

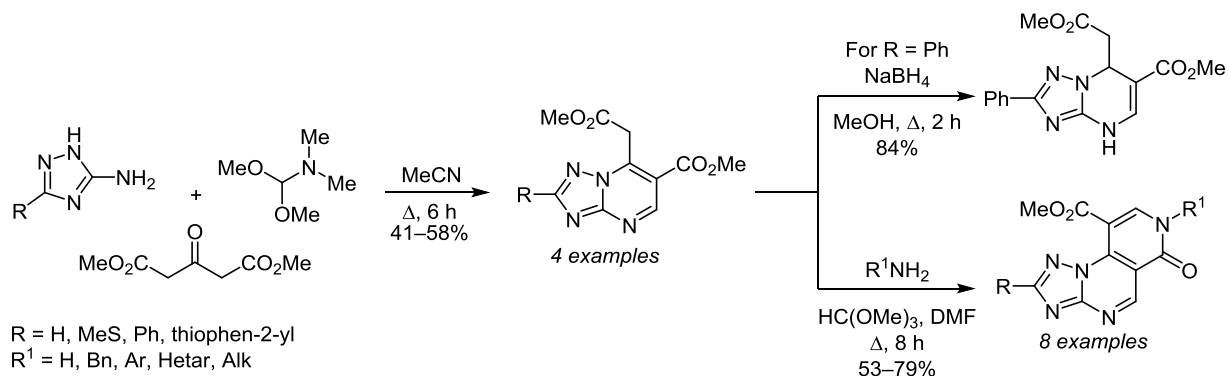
## Новые варианты многокомпонентных реакций получения 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов

Владимир А. Поликарчук<sup>1</sup>, Юлия В. Чертова<sup>1</sup>, Андрей Ю. Потапов<sup>1</sup>, Ирина В. Леденёва<sup>1</sup>, Евгения А. Кошелева<sup>1</sup>, Михаил Ю. Крысин<sup>1\*</sup>, Олег А. Козадёров<sup>1</sup>, Геннадий В. Шаталов<sup>1</sup>, Дмитрий Ю. Вандышев<sup>1</sup>, Хидмет С. Шихалиев<sup>1</sup>, Четти Прабхакар<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: kaf261@rambler.ru

<sup>2</sup> Национальный технологический институт Курукиштра,  
Мирзанур, Харьяна 136119, Индия; e-mail: chetty\_prabhakar@yahoo.com

Поступило 25.01.2020  
Принято после доработки 17.03.2020



Реализована новая многокомпонентная реакция региоселективного получения замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов при использовании аминотриазолов, диметилового эфира β-кетоглutarовой кислоты и диметилацеталь диметилформамида. Продемонстрировано селективное восстановление 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов до дигидропроизводных, а также применение триазолопиримидинов в качестве исходных соединений в многокомпонентных вариантах синтеза дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинкарбоксилатов.

**Ключевые слова:** аминотриазолы, ацетон-1,3-дикарбоксилаты, диметилацеталь диметилформамида, дигидропиридо[3,4-*e*]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины, ВЭЖХ / МС высокого разрешения, многокомпонентные реакции.

Соединения, содержащие конденсированные циклы триазола и пиримидина, в частности производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина (ТП), обладают разнообразной биологической активностью.<sup>1</sup> Так, среди них выявлены соединения, проявляющие ингибирующую активность в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 2 (TDP2),<sup>2</sup> мутантных форм киназы рецептора эпидермального фактора роста (L858R-T790M)<sup>3</sup> и лизин-специфической гистоновой деметилазы 1 (LSD1/KDM1A).<sup>4</sup> Помимо антибактериального действия на *Enterococcus faecium*,<sup>5</sup> ТП также обладают анальгетической, антиконвульсантной, противовоспалительной,<sup>6</sup> антиоксидантной,<sup>7</sup> противораковой,<sup>8</sup> антиэпилептической,<sup>9</sup> и

антитрипаносомиазной<sup>10</sup> активностью. К числу ТП относятся природный антибиотик эсрамицин,<sup>11</sup> вазодилаторное и антиагрегантное средство трапидил<sup>12</sup> (рис. 1). Биологическая активность свойственна и ТП, конденсированным с другими гетероциклами, например с дигидропирролом,<sup>13</sup> пиразолом,<sup>14</sup> пиридином.<sup>15</sup> ТП также используются в качестве ингибиторов коррозии стали.<sup>16</sup>

Общим методом получения ТП является гетероциклизация 5-амино-1,2,4-триазолов (АТ) с различными 1,3-дизлектрофильными агентами.<sup>1,17–19</sup> ТП можно синтезировать и в многокомпонентном варианте – реакцией Биджинелли при взаимодействии АТ,

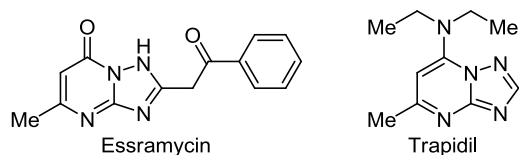


Рисунок 1. Структурные формулы биологически активных ТП.

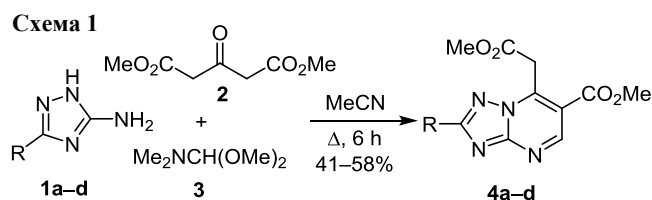
1,3-дикарбонильных или родственных соединений с альдегидами<sup>1,5,17,18,20,21a</sup> или с арилглиоксалями.<sup>21b</sup> Другие синтетические эквиваленты  $C_1^+$  синтонов не исследовались.

ТП, конденсированные с различными гетероциклами, получают в результате реакции аннелирования гетероциклов к АТ<sup>22</sup> или к ТП.<sup>13,14</sup> Селективное многостадийное аннелирование пиридинового или диазепинового циклов к ТП было показано нами ранее.<sup>23</sup> Эти процессы включали две или более стадий, и суммарный выход целевых продуктов был невысоким. Получение конденсированных ТР многокомпонентной реакцией до настоящего времени в литературе не описано.

Для получения моноциклических производных пиридина используют двустадийную реакцию диэфиров β-кетоглутаровой кислоты<sup>24–26</sup> с амидинами<sup>26a</sup> и диметилацеталем диметилформамида (DMADMF), а затем с гуанидином<sup>26b</sup> или классическую многокомпонентную реакцию (МКР) Биджинелли с альдегидами и мочевиной.<sup>26c,d</sup>

Цель настоящей работы – разработка нового многокомпонентного способа региоселективного получения функциональных производных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиримидинов на основе взаимодействия АТ с диметилэфиром β-кетоглутаровой кислоты и DMADMF. Наш интерес к диэфиру β-кетоглутаровой кислоты как 1,3-дикарбонильному соединению обусловлен возможностью введения вицинальных метоксикарбонильной и метоксикарбонилметильной групп, необходимых для дальнейшей реакции гетероаннелирования и получения производных ТП. Нами было исследовано взаимодействие АТ **1a–d** с диметилэфиром β-кетоглутаровой кислоты (**2**) и DMADMF (**3**), в результате чего как целевые соединения были выделены производные метиловых эфиров 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-карбоновых кислот **4a–d** (схема 1).

Для более эффективного протекания реакции были оптимизированы условия МКР получения соединения



a R = H, b R = MeS, c R = Ph, d R = thiophen-2-yl

Таблица 1. Оптимизация условий реакции получения соединения **4b**

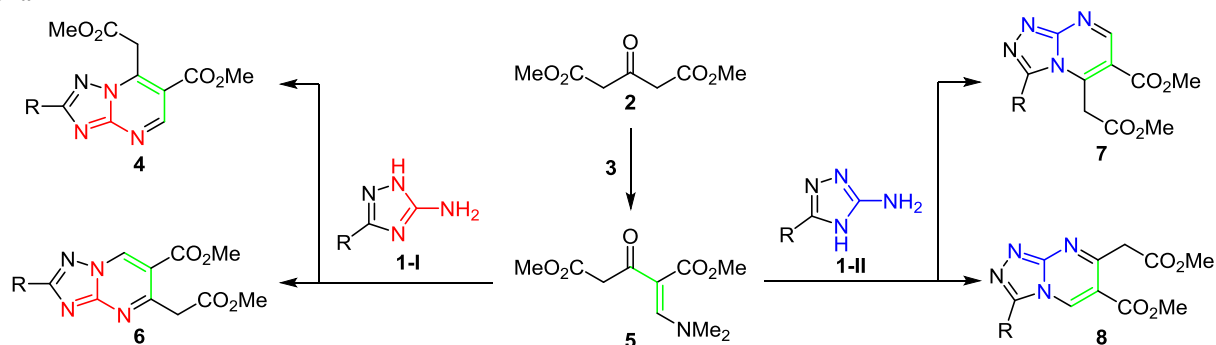
Опыт	Мольное соотношение <b>1b:2:3</b>	Растворитель (1.5 ммоль / 3 мл)	Время реакции, ч	Выход, %
1	1:1:1	MeOH	6	12
2	1:1:1	MeOH + AcOH (1 экв.)	6	11
3	1:1:1	MeCN	6	29
4	1:1.2:1.2	MeCN	6	49
5	1:1.2:1.2	MeOH	5	34
6	1:1.2:1.2	<i>i</i> -PrOH	5	24
7	1:1.2:1.2	PhMe	5	26
8	1:1.2:1.2	THF	5	33

**4b**, включающие мольное соотношение реагентов, растворитель и время реакции (табл. 1).

Результаты оптимизации показали, что наиболее высокий выход триазолопиридина **4b** (49%) был получен при кипячении АТ **1b** с 20% мольным избытком диэфира **2** и DMADMF (**3**) в MeCN (опыт 4). Однако этот выход является умеренным, вследствие протекания побочных реакций, обусловленных многофункциональностью исходных соединений. Увеличение времени реакции не привело к значительному увеличению выхода продукта **4b**.

Основное затруднение при определении конечной структуры целевого соединения связано с существованием АТ **1** в двух таутомерных формах – *1H*-1,2,4-триазоло-5-аминов **1-I** и *4H*-1,2,4-триазоло-3-аминов **1-II**,<sup>21a,27</sup> что и определяет различные возможные пути протекания МКР и, как следствие, образование различных структурных изомеров продуктов реакции (схема 2). Помимо этого, неравноценной также является электрофильность атомов С в енаминоне **5**, который рассматривается как наиболее вероятный

Схема 2



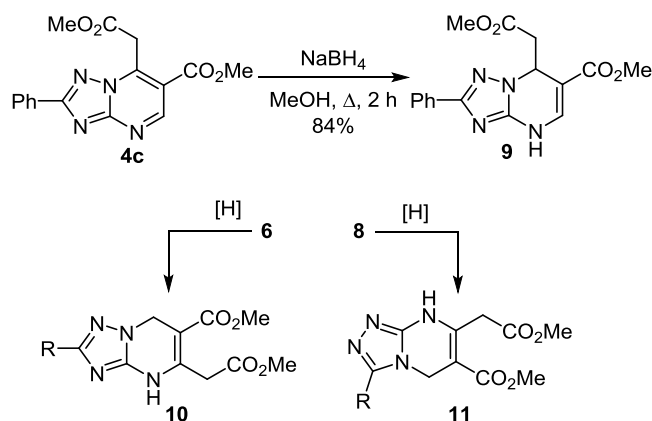
интермедиат в реакции с DMADMF. Возможные структуры продуктов МКР представлены на схеме 2.

Мы предполагаем, что реакции АТ в 1*H*-таутомерной форме **1-I**, в зависимости от региоселективности первичного взаимодействия с енамином **5**, приводят к образованию региоизомеров 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина **4** или **6**, а реакции АТ в форме 4*H*-таутомера **1-II** – к производным 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидина **7** или **8**. Образование региоизомеров можно объяснить изначальной реакцией с участием или экзоциклической группы NH<sub>2</sub> таутомеров **1-I** и **1-II**, или группы NH триазольного цикла и последующей гетероциклизацией по карбонильной группе енамина **5**. Это в первом случае приводит к образованию продуктов реакции **4**, **7** или к производным ТП **6**, **8** во втором случае. Следует отметить, что данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H выделенного соединения не позволили определить структуру конечного продукта. Однако, благодаря отсутствию в спектре NOESY полученного триазолопиримидина **4b** кросс-пика между протонами группы MeS и метиленовым фрагментом CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, была исключена предполагаемая структура **7**, в которой эти протоны пространственно сближены.

Для однозначного подтверждения структуры полученного соединения было проведено селективное восстановление пиримидинового фрагмента. Известно, что пиримидиновый цикл в триазолопиримидинах селективно восстанавливается до дигидро- или тетрагидропроизводных в зависимости от природы применяемого восстановителя.<sup>20а,28</sup> Так, незамещенные по положению С-6 производные пиримидинов восстанавливаются при воздействии LiAlH<sub>4</sub> до дигидропроизводных,<sup>20а</sup> а в присутствии NaBH<sub>4</sub> – до тетрагидропроизводных.<sup>20а,28</sup> В предполагаемых структурных аналогах **4**, **6**, **8** присутствуют два сложноэфирных заместителя, поэтому применение LiAlH<sub>4</sub> исключалось. Таким образом, в результате восстановления в присутствии NaBH<sub>4</sub> был получен продукт, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H которого присутствовали однопротонные дублеты дублетов при 2.85 (*J* = 15.5, *J* = 5.3 Гц), 3.06 (*J* = 15.5, *J* = 3.6 Гц) и 5.64 м. д. (*J* = 5.4, *J* = 3.8 Гц), соответствующие спиновой АМХ-системе диастереотопных протонов экзоциклической группы CH<sub>2</sub> и протона у асимметрического атома С-7 цикла, а также синглеты при 7.52 и 10.90 м. д. протонов групп 5-СН и NH дигидропиримидинового фрагмента соответственно. Данные спектрального анализа продукта реакции восстановления соответствуют структуре соединения **9**, которое возможно получить исключительно из исходного соединения **4c** (схема 3). Надо полагать, что в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H предполагаемых восстановленных соединений **10** и **11** (схема 3) наблюдались бы сигналы протонов двух метиленовых групп и группы NH. Отсутствие этих сигналов исключает возможность образования в ходе обсуждаемой МКР структур **6** и **8** (схема 2).

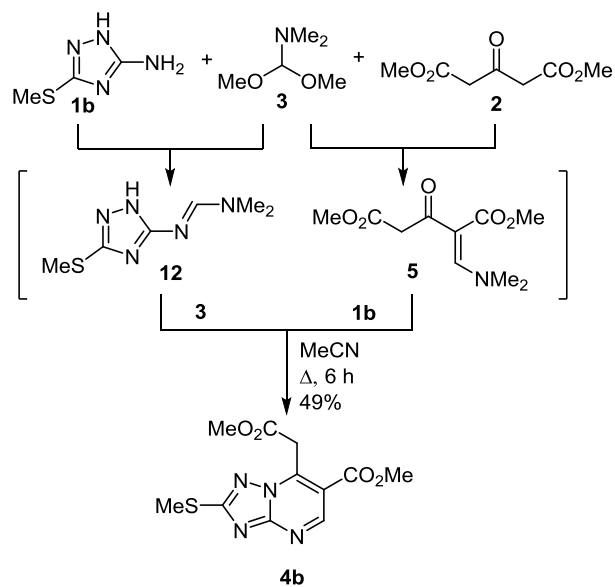
На примере получения соединения **4b** при оптимальных условиях реакции (табл. 1) нами был осуще-

### Схема 3



ствлен временной мониторинг состава реакционной смеси, используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения, что позволило нам определить возможный путь протекания МКР (схема 4).

### Схема 4



Было установлено, что в ходе МКР протекает ряд побочных реакций, которые влияют на выход триазолопиримидина **4b** (рис. 2). Среди идентифицированных ключевых компонентов реакционной смеси, были обнаружены интермедиаты **5** (вычислено для [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> с *m/z* 230.1024) и **12** (вычислено для [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>S]<sup>+</sup> с *m/z* 186.0808), а также целевой триазолопиримидин **4b** (вычислено для [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S]<sup>+</sup> с *m/z* 297.0653). Следует отметить, что образование триазолопиримидина **4b** было зафиксировано уже через 15 мин после начала реакции. Интенсивность пика енамина **5** уменьшается по мере протекания МКР, в то время как интенсивность пика интермедиата **12** практически не меняется на протяжении всей реакции (рис. 2). На основании данных мониторинга состава реакционной смеси МКР мы предположили,

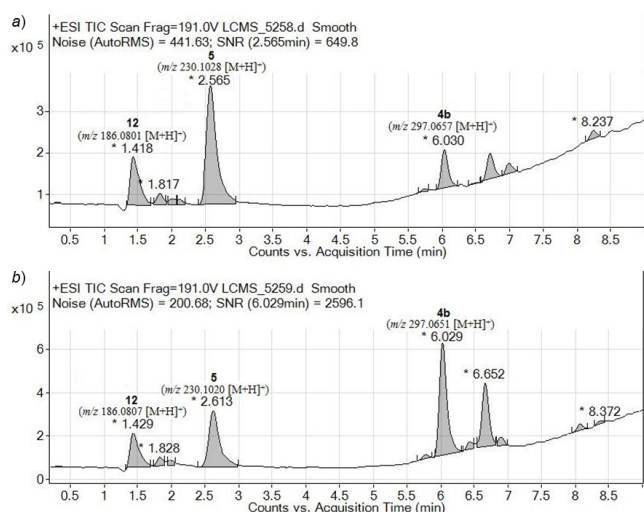
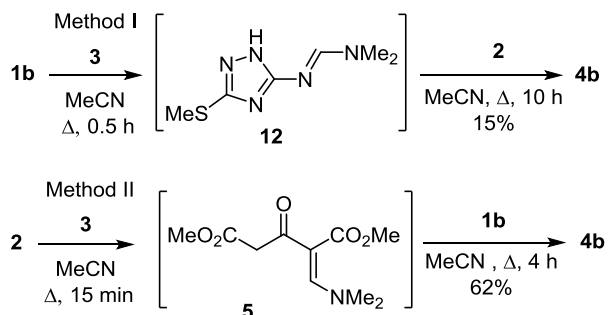


Рисунок 2. Хроматограмма реакционной смеси синтеза соединения **4b**: а) время реакции 15 мин, б) время реакции 3 ч.

что доминирующим является взаимодействие диэфира **2** с DMADMF (**3**), в результате которого образуется интермедиат **5**, дальнейшее взаимодействие последнего с аминотриазолом **1b** и приводит к продукту реакции **4b**. Проведенный нами мониторинг реакции получения продукта **4b** показали, что в ходе двустадийного процесса, включающего первоначально получение интермедиата **12** (без выделения из реакционной смеси) с последующим взаимодействием его с диэфиром **2**, был получен триазолопиримидин **4b** с выходом 15% (схема 5, метод I). В свою очередь, взаимодействие диэфира **2** с DMADMF (**3**) и реакция полученного интермедиата **5** с триазолом **1b** привели к образованию триазолопиримидина **4b** с выходом 66% (схема 5, метод II).

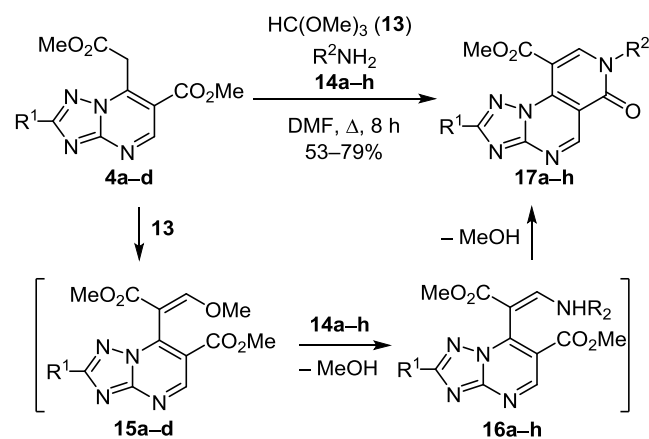
#### Схема 5



Триазолопиримидины **4a–d** являются 1,5-дикарбонильными соединениями и могут рассматриваться как исходные соединения для реакции аннелирования с получением более сложных гетероциклических систем. Гетероциклизация соединений **4** только с участием двух сложноэфирных групп не представляет существенного интереса вследствие ограниченных возможностей для дальнейшего структурного преобразования. Считаем, что триазолопиримидины **4a–d** могут рассматриваться как нестандартные гетероциклические субстраты в МКР.<sup>29</sup>

Нами была исследована МКР триазолопиримидинов **4a–d** с триметилортоформиатом **13** и первичными аминами **14a–h**. Наилучшие результаты по выходу продукта были получены при использовании избытка (1.5 экв.) как ортоэфира **13**, так и амина **14** при кипячении в ДМФА. В результате были получены производные метиловых эфиров 6,7-дигидропиридо-[3,4-*e*]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоновых кислот **17a–h** с выходами 53–79% (схема 6).

#### Схема 6



- 14 a** R<sup>2</sup> = Bn, **b** R<sup>2</sup> = (pyridin-2-yl)methyl, **c** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**d** R<sup>2</sup> = MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **e** R<sup>2</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **f** R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**g** R<sup>2</sup> = (pyridin-2-yl)methyl, **h** R<sup>2</sup> = Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
**16, 17 a** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Bn; **b** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = (pyridin-2-yl)methyl;  
**c** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;  
**e** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **f** R<sup>1</sup> = MeS, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**g** R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl, R<sup>2</sup> = (pyridin-2-yl)methyl;  
**h** R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl, R<sup>2</sup> = Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

Следует отметить, что применение DMADMF (**3**) оказалось менее эффективным и привело к образованию смолообразных продуктов, сильно снижавших выход целевого соединения **17a** (16%). Использование других растворителей – MeOH, EtOH, EtOAc – также не оказало положительного влияния на выход продукта реакции.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **17a–h** наблюдаются сигналы протонов группы CH<sub>3</sub>O при 3.88–3.93 м. д. и синглет протона Н-8 пиридинового цикла при 8.86–8.98 м. д., но отсутствуют сигналы протонов CH<sub>2</sub> и второй группы CH<sub>3</sub>O в сравнении со спектрами исходных триазолопиримидинов **4a–d**. В ИК спектрах соединений **17a–h** характерной является полоса поглощения сложноэфирной группы (1704–1733 см<sup>-1</sup>) и соответствующая 6-членному лактамному фрагменту полоса поглощения при 1651–1679 см<sup>-1</sup>.

Полагаем, что МКР получения соединений **17a–h** состоит из первоначальной реакции триазолопиримидинов **4a–d** с ортоэфиром **13** с образованием метоксиметиленпроизводных **15a–h**, которые при взаимодействии с первичными аминами **14a–h** преобразуются в енамино-карбонильные интермедиаты **16a–h**, внутримолекулярная циклизация последних и приводит к пиридотриазолопиримидинам **17a–h**.

Таким образом, мы разработали новый одnoreакторный вариант региоселективной многокомпонентной реакции синтеза функциональных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов на основе взаимодействия аминотриазолов, диметилового эфира  $\beta$ -кетоглутаровой кислоты и диметилацетата диметилформамида. Установлено, что последовательность процессов многокомпонентной реакции включает промежуточное образование аминотриазола. Была продемонстрирована возможность применения полученных триазолопиримидинов для многокомпонентного синтеза дигидропиридо[3,4-*e*]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Предложенные варианты многокомпонентных реакций представляют интерес для синтеза сложных гетероциклических структур с возможной биологической активностью.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR (Bruker) в диапазоне частот 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  с разрешением 2  $\text{cm}^{-1}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектрометрический мониторинг реакции аминотриазола **1b**, диэфира **2** и DMADMF (**3**), а также определение чистоты целевых соединений проведены на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре Agilent 6230 TOF LC/MS (Agilent Technologies) с источником ионизации электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов при напряжении на капилляре 4 кВ, фрагменторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В; элюирование градиентное –  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  (0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$ ); скорость потока 0.4 мл/мин; колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6  $\times$  50 мм; 2.7 мкм). Для ввода пробы использована хроматографическая система Agilent 1260 Infinity II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60  $\text{F}_{254}$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$  в различных объемных соотношениях, проявление в УФ свете или парах иода.

Аминотриазол **1b** получен по литературной методике,<sup>30</sup> другие реагенты и растворители приобретены у коммерческих производителей (Acros Organics, Alinda Chemical Ltd.) и использованы без дополнительной очистки.

**Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов 4a–d** (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего аминотриазола **1a–d**, 313 мг (1.8 ммоль) диметилового эфира  $\beta$ -кетоглутаровой кислоты (**2**), 214 мг (1.8 ммоль) DMADMF (**3**) кипятят в течение 6 ч в 3 мл  $\text{MeCN}$ . После окончания реакции (контроль методом ТСХ) растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывают и промывают *i*-PrOH.

**Метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (4a)**. Выход 153 мг (41%),

белые кристаллы, т. пл. 107–109 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1723 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1293, 1232, 1198, 1156 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.66 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.93 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.77 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 8.87 (1H, с, Н-2); 9.29 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 34.6; 52.5; 53.0; 113.6; 147.7; 154.8; 155.4; 157.2; 163.6; 167.3. Найдено,  $m/z$ : 251.0781  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$  251.0775.

**Метил-2-(метилсульфанил)-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (4b)**. Выход 218 мг (49%), белые кристаллы, т. пл. 121–123 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1723 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1323 ( $\text{S}-\text{Me}$ ), 1278, 1203, 1198, 1166 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.69 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{S}$ ); 3.67 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.91 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.70 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 9.20 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.4; 34.7; 52.6; 53.0; 112.8; 146.4; 155.2; 155.6; 163.7; 167.3; 169.9. Найдено,  $m/z$ : 297.0646  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$  297.0653.

**Метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (4c)**. Выход 283 мг (58%), белые кристаллы, т. пл. 176–178 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1722 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1300, 1213, 1164 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.69 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.94 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.83 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 7.58–7.61 (3H, м, Н Ph); 8.25–8.27 (2H, м, Н Ph); 9.28 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 34.7; 52.7; 53.0; 113.5; 127.2; 129.2; 129.5; 131.4; 147.5; 155.5; 155.8; 163.7; 165.8; 167.4. Найдено,  $m/z$ : 327.1091  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 327.1089.

**Метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(тиофен-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (4d)**. Выход 274 мг (55%), белые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1723 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1278, 1208, 1165 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.69 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3.93 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.77 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ); 7.28 (1H, д, *J* = 4.9, *J* = 3.6, Н тиофен); 7.87 (1H, д, *J* = 4.9, Н тиофен); 7.95 (1H, д, *J* = 3.6, Н тиофен); 9.26 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 34.6; 52.5; 52.9; 113.4; 128.6; 129.4; 130.7; 132.0; 143.2; 147.2; 155.5; 162.0; 163.6; 167.3. Найдено,  $m/z$ : 333.0648  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 333.0653.

**Синтез метил-2-(метилсульфанил)-7-(2-метокси-2-оксоэтил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (4b)**. Метод I. Смесь 240 мг (1.5 ммоль) аминотриазола **1b** и 214 мг (1.8 ммоль) DMADMF (**3**) кипятят в течение 0.5 ч в 3 мл  $\text{MeCN}$  до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем к реакционной смеси добавляют 313 мг (1.8 ммоль) диметилового эфира  $\beta$ -кетоглутаровой кислоты (**2**) и продолжают кипячение в течение 10 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывают и промывают *i*-PrOH. Выход 66 мг (15%). Физико-химические и спектральные характеристики полученного продукта **4b** идентичны приведенным выше.

Метод II. Смесь 313 мг (1.8 ммоль) диметилового эфира  $\beta$ -кетоглутаровой кислоты (**2**) и 214 мг (1.8 ммоль) DMADMF (**3**) кипятят в течение 15 мин в 3 мл  $\text{MeCN}$  до завершения реакции (контроль методом

ТСХ). Затем к реакционной смеси добавляют 240 мг (1.5 ммоль) аминотриазола **1b**, и продолжают кипячение в течение 4 ч. По окончании реакции растворитель упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, осадок отфильтровывают и промывают *i*-PrOH. Выход 422 мг (62%). Физико-химические и спектральные характеристики полученного продукта **4b** идентичны приведенным выше.

**Метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (9)**. Смесь 300 мг (0.9 ммоль) метил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (**4c**) и 51 мг (1.35 ммоль) NaBH<sub>4</sub> кипятят в 10 мл MeOH в течение 2 ч (контроль методом ТСХ). После окончания реакции, смесь охлаждают и добавляют 30 мл H<sub>2</sub>O, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–DMFA, 6:1. Выход 248 мг (84%), белые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3347 (NH, вал.), 1740 (C=O), 1723 (C–O), 1578 (NH), 1243, 1179, 1095 (O=C–OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.85 (1H, д, *J* = 15.5, *J* = 5.3, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.06 (1H, д, *J* = 15.5, *J* = 3.6, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 3.53 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.63 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 5.64 (1H, д, *J* = 5.4, *J* = 3.8, H-7); 7.39–7.47 (3H, м, H Ph); 7.52 (1H, с, H-5); 7.93 (2H, д, *J* = 7.1, H Ph); 10.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 38.7; 51.4; 51.4; 53.3; 92.2; 125.6; 128.7; 129.2; 130.9; 136.6; 148.2; 159.2; 165.3; 169.9. Найдено, *m/z*: 329.1242 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 329.1245.

**Синтез метил-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилатов 17a–h** (общая методика). Смесь 1.5 ммоль соответствующего триазолопиримидина **4a–d**, 239 мг (2.25 ммоль) триметилортоформиата (**13**) и 2.25 ммоль амина **14a–h** кипятят в 5 мл DMFA в течение 8 ч до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–DMFA, 4:1.

**Метил-7-бензил-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17a)**. Выход 317 мг (63%), бежевые кристаллы, т. пл. 202–204 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1711 (O=C–OMe), 1663 (C=O, лактам), 1265, 1213, 1183 (O=C–OMe). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.90 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 5.30 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.30–7.42 (5H, м, H Ph); 8.76 (1H, с, H-8); 8.86 (1H, с, H-2); 9.39 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 52.4; 53.3; 103.3; 109.2; 128.3; 129.0; 136.4; 140.9; 146.4; 155.3; 155.8; 156.1; 159.4; 164.5. Найдено, *m/z*: 336.1090 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 336.1092.

**Метил-6-оксо-7-(пиридин-2-илметил)-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17b)**. Выход 343 мг (68%), бежевые кристаллы, т. пл. 204–206 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1716 (O=C–OMe), 1665 (C=O лактам), 1262, 1207, 1184 (O=C–OMe). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 5.42 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.32–7.33 (1H, м,

H пиридин); 7.47 (1H, д, *J* = 7.9, H пиридин); 7.82 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.8, H пиридин); 8.47–8.49 (1H, м, H пиридин); 8.83 (1H, с, H-2(8)); 8.84 (1H, с, H-8(2)); 9.35 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 52.8; 53.5; 102.2; 108.5; 122.2; 122.8; 137.0; 140.6; 147.3; 149.2; 154.6; 154.8; 155.4; 155.7; 158.8; 164.2. Найдено, *m/z*: 337.1048 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 337.1044.

**Метил-7-(4-метоксифенил)-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17c)**. Выход 284 мг (54%), бежевые кристаллы, т. пл. 214–216 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1704 (O=C–OMe), 1679 (C=O лактам), 1256, 1203, 1191 (O=C–OMe), 1242, 1034 (Ph–O–Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.84 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 3.89 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 7.12 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.47 (2H, д, *J* = 8.9, H Ar); 8.61 (1H, с, H-8); 8.81 (1H, с, H-2); 9.41 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 52.9; 55.6; 102.9; 109.1; 114.4; 128.2; 131.8; 140.7; 146.5; 155.0; 155.5; 156.0; 159.2; 159.6; 169.9. Найдено, *m/z*: 352.1040 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 352.1041.

**Метил-7-(2-метоксиэтил)-6-оксо-2-фенил-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17d)**. Выход 421 мг (74%), бежевые кристаллы, т. пл. 206–208 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1733 (O=C–OMe), 1667 (C=O лактам), 1245, 1210, 1172 (O=C–OMe), 1080 (CH<sub>2</sub>–O–Me). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.27 (3H, с, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>); 3.68 (2H, т, *J* = 5.1, NCH<sub>2</sub>); 4.00 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.29 (2H, т, *J* = 5.1, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 7.57–7.62 (3H, м, H Ph); 8.21–8.23 (2H, м, H Ph); 8.74 (1H, с, H-8); 9.28 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 48.7; 53.0; 58.1; 68.8; 102.0; 108.3; 126.7; 129.0; 129.6; 130.9; 140.0; 146.5; 154.8; 156.1; 158.9; 164.1; 164.4. Найдено, *m/z*: 380.1346 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 380.1354.

**Метил-6-оксо-2-фенил-7-(2-хлорбензил)-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17e)**. Выход 527 мг (79%), бежевые кристаллы, т. пл. 268–270 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1720 (O=C–OMe), 1670 (C=O лактам), 1277, 1211, 1130 (O=C–OMe). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 4.00 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 5.39 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.16–7.18 (1H, м, H Ar); 7.30–7.34 (1H, м, H Ar); 7.35–7.39 (1H, м, H Ar); 7.53–7.55 (1H, м, H Ar); 7.58–7.62 (3H, м, H Ph); 8.22–8.24 (2H, м, H Ph); 8.79 (1H, с, H-8); 9.38 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 50.8; 53.5; 103.5; 109.2; 127.2; 127.9; 129.1; 129.5; 129.9; 130.1; 131.4; 132.4; 133.4; 140.7; 146.8; 155.3; 156.6; 159.3; 164.7; 164.8. Найдено, *m/z*: 446.1021 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 446.1015.

**Метил-2-(метилсульфанил)-6-оксо-7-(*n*-толил)-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17f)**. Выход 303 мг (53%), бежевые кристаллы, т. пл. 240–242 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1718 (O=C–OMe), 1673 (C=O лактам), 1313 (S–Me), 1286, 1230, 1178 (O=C–OMe). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 2.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>S); 3.88 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 7.38 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.43 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.57 (1H, с, H-8); 9.33 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.4; 20.8; 52.9; 102.9; 108.5; 126.7; 129.8; 136.6; 138.8; 139.3; 146.1; 154.9; 156.2; 159.0; 163.9; 167.9. Найдено, *m/z*: 382.0973 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, *m/z*: 382.0969.



**Метил-6-оксо-7-(пиридин-2-илметил)-2-(тиофен-2-ил)-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидин-9-карбоксилат (17g).** Выход 451 мг (72%), бежевые кристаллы, т. пл. 244–246 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1718 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1651 ( $\text{C}=\text{O}$  лактам), 1292, 1211, 1153 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.00 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 5.42 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.28 (1H, д, д,  $J = 4.9$ ,  $J = 3.7$ , Н тиофен); 7.32 (1H, д, д,  $J = 7.4$ ,  $J = 4.9$ , Н тиофен); 7.47 (1H, д,  $J = 7.8$ , Н пиридин); 7.82 (1H, д, д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.8$ , Н тиофен); 7.83–7.85 (1H, м, Н пиридин); 7.90–7.81 (1H, м, Н пиридин); 8.49 (1H, д,  $J = 4.7$ , Н пиридин); 8.98 (1H, с, Н-8); 9.26 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 53.5; 53.9; 102.7; 108.9; 122.6; 123.3; 129.0; 129.2; 130.5; 132.8; 137.4; 140.5; 147.6; 149.6; 155.0; 155.4; 156.5; 159.2; 161.0; 164.9. Найдено,  $m/z$ : 419.0922  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 419.0922.

**Метил-7-(изопентил)-6-оксо-2-(2-тиофен-2-ил)-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилат (17h).** Выход 411 мг (69%), бежевые кристаллы, т. пл. 200–202 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1711 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ), 1666 ( $\text{C}=\text{O}$  лактам), 1265, 1214, 1183 ( $\text{O}=\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.95 (6H, д,  $J = 5.2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.59–1.66 (3H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 3.99 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.09 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.27 (1H, т,  $J = 4.3$ , Н тиофен); 7.84 (1H, д,  $J = 5.0$ , Н тиофен); 7.89 (1H, д,  $J = 3.6$ , Н тиофен); 8.73 (1H, с, Н-8); 9.36 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.6; 25.7; 37.8; 48.1; 53.4; 104.8; 108.9; 128.9; 129.2; 130.4; 132.8; 140.1; 146.4; 155.5; 156.4; 159.2; 160.9; 164.9. Найдено,  $m/z$ : 398.1277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 398.1282.

**Синтез метил-7-бензил-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-9-карбоксилата (17a).** Метод II. Смесь 375 мг (1.5 ммоль) триазолопиримидина **4a**, 268 мг (2.25 ммоль) DMADMF (**3**) и 241 мг (2.25 ммоль) бензиламина **14a** кипятят в 5 мл MeOH в течение 12 ч до завершения реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. К смолообразному остатку добавляют 6 мл *i*-PrOH, образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–DMFA, 4:1. Выход 80 мг (16%). Физико-химические и спектральные характеристики полученного продукта **17a** идентичны приведенным выше.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **4a–d**, **9**, **17a–h** и результаты мониторинга (ВЭЖХ/МС) состава реакционной смеси синтеза триазолопиримидина **4b** (метод II), доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>

Исследование выполнено за счет гранта Российской государственной академии наук (проект № 18-74-10097).

Результаты исследования частично были получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Воронежского государственного университета.

## Список литературы

- (a) Singh, P. K.; Choudhary, S.; Kashyap, A.; Verma, H.; Kapil, S.; Kumar, M.; Arora, M.; Silakari, O. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102919. (b) Fischer, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 1. (c) Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 573.]
- Ribeiro, C. J. A.; Kankanala, J.; Xie, J.; Williams, J.; Aihara, H.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 257.
- Singh, P. K.; Chaudhari, D.; Jain, S.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1565.
- Wang, S.; Li, Z.-R.; Suo, F.-Z.; Yuan, X.-H.; Yu, B.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *167*, 388.
- Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4194.
- Said, S. A.; Amr, A. E.-G.; Sabry, N. M.; Abdalla, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4787.
- Lahmidi, S.; Anouar, E. H.; El Hafi, M.; Boulhaoua, M.; Ejjoumany, A.; El Jemli, M.; Essassi, El. M.; Mague, J. T. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1177*, 131.
- Gilandrust, M.; Harsha, K. B.; Mohan, C. D.; Raquib, A. R.; Rangappa, S.; Pandey, V.; Lobie, P. E.; Basappa; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2314.
- Ding, J.; Cao F.-D.; Geng Y.-R.; Tian Y.; Li P.; Li, X.-F.; Huang L.-J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *21*, 1190.
- Monti, L.; Wang, S. C.; Oukoloff, K.; Smith, A. B., III; Brunden, K. R.; Caffrey, C. R.; Ballatore, C. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1751.
- El-Gendy, M. M.; Shaaban, M.; Shaaban, K. A.; El-Bondkly, A. M.; Laatsch, H. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 149.
- Büyükaşar, K.; Yazar, A.; Düşmez, D.; Öztürk, H.; Polat, G.; Levent, A. *Pharmacol. Res.* **2001**, *44*, 321.
- Sato, Y.; Shimoji, Y.; Fujita, H.; Nishino, H.; Mizuno, H.; Kobayashi, S.; Kumakura, S. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 927.
- Hassan, G. S.; El-Sherbeny, M. A.; El-Ashmawy, M. B.; Bayomi, S. M.; Maarouf, A. R.; Badria, F. A. *Arabian J. Chem.* **2017**, *10*, S1345.
- Farghaly, T. A.; Dawood, K. M.; Shaaban, M. R. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 230.
- Lahmidi, S.; Elyoussfi, A.; Dafali, A.; Elmsellem, H.; Sebbar, N. K.; El Ouasif, L.; Jilalat, A.E.; El Mahi, B.; Essassi, E. M.; Abdel-Rahman, I.; Hammouti, B. *J. Mater. Environ. Sci.* **2017**, *8*, 225.
- Fizer, M.; Slivka, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 155. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 155.]
- Chebanov, V. A.; Gura, K. A.; Desenko, S. M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *23*, 41.
- (a) Akrami, S.; Karami, B.; Farahi, M. *Mol. Diversity* **2019**, *24*, 225. (b) Lyapustin, D. N.; Ulomsky, E. N.; Voinkov, E. K.; Rusinov, V. L. *AIP Conf. Proc.* **2019**, *2063*, 030012. (c) Baklykov, A. V.; Rusinov, G. L.; Artem'ev, G. A.; Kopchuk, D. S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Charushin, V. N. *AIP Conf. Proc.* **2019**, *2063*, 040005. (d) Astakhov, A. V.; Suponitsky, K. Y.; Chernyshev, V. M. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 439. (e) Souza, L. A.; Santos, J. M.; Mittersteiner, M.; Andrade, V. P.; Lobo, M. M.; Santos, F. B.; Bortoluzzi, A. J.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Synthesis* **2018**, 3686. (f) Alnajjar, A.; Abdelkhalik, M. M.; Raslan, M. A.; Ibraheem, S. M.; Sadek, K. U. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1804. (g) Present, M. A.; Daeva, E. D.; Baranin, S. V.; Zavarzin, I. V. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 169. (h) Titova, Yu. A.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 2271. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 2271.]

20. (a) Kolosov, M. A.; Shvets, E. H.; Manuenkov, D. A.; Vlasenko, S. A.; Omelchenko, I. V.; Shishkina, S. V.; Orlov, V. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1207. (b) Gümüř, M. K.; Gorobets, N. Yu.; Sedash, Y. V.; Shishkina, S. V.; Desenko, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3446.
21. (a) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 566. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 607.] (b) Chechina, N. V.; Kolos, N. N.; Omelchenko, I. V.; Musatov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 58. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 58.]
22. (a) Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Ovcharov, M. V.; Sorokina, E. A.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 1603. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 1587.] (b) Farahi, M.; Karami, B.; Banaki, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 1065.
23. (a) Shkhaliev, K. S.; Potapov, A. Y.; Polukhin, E. L.; Slivkin, A. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, 58, 1996. [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 1934.] (b) Didenko, V. V.; Potapov, A. Y.; Ledeneva, I. V.; Shikhaliev, K. S.; Konyushko, O. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80, 814. [Журн. общ. химии **2010**, 80, 653.]
24. (a) Robinson, R. J. *Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762. (b) Stoll, A.; Jucker, E.; Lindenmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 649. (c) Latypova, D. R.; Vlasova, L. I.; Baibulatova, N. Z.; Lobov, A. N.; Spirikhin, L. V.; Dokichev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 996. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 1236.]
25. (a) Stanovnik, B.; Grořelj, U. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, 100, 145. (b) Francis, S.; Croft, D.; Schüttelkopf, A. W.; Parry, C.; Pugliese, A.; Cameron, K.; Claydon, S.; Drysdale, M.; Gardner, C.; Gohlke, A.; Goodwin, G.; Gray, C. H.; Konczal, J.; McDonald, L.; Mezna, M.; Pannifer, A.; Paul, N. R.; Machesky, L.; McKinnon, H.; Bower, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 1023. (c) Satheesh, M.; Balachandran, A. L.; Devi, P. R.; Deepthi, A. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 582. (d) Li, W.; Ruzi, R.; Ablajan, K.; Ghalipt, Z. *Tetrahedron* **2017**, 73, 164. (e) Grořelj, U.; Puřavec, E.; Golobič, A.; Dahmann, G.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 109. (f) Koohshari, M.; Dabiri, M.; Salehi, P. *RSC Adv.* **2014**, 4, 10669. (g) Akbari, A.; Azami-Sardooei, Z.; Hosseini-Nia, A. *J. Korean Chem. Soc.* **2013**, 57, 455. (h) Šporar, J.; Bezenšek, J.; Uršič, U.; Golobič, A.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Heterocycles* **2012**, 84, 449.
26. (a) Bevk, D.; Grořelj, U.; Meden, A.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1737. (b) Zupancic, S.; Svete, J.; Stanovnik, B. *Heterocycles* **2009**, 77, 899. (c) Světlík, J.; Veizerová, L.; Kettmann, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3520. (d) Azizian, J.; Mohammadi, A. A.; Kohshari, M.; Karimi, A. R.; Mohammadzadeh, M. R. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 455.
27. Haasnoot, J. G. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 131.
28. (a) Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.; Orlov, V. D.; Lipson, V. V.; Lindeman, S. V.; Struchkov, Yu. T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 851. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 981.] (b) Chebanov, V. A.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 427. (c) Chernyshev, V. M.; Sokolov, A. N.; Khoroshkin, D. A.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 715. [Журн. орган. химии **2008**, 44, 724].
29. Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem.–Eur. J.* **2008**, 14, 8444.
30. Десенко, С. М.; Орлов, В. Д. *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*; Фолио: Харьков, 1998, с. 122.