9. APSI MS: $M^+ + 1 = 439$. Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$: С, 73.88; Н, 5.28; N, 12.76; знайдено: С, 74.03; Н, 5.11; N, 12.86.

3-Метил-4-тіофен-2-іл-1,6-дифеніл-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(2)-4(4)}). Вихід 88 %. T_f 194 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.47 (м, 2H), 0.75 (м, 2H), 2.07 (с, 3H), 2.73 (м, 1H), 6.23 (с, 1H), 7.08 (м, 1H), 7.20 (м, 2H), 7.40–7.52 (м, 7H), 7.56 (д, 1H, $J = 7.6$), 8.05 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.1, 12.5, 13.2, 34.4, 56.5, 103.1, 120.8, 124.8, 125.5, 127.0, 127.5, 128.4, 128.6, 129.3, 129.9, 137.6, 140.1, 143.4, 143.9, 147.5, 158.1. APSI MS: $M^+ + 1 = 411$. Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$: С, 73.14; Н, 5.40; N, 13.65; знайдено: С, 72.98; Н, 5.56; N, 13.72.

3,5-Диметил-1,4-дифеніл-6-(2-флуорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло-[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(3)-4(1)}). Вихід 84 %. T_f 181 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.88 (с, 3H), 2.66 (с, 3H), 5.92 (с, 1H), 7.17 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.25–7.48 (м, 9H), 7.55 (м, 2H), 7.95 (д, 2H, $J = 7.8$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 12.6, 38.5, 63.2, 102.2, 116.3 (д, $^2J_{C,F} = 21.4$), 121.0, 124.9 (д, $^2J_{C,F} = 16.3$), 125.5, 125.6, 127.3, 128.2 (д, $^1J_{C,F} = 55.3$), 128.7, 129.2, 129.3, 132.3 (д, $^3J_{C,F} = 6.3$), 140.0, 143.0, 143.6, 143.9, 154.6, 158.2. APPI MS: $M^+ + 1 = 397$. Розраховано для $C_{25}H_{21}FN_4$: С, 75.74; Н, 5.34; N, 14.13; знайдено: С, 75.59; Н, 5.47; N, 14.27.

3,5-Диметил-4-(4-метоксифеніл)-1-феніл-6-(2-флуорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло-[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(3)-4(2)}). Вихід 79 %. T_f 140 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.87 (с, 3H), 2.64 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 5.85 (с, 1H), 6.98 (д, 2H, $J = 7.9$), 7.18 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.25–7.39 (м, 6H), 7.55 (м, 2H), 7.97 (д, 2H, $J = 7.9$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 12.5, 38.3, 55.6, 62.5, 102.3, 113.4, 114.6, 116.2 (д, $^2J_{C,F} = 20.2$), 120.9, 122.9, 125.0 (д, $^2J_{C,F} = 15.1$), 125.5, 127.2 (д, $^1J_{C,F} = 402.4$), 128.7, 129.2, 132.1 (д, $^3J_{C,F} = 5.3$), 135.2, 140.1, 143.7, 144.0, 158.4, 159.6. APPI MS: $M^+ + 1 = 427$. Розраховано для $C_{26}H_{23}FN_4O$: С, 73.22; Н, 5.44; N, 13.14; знайдено: С, 73.40; Н, 5.51; N, 13.19.

3-Метил-1,4-дифеніл-6-(2-флуорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло-[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(4)-4(1)}). Вихід 81 %. T_f 195 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.27 (м, 1H), 0.37 (м, 1H), 0.62 (м, 1H), 0.86 (м, 1H), 1.93 (с, 3H), 2.33 (м, 1H), 5.90 (с, 1H), 7.18 (т, 1H, $J = 7.2$), 7.22–7.55 (м, 11H), 7.98 (д, 2H, $J = 7.7$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 7.0, 12.5, 32.2, 61.5, 103.1, 115.9 (д, $^2J_{C,F} = 21.4$), 121.0, 125.1, 125.6, 126.1 (д, $^2J_{C,F} = 15.1$), 127.3, 128.7, 129.3, 130.1, 132.0 (д, $^3J_{C,F} = 8.8$), 132.9, 140.0, 142.8, 143.6, 143.7, 158.4, 160.4. APPI MS: $M^+ + 1 = 423$. Розраховано для $C_{27}H_{23}FN_4$: С, 76.76; Н, 5.49; N, 13.26; знайдено: С, 76.83; Н, 5.34; N, 13.12.

3,5-Диметил-4-(4-метоксифеніл)-1-феніл-6-(4-флуорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло-[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(5)-4(2)}). Вихід 80 %. T_f 174 °C.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.90 (с, 3H), 2.77 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 5.77 (с, 1H), 7.00 (д, 2H, $J = 7.8$), 7.18 (т, 1H, $J = 6.1$), 7.27 (т, 2H, $J = 7.8$), 7.36 (м, 4H), 7.51 (м, 2H), 8.00 (д, 2H, $J = 7.4$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.5, 58.9, 62.5, 102.3, 114.8, 116.0 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$), 120.8, 125.3, 128.6, 129.2, 130.8, 133.5, 135.6, 140.2, 143.5, 144.4, 158.8, 159.2, 163.0 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 246.9$). APPI MS: $\text{M}^+ + 1 = 427$. Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$: C, 73.22; H, 5.44; N, 13.14; знайдено: C, 73.42; H, 5.31; N, 13.03.

3,5-Диметил-4-тіофен-2-іл-1-феніл-6-(4-флуорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(5)-4(4)}). Вихід 85 %. $T_{\text{T}} 193$ °C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.01 (с, 3H), 2.91 (с, 3H), 6.22 (с, 1H), 7.06 (уш. с, 1H), 7.20–7.35 (м, 2H), 7.30 (м, 2H), 7.41 (м, 2H), 7.51–7.55 (м, 3H), 8.03 (д, 2H, $J = 7.2$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 12.4, 57.9, 102.1, 116.0 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$), 120.8, 123.0, 125.5, 127.0, 127.4, 129.3, 130.8, 133.2, 133.8, 140.1, 143.5, 144.2, 157.0, 163.1 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 247.2$). APPI MS: $\text{M}^+ + 1 = 403$. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{S}$: C, 68.64; H, 4.76; N, 13.92; знайдено: C, 68.77; H, 4.63; N, 13.80.

3-Метил-1,4-дифеніл-6-(4-флуорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(6)-4(1)}). Вихід 86 %. $T_{\text{T}} 188$ °C. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.38 (м, 2H), 0.83 (м, 2H), 1.97 (с, 3H), 2.55 (м, 1H), 5.86 (с, 1H), 7.19 (т, 1H, $J = 7.3$), 7.26 (т, 2H, $J = 8.3$), 7.37–7.45 (м, 7H), 7.59 (м, 2H), 8.03 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 9.1, 12.5, 13.4, 34.3, 61.5, 103.2, 115.6 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.4$), 120.9, 125.5, 126.9, 128.7, 129.2, 129.6, 130.8 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 7.5$), 134.2, 140.1, 143.3, 143.9, 157.8, 163.0 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 248.1$). APPI MS: $\text{M}^+ + 1 = 423$. Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_4$: C, 76.76; H, 5.49; N, 13.26; знайдено: C, 76.91; H, 5.33; N, 13.08.

3-Метил-4-(4-метоксифеніл)-1-феніл-6-(4-флуорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(6)-4(2)}). Вихід 77 %. $T_{\text{T}} 152$ °C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.28 (м, 1H), 0.38 (м, 1H), 0.78 (м, 2H), 1.96 (с, 3H), 2.54 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 5.80 (с, 1H), 7.00 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.21 (т, 1H, $J = 7.0$), 7.28 (м, 2H), 7.34 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.42 (м, 2H),

7.55 (м, 2H), 8.03 (д, 2H, $J = 7.7$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 9.0, 12.5, 13.4, 34.1, 55.6, 60.9, 103.3, 114.8, 115.5 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.4$), 120.8, 125.4, 128.3, 129.2, 130.8 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.8$), 134.2, 135.5, 140.2, 143.4, 144.0, 157.5, 159.6, 163.0 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 247.7$). APSI MS: $M^+ + 1 = 453$. Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$: С, 74.32; Н, 5.57; N, 12.38; знайдено: С, 74.44; Н, 5.38; N, 12.23.

5-Циклопропіл-6-(4-флуорофеніл)-3-метил-1-феніл-4-тіофен-2-іл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(1)-2(6)-4(4)}). Вихід 85 %. T_{T} 176 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.31 (м, 1H), 0.40 (м, 1H), 0.81 (м, 2H), 2.08 (с, 3H), 2.75 (м, 1H), 6.23 (с, 1H), 7.08 (уш. с, 1H), 7.22 (м, 2H), 7.29 (м, 2H), 7.42 (м, 2H), 7.57 (м, 3H), 8.04 (д, 2H, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 9.2, 12.4, 13.3, 34.4, 56.6, 103.1, 115.6 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$), 120.8, 124.9, 125.6, 127.0, 127.5, 129.3, 130.4 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 9.0$), 134.0, 140.0, 143.4, 143.8, 157.1, 163.0 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 248.0$). APSI MS: $M^+ + 1 = 429$. Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{S}$: С, 70.07; Н, 4.94; N, 13.07; знайдено: С, 70.12; Н, 4.80; N, 12.89.

1-Ізопропіл-5-метил-4,6-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]-піримідин (5{1(2)-2(1)-4(1)}). Вихід 75 %. T_{T} 118 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.35 (м, 6H), 2.73 (с, 3H), 4.69 (септ, 1H, $J = 7.0$), 5.84 (с, 1H), 6.99 (уш. с, 1H), 7.32 (т, 1H, $J = 7.8$), 7.38-7.45 (м, 4H), 7.47 (уш. с, 5H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.5, 22.9, 47.7, 63.3, 101.8, 117.2, 126.6, 128.2, 128.3, 128.9, 129.4, 129.8, 132.8, 137.2, 142.2, 144.3, 158.0. APSI MS: $M^+ + 1 = 331$. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4$: С, 76.33; Н, 6.71; N, 16.96; знайдено: С, 76.46; Н, 6.57; N, 16.83.

1-Ізопропіл-5-метил-4-(4-метоксифеніл)-6-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(1)-4(2)}). Вихід 73 %. T_{T} 87 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.35 (м, 6H), 2.71 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.70 (септ, 1H, $J = 6.8$), 5.76 (с, 1H), 6.95 (с, 1H), 6.97 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.28 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.43 (м, 2H), 7.46 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.5, 22.9, 47.6, 56.6, 62.7, 102.0, 114.7, 128.0, 128.3, 128.7, 128.9, 129.7, 132.8,

136,9, 137.3, 142.3, 157.8, 159.3. APSI MS: $M^+ + 1 = 361$. Розраховано для $C_{22}H_{24}N_4O$: C, 73.31; H, 6.71; N, 15.54; знайдено: C, 73.16; H, 6.86; N, 15.65.

1-Ізопропіл-4-(4-метоксифеніл)-6-феніл-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(2)-4(2)}). Вихід 77 %. T_r 134 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.24 (м, 2H), 0.71 (м, 2H), 1.36 (д, 6H, $J = 6.7$), 2.55 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 4.73 (септ, 1H, $J = 6.7$), 8.78 (с, 1H), 6.96 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.02 (с, 1H), 7.25 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.43 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.9, 13.4, 22.7, 22.8, 34.1, 47.9, 55.6, 61.1, 102.8, 114.7, 127.9, 128.3, 128.4, 129.5, 132.5, 136.5, 138.1, 142.1, 157.7, 159.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 387$. Розраховано для $C_{24}H_{26}N_4O$: C, 74.58; H, 6.78; N, 14.50; знайдено: C, 74.74; H, 6.51; N, 14.34.

1-Ізопропіл-6-феніл-4-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(2)-4(3)}). Вихід 82 %. T_r 150 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.29 (м, 2H), 0.69 (м, 2H), 1.6 (д, 6H, $J = 6.7$), 2.55 (м, 1H), 4.74 (септ, 1H, $J = 6.7$), 5.88 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 7.38 (д, 2H, $J = 8.3$), 7.44 (м, 3H), 7.44–7.48 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.9, 13.5, 22.7, 22.8, 34.3, 48.0, 61.0, 102.2, 115.7, 128.4, 128.5, 129.5, 129.6, 132.5, 132.9, 137.8, 142.0, 143.0, 157.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 391$. Розраховано для $C_{23}H_{23}ClN_4$: C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33; знайдено: C, 70.83; H, 6.11; N, 14.12.

1-Ізопропіл-5-метил-4-феніл-6-(4-флуорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(5)-4(1)}). Вихід 76 %. T_r 124 °C. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.34 (м, 6H), 2.74 (с, 3H), 4.68 (м, 1H), 5.83 (с, 1H), 6.98 (с, 1H), 7.31 (м, 3H), 7.36 (м, 2H), 7.41 (м, 2H), 7.53 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 22.5, 22.8, 47.7, 63.3, 101.8, 115.8 (д, $J_{C,F} = 22$), 126.5, 128.3, 129.4, 130.8 (д, $J_{C,F} = 9$), 132.7, 133.5 (д, $J_{C,F} = 4$), 142.1, 144.3, 157.1, 162.5 (д, $J_{C,F} = 102$). APSI MS: $M^+ + 1 = 349$. Розраховано для $C_{21}H_{21}FN_4$: C, 72.39; H, 6.08; N, 16.08; знайдено: C, 72.25; H, 6.19; N, 16.22.

1-Ізопропіл-4-феніл-6-(4-флуорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(6)-4(1)}). Вихід 76 %. T_r 133 °C. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.22 (м, 1H), 0.35 (м, 1H), 0.71 (м, 2H),

1.37 (д, 6H, $J = 6.7$), 2.57 (м, 1H), 4.71 (м, 1H), 5.85 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 7.27 (м, 2H), 7.31 (т, 1H, $J = 7.2$), 7.38 (д, 2H, $J = 7.2$), 7.45 (т, 2H, $J = 7.2$), 7.55 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 9.0, 13.4, 22.6, 22.8, 34.3, 47.9, 61.7, 102.7, 115.4 (д, $J_{\text{C,F}} = 22$), 126.4, 128.3, 129.5, 130.7, (д, $J_{\text{C,F}} = 9$), 132.5, 134.3 (д, $J_{\text{C,F}} = 5$), 141.8, 144.1, 156.9, 161.9 (д, $J_{\text{C,F}} = 244$). APPI MS: $M^+ + 1 = 375$. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4$: С, 73.77; Н, 6.19; N, 14.96; знайдено: С, 72.63; Н, 6.26; N, 15.07.

1-Ізопропіл-4-(4-метоксифеніл)-6-(4-флуорофеніл)-5-циклопропіл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(6)-4(2)}). Вихід 73 %. $T_{\text{T}} 105$ °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.23 (м, 1H), 0.33 (м, 1H), 0.71 (м, 2H), 1.36 (д, 6H, $J = 5.8$), 2.56 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 4.72 (м, 1H), 5.78 (с, 1H), 6.97 (д, 2H, $J = 8.7$), 7.02 (с, 1H), 7.25 (м, 4H), 7.50 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 9.0, 13.4, 22.7, 22.8, 34.1, 47.9, 55.6, 61.1, 102.8, 114.7, 115.4 (д, $J_{\text{C,F}} = 22$), 127.9, 130.7 (д, $J_{\text{C,F}} = 9$), 132.5, 134.4 (д, $J_{\text{C,F}} = 7$), 136.4, 141.9, 159.7, 159.4, 162.5 (д, $J_{\text{C,F}} = 247$). APPI MS: $M^+ + 1 = 405$. Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$: С, 71.27; Н, 6.23; N, 13.85; знайдено: С, 71.17; Н, 6.29; N, 13.89.

1,5-Диізопропіл-6-феніл-4-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (5{1(2)-2(7)-4(3)}). Вихід 78 %. $T_{\text{T}} 144$ °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.95 (д, 3H, $J = 6.7$), 1.11 (д, 3H, $J = 6.7$), 1.33 (д, 3H, $J = 6.7$), 1.35 (д, 3H, $J = 6.7$), 7.02 (м, 1H), 4.69 (м, 1H), 6.09 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 7.41 (д, 2H, $J = 8.1$), 7.44 (д, 2H, $J = 8.1$), 7.52 (м, 3H), 7.65 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 21.1, 21.9, 22.6, 22.8, 48.0, 52.3, 53.3, 103.9, 127.1, 128.4, 129.1, 129.3, 130.4, 131.9, 132.2, 137.6, 142.3, 147.4, 158.9. APPI MS: $M^+ + 1 = 393$. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4$: С, 70.31; Н, 6.41; N, 14.26; знайдено: С, 70.50; Н, 6.56; N, 14.41.

Спіро[3,5-диметил-1,6-дифеніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,3'-(7',8'-дигідро-1'H,6'H-5',9'-діокса-1'-азаціклогента[f]інден]-2'-он (5{1(1)-2(1)-4(5)}). Вихід 73 %. $T_{\text{T}} 294$ °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ ,

м.ч., J , Гц: 1.58 (с, 3H), 2.10 (м, 2H), 3.30 (с, 3H), 4.08 (м, 2H), 4.17 (м, 2H), 6.57 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.22 (т, 1H, $J = 8.9$), 7.41 (т, 2H, $J = 7.8$), 7.51 (м, 5H), 7.95 (д, 2H, $J = 7.8$), 10.71 (с, 1H). APSI MS: $M^{+1} = 492$. Розраховано для $C_{29}H_{25}N_5O_3$: C, 70.86; H, 5.13; N, 14.25; знайдено: C, 71.03; H, 5.02; N, 14.34.

N-(4-Циклогекс-1-еніл-5-метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)-*N'*-метил-бензамідин (**6{1(1)-2(1)-4(6)}**). Вихід 76 %. T_T 131 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.50 (с, 4H), 1.73 (уш. с, 2H), 1.97 (м, 5H), 2.89 (с, 3H), 5.08 (с, 1H), 6.98 (д, 2H, $J = 6.3$), 7.19 (т, 1H, $J = 6.3$), 7.24 (т, 2H, $J = 7.5$), 7.31 (м, 1H), 7.40 (т, 2H, $J = 7.8$), 7.51 (уш. с, 1H), 7.74 (д, 2H, $J = 7.8$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.2, 22.2, 23.0, 25.6, 27.8, 29.0, 111.1, 121.8, 124.6, 125.1, 127.8, 128.2, 129.0, 129.9, 130.3, 135.2, 140.8, 143.2, 145.8, 160.5. APSI MS: $M^{+1} = 371$. Розраховано для $C_{24}H_{26}N_4$: C, 77.80; H, 7.07; N, 15.12; знайдено: C, 78.02; H, 6.97; N, 14.98.

N-(5-Метил-2-феніл-4-циклогекс-1-еніл-2H-піразол-3-іл)-*N'*-циклопропіл-бензамідин (**6{1(1)-2(2)-4(6)}**). Вихід 72 %. T_T 181 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.56 (уш. с, 2H), 0.74 (уш. с, 2H), 1.51 (с, 4H), 1.74 (уш. с, 2H), 1.98 (м, 5H), 2.88 (уш. с, 1H), 5.12 (с, 1H), 6.95 (уш. с, 2H), 7.31 (м, 4H), 7.40 (т, 2H, $J = 7.5$), 7.65 (уш. с, 1H), 7.82 (д, 2H, $J = 7.8$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 6.9, 14.2, 22.2, 23.0, 25.0, 25.6, 27.8, 111.1, 121.6, 124.6, 125.0, 127.9, 128.2, 129.0, 129.9, 130.2, 134.9, 140.8, 143.4, 145.8, 147.1. APSI MS: $M^{+1} = 397$. Розраховано для $C_{26}H_{28}N_4$: C, 78.75; H, 7.12; N, 14.13; знайдено: C, 78.91; H, 7.03; N, 13.96.

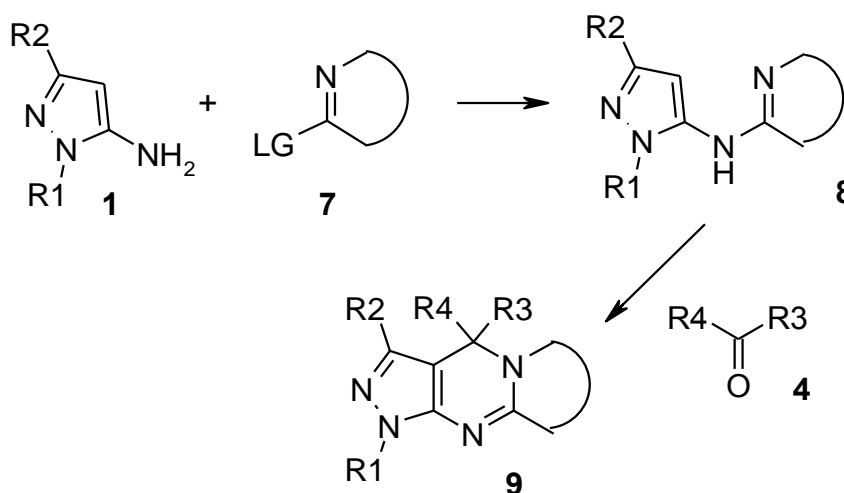
РОЗДІЛ 3.

ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ТРИЦИКЛІЧНИХ ЛІНІЙНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]-ДИГІДРОПРИМІДИНІВ

3.1. Синтез 3-(гетариламіно)піразолів

Реакція 3-амінопіразолів **1(1,2)** з α -хлоразинами та азолами **7** приводить до піразолів **8**, в яких амідиновий фрагмент входить до складу гетероциклічної системи. Конденсація таких гетариламінопіразолів із карбонільними сполуками **4** дозволяє синтезувати піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідини **9** з анельованим по грані *f* *N*-гетероциклом (схема 3.1).

Схема 3.1



Як і у випадку імідоїлхлоридів **2** (див розділ 2), для реакції 3-амінопіразолів **1(1,2)** з гетероциклічними хлоропохідними застосовувався каталіз основами. На прикладі похідних піридину **7(1–3)** (схема 3.2) було випробувано чотири методики:

- (А) 12 год нагрівання у ДМФА за 100 °С, основа – Cs₂CO₃/ LiF;
- (Б) 12 год, нагрівання у ДМФА за 100 °С, основа – NaNH;
- (В) 12 год, нагрівання у ТГФ за 60 °С, каталізатор – NaNH;

Таблиця 3.1 (закінчення)

1	2	3	4	5	6
1(2)	7(1)	А	-	17	-
		Б	-	-	84
		В	71	-	-
		Г	60	5	-
	7(2)	А	11	63	-
		Б	58	-	27
		В	74	-	-
		Г	63	23	-
	7(3)	А	14	67	-
		Б	84	-	6
		В	88	-	-
		Г	58	12	-

¹ **1:7** = 1 в усіх експериментах

² **А** – Cs₂CO₃/LiF, ДМФА, 100 °С, 12 год

Б – NaN, ДМФА, 100 °С, 12 год

В – NaN, ТГФ, 60 °С, 12 год

Г – *t*-BuOK, *t*-BuOH, 60 °С, 12 год

³ Вміст в реакційній суміші згідно даних HPLC APC/MS

⁴ Структура продуктів **8а** та **8б** показана нижче на рисунку 3.1

За умов **А** з **1(1,2)** та **7(1–3)** утворюється суміш **8** та продукту дигетарилування **8а** (будова наведена на *рисунку 3.1*), або виключно сполука **8а**. Спроба провести реакцію **1(1,2)** із галопіридином **7(1)** в умовах **Б** привела до утворення лише амідину **8б** – продукту реакції амінопіразолу та ДМФА. За тих же умов більш реакційноздатні хлоропохідні **7(2,3)** утворюють суміш **8** та **8б**. В останньому випадку вміст сполуки **8б** невисокий, тому цільовий продукт **8** можна легко очистити за допомогою перекристалізації.

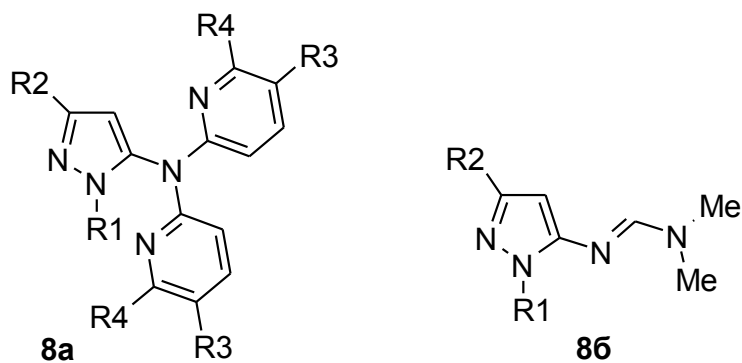
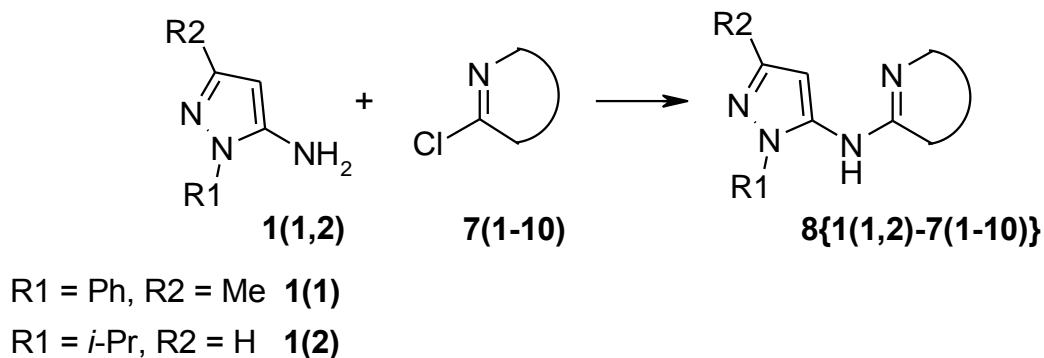


Рисунок 3.1. Структура побічних продуктів **8a, б** (перенести в нижню частину схеми 3.1)

Отже, оптимальними для проведення реакції між амінопіразолами **1(1,2)** та α -хлоразінами та азолами **7(1-10)** (схема 3.3, таблиця 3.2) є умови **Б** та **В**

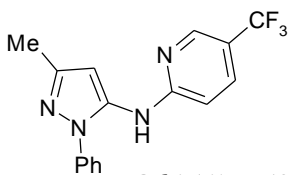
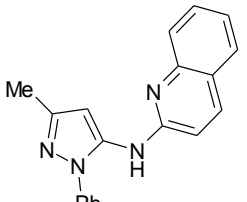
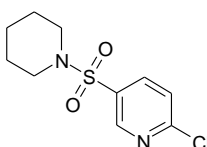
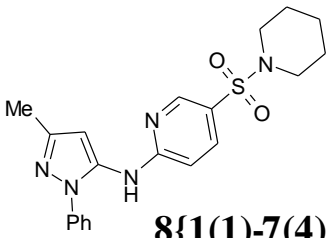
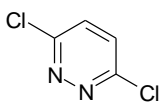
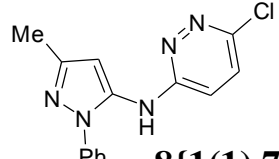
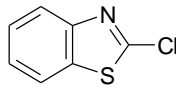
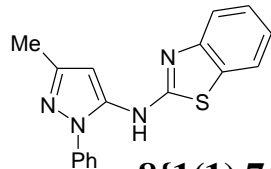
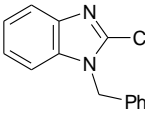
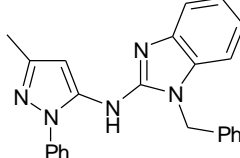
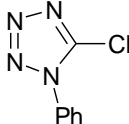
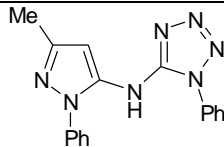
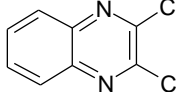
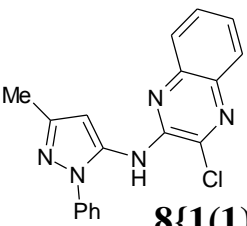
Схема 3.3



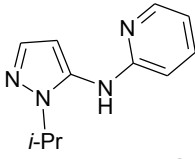
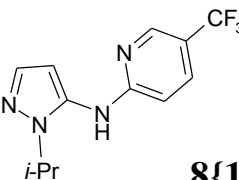
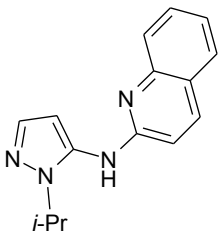
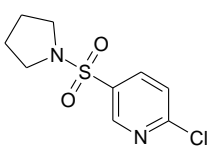
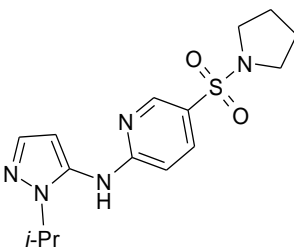
Таблиця 3.2

Сполука 1	Сполука 7	Продукт 8	Умови реакції	Вихід, %
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
1(1)	7(1)	<p style="text-align: center;">8{1(1)-7(1)}</p>	В	78

Таблиця 3.2 (продовження)

1	2	3	4	5
1(1)	7(2)	 8{1(1)-7(2)}	В	78
1(1)	7(3)	 8{1(1)-7(3)}	В	81
1(1)	 7(4)	 8{1(1)-7(4)}	В	83
1(1)	 7(5)	 8{1(1)-7(5)}	В	64
1(1)	 7(6)	 8{1(1)-7(6)}	Б	91
1(1)	 7(7)	 8{1(1)-7(7)}	Б	87
1(1)	 7(8)	 8{1(1)-7(8)}	Б	72
1(1)	 7(9)	 8{1(1)-7(9)}	Б	93

Таблиця 3.2 (закінчення)

1	2	3	4	5
1(2)	7(1)	 <chem>C1=CN=C(C1)Nc2ncccc2</chem> 8{1(2)-7(1)}	B	62
1(2)	7(2)	 <chem>C1=CN=C(C1)Nc2cc(C(F)(F)F)ncn2</chem> 8{1(2)-7(2)}	B	69
1(2)	7(3)	 <chem>C1=CN=C(C1)Nc2cccc3ccccc23</chem> 8{1(2)-7(3)}	B	84
1(2)	 <chem>C1=CN=C(C1)Nc2ncccc2</chem> 7(10)	 <chem>C1=CN=C(C1)Nc2cc(S(=O)(=O)N3CCCC3)ncn2</chem> 8{1(2)-7(10)}	B	79

Аналітично чисті 3-(гетариламіно)піразоли отримали простою кристалізацією з виходом 62–93 %, . У спектрах ЯМР ^1H протон вторинної аміногрупи вигляд проявляється син глетом за ??? м.ч. (рисунок 3.2).

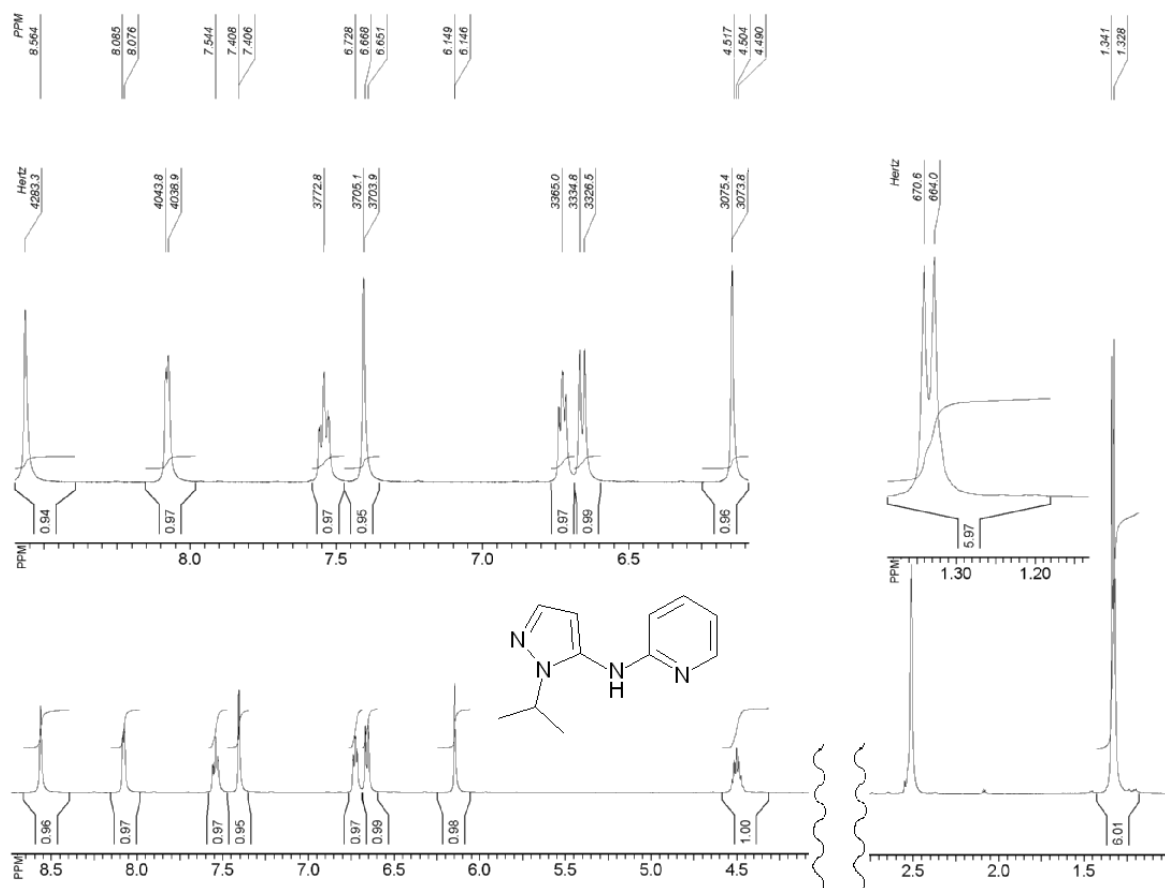
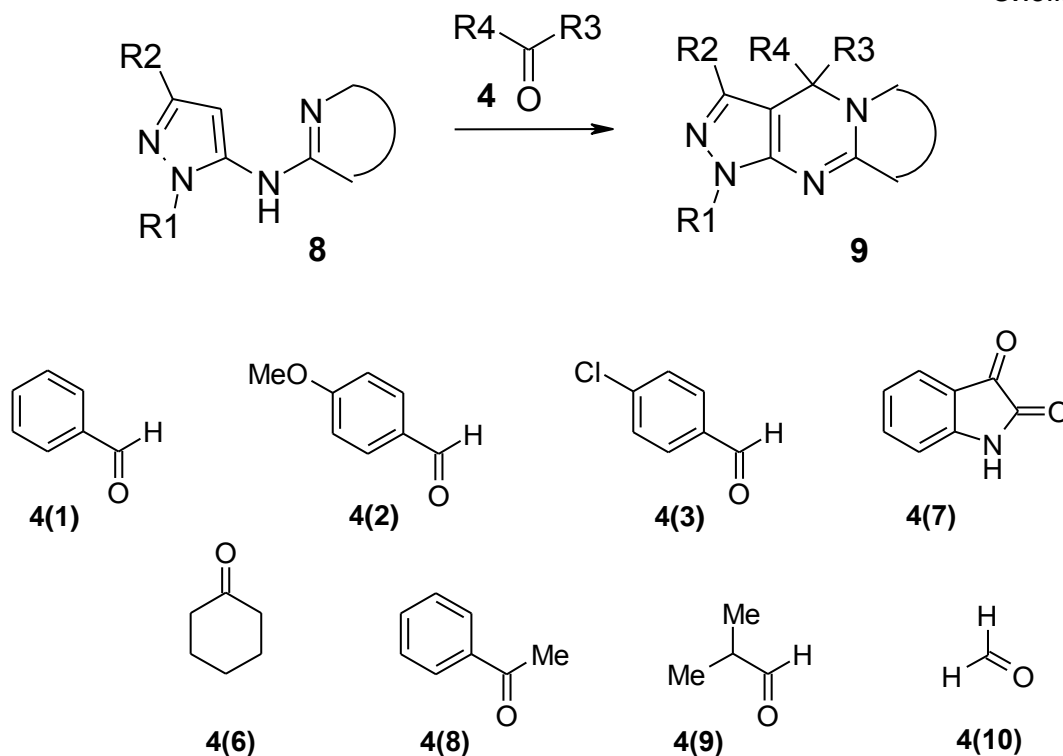


Рисунок 3.2. Спектр ЯМР ¹Н сполуки 8{1(2)-7(1)} (400 МГц, ДМСО-*d*₆)

3.2.3-(Гетариламіно)піразоли в реакціях [5+1] циклоприсднання з карбонільними сполуками

Для активації карбонільних сполук **4** та зв'язування води в реакціях замикання піримідинового циклу з 8{1(1,2)-7(1-10)} використовували MesSiCl [137–144] (умови А), або AcOH (Б).

Схема 3.4



Проведенням 36 паралельних синтезів було одержано 23 конденсовані гетероциклічні сполуки **9** (схема 3.4) з виходом 42–86 %, очищували простою кристалізацією (таблицю 3.2).

Таблиця 3.3

8	4	Продукт 9	Умови реакції¹	Вихід, %
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
8{1(1)-7(1)}	4(1)	9{1(1)-7(1)-4(1)}	A	81
8{1(1)-7(2)}	4(1)	9{1(1)-7(2)-4(1)}	A / Б	86/57
8{1(1)-7(4)}	4(1)	9{1(1)-7(4)-4(1)}	A / Б	78/49
8{1(2)-7(1)}	4(1)	9{1(2)-7(1)-4(1)}	A / Б	69/42
8{1(2)-7(2)}	4(1)	9{1(2)-7(2)-4(1)}	A	82
8{1(2)-7(3)}	4(1)	9{1(2)-7(3)-4(1)}	A	84
8{1(2)-7(10)}	4(1)	9{1(2)-7(10)-4(1)}	A	79

Таблиця 3.3 (закінчення)

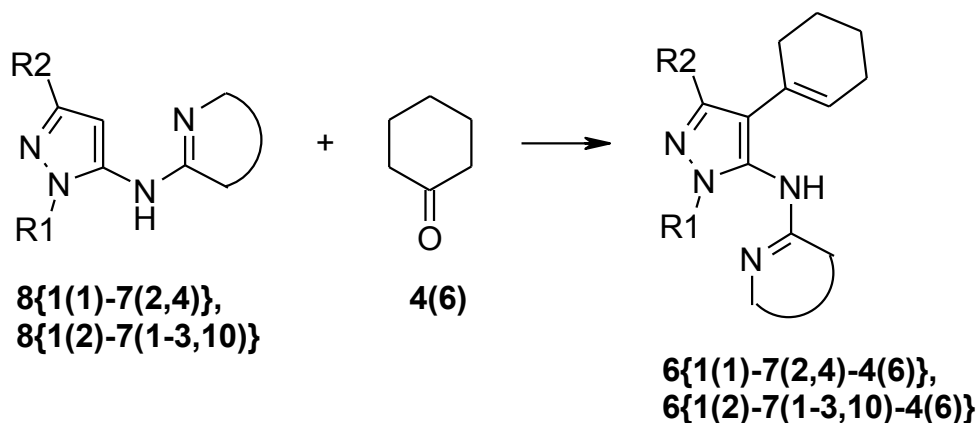
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
8{1(1)-7(3)}	4(2)	9{1(1)-7(3)-4(2)}	А	84
8{1(1)-7(6)}	4(2)	9{1(1)-7(6)-4(2)}	А	76
8{1(1)-7(7)}	4(2)	9{1(1)-7(7)-4(2)}	А	77
8{1(1)-7(8)}	4(2)	9{1(1)-7(8)-4(2)}	А	85
8{1(1)-7(9)}	4(2)	9{1(1)-7(9)-4(2)}	А / Б	81 / 58
<hr/>				
8{1(1)-7(3)}	4(3)	9{1(1)-7(3)-4(3)}	А	78
8{1(1)-7(5)}	4(3)	9{1(1)-7(5)-4(3)}	А	73
8{1(1)-7(6)}	4(3)	9{1(1)-7(6)-4(3)}	А	81
8{1(1)-7(7)}	4(3)	9{1(1)-7(7)-4(3)}	А	83
8{1(1)-7(9)}	4(3)	9{1(1)-7(9)-4(3)}	А	85
<hr/>				
8{1(1)-7(4)}	4(7)	9{1(1)-7(4)-4(7)}	А / Б	84 / 58
8{1(1)-7(5)}	4(7)	9{1(1)-7(5)-4(7)}	А	82
8{1(1)-7(6)}	4(7)	9{1(1)-7(6)-4(7)}	А	80
8{1(1)-7(7)}	4(7)	9{1(1)-7(7)-4(7)}	А	83
8{1(1)-7(8)}	4(7)	9{1(1)-7(8)-4(7)}	А	82
8{1(1)-7(9)}	4(7)	9{1(1)-7(9)-4(7)}	А	85

¹ Умови реакції А – ТМСХ, ДМФА, 100 °С; умови реакції Б – АсОН, кип'ятіння

У випадку циклогексанону **4(6)** утворюється нециклічний продукт типу **6** (схема 3.5, див. також схему 2.7 розділу 2). Не вдалося отримати цільові сполуки **9** і у реакціях із карбонільними сполуками **4(8–10)** за обома методиками, ймовірно, внаслідок деяких побічних реакцій.

Загалом використання ТМСХ дає дещо агентом вищі виходи цільових сполук (див *таблиця 3.3*) сполуки, тому в подальшому всі реакції проводили в умовах А.

Схема 3.5



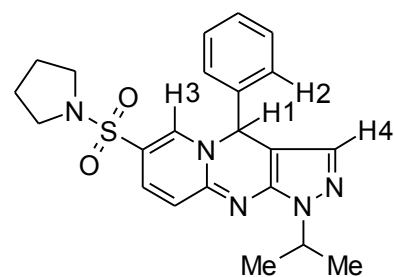
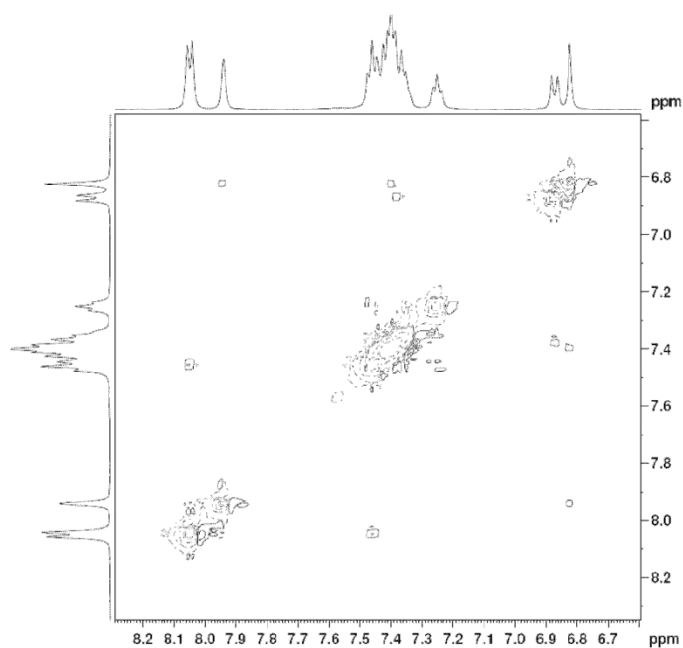
Таблиця 3.4

8	Продукт 6	Умови реакції ¹	Вихід, %
8{1(1)-7(2)}	6{1(1)-7(2)-4(6)}	А	68
8{1(1)-7(4)}	6{1(1)-7(4)-4(6)}	А / Б	62 / 32
8{1(2)-7(1)}	6{1(2)-7(1)-4(6)}	А	64
8{1(2)-7(2)}	6{1(2)-7(2)-4(6)}	А	67
8{1(2)-7(3)}	6{1(2)-7(3)-4(6)}	А	68
8{1(2)-7(10)}	6{1(2)-7(10)-4(6)}	А	64

¹ Умови реакції А – ТМСХ, ДМФА, 100 °С; умови реакції Б – АсОН, кип'ятіння

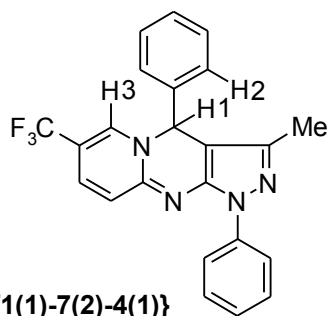
Структура продуктів 9 та 6, як і вихідних речовин 8, підтверджена спектрами ЯМР ¹Н, ¹³С, ЯЕО, даними LC-MS та елементного аналізу.

Для сполук **9** характерним є сигнал (рисуюнок 3.3) протону ЯМР ^1H в положенні 4 дигідропіримідинового за 6.8–7.2 м.ч. На рисуюнку 3.3 зображені NOESY кореляції у спектрі сполуки **9{1(1)-7(2)-4(1)}** та ЯЕО протонів У відповідності до запропонованої структури метинові протони дигідропіримідинового циклу (H_1) сполук **9{1(2)-7(10)-4(1)}**: дають NOESY кореляції та ЯЕО(рис.3.3) з близько розташованими протонами піридинового та піразольного циклу, а також фенілу у положенні 4 дигідропіримідинової системи.



9{1(2)-7(10)-4(1)}

ЯЕО: $\text{H1}(\text{H2}) = 17\%$, $\text{H1}(\text{H3}) = 17\%$,
 $\text{H1}(\text{H4}) = 3\%$



9{1(1)-7(2)-4(1)}

Рисуюнок 3.3. NOESY кореляції сполуки **9{1(1)-7(2)-4(1)}**
та ЯЕО сполуки **9{1(2)-7(10)-4(1)}**
(400 МГц, ДМСО- d_6)

Розроблена методика синтезу конденсованих піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідро-піримідинів **9** була застосована у комбінаторному синтезі бібліотеки понад 500 сполук. Фізико-хімічні властивості 250 із них були обраховані [147] і проаналізовані, з метою виявлення лікоподібних (drug like) речовин (таблиця 3.5, рисунки 3.4–3.9).

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні властивості сполук **9**

Властивість	Діапазон значень	Середнє значення
Молекулярна маса (MW)	282-554	422
cLogP	0.27-7.35	4.18
Число Н-акцепторів (HBA)	3-10	5.86
Число Н-донорів (HBD)	0-3	0.32
Число зв'язків, навколо яких можливе вільне обертання (RB)	1-6	2.94
Загальна поверхня полярних областей (TPSA, Å ²)	33.4-136.8	67.76

Найбільш важливими параметрами для оцінки кількості лікоподібних речовин у бібліотеці є молекулярна маса та cLogP. Молекулярна маса знаходиться в інтервалі від 282 до 554 г/моль (середнє значення- 422 г/моль), а значення cLogP лежать у межах 0.27–7.35 (середнє значення - 4.18).

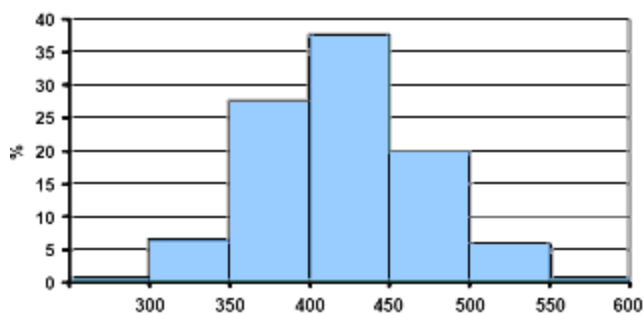


Рисунок 3.4. Молекулярна маса

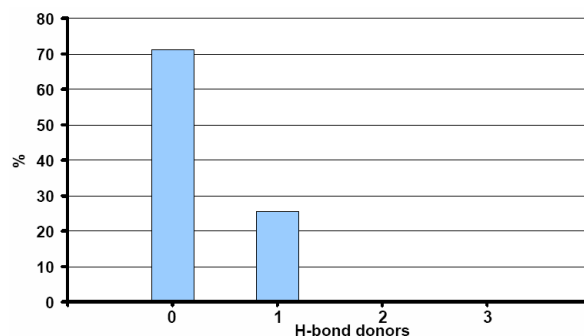


Рисунок 3.7. Число Н-донорів

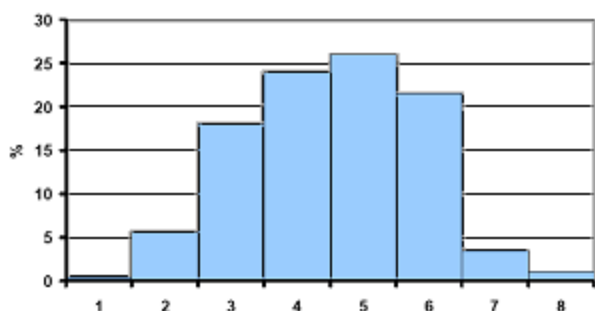


Рисунок 3.5. cLog P

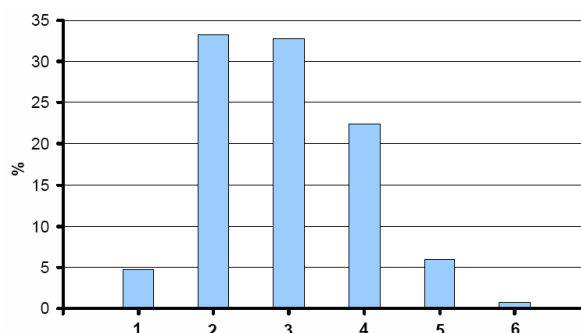


Рисунок 3.8. Число зв'язків, навколо яких можливе вільне обертання (RB)

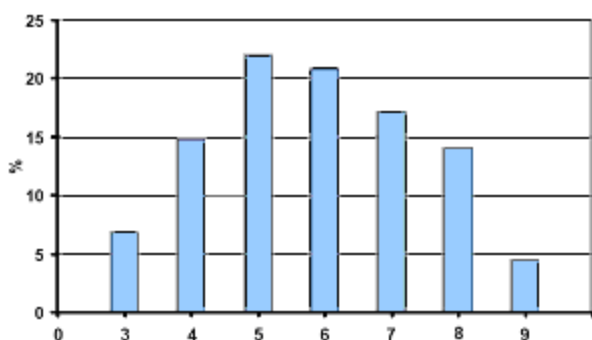


Рисунок 3.6. Число Н-акцепторів

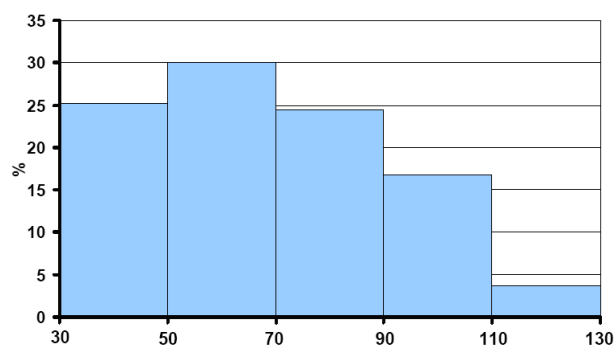


Рисунок 3.9. Загальна поверхня полярних областей (TPSA, Å²)

На *рисунку 3.10* зображений розподіл представників бібліотеки в координатах MW та cLog P. Із усього набору 250 речовин 162 (65 %) сполук

задовольняють правилу Ліпінського 5 (правило п'яти) [148] та є лікоподібними (drug like).

Відповідно, 106, 45 та 6 речовин проходять через більш жорсткі фільтри фізико-хімічних властивостей, встановлені в роботах Orrea [149], Gleeson [150] та Churcher [151]. Дані сполуки можуть використовуватись для синтезу лікоподібних речовин і тому є особливо перспективними для створення біологічно активних сполук.

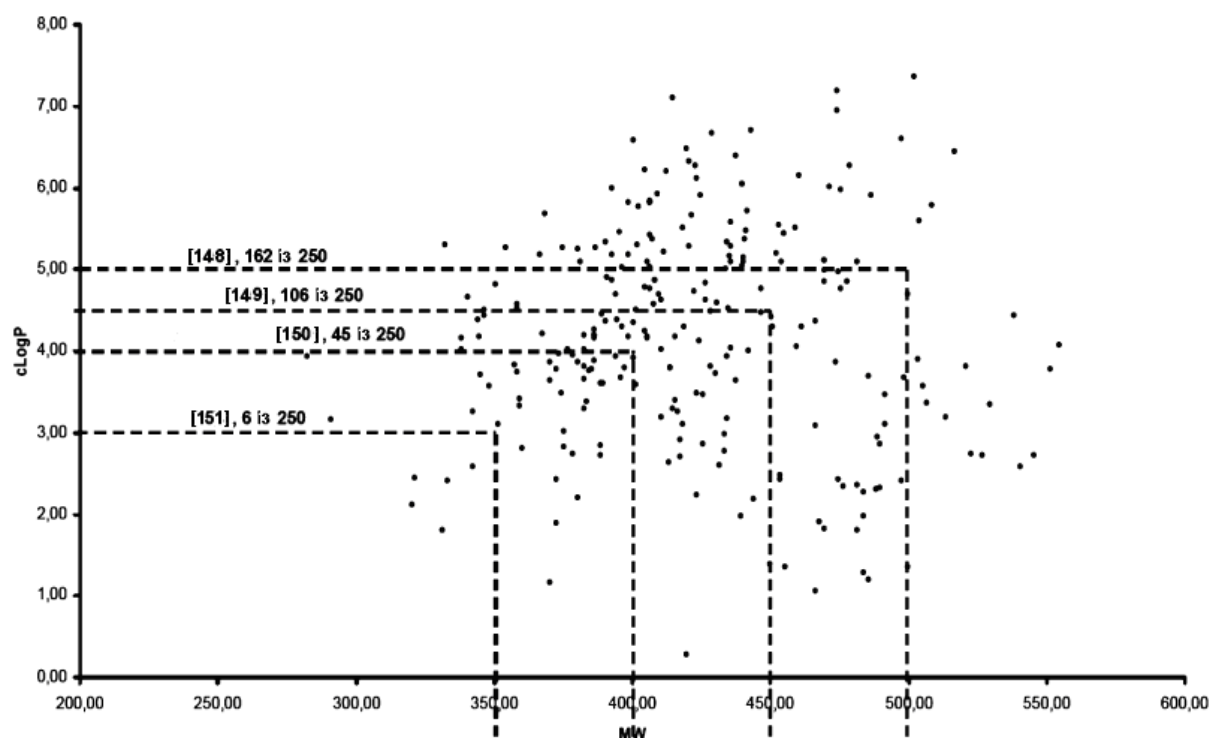


Рисунок 3.10.

Значення $c\text{LogP}$ – MW 250 піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів **9**

* * *

Отже, для синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з анельованим по грані *f* *N*-гетероциклом нами було отримано ряд 3-(гетарил-аміно)піразолів, в яких амідинівий фрагмент, необхідний для побудови піримідинової системи, включений до складу гетероциклу. При дослідженні основного підходу до синтезу таких гетероциклічних аналогів амідинів – взаємодії 3-амінопіразолів з α -хлоразінами та азолами в присутності основи – нами було встановлено основні закономірності перебігу цієї реакції, будова

та вміст побічних продуктів, а також показано, що оптимальним для даного перетворення основним каталізатором є гідрид натрію.

Хоча замикання дигідропіримідинового циклу при взаємодії 3-(гетарил-аміно)піразолів з карбонільними компонентами може відбуватися і в середовищі оцтової кислоти, використання як циклізуючого агенту ТМСХ є більш доцільним з огляду на більші виходи та зручнішу процедуру виділення цільових сполук.

Завдяки зручності розробленої препаративної методики одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з анельованим по грані *f* *N*-гетероциклом нами було створено бібліотеку даних речовин, що налічує понад 500 представників. Чотири точки варіації у структурі функціоналізованих анельованих піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів забезпечують чисельність та різноманітність бібліотеки; основні фізико-хімічні параметри більшості із представлених у бібліотеці сполук дозволяють віднести ці речовини до категорії лікоподібних.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вихідні речовини були отримані із комерційно доступних джерел (Aldrich, Fluka, Enamine Ltd.) та застосовані без додаткової очистки. Усі розчинники та реагенти (ДМФА, CH_2Cl_2 , *i*-PrOH, MeCN) були свіжеперегнані та абсолютизовані згідно стандартних методик, контроль вмісту води у розчинниках (<0.05%,) здійснювався з використанням Mettler Toledo DL31 KF Titrator. Для контролю методом ТШХ застосовували платівки Polychrom SI F254. Нерухома фаза для колонкової хроматографії – Kieselgel Merck 60 (розмір 230–400). В роботі була використана ультразвукова баня 2510E-MT BRANSON. Точки топлення виміряні на приладі Buchi та автоматичній системі MPA100 OptiMelt.

Спектри ЯМР записані на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (499.9, 500.1 МГц для спектрів ^1H та ЯЕО; 124.9, 125.7 MHz для ^{13}C) та Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для спектрів ^1H ; 100.7 MHz для ^{13}C) в присутності тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Спектри HPLC-MS виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація). Параметри мас-хроматографічного аналізу наступні: колонка Zorbax SB-C18, 1.8 μm , 4.6×15 мм; елюент А: ацетонітрил – вода (95:5) з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; елюент Б: вода з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; швидкість потоку 1.8 cm^3/c ; об'єм інжектваного зразка 1 mm^3 . Ультрафіолетовий детектор на довжинах хвиль 215, 254, та 265 нм. Метод іонізації: хімічна іонізація при атмосферному тиску з одночасним скануванням позитивних та негативних йонів в діапазоні $m/z = 80\text{--}1,000$. Згідно даних спектрів HPLC-MS чистота синтезованих продуктів становить не менше 95 %.

Для флеш-хроматографії застосовано Buchi Fraction Collector C–660 (5-6 атм, колонка 460×36 мм, сілікагель). Дані елементного аналізу отримані за допомогою елементного мікроаналізатора Vario MICRO Cube (Elementar).

Точки топлення виміряні за допомогою автоматичної системи MPA100 OptiMelt.

Загальна методика синтезу 3-(гетариламіно)піразолів 8.

Метод А. До розчину амінопіразолу **1** (0.01 моль), Cs₂CO₃ (0.015 моль) та LiF (0.015 моль) у 30 мл ДМФА додають хлоропохідну **7** (0.01 моль) при інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш перемішують 12 год за 100 °С. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають у 300 мл води та на обробляють УЗ за кімнатної температури 1 год. Осад відфільтровують, промивають водним ізопропанолом (1 : 1) та перекристалізують із EtOH. Масла його очищали HPLC (сілікагель, елюєнт гексан – EtOAc 9 : 1).

Метод Б. До розчину амінопіразолу **1** (0.01 моль), у 30 мл ДМФА додають NaN (0.015 моль, 60 % суспензія в мінеральному маслі) при інтенсивному перемішуванні 4-ма рівними порціями впродовж 10 хв. Реакційну суміш витримують за кімнатної температурі 30 хв, додають **7** (0.01 моль), після чого реакційну суміш перемішують за 100 °С 12 год. Виділення та очистка аналогічно методу А.

Метод В. До розчину амінопіразолу **1** (0.01 моль), у 50 мл ТГФ додають NaN (0.015 моль, 60 % суспензія в мінеральному маслі) при інтенсивному перемішуванні 4 рівними порціями впродовж 10 хв. Реакційну суміш витримують за кімнатної температури 30 хв, додають **7** (0.01 моль), після чого реакційну суміш перемішують за 60 °С 12 год. Виділення та очистка аналогічно методу А.

Метод Г. До розчину амінопіразолу **1** (0.01 моль), у 40 мл *t*-BuOH додають *t*-BuOK (0.012 моль) за інтенсивного перемішування. Реакційну суміш витримують за кімнатної температури 30 хв, додають **7** (0.01 моль), після чого реакційну суміш перемішують за 60 °С 12 год. Виділення та очистка аналогічно методу А.

(2-Ізопропіл-2Н-піразол-3-іл)-піридин-2-іламін (8{1(2)-7(1)}). Вихід 62 %. T_r 62–63 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.34 (д, 6H, $J = 6.6$), 4.5 (м, 1H), 6.14 (д, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.65 (д, 1H, $J = 8.3$), 6.73 (т, 1H), 7.4 (д, 1H, $J = 1.2$), 7.54 (т, 1H), 8.08 (д, 1H, $J = 4.9$), 8.56 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.9, 48.5, 99.8, 108.9, 115.4, 123.5, 126.8, 138.1, 148.6, 157.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 203$. Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4$: С, 65.32; Н, 6.98; N, 27.70; знайдено: С, 65.18; Н, 7.11; N, 27.92.

(2-Ізопропіл-2Н-піразол-3-іл)-хінолін-2-іламін (8{1(2)-7(3)}). Вихід 84 %. T_r 100–101 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.39 (д, 6H, $J = 6.6$), 4.57 (м, 1H), 6.37 (с, 1H), 7.04 (д, 1H, $J = 8.9$), 7.31 (т, 1H, $J = 6.5$), 7.46 (д, 1H, $J = 1.3$), 7.58 (м, 2H), 7.76 (д, 1H, $J = 7.8$), 8.1 (д, 1H, $J = 7.8$), 9.06 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.9, 48.4, 99.2, 112.6, 123.2, 124.2, 126.6, 128.1, 130.0, 137.7, 138.0, 138.1, 147.5, 155.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 253$. Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$: С, 71.40; Н, 6.39; N, 22.20; знайдено: С, 71.58; Н, 6.22; N, 21.98.

(2-Ізопропіл-2Н-піразол-3-іл)-[5-(піролідин-1-сульфоніл)-піридин-2-іл]-амін (8{1(2)-7(10)}). Вихід 79 %. T_r 115–116 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.34 (д, 6H, $J = 6.5$), 1.68 (м, 4H), 3.12 (м, 4H), 4.47 (м, 1H), 6.23 (д, 1H, $J = 1.2$), 6.79 (д, 1H, $J = 8.7$), 7.46 (д, 1H, $J = 1.1$), 7.92 (дд, 1H, $J = 8.8$, 1.8), 8.46 (д, 1H, $J = 1.8$), 9.38 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.9, 25.2, 48.2, 48.5, 100.3, 108.7, 123.2, 136.5, 137.4, 138.2, 148.4, 159.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 336$. Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: С, 53.71; Н, 6.31; N, 20.88; знайдено: С, 53.77; Н, 6.16; N, 21.02.

(5-Метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)-піридин-2-іламін (8{1(1)-7(1)}). Вихід 78 %. T_r 93–94 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.23 (с, 3H), 6.24 (с, 1H), 6.63 (д, 1H, $J = 8.4$), 6.7 (т, 1H, $J = 6.3$), 7.3 (т, 1H, $J = 7.5$), 7.42 (т, 2H, $J = 8.4$), 7.51 (т, 1H, $J = 7.3$), 7.54 (д, 2H, $J = 7.7$), 8.04 (д, 1H, $J = 4.9$), 8.66 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.4, 101.7, 109.2, 115.1, 123.7, 127.0, 129.4, 138.1, 139.6, 139.9, 148.2, 148.4, 156.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 251$.

Розраховано для $C_{15}H_{14}N_4$: С, 71.98; Н, 5.64; N, 22.38; знайдено: С, 72.16; Н, 5.78; N, 22.22.

(5-Метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)-хінолін-2-іламін (*8{I(I)-7(3)}*). Вихід 81 %. T_r 133–134 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.27 (с, 3H), 6.47 (с, 1H), 6.97 (д, 1H, $J = 8.7$), 7.28 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.42 (т, 2H, $J = 8.1$), 7.5–7.6 (м, 4H), 7.72 (д, 1H, $J = 7.3$), 8.5 (д, 1H, $J = 7.3$), 9.18 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.5, 101.6, 112.7, 123.2, 123.9, 124.2, 126.7, 127.1, 128.1, 129.4, 130.0, 138.0, 139.4, 139.7, 147.6, 148.5, 154.9. APSI MS: $M^+ + 1 = 301$. Розраховано для $C_{19}H_{16}N_4$: С, 75.98; Н, 5.37; N, 18.65; знайдено: С, 76.07; Н, 5.48; N, 18.33.

(6-Хлоропіридазин-3-іл)-(5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)амін (*8{I(I)-7(5)}*). Вихід 64 %. T_r 162–163 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.24 (с, 3H), 6.34 (с, 1H), 7.33 (д, 1H, $J = 9.3$), 7.31 (т, 1H, $J = 7.3$), 7.45 (т, 2H, $J = 7.3$), 7.55 (м, 3H), 9.36 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14,4, 102,0, 118,8, 123,9, 127,4, 129,5, 130,1, 138,2, 139,3, 148,3, 148,7, 157,8. APSI MS: $M^+ + 1 = 286$. Розраховано для $C_{14}H_{12}ClN_5$: С, 58.85; Н, 4.23; N, 24.51; знайдено: С, 60.04; Н, 4.07; N, 24.67.

Бензотіазол-2-іл-(5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)амін (*8{I(I)-7(6)}*). Вихід 91 %. T_r 167–168 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.25 (с, 3H), 6.22 (с, 1H), 7.10 (м, 1H), 7.30 (м, 3H), 7.45 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.69 (м, 3H), 11.0 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.5, 104.0, 114.7, 117.7, 123.4, 127.3, 129.3, 137.6, 139.6, 139.8, 143.9, 148.3, 150.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 307$. Розраховано для $C_{17}H_{14}N_4S$: С, 66.64; Н, 4.61; N, 18.29; знайдено: С, 66.78; Н, 4.69; N, 18.10.

(1-Бензил-1Н-бензімідазол-2-іл)-(5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)амін (*8{I(I)-7(7)}*). Вихід 87 %. T_r 230–231 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.24 (с, 3H), 5.17 (с, 2H), 6.05 (с, 1H), 7.02 (м, 2H), 7.18 (м, 3H), 7.25–7.37 (м, 7H), 7.77 (д, 2H, $J = 7.3$), 10.98 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.8, 44.6, 108.3, 110.1, 121.6, 121.9, 122.8, 125.2, 127.7, 127.8, 128.6, 129.0, 130.8, 131.8, 137.7, 140.8, 147.2, 148.1, 148.5, 148.5. APSI

MS: $M^+ + 1 = 380$. Розраховано для $C_{24}H_{21}N_5$: C, 75.97; H, 5.58; N, 18.46; знайдено: C, 75.78; H, 5.65; N, 18.51.

(5-Метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)-(1-феніл-1H-тетразол-5-іл)амін (8{1(1)-7(8)}). Вихід 72 %. T_T 184–185 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.21 (с, 3H), 6.38 (с, 1H), 7.33 (т, 1H, $J = 7.1$), 7.45 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.5–7.65 (м, 7H), 9.55 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.3, 102.1, 123.8, 125.4, 127.4, 129.5, 130.3, 130.5, 133.4, 137.9, 139.2, 148.5, 153.3. APSI MS: $M^+ + 1 = 318$. Розраховано для $C_{17}H_{15}N_7$: C, 64.34; H, 4.76; N, 30.89; знайдено: C, 64.13; H, 4.84; N, 31.07.

(3-Хлорохіноксалін-2-іл)-(5-метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)амін (8{1(1)-7(9)}). Вихід 93 %. T_T 216–217 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.3 (с, 3H), 6.3 (с, 1H), 7.21 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.30 (т, 2H, $J = 7$), 7.48–7.65 (м, 5H), 7.7 (м, 1H), 9.34 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.5, 103.7, 123.4, 126.6, 126.8, 127.3, 127.9, 129.4, 131.1, 137.1, 137.4, 137.7, 139.6, 140.4, 146.9, 148.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 336$. Розраховано для $C_{18}H_{14}ClN_5$: C, 64.38; H, 4.20; N, 20.86; знайдено: C, 64.12; H, 3.99; N, 21.03.

Загальна методика синтезу піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідинів 9 та циклогексенілпіразолів 6.

Метод А. У флакон з гвинтовою кришкою ємністю 10 мл, що містить розчин речовини **8** (1 ммоль) та карбонільної сполуки **4** (1.1 ммоль) у 1 мл сухого ДМФА, додають 0.325 г (3 ммоль) ТМСХ та нагрівають при 100 °C впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають 8 мл води та на обробляють УЗ за кімнатної температури 1–2 год. Осад, відфільтровують, промивають послідовно 8 мл 5 % водного розчину $NaHCO_3$, *i*-PrOH (1 мл) та MeCN (1 мл).

Метод Б. У флаконі з гвинтовою кришкою ємністю 10 мл нагрівають при 120 °C впродовж 16 год розчин речовини **8** (1 ммоль) та карбонільної сполуки **4** (1.1 ммоль) у 1 мл льодяної оцтової кислоти. Виділення та очистка аналогічно методу А.

3-Метил-1,4-дифеніл-1,4-дигідро-1,2,4а,9-тетраазаціклопента[b]-нафтален (9{1(1)-7(1)-4(1)}). Вихід 81 % (жовтий порошок). T_r 183–184 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.91 (с, 3H), 6.33 (т, 1H, $J = 6.6$), 6.74 (с, 1H), 6.79 (д, 1H, $J = 8.9$), 7.21 (м, 2H), 7.31-7.49 (м, 8H), 8.13 (д, 2H, $J = 7.9$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 14.5, 110.8, 115.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.8, 129.5, 129.7, 129.9, 130.3, 130.4, 132.3, 138.6, 138.9, 145.1, 150.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 339$.

1-Ізопропіл-4-феніл-1,4-дигідро-1,2,4а,9-тетрааза-ціклопента[b]-нафтален (9{1(2)-7(1)-4(1)}). Вихід 69 % (жовтий порошок). T_r 163–164 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.31 (д, 3H, $J = 6.4$), 1.36 (д, 3H, $J = 6.4$), 4.34 (квінт, 1H, $J = 6.4$), 6.37 (д, 1H, $J = 7.6$), 6.82 (м, 2H), 7.15 (с, 1H), 7.24 (д, 2H, $J = 7.2$), 7.33 (м, 2H), 7.40 (т, 2H, $J = 7.2$), 7.71 (д, 1H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.3, 22.6, 47.5, 64.3, 99.2, 110.4, 122.7, 126.3, 129.5, 128.8, 129.1, 132.8, 138.2, 141.2, 143.1, 148.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 291$.

8-Ізопропіл-11-феніл-8,11-дигідро-7,8,9,11а-тетрааза-ціклопента[b]-фенантрен (9{1(2)-7(3)-4(1)}). Вихід 84 % (жовтий порошок). T_r 214–215 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.33 (д, 3H, $J = 6.4$), 1.38 (д, 3H, $J = 6.4$), 4.75 (квінт, 1H, $J = 6.4$), 6.86 (д, 1H, $J = 9.6$), 7.16 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.23 (с, 1H), 7.27 (м, 4H), 7.34 (с, 1H), 7.37 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.49 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.59 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.66 (д, 1H, $J = 7.6$). APSI MS: $M^+ + 1 = 341$.

1-Ізопропіл-4-феніл-6-(піролідин-1-сульфоніл)-1,4-дигідро-1,2,4а,9-тетраазаціклопента[b]нафтален (9{1(2)-7(10)-4(1)}). Вихід 79 % (жовтий порошок). T_r 237–238 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.34 (д, 3H, $J = 6.4$), 1.41 (д, 3H, $J = 6.4$), 1.65 (м, 4H), 2.98 (м, 2H), 3.09 (м, 2H), 4.76 (квінт, 1H, $J = 6.4$), 6.75 (д, 1H, $J = 9.7$), 7.15 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.25 (д, 2H, $J = 7.2$), 7.35 (м, 2H), 7.41 (т, 2H, $J = 7.2$), 7.82 (д, 1H, $J = 1.9$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.5, 25.2, 48.2, 49.6, 107.4, 109.8, 114.2, 123.8,

126.5, 128.8, 128.9, 129.7, 132.5, 137.3, 139.0, 139.2, 141.3, 147.9, 159.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 424$.

11-(4-Метоксибеніл)-10-метил-8-беніл-8,11-дигідро-7,8,9,11а-тетраазаціклопента[b]фенантрен (9{1(1)-7(3)-4(2)}). Вихід 84 % (жовтий порошок). T_r 257–258 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.1 (с, 3H), 3.53 (с, 3H), 6.8 (д, 2H, $J = 7.6$), 7.86 (д, 1H, $J = 8.0$), 7.20 (м, 2H), 7.35 (м, 3H), 7.45 (м, 3H), 7.6 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.70 (д, 1H, $J = 8.0$), 7.79 (д, 1H, $J = 7.8$), 8.13 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.8, 55.5, 57.1, 101.9, 114.7, 115.5, 120.7, 123.4, 124.2, 125.4, 127.1, 128.9, 129.3, 130.4, 132.3, 136.1, 136.3, 138.7, 140.2, 143.1, 143.6, 150.3, 159.0. APSI MS: $M^+ + 1 = 419$.

4-(4-Метоксибеніл)-3-метил-1-беніл-1,4-дигідро-9-тіа-1,2,4а,10-тетраазаціклопента[b]флуорен (9{1(1)-7(6)-4(2)}). Вихід 76 % (жовтий порошок). T_r 263–264 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.99 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 6.85 (м, 3H), 7.17 (м, 2H), 7.22 (м, 2H), 7.40 (д, 2H, $J = 7.8$), 7.45 (т, 2H, $J = 7.8$), 7.67 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.87 (д, 2H, $J = 7.8$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.8, 55.5, 57.4, 101.0, 112.6, 114.8, 121.2, 122.9, 123.1, 123.9, 125.8, 126.9, 128.1, 129.3, 134.3, 138.6, 139.7, 143.1, 144.1, 159.4, 161.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 425$.

9-Бензил-4-(4-метоксибеніл)-3-метил-1-беніл-4,9-дигідро-1H-1,2,4а,9,10-пентаазаціклопента[b]флуорен (9{1(1)-7(7)-4(2)}). Вихід 77 % (жовтий порошок). T_r 281–282 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.87 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 5.32 (с, 2H), 6.75 (с, 1H), 6.90 (м, 3H), 6.95 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.05 (т, 1H, $J = 6.8$), 7.19 (т, 1H, $J = 6.8$), 7.29 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.37 (м, 4H), 7.40-7.47 (м, 4H), 8.13 (д, 2H, $J = 7.6$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.9, 45.1, 55.5, 56.4, 98.9, 109.1, 110.0, 114.6, 118.8, 120.4, 121.8, 122.5, 124.9, 128.16, 128.22, 128.7, 129.2, 129.7, 131.7, 134.2, 137.2, 140.6, 144.4, 146.2, 150.2, 159.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 498$.

8-(4-Метоксибеніл)-7-метил-3,5-дифеніл-5,8-дигідро-3H-піразоло[3,4-d]тетразоло[1,5-a]піримідин (9{1(1)-7(8)-4(2)}). Вихід 85 % (жовтий порошок). T_r 220–221 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.8 (с,

3H), 3.77 (с, 3H), 7.00 (м, 3H), 7.25 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.40-7.52 (м, 5H), 7.64 (т, 2H, $J = 7.6$), 8.10 (д, 2H, $J = 7.6$), 8.20 (д, 2H, $J = 7.9$). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.9, 55.6, 60.1, 97.9, 114.6, 120.4, 120.9, 125.6, 128.5, 160.0, 145.3, 129.3, 129.8, 130.0, 130.2, 132.7, 134.7, 139.9, 144.8. APSCI MS: $M^+ + 1 = 436$.

11-(4-Метоксифеніл)-10-метил-8-феніл-8,11-дигідро-5,7,8,9,11а-пентаазаціклопента[б]фенантрен-6-ол (9{1(1)-7(9)-4(2)}). Вихід 81 % (жовтий порошок). T_r 307–308 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 2.13 (с, 3H), 3.68 (с, 3H), 6.88 (д, 2H, $J = 7.8$), 7.15 (м, 3H), 7.22 (с, 1H), 7.28 (т, 1H, $J = 7.8$), 7.43 (д, 2H, $J = 7.8$), 7.49 (т, 2H, $J = 7.8$), 7.66 (д, 1H, $J = 7.8$), 8.11 (д, 2H, $J = 7.8$), 12.03 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.7, 55.5, 57.2, 103.9, 114.7, 115.4, 116.1, 121.0, 123.3, 124.3, 126.0, 126.1, 127.4, 127.6, 129.4, 135.4, 139.7, 141.7, 143.1, 143.8, 154.5, 159.3. APSCI MS: $M^+ + 1 = 436$.

Спіро[3-метил-1-феніл-6-(піперидин-1-сульфоніл)-1,4-дигідро-1,2,4а,9-тетраазаціклопента[б]нафтален-4,3'-індол]-2'(1'Н)-он (9{1(1)-7(4)-4(7)}). Вихід 84 % (червоний порошок). T_r 291–292 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.41 (м, 2H), 1.48 (м, 4H), 1.55 (с, 3H), 2.80 (м, 2H), 2.84 (м, 2H), 6.88 (д, 1H, $J = 1.6$), 6.95 (д, 1H, $J = 9.7$), 7.14 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.18 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.30 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.36 (дд, 1H, $J = 9.7, 1.6$), 7.50 (д, 2H, $J = 7.6$), 7.57 (д, 1H, $J = 7.6$), 8.00 (д, 2H, $J = 7.6$), 11.17 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.7, 23.2, 25.1, 46.6, 70.7, 96.4, 111.7, 119.8, 121.6, 124.4, 126.3, 126.4, 126.5, 129.4, 130.2, 131.8, 132.5, 136.4, 139.5, 141.8, 143.2, 144.1, 149.3, 174.8. APSCI MS: $M^+ + 1 = 527$.

Спіро[6-хлоро-3-метил-1-феніл-1,4-дигідро-1,2,4а,5,9-пентаазаціклопента[б]нафтален-4,3'-індол]-2'(1'Н)-он (9{1(1)-7(5)-4(7)}). Вихід 82 % (червоний порошок). T_r 294–295 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.56 (с, 3H), 6.95 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.05 (т, 1H, $J = 8.4$), 7.25 (м, 2H), 7.35 (м, 3H), 7.47 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.95 (д, 2H, $J = 7.9$), 10.85 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.7, 72.4, 99.1, 110.9, 121.5, 123.5, 125.9, 126.3, 129.4,

129.9, 131.2, 132.6, 137.1, 139.5, 141.5, 142.3, 143.3, 143.7, 146.5, 175.3. APSI MS: $M^+ + 1 = 415$.

Спіро[3-метил-1-феніл-1,4-дигідро-9-тіа-1,2,4а,10-тетраазаціклопента[b]флуорен-4,3'-індол]-2'(1'Н)-он (9{1(1)-7(6)-4(7)}). Вихід 80 % (червоний порошок). $T_T > 300$ °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.63 (с, 3H), 6.40 (д, 1H, $J = 8.0$), 7.00–7.18 (м, 4H), 7.20 (т, 1H, $J = 6.7$), 7.28 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.38 (д, 1H, $J = 6.7$), 7.42 (т, 2H, $J = 8.0$), 7.62 (д, 1H, $J = 7.6$), 8.01 (д, 2H, $J = 7.6$), 11.10 (уш. с, 1H). APSI MS: $M^+ + 1 = 436$.

Спіро[9-бензил-3-метил-1-феніл-4,9-дигідро-1Н-1,2,4а,9,10-пентаазаціклопента[b]флуорен-4,3'-індол]-2'(1'Н)-ону ацетат (9{1(1)-7(7)-4(7)}). Вихід 83 % (червоний порошок). $T_T > 300$ °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.57 (с, 3H), 5.35 (с, 2H), 6.30 (д, 1H, $J = 7.6$), 6.86 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.00–7.18 (м, 3H), 7.20 (т, 1H, $J = 6.3$), 7.21–7.35 (м, 10H), 8.09 (д, 2H, $J = 7.6$), 12.00 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.0, 45.3, 65.5, 95.8, 108.9, 109.7, 111.3, 120.6, 122.3, 123.3, 123.9, 125.4, 126.1, 128.3, 128.3, 128.5, 128.7, 129.2, 129.3, 131.5, 131.6, 136.9, 140.2, 141.8, 143.3, 147.4, 150.3, 174.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 509$.

Спіро[7-метил-3,5-дифеніл-5,8-дигідро-3Н-піразоло[3,4-d]тетразоло[1,5-a]піримідин-8,3'-індол]-2'(1'Н)-он (9{1(1)-7(8)-4(7)}). Вихід 82 % (червоний порошок). T_T 300–301 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.6 (с, 3H), 7.10 (м, 2H), 7.29 (т, 1H, $J = 6.7$), 7.40–7.55 (м, 5H), 7.67 (т, 2H, $J = 7.9$), 8.00 (д, 2H, $J = 7.8$), 8.10 (д, 2H, $J = 7.9$), 11.14 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.9; 67.1, 96.2, 111.3, 120.7, 121.2, 123.7, 126.1, 126.6, 128.9, 129.1, 129.4, 130.2, 131.9, 134.5, 139.5, 142.1, 143.6, 145.3, 146.9, 173.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 447$.

Спіро[10-метил-8-феніл-8,11-дигідро-5,7,8,9,11а-пентаазаціклопента[b]фенантрен-6-ол-11,3'-індол]-2'(1'Н)-он (9{1(1)-7(9)-4(7)}). Вихід 85 % (червоний порошок). $T_T > 300$ °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.63 (с, 3H), 6.60 (д, 1H, $J = 7.6$), 6.80 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.05 (м, 2H), 7.15 (д, 2H, $J = 7.8$), 7.31 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.40 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.50 (м, 3H), 8.10 (д, 2H, $J =$

7.8), 11.42 (с, 1H), 12.12 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.1, 70.1, 100.6, 111.8, 114.8, 116.8, 121.4, 122.9, 124.2, 124.7, 125.5, 125.6, 126.5, 127.2, 129.5, 131.0, 131.9, 139.2, 139.7, 141.9, 142.7, 143.8, 153.9, 174.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 447$.

(4-Циклогекс-1-єніл-2-ізопропіл-2H-піразол-3-іл)-піридин-2-іламін (6{1(2)-7(1)-4(6)}). Вихід 64 % (жовтий порошок). T_r 153–154 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.29 (д, 6H, $J = 6.4$), 1.49 (м, 2H), 1.57 (м, 2H), 1.99 (м, 2H), 2.21 (м, 2H), 4.34 (квінт, 1H, $J = 6.4$), 5.84 (м, 1H), 6.37 (д, 1H, $J = 7.6$), 6.70 (м, 1H), 7.52 (м, 2H), 8.05 (д, 1H, $J = 3.7$), 8.33 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.0, 22.5, 22.8, 25.5, 27.6, 29.7, 48.5, 106.8, 115.3, 118.5, 123.4, 128.3, 136.7, 138.4, 141.5, 148.1, 157.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 283$.

(4-Циклогекс-1-єніл-2-ізопропіл-2H-піразол-3-іл)хінолін-2-іламін (6{1(2)-7(3)-4(6)}). Вихід 68 % (жовтий порошок). T_r 242–243 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.34 (д, 6H, $J = 6.4$), 1.49 (м, 2H), 1.52 (м, 2H), 1.95 (м, 2H), 2.20 (м, 2H), 4.42 (квінт, 1H, $J = 6.4$), 5.57 (с, 1H), 6.75 (уш с, 1H), 7.74 (т, 1H, $J = 6.6$), 7.45-7.65 (м, 3H), 7.72 (д, 1H, $J = 7.8$), 8.20 (д, 1H, $J = 8.8$), 8.80 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 22.2, 22.8, 22.9, 25.4, 27.3, 27.4, 48.3, 111.5, 117.2, 121.6, 123.0, 124.1, 126.4, 128.2, 129.1, 130.1, 132.5, 136.1, 138.3, 147.8, 156.5. APSI MS: $M^+ + 1 = 333$.

(4-Циклогекс-1-єніл-5-метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)-(5-трифлуорометилпіридин-2-іл)амін (6{1(1)-7(2)-4(6)}). Вихід 68 % (жовтий порошок). T_r 256–257 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.50 (м, 4H), 1.99 (м, 2H), 2.15 (м, 2H), 2.25 (с, 3H), 5.53 (с, 1H), 6.50 (уш с, 1H), 7.25 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.45 (т, 2H, $J = 7.6$), 7.5 (д, 2H, $J = 7.6$), 7.77 (дд, 1H, $J = 9.1, 2.3$), 8.32 (с, 1H), 9.45 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 14.2, 22.1, 22.9, 25.5, 28.3, 108.1 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.0$), 115.8, 119.5, 123.4, 125.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 270.4$), 126.8, 127.2, 129.2, 129.3, 134.2, 135.2, 139.3, 146.1, 146.5, 160.3. APSI MS: $M^+ + 1 = 399$.

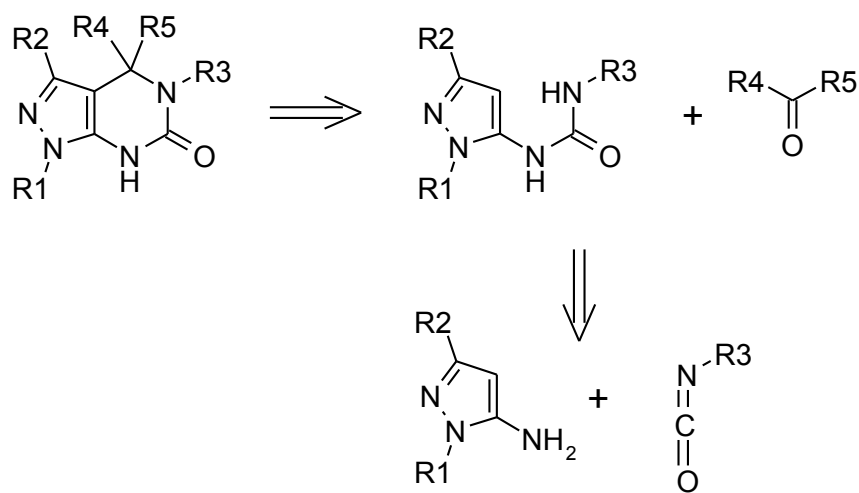
*(4-Циклогекс-1-єніл-5-метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)-[5-(піперидин-1-сульфоніл)-піридин-2-іл]амін (6{1(1)-7(4)-4(6)}). Вихід 62 % (жовтий порошок). T_r 325–326 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., J, Гц: 1.47 (м, 2H), 1.51 (м, 8H), 1.99 (м, 2H), 2.10 (м, 2H), 2.22 (с, 3H), 2.75 (м, 4H), 5.64 (с, 1H), 6.58 (уш. с, 1H), 7.20 (т, 1H, J = 7.4), 7.36 (т, 2H, J = 7.4), 7.49 (д, 2H, J = 7.4), 7.70 (д, 1H, J = 8.7), 8.23 (с, 1H), 9.75 (уш. с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 14.1, 22.1, 23.0, 23.5, 25.0, 25.5, 28.3, 47.0, 119.2, 121.9, 123.5, 126.9, 127.1, 129.1, 134.2, 137.2, 139.3, 146.5, 148.4, 160.2. APSI MS: M⁺+1 = 478.*

РОЗДІЛ 4.

СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИН-6-ОНІВ

Наступним етапом наших досліджень була розробка методики комбінаторного синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів. Інтерес до такої модифікації піразолопіримідинового циклу обумовлений передусім тим, їх значною роллю в біологічних процесах.

Схема 4.1



Згідно схеми ретросинтезу 4.1, реакцією 3-амінопіразолів **1** з ізоціанатами **10** (MeCN, за 60°C) синтезовано піразолілсечовини **11** з виходами 67–88 % (схема 4.2).

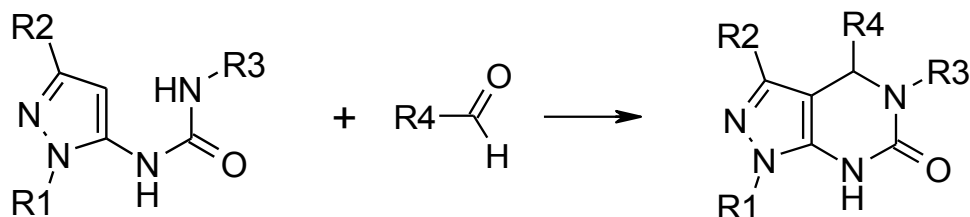
Схема 4.2



1	R1	R2	10	R3	11	Вихід, %
1(1)	Ph	Me	10(1)	Ph	11{1(1)-10(1)}	84
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	10(1)	Ph	11{1(2)-10(1)}	88
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	10(2)	Et	11{1(2)-10(2)}	74
1(2)	<i>i</i> -Pr	H	10(3)	<i>n</i> -Bu	11{1(2)-10(3)}	67
1(3)	Me	Me	10(2)	Et	11{1(3)-10(2)}	72

1(3)	Me	Me	10(3)	<i>n</i> -Bu	11{1(3)-10(3)}	78
1(3)	Me	Me	10(4)	Bn	11{1(3)-10(4)}	77
1(4)	4-ClC ₆ H ₄	Me	10(2)	Et	11{1(4)-10(2)}	74
1(4)	4-ClC ₆ H ₄	Me	10(3)	<i>n</i> -Bu	11{1(4)-10(3)}	78

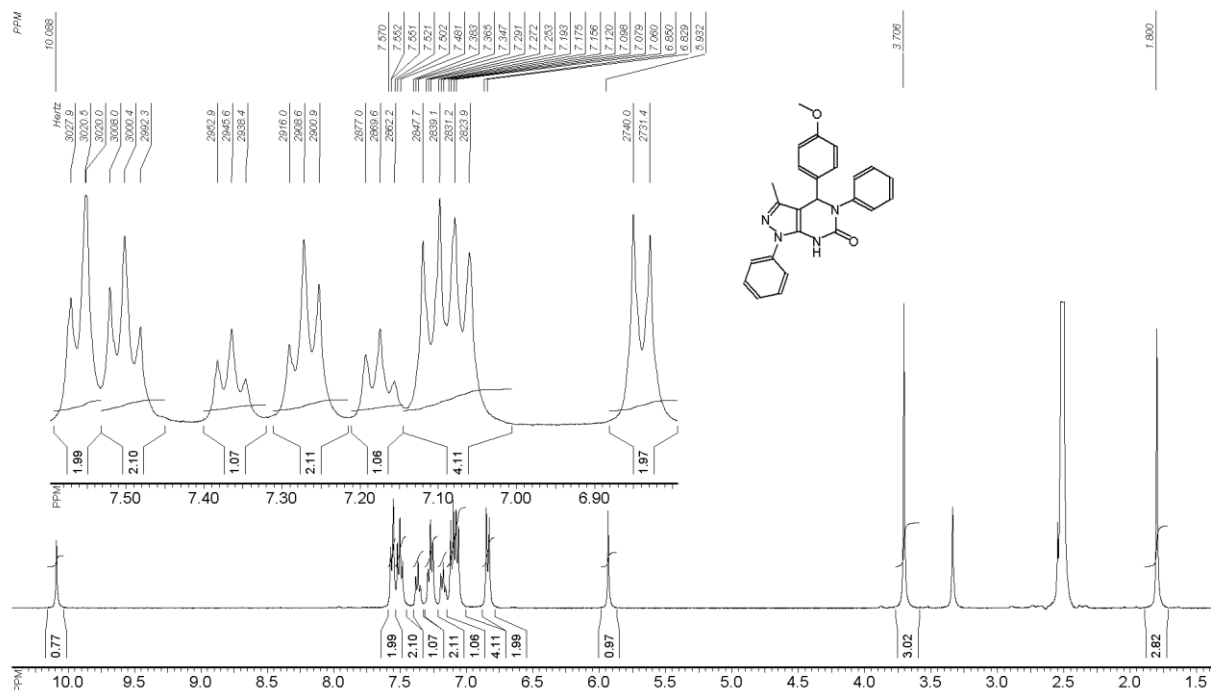
Як і для замикання піримідинового циклу сполук **5** та **9**, найкращим промотором [5+1] циклоконденсації сечовин **11** та альдегідів **4(1–3,11–14)** (схема 4.3) є ТМСХ у розчині ДМФА за 100 °С.



11	4	R4	12	Вихід, %
11{1(1)-10(1)}	4(1)	Ph	12{1(1)-10(1)-4(1)}	86
11{1(1)-10(1)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(2)}	83
11{1(1)-10(1)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(3)}	91
11{1(1)-10(1)}	4(11)	4-MeOOC C ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(11)}	87
11{1(1)-10(1)}	4(12)	3-NO ₂ C ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(12)}	83
11{1(1)-10(1)}	4(13)	4-CF ₃ C ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(13)}	82
11{1(1)-10(1)}	4(14)	3-CF ₃ C ₆ H ₄	12{1(1)-10(1)-4(14)}	82
11{1(2)-10(1)}	4(1)	Ph	12{1(2)-10(1)-4(1)}	94
11{1(2)-10(2)}	4(1)	Ph	12{1(2)-10(2)-4(1)}	74
11{1(2)-10(2)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	12{1(2)-10(2)-4(2)}	88
11{1(2)-10(3)}	4(1)	Ph	12{1(2)-10(3)-4(1)}	76
11{1(3)-10(3)}	4(1)	Ph	12{1(3)-10(3)-4(1)}	82
11{1(3)-10(3)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	12{1(3)-10(3)-4(2)}	81
11{1(3)-10(3)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	12{1(3)-10(3)-4(3)}	84
11{1(3)-10(4)}	4(1)	Ph	12{1(3)-10(4)-4(1)}	85
11{1(3)-10(4)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	12{1(3)-10(4)-4(3)}	88
11{1(4)-10(2)}	4(1)	Ph	12{1(4)-10(2)-4(1)}	83
11{1(4)-10(2)}	4(2)	4-MeOC ₆ H ₄	12{1(4)-10(2)-4(2)}	82
11{1(4)-10(2)}	4(3)	4-ClC ₆ H ₄	12{1(4)-10(2)-4(3)}	79
11{1(4)-10(3)}	4(1)	Ph	12{1(4)-10(3)-4(1)}	78

Порівняно зі спектрами піразолодигідропіримідинів **5** та **9**, сигнал протону в спектрах ЯМР ¹H у положенні 4 піразолопіримідинового ядра сполук **12** знаходиться у сильнішому полі (5.9–6.3 м.ч.); сигнал протону

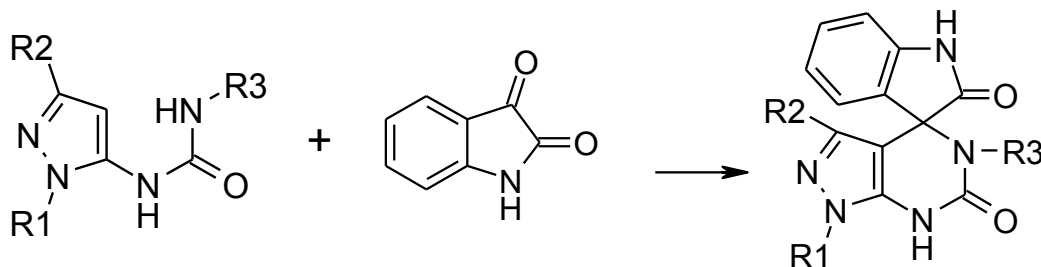
амідного фрагменту має вигляд уширеного синглету при 9.9–10.3 м.ч. (рисуюнок 4.1).



Рисуюнок 4.1. Спектр ЯМР ¹Н сполуки 8{1(2)-7(1)} (400 МГц, ДМСО-*d*₆)

[5+1] циклоконденсація сечовин **11** з ізатин **4(7)** (схема 4.4) в аналогічних приводить до утворення спіропохідних **12{1(2–4)-10(1–3)-4(7)}** з виходами 72–87 %.

Схема 4.4



11	4(7)	12	Вихід, %
11{1(2)-10(1)}		12{1(2)-10(1)-4(7)}	87
11{1(2)-10(3)}		12{1(2)-10(3)-4(7)}	78
11{1(3)-10(2)}		12{1(3)-10(2)-4(7)}	76
11{1(3)-10(3)}		12{1(3)-10(3)-4(7)}	72
11{1(4)-10(3)}		12{1(4)-10(3)-4(7)}	80

* * *

Таким чином, нами розроблено просту двостадійну препаративну методику комбінаторного синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, з доступних амінопіразолів, ізоціанатів та ароматичних альдегідів або ізатину. Аналогічно до представлених у двох попередніх розділах синтетичних схем, першою стадією синтезу є утворення піразолілсечовин шляхом з амінопіразолів та ізоціанатів; а ефективно промотування ключової другої стадії – NCNCC+С циклізації піразолілсечовин та карбонільних сполук – забезпечує ТМСХ в ДМФА.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вихідні речовини були отримані із комерційно доступних джерел (Aldrich, Fluka, Enamine Ltd.) та застосовані без додаткової очистки. Усі розчинники та реагенти для синтетичних операцій та очистки продуктів (ДМФА, CH_2Cl_2 , *i*-PrOH, MeCN) були свіжеперегнані та абсолютизовані згідно стандартних методик, контроль вмісту води у розчинниках (<0.05%, як правило, 0.02% води) здійснювався з використанням Mettler Toledo DL31 KF Titrator. Для контролю методом ТШХ були застосовані платівки Polychrom SI F254. Нерухома фаза для колонкової хроматографії – Kieselgel Merck 60 (розмір 230–400). В роботі була використана ультразвукова баня 2510E-MT BRANSON. Точки топлення виміряні на приладі Buchi та автоматичній системі MPA100 OptiMelt.

Спектри ЯМР записані на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (499.9, 500.1 МГц для спектрів ^1H та ЯЕО; 124.9, 125.7 МГц для ^{13}C) та Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для спектрів ^1H ; 100.7 МГц для ^{13}C) в присутності тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Спектри HPLC-MS виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація). Параметри мас-хроматографічного аналізу наступні: колонка Zorbax SB-C18, 1.8 μm , 4.6×15 мм; елюент А: ацетонітрил – вода (95:5) з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; елюент Б: вода з додаванням 0.1 % трифтороцтової кислоти; швидкість потоку 1.8 cm^3/c ; об'єм інжектowanego зразка 1 mm^3 . Ультрафіолетовий детектор на довжинах хвиль 215, 254, та 265 нм. Метод іонізації: хімічна іонізація при атмосферному тиску з одночасним скануванням позитивних та негативних йонів в діапазоні $m/z = 80\text{--}1,000$. Згідно даних спектрів HPLC-MS чистота синтезованих продуктів становить не менше 95 %.

Для флеш-хроматографії застосовано Buchi Fraction Collector C-660 (5-6 атм, колонка 460×36 мм, сілікагель). Дані елементного аналізу отримані за допомогою елементного мікроаналізатора Vario MICRO Cube (Elementar).

Точки топлення виміряні автоматичною системою МРА100 OptiMelt.

Загальна методика синтезу піразолісечовин 11.

У флаконі з гвинтовою кришкою ємністю 15 мл нагрівають за 60 °С впродовж 4 год розчин 5-амінопіразолу **1** (2 ммоль) та ізоціанату **10** (2.2 ммоль) у 5 мл сухого MeCN. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають 8 мл води та витримують на УЗ бані при кімнатній температурі впродовж 1–2 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають послідовно водою (1 мл) та *i*-PrOH (1 мл).

1-(5-Метил-2-феніл-2H-піразол-3-іл)-3-фенілсечовина (**11{1(1)-10(1)}**).

Вихід 84 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 2.26 (с, 3H), 6.24 (с, 1H), 7.04 (т, 1H, *J* = 7.6), 7.16 (д, 2H, *J* = 7.6), 7.20 (м, 2H, *J* = 7.6), 7.24 (уш. с, 1H), 7.28 (м, 5H), 7.5 (уш. с, 1H). APSI MS: M⁺+1 = 293.

1-Бутил-3-(2-ізопропіл-2H-піразол-3-іл)сечовина (**11{1(2)-10(3)}**).

Вихід 67 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.82 (т, 3H, *J* = 7.0), 1.26-1.34 (м, 9H), 1.43 (м, 1H), 2.85 (м, 1H), 3.67 (м, 1H), 4.52 (с, 1H), 4.74 (септ, 1H, *J* = 7.0), 6.09 (т, 1H, *J* = 5.8), 6.78 (с, 1H), 7.86 (уш. с, 1H). APSI MS: M⁺+1 = 225.

1-(2,5-Диметил-2H-піразол-3-іл)-3-етилсечовина (**11{1(3)-10(2)}**).

Вихід 72 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 1.01 (т, 3H, *J* = 7.1), 2.09 (с, 3H), 3.08-3.16 (м, 2H), 3.53 (с, 3H), 5.90 (с, 1H), 6.11 (т, 1H, *J* = 6.2), 7.86 (уш. с, 1H). APSI MS: M⁺+1 = 183.

1-Бутил-3-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)сечовина (**11{1(3)-10(3)}**).

Вихід 78 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.82 (т, 3H, *J* = 7.0), 1.27 (м, 1H), 1.32 (м, 1H), 1.34-1.44 (м, 2H), 2.06 (с, 3H), 3.07 (м, 2H), 3.52 (с, 3H), 5.92 (с, 1H), 6.12 (т, 1H, *J* = 5.8), 7.92 (уш. с, 1H). APSI MS: M⁺+1 = 211.

1-Бензил-3-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іл)сечовина (**11{1(3)-10(4)}**).

Вихід 77 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 2.09 (с, 3H), 3.57 (с, 3H), 4.18 (д, 2H, *J* = 6.1), 5.93 (с, 1H), 6.44 (т, 1H, *J* = 6.0), 7.16-7.30 (м, 5H), 7.88 (уш. с, 1H). APSI MS: M⁺+1 = 245.

1-Етил-3-[2-(4-хлорофеніл)-5-метил-2Н-піразол-3-іл]-сечовина (11{1(4)-10(2)}). Вихід 74 %. °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 1.04 (т, 3Н, *J* = 7.0), 2.21 (с, 3Н), 3.08-3.16 (м, 2Н), 6.25 (с, 1Н), 6.47 (т, 1Н, *J* = 6.0), 7.44 (с, 4Н), 7.91 (уш. с, 1Н). APSI MS: M⁺+1 = 279.

1-Бутил-3-[2-(4-хлорофеніл)-5-метил-2Н-піразол-3-іл]-сечовина (11{1(4)-10(3)}). Вихід 78 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.87 (т, 3Н, *J* = 6.8), 1.29 (м, 1Н), 1.32-1.46 (м, 3Н), 2.19 (с, 3Н), 3.10 (м, 2Н), 6.24 (с, 1Н), 6.48 (т, 1Н, *J* = 5.8), 7.42 (с, 4Н), 7.94 (уш. с, 1Н). APSI MS: M⁺+1 = 307.

Загальна методика синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів 12.

У флакон з гвинтовою кришкою ємністю 10 мл, що містить розчин сечовини **11** (1 ммоль) та карбонільної сполуки **4** (1.1 ммоль) у 1 мл сухого ДМФА, додають 0.325 г (3 ммоль) ТМСХ та нагрівають при 100 °С впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають 8 мл води та витримують на УЗ бані при кімнатній температурі впродовж 1–2 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають послідовно 8 мл 5 % водного розчину NaHCO₃, *i*-PrOH (1 мл) та MeCN (1 мл).

*3-Метил-1,4,5-трифеніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(1)})*. Вихід 86 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.82 (с, 3Н), 5.96 (с, 1Н), 7.07–7.56 (м, 15Н), 10.09 (с, 1Н). ¹³С ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 12.4, 62.2, 100.2, 123.3, 126.9, 127.3, 127.9, 128.3, 128.88, 128.98, 129.04, 129.7, 132.9, 136.7, 138.3, 142.3, 142.7, 151.7. APSI MS: M⁺+1 = 381. Розраховано для C₂₄H₂₀N₄O: С, 75.77; Н, 5.30; N, 14.73; знайдено: С, 75.90; Н, 5.19; N, 14.68.

*3-Метил-4-(4-Метоксифеніл)-1,5-дифеніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(2)})*. Вихід 83 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 1.80 (с, 3Н), 3.71 (с, 3Н), 5.93 (с, 1Н), 6.84 (д, 2Н, *J* = 8.6), 7.07 (д, 2Н, *J* = 7.4), 7.11 (д, 2Н, *J* = 8.6), 7.18 (т, 1Н, *J* = 7.4), 7.27 (т, 2Н,

$J = 7.4$), 7.37 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.50 (т, 2H, $J = 7.4$), 7.56 (д, 2H, $J = 7.4$), 10.09 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 55.6, 61.7, 100.4, 114.3, 123.3, 126.7, 127.3, 128.88, 128.96, 129.01, 129.7, 134.7, 136.8, 138.4, 142.3, 144.7, 151.8, 159.1. APSI MS: $M^+ + 1 = 411$. Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: С, 73.15; Н, 5.40; N, 13.65; знайдено: С, 73.27; Н, 5.31; N, 13.46.

3-Метил-1,5-дифеніл-4-(4-хлорофеніл)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-d]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(3)}). Вихід 91 %. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.81 (с, 3H), 6.06 (с, 1H), 7.10 (д, 2H, $J = 7.4$), 7.17 (т, 1H, $J = 7.4$), 7.20-7.27 (м, 4H), 7.30-7.37 (м, 3H), 7.50 (т, 2H, $J = 7.4$), 7.56 (д, 2H, $J = 7.8$), 10.19 (с, 1H). APSI MS: $M^+ + 1 = 415$. Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$: С, 69.48; Н, 4.62; N, 13.50; знайдено: С, 69.61; Н, 4.54; N, 13.42.

4-(3-Метил-6-оксо-1,5-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метиловий естер (12{1(1)-10(1)-4(11)}). Вихід 87 %. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.81 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 6.14 (с, 1H), 7.10 (д, 2H, $J = 7.5$), 7.15 (т, 1H, $J = 7.5$), 7.26 (т, 2H, $J = 7.5$), 7.38-7.41 (м, 3H), 7.51 (т, 2H, $J = 7.5$), 7.56 (д, 2H, $J = 7.5$), 7.90 (д, 2H, $J = 7.5$), 10.22 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 52.6, 61.8, 99.4, 123.4, 127.1, 127.4, 128.1, 128.9, 129.1, 129.6, 129.7, 130.1, 137.0, 138.2, 142.0, 144.6, 147.6, 151.7, 166.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 439$. Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$: С, 71.22; Н, 5.06; N, 12.78; знайдено: С, 71.38; Н, 4.93; N, 12.67.

3-Метил-4-(4-нітрофеніл)-1,5-дифеніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-d]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(12)}). Вихід 83 %. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.83 (с, 3H), 6.31 (с, 1H), 7.12 (д, 2H, $J = 7.3$), 7.18 (т, 1H, $J = 7.2$), 7.28 (т, 2H, $J = 7.7$), 7.38 (т, 1H, $J = 7.2$), 7.51 (т, 2H, $J = 7.3$), 7.57 (д, 2H, $J = 7.3$), 7.62 (т, 1H, $J = 7.8$), 7.74 (д, 1H, $J = 7.8$), 8.08 (с, 1H), 8.12 (д, 1H, $J = 7.8$), 10.29 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.5, 61.2, 99.0, 122.2, 123.4, 123.5, 127.2, 127.5, 129.0, 129.2, 129.7, 130.7, 134.4, 137.1, 138.2, 141.8, 144.7, 144.8, 148.3, 151.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 426$. Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$: С, 67.76; Н, 4.50; N, 16.46; знайдено: С, 67.88; Н, 4.41; N, 16.40.

*3-Метил-1,5-дифеніл-4-(4-трифлуорометилфеніл)-1,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(13)}).* Вихід 82 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.83 (с, 3H), 6.19 (с, 1H), 7.13 (д, 2H, *J* = 7.2), 7.18 (т, 1H, *J* = 7.2), 7.26 (т, 2H, *J* = 7.2), 7.38 (т, 1H, *J* = 7.2), 7.48-7.57 (м, 6H), 7.69 (д, 2H, *J* = 7.2), 10.26 (с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 12.5, 61.6, 99.4, 123.5, 123.4, 125.7, 126.1, 127.1, 127.4, 128.4, 128.8, 129.1, 129.7, 137.0, 138.2, 142.0, 144.6, 147.2, 151.7. APSI MS: M⁺+1 = 449. Розраховано для C₂₅H₁₉F₃N₄O: C, 66.96; H, 4.27; N, 12.49; знайдено: C, 67.03; H, 4.14; N, 12.42.

*3-Метил-1,5-дифеніл-4-(3-трифлуорометилфеніл)-1,4,5,7-тетрагідро-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(1)-10(1)-4(14)}).* Вихід 82 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.81 (с, 3H), 6.23 (с, 1H), 7.09 (д, 2H, *J* = 7.4), 7.18 (т, 1H, *J* = 7.4), 7.28 (т, 2H, *J* = 7.4), 7.38 (т, 1H, *J* = 7.4), 7.49-7.53 (м, 3H), 7.56-7.62 (м, 5H), 10.23 (с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 12.4, 61.5, 99.2, 123.4, 124.1, 125.1, 127.1, 127.4, 128.9, 129.1, 129.4, 129.67, 129.71, 130.4, 131.9, 137.2, 138.3, 141.9, 144.0, 144.6, 151.8. APSI MS: M⁺+1 = 449. Розраховано для C₂₅H₁₉F₃N₄O: C, 66.96; H, 4.27; N, 12.49; знайдено: C, 67.08; H, 4.12; N, 12.39.

*5-Бутил-1-ізопропіл-4-феніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(2)-10(3)-4(1)}).* Вихід 76 %. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.82 (т, 3H, *J* = 7.8), 1.19 (м, 2H), 1.30 (д, 6H, *J* = 6.8), 1.34 (уш. с, 1H), 1.50 (уш. с, 1H), 2.60 (уш. с, 1H), 3.62 (м, 1H), 4.54 (септ, 1H, *J* = 6.8), 5.60 (с, 1H), 6.96 (с, 1H), 7.25 (м, 3H), 7.35 (м, 2H), 9.98 (с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 14.2, 20.4, 22.0, 22.6, 29.2, 45.3, 48.4, 56.5, 99.2, 126.6, 128.0, 129.3, 134.1, 135.7, 144.3, 152.7. Розраховано для C₁₈H₂₄N₄O: C, 69.20; H, 7.74; N, 17.93; знайдено: C, 69.31; H, 7.63; N, 17.83.

*5-Бутил-1,3-диметил-4-феніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(3)-10(3)-4(1)}).* Вихід 82 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.81 (т, 3H, *J* = 6.8), 1.17 (м, 2H), 1.30 (м, 1H), 1.49 (м, 1H), 1.71 (с, 3H), 2.59 (с, 1H), 3.56 (с, 4H), 5.50 (с, 1H), 7.27 (м, 3H), 7.35 (т,

2H, $J = 7.2$), 9.97 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.3, 14.2, 20.0, 29.2, 44.7, 45.1, 56.8, 97.4, 127.1, 128.2, 129.1, 137.4, 141.9, 143.7, 152.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 299$. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: С, 68.43; Н, 7.43; N, 18.78; знайдено: С, 68.61; Н, 7.30; N, 18.68.

*5-Бутил-1,3-диметил-4-(4-хлорофеніл)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(3)-10(3)-4(3)})*. Вихід 84 %. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 0.83 (уш. с, 3H), 1.18 (уш. с, 2H), 1.30 (уш. с, 1H), 1.48 (уш. с, 1H), 1.72 (с, 3H), 2.65 (уш. с, 1H), 3.55 (уш. с, 4H), 5.55 (с, 1H), 7.30 (уш. с, 2H), 7.42 (уш. с, 2H), 9.99 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.3, 14.2, 20.0, 29.2, 34.7, 45.1, 58.0, 97.0, 129.1, 129.2, 132.7, 137.5, 141.9, 142.7, 152.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 333$. Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$: С, 61.35; Н, 6.36; N, 16.83; знайдено: С, 61.48; Н, 6.28; N, 16.71.

*5-Бензил-1,3-диметил-4-феніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(3)-10(4)-4(1)})*. Вихід 85 %. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.65 (с, 3H), 3.53 (д, 1H, $J = 15.6$), 3.59 (с, 3H), 5.09 (д, 1H, $J = 15.6$), 5.32 (с, 1H), 7.21 (д, 2H, $J = 7.5$), 7.26 (м, 3H), 7.31 (м, 3H), 7.38 (т, 2H, $J = 7.8$), 10.21 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.3, 34.7, 47.7, 56.6, 97.0, 127.3, 127.7, 127.8, 128.4, 129.0, 129.3, 137.3, 137.9, 142.0, 142.7, 152.7. APSI MS: $M^+ + 1 = 333$. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: С, 72.27; Н, 6.06; N, 16.85; знайдено: С, 72.34; Н, 5.96; N, 16.69.

*5-Бензил-1,3-диметил-4-(4-хлорофеніл)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(3)-10(4)-4(3)})*. Вихід 88 %. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 1.66 (с, 3H), 3.59 (м, 4H), 5.05 (д, 1H, $J = 15.4$), 5.37 (с, 1H), 7.20 (д, 2H, $J = 6.9$), 7.27-7.34 (м, 5H), 7.43 (д, 2H, $J = 8.1$), 10.24 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.2, 34.8, 47.6, 58.0, 96.6, 127.6, 127.8, 128.3, 129.2, 129.3, 132.9, 137.3, 137.9, 141.9, 142.0, 152.5. APSI MS: $M^+ + 1 = 367$. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$: С, 65.48; Н, 5.22; N, 15.27; знайдено: С, 65.57; Н, 5.10; N, 15.13.

*5-Етил-1-(4-хлорофеніл)-3-метил-4-феніл-1,4,5,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-он (12{1(4)-10(2)-4(1)})*. Вихід 83 %. ^1H ЯМР (500 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.97 (т, 3H, $J = 7.1$), 1.82 (с, 3H), 2.79 (м, 1H), 3.53 (м, 1H), 5.63 (с, 1H), 7.32-7.40 (м, 5H), 7.53 (с, 4H), 9.85 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 12.9, 99.8, 107.4, 124.9, 127.5, 128.4, 129.0, 129.3, 129.6, 129.7, 137.0, 137.2, 143.2, 145.1, 156.0. APSI MS: $M^+ + 1 = 367$. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$: С, 65.48; Н, 5.22; N, 15.27; знайдено: С, 65.60; Н, 5.13; N, 15.16.

5-Етил-4-(4-метоксифеніл)-3-метил-1-(4-хлорофеніл)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4- d]піримідин-6-он (12{1(4)-10(2)-4(2)}). Вихід 82 %. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.96 (т, 3H, $J = 6.8$), 1.80 (с, 3H), 2.81 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 5.57 (с, 1H), 6.95 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.27 (д, 2H, $J = 8.6$), 7.53 (с, 4H), 9.80 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 12.9, 55.6, 57.5, 100.0, 114.6, 118.5, 124.8, 128.8, 129.6, 131.3, 135.1, 137.0, 137.2, 145.2, 151.8, 159.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 397$. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$: С, 63.55; Н, 5.33; N, 14.12; знайдено: С, 63.64; Н, 5.28; N, 14.03.

1,4-Біс-(4-хлорофеніл)-5-етил-3-метил-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4- d]піримідин-6-он (12{1(4)-10(2)-4(3)}). Вихід 79 %. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.97 (т, 3H, $J = 7.0$), 1.83 (с, 3H), 2.77 (м, 1H), 3.53 (м, 1H), 5.68 (с, 1H), 7.40 (д, 2H, $J = 8.0$), 7.46 (д, 2H, $J = 8.0$), 7.53 (с, 4H), 9.90 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 12.9, 57.4, 79.8, 99.3, 124.9, 129.3, 129.4, 129.6, 131.5, 132.1, 133.0, 137.1, 142.5, 145.0, 151.8. APSI MS: $M^+ + 1 = 401$. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: С, 59.86; Н, 4.52; N, 13.96; знайдено: С, 59.98; Н, 4.44; N, 13.89.

5-Бутил-3-метил-4-феніл-1-(4-хлорофеніл)-1,4,5,7-тетрагідропіразоло[3,4- d]піримідин-6-он (12{1(4)-10(3)-4(1)}). Вихід 78 %. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.82 (s, 3H), 1.19 (уш. с, 2H), 1.32 (уш. с, 1H), 1.53 (уш. с, 1H), 1.83 (s, 3H), 2.64 (уш. с, 1H), 3.56 (уш. с, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.36–7.40 (m, 5H), 7.52 (s, 4H), 9.85 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.4, 14.2, 20.0, 29.2, 45.3, 56.3, 99.8, 124.6, 127.3, 128.4, 129.3, 129.6, 131.4, 137.0, 137.1, 143.1, 145.1, 152.2. APSI MS: $M^+ + 1 = 395$. Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$: С, 66.91; Н, 5.87; N, 14.19; знайдено: С, 67.02; Н, 5.83; N, 14.11.

Загальна методика синтезу спірохідних піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів 12{1(2–4)-10(1–3)-4(7)}.

У флакон з гвинтовою кришкою ємністю 10 мл, що містить розчин сечовини **11** (1 ммоль) та 0.16 г (1.1 ммоль) ізатину **4(7)** у 1 мл сухого ДМФА, додають 0.325 г (3 ммоль) ТМСХ та нагрівають при 100 °С впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають 8 мл води та витримують на УЗ бані при кімнатній температурі впродовж 1–2 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають послідовно 8 мл 5 % водного розчину NaHCO₃, *i*-PrOH (1 мл) та MeCN (1 мл).

*5'-Етил-1',3'-диметил-1',7'-дигідроспіро[індол-3,4'-піразоло[3,4-*d*]-піримідин]-2,6'(1H,5'H)-діон (12{1(3)-10(2)-4(7)}).* Вихід 76 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.91 (т, 3H, *J* = 6.4), 1.29 (с, 3H), 2.65 (м, 1H), 3.11 (м, 1H), 3.58 (с, 3H), 6.96 (д, 1H, *J* = 7.6), 7.06 (т, 1H, *J* = 7.6), 7.21 (д, 1H, *J* = 7.6), 7.33 (т, 1H, *J* = 7.6), 10.24 (с, 1H), 10.72 (с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 11.3, 14.6, 34.8, 49.1, 67.0, 94.2, 110.9, 123.2, 125.8, 130.2, 130.6, 141.2, 142.1, 152.4, 160.7, 176.8. APSI MS: M⁺+1 = 312. Розраховано для C₁₆H₁₇N₅O₂: C, 61.72; H, 5.50; N, 22.49; знайдено: C, 61.79; H, 5.29; N, 22.42.

*5'-Бутил-1',3'-диметил-1',7'-дигідроспіро[індол-3,4'-піразоло[3,4-*d*]-піримідин]-2,6'(1H,5'H)-діон (12{1(3)-10(3)-4(7)}).* Вихід 72 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч., *J*, Гц: 0.64 (т, 3H, *J* = 7.8), 1.00 (м, 2H), 1.21 (м, 1H), 1.28 (с, 3H), 1.49 (м, 1H), 2.58 (м, 1H), 3.04 (м, 1H), 3.57 (с, 3H), 6.96 (д, 1H, *J* = 7.6), 7.06 (т, 1H, *J* = 7.6), 7.20 (д, 1H, *J* = 7.6), 7.33 (т, 1H, *J* = 7.6), 10.26 (с, 1H), 10.73 (с, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 11.3, 13.8, 20.0, 30.9, 34.8, 45.0, 67.0, 94.2, 110.8, 123.1, 125.9, 130.1, 130.7, 139.1, 141.3, 142.1, 152.6, 176.8. APSI MS: M⁺+1 = 340. Розраховано для C₁₈H₂₁N₅O₂: C, 63.70; H, 6.24; N, 20.63; знайдено: C, 63.82; H, 6.16; N, 20.51.

*5'-Бутил-1'-(4-хлорофеніл)-1',7'-дигідроспіро[індол-3,4'-піразоло[3,4-*d*]-піримідин]-2,6'(1H,5'H)-діон (12{1(4)-10(3)-4(7)}).* Вихід 80 %. ¹H ЯМР

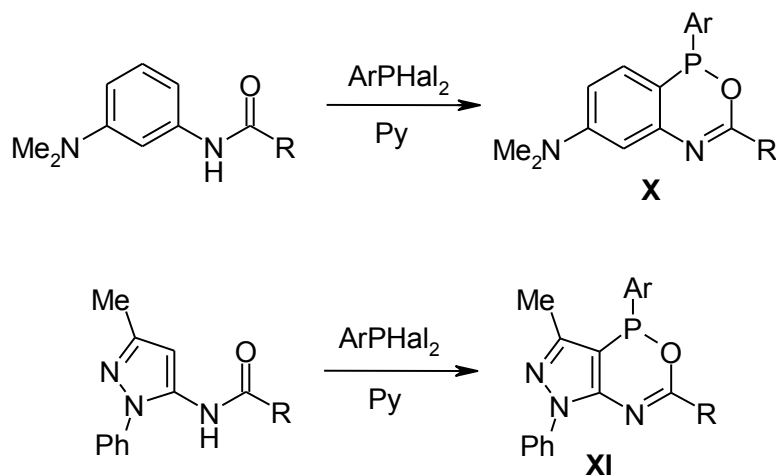
(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч., J , Гц: 0.65 (т, 3H, $J = 7.2$), 1.02 (м, 2H), 1.24 (м, 1H), 1.40 (с, 3H), 1.49 (м, 1H), 2.60 (м, 1H), 3.06 (м, 1H), 7.00 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.10 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.30 (д, 1H, $J = 7.6$), 7.39 (т, 1H, $J = 7.6$), 7.54 (с, 4H), 10.19 (с, 1H), 10.86 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.4, 13.8, 20.0, 30.8, 45.0, 66.7, 96.5, 111.0, 123.3, 125.1, 126.1, 129.6, 129.7, 130.9, 131.8, 136.6, 138.6, 142.2, 144.2, 152.5, 176.5. APSI MS: $M^{+1} = 436$. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$: С, 63.37; Н, 5.09; N, 16.07; знайдено: С, 63.43; Н, 4.96; N, 15.97.

РОЗДІЛ 5.

ОДНОСТАДІЙНИЙ СИНТЕЗ β -ІМІДАЗОЛІПРОШОАМІДІВ

В ході досліджень фосфааналогів конденсованих піримідинів (розділ 2, схема 2.2) було показано, що реакції арилдигалогенфосфінів з амідинами, сечовинами а також з амідами ароматичних та гетероциклічних амінів приводять до утворення оксаазафосфінів **X**, **XI** (схема 5.1) [152, 153]:

Схема 5.1



Як і у випадку діазафосфінів **VI–IX**, необхідною умовою для такого перетворення є достатня для електрофільної атаки Фосфору електронна густина в *орто*-положенні ароматичного цикла аніліду або α -положенні амідогетероциклу.

Оскільки реакційна здатність активних піразоліламідинів та піразолілсечовин в гетероциклізаціях як з альдегідами, так і зарилдигалогенфосфінами була близькою (дещо варіювались умови реакції для досягнення максимального виходу продукту), а, в свою чергу, піразоли із амідним фрагментом у положенні 3 активні у гетероциклізації з галогенідами Фосфору, логічним було б дослідити можливість реакції даних амідопіразолів із альдегідами з утворенням піразолооксазінів **XII** (схема 5.2).

Схема 5.2

Така нова [5+1] циклізація була б цікавою в першу чергу з синтетичної точки зору, як засіб побудови досить рідкісної гетероциклічної системи. Але,

на жаль, амідопіразоли не вступали в реакцію з альдегідами ні в умовах основного каталізу ні за тривалого нагрівання в ДМФА в присутності надлишку ТМСХ (див. розділи 2-4). Були випробувані аміди аліфатичних, ароматичних, гетероциклічних карбонових кислот, кислот з активними функціональними групами та кислот олефінового ряду.

Припущення щодо вирішального впливу піразольного циклу також довелося визнати хибним, адже аміди на основі інших електронозбагачених гетероциклічних амінів, а також аніліни із електронодонорними замісниками, які б мали сприяти атаці атому Карбону карбонільної групи альдегіду, також не реагували із альдегідами.

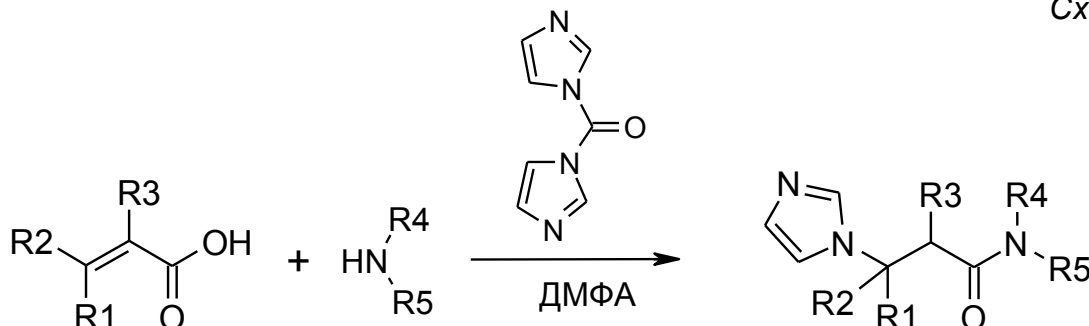
Звісно, для дослідження нами було синтезовано досить великий масив різноманітних амідів, у більшості – із кислоти та аміну з використанням як конденсуючого агента карбонілдімідазолу (КДІ). І зовсім неочікуваним було знайти нове перетворення саме на здавалося б давно і докладно вивченій стадії синтезу амідів.

Результатом взаємодії коричної кислоти з заміщеними анілінами були не очікувані аміди, а продукти, в спектрах ^1H ЯМР яких, окрім сигналів амідного протона й протонів залишку аміну, можна було спостерігати сигнали, типові для імідазольного циклу; натомість сигнали олефінових протонів коричної кислоти зникали, а з'являлися додаткові сигнали в аліфатичній ділянці спектра. Відразу було зроблено припущення про взаємодію коричної кислоти як з аміном (за карбоксильною функцією з утворенням амідів), так і з КДІ (приєднання імідазолу за подвійним зв'язком). Оскільки, на наш погляд, корична кислота не є кращим для вивчення даної реакції об'єктом внаслідок зниження активності подвійного зв'язку через вплив фенільного замісника, знайдене перетворення було нами досліджено для різноманітних акрилових кислот.

Дійсно, до такої трьохкомпонентної конденсації може бути залучено досить широке коло акрилових кислот **13** та амінів **14** (схема 5.3). Цікаво, наприклад, що однаково легко і з високими виходами можна синтезувати

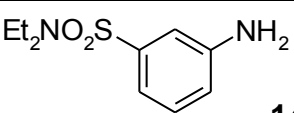
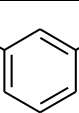
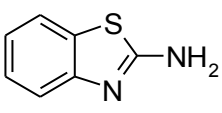
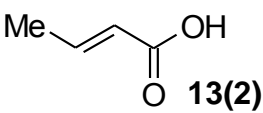
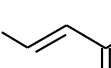
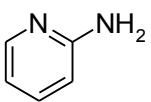
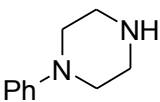
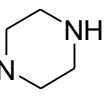
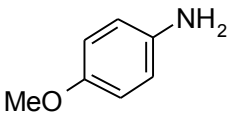
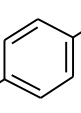
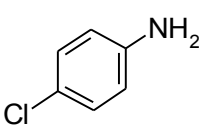
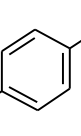
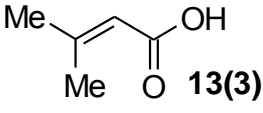
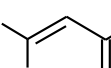
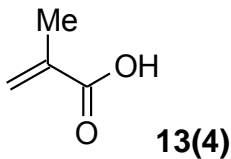
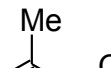
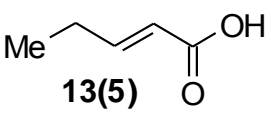
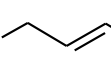
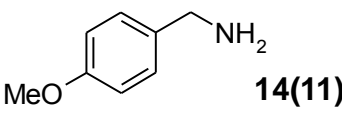
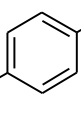
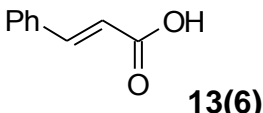
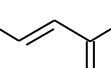
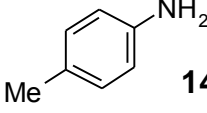
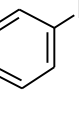
аміди на основі як первинних та вторинних аліфатичних амінів, так й ароматичних та електронозбіднених гетероциклічних. З іншого боку, успішними були синтези на основі просторово утрудненої 3,3-диметилакрилової кислоти **13(3)**, хоча і з дещо меншими виходами.

Схема 5.3



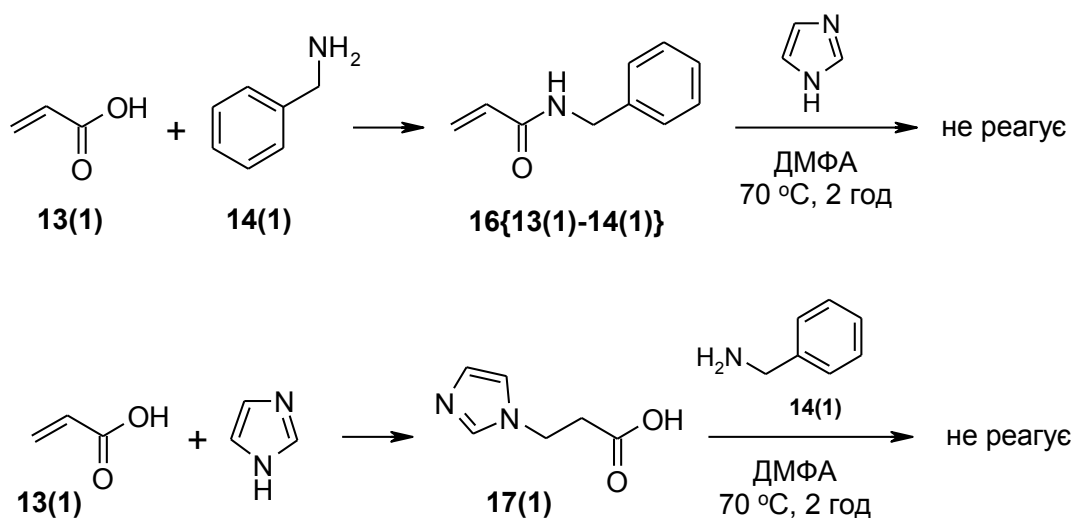
13	14	15	Вихід, %
1	2	3	4
13(1)	14(1)	15{13(1)-14(1)}	94
13(1)	14(2)	15{13(1)-14(2)}	89
13(1)	14(3)	15{13(1)-14(3)}	91
13(1)	14(4)	15{13(1)-14(4)}	78

Схема 5.3 (закінчення)

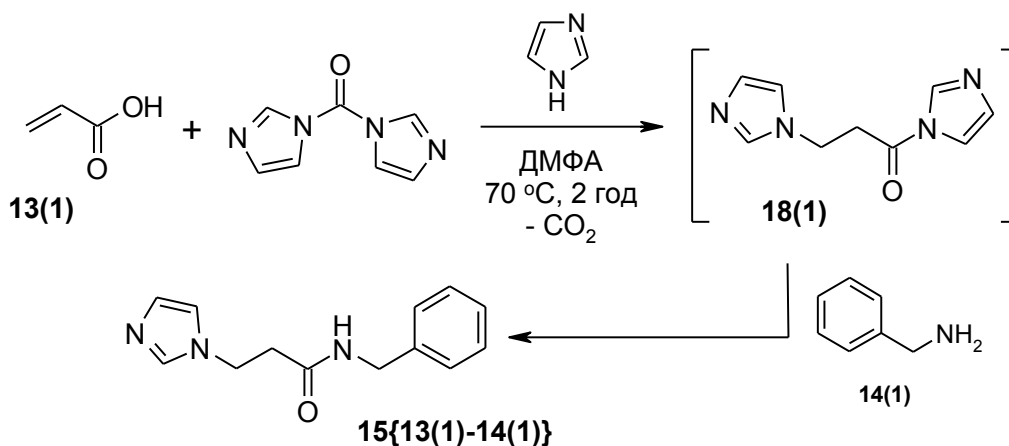
1	2	3	4
13(1)	 Et ₂ NO ₂ S-  -NH ₂	15{13(1)-14(5)}	95
13(1)	 NH ₂	15{13(1)-14(6)}	98
 Me-  -C(=O)OH	14(1)	15{13(2)-14(1)}	94
13(2)	14(6)	15{13(2)-14(6)}	97
13(2)	 NH ₂	15{13(2)-14(7)}	79
13(2)	 Ph-N 	15{13(2)-14(8)}	90
13(2)	 MeO-  -NH ₂	15{13(2)-14(9)}	80
13(2)	 Cl-  -NH ₂	15{13(2)-14(10)}	88
 Me-  -C(=O)OH	14(1)	15{13(3)-14(1)}	65
13(3)	14(8)	15{13(3)-14(8)}	73
 Me-  -C(=O)OH	14(1)	15{13(4)-14(1)}	95
13(4)	14(8)	15{13(4)-14(8)}	90
 Me-  -C(=O)OH	14(8)	15{13(5)-14(8)}	88
13(5)	 MeO-  -CH ₂ -NH ₂	15{13(5)-14(11)}	86
 Ph-  -C(=O)OH	 Me-  -NH ₂	15{13(6)-14(12)}	56

З метою з'ясування почерговості даної трьохкомпонентної реакції була проведена серія модельних експериментів. У першому із них амід акрилової кислоти **16{13(1)-14(1)}** (одержаний за методикою [154]) нагрівали із імідазолом (схема 5.4) в умовах аналогічних синтезу імідазольних похідних **15**, але утворення останніх не відбувалось. Отже, приєднання імідазолу за кратним зв'язком акрилової кислоти передує формуванню амідного фрагмента.

Схема 5.4



З іншого боку, імідазоліпропіонова кислота **17(1)** (одержана за методикою [155]) у вказаних умовах (схема 5.4) безпосередньо з аміном не взаємодіє. Залишається припустити утворення у трикомпонентній реакції спочатку активної проміжної сполуки **18(1)** – продукту взаємодії КДІ та акрилової кислоти, – який і реагує з аміном, приводячи до продукту **15** (схема 5.5):



Наявність сполуки **18(1)** у суміші акрилової кислоти та КДІ в інертному розчиннику зафіксовано за допомогою спектрів ¹H ЯМР: замість сигналів олефінових протонів акрилової кислоти ми можемо спостерігати два триплети метиленових груп.

Будова отриманих сполук однозначно доведена за допомогою даних LC-MS, елементного аналізу, спектроскопії ¹H та ¹³C ЯМР (див. експ. частину).

* * *

Таким чином, нами показано, що амідні на основі електронозбагачених гетероциклічних амінів, а також аніліни із сильними електронодонорними замісниками, не зважаючи на високу активність α - або *орто*-положення до електрофільної атаки, не вступають у реакцію [5+1] циклоконденсації із альдегідами, і відповідні анельовані оксазини не утворюються. Натомість в ході синтезу амідів на основі різноманітних амінів та карбонових кислот, встановлено, що при використанні карбонілдімідазолу в синтезі амідів із акрилових кислот та амінів, відбувається не лише утворення амідної функції, але й приєднання імідазольного циклу за атомом Нітрогену у β -положення акрилової кислоти, даючи β -імідазолілпропіоаміди в одну стадію. Відкрита нами трикомпонентна конденсація за участю акрилових кислот, карбонілдімідазолу та амінів (первинних і вторинних аліфатичних та

первинних ароматичних і гетероциклічних) – зручний препаративний метод синтезу дуже цікавої з точки зору біологічних властивостей групи сполук, адже β -імідазолілпропіоаміди є міметиками гістидину, характеризуються антиконвульсантною активністю, мають значні перспективи застосування у якості засобів для лікування епілепсії [156– 158].

Досліджена трьохкомпонентна одностадійна реакція має беззаперечні переваги перед раніше відомими методами одержання β -імідазолілпропіоамідів (ацилювання амінів β -імідазолілпропіонілхлоридом [159], приєднання імідазолу за кратним зв'язком акриламідів [160], алкілювання імідазолу β -хлоропропіоамідами [157, 158]), як більш економічний і результативний з точки зору загального виходу цільових речовин підхід.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Вихідні речовини були отримані із комерційно доступних джерел (Aldrich, Fluka, Enamine Ltd.) та застосовані без додаткової очистки. Усі розчинники та реагенти для синтетичних операцій та очистки продуктів (ДМФА, CH_2Cl_2 , *i*-PrOH) були свіжеперегнані та абсолютизовані згідно стандартних методик, контроль вмісту води у розчинниках ($<0.05\%$, як правило, 0.02% води) здійснювався з використанням Mettler Toledo DL31 KF Titrator. Для контролю методом ТШХ були застосовані платівки Polychrom SI F254. Нерухома фаза для колонкової хроматографії – Kieselgel Merck 60 (розмір 230–400). В роботі була використана ультразвукова баня 2510E-MT BRANSON. Точки топлення виміряні на приладі Buchi та автоматичній системі MPA100 OptiMelt.

Спектри ЯМР записані на спектрометрах Bruker Avance DRX 500 (500 МГц для спектрів ^1H ; 125 МГц для ^{13}C) та Varian Mercury-400 (400 МГц для спектрів ^1H ; 100 МГц для ^{13}C) в присутності тетраметилсилану як внутрішнього стандарту; розчинник – $\text{DMSO-}d_6$.

Спектри HPLC-MS виміряні за допомогою високоефективного рідинного хроматографа «Agilent 1100 Series» з діодною матрицею і масс-детектором «Agilent LC/MSD SL». Згідно даних спектрів HPLC-MS чистота синтезованих продуктів становить не менше 95 %.

Дані елементного аналізу, отримані за допомогою елементного мікроаналізатора Vario MICRO Cube (Elementar), відповідають розрахованим.

Точки топлення виміряні за допомогою автоматичної системи MPA100 OptiMelt.

Загальна методика синтезу β -імідазоліпропіоамідів 15.

У флаконі з гвинтовою кришкою ємністю 15 мл розчиняють у 3–4 мл сухого ДМФА акрилову кислоту **13** (2.2 ммоль) та КДІ (2.4 ммоль),

нагрівають при 70 °С впродовж 2 год (увага! флакон не має бути щільно закритим, виділяється CO₂!); після чого додають амін **14** (2 ммоль), флакон закривають щільно та нагрівають при 100 °С впродовж 6 год. По закінченню реакції до реакційної суміші додають 8–10 мл води та витримують на УЗ бані при кімнатній температурі впродовж 1–2 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають *i*-PrOH (2 мл), отримуючи таким чином цільові продукти **15{13(1)-14(5,6)}**, **15{13(2)-14(6)}**, **15{13(3)-14(8)}** у вигляді безбарвної твердої речовини.

У випадку розчинних у воді сполук **15{13(1)-14(1–4)}**, **15{13(2)-14(1)}**, **15{13(2)-14(7–10)}**, **15{13(3)-14(1)}**, **15{13(4)-14(1,8)}**, **15{13(5)-14(8,11)}**, речовину з водної фази екстрагують CH₂Cl₂ (2 порції по 8 мл), промивають органічну фазу 2 % розчином NaHCO₃ (8 мл) та випарюють CH₂Cl₂ у вакуумі, отримуючи безбарвне або слабкозабарвлене масло.

Сполука **15{13(6)-20(12)}** була виділена й очищена за допомогою препаративної колонкової хроматографії (елюент гексан – EtOAc 9 : 1).

N-Бензил-3-(1*H*-імідазол-1-іл)пропіоамід (**15{13(1)-14(1)}**). Вихід 94 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР*, δ, м.ч., *J*, Гц: 2.64 (т, *J* = 6.3, 2H, COCH₂CH₂), 4.22 (т, *J* = 6.3, 2H, COCH₂CH₂), 4.27 (д, *J* = 5.4, 2H, CH₂NH), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 7.11 (с, 1H, CH_{im}), 7.16 (д, *J* = 7.2, 2H, 2CH_{Ph}), 7.23 (т, *J* = 7.1, 1H, CH_{Ph}), 7.25 (т, *J* = 7.9, 2H, 2CH_{Ph}), 7.58 (с, 1H, CH_{im}), 8.48 (уш. т, 1H). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 37.3, 42.6, 42.9, 119.8, 127.2, 127.7, 128.7, 128.7, 137.7, 139.7, 169.9. APSI MS: M⁺+1 = 230.

4-[3-(1*H*-Імідазол-1-іл)пропанол]морфолін (**15{13(1)-14(2)}**). Вихід 89 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ, м.ч., *J*, Гц: 2.80 (т, *J* = 6.9, 2H, COCH₂CH₂), 3.36 (м, 2H, CH_{2 morph}), 3.42 (м, 2H, CH_{2 morph}), 3.49 (м, 4H, CH_{2 morph}), 4.14 (т, *J* = 6.9, 2H, COCH₂CH₂), 6.84 (с, 1H, CH_{im}), 7.15 (с, 1H,

* Тут і далі позначено протони: CH_{im} – імідазолу, CH_{btz} – бензтіазолу, CH_{morph} – морфоліну, CH_{pipi} – піперидину

CH_{im}), 7.60 (с, 1H, CH_{im}). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 34.2, 41.9, 42.6, 45.6, 66.4, 119.9, 128.6, 137.9, 168.9. APSI MS: M⁺+1 = 210.

3-(1H-Імідазол-1-іл)-N-(2-хлорофеніл)пропіоамід (15{13(1)-14(3)}).

Вихід 91 %. T_т 117 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 2.89 (уш. т, 2H, COCH₂CH₂), 4.27 (т, J = 6.2, 2H, COCH₂CH₂), 6.87 (с, 1H, CH_{im}), 7.18 (м, 2H, CH_{im}, CH_{Ph}), 7.18 (т, J = 7.2, 1H, CH_{Ph}), 7.46 (д, J = 7.2, 1H, CH_{Ph}), 7.63 (м, 2H, CH_{im}, CH_{Ph}), 9.62 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 37.7, 42.7, 119.8, 126.8, 126.9, 127.2, 127.9, 128.8, 129.9, 135.1, 137.8, 169.5. APSI MS: M⁺+1 = 250.

N-(2-Ізопропілфеніл)-3-(1H-імідазол-1-іл)пропіоамід (15{13(1)-14(4)}).

Вихід 78 %. T_т 90 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.06 (д, J = 6.3, 6H, CH(CH₃)₂), 2.80 (т, J = 6.1, 2H, COCH₂CH₂), 2.95 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 4.26 (т, J = 6.1, 2H, COCH₂CH₂), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 7.14 (м, 4H, CH_{im}, 3CH_{Ph}), 7.28 (д, J = 7.6, 1H, CH_{Ph}), 7.59 (с, 1H, CH_{im}), 9.41 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 23.7, 27.5, 37.6, 42.9, 119.7, 126.0, 126.1, 126.8, 127.4, 128.8, 134.9, 137.8, 143.9, 169.5. APSI MS: M⁺+1 = 258.

N-{3-[(Діетиламіно)сульфоніл]феніл}-3-(1H-імідазол-1-іл)пропіоамід (15{13(1)-14(5)}). Вихід 95 %. T_т 142 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.01 (уш. т, 6H, CH₃CH₂), 2.83 (уш. т, 2H, COCH₂CH₂), 3.13 (уш. кв, 4H, 2CH₃CH₂), 4.27 (уш. т, 2H, COCH₂CH₂), 8.85 (с, 1H, CH_{im}), 7.14 (с, 1H, CH_{im}), 7.42 (д, J = 7.0, 1H, CH_{Ph}), 7.50 (т, J = 7.0, 1H, CH_{Ph}), 7.60 (с, 1H, CH_{Ph}), 7.73 (д, J = 7.0, 1H, CH_{Ph}), 8.09 (с, 1H, CH_{im}), 10.32 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 14.5, 38.3, 42.3, 42.4, 117.3, 119.7, 121.7, 123.1, 128.9, 130.4, 137.8, 140.1, 140.7, 169.6. APSI MS: M⁺+1 = 351.

N-1,3-Бензотіазол-2-іл-3-(1H-імідазол-1-іл)пропіоамід (15{13(1)-14(6)}).

Вихід 98 %. T_т 208 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 3.01 (т, J = 6.5, 2H, COCH₂CH₂), 4.32 (т, J = 6.5, 2H, COCH₂CH₂), 6.86 (с, 1H, CH_{im}), 7.14 (с, 1H, CH_{im}), 7.27 (т, J = 7.3, 1H, CH_{btz}), 7.41 (т, J = 7.3, 1H, CH_{btz}), 7.62 (с, 1H, CH_{im}), 7.71 (д, J = 7.3, 1H, CH_{btz}), 7.94 (д, J = 7.3, 1H, CH_{btz}), 12.6 (уш. с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 37.4, 42.1, 119.8, 121.04, 122.2, 124.06, 126.6, 128.9, 131.9, 137.8, 148.9, 158.1, 170.3. APSI MS: M⁺+1 = 273.

N-Бензил-3-(1*H*-імідазол-1-іл)бутирамід (15{13(2)-14(1)}). Вихід 94 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ, м.ч., *J*, Гц: 1.41 (д, *J* = 6.7, 3H, CH₃CH), 2.61 (м, 2H, CH₂CH), 4.17 (дд, *J* = 5.5, *J* = 15.1, 1H, CH₂NH), 4.25 (дд, *J* = 5.5, *J* = 15.1, 1H, CH₂NH), 4.69 (м, 1H, CH₂CH), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 7.07 (д, *J* = 7.0, 2H, 2CHPh), 7.08 (м, 2H, CH_{im}, CHPh), 7.24 (м, 2H, 2CHPh), 7.63 (с, 1H, CH_{im}), 7.41 (уш. т, 1H). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 22.1, 42.5, 43.7, 50.5, 117.7, 127.2, 127.5, 128.6, 128.7, 136.4, 139.7, 169.5. APSI MS: M⁺+1 = 244.

N-1,3-Бензотіазол-2-іл-3-(1*H*-імідазол-1-іл)бутирамід (15{13(2)-14(6)}). Вихід 97 %. T_т 193 °C. ¹H ЯМР, δ, м.ч., *J*, Гц: 1.48 (д, *J* = 6.0, 3H, CH₃CH), 3.04 (м, 2H, CH₂CH), 4.82 (м, 1H, CH₃CH), 6.87 (с, 1H, CH_{im}), 7.24 (с, 1H, CH_{im}), 7.27 (т, *J* = 7.7, 1H, CH_{btz}), 7.40 (т, *J* = 7.7, 1H, CH_{btz}), 7.7 (м, 2H, CH_{btz}, CH_{im}), 7.93 (д, *J* = 7.7, 1H, CH_{btz}), 12.44 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 21.9, 43.5, 49.8, 117.7, 121.0, 122.1, 124.1, 126.6, 128.8, 131.9, 136.5, 148.9, 158.0, 169.7. APSI MS: M⁺+1 = 287.

3-(1*H*-Імідазол-1-іл)-*N*-піридин-2-ілбутирамід (15{13(2)-14(7)}). Вихід 79 %. ¹H ЯМР, δ, м.ч., *J*, Гц: 1.44 (д, *J* = 6.7, 3H, CH₃CH), 2.84 (дд, *J* = 8.1, *J* = 15.1, 1H, CH₂CH), 2.97 (дд, *J* = 8.1, *J* = 15.1, 1H, CH₂CH), 4.77 (м, 1H, CH₃CH), 6.87 (с, 1H, CH_{im}), 7.05 (т, *J* = 8.0, 1H, CH_{py}), 7.21 (с, 1H, CH_{im}), 7.71 (с, 1H, CH_{im}), 7.73 (т, *J* = 8.0, 1H, CH_{py}), 8.01 (д, *J* = 8.0, 1H, CH_{py}), 8.27 (д, *J* = 4.0, 1H, CH_{py}), 10.54 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 22.0, 44.3, 50.2, 114.0, 117.7, 119.9, 128.7, 136.5, 138.6, 148.4, 152.2, 169.5. APSI MS: M⁺+1 = 231.

1-[3-(1*H*-Імідазол-1-іл)бутаноїл]-4-фенілпіперазин (15{13(2)-14(8)}). Вихід 90 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ, м.ч., *J*, Гц: 1.42 (д, *J* = 6.5, 3H, CH₃CH), 2.81 (дд, *J* = 5.5, *J* = 15.9, 1H, CH₂CH), 2.87 (дд, *J* = 5.5, *J* = 15.9, 1H, CH₂CH), 2.96 (м, 2H, CH₂pipi), 3.08 (м, 2H, CH₂pipi), 3.53 (м, 4H, CH₂pipi), 4.68 (м, 1H, CH₃CH), 6.79 (т, *J* = 7.1, 1H, CHPh), 6.83 (с, 1H, CH_{im}), 6.92 (д, *J* = 8.2, 2H, 2CHPh), 7.21 (м, 3H, 2CHPh, CH_{im}), 7.65 (с, 1H, CH_{im}). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 22.3, 41.4, 45.1, 48.7, 49.1, 50.3, 55.3, 116.3, 117.9, 119.8, 128.6, 129.4, 136.6, 151.2, 168.4. APSI MS: M⁺+1 = 299.

3-(1H-Імідазол-1-іл)-N-(4-метоксифеніл)бутирамід (15{13(2)-14(9)}).

Вихід 80 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.44 (д, J = 6.7, 3H, CH₃CH), 2.77 (м, 2H, CH₂CH), 3.68 (с, 3H, OCH₃), 4.76 (м, 1H, CH₃CH), 6.84 (д, J = 8.9, 2H, 2CH_{Ph}), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 7.22 (с, 1H, CH_{im}), 7.43 (д, J = 8.9, 2H, 2CH_{Ph}), 7.69 (с, 1H, CH_{im}), 9.88 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 21.9, 44.5, 50.4, 55.6, 144.3, 117.8, 121.3, 128.6, 132.5, 136.5, 155.8, 168.0. APSI MS: M⁺+1 = 260.

3-(1H-Імідазол-1-іл)-N-(4-хлорофеніл)бутирамід (15{13(2)-14(10)}). Вихід 88 %. T_r 123 °C. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.44 (д, J = 6.6, 3H, CH₃CH), 2.79 (д, J = 7.0, 2H, CH₂CH), 4.74 (м, 1H, CH₃CH), 6.85 (с, 1H, CH_{im}), 7.21 (с, 1H, CH_{im}), 7.31 (д, J = 8.3, 2H, 2CH_{Ph}), 7.53 (д, J = 8.3, 2H, 2CH_{Ph}), 7.65 (с, 1H, CH_{im}), 10.08 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 21.9, 44.6, 50.2, 117.7, 121.2, 127.4, 128.8, 129.1, 136.5, 138.3, 168.7. APSI MS: M⁺+1 = 264.

N-Бензил-3-(1H-імідазол-1-іл)-3-метилбутирамід (15{13(3)-14(1)}). Вихід 65 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.60 (с, 6H, 2CH₃), 2.67 (с, 2H, CH₂(CH₃)₂), 4.21 (д, J = 5.7, 2H, CH₂NH), 6.89 (с, 1H, CH_{im}), 7.13 (д, J = 7.3, 2H, 2CH_{Ph}), 7.14 (м, 4H, CH_{im}, 3CH_{Ph}), 7.71 (с, 1H, CH_{im}), 8.36 (уш. тр, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 28.7, 42.6, 48.4, 56.5, 117.6, 127.2, 127.7, 128.5, 128.7, 135.2, 139.7, 169.0. APSI MS: M⁺+1 = 258.

1-[3-(1H-Імідазол-1-іл)-3-метилбутаноїл]-4-фенілпіперазин (15{13(3)-14(8)}). Вихід 73 %. T_r 149 °C. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.64 (с, 6H, CH₂(CH₃)₂), 2.88 (с, 2H, CH₂(CH₃)₂), 2.98 (м, 4H, 2CH₂pipi), 3.40 (м, 2H, CH₂pipi), 3.51 (м, 2H, CH₂pipi), 6.78 (т, J = 7.1, 1H, CH_{Ph}), 6.85 (с, 1H, CH_{im}), 6.90 (д, J = 8.2, 2H, 2CH_{Ph}), 7.20 (т, J = 8.2, 2H, 2CH_{Ph}), 7.29 (с, 1H, CH_{im}), 7.71 (с, 1H, CH_{im}). ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 28.8, 41.2, 43.9, 45.6, 48.7, 49.0, 56.7, 116.3, 117.7, 119.8, 128.4, 129.5, 135.5, 151.2, 167.8. APSI MS: M⁺+1 = 313.

N-Бензил-3-(1H-імідазол-1-іл)-2-метилпропіоамід (15{13(4)-14(1)}). Вихід 95 %. T_r 90 °C. ¹H ЯМР, δ, м.ч., J, Гц: 1.02 (д, J = 6.7, 3H, CH₃CH), 2.79 (м, 1H, CH₃CH), 3.93 (дд, J = 5.7, J = 13.4, 1H, CH₂CH), 4.14 (дд, J = 5.7, J = 13.4, 1H, CH₂CH), 4.19 (дд, J = 6.0, J = 15.1, 1H, CH₂NH), 4.27 (дд, J = 6.0, J =

15.1, 1H, CH₂NH), 6.86 (с, 1H, CH_{im}), 7.04 (с, 1H, CH_{im}), 7.08 (д, $J = 7.4$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.20 (т, $J = 7.1$, 1H, CH_{Ph}), 7.27 (т, $J = 7.4$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.52 (с, 1H, CH_{im}), 8.40 (уш. т, 1H). ¹³C ЯМР, δ , м.ч.: 16.0, 42.0, 42.5, 49.4, 120.0, 127.2, 127.5, 128.6, 128.7, 137.9, 139.7, 173.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 244$.

1-[3-(1H-Імідазол-1-іл-2-метилпропаноїл)-4-фенілпіперазин (15{13(4)-14(8)}). Вихід 90 %. Т_т 85 °С. ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 0.99 (д, $J = 6.3$, 3H, CH₃CH), 2.91 (м, 2H, CH₂_{pipi}), 3.07 (м, 2H, CH₂_{pipi}), 3.35 (м, 1H, CH₃CH), 3.53 (м, 3H, 3 CH_{pipi}), 3.62 (м, 1H, CH_{pipi}), 3.97 (дд, $J = 8.4$, $J = 13.3$, 1H, CH₂CH), 4.14 (дд, $J = 8.4$, $J = 13.3$, 1H, CH₂CH), 6.79 (т, $J = 7.1$, 1H, CH_{Ph}), 6.80 (с, 1H, CH_{im}), 6.89 (д, $J = 8.2$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.13 (с, 1H, CH_{im}), 7.20 (д, $J = 8.2$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.56 (с, 1H, CH_{im}). ¹³C ЯМР, δ , м.ч.: 15.7, 36.9, 41.5, 45.1, 48.7, 49.2, 49.7, 116.3, 119.8, 120.2, 128.6, 129.5, 138.1, 151.2, 172.3. APSI MS: $M^+ + 1 = 299$.

1-[3-(1H-Імідазол-1-іл)пентаноїл]-4-фенілпіперазин (15{13(5)-14(8)}). Вихід 88 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 0.66 (т, $J = 7.2$, 3H, CH₃CH₂), 1.75 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.82 (дд, $J = 5.5$, $J = 15.9$, 1H, CH₂CH), 2.95 (м, 3H, CH₂CH, CH₂_{pipi}), 3.09 (м, 2H, CH₂_{pipi}), 3.54 (м, 4H, 2CH₂_{pipi}), 4.44 (м, 1H, CH₂CH), 6.78 (т, $J = 7.1$, 1H), 6.85 (с, 1H, CH_{im}), 6.91 (д, $J = 7.9$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.20 (м, 3H, 2CH_{Ph}, CH_{im}), 7.63 (с, 1H, CH_{im}). ¹³C ЯМР, δ , м.ч.: 10.8, 28.7, 38.9, 41.4, 45.2, 48.8, 49.1, 56.4, 116.3, 117.9, 119.8, 128.8, 129.4, 137.4, 151.2, 168.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 313$.

3-(1H-Імідазол-1-іл)-N-(4-метоксибензил)пентанамід (15{13(5)-14(11)}). Вихід 86 %. Маслоподібна речовина. ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 0.62 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₃CH₂), 1.71 (м, 2H, CH₃CH₂), 2.62 (д, $J = 7.1$, 2H, CH₂NH), 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.06 (дд, $J = 5.5$, $J = 14.8$, 1H, CH₂CH), 4.16 (дд, $J = 5.5$, $J = 14.8$, 1H, CH₂CH), 4.45 (м, 1H, CH₂CH), 6.80 (д, $J = 8.2$, 2H, 2CH_{Ph}), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 6.95 (д, $J = 8.2$, 2H, 2CH_{Ph}), 7.13 (с, 1H, CH_{im}), 7.58 (с, 1H, CH_{im}), 8.28 (уш. с, 1H, NH). ¹³C ЯМР, δ , м.ч.: 10.7, 28.7, 41.9, 42.0, 55.56, 56.52, 114.1, 117.9, 128.8, 131.6, 133.1, 137.2, 158.7, 169.4. APSI MS: $M^+ + 1 = 288$.

3-(1H-Імідазол-1-іл)-N-(4-метилфеніл)-3-фенілпропіоамід (15{13(6)-14(12)}). Вихід 56 %. T_r 195 °C. 1H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 2.21 (с, 3H, CH_3Ph), 3.25 (дд, $J = 6.2$, $J = 15.2$, 1H, CH_2CH), 3.35 (дд, $J = 9.3$, $J = 15.2$, 1H, CH_2CH), 5.89 (м, 1H, CH_2CH), 6.88 (с, 1H, CH_{im}), 7.06 (д, $J = 7.9$, 2H, $2CH_{Ph}$), 7.29 (м, 2H, CH_{im} , CH_{Ph}), 7.37 (м, 6H, $(2+4)CH_{Ph}$), 7.81 (с, 1H, CH_{im}), 9.95 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 20.9, 42.3, 57.6, 119.5, 119.7, 126.9, 128.4, 129.0, 129.2, 129.6, 132.8, 136.8, 137.0, 141.0, 167.6. APSI MS: $M^+ + 1 = 336$.

ВИСНОВКИ

В ході роботи розроблено комплекс методів одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів згідно схем, завершальною стадією яких є замикання піримідинового циклу шляхом реакції [5+1]-циклоприєднання карбонільних сполук (С) до функціоналізованих піразолів (NCNCC). Опрацьовані методики, з огляду на їх ефективність та зручність, були застосовані у комбінаторному синтезі масиву “drug-like” структур з ядром піразолодигідропіримідину.

1. Розроблено просту двостадійну методику синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів – структурних ізомерів пуринів, завдяки якій створено комбінаторну бібліотеку потенціальних біологічно активних речовин із чотирма точками варіації.
2. Опрацьовано препаративну методику одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з анельованим по грані *f* N-гетероциклом, ефективність та зручність якої дозволила створити бібліотеку із понад 500 представників, основні фізико-хімічні параметри більшості із яких відповідають категорії “drug-like”.
3. Розроблено просту двостадійну препаративну методику комбінаторного синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, що базується на використанні доступних реагентів: амінопіразолів, ізоціанатів та ароматичних альдегідів.
4. Удосконалено методи синтезу вихідних сполук для NCNCC+С синтезу піразолодигідропіримідинів, а саме моноциклічних та гетериланельованих піразолів із амідиним фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра.
5. Зважаючи на високу результативність вивчених реакцій та значний обсяг отриманого у результаті дослідження експериментального матеріалу, доведено перспективність використання реакції реакції [5+1]-

циклоприєднання за схемою NCNCC+C на основі функціоналізованих піразолів та ароматичних альдегідів для синтезу нових піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

6. Показано, що амідні на основі електронозбагачених гетероциклічних амінів, а також аніліни із сильними електронодонорними замісниками, не зважаючи на високу активність α - або *орто*-положення до електрофільної атаки, не вступають у реакцію [5+1] циклоконденсації із альдегідами, і відповідні анельовані оксазини не утворюються.
7. В ході синтезу амідів на основі різноманітних амінів та карбонових кислот, відкрито нову трикомпонентну конденсацію за участю акрилових кислот, карбонілдіімідазолу та амінів (первинних і вторинних аліфатичних та первинних ароматичних і гетероциклічних). Дана реакція, внаслідок більшої економічності і результативності з точки зору загального виходу цільових речовин, має беззаперечні переваги перед раніше відомими багатостадійними методами синтезу β -імідазолілпропіоамідів.

ЛІТЕРАТУРА

Використані скорочення:

Журнал орг. фарм. хім.	Журнал органічної та фармацевтичної хімії
Хим.-фарм. журнал	Химико-фармацевтический журнал
ACS Comb. Sci.	ACS Combinatorial Science
Adv. Synth. Catal.	Advanced Synthesis & Catalysis
Adv. Heterocycl. Chem.	Advances in Heterocyclic Chemistry
Angew. Chem. Int. Ed.	Angewandte Chemie International Edition
Arch. Pharm.	Archiv der Pharmazie
Beilstein J. Org. Chem.	Beilstein Journal of Organic Chemistry
Ber. deutsch. chem. Ges.	Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft
Bioorg. & Med. Chem.	Bioorganic and Medicinal Chemistry
Bioorg. & Med. Chem. Lett.	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters
Chem. Pharm. Bull.	Chemical and Pharmaceutical Bulletin
Chem. Commun.	Chemical Communications
Chem. Sci.	Chemical Science
Chem. Eur. J.	Chemistry – A European Journal
Chem. Het. Compd.	Chemistry of Heterocyclic Compounds
Curr. Org. Synth.	Current Organic Synthesis
Eur. J. Med. Chem.	European Journal of Medicinal Chemistry
Eur. J. Pharmacol.	European Journal of Pharmacology
Helv. Chim. Acta	Helvetica Chimica Acta
Inorg. Chim. Acta	Inorganica Chimica Acta
Int. J. Pharm. Compd.	International Journal of Pharmaceutical Compounding
J. Adv. Sci. Res.	Journal of Advanced Scientific Research
J. Am. Chem. Soc.	Journal of the American Chemical Society
J. Chem. Pharm. Res.	Journal of Chemical and Pharmaceutical Research
J. Comb. Chem.	Journal of Combinatorial Chemistry
J. Fluor. Chem.	Journal of Fluorine Chemistry
J. Het. Chem.	Journal of Heterocyclic Chemistry
J. Med. Chem.	Journal of Medicinal Chemistry
J. Mol. Catalysis	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical
J. Org. Chem.	Journal of Organic Chemistry
J. Organometall. Chem.	Journal of Organometallic Chemistry

J. Prakt. Chem.	Journal für Praktische Chemie
Monatsh. Chem.	Monatshefte für Chemie
Org. & Biomol. Chem.	Organic & Biomolecular Chemistry
Org. Lett.	Organic Letters
Pharm. Rev.	Pharmaceutical Reviews
Res. Pharm.	Research in Pharmacy
Russ. J. Org. Chem.	Russian Journal of Organic Chemistry
Synth. Commun.	Synthetic Communications
Tetrahedron Lett.	Tetrahedron Letters
Trends Het. Chem.	Trends in Heterocyclic Chemistry

-
1. Scheele K. W. Examen chemicum calculi urinarii / K. W. Scheele // *Opuscula.* – 1776. – Vol. 2. – P. 73.
 2. Armarego W. L. F. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Fused Pyrimidines / W. L. F. Armarego. – New-York–London–Sydney: Interscience Publishers, 1967. – Vol. 24/1. – 564 p.
 3. Dinakaran V. S. Fused pyrimidines: The heterocycle of diverse biological and pharmacological significance / V. S. Dinakaran, B. Bomma, K. K. Srinivasan // *Der Pharma Chemica.* – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 255–265.
 4. A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs / T. P. Selvam, C. R. James, P. V. Dniandev, S. K. Valzita // *Res. Pharm.* – 2012. – Vol. 2 (4). – P. 01–09.
 5. Recent report on thieno[2,3-*d*]pyrimidines. Their preparation including microwave and their utilities in fused heterocycles synthesis / A. A. Aly, E. A. Ishak, M. Ramadan et al. // *J. Het. Chem.* – 2013. – Vol. 50, Iss. 3. – P. 451–472.
 6. Піразоло[3,4-*d*]піримідини та поліциклічні системи на їх основі // А. В. Бентя, Р. І. Васькевич, В. І. Станінець, М. В. Вовк // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2013. – №1. С. 4–25.
 7. Review on synthesis and various biological potential of thiazolopyrimidine derivatives / S. J. Kashyap, P. K. Sharma, V. K. Garg et al. // *Journal of Advanced Scientific Research.* – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 18–24.

-
8. El Ashry E. S. H. 1,2,3-Triazolo[x,y-z]pyrimidines / E. S. H. El Ashry, N. Rashed // Adv. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 71. – P. 57–114.
 9. Qingyun R. Efficient synthesis of fused pyrimidine derivatives with biological activity via aza-Wittig reaction / R. Qingyun, T. Xiaosong, H. Hongwu // Curr. Org. Synth. – 2011. – Vol. 8 (5). – P. 752–763.
 10. Ding M. W. Efficient synthesis of imidazolinones and fused pyrimidinones via aza-Wittig reaction / M. W. Ding, G. F. Yang // Trends Het. Chem. – 2006. – Vol. 11. – P. 87–94.
 11. Pictet A. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin / A. Pictet, T. Spengler // Ber. deutsch. chem. Ges. – 1911. – Vol. 44. – P. 2030–2036.
 12. 1-Alkyl-4-aryl-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinazolinones and thiones. Synthesis and ¹H-NMR spectra / W. J. Houlihan, G. Cooke, M. Denzer, J. Nicoletti // J. Het. Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 1453–1456.
 13. Пат. 3963717 США, МПК С 07 D 491/04. Tricyclic Furo-Quinazolines / G. A. Cooke, W. J. Houlihan; заявник та власник Sandoz Inc. – № 19750556574; заявл. 10.03.1975; опубл. 15.06.1976. – 11 с.
 14. Antiinflammatory properties of 8-aryl-5-isopropyl-2*H*-1,3-dioxolo[4,5-*g*]-quinazolin-6(5*H*)-ones and -thiones / W. J. Houlihan, G. Cooke, R. V. Vochoven et al. // J. Med. Chem. – 1982. – Vol. 25. – P. 1110–1113.
 15. Пат. 6465472 США, МПК С 07 D 237/26. Substituted quinazolines and analogs and the use thereof / R. Upasani, S. X. Cai, N. C. Lan, Y. Wang, G. Field, D. B. Fick; заявник та власник Euro Celtique SA. – № 20000654839; заявл. 1.09.2000; опубл. 15.10.2002. – 32 с.
 16. Пат. 4202974 США, МПК С 07 D 239/82. Process for preparing 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinazolinone derivatives / S. Katayama, M. Koshihara, H. Yamamoto, M. Yamamoto; заявник та власник Sumitomo Chemical Co. – № 19760731574; заявл. 12.10.1976; опубл. 13.05.1980. – 3 с.

-
17. Пат. 4048168 США, МПК С 07 D 239/82. Process for preparing 1-polyhaloalkyl-3,4-dihydro-2-(1*H*)-quinazolinones / M. Yamamoto, S. Katayama, M. Koshiha, H. Yamamoto; заявник та власник Sumitomo Chemical Co. – № 19760754640; заявл. 27.12.1976; опубл. 13.09.1977. – 3 с.
 18. Design and synthesis of potent antagonists containing rigid spirocyclic privileged structures for the CGRP receptor / P. V. Chaturvedula, S. Pin, G. Tholady et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Iss. 14. – P. 4719–4722.
 19. Spiroquinazolinones as novel, potent, and selective PDE7 inhibitors. Part 1 / E. Lorthois, P. Bernardelli, F. Vergne et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14 (18). – P. 4623–4626.
 20. Spiroquinazolinones as novel, potent, and selective PDE7 inhibitors. Part 2: Optimization of 5,8-disubstituted derivatives / P. Bernardelli, E. Lorthois, F. Vergne et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14 (18). – P. 4627–4631
 21. Пат. 1400244 Європа, МПК С 07 D 239/80. New spirocondensed quinazolinones and their use as phosphodiesterase inhibitors / P. Bernardelli, F. Vergne, C. Mendes, P. Ducrot; заявник та власник Warner Lambert Co. – № 20020292275; заявл. 17.09.2002; опубл. 24.03.2004. – 20 с.
 22. Пат. 2008142550 США, МПК С 07 D 239/70. Spirocyclic Derivatives / D. J. Rawson, N. A. Swain, L. Watson; заявник та власник Pfizer LTD. – № 2008IB01295; заявл. 16.05.2008; опубл. 27.11.2008. – 111 с.
 23. Wagner E. C. Condensations of Aromatic Amines with Formaldehyde in Media Containing Acid. V. Substituted Dihydroquinazolines from *p*-Chloroaniline and *p*-Bromoaniline / E. C. Wagner, A. Eisner // *J. Am. Chem. Soc.* – 1937. – Vol. 59 (5). – P. 879–883.
 24. Walther R. Über einige Chinazoline aus *o*-Amido-*m*-Xylyl-*p*-Toluidin / R. Walther, R. Bamberg // *J. Prakt. Chem.* – 1906. – Vol. 73, Iss. 1. – P. 209–228.

-
25. Wagner E. C. Condensations of aromatic amines with formaldehyde in media containing acid. VI. The use of formic acid in the preparation of 3,6-disubstituted dihydroquinazolines from para-substituted amines, and from their bis(arylamino)-methanes and schiff bases / E. C. Wagner // J. Org. Chem. – 1937. – Vol. 2. – P. 157–164.
26. Condensed Isoquinolines. 37. Heterocyclization using 3-(arylamino)- and 3-(hetarylamino)isoquinolin-1(2*H*)-ones / L. M. Potikha, R. M. Gutsul, A. S. Plaskon et al. // Chem. Het. Compd. – 2011. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 342–354.
27. Synthesis of 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]-quinazolin-8(4*H*)ones / V. V. Lipson, S. M. Desenko, M. G. Shirobokova, V. V. Borodina // Chem. Het. Compd. – 2003. – Vol. 39, Iss. 9. – P. 1213–1217.
28. α -Amino Azoles in the Synthesis of Heterocycles: VI. Synthesis and Structure of Cycloalkane-Annulated Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / A. A. Petrova, A. N. Kasatochkina, E. E. Emelina et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45, Iss. 9. – P. 1390–1401.
29. Regioselectivity in the multicomponent reaction of 5-aminopyrazoles, cyclic 1,3-diketones and dimethylformamide dimethylacetal under controlled microwave heating / K. U. Sadek, R. A. Mekheimer, T. M. Mohamed et al. // Beilstein J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 8. – P. 18–24.
30. Microwave-induced preparation of biologically important benzothiazolo-[2,3-*b*]quinazolines, and comparison with ultrasonic and classical heating / A. Dandia, K. Arya, S. Khaturia, A. K. Jain // Monatsh. Chem. – 2010. – Vol. 141. – P. 979–985.
31. Gunzenhauser S. Halochrome Molekeln. 7. Mitteilung. Synthese und acidobasisches Verhalten substituierter Heteroarenochinazoline / S. Gunzenhauser, H. Balli // Helv. Chim. Acta. – 1988. – Vol. 71, Iss. 1. – P. 33–46.

-
32. Quinazolines by electrocyclic ring closure of 1,3-diaza-1,3-dienes / E. Rossi, G. Celentano, R. Stradi, A. Strada // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31, Iss. 6. – P. 903–906.
33. Kumar V. Microwave Assisted Aza-Wittig Reactions of *N*-Imidoyliminophosphorane with Aldehydes: A Convenient and Selective Route to Quinazolines / V. Kumar, A. Sharma, M. P. Mahajan // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, Iss. 1. – P. 49–53.
34. Bedi P. M. S. Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines / P. M. S. Bedi, V. Kumar, M. P. Mahajan // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, Iss. 20. – P. 5211–5213.
35. Яковлев В. П. Ципрофлоксацин – высокоэффективный препарат из группы фторхинолонов / В. П. Яковлев // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1997. – № 11. – С. 69–71.
36. Heterocyclen-synthesen mit 4, 4-bis(trifluormethyl)-1,3-diazabuta-1,3-dienen / K. Burger, S. Penninger, M. Greisel, E. Daltrozzo // *J. Fluorine Chem.* – 1980. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 1–27.
37. A catalyst- and solvent-free selective approach to biologically important quinazolines and benzo[*g*]quinazoline / V. Kumar, C. Mohan, M. Gupta, M. P. Mahajan // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61, Iss. 14. – P. 3533–3538.
38. Goel R. K. Quinazolines revisited: search for novel anxiolytic and GABAergic agents / R. K. Goel, V. Kumar, M. P. Mahajan // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, Iss. 8. – P. 2145–2148.
39. Barnard C. F. J. Palladium-Catalyzed Carbonylation – A Reaction Come of Age / C. F. J. Barnard // *Organometallics.* – 2008. – Vol. 27, Iss. 21. – P. 5402–5422.
40. Zhang M. A Nickel(0)-Catalyzed Process for the Transformation of Enynes to Bicyclic Cyclopentenones / M. Zhang, S. L. Buchwald // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, Iss. 14. – P. 4498–4499.
41. Kamijo S. Synthesis of Allyl Cyanamides and *N*-Cyanoindoles via the Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction / S. Kamijo,

-
- Y. Yamamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, Iss. 40. – P. 11940–11945
42. Ir and Rh complex-catalyzed intramolecular alkyne–alkyne couplings with carbon monoxide and isocyanides / T. Shibata, K. Yamashita, E. Katayama, K. Takagi // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol.58, Iss. 43. – P. 8661–8667.
43. Onitsuka K. A novel route to 2,3-disubstituted indoles *via* palladium-catalyzed three-component coupling of aryl iodide, *o*-alkenylphenyl isocyanide and amine / K. Onitsuka, S. Suzuki, S. Takahashi // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43, Iss. 25. – P. 6197–6199.
44. Vlaar T. Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cascade Cyclizations / T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – Vol. 353, Iss. 6. – P. 809–841.
45. Insertion of isocyanides into the palladium—carbon bond of C^2 -palladated heterocycles. Synthesis of *trans*-[PdCl{C(R_N)□NR}(PPh₃)₂] complexes (R_N = 2-pyridyl, 2-pyrazyl; R = alkyl or aryl group) / B. Crociani, F. Dibianna, R. Bertani, C. B. Castellani // *Inorg. Chim. Acta.* – 1985. – Vol. 101. – P. 161–169.
46. Preparation and reactions of palladium(II) complexes with C^2 -bonded heteroaromatic ligands *trans*[PdCl(R_N)(PPh₃)₂] (R_N = 2-pyridyl, 2-pyrazyl, 2-pyrimidyl group). A new reaction pathway in the insertion of isocyanides into the Pd-c bond of *trans*-[PdXR(L)₂] compounds / R. Bertani, A. Berton, F. D. Bianca, B. Crociani // *J. Organometall. Chem.* – Vol. 303, Iss. 2. – P. 283–299.
47. Beyond Conventional *N*-Heterocyclic Carbenes: Abnormal, Remote, and Other Classes of NHC Ligands with Reduced Heteroatom Stabilization / O. Schuster, L. Yang, H. G. Raubenheimer, M. Albrecht // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, Iss. 8. – P. 3445–3478.

-
48. Synthesis of 4-Aminoquinazolines by Palladium-Catalyzed Intramolecular Imidoylation of *N*-(2-Bromoaryl)amidines / G. V. Baelen, S. Kuijer, L. Rýček et al. // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, Iss. 52. – P. 15039–15044.
49. On the Importance of an Acid Additive in the Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]-benzimidazoles by Direct Copper-Catalyzed Amination / K. S. Masters, T. R. M. Rauws, A. K. Yadav et al. // Chem. Eur. J. – 2011. – Vol. 17, Iss. 23. – P. 6315 – 6320.
50. Brain C. T. An intramolecular palladium-catalysed aryl amination reaction to produce benzimidazoles / C. T. Brain, S. A. Brunton // Tetrahedron Lett. – 2002. – Vol. 43, Iss. 10. – P. 1893–1895.
51. Пат. 2008157500 США, МПК С 07 D 239/94. Aminoquinazoline cannabinoid receptor modulators for treatment of disease / T. C. Gahman, D. J. Thomas, H. Lang, M. E. Massari; заявник та власник Kalypsys Inc. – № 2008US67129; заявл. 16.06.2008; опубл. 28.12.2008. – 279 с.
52. Пат. 2009069320 США, МПК С 07 D 423/02. Substituted 4-Amino-Quinazoline Compounds with Metabotropic Glutamate Receptor Regulating Activity and Uses Thereof / M. Reich, S. Oberboersch, S. Kuehnert, M. Haurand, K. Schiene; заявник та власник Gruenenthal GmbH. – № 20080210365; заявл. 15.09.2008; опубл. 12.03.2009. – 158 с.
53. Пат. 2008167305 США, МПК С 07 D 403/14. Quinazolines useful as modulators of voltage gated ion channels / D. Wilson, L. T. D. Fanning, P. Krenitsky, A. Termin, P. Joshi, U. Sheth; заявник та власник Vertex Pharmaceuticals Inc. – № 20080050289; заявл. 18.03.2008; опубл. 10.07.2008. – 71 с.
54. Design and synthesis of 4-amino-2-phenylquinazolines as novel topoisomerase I inhibitors with molecular modeling / T. N. Le, S. H. Yang, D. B. Khadka et al. // Bioorg. & Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, Iss. 14. – P. 4399–4404.
55. Palladium-Catalyzed Intramolecular C(sp₂)-H Amidination by Isonitrile Insertion Provides Direct Access to 4-Aminoquinazolines from

-
- N-Arylamidines / Y. Wang, H. Wang, J. Peng, Qi. Zhu // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 4604 – 4607.
56. A. Structure-activity relationship of quinazolinone inhibitors of calcium-independent phosphodiesterase / J. A. Lowe III, R. L. Archer, D. S. Chapin et al. // *J. Med. Chem.* –1991. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 624–628.
57. Synthesis and in vitro antitumor activity of 4(3*H*)-quinazolinone derivatives with dithiocarbamate side chains / S.-L. Cao, Y.-P. Feng, Y.-Y. Jiang et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 1915–1917.
58. Catalytic asymmetric synthesis of febrifugine and isofebrifugine / S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, Iss. 11. – P. 2175–2178.
59. Synthesis of Quinazolin-4(3*H*)-ones via Pd(II)-Catalyzed Intramolecular C(sp₂)-H Carboxamidation of *N*-arylamidines / B. Ma, Y. Wang, J. Peng, Q. Zhu // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76, Iss. 15. – P. 6362–6366.
60. Zhang C. Multiple Oxidative Dehydrogenative Functionalization of Arylacetals Using Molecular Oxygen as Oxidant Leading to 2-Oxoacetamides / C. Zhang, L. Zhang, N. Jiao // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354. – P. 1293–1300.
61. Giri R. Synthesis of 1,2- and 1,3-Dicarboxylic Acids via Pd(II)-Catalyzed Carboxylation of Aryl and Vinyl C–H Bonds / R. Giri, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, Iss. 43. – P. 14082–14083.
62. Giri R. Synthetic Applications of Pd(II)-Catalyzed C–H Carboxylation and Mechanistic Insights: Expedient Routes to Anthranilic Acids, Oxazolinones, and Quinazolinones / R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, Iss. 2. – P. 686–693.
63. Room-Temperature Palladium-Catalyzed C–H Activation: *ortho*-Carboxylation of Aniline Derivatives / C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – Vol. 48, Iss. 10. – P. 1830–1833.

-
64. Haffemayer B. Amine directed Pd(II)-catalyzed C–H bond functionalization under ambient conditions / B. Haffemayer, M. Gulias, M. J. Gaunt // *Chem. Sci.* – 2011. – Vol. 2. – P. 312–315.
65. Yoo E. J. Pd(II)-Catalyzed Carbonylation of C(sp³)–H Bonds: A New Entry to 1,4-Dicarbonyl Compounds / E. J. Yoo, M. Wasa, J.-Q. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, Iss. 49. – P. 17378–17380.
66. Gupta S. Catalyst/ligand-free synthesis of benzimidazoles and quinazolinones from amidines via intramolecular transamination reaction / S. Gupta, P. K. Agarwal, B. Kundu // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, Iss. 14. – P. 1887–1890.
67. Xu W. Amino Acids as the Nitrogen-Containing Motifs in Copper-Catalyzed Domino Synthesis of *N*-Heterocycles / W. Xu, H. Fu // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76, Iss. 10. – P. 3846–3852.
68. Zeng F. One-Step Synthesis of Quinazolino[3,2-*a*]quinazolinones via Palladium-Catalyzed Domino Addition/Carboxamidation Reactions / F. Zeng, H. Alper // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, Iss. 16. – P. 3642–3644.
69. One-pot synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones from azides, alkynes, anilines, and carbon monoxide / S. Yang, H. Chao, C. Shuying et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 5671–5673.
70. Synthesis of quinazolinones and quinazolines / D. J. Connolly, D. Cusack, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61, Iss. 43. – P. 10153–10202.
71. Design and Synthesis of New Tetrazolyl- and Carboxy-biphenylmethyl-quinazolin-4-one Derivatives as Angiotensin II AT₁ Receptor Antagonists / M. A. H. Ismail, S. Barker, D. A. Abou El Ella et al. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, Iss. 5. – P. 1526–1535.
72. Synthesis of 2-(alkylamino)-5,6- and -6,7-dihydroxy-3,4-dihydroquinazolines and evaluation as potential dopamine agonists / J. A. Grosso, D. E. Nichols, J. D. Kohli, D. Glock // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 703–708.

-
73. Linear and proximal benzo-separated alkylated xanthines as adenosine-receptor antagonists / S. W. Schneller, A. C. Ibay, W. J. Christ, R. F. Bruns // J. Med. Chem. – 1989. – Vol. 32, Iss. 10. – P. 2247–2254.
74. Synthesis, properties, and mass-spectrometric fragmentation of 2-thio derivatives of 3-arylquinazolin-4-ones / Y. A. Azev, B. V. Golomolzin, T. Dyulcks et al. // Chem. Het. Compd. – 2007. – Vol. 43, Iss. 3. – P. 356–361.
75. Design and synthesis of 2-(arylamino)-4(3*H*)-quinazolinones as novel inhibitors of rat lens aldose reductase / J. DeRuiter, A. N. Brubaker, J. Millen, T. N. Riley // J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 29, Iss. 5. – P. 627–629.
76. Original 2-Alkylamino-6-halogenoquinazolin-4(3*H*)-ones and K_{ATP} Channel Activity / F. Somers, R. Ouedraogo, M.-H. Antoinen et al. // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44, Iss. 16). – P. 2575–2585.
77. Synthesis of substituted 2-amino-4-quinazolinones via *ortho*-fluorobenzoyl guanidines / M. J. Fray, J. P. Mathias, C. L. Nichols et al. // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, Iss. 36. – P. – 6365– 6368.
78. Ding M.-W. A Facile Synthesis of 2-Amino-3*H*-Quinazolin-4-ones with Tandem Aza-Wittig Reaction / M.-W. Ding, G.-P. Zeng, T.-J. Wu // Synth. Commun. – 2000. – Vol. 30, Iss. 9. – P. 1599–1604.
79. Zeng F. Tandem Palladium-Catalyzed Addition/Cyclocarbonylation: An Efficient Synthesis of 2-Heteroquinazolin-4(3*H*)-ones / F. Zeng, H. Alper // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 1188–1191.
80. Two New Pyrroloquinazolinoquinoline Alkaloids from *Peganum nigellastrum* / Z.-Z. Ma, Y. Hano, T. Nomura, Y.-J. Chen // Heterocycles. – 1997. – Vol. 46, Iss. 1. – P. 541–546.
81. Sen A. K. Couroupitine a, a new alkaloid from couroupita guianensis / A. K. Sen, S. B. Mahato, N. L. Dutta // Tetrahedron Lett. – 1974. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 609–610.

-
82. Amin A. H. A Bronchodilator Alkaloid (Vasicione) from *Adhatoda vasica* Nees / A. H. Amin, D. R. Mehta // *Nature*. – 1959. – Vol. 184, Iss. 4695. – P. 1317.
83. Saluste C. G. A Palladium-Catalyzed Synthesis of Amidines from Aryl Halides / C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – Vol. 39, Iss. 22. – P. 4156–4158.
84. Direct mono-insertion of isocyanides into terminal alkynes catalyzed by rare-earth silylamides / K. Komeyama, D. Sasayama, T. Kawabata et al. // *Chem. Commun.* – 2005. – Vol. 41. – P. 634–636.
85. Qiu G. Preparation of quinazolino[3,2-*a*]quinazolines via a palladium-catalyzed three-component reaction of carbodiimide, isocyanide, and amine / G. Qiu, Y. He, J. Wu // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 3836–3838.
86. 3-[Benzimidazo- and 3-[benzothiadiazoleimidazo-(1,2-*c*)quinazolin-5-yl]-2*H*-chromene-2-ones as potent antimicrobial agents / B. S. Kuarm, Y. T. Reddy, J. V. Madhav et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 524–527.
87. Decker M. Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase / M. Decker, F. Krauth, J. Lehmann // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, Iss. 6. – P. 1966–1977.
88. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress / P. T. Francis, A. M. Palmer, M. Snape, G. K. Wilcock // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1999. – Vol. 66. – P. 137–147.
89. Studies on quinazolines. 5. 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazoline derivatives: a novel class of potent and selective alpha1-adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents / J. W. Chern, P. L. Tao, M. H. Yen et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, Iss. 15. – P. 2196–2207.
90. Kvaskoff D. 2-Quinoxalinylnitrenes and 4-Quinazolinylnitrenes: Rearrangement to Cyclic and Acyclic Carbodiimides and Ring-Opening to

-
- Nitrile Ylides / D. Kvaskoff, M. Vosswinkel, C. Wentrup // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133. – P. 5413–5424.
91. An Easy Entry into 2-Halo-3-aryl-4(3*H*)-quinazoliniminium Halides from Heteroenyne-allenes / V. K. Naganaboina, K. L. Chandra, J. Desper, S. Rayat // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, Iss. 14. – P. 3718–3721.
92. A palladium-catalyzed three-component reaction for the preparation of quinazolin-4(3*H*)-imines / G. Qiu, G. Liu, S. Pu, J. Wu // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 2903–2905.
93. Westheimer F. H. Why Nature Chose Phosphates / F. H. Westheimer // *Science.* – 1987. – Vol. 235. – P. 1173–1178.
94. Yu X. Generation of Diverse 2*H*-Isoindol-1-ylphosphonates via Three-Component Reaction of 2-Alkynylbenzaldehyde, Aniline, and Phosphite / X. Yu, Q. Ding, J. Wu // *J. Comb. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 743–746.
95. Qiu G. A concise synthesis of 4-imino-3,4-dihydroquinazolin-2-ylphosphonates via a palladium-catalyzed reaction of carbodiimide, isocyanide, and phosphite / G. Qiu, Y. Lub, J. Wu // *Organic & Biomolecular Chemistry.* – 2013. – Vol. 11. – P. 798–802.
96. Tietze L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke. – Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co, 2006. – 617 p.
97. Radical Cyclization of *N*-Acylcyanamides: Total Synthesis of Luotonin A / A. Servais, M. Azzouz, D. Lopes et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, Iss. 4. – P. 576–579.
98. Radical Synthesis of Guanidines from *N*-Acyl Cyanamides / M.-H. Larraufie, C. Ollivier, L. Fensterbank et. al // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49, Iss. 12. – P. 2178–2181.
99. Radical Migration of Substituents of Aryl Groups on Quinazolinones Derived from *N*-Acyl Cyanamides / M.-H. Larraufie, C. Courillon, C. Ollivier et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132, Iss. 12. – P. 4381–4387.

-
100. α -Amination of Nitrogen Heterocycles: Ring-Fused Aminals / C. Zhang, C. K. De, R. Mal, D. Seidel // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130, Iss. 2. – P. 416–417.
101. Solid-phase synthesis of fused [2,1-*b*]quinazolinone alkaloids / A. Kamal, N. Shankaraiah, V. Devaiah, K. L. Reddy // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47, Iss. 51. – P. 9025–9028.
102. Tseng M.-C. Total synthesis of asperlicin C, circumdatin F, demethylbenzomalvin A, demethoxycircumdatin H, sclerotigenin, and other fused quinazolinones / M.-C. Tseng, H.-Y. Yang, Y.-H. Chu // *Org. & Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8. – P. 419–427.
103. Progress in hydroformylation and carbonylation / M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner // *J. Mol. Catalysis*. – 1995. – Vol. 104, Iss. 1. – P. 17–85.
104. Zeng F. One-Step Synthesis of Quinazolino[3,2-*a*]quinazolinones via Palladium-Catalyzed Domino Addition/Carboxamidation Reactions / F. Zeng, H. Alper // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12, Iss. 16. – P. 3642–3644.
105. Morimoto T. Evolution of Carbonylation Catalysis: No Need for Carbon Monoxide / T. Morimoto, K. Kakiuchi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43, Iss. 42. – P. 5580–5588.
106. Kuninobu Y. Isocyanate acting as a carbonyl precursor: pyridyl group-assisted formation of 4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones from ketimines and isocyanates / Y. Kuninobu, S. Nishimura, K. Takai // *Org. & Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 203–205.
107. Katagiri N. Studies on Ketene and Its Derivatives 114. 1,4-Cycloaddition of Ketene to Ethyl *N*-(2-Pyridyl)formimidates / N. Katagiri, R. Niwa, T. Kato // *Heterocycles*. – 1983. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 597–600.
108. Reactions of 2-Amino-, 2-Alkylamino-, and 2-Piperidino-1-aza-azulenes with Aryl and Chlorosulfonyl Isocyanates / N. Abe, H. Matsuda, Y. Sugihara, A. Kakehi // *J. Het. Chem.* – 1996. – Vol. 33, Iss. 4. – P. 1323–1331.

-
109. Molybdenum-mediated synthesis of quinazolin-4(3H)-ones via cyclo-carbonylation using microwave irradiation / B. Roberts, D. Liptrot, T. Luker et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 3793–3796.
110. Molybdenum-Mediated Carbonylation of Aryl Halides with Nucleophiles Using Microwave Irradiation / B. Roberts, D. Liptrot, L. Alcaraz et al. // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12. – P. 4280–4283.
111. A Palladium-Catalyzed Carbonyl Insertion Route to Pyrido[2,1-*b*]quinazoline Derivatives / J. W. Tilley, D. L. Coffen, B. H. Schaer, J. Lind // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52. – P. 2469–2474.
112. Direct Synthesis of Quinazolines through Copper-Catalyzed Reaction of Aniline-Derived Benzamidines / Y. Ohta, Y. Tokimizu, S. Oishi et al. // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, Iss. 17. – P. 3963–3965.
113. Willwacher J. Investigating *N*-methoxy-*N*-aryl ureas in oxidative C–H olefination reactions: an unexpected oxidation behaviour / J. Willwacher, S. Rakshit, F. Glorius // *Org. & Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 4736–4770.
114. Pacher P. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol / P. Pacher, A. Nivorozhkin, C. Szabó // *Pharm. Rev.* – 2006. – Vol. 58. – P. 87–114.
115. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey / R. Kumar, Darpan, S. Sharma, R. Singh // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1071–1108.
116. Davidson G.S. Application of Sildenafil for Pulmonary Hypertension in Canines and Foals / Davidson G. S. // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2006. – Vol. 10. – P. 405–408.
117. Effect of sildenafil citrate and a nitric oxide donating sildenafil derivative, NCX 911, on cavernosal relaxation and superoxide formation in hypercholesterolaemic rabbits / Shukla N., Jones R., Persad R. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 517, Iss. 3. – P. 224–231.

-
118. Пат. 20070281949 США, МПК А61К 31/519. Preparation of substituted pyrazolopyrimidines as inhibitors of glycogen synthase kinase 3 and cyclin dependent kinase 5 / E. R. Bacon, T. Bailey, N. C. Becknell, D. E. Gingrich, G. Hostetler, R. L. Hudkins, K. S. Learn, J. C. Wagner. – № 11/803320; заявл. 14.05.2007; опубл. 6.12.2007.
119. Пат. 2008/074316 США, МПК С07D 401/12. Preparation of diarylaminoquinolone derivatives for use as inducible nitric oxide synthase inhibitors / N. D. Smith, C. Bonnefous, H. Zhuang, X. Chen, S. Duron, A. Lindstrom. – WO 2009029617; заявл. 26.08.2008; опубл. 5.03.2009.
120. Pyrazolo-pyrimidines: A novel heterocyclic scaffold for potent and selective p38 α inhibitors // J. Das, R. V. Moquin, S. Pitt et al. / Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 2652-2657.
121. Preparation of 3-(substituted amino)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as EphB4 receptors and VEGFR2 kinase inhibitors / P. Holzer, P. Imbach, P. Furet, N. Schmideberg. – WO2007062805, МПК С07D 487/04; заявл. 28.11.2006; опубл. 07.06.2007.
122. Antitumor activity of eighty-four synthesized *N*-heteroaromatic compounds / E. Hayashi et al. // Yakugaku Zasshi (Jap.) – 1977. – Vol. 97. – P. 1022–1033.
123. Higashino T. Studies on pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives. IV. On 1-methyl- and 1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-5-oxide / T. Higashino, Y. Iwai, E. Hayashi // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – Vol. 24. – P. 3120–3134.
124. Design, Synthesis, Biological Activity, and ADME Properties of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines Active in Hypoxic Human Leukemia Cells: A Lead Optimization Study / M. Radi, E. Dreassi, C. Brullo et al. // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 2610–2626.
125. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines as potent antiproliferative and proapoptotic agents toward A431 and 8701-BC cells in culture via inhibition of c-Src phosphorylation / F. Carraro, A. Naldini, P. Pucci et al. / J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 1549–1561.

-
126. Rashad A. E. Synthesis and anticancer effects of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives by generating reactive oxygen species / A. E. Rashad, A. E. Mahmoud, M. M. Ali // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 1019–1026.
127. Ibrahim D. A. Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents / D. A. Ibrahim // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, Iss. 7. – P. 2776–2781.
128. Synthesis and antiinflammatory activity of novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines / R. K. Kota, K. K. Kompelly, R. Surampudi, R. Kulakarni // J. Chem. Pharm. Res. – 2011. – Vol. 3, Iss. 4. – P. 848–853.
129. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole compounds / A. M. Youssef, E. G. Neeland, E. B. Villanueva et al. // Bioorg. & Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 5685–5696.
130. Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as COX-2 selective inhibitors: synthesis and molecular modelling studies / D. Raffa, B. Maggio, F. Plescia et al. // Arch. Pharm. – 2009. – Vol. 342, Iss. 6. – P. 321–326.
131. Studies on Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives. XVI. Preparation of Reissert Compounds from Condensed Pyrimidine Systems Catalyzed by Lewis Acids / T. Higashino, S. Sato, A. Miyashita, T. Katori // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – Vol. 35, Iss. 12. – P. 4803–4812.
132. Studies on Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives. XVII.: Reactions of 5-Benzoyl-4,5-dihydro-6-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-carbonitrile: The 6-Methylpyrazolopyrimidine Reissert Compound / A. Miyashita, S. Sato, N. Taido et al. // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 38, Iss. 1. – P. 230–233.
133. Аллопуринол, его синтез и фармакологическая активность / И. М. Овчарова, И. М. Засосова, Л. Н. Герчиков и др. // Хим.-фарм. журнал. – 1973. – №11. – С. 57–59.

-
134. An Amidine Moiety as an N-Nucleophilic Exo Group for Constructing Condensed Phosphorus-containing Heterocyclic Systems / A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. M. Volochnyuk et al. // Chem. Het. Compd. – 2001. – Vol. 37, No. 5. – P. 656–658.
135. Novel Benzodiazaphosphinines with an Endocyclic P-C Bond / A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // Chem. Het. Compd. – 2001. – Vol. 37, No. 5. – P. 659–661.
136. Novel Approaches to Fused Phospha-Pyrimidines / D. M. Volochnyuk, S. A. Kovalevaa, A. N. Chernega et al. // Synthesis. – 2006. – Iss. 10. – P. 1613–1624.
137. Phosphorylation of Arylureas and Arylcarbamates: A New Prospect / D. M. Volochnyuk, A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko // Synthesis. – 2005. – Iss. 18. – P. 3124–3134.
138. High Throughput Synthesis of Extended Pyrazolo[3,4-*d*]dihydropyrimidines / S. V. Ryabukhin, D. S. Granat, A. S. Plaskon et al. // ACS Comb. Sci. – 2012. – Vol. 14. – P. 465–470.
139. Organosilicon Compounds as Water Scavengers in Reactions of Carbonyl Compounds / D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, O. O. Grygorenko // Synthesis. – 2009. – Iss. 22. – P. 3719–3743.
140. Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)Aromatic *ortho*-Diamines or *ortho*-Aminothiophenole and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // Synthesis. – 2006. – Iss. 21. – P. 3715–3726.
141. *N*-Substituted Ureas and Thioureas in Biginelli Reaction Promoted by Chlorotrimethyl-silane: Convenient Synthesis of *N*1-alkyl, *N*1-aryl- and *N*1,*N*3-dialkyl-3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk et al. // Synthesis. – 2007. – Iss. 3. – P. 417–427.
142. Combinatorial Knoevenagel reactions / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk et al. // J. Comb. Chem. – 2007. – Vol. 9. – P. 1073–1078.

-
143. One Step Fusion of 1,3-Thiazine and Pyrimidine Cycles / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk et al. // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, Iss. 21. – P. 4215–4218.
144. A CF₃-substituted 1,3-dicarbonyl compounds in the Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk et al. // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – Vol. 129. – P. 625–631.
145. Acyl pyruvates as synthons in the Biginelli reaction / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. S. Bondarenko et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 4229–4232.
146. Aminoheterocycles as synthons for combinatorial Biginelli reactions / S.V. Ryabukhin, A.S. Plaskon, S.Y. Boron et al. // *Molecular Diversity.* – 2011. – Vol. 15. – P. 189–195.
147. Instant JChem, Instant JChem 5.10.3, 2012, ChemAxon. – <http://www.chemaxon.com>.
148. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2001. – Vol. 46. – P. 3–26.
149. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective / T. I. Oprea, A. M. Davis, S. J. Teague, P. D. Leeson // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences.* – 2001. – Vol. 41. – P. 1308–1315.
150. Gleeson M. P. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb / M. P. Gleeson // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 817–834.
151. Nadin A. Lead-oriented synthesis: a new opportunity for synthetic chemistry / A. Nadin, C. Hattotuwigama, I. Churcher // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – P. 1114–1122.
152. One-Pot Synthesis of (5-Aminopyrazol-4-yl)-phosphonic Acid Derivatives from 1-Aryl-5-arylcarboxamidopyrazoles through Pyrazolo[4,3-*c*][1,5,2]-oxazaphosphinines / D. M. Volochnyuk, A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko et al. // *Synthesis.* – 2003. – Iss. 6. – P. 906–914.

-
153. Novel Heterocyclic System - 2,4,1-Benzoxazaphosphinine: Convenient Substrate for Synthesis of Derivatives of 2,4-Diaminophenylphosphonic Acid / A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev // *Synlett.* – 2001. – Iss. 6. – P. 860–862.
154. Mukaiyama T. New Synthetic Reactions Based on the Onium Salts of Aza-Arenes / T. Mukaiyama // *Angew. Chem.* – 1979. – Vol. 91. – P. 798–812.
155. Mroczkiewicz A. Imidazolylalkanecarboxylic acids A. Mroczkiewicz // *Acta Poloniae Pharmaceutica.* – 1984. – Vol. 41. – P. 435–440.
156. Preliminary Studies on a New Group of Imidazole Derivatives with Anticonvulsant Activity / L. Ustunes, V. Pabuccuoglu, T. Berkan, A. Ozer // *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara.* – 1989. – Vol. 19. – P. 39–45.
157. Synthesis and anticonvulsant activity of some ω -(1*H*-1-imidazolyl)-*N*-phenylalkanoic acid amide derivatives / Z. Aktuerk, F. S. Kilic, K. Erol, V. Pabuccuoglu // *Farmaco.* – 2002. – Vol. 57, Iss. 3. – P. 201–206.
158. Synthesis and anticonvulsant activity of some ω -(1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-phenylacetamide and propionamide derivatives / Z. Soyer, F. S. Kilic, K. Erol, V. Pabuccuoglu // *Farmaco.* – 2004. – Vol. 59, Iss. 8. – P. 595–600.
159. Young R. Synthesis and characterization of blocked and ligand-appended hemes derived from atropisomeric meso-diphenylporphyrins / R. Young, C. K. Chang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol. 107, Iss. 4. – P. 898–909.
160. Synthesis and spectroscopic properties of *N*-azolypropanamides / A. Cruz, J. Elguero, P. Goya, A. Martinez // *J. Heterocycl. Chem.* – 1988. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 225–229.