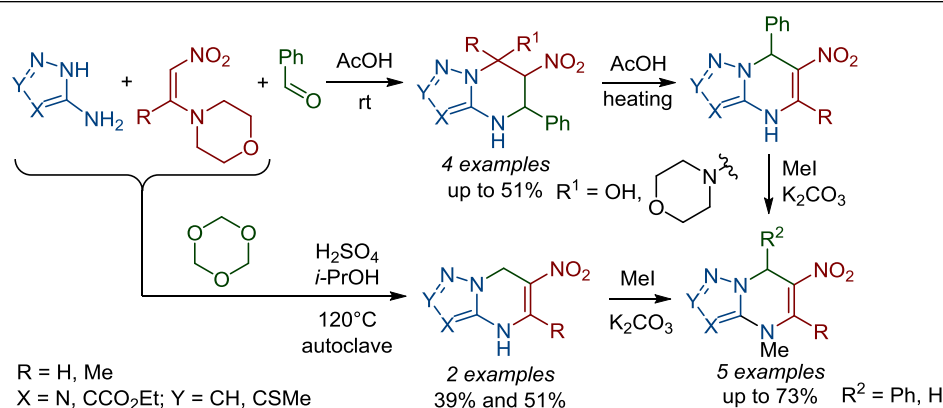


6-Нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины: альтернативный механизм образования и исследование алкилирования

Даниил Н. Ляпустин^{1*}, Евгений Н. Уломский¹, Владимир Л. Русинов¹

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: lyapustin.danil@yandex.ru

Поступило 8.05.2020
Принято 1.06.2020



Исследован механизм многокомпонентной реакции аминоазолов, 1-морфолино-2-нитроалкенов и бензальдегида в кислой среде. Установлено, что при проведении реакции в уксусной кислоте образуются 6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиримидины, в дальнейшем претерпевающие перегруппировку. Предложены условия для проведения многокомпонентной реакции с триоксаном. Подобраны условия алкилирования нитросодержащих 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Ключевые слова: азоло[1,5-*a*]пиримидины, 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины, нитросинтон, нитросоединения, алкилирование, механизм реакции, многокомпонентная реакция, экзо-разрыв.

На сегодняшний день соединения ряда азоло[1,5-*a*]пиримидинов находят применение в различных областях органического синтеза. Только за последний год опубликовано множество работ, касающихся биологической активности подобных соединений,¹ их фотофизических свойств,² комплексов с металлами.³ Не менее интересными и перспективными с точки зрения создания медицинских препаратов являются структуры, содержащие дигидропиримидиновый цикл⁴ (рис. 1). Одними из малоисследованных производных подобных гетероциклов являются 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидины. Непали и сотр.⁵ в прошлом году посвятили обзор нитросодержащим лекарственным препаратам с целью демонстрации уникальности механизма биологического действия нитрогруппы. Особенностью же 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов является не только наличие биологической активности в отношении вирусов,⁶ сепсиса,⁷ сахарного диабета,⁸ но и возможность выступать скаффолдами для создания гетероаннелированных пуринов.⁹

Несмотря на огромное количество известных синтетических подходов к азоло[1,5-*a*]пиримидинам, существует всего несколько примеров получения 4,7-дигидро-6-нитропроизводных.¹⁰ Поэтому, разработка методов синтеза таких синтетически привлекательных и потен-

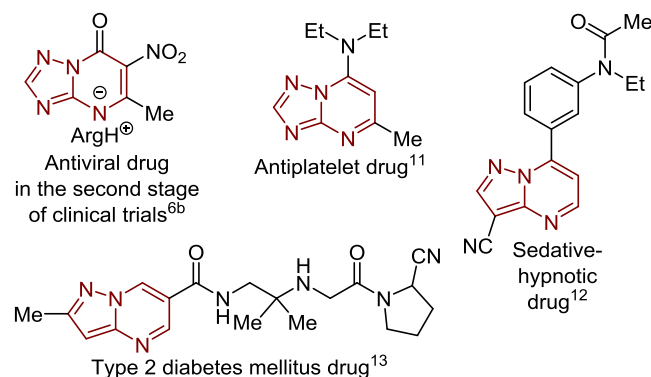
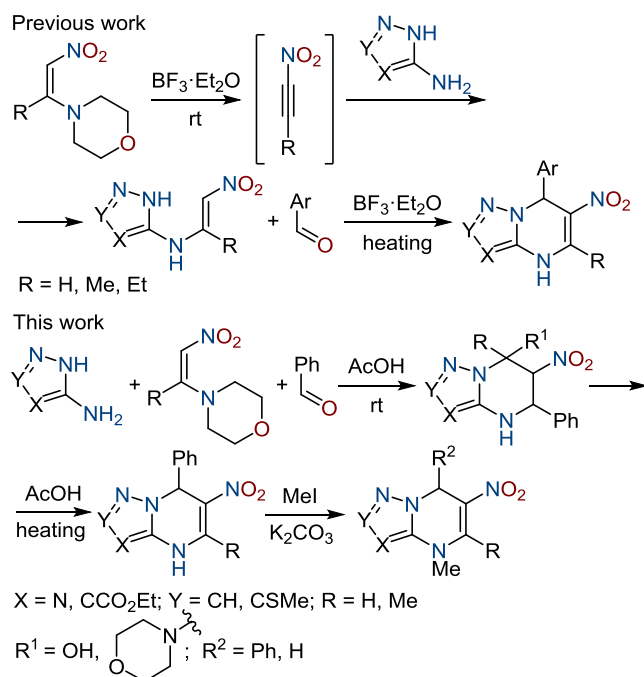


Рисунок 1. Биологически активные азоло[1,5-*a*]пиримидины.

циально биологически активных соединений остается актуальной задачей. В свою очередь, исследование механизма протекающего процесса не только вносит вклад в понимание процесса, но и открывает новые пути модификации получаемых соединений, позволяя синтезировать и другие гетероциклы на основе родственных синтетических эквивалентов.

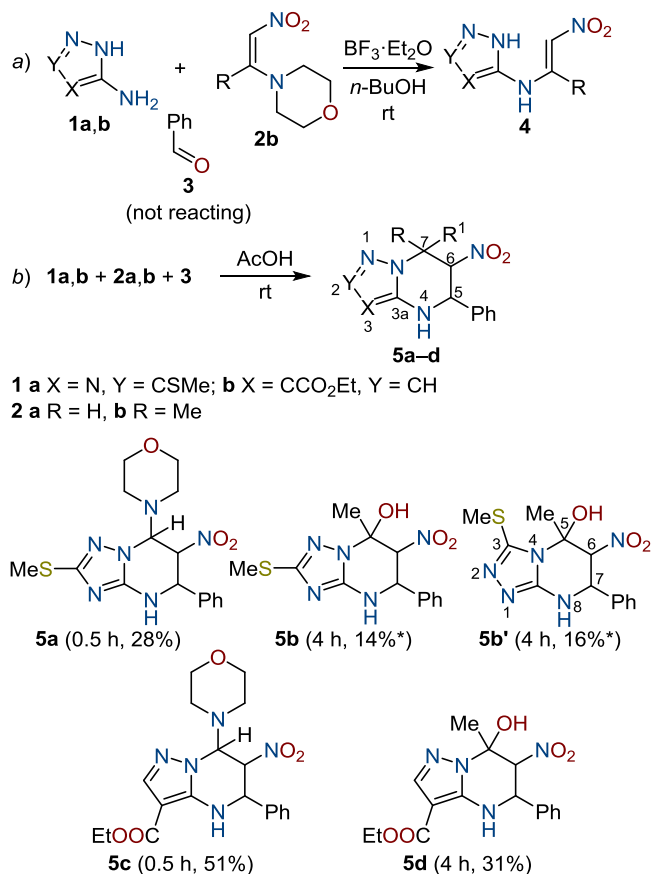
Продолжая наше предыдущее исследование по синтезу 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов,^{10e} в настоящей работе мы представляем механизм образования рассматриваемых гетероциклов в условиях протонных кислот, их метилирование, а также возможность проведения многокомпонентного превращения с использованием триоксана (схема 1).

Схема 1



Установлено, что при проведении многокомпонентной реакции 5-амино-1*H*-пирозол-4-карбоксилата (**1b**), 4-(2-нитроэтил)морфолина (**2a**) и бензальдегида (**3**) в AcOH при комнатной температуре образуется этил-7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (**5c**) (схема 2b). Это довольно неожиданный результат, поскольку ранее мы установили, что при проведении аналогичной многокомпонентной реакции при катализе $BF_3 \cdot Et_2O$ при комнатной температуре образуется азолиленамин **4**^{10e} (схема 2a), который в дальнейшем при нагревании циклизуется с бензальдегидом в соответствующий бициклический гетероцикл. Одной из особенностей реакции 3-(метилсульфанил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амина (**1a**), 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (**2b**) и бензальдегида (**3**) является циклизация по различным гетероциклическим атомам азота с образованием продуктов **5b** и **5b'** (сопроводительные материалы). Эти соединения охарактеризованы в виде смеси, поскольку они имеют близкую растворимость для разделения их методом перекристаллизации, а при попытке хромато-

Схема 2. Многокомпонентные реакции при катализе а) $BF_3 \cdot Et_2O$, б) AcOH



* The yield of the mixture is given on the basis of 1H NMR spectrum.

графического разделения на силикагеле в ДМФА осмозляются.

При проведении многокомпонентной реакции аминоазолов **1a,b** с участием 1-морфолино-2-нитропропена 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (**2b**) образуется этил-7-гидрокси-7-метил-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (**5d**) (схема 2b). Данный результат можно объяснить менее стерически затрудненной ситуацией в случае гидроксильной группы по сравнению с морфолиновым заместителем.

В спектре $^1H-^{13}C$ НМВС соединения **5c** наблюдается взаимодействие группы 4-NH с атомом C-5, который, в свою очередь, проявляет взаимодействие с группами CH фенильного фрагмента. Атом C-6 взаимодействует с обеими группами сигналов 5-CH и 7-CH, а атом C-7 проявляет слабое взаимодействие с группами CH_2 морфолинового заместителя (рис. 2).

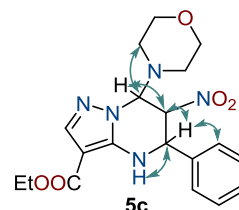
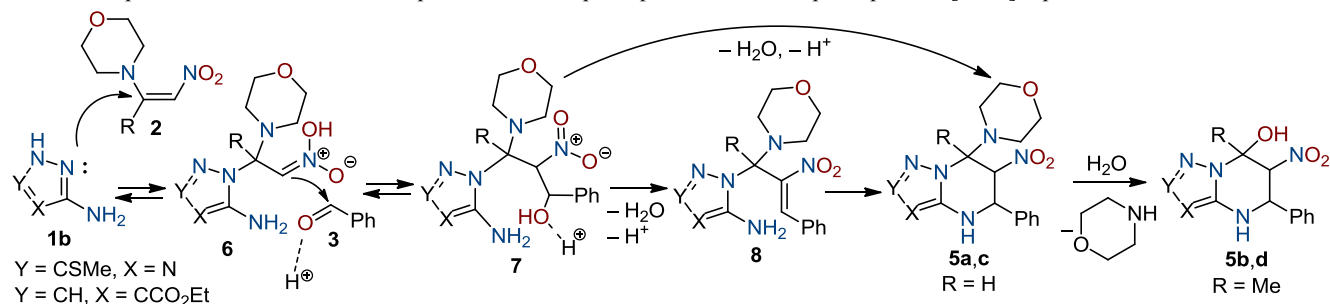
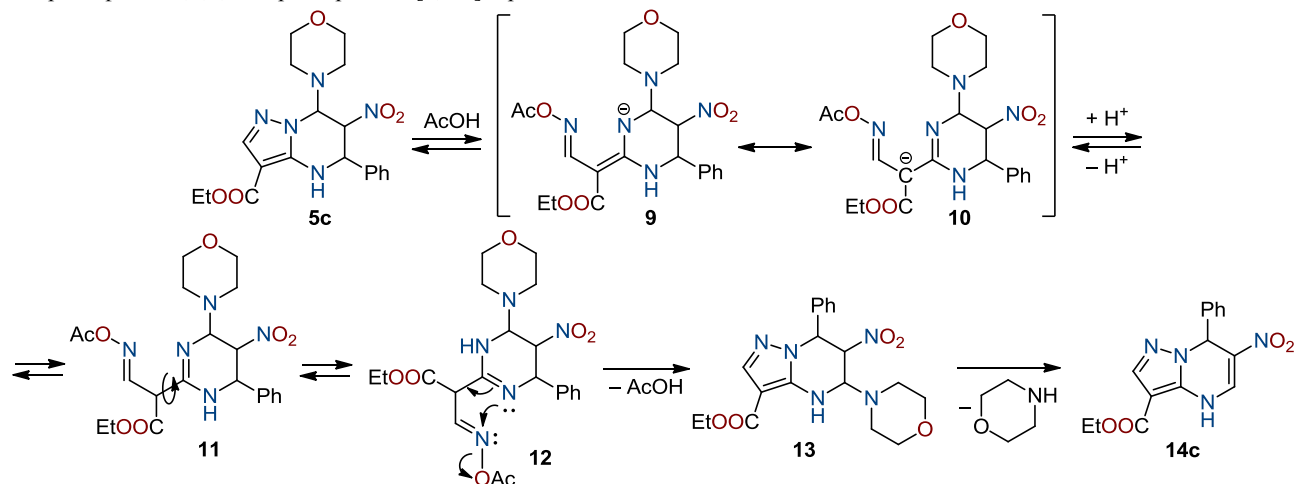


Рисунок 2. Ключевые взаимодействия в спектре $^1H-^{13}C$ НМВС соединения **5c**.

Схема 3. Предполагаемый механизм образования 6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **5a-d**Схема 4. Предполагаемая последовательность превращений перегруппировки 6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидина **5c**

Поскольку реакция протекает только при наличии в реакционной смеси всех трех исходных компонентов, можно предположить, что первоначально происходит обратимое присоединение нитросинтона **2** к пиридиновому атому азота азоло **1** с образованием аддукта **6** (схема 3). Далее протекает реакция Кнёвенагеля с *аци*-нитроформой аддукта **6**, завершающаяся образованием 7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиримидинов **5a,c** либо через продукт конденсации **8**, либо сразу из нитроспирта **7**. В случае использования 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (**2b**), образующиеся гетероциклы подвергаются нуклеофильному замещению, в котором морфолиновый фрагмент замещается на гидроксильную группу.

Далее мы пытались нагревать гетероцикл **5c** в AcOH. К нашему удивлению, мы получили уже известный^{10c} этил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропирозоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (**14c**) (схема 4). Образование продукта **14c** указывает на перегруппировку соединения **5c** в кислых условиях при повышенной температуре. Предполагается, что азолопиримидин **5c** претерпевает экзо-разрыв в азольном цикле под действием AcOH, сопровождающийся таутомерным превращением (интермедиаты **9**↔**10**) с образованием тетрагидропиримидина **11**, который в дальнейшем через таутомерный цикл **12** циклизуется в более стабильный азолопиримидин **13**. Рассматривая обзор по способам расщепления индолизинов,¹⁴ мы не обнаружили противоречий с предполагаемой схемой.

Следующим этапом работы являлось проведение многокомпонентной реакции с использованием триоксана **15**. Нам было интересно проверить, можно ли применить для многокомпонентной реакции алифатический альдегид, и каким образом поведет себя его скрытая форма. Так, было опробовано несколько условий для определения оптимального способа проведения реакции (табл. 1).

Использование BF₃·Et₂O приводит лишь к образованию азолиленамина **4** (табл. 1, опыт 1), что указывает на предпочтительность использования протонных кислот. AcOH никак не проявила себя в данной реакции (опыт 2), а использование TsOH·H₂O позволило получить продукт **16b** с низким выходом (опыт 3).

Таблица 1. Оптимизация условий получения соединения **16b**

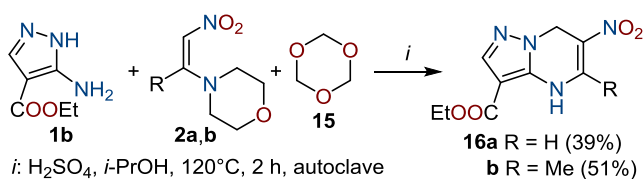
Опыт	Растворитель	Катализатор	Время, ч	Температура, °C	Выход, %
1	<i>n</i> -BuOH	BF ₃ ·Et ₂ O	2	120	–
2	AcOH	–	2	120	–
3	<i>n</i> -BuOH	TsOH·H ₂ O	2	120	21
4	<i>n</i> -BuOH	Конц. H ₂ SO ₄	2	120	23*
5	<i>i</i> -PrOH	Конц. H ₂ SO ₄	2	120	51

(автоклав)

* Выход целевого вещества в смеси на основании данных спектра ЯМР ¹H.

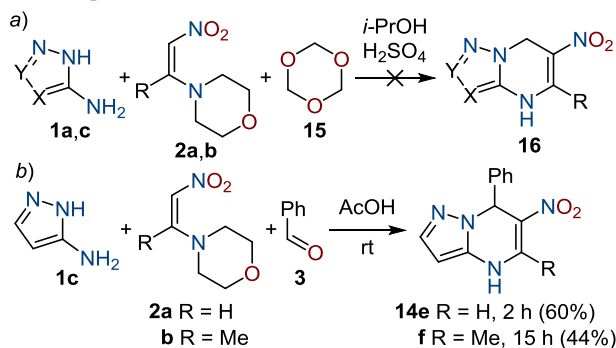
Использование H_2SO_4 позволило немного увеличить выход продукта **16b** (опыт 4), однако, помимо основного этил-5-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилата (**16b**), образовывался бутил-5-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат в соотношении на выделенное вещество 1:2. Поэтому мы попытались провести реакцию в стеклянном автоклаве, используя стерически затрудненный *i*-PrOH в качестве растворителя, и получили гетероцикл **16b** с выходом 51%. Таким образом нами были получены два 6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилата **16a,b** со средними выходами (схема 5).

Схема 5. Получение 6-нитро-5-*R*-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилатов **16a,b**



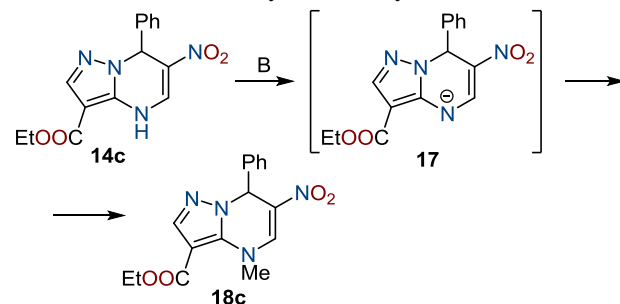
Попытка вовлечь в многокомпонентную реакцию с триоксаном незамещенный 3-аминопиразол (**1c**), для которого реакция перестерификации невозможна, к сожалению, не увенчалась успехом. Аналогичный неудачный результат был получен и при использовании 3-(метилсульфанил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (**1a**) (схема 6*a*). Тем не менее мы обнаружили, что при использовании 3-аминопиразола (**1c**) в многокомпонентной реакции с нитросинтоном **2a,b** и бензальдегидом (**3**) при комнатной температуре в AcOH сразу образуются 6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидины **14e,f** (схема 6*b*), что указывает на высокую реакционную способность используемого пятичленного гетероцикла **1c** и связанных с ним интермедиатов.

Схема 6. *a*) Взаимодействие аминоазолов **1a,c**, нитросинтонов **2a,b** и триоксана **15**.
b) Получение 6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидинов **14e,f**



Далее мы исследовали возможность алкилирования 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]-пиримидинов **14a–f** и **16a,b**. Кислотные свойства азотистых гетероциклов, содержащих эндоциклическую группу NH, являются одной из их главных химических особенностей: в-первых, появляется возможность функционализации

Таблица 2. Оптимизация условий получения соединения **18c**



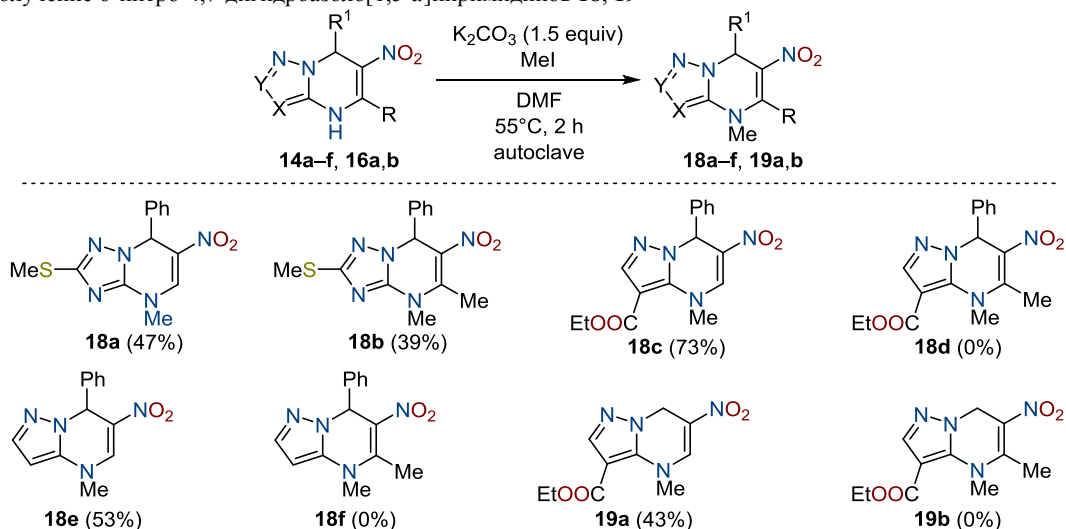
Опыт	Растворитель	Основание	Метилирующий агент	Температура, °C	Выход, %
1	DMF	NEt_3	Me_2SO_4	70	–
2	DMF	K_2CO_3 (1.5 экв.)	MeI	55 (автоклав)	73
3	DMF	K_2CO_3 (1.5 экв.)	Me_2SO_4	55	58
4*	1) EtOH 2) DMF	NaOH	MeI	55 (автоклав)	65
5*	1) EtOH 2) DMF	NaOH	Me_2SO_4	55	55
6*	1) TGF 2) DMF	NaNH	MeI	55 (автоклав)	19

* Методика с выделением соли **17**. Первый растворитель – для образования соли, второй – для алкилирования

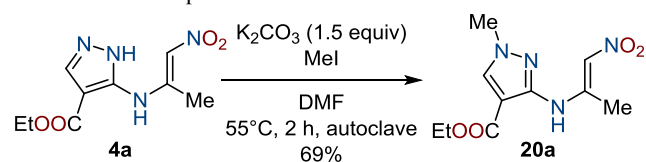
структуры, во-вторых, образование соли на порядок увеличивает биодоступность самих 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]-пиримидинов. Поскольку родственные 6-нитроазоло[1,5-*a*]-пиримидин-7-оны способны образовывать соли с неорганическими катионами,^{8a} нами была опробована возможность как одностадийного алкилирования исследуемых гетероциклов, так и алкилирования с выделением промежуточной соли (табл. 2).

Использование органического основания (табл. 2, опыт 1) не привело к образованию целевого продукта метилирования, поскольку реакционная способность основания оказалась недостаточной для образования соответствующей соли. Метилирование без выделения промежуточной соли (опыты 2, 3) в случае оптимизируемой реакции показало наилучшие выходы в сравнении с двустадийным процессом (опыты 4–6). Среди примеров с выделением соли для оптимизируемой реакции наименее удачным оказалось использование NaNH в TGF с дальнейшим алкилированием MeI (опыт 6). Следует отметить, что при выделении соли из EtOH необходимо дополнительно осушить продукт от растворителя в эксикаторе, поскольку при алкилировании может образоваться исходный бициклический гетероцикл. Таким образом нами был получен ряд 4-метил-6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]-пиримидинов **18, 19** при использовании K_2CO_3 и DMF с выходами от средних до хороших (схема 7).

Во время проведения реакций алкилирования мы столкнулись с проблемой: 5-метил-6-нитропиразоло[1,5-*a*]-пиримидины **14d,f** и **16b** либо не алкилировались совсем, либо происходило образование лишь следовых количеств продуктов, причем подобная ситуация наблюдалась при использовании различных алкилирующих агентов. Для решения этой проблемы мы попытались алкилировать азолиленамин **4a**, чтобы в дальнейшем

Схема 7. Получение 6-нитро-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **18**, **19**

циклизовать его в желаемый продукт, однако получили любопытный результат: при использовании выбранной выше алкилирующей системы был получен этил-1-метил-3-[(1-нитропроп-1-ен-2-ил)амино]-1*H*-пиразол-4-карбоксилат **20a** (схема 8).

Схема 8. Алкилирование азолиленамина **4a**

В этом случае алкилированию подвергался однозначно менее кислотный гетероциклический атом азота. К тому же, вследствие стерических затруднений, алкилировался атом N-1', а не атом N-2' (сопроводительные материалы). По всей видимости, стерический фактор и является основным препятствием для алкилирования 5-метил-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **14d,f** и **16b**.

Таким образом, нами установлено, что исследуемая многокомпонентная реакция имеет несколько путей протекания в зависимости от условий катализа, что привносит новшества не только в химию нитросодержащих азоло[1,5-*a*]пиримидинов, но и в общие подходы к подобным многокомпонентным превращениям. Получаемые таким способом интермедиаты могут стать перспективными скаффолдами для проведения направленного синтеза нитросодержащих лекарственных препаратов или других актуальных молекул. В свою очередь, способность к алкилированию и солеобразованию нитросодержащих азоло[1,5-*a*]пиримидинов предоставляет возможности получения как биодоступных соединений, так и модифицированных соединений с дополнительными полезными свойствами.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha FTIR, ZnSe (НПВО) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 и

101 МГц соответственно) при 25 °С в ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт ТМС или остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент CHCl_3 . Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP3 при скорости нагрева 25 °С/мин.

В работе использованы коммерчески доступные реагенты и растворители без дополнительной очистки, если не указано другое. 1-Нитро-2-(морфолин-4-ил) алкены **2a,b** синтезированы по литературной методике.¹⁵ Этил-5-[(1-нитропроп-1-ен-2-ил)амино]-1*H*-пиразол-4-карбоксилат (**4a**), 6-нитро-7-фенил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины **14a-d** синтезированы по литературной методике.^{10e}

2-(Метилсульфанил)-7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (5a**)**. Смешивают 260 мг (2 ммоль) 3-(метилсульфанил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (**1a**), 316 мг (2 ммоль) 4-(2-нитроэтил)морфолина (**2a**) и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида (**3**) в 5 мл АсОН. Примерно через 20 мин (после обильного выпадения осадка) добавляют еще 5 мл АсОН, перемешивают в течение 10 мин. Фильтруют, промывают 3 мл EtOH. Сушат на воздухе. Выход 210 мг (28%), бежевый порошок, т. пл. 190 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1564 (NO_2), 1330 (1284) (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, SCH_3); 2.56–2.65 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.17–3.27 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.47–3.54 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.98 (1H, д, *J* = 9.8, 5-CH); 5.38 (1H, д, д, *J* = 9.8, *J* = 9.0, 6-CH); 5.47 (1H, д, *J* = 9.0, H-7); 7.35–7.51 (5H, м, H Ph); 7.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (SCH_3); 48.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58.2 (C-5); 66.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 76.8 (C-6); 85.8 (C-7); 128.2, 128.6, 129.3 (C-2–6 Ph); 135.4 (C-1 Ph); 155.2 (C-3a); 158.2 (C-2). Найдено, %: C 51.13; H 5.30; N 22.40. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 51.05; H 5.36; N 22.33

7-Метил-2-(метилсульфанил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ол (5b**)** и **5-метил-3-(метилсульфанил)-6-нитро-7-фенил-**

5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-ол (5b'). Смешивают 260 мг (2 ммоль) 3-(метилсульфанил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (1a), 344 мг (2 ммоль) 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (2b) и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида (3) в 5 мл АсОН. Перемешивают в течение 4 ч, выливают в 100 мл Н₂O. Перемешивают еще 30 мин, фильтруют, промывают 20 мл Н₂O, затем 20 мл СНCl₃.

7-Метил-2-(метилсульфанил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ол (5b). Выход 87 мг (14%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.85 (3H, с, 7-CH₃); 2.50 (3H, с, SCH₃); 5.12 (1H, д, *J* = 11.2, 5-CH); 5.25 (1H, д, *J* = 11.2, 6-CH); 7.31–7.54 (5H, м, Н Ph); 7.54 (1H, с, OH); 8.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (2C); 22.3; 23.6; 52.2; 53.1; 79.9; 81.5; 90.5; 90.9; 126.8; 128.5; 128.7 (2C); 128.8; 129.9; 135.3; 136.8; 152.9; 153.5; 157.7; 158.2.

5-Метил-3-(метилсульфанил)-6-нитро-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-ол (5b'). Выход 108 мг (16%), бежевый порошок. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.72 (3H, с, 5-CH₃); 2.47 (3H, с, SCH₃); 5.25 (1H, д, *J* = 11.2, 7-CH); 5.72 (1H, д, *J* = 11.2, 6-CH); 7.31–7.54 (5H, м, Н Ph); 7.63 (1H, с, OH); 8.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 (2C); 22.3; 23.6; 52.2; 53.1; 79.9; 81.5; 90.5; 90.9; 126.8; 128.5; 128.7 (2C); 128.8; 129.9; 135.3; 136.8; 152.9; 153.5; 157.7; 158.2.

Этил-7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (5c). Смешивают 310 мг (2 ммоль) этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1b), 316 мг (2 ммоль) 4-(2-нитроэтил)морфолина (2a) и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида (3) в 5 мл АсОН. Примерно через 20 мин (после обильного выпадения осадка) добавляют еще 5 мл АсОН, перемешивают в течение 15 мин. Фильтруют, промывают 3 мл АсОН. Фильтрат упаривают и объединяют с осадком после фильтрования. Перекристаллизовывают из EtOH. Сушат на воздухе. Выход 410 мг (51%), белые иглы, т. пл. 190 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1674 (C=O), 1557 (NO₂), 1327 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.56–2.64 (2H, м, OCH₂CH₂N); 3.15–3.25 (2H, м, OCH₂CH₂N); 3.38–3.47 (4H, м, OCH₂CH₂N); 4.10–4.22 (2H, м, CH₂CH₃); 5.12 (1H, д, *J* = 9.2, 5-CH); 5.59 (1H, д, *J* = 8.7, 7-CH); 5.63–5.70 (1H, м, 6-CH); 6.73 (1H, с, NH); 7.35–7.58 (5H, м, Н Ph); 7.69 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.4 (CH₂CH₃); 48.4 (OCH₂CH₂N); 58.1 (C-5); 59.0 (CH₂CH₃); 66.6 (OCH₂CH₂N); 76.8 (C-7); 85.3 (C-6); 93.9 (C-3); 128.0, 128.6, 129.1 (C-2–6 Ph); 136.0 (C-1 Ph); 140.0 (C-2); 148.4 (C-3a); 162.7 (C=O). Найдено, %: С 56.63; Н 5.66; N 17.61. C₁₉H₂₃N₅O₅. Вычислено, %: С 56.85; Н 5.78; N 17.45

Этил-7-гидрокси-7-метил-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (5d). Смешивают 310 мг (2 ммоль) этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (1b), 344 мг (2 ммоль) 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (2b) и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида (3) в 5 мл АсОН. Перемешивают в течение 3 ч, выливают в 70 мл Н₂O. Перемешивают еще 30 мин до окончания формирования осадка. Фильтруют, промывают 5 мл *i*-PrOH. Сушат на воздухе. Выход 215 мг

(31%), бежевый порошок, т. пл. 154–157 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3377 (OH), 1218 (OH), 1679 (C=O), 1559 (NO₂), 1348 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 1.89 (3H, с, 7-CH₃); 4.10–4.20 (2H, м, CH₂CH₃); 5.18 (1H, д, *J* = 11.3, 5-CH); 5.81 (1H, д, *J* = 11.1, 6-CH); 6.74 (1H, с, NH); 7.56 (1H, с, OH); 7.35–7.59 (5H, м, Н Ph); 7.65 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.5 (CH₂CH₃); 23.3 (7-CH₃); 53.0 (C-5); 58.9 (CH₂CH₃); 81.8 (C-7); 90.6 (C-6); 93.5 (C-3); 128.5, 128.8, 129.0 (C-2–6 Ph); 137.2 (C-1 Ph); 139.8 (C-2); 146.6 (C-3a); 162.7 (COOEt). Найдено, %: С 55.61; Н 5.21; N 15.91. C₁₆H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 55.49; Н 5.24; N 16.18.

Синтез этил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (14c) из этил-7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (5c). В течение 10 ч кипятят 401 мг (1 ммоль) соединения 5c в 5 мл АсОН. Упаривают досуха на ротационном испарителе, образовавшуюся массу перекристаллизовывают из 3 мл *i*-PrOH. Сушат на воздухе. Выход 172 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 233–237 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.29 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 4.28 (2H, κ, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 6.60 (1H, с, 7-CH); 7.26–7.40 (5H, м, Н Ph); 7.77 (1H, с, Н-2); 8.26 (1H, д, *J* = 5.5, 5-CH); 10.89 (1H, д, *J* = 5.4, NH). Найдено, %: С 57.14; Н 4.41; N 17.19. C₁₅H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 57.32; Н 4.49; N 17.83. Данные спектра ЯМР ¹H и температура плавления соответствуют литературным.^{10e}

Синтез 6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов 14c,f (общая методика). Смешивают 166 мг (2 ммоль) 3-аминопиразола (1c), 2 ммоль 4-(2-нитроэтил)морфолина (2a) или 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (2b) и 0.2 мл (2 ммоль) бензальдегида (3) в 5 мл АсОН и оставляют до окончания выпадения осадка. Выпавший осадок фильтруют и промывают 3 мл *i*-PrOH. Сушат на воздухе.

6-Нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (14e) получают, используя 316 мг 4-(2-нитроэтил)морфолина (2a). Реакционную смесь в АсОН перемешивают в течение 2 ч. Выход 291 мг (60%), желтый порошок, т. пл. 289–295 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1528 (NO₂), 1417 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.43 (1H, с, 7-CH); 7.10–7.30 (5H, м, Н Ph); 7.41 (1H, с, Н-2); 8.36 (1H, д, *J* = 6.1, 5-CH); 10.88 (1H, д, *J* = 6.1, NH); 12.45 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.2 (C-7); 106.8 (C-3); 124.3 (C-6); 126.2, 126.5, 128.4 (C-2–6 Ph); 127.3 (C-2); 139.0 (C-5); 144.2 (C-3a); 146.0 (C-1 Ph). Найдено, %: С 59.61; Н 4.20; N 23.01. C₁₂H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 59.50; Н 4.16; N 23.13.

5-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин (14f) получают, используя 344 мг 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (2b). Реакционную смесь в АсОН оставляют на ночь. Выход 225 мг (44%), желтый порошок, т. пл. 244–247 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1516 (NO₂), 1415 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.63 (3H, с, CH₃); 5.48 (1H, с, 7-CH); 7.09–7.28 (5H, м, Н Ph); 7.41 (1H, с, Н-2); 10.74 (1H, с, NH); 12.37 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.9 (CH₃); 39.5 (C-7); 106.8 (C-3); 122.8 (C-6); 126.0, 126.3, 128.3 (C-2–6 Ph); 126.5 (C-2); 139.0 (C-5); 144.4 (C-3a); 146.7 (C-1 Ph);

151.6 (C-5). Найдено, %: С 60.80; Н 4.65; N 21.90. $C_{13}H_{12}N_4O_2$. Вычислено, %: С 60.93; Н 4.72; N 21.86.

Синтез этил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримид-3-карбоксилатов 16а,в (общая методика). В стеклянном автоклаве с завинчивающейся крышкой смешивают 310 мг (2 ммоль) 3-аминопиразола **1b**, 2 ммоль 4-(2-нитроэтил)морфолина (**2a**) или 4-(1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (**2b**) и 180 мг (2 ммоль) триоксана **15** в 5 мл *i*-PrOH, добавляют 0.16 мл (3 ммоль) H_2SO_4 и перемешивают при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок фильтруют, промывают 3 мл *i*-PrOH. Сушат на воздухе.

Этил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (16а) получают, используя 316 мг 4-(2-нитроэтил)морфолина (**2a**). Выход 186 мг (39%), желтый порошок, т. пл. 199 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (C=O), 1585 (NO₂), 1327 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 5.14 (2H, с, 7-CH₂); 7.85 (1H, с, Н-2); 8.02 (1H, с, 5-CH); 10.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₂CH₃); 45.0 (C-7); 60.0 (CH₂CH₃); 98.1 (C-3); 120.9 (C-6); 134.3 (C-5); 137.9 (C-3a); 140.3 (C-2); 161.9 (C=O). Найдено, %: С 45.44; Н 4.20; N 23.41. $C_9H_{10}N_4O_4$. Вычислено, %: С 45.38; Н 4.23; N 23.52.

Этил-5-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (16б) получают, используя 344 мг (1-нитропроп-1-ен-2-ил)морфолина (**2b**). Выход 257 мг (51%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 191–194 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1689 (C=O), 1582 (NO₂), 1345 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.67 (3H, с, CH₃); 4.26 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 5.08 (2H, с, 7-CH₂); 7.82 (1H, с, Н-2); 10.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₂CH₃); 19.4 (5-CH₃); 45.4 (C-7); 59.8 (CH₂CH₃); 97.6 (C-3); 118.8 (C-6); 137.7 (C-3a); 140.3 (C-2); 148.1 (C-5); 161.8 (C=O). Найдено, %: С 47.70; Н 4.65; N 22.30. $C_{10}H_{12}N_4O_4$. Вычислено, %: С 47.62; Н 4.80; N 22.21.

Синтез 4-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидинов 18а–с,е, 19а (общая методика). В стеклянном автоклаве растворяют 125 мг соответствующего соединения **14а–с,е, 16а** в 5 мл ДМФА, добавляют 1.5 экв. K_2CO_3 . Перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 1.1 экв. MeI и перемешивают в течение 2 ч при температуре 55 °С, затем выливают в 100 мл H_2O . Перемешивают еще в течение 1 ч до окончания образования осадка. Фильтруют, промывают 20 мл H_2O . Сушат на воздухе.

4-Метил-2-(метилсульфанил)-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидин (18а) получают, используя 0.43 ммоль соединения **14а**. Выход 62 мг (47%), желто-зеленый порошок, т. пл. 205–208 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1557 (NO₂), 1307 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, SCH₃); 3.59 (3H, с, NCH₃); 6.58 (1H, с, 7-CH); 7.29–7.44 (5H, м, Н Ph); 8.73 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5 (SCH₃); 37.6 (NCH₃); 59.5 (C-7); 123.7 (C-6); 127.7, 128.6, 128.7 (C-2–6 Ph); 138.4 (C-1 Ph); 140.1 (C-5); 147.7 (C-3a); 160.0 (C-2). Найдено, %: С 51.53; Н 4.35; N 23.30. $C_{13}H_{13}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 51.47; Н 4.32; N 23.09.

4,5-Диметил-2-(метилсульфанил)-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидин (18б) получают, используя 0.41 ммоль соединения **14б**. Полученный осадок перекристаллизовывают из смеси EtOH– H_2O , 1:1. Выход 51 мг (39%), желтый порошок, т. пл. 165–168 °С (EtOH– H_2O , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1608 (NO₂), 1302 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, SCH₃); 2.74 (3H, с, 5-CH₃); 3.61 (3H, с, NCH₃); 6.59 (1H, с, 7-CH); 7.28–7.41 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5 (SCH₃); 16.9 (5-CH₃); 34.0 (NCH₃); 59.6 (C-7); 123.9 (C-6); 127.4, 128.6, 128.6 (C-2–6 Ph); 138.9 (C-1 Ph); 148.4 (C-3a); 150.2 (C-5); 159.5 (C-2). Найдено, %: С 52.90; Н 4.68; N 22.20. $C_{14}H_{15}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 52.98; Н 4.76; N 22.07.

Этил-4-метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (18с) получают, используя 0.40 ммоль соединения **14с**. Выход 95 мг (73%), желтый порошок, т. пл. 155–158 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1689 (C=O), 1553 (NO₂), 1309 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 3.88 (3H, с, NCH₃); 4.21 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 6.56 (1H, с, 7-CH); 7.20–7.48 (5H, м, Н Ph); 7.82 (1H, с, Н-2); 8.62 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1 (CH₂CH₃); 42.0 (NCH₃); 59.3 (C-7); 60.3 (CH₂CH₃); 99.9 (C-3); 123.8 (C-6); 127.5, 128.5, 128.5 (C-2–6 Ph); 137.8 (C-1 Ph); 139.1 (C-3a); 140.6 (C-5); 143.1 (C-2); 161.4 (C=O). Найдено, %: С 58.55; Н 4.95; N 17.00. $C_{16}H_{16}N_4O_4$. Вычислено, %: С 58.53; Н 4.91; N 17.06.

4-Метил-6-нитро-7-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин (18е) получают, используя 0.52 ммоль соединения **14е**. Выход 70 мг (53%), желтый порошок, т. пл. 207–210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1616 (NO₂), 1282 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.53 (3H, с, NCH₃); 5.43 (1H, с, 7-CH); 7.11–7.29 (5H, м, Н Ph); 7.47 (1H, с, Н-2); 8.58 (1H, с, 5-CH); 12.60 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 37.1 (NCH₃); 38.1 (C-7); 107.3 (C-3); 124.1 (C-6); 126.2, 126.6, 128.3 (C-2–6 Ph); 128.0 (C-2); 142.9 (C-5); 145.6 (C-3a); 145.8 (C-1 Ph). Найдено, %: С 60.75; Н 4.95; N 21.98. $C_{13}H_{12}N_4O_2$. Вычислено, %: С 60.93; Н 4.72; N 21.86.

Этил-4-метил-6-нитро-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-3-карбоксилат (19а) получают, используя 0.53 ммоль гетероцикла **16а**. Выход 45 мг (34%), желтый порошок, т. пл. 153–156 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1702 (C=O), 1555 (NO₂), 1356 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 3.75 (3H, с, NCH₃); 4.21 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 5.11 (2H, с, 7-CH₂); 7.90 (1H, с, Н-2); 8.42 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1 (CH₂CH₃); 41.7 (NCH₃); 44.9 (C-7); 60.3 (CH₂CH₃); 100.1 (C-3); 120.6 (C-6); 138.2 (C-3a); 140.7 (C-5); 142.6 (C-2); 161.4 (C=O). Найдено, %: С 47.58; Н 4.80; N 22.31. $C_{10}H_{12}N_4O_4$. Вычислено, %: С 47.62; Н 4.80; N 22.21.

Этил-1-метил-3-[(1-нитропроп-1-ен-2-ил)амино]-1H-пиразол-4-карбоксилат (20а). В стеклянном автоклаве растворяют 150 мг (0.63 ммоль) этил-5-[(1-нитропроп-1-ен-2-ил)амино]-1H-пиразол-4-карбоксилата (**4а**) в 5 мл ДМФА, добавляют 1.5 экв. (129 мг, 0.94 ммоль) K_2CO_3 и перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют 1.1 экв. (65 мкл, 0.69 ммоль) MeI. Реак-

ционную смесь перемешивают в течение 2 ч при температуре 55 °С, затем выливают в 100 мл Н₂О. Перемешивают еще 1 ч до окончания образования осадка. Фильтруют, промывают 20 мл Н₂О. Сушат на воздухе. Выход 110 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 146–151 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1684 (C=O), 1590 (NO₂), 1330 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.29 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃); 3.82 (3H, с, NCH₃); 4.28 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 6.86 (1H, с, H-1); 8.31 (1H, с, H-5'); 12.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.2 (CH₂CH₃); 19.9 (C-3); 39.3 (NCH₃); 60.1 (CH₂CH₃); 102.0 (C-4'); 113.1 (C-1); 134.9 (C-5'); 147.5 (C-3'); 153.5 (C-2); 162.2 (C=O). Найдено, %: С 47.31; Н 5.50; N 22.00. С₁₀H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 47.24; Н 5.55; N 22.04.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C и спектры ¹H–¹³C HMBC и ¹H–¹³C HSQC некоторых полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-03-00814).

Авторы выражают благодарность Е. К. Воинкову за помощь в установлении механизма перегруппировки 4,5,6,7-тетрагидро-7-(морфолин-4-ил)-6-нитро-5-фенилазол[1,5-а]пиримидинов.

Список литературы

- (a) Oukoloff, K.; Lucero, B.; Francisco, K. R.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332. (b) Ding, J.; Cao, F.-D.; Geng, Y.-R.; Tian, Y.; Li, P.; Li, X.-F.; Huang, L.-J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2019**, *21*, 1190. (c) Koizumi, Y.; Tanaka, Y.; Matsumura, T.; Kadoh, Y.; Miyoshi, H.; Hongu, M.; Takedomi, K.; Kotera, J.; Sasaki, T.; Taniguchi, H.; Watanabe, Y.; Takakuwa, M.; Kojima, K.; Baba, N.; Nakamura, I.; Kawanishi, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3440. (d) Bryan, M. C.; Drobnick, J.; Gobbi, A.; Kolesnikov, A.; Chen, Y.; Rajapaksa, N.; Ndubaku, C.; Feng, J.; Chang, W.; Francis, R.; Yu, C.; Choo, E. F.; DeMent, K.; Ran, Y.; An, L.; Emson, C.; Huang, Z.; Sujatha-Bhaskar, S.; Brightbill, H.; DiPasquale, A.; Maher, J.; Wai, J.; McKenzie, B. S.; Lupardus, P. J.; Zarrin, A. A.; Kiefer, J. R. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6223. (e) Metwally, N. H.; Mohamed, M. S.; Ragb, E. A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102929. (f) Modi, P.; Patel, S.; Chhabria, M. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 240.
- (a) Zhang, M.; Cheng, R.; Lan, J.; Zhang, H.; Yan, L.; Pu, X.; Huang, Z.; Wu, D.; You, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4058. (b) Tigreros, A.; Rosero, H.-A.; Castillo, J.-C.; Portilla, J. *Talanta* **2019**, *196*, 395. (c) Şener, N.; Gür, M.; Çavuş, M. S.; Zurnaci, M.; Şener, İ. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1101.
- (a) Wiśniewska, J.; Fandzloch, M.; Muzioł, T.; Łakomska, I. *Inorg. Chem. Commun.* **2019**, *109*, 107567. (b) Sabatino, P.; D'Agostino, S.; Isopi, J.; Rubino, S.; Marcaccio, M.; Girasolo, M. A. *Polyhedron* **2019**, *162*, 45. (c) Wiśniewska, J.; Fandzloch, M.; Łakomska, I. *Inorg. Chim. Acta.* **2019**, *484*, 305.
- (a) Bhatt, J. D.; Chudasama, C. J.; Patel, K. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7711. (b) Massari, S.; Nannetti, G.; Desantis, J.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Palù, G.; Cruciani, G.; Loregian, A.; Goracci, L.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830. (c) Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4194. (d) Komykhov, S. A.; Tkachenko, I. G.; Musatov, V. I.; Diachkov, M. V.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *ARKIVOC* **2016**, (iv), 277. (e) Matos, L. H. S.; Masson, F. T.; Simeoni, L. A.; Homem-de-Mello, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1779.
- Nepali, K.; Lee, H.-Y.; Liou, J.-P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2851.
- (a) Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573 [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, *573*]. (b) Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskij, E. N.; Charushin, V. N.; Petrov, A. J.; Kiselev, O. I. RF Patent 2330036, 2008; *Byul. Izobret.* **2008**, (21). (c) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskij, E. N.; Kotovskaya, S. K.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Savateev, K. V.; Borisov, S. S. RF Patent 2529487, 2014; *Byul. Izobret.* **2014**, (27).
- (a) Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L.; Sivak, K. V.; Lyubishin, M. M.; Kuzmich, N. N.; Aleksandrov, A. G. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 421. [*Биоорган. химия* **2017**, *402*]. (b) Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L.; Isenov, M. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, *64*, 1378 [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, *1378*]. (c) Rusinov, V. L.; Savateev, K. V.; Ulomskij, E. N.; Fedotov, V. V.; Sivak, K. V.; Vasin, A. V.; Deeva, E. G.; Savateeva-Lyubimova, T. N. RF Patent 2620594; *Byul. Izobret.* **2017**, (16).
- (a) Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Sysoeva, V. A.; Litvinov, R. A.; Shamshina, D. D.; Ulomsky, E. N.; Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Slepukhin, P. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, 1700226. (b) Rusinov, V. L.; Sapozhnikova, I. M.; Bliznik, A. M.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Spasov, A. A.; Vassiliev, P. M.; Kuznetsova, V. A.; Rashchenko, A. I.; Babkov, D. A. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, 1600361.
- Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Borisov, S. S.; Voinkov, E. K.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 880. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, *953*].
- (a) Rusinov, V. L.; Pilicheva, T. L.; Myasnikov, A. V.; Klyev, N. A.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 928. [*Химия гетероцикл. соединений* **1986**, *1137*]. (b) Rusinov, V. L.; Tumashov, A. A.; Pilicheva, T. L.; Kryakunov, M. V.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 673. [*Химия гетероцикл. соединений* **1989**, *811*]. (c) Reddy, M. V.; Byeon, K. R.; Park, S. H.; Kim, D. W. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 5289. (d) Jadhav, A. M.; Kim, Y. I.; Lim, K. T.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 554. (e) Lyapustin, D. N.; Ulomsky, E. N.; Zanakhov, T. O.; Rusinov, V. L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15267. (f) Rusinov, G. L.; Gorbunov, E. B.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5873.
- Füller, H.; Hauschild, F.; Modersohn, D.; Thomas, E. *Pharmazie* **1971**, *26*(9), 554.
- George, C. *Lancet* **2001**, *358*(9293), 1623.
- Kato, N.; Oka, M.; Murase, T.; Yoshida, M.; Sakairi, M.; Yamashita, S.; Yasuda, Y.; Yoshikawa, A.; Hayashi, Y.; Makino, M.; Takeda, M.; Mirenska, Y.; Kakigami, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7221.
- Maiboroda, D. A.; Babaev, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 1251. [*Химия гетероцикл. соединений* **1995**, *1445*].
- Rusinov, V. L.; Drokin, R. A.; Tiufiakov, D. V.; Voinkov, E. K.; Ulomsky, E. N. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 177.