

Методы синтеза азоло[1,2,4]триазинов

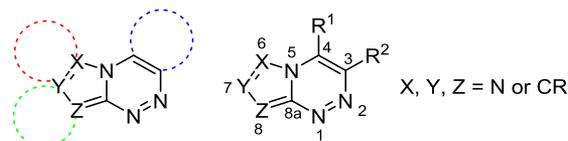
Егор К. Воинков^{1*}, Роман А. Дрокин¹, Евгений Н. Уломский^{1,2},
Олег Н. Чупахин^{1,2}, Валерий Н. Чарушин^{1,2}, Владимир Л. Русинов^{1,2}

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

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620108, Россия

Поступило 29.05.2020

Принято после доработки 9.07.2020



В обзоре обобщены и проанализированы данные из современных информационных источников по способам синтеза азоло[X,Y-c]-[1,2,4]триазинов. Рассмотрены и классифицированы подходы к построению конденсированной азолотриазиновой гетероциклической системы, приведены условия процессов, структуры и выходы образующихся продуктов, описано их биологическое действие.

Ключевые слова: азолотриазины, пиразолы, азосочетание, аннелирование, биологическая активность, диазотирование, циклизация.

Азоло[X,Y-c][1,2,4]триазины являются достойными представителями ряда азолоазинов из-за их структурного сходства с известными противовирусными препаратами (ацикловир, ганцикловир, абакавир, диданозин, энтекавир и др.), пуриновыми антиметаболитами (меркаптопурин, флударабин, неларабин, пеметрексед) и многими другими лекарственными средствами (азатиоприн, аллопуринол и др.), входящими в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Азоло[5,1-c][1,2,4]триазины представляют новое семейство противовирусных препаратов.¹ Противовирусный препарат триазавирин (натриевая соль 3-нитро-7-метилтио-1,2,4-триазоло[5,1-c][1,2,4]триазин-7-она, дигидрат) в настоящее время успешно используется в медицинской практике в качестве средства для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ,²⁻⁷ а также эффективен против вируса клещевого энцефалита.⁸⁻¹¹

Разработка и направленный синтез азоло[1,2,4]триазинов сохраняет высокую актуальность: в последние годы значительно увеличилось число публикаций по их синтезу, связанных в основном с поиском биологически активных соединений в отношении известных и новых инфекционных возбудителей. Таким образом, азоло[1,2,4]триазины являются перспективными скаффолдами для формирования на их

основе соединений с полезной биологической активностью, что раскрывается в настоящем обзоре.

Способы синтеза азоло[X,Y-c][1,2,4]триазинов принципиально сводятся к двум подходам: достройка 1,2,4-триазинового цикла на основе азолов, либо аннелирование азольного фрагмента к 1,2,4-триазину. В первом случае большинство методов, одинаковых для всех типов диазоазолов, – это азосочетание диазоазолов с СН-активными двухуглеродными синтонами по принципу [4+2]. Поэтому в настоящем обзоре способы синтеза получаемых азосочетанием азоло[X,Y-c][1,2,4]триазинов сгруппированы главным образом по СН-активному двухуглеродному синтону, вне зависимости от структуры исходных азолов. Во втором подходе, основанном на аннелировании азольного цикла, методы существенно отличаются в зависимости от структуры образующегося азольного фрагмента. Они были вынесены в самостоятельный раздел и упорядочены по возрастанию количества атомов азота в азольном фрагменте – от пирролотриазинов до тетраазолотриазинов.

Предыдущий обзор,¹² посвященный методам синтеза и противовирусной активности азоло[1,2,4]триазинов, охватывает публикации до 2008 г. В другой публикации¹ представлен синтез, превращение и биологическая активность лишь небольшой части азоло[5,1-c]-

[1,2,4]триазинов и их близких аналогов – азоло[1,5-*a*]-пиримидинов. Таким образом, по сравнению с ранее опубликованными работами,^{1,12} настоящий обзор дает полное представление о состоянии исследований по синтезу и биологическому действию азоло[X,Y-*c*]-[1,2,4]триазинов за 2009–2020 гг.

1. СИНТЕЗ АЗОЛО[X,Y-*c*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ДИАЗОАЗОЛОВ

Самым распространенным способом синтеза азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов является азосочетание диазоазолов с разнообразными синтетическими эквивалентами. Условия проведения диазотирования и азосочетания довольно типичны для этого типа реакций – их проводят при пониженной температуре (до –15 °С), варьируя кислоты для диазотирования (HCl, H₂SO₄, HNO₃ и др.) и основания для азосочетания (AcONa, Na₂CO₃, Py и др.). Широкое разнообразие синтонов, используемых в азосочетании с диазоазолами, позволяет получить азоло[1,2,4]триазины с множеством различных функциональных групп и крупных фрагментов в триазиновом цикле, а также полигетероароматические структуры.

1.1. Циклизация с участием нитрильной группы

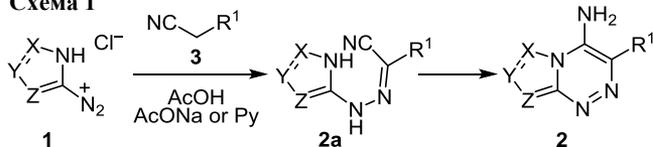
Построение 1,2,4-триазинового цикла на основе солей диазоазолов **1** прежде всего связано с использованием бифункциональных соединений. При этом непосредственно в образовании 1,2,4-триазинового цикла участвует одна из функциональных групп, тогда как вторая становится заместителем азоло[1,2,4]триазинов в положении 3. В настоящем разделе рассматриваются синтоны, содержащие нитрильную группу в качестве фрагмента, участвующего в образовании 1,2,4-триазинового цикла по синтонному принципу [4+2], то есть ключевыми реагентами являются производные ацетонитрила.

Широкое распространение для синтеза 4-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **2** получили двухуглеродные синтоны **3**, проявляющие СН-кислотные свойства и содержащие нитрильную группу: этилцианоацетат, цианоацетамиды (в том числе вторичные амиды), цианоацетамиды, малондинитрил и др.^{13–61} (схема 1). Метиленовый фрагмент в молекуле 2-цианометил(бензо)тиазола или 2-цианометилбензимидазола также обладает нуклеофильными свойствами для взаимодействия с солями диазоазолов.^{13,16,18,19,25}

В результате азосочетания образуется гидразон **2a** с нитрильным фрагментом, который зачастую подвергается самопроизвольной внутримолекулярной циклизации.^{15,17,22,25,27,29,36,39,40,45,47,50,52,53,55,57,60} В ряде других случаев образующийся гидразон **2a** выделяют и циклизуют кипячением в различных растворителях,^{13,14,16,32,41,46,51,58} AcOH^{18–21,23,24,37,38,42–44,56,59,61} или пиридине.^{28,54} Образующиеся в результате азосочетания гидразоны как неотъемлемые интермедиаты в синтезе азолотриазинов не будут изображаться на большинстве следующих схем для удобства их чтения и уменьшения объема настоящего обзора.

В общем виде получение 4-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **2** показано на схеме 1. В качестве азольного фрагмента используют пиразолы, в том числе гетероаннелированные пиразолы, 1,2,4-триазол и имидазол. Далее будут рассмотрены частные случаи использования нитрилов в синтезе азолотриазинов.

Схема 1

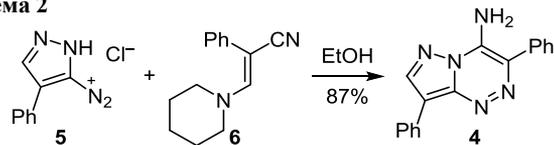


For X = N, Y, Z = CR, R¹ = NO₂ (42–95%),^{14,15,51,52,60}
 CN (29–88%),^{13,18,22,23,27,29–32,47,49,61} COOEt (43–86%),^{18,42,44,50}
 CSNH₂ (50–54%),⁴¹ CONHR (60–90%),^{20,39,46} C(Ph) (65%),⁴⁹
 COMe (19%),⁵⁶ Het (46–70%),^{13,16,18,25} C(NH)Me (75%),¹⁸
 COHet (45–78%)^{28,31–33,35,36}
 For X = N, Y + Z = (Het)Ar, R¹ = CN (61–81%),^{26,40,48,55}
 CO₂Et (60–73%),^{26,44,45} CSNH₂ (71–85%),^{26,40}
 CONHR (50–91%),^{19–21,23,24,26,37,43} Het (77–78%),¹⁹
 C(NH)Me (65%),¹⁹ COHet (71–83%)^{34,38}
 For X, Z = N, Y = CH, R¹ = CN (83%),⁵⁷ COHet (44–74%),^{28,33–36}
 (66%),⁵³ (77%),⁵⁴ (76%)⁵⁸
 For X, Z = CR, Y = N, R¹ = CO₂Et (55–76%)⁵⁹

Разнообразные заместители в триазиновом цикле придают соединениям антиоксидантную,^{16–21} антимикробную,^{18,19,22–24,33,44,45} противоопухолевую,^{18,43,47,48,53,55–57} противогрибковую^{18,19,33,45} активность, инсектицидные свойства,⁶¹ ингибирующее действие в отношении различных нуклеаз,¹³ что связывают с противоопухолевой активностью. Соединения также рассматривают в качестве корректора гена *CFTR* для терапии муковисцидоза.⁵⁰ Нитропроизводные азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов рассматривают в качестве взрывчатых веществ.^{51,52,57,58}

3,8-Дифенил-4-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин (**4**) получают из хлорида 3-диазо-4-фенилпиразолила (**5**) и 3-(пиперидин-1-ил)-2-фенилакрилонитрила (**6**) по реакции, аналогичной реакции Яппа–Клингемана, с отщеплением пиперидин-1-карбальдегида (схема 2).⁶²

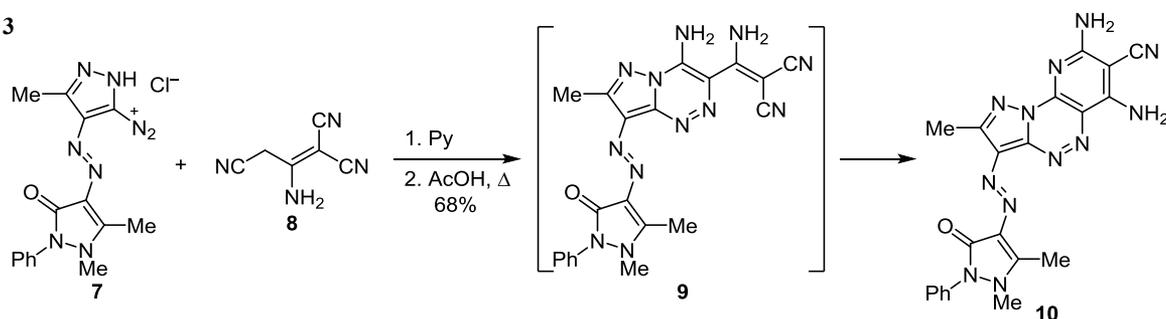
Схема 2



Азокомпоненты с несколькими реакционными центрами позволяют получать трициклические производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов. Так, при взаимодействии диазопиразола **7** с 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилом (**8**) образуется 4-аминопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **9**, самопроизвольно циклизующийся в пиразоло[5,1-*c*]пиридо[2,3-*e*][1,2,4]триазин **10** (схема 3).¹⁸

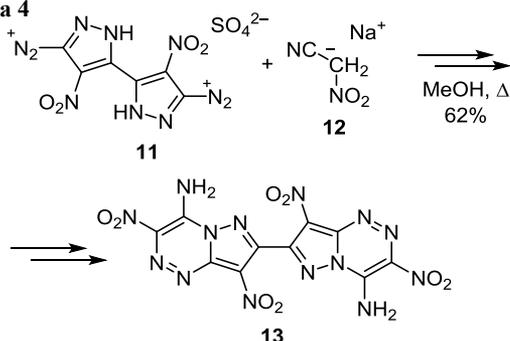
Реакция сульфата 4,4'-динитро-2*H*,2'*H*-3,3'-бипиразол-5,5'-бисдиазония (**11**) с натриевой солью

Схема 3



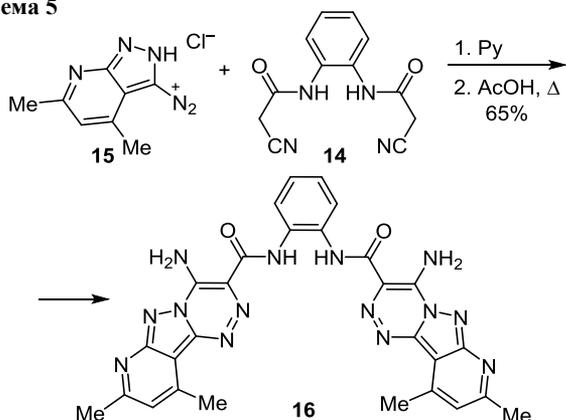
нитроацетонитрила **12** приводит к образованию соответствующего димера пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **13** (схема 4).⁶³ После азосочетания выделяют промежуточный диазолидгидразон и циклизуют его кипячением в смеси MeOH–H₂O. Наличие большого количества нитрогрупп и атомов азота в структуре **13** повышает внутреннюю энергию молекулы, благодаря чему его рассматривают в качестве взрывчатого вещества.⁶³

Схема 4



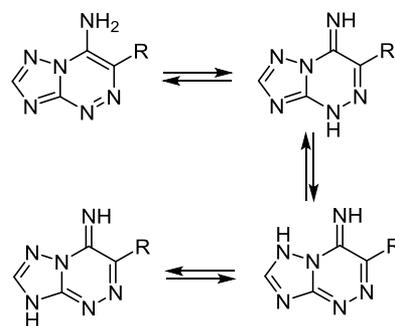
Использование бисцианамида **14** в реакции азосочетания с диазопиразолом **15** приводит к получению соответствующего бисазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **16** (схема 5).¹⁹ Промежуточный гидразон циклизует кипячением в AcOH. Бисазоло[5,1-с][1,2,4]триазин **16** проявляет антиоксидантную активность.¹⁹

Схема 5



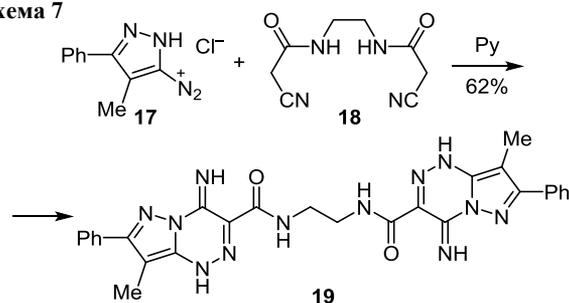
Азоло[1,2,4]триазины имеют склонность к прототропной таутомерии, вследствие чего в некоторых работах 4-аминоазоло[1,2,4]триазины представлены в иминоформе (схема 6).

Схема 6



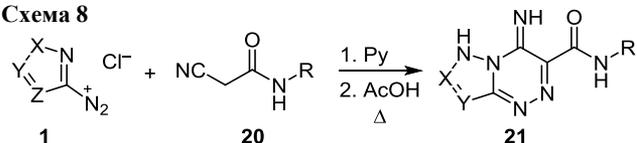
Азосочетание диазопиразола **17** с этилбисциан-ацетамидом **18** позволяет получить соответствующие димеры пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинкарбоксамидов **19** без выделения промежуточных гидразонов (схема 7).⁶⁴

Схема 7



Диазопиразолы **1** вступают в реакцию азосочетания с производными цианаацетамида **20** с образованием иминопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **21** (схема 8).^{65–69} Циклизацию промежуточных гидразонов осуществляют кипячением в AcOH. Соединения **21** проявляют инсектицидные свойства⁶⁵ и антимикробную активность.^{66–68}

Схема 8



For X = N, Y + Z = Het, R = Het (58–79%),^{61,65,67,68} 1-Naphth (45%)⁶⁶

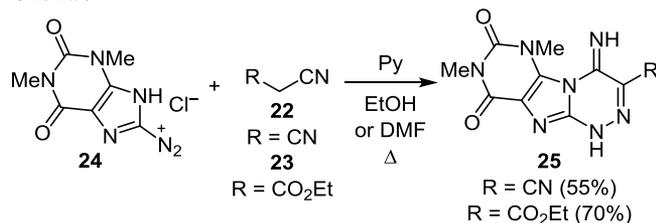
For X + Y = benzo, Z = N, R = Het (58–79%)^{61,69}

For X, Z = N, Y = CH (78%)⁶⁵

Малодинитрил (**22**) и этилцианоацетат (**23**) образуют с диазотеофиллином **24** гидразоны, циклизацией которых получают (гетеро)аннелированные имидазо-

[2,1-с][1,2,4]триазин-4-имины **25** (схема 9).⁷⁰ Гидразоны выделяют и циклизуют кипячением в EtOH или ДМФА. Однако доказательство возможных региоизомеров нельзя считать однозначным лишь на основании спектров ИК и ЯМР ¹H. Азолотриазины **25**, содержащие теофиллиновый фрагмент, проявляют противоопухолевую, антимикробную и антиВИЧ активность.⁷⁰

Схема 9



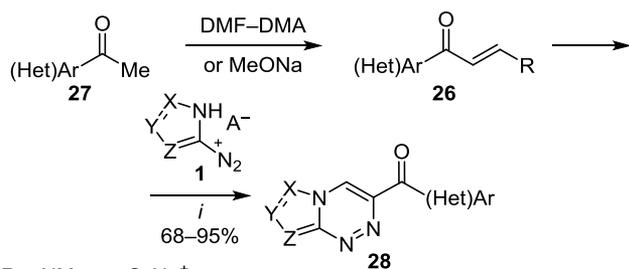
Таким образом, при использовании в качестве азосоединения соединений, содержащих нитрильную группу, участвующую в циклизации, получают многочисленные 4-амино- и 4-иминоазоло[X,Y-с][1,2,4]триазины, обладающие широким спектром полезного биологического действия.

1.2. Циклизация с участием фрагментов енаминов и енолятов

Енамины и эквивалентные им еноляты **26** являются перспективными синтонами для синтеза 4-незамещенных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Енамины легко получают обработкой кетонов **27** ДМФА–DMA, а еноляты – MeONa или щелочным гидролизом енаминов. Представленные ниже енамины и еноляты содержат (гетеро)ароматический фрагмент, который становится заместителем в азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Промежуточные гидразоны являются реакционноспособными соединениями, поскольку их циклизация до азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов происходит самопроизвольно.

С участием енаминов и енолятов **26** синтезируют 4-незамещенные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины и бензимидазо[2,1-с][1,2,4]триазины **28** (схема 10).^{71–80} Полученные соединения обладают антимикробной, противогрибковой⁷¹ и антиоксидантной активностью.⁷⁹

Схема 10



R = NMe₂ or O⁻Na⁺

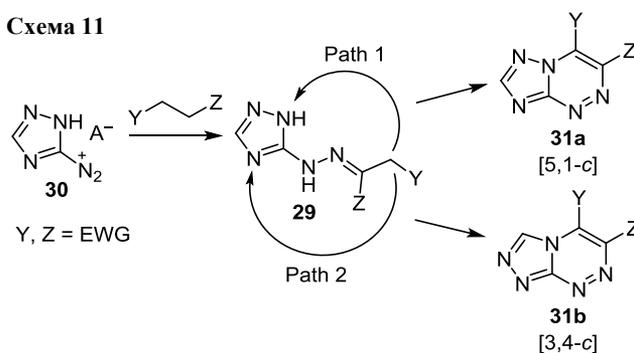
For X = N, Y, Z = CR, A⁻ = Cl⁻; *i*: AcONa, EtOH (68–95%),^{71,72,74,76} Py (70–87%),^{73,75,77} AcOH·Pip (71–79%)⁷⁸

For X = N, Y + Z = Het, A⁻ = Cl⁻; *i*: AcONa, EtOH (85%),⁷⁴ Py, then dioxane, AcOH, Δ, 7 h (76%)⁷⁹

For X + Y = benzo, Z = N, A⁻ = NO₃⁻ or HSO₄⁻; *i*: AcONa, EtOH (68–93%),^{71,72,74,76} Py (70–80%)^{73,77,80}

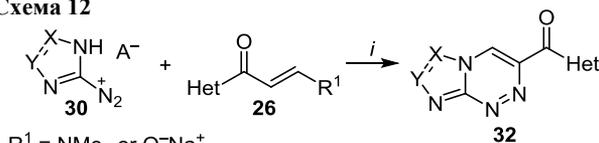
Отдельного рассмотрения заслуживает региоселективность циклизации триазолигидразонов **29**, полученных при азосочетании 3-диазо-1,2,4-триазолов **30**. Образование 1,2,4-триазоло[1,2,4]триазинов на основе 3-амино-1,2,4-триазолов имеет следующую особенность: наличие двух соседствующих с аминогруппой атомов азота в молекуле 3-амино-1,2,4-триазола позволяет протекать циклизации гидразона по двум направлениям с образованием альтернативных продуктов **31a** и **31b** (схема 11). При синтезе 1,2,4-триазоло[1,2,4]триазинов на основе 3-диазо-1,2,4-триазолов с применением синтонов одного и того же типа получают 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **31a** и 1,2,4-триазоло[3,4-с][1,2,4]триазины **31b**, причем зачастую в одинаковых условиях. При этом ни в одной работе не приводится каких-либо доказательств относительно строения образующихся региоизомерных соединений.

Схема 11



3-Диазо-1,2,4-триазол (**30**) сочетается с енаминами и енолятами **26** с образованием гидразонов, которые самопроизвольно циклизуются по первому или второму пути до 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов^{72,76a,c,80–82} и 1,2,4-триазоло[3,4-с][1,2,4]триазинов^{71,73} **32** (схема 12). Антимикробное действие полученных соединений исследуется.^{71,81}

Схема 12



R¹ = NMe₂ or O⁻Na⁺

For X = CH, Y = N; *i*: AcONa, EtOH,

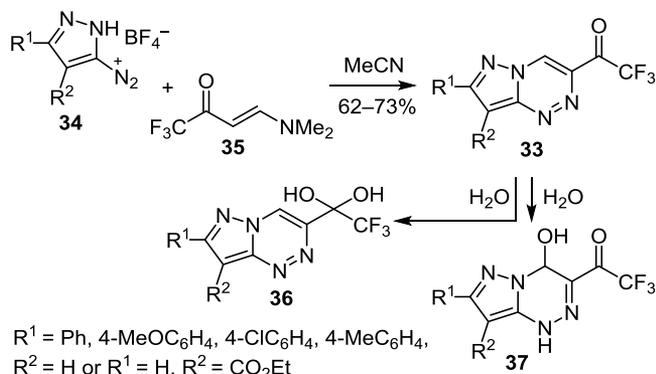
A⁻ = HSO₄⁻ or NO₃⁻ or Cl⁻ (74–84%),^{72,76} *i*: Py (85–95%)^{80,81}

For X = N, Y = CH;

i: AcONa, EtOH, A⁻ = NO₃⁻ (83–90%),⁷¹ *i*: Py (84%)⁷³

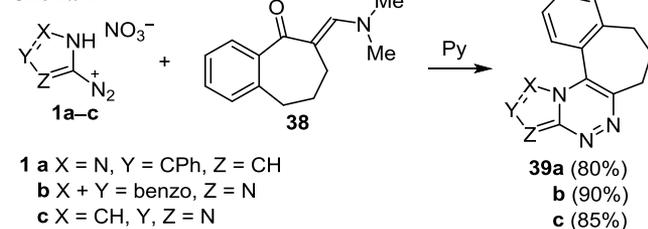
3-Трифторацетилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины **33** получают из диазоазолов **34** и енаминов **35**. Показана различная реакционная способность пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **33** в присутствии H₂O в зависимости от структуры азоло. Соединения **33**, содержащие ароматические фрагменты, взаимодействуют с H₂O по карбонильной группе с образованием геминальных диолов **36**, в то время как пиразолотриазин **33**, содержащий этоксикарбонильный фрагмент, превращается в соответствующий неароматический пиразолотриазин-4-ол **37** (схема 13).⁸²

Схема 13



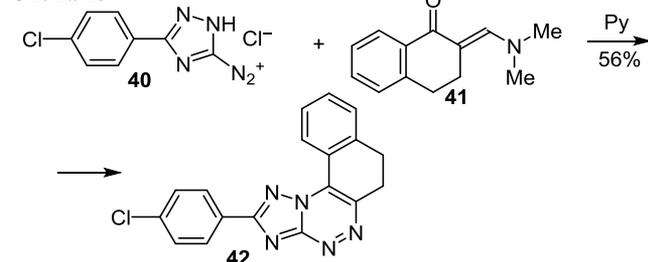
Азосочетание енаминона **38** с диазопиразолом **1a**, диазобензимидазолом **1b** и диазо-1,2,4-триазолом **1c** приводит к образованию азоло[1,2,4]триазинов **39**, содержащих фрагмент фенилдигидробензо[7]аннулена и обладающих сопряженной ароматической системой (схема 14).⁸³ Циклизация триазилилгидразона в данном случае протекает по второму пути, ведущему к 1,2,4-триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазиину. Показана антимикробная активность соединений **39**.

Схема 14



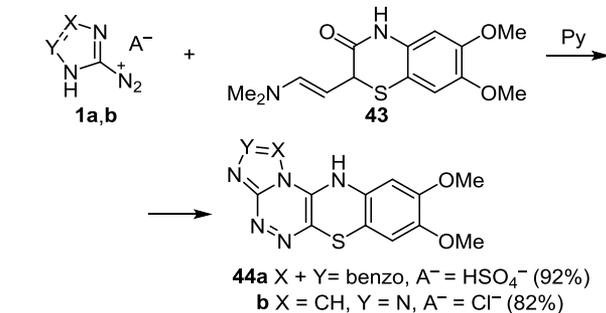
Аналогично проходит азосочетание 3-(4-хлорфенил)-5-диазо-1,2,4-триазола **40** с 2-(диметиламинометилден)-1-тетраленом (**41**) (схема 15).⁸⁴ Циклизация промежуточного триазилилгидразона протекает по первому пути, образуя [5,1-*c*]-изомер триазолотриазина **42**. Авторы этого исследования заявляют о противоопухолевой активности соединения **42** в отношении клеток HepG2 и MCF-7.

Схема 15



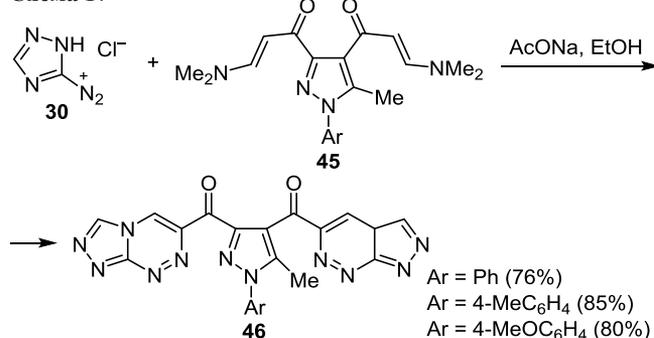
Енаминон **43**, содержащий бензотиазининовый фрагмент, приводит к бензимидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазиину **44a** и 1,2,4-триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазиину **44b** при азосочетании с соответствующими диазоазолами **1a,b** (схема 16).⁸⁵ Однако доказательство возможных региоизомеров нельзя считать однозначным на основании спектров ИК и ЯМР ¹H.

Схема 16



Показано использование бисенаминона **45** в реакции азосочетания с 3-диазо-1,2,4-триазолом **30**, приводящей к образованию бистриазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазиина **46** (схема 17).⁸⁶ Циклизация промежуточного бисгидразона проходит по второму пути с образованием [5,1-*c*]-изомера.

Схема 17



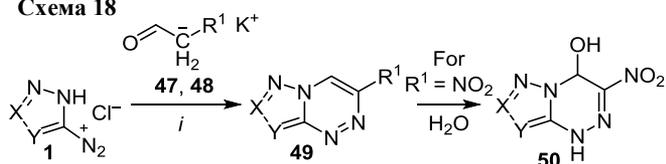
Таким образом, легкодоступные енамины и енолаты являются удобными перспективными синтонами для эффективного получения 4-незамещенных азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов. Такие синтоны обладают высокой реакционной способностью, поскольку во всех представленных работах промежуточные гидразоны циклизируются в целевые азолотриазины без выделения из реакционной смеси.

1.3. Циклизация с участием карбонильной группы

В настоящем разделе рассматривается метод синтеза азоло[1,2,4]триазинов на основе диазоазолов **1** и карбонильных соединений: альдегидов, кетонов, сложных эфиров и других производных карбоновых и дикарбоновых кислот, в которых атом углерода карбонильной группы участвует в образовании 1,2,4-триазинового цикла.

Соли нитроацетальдегида **47**⁸⁷ и хлорацетальдегида **48**¹³ легко вступают в реакции азосочетания с диазоазолами **1** с образованием азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **49**. 3-Нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **49** *in situ* присоединяют молекулу H₂O с образованием неароматических 4-гидрокси-3-нитро-1,4-дигидроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **50** (схема 18).⁸⁷ Соединение **49** (R¹ = Cl) рассматривают в качестве ингибитора нуклеаз, что связывают с противоопухолевой активностью.¹³

Схема 18

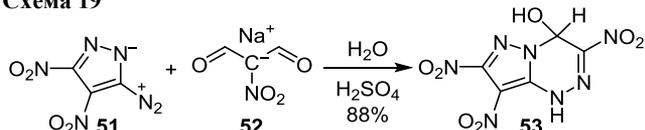


For X, Y = CR, $R^1 = \text{NO}_2$, *i*: MeCN (49%),⁸⁷ $R^1 = \text{Cl}$, *i*: EtOH (4%)¹³
For X = CR, Y = N, $R^1 = \text{NO}_2$, *i*: MeCN (9–45%)^{87,87a}

Наиболее распространенными синтонами для получения азоло[1,2,4]триазинов являются дикарбонильные соединения и их структурные аналоги – традиционные представители СН-активных соединений.

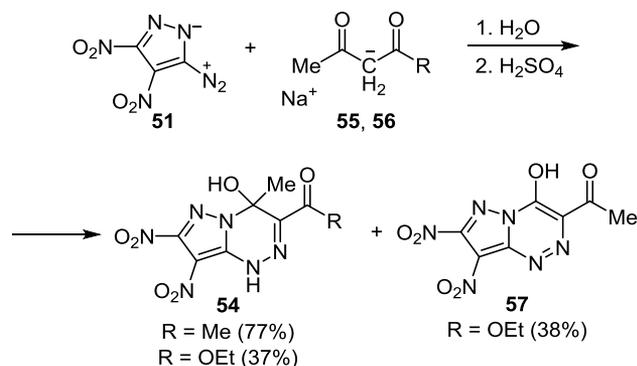
Циклоконденсация диазопиразола **51** с нитромалоновым диальдегидом **52** проходит по механизму реакции Яппа–Клингемана с отщеплением муравьиной кислоты (схема 19).¹⁵ Как и в случае с нитроацетальдегидом **47**,⁸⁷ происходит самопроизвольное нуклеофильное присоединение молекулы H_2O с образованием неароматического пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина **53**.

Схема 19



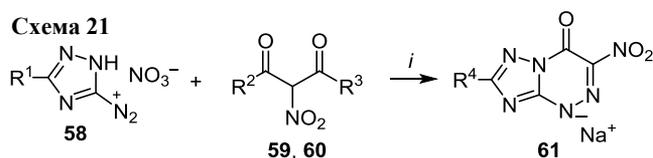
1,4-Дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **54** получают азосочетанием диазопиразола **51** с натриевой солью ацетилацетона **55** или ацетоуксусного эфира **56** (схема 20).¹⁵ В реакции с этилацетоацетатом циклизация протекает как по кетонной, так и по сложноэфирной группе с почти одинаковым соотношением продуктов **54** и **57**.

Схема 20



Азосочетание диазо-1,2,4-триазолов **58** с 2-нитромалоновым эфиром **59** или 2-нитроацетоуксусным эфиром **60** приводит к образованию натриевых солей 3-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов **61**, проявляющих противовирусное действие широкого спектра (схема 21).^{88–91} Превращения происходят по механизму реакции Яппа–Клингемана, соединения циклизуются *in situ* в присутствии оснований и выделяются в виде натриевых солей.

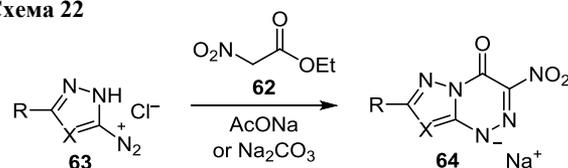
Схема 21



For $R^1 = \text{SH}$, $R^2 = R^3 = \text{OEt}$, $R^4 = \text{S}^-\text{Na}^+$, *i*: NaOH (69%)
For $R^1, R^4 = \text{SMe}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{OMe}$, *i*: *i*-PrONa (83%)

Аналогом нитромалонового эфира **59** и нитроацетоуксусного эфира **60** при получении нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов является нитроуксусный эфир **62**. Его взаимодействие с диазолами **63** приводит к образованию гидразонов, которые без выделения превращаются в натриевые соли 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онов **64**, обладающие широким спектром противовирусной^{92,93} и противодиабетической^{94,95} активности (схема 22).

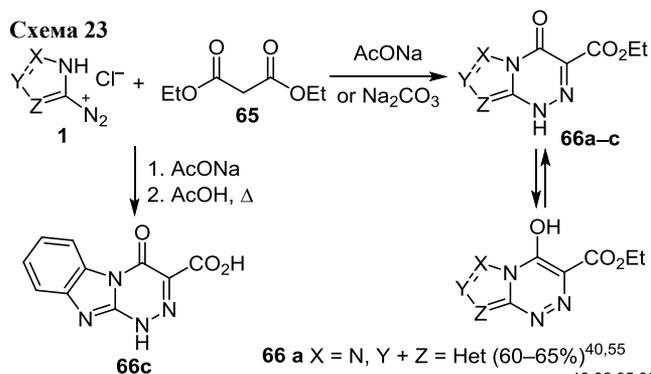
Схема 22



For R = H, X = CCO_2H (31%),⁹⁴ CCO_2Et (52%),⁹⁵ CCN (35%)⁹⁵
For X = N, R = SMe (74%),⁹³ SEt (56%)⁹²

Использование в качестве азоконента диэтилмалоната (**65**) позволяет получить азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-оны **66a–c**, содержащие сложноэфирную группу в положении 3 (схема 23). В большинстве случаев происходит самопроизвольная циклизация пиразолилгидразонов в пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины в присутствии ацетата или карбоната натрия^{32,40,55,95,96} либо гидразоны циклизуют кипячением в AcOH. При кипячении бензимидазолилгидразона в AcOH происходит образование бензимидазотриазина **66c** и гидролиз сложноэфирной группы.⁹⁷ Полученные соединения проявляют антимикробную,⁹⁷ противодиабетическую,^{94–96} противоопухолевую активность,^{55,97} ингибирующую активность в отношении нуклеаз, что также связывают с противоопухолевой активностью.¹³

Схема 23

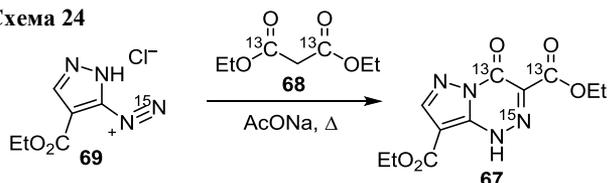


66 a X = N, Y + Z = Het (60–65%)^{40,55}
b X = N, Y, Z = CR (17–91%)^{13,32,95,96}
c X + Y = benzo, Z = N (41%)⁹⁷

Меченный изотопами пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он **67** получают с использованием меченного изо-

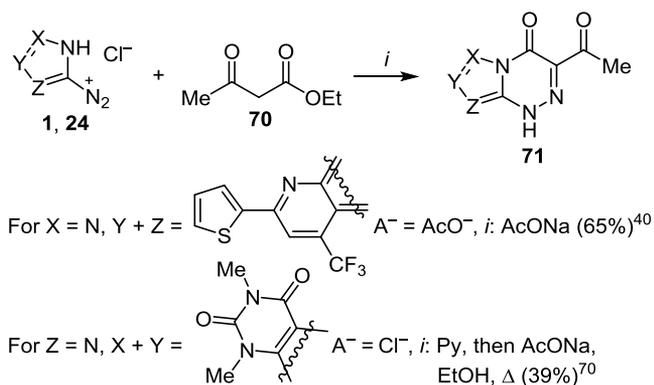
топом ^{13}C диэтилмалоната **68** и изотопом ^{15}N диазола **69**. Гидразон после азосочетания без выделения циклизуют кипячением в реакционной смеси (схема 24).⁹⁸ Продукт обладает противодиабетическим эффектом, а встраивание стабильных изотопов в молекулу представляет особенную ценность для изучения фармакокинетики и метаболизма соединений на различных стадиях разработки лекарственных средств.

Схема 24



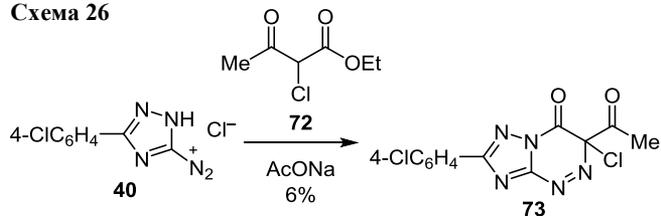
Взаимодействием солей диазопиразолов **1** и диазотеофиллина **24** с этилацетоацетатом (**70**) получают 3-ацил-4-оксазола[5,1-с][1,2,4]триазины **71** (схема 25).^{40,69} В одном случае промежуточный гидразон циклизуется самопроизвольно в среде AcONa,⁴⁰ в другом – гидразон выделяют и циклизуют при кипячении в абсолютном спирте в присутствии безводного AcONa.⁷⁰ Соединения проявляют антимикробную активность.⁷⁰

Схема 25



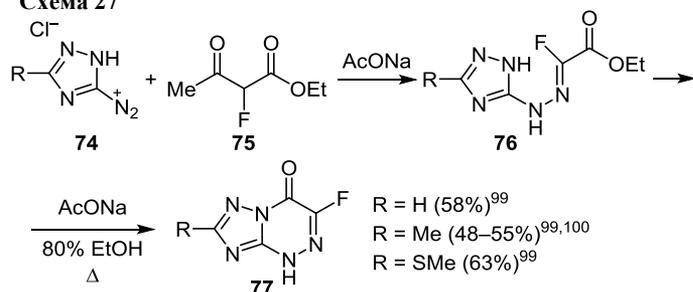
Взаимодействием диазо-1,2,4-триазола **40** с 2-хлор-ацетоуксусным эфиром (**72**) в присутствии AcONa получают 3-хлорзамещенные 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны **73** (схема 26).⁸⁴ Показана противоопухолевая активность соединений в отношении клеток HepG2 и MCF-7.

Схема 26



Реакция 3-R-5-диазо-1,2,4-триазолов **74** с 2-фтор-ацетоуксусным эфиром **75** проходит по механизму Яппа–Клингемана с отщеплением AcOH (схема 27). Кипячение гидразона **76** в EtOH в присутствии AcONa приводит к его циклизации с образованием 3-фтор-7-R-

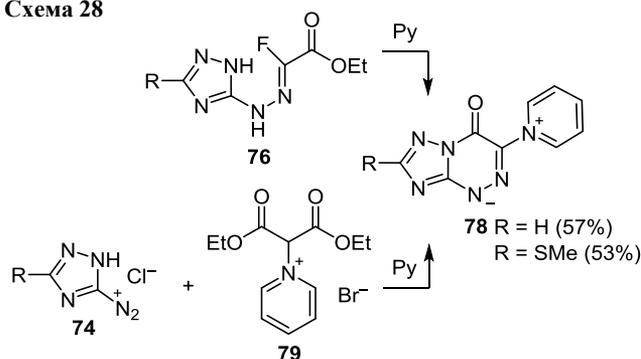
Схема 27



1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов **77**, обладающих противовирусной активностью.^{99,100}

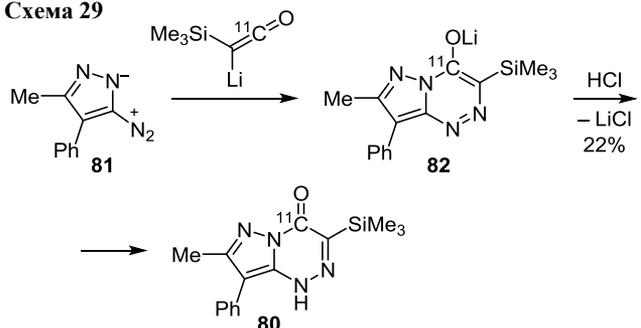
При кипячении гидразонов **76** в пиридине происходит замещение подвижного атома фтора на пиридин и циклизация гидразонов до 3-(1-пиридилио)-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **78** (схема 28).⁹⁹ Азосочетание диазотриазолов **74** с соединением **79** приводит к тем же продуктам **78**.

Схема 28



1,4-Дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины **80** с изотопом углерода ^{11}C получают тандемом реакций азосочетание–циклизация диазопиразола **81** при участии ^{11}C -триметилсилилинолата лития через интермедиат **82** (схема 29).¹⁰¹

Схема 29

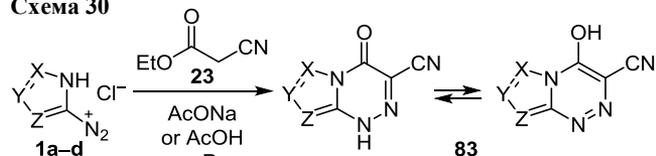


Выше было показано, что циануксусный эфир **23** вступает в реакцию с диазоазами с образованием 4-аминоазоло[1,2,4]триазинов (схема 9). Ниже приведены реакции, в которых 1,2,4-триазиновый цикл аннелируется с участием сложноэфирной группы.

Получаемые азосочетанием диазопиразолов **1a,b**, 2-диазобензимидазола **1c** и 3-диазо-1,2,4-триазола **1d** с этилцианоацетатом (**23**) гидразоны либо самопроиз-

вольно циклизуется^{29,102} с образованием пиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазинов **83**, либо их циклизуют кипячением в AcOH^{27,40,97} или пиридине (схема 30).^{49,95,103} Соединения проявляют антиоксидантную,⁴⁹ противовирусную,¹⁰³ антимикробную и противоопухолевую⁹⁷ активность.

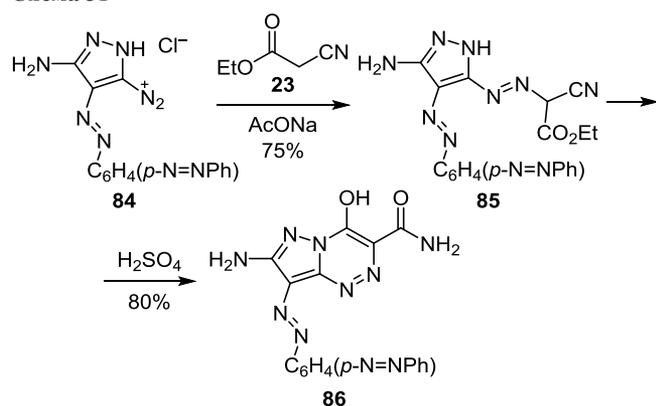
Схема 30



From **1a** X = N, Y, Z = CR (64%),²⁷ (81%),²⁹ (65%),⁴⁹ (28–45%)⁹⁵
 From **1b** X = N, Y + Z = Het (68%),⁴⁰ (71%)¹⁰²
 From **1c** X + Y = benzo, Z = N (42%)⁹⁷
 From **1d** X, Z = N, Y = CSMc (45%)¹⁰³

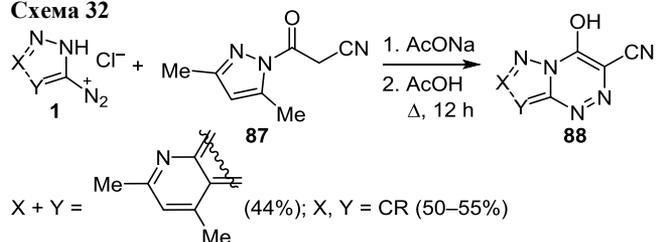
Сочетанием диазопиразола **84** и этилцианоацетата (**23**) получают гидразон **85**, циклизация которого проходит с участием сложноэфирной группы при обработке концентрированной H₂SO₄. В процессе образования пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **86** происходит отщепление молекулы EtOH и гидролиз нитрильной группы до амидной (схема 31).⁴⁷

Схема 31



При использовании 3,5-диметил-1-(цианоацетил)пиразола (**87**) в качестве азокомпонента в реакции сочетания, циклизация проходит *in situ* с отщеплением легкоуходящего 3,5-диметилпиразола и образованием 3-цианопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **88** (схема 32).⁴⁴

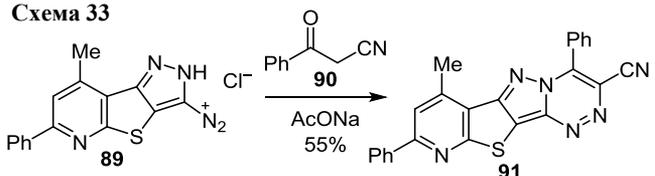
Схема 32



Диазопиразол **89** взаимодействует с бензоилацетонитрилом (**90**) и циклизуется *in situ* с участием карбонильной группы с образованием 4-фенил-3-

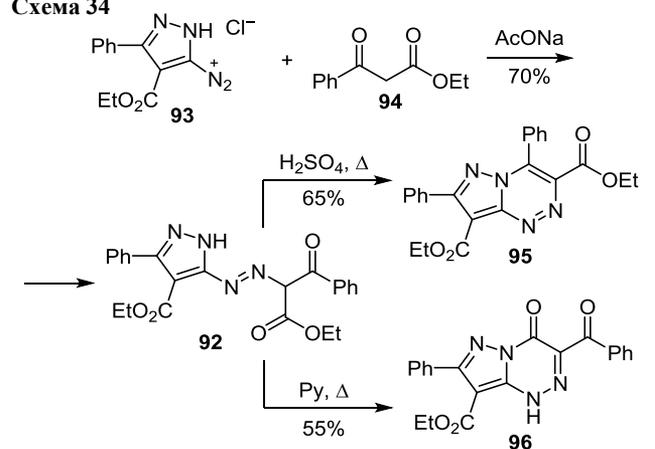
цианопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **91**, проявляющего противоопухолевую активность⁵⁵ (схема 33).

Схема 33



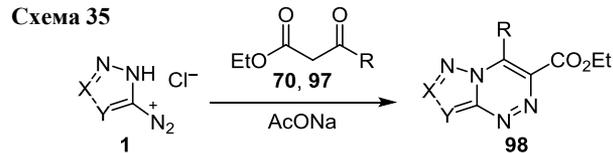
Показана важность выбора условий циклизации гидразона **92**, полученного при азосочетании диазопиразола **93** и этилбензоилацетата (**94**). Циклизация в кислых условиях проходит с участием кетогруппы (продукт **95**), а при основном катализе – с участием сложноэфирной группы (продукт **96**, схема 34).⁴⁹

Схема 34



В ряде случаев гидразоны, полученные реакцией диазоазолов и дикарбонильных соединений, циклизуются с участием кетогруппы. Так, этилацетоацетат (**70**) и его аналоги **97** участвуют в синтезе 3-этоксикарбонил-4-R-азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **98** (схема 35). Показана самопроизвольная циклизация гидразонов до пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов^{32,40,47,48,50,55,102,104,105} либо термическая циклизация,¹⁰⁶ в том числе в присутствии Et₃N,³⁷ либо кипячение в присутствии TsOH.¹⁰⁷ Для соединений **98** определены антибактериальная⁴⁸ и противоопухолевая активность,^{47,48,55} ингибирующее действие в отношении серинтреониновой киназы B-Raf.¹⁰⁷ Соединения также показывают терапевтический потенциал при лечении болезни Паркинсона,¹⁰² обладают способностью корректировать ген CFTR при терапии муковисцидоза,⁵⁰ служат ключевыми полупродуктами в синтезе лигандов рецептора ГАМК_A.¹⁰⁵

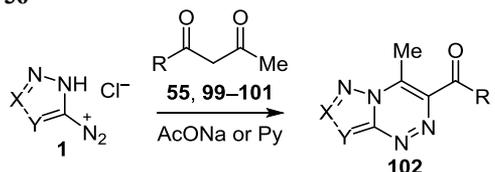
Схема 35



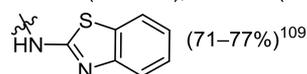
For X + Y = Het, R = Me (59–76%),^{48,55,102,105} Ph (55–66%)^{37,40}
 For X, Y = CR, R = Me (23–78%),^{32,47,50,104}
 CH₂Cl (68–72%),¹⁰⁶ Cy (64%)¹⁰⁷

Взаимодействием солей диазопиразолов **1** с ацетилацетоном (**55**),^{18,30,40,48} бензоилацетоном (**99**),³⁷ трет-бутилацетатом (**100**)^{50,107} и амидами ацетоуксусной кислоты **101**^{108,109} получают 4-метилпиразоло[5,1-с]-[1,2,4]триазины **102** (схема 36). Циклизацию гидразонов проводят кипячением в AcOH¹⁸ или в разбавленной H₂SO₄¹¹⁰ либо циклизация происходит самопроизвольно.^{30,37,40,48,50,107–109} Продукты проявляют антиоксидантную,¹⁸ противоопухолевую^{18,48} и антибактериальную^{30,48} активность. Также для соединений **102** заявлены ингибирующее действие в отношении серинтреониновой киназы B-Raf¹⁰⁷ и способность корректировать ген CFTR при терапии муковисцидоза.⁵⁰

Схема 36

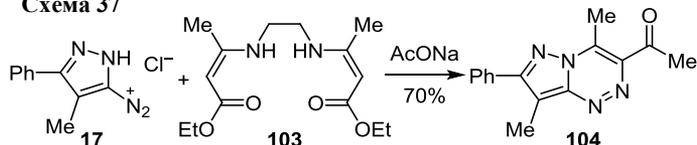


For X + Y = Het, R = Me (65%),^{40,48} Ph (74%),³⁷ Ph (42%)¹⁰⁸
For X, Y = CR¹, R = Ot-Bu (32–42%),^{50,107} Me (61–78%),^{18,30}



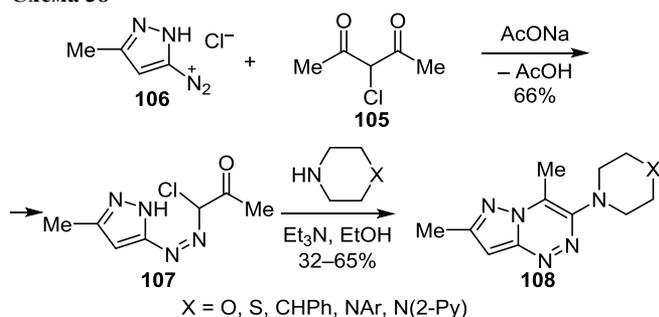
Аналогом ацетилацетона (**55**) в реакциях азосочетания–циклизации может выступать симметричный (Z,Z)-3,3'- (этан-1,2-диилдимино)дибут-2-еноат (**103**), приводящий к образованию 3-ацил-4,8-диметил-7-фенилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины (**104**) (схема 37).¹¹¹

Схема 37



3-Хлорацетилацетон (**105**) по механизму Яппа–Клингемана образует с диазопиразолом **106** гидразоны **107**. Их циклизация в присутствии вторичных аминов приводит к нуклеофильному замещению атома хлора на эти амины и замыканию 1,2,4-триазинового цикла с получением соединений **108** (схема 38).¹¹²

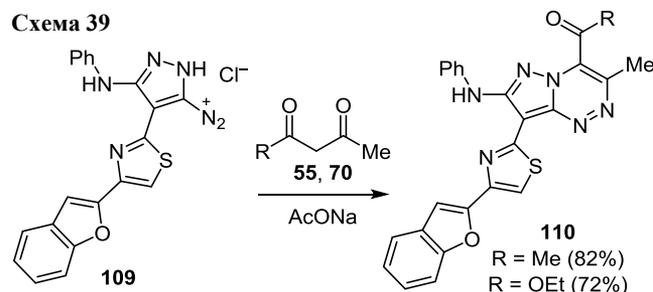
Схема 38



X = O, S, CHPh, NAr, N(2-Py)

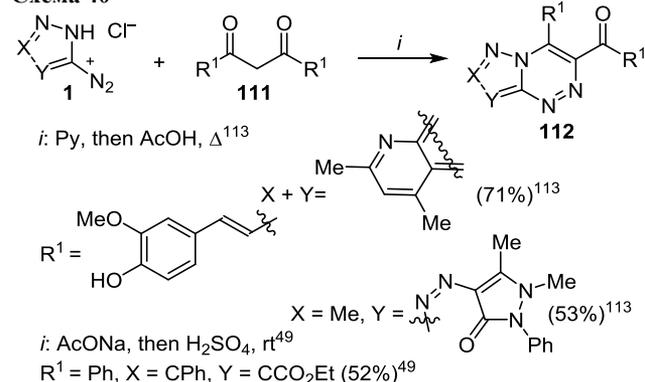
Был представлен пример альтернативного направления циклизации диазопиразола **109** с ацетилацетоном (**55**) или этилацетоацетатом (**70**) для получения соединений **110** (схема 39).²⁹ Авторы не доказывают именно такое направление циклизации (карбонильная группа в положении 4), а также допускают ошибки в интерпретации спектров ЯМР ¹H полученных соединений.

Схема 39



Пространственно-затрудненные дикарбонильные соединения **111** с сопряженной системой π-связей также могут выступать строительными блоками для образования пиразолотриазинов **112** (схема 40).^{49,113} Циклизацию гидразонов проводят в присутствии H₂SO₄⁴⁹ или кипячением в AcOH.¹¹³ Полученные соединения проявляют антиоксидантную активность.¹¹³

Схема 40



i: Py, then AcOH, Δ¹¹³

X + Y = Me (71%)¹¹³

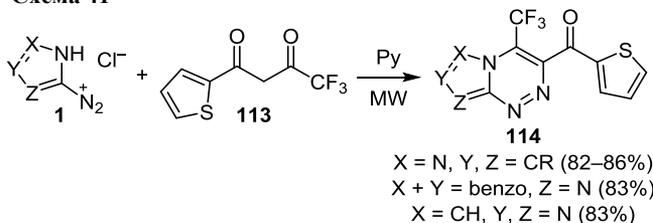
R¹ =

i: AcONa, then H₂SO₄, rt⁴⁹

R¹ = Ph, X = CPh, Y = CCO₂Et (52%)⁴⁹

Из тиеноилтрифторацетона **113** получают пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины **114**, содержащие трифтометильную группу. Промежуточные гидразоны циклизуются в пиридине при микроволновом облучении (схема 41).¹¹⁴

Схема 41



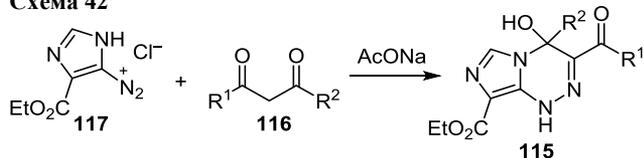
X = N, Y, Z = CR (82–86%)

X + Y = benzo, Z = N (83%)

X = CH, Y, Z = N (83%)

Синтез неароматических 1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-[1,2,4]триазинов **115** осуществляют с участием фторзамещенных дикарбонильных соединений **116** и диазола **117** (схема 42).¹¹⁵

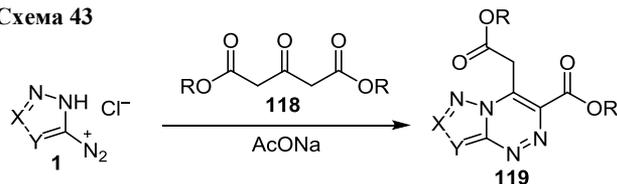
Схема 42



$R^1 = \text{Alk, Ar, } R^2 = \text{CF}_3$ (62–72%), CF_2CHF_2 (69%), C_3F_7 (70–74%)

Трикарбонильные соединения также выступают двухуглеродными синтонами при получении азоло-[1,2,4]триазинов **119**. Азосочетание диазоазолов **1** с эфирами ацетондикарбоновой кислоты **118** проводят в присутствии AcONa. Образующиеся гидразоны циклизируются самопроизвольно¹¹⁶ либо их обрабатывают 45% H_2SO_4 ¹¹⁷ (схема 43).

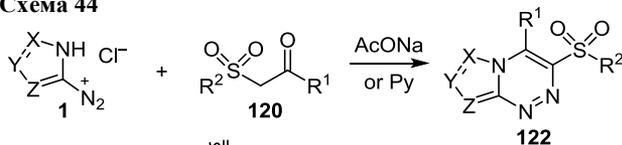
Схема 43

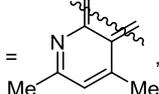


$X = \text{CMe, Y = CPh, R = Me}$ (83%), Et (68%)¹¹⁷
 $X = \text{N, Y = CPh, R = Et}$ (67%)¹¹⁶

Использование в реакциях азосочетания диазолов **1**, **124** с СН-активными кетосульфонами **120** и кетосульфидом **121**¹⁹ приводит к соответствующим азоло-[5,1-с][1,2,4]триазинам **122**, **123**, содержащим фрагмент сульфона или сульфида в положении 3 (схема 44).^{19,118–121} Циклизацию полученных после азосочетания гидразонов проводят кипячением в *i*-PrOH в присутствии AcOH,¹¹⁹ в ледяной AcOH¹⁹ или 1,2,4-триазиновый цикл замыкается без дополнительного воздей-

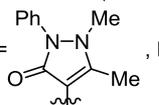
Схема 44

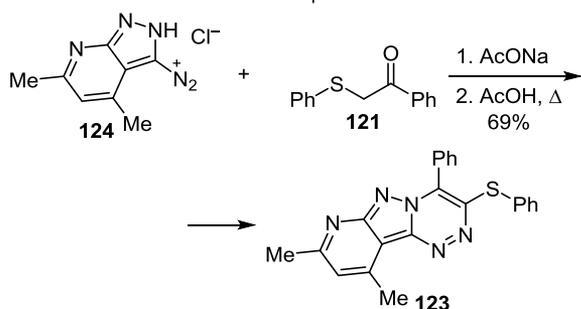


$X = \text{N, Y + Z =}$ , $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (69%)¹⁹

$X = \text{N, Y, Z = CR, } R^1, R^2 = \text{Me, Ph, Ar, Het}$ (41–82%)^{107,118–120}

$X, Z = \text{N, X = CR, } R^1 = \text{Het, } R^2 = \text{Ph}$ (68–72%)^{120,121}

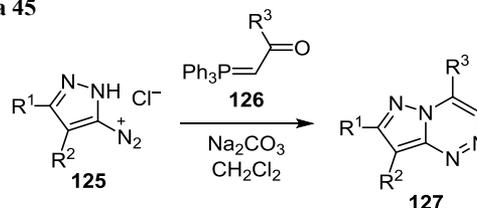
$X + Y = \text{benzo, Z = N, } R^1 =$ , $R^2 = \text{Ph}$ (69%)¹²¹



ствия.^{107,118,120,121} Очевидно, что в работе¹²¹ допущена опечатка относительно расположения заместителей 1,2,4-триазинового цикла, в то же время показано, что соединения проявляют антиоксидантную активность.¹⁹

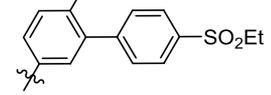
Диазопиразолы **125** взаимодействуют с (трифенилфосфоранилиден)кетонами **126** с образованием *in situ* 3-незамещенных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **127**.^{107,122,123} Их рассматривают в качестве лигандов рецептора ГАМК_A,¹²² ингибиторов серинтреониновой киназы B-Raf и средств, модулирующих рецепторы кальция¹²³ (схема 45).

Схема 45



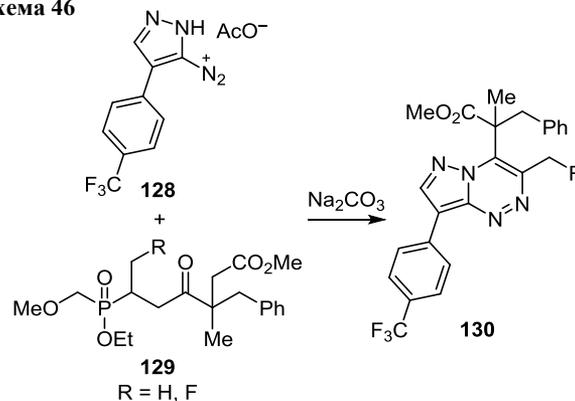
$R^1 = 4\text{-Py, } R^2 = 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, R^3 = \text{Ph}$ (74%)¹⁰⁷

$R^1 = \text{H, } R^2 = \text{CO}_2\text{Et, } R^3 = \text{Me}$ (100% without purification)¹²³

$R^1 = \text{H, } R^2 = \text{Et, } R^3 =$  (18%)¹²²

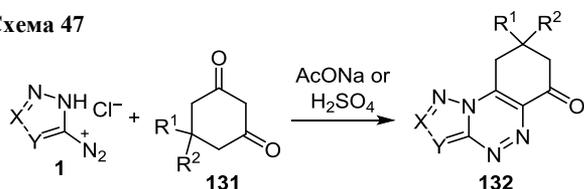
Циклизация *in situ* гидразона, полученного при взаимодействии диазопиразола **128** и фосфорорганических соединений **129**, приводит к образованию пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **130** (схема 46). Авторы патента заявляют об агонистической активности соединений в отношении рецептора GPR119, который является мишенью для терапии ожирения, диабета 2-го типа и других нарушений обмена веществ.¹²⁴

Схема 46

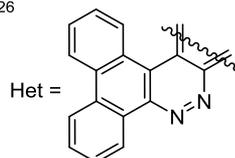


Циклические дикарбонильные соединения, а также лактоны и лактамы способны вступать в реакции азосочетания с диазоазолами. Аннелирование 1,2,4-триазинового цикла в гидразонах при азосочетании диазопиразолов **1** с циклогексан-1,3-дионами **131** происходит с участием одной из карбонильных групп под действием кислот^{18,125} или самопроизвольно^{102,126} (схема 47). Полученные соединения **132** показывают терапевтический потенциал при лечении болезни Паркинсона.¹⁰²

Схема 47

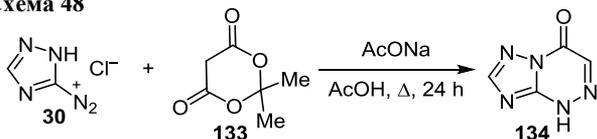


For X + Y = Het, R¹ = R² = Me (68%)¹⁰²
 For X, Y = CR, R¹ = R² = H (42%),¹⁸ Me (68–82%),^{102,125}
 R¹ = H, R² = Me (63–69%),¹²⁵ Ph (71–76%),¹²⁵ 2-HOC₆H₄ (58%)¹²⁵
 For X = CH, Y = N, R¹ = R² = H (41%)¹²⁶



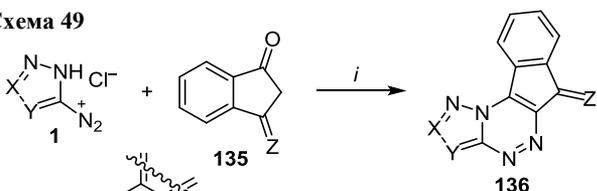
Длительное кипячение в AcOH гидразона, полученного при взаимодействии 3-диазо-1,2,4-триазола (30) с кислотой Мельдрума 133 приводит к образованию 1,4-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она (134) (схема 48).¹²⁷

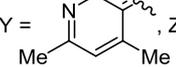
Схема 48



1,3-Индандионы или их аналоги 135 в реакциях азосочетания с диазоазолами 1 образуют гидразоны, которые циклизуются при кипячении в AcOH,¹⁹ под действием разбавленной H₂SO₄¹²⁵ или самопроизвольно¹²⁸ с образованием поликонденсированных сопряженных азаароматических азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 136 (схема 49).^{19,125,128} Соединения проявляют антиоксидантную активность.¹⁹

Схема 49



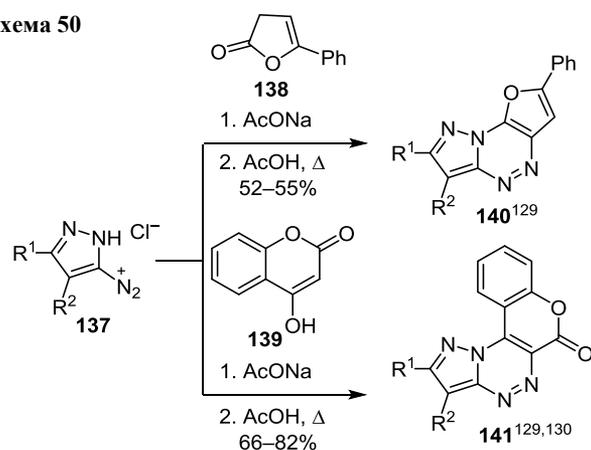
X + Y = , Z = O (62%)¹⁹
 X, Y = CR, Z = O (73–79%),¹²⁵ NOH (86%),¹²⁸ NNHPh (75%)¹²⁸
 i: Py, then AcOH, Δ;¹⁹ AcONa, then H₂SO₄, rt;¹²⁵ AcONa¹²⁸

Аналогично диазопиразолы 137 взаимодействуют с фураноном 138 и 4-гидроксикумарином (139)^{129,130} (схема 50). Гидразоны циклизуют кипячением в AcOH с образованием триазинов 140, 141.

Азосочетание диазопиразолов 142 с гомофталевым ангидридом 143 с последующей циклизацией в AcOH приводит к образованию пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов 144, сопровождаемому деструкцией пиранового цикла (схема 51).¹³⁰

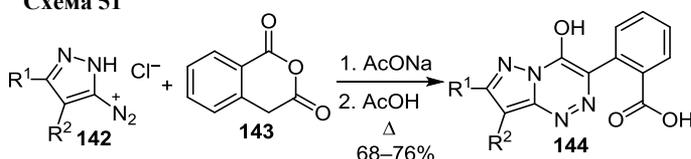
Синтез триазинона 145 с участием пиранона 146 и диазопиразола 81 также приводит к раскрытию пирано-

Схема 50



R¹ = H, Me, Et; R² = Ph, Ar

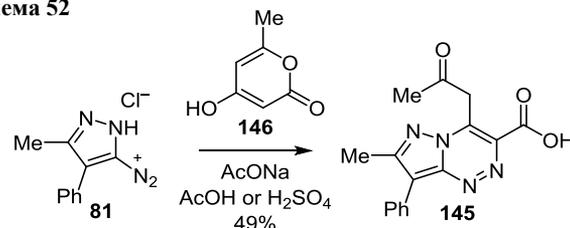
Схема 51



R¹ = H, CH₂OMe; R² = Ph, 4-ClC₆H₄

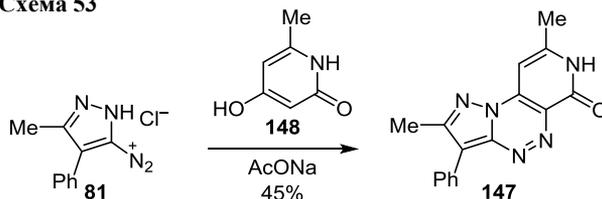
вого цикла при выдерживании промежуточных гидразонов в AcOH¹³¹ или в разбавленной H₂SO₄¹²⁵ (схема 52).

Схема 52



Пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин 147, содержащий фрагмент лактама, получают взаимодействием диазопиразола 81 и 4-гидрокси-6-метил-2-пиридона (148) (схема 53).¹³¹ Аннелирование 1,2,4-триазинового цикла протекает без дополнительного воздействия на образующийся гидразон.

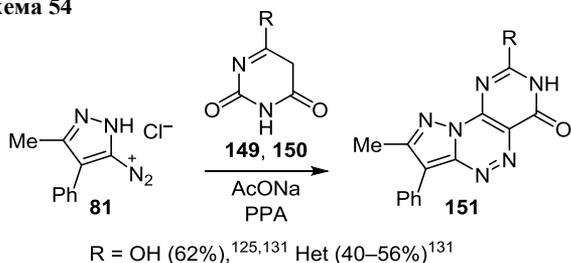
Схема 53



Производные урацила 149 и барбитуровая кислота (150) взаимодействуют с диазопиразолом 81 аналогичным образом. Циклизацию гидразонов проводят нагреванием в полифосфорной кислоте, продукты 151 получают со средними выходами (схема 54).^{125,131}

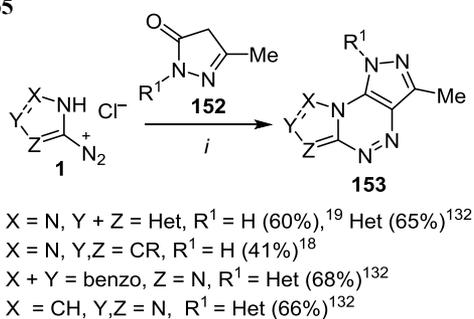
Азосочетание диазопиразолов 1 с пиразолонами 152 приводит к образованию гидразонов, циклизацией

Схема 54



которых получают трициклические пиразоло[5,1-*c*]-пиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазины **153** (схема 55).^{18,19,132} Циклизация протекает без дополнительного воздействия в присутствии пиридина¹³² либо при нагревании в ДМФА в присутствии POCl₃.^{18,19} Сообщается о противоопухолевой, цитотоксической¹⁸ и антиоксидантной активности^{18,19} полученных соединений.

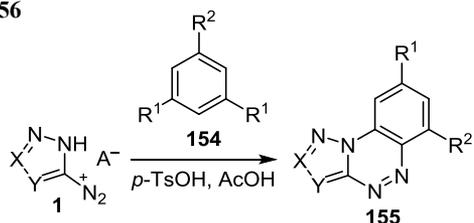
Схема 55



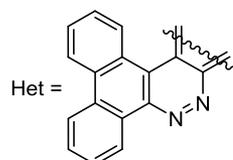
1.4. Циклизация с участием прочих СН-активных соединений

Резорцин,¹⁰² его эфиры и 1,3,5-триметоксибензол¹³³ **154** легко вступают в реакции азосочетания с диазопиразолами **1** и циклизуются, образуя труднорастворимые бензоаннелированные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазины **155** (схема 56). Гидразоны циклизуются при

Схема 56



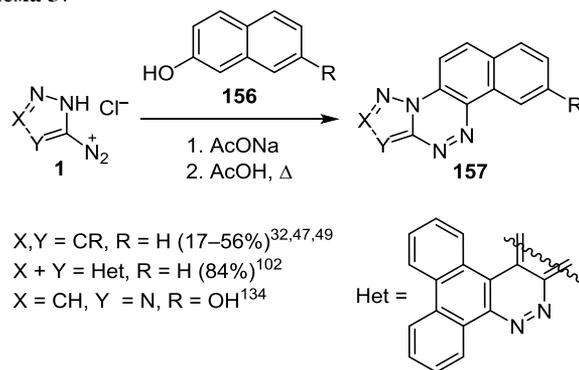
A⁻ = Cl⁻, BF₄⁻
 X + Y = Het, R¹ = OH, R² = H (77%)¹⁰²
 X, Y = CR, R¹ = OMe, R² = H (70–84%), R¹ = R² = OMe (73–86%)¹³³



нагревании в AcOH в присутствии *n*-TsOH¹³³ либо циклизация протекает самопроизвольно.¹⁰² Некоторые соединения показывают цитотоксическую активность¹³³ и терапевтический потенциал при лечении болезни Паркинсона¹⁰² в сравнении с бензатропином.

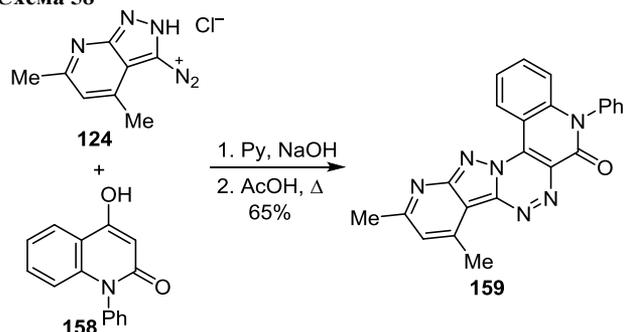
Нафтолы **156** аналогично вступают в реакцию азосочетания с диазопиразолами **1** по α-положению. Циклизацией гидразона в AcOH получают пиразоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазины **157**, содержащие фрагмент нафталина (схема 57).^{32,47,49,102,134} Полученные соединения проявляют антиоксидантную,³² противоопухолевую активность⁴⁷ и терапевтический потенциал при лечении болезни Паркинсона,¹⁰² а также рассматриваются в качестве азокрасителей.¹³⁴

Схема 57



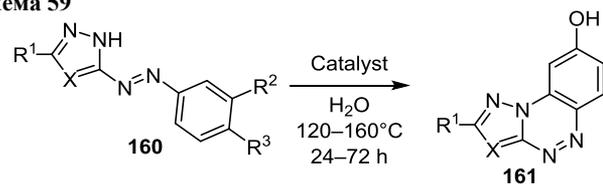
Азосочетание диазопиразола **124** с 4-гидрокси-1-фенилхинолин-2-оном (**158**) и циклизация полученного гидразона в ледяной AcOH приводит к образованию полициклического пиразолотриазина **159** (схема 58).¹⁹

Схема 58



Создание 1,2,4-триазинового цикла методом СН-функционализации при использовании катализаторов переходных металлов и лантаноидов показано в работе¹³⁵ (схема 59). Превращение гидразона **160** в

Схема 59

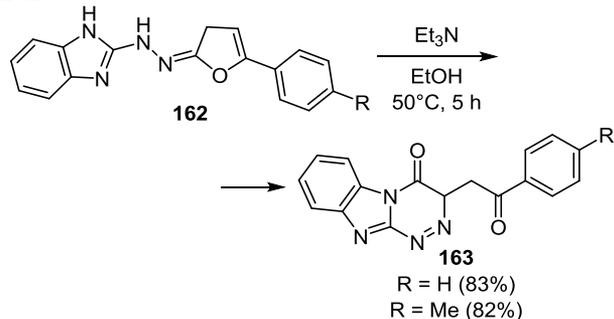


Catalyst = MnCl₂, ZnCl₂, CdCl₂, Dy(OAc)₃, Tb(OAc)₃
 X = CH, R¹ = CH, R² = H, CO₂H, R³ = OH (60–70%)
 X = N, R¹ = CH, CMe, CCO₂H, R² = H, CO₂H, R³ = OH, OAc (60–70%)

пиразоло[5,1-с][1,2,4]бензотриазин-8-ол **161** осуществляют высокотемпературным нагреванием (120–160 °С) в автоклаве в течение 24–72 ч.

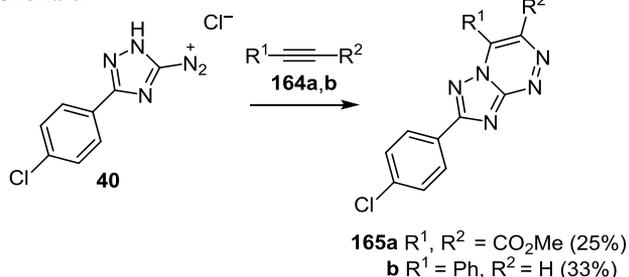
При циклизации гидразонов **162**, полученных азосочетанием 2-дiazобензимидазолов и фуранонов, происходит образование бензимидазо[2,1-с]триазинов **163**, сопровождающееся раскрытием фуранового цикла¹³⁶ (схема 60).

Схема 60



Производные ацетилена также являются перспективными синтонами для получения азоло[1,2,4]триазинов. Взаимодействием diazo-1,2,4-триазола **40** с диметилацетилендикарбоксилатом (**164a**) или фенил-ацетиленом (**164b**) получают 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **165a,b** (схема 61).⁸⁴ Полученные соединения показали противоопухолевую активность в отношении клеток линий HepG2 и MCF-7.

Схема 61



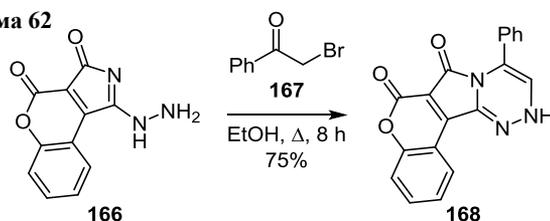
2. СИНТЕЗ АЗОЛО[X,Y-с][1,2,4]ТРИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОЧИХ АЗОЛОВ

Одним из альтернативных способов синтеза азоло[1,2,4]триазинов на основе азолов является присоединение карбонильных соединений к гидразиноазолам.

Конденсация 1-гидразинилхромено[3,4-с]пиррол-3,4-диона (**166**) с α-бромацетофеноном (**167**) приводит к образованию пирроло[2,1-с][1,2,4]триазина **168** с сопряженной гетероароматической системой, содержащей кумариновый и пирролотриазининовый фрагменты¹³⁷ (схема 62). Соединения **168** проявляют цитотоксическое действие.

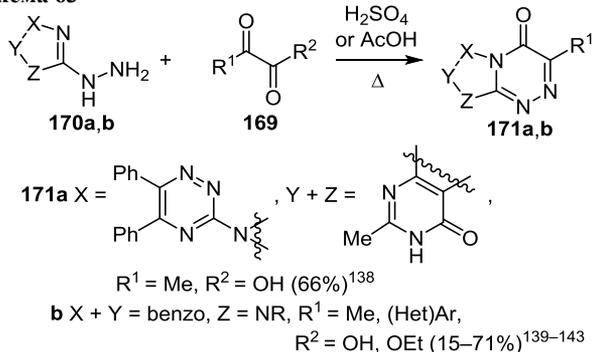
Ряд азоло[1,2,4]триазинов получают присоединением 1,2-дикарбонильных соединений к гидразиноазолам.^{138–143} Реакция пировиноградной кислоты и ее эфиров **169** с 3-гидразинопирролами **170a** и 2-гидразинобензимидазолами **170b** приводит к образованию 4-оксаазоло[1,2,4]триазинов **171a,b** (схема 63).

Схема 62



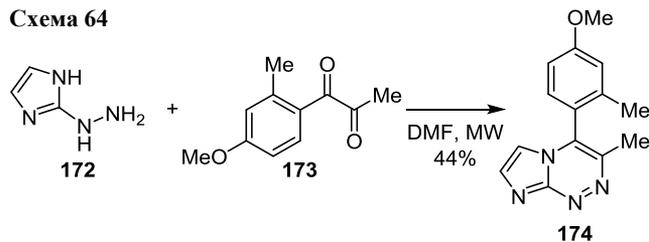
Формирование 1,2,4-триазинового цикла происходит при кипячении промежуточных гидразонов в различных растворителях,¹⁴³ в том числе в присутствии H₂SO₄,¹³⁸ а также в ледяной AcOH.^{139–143} Полученные соединения проявляют высокую аффинность к аденозиновым рецепторам,^{139,141,143} а также обладают противомикробным действием.¹³⁸

Схема 63



Взаимодействие 2-гидразиноимидазола (**172**) или его гидрохлорида с 1-(2-метил-4-метоксифенил)пропан-1,2-дионом (**173**) при микроволновом облучении приводит к получению имидазо[2,1-с][1,2,4]триазина **174**, содержащего метилизольный фрагмент в положении 4 (схема 64).^{144,145} Это соединение рассматривают в качестве агониста дофаминового рецептора D1 и средства для лечения связанных с ним заболеваний: шизофрении, болезни Паркинсона, тревожности, депрессии и др.

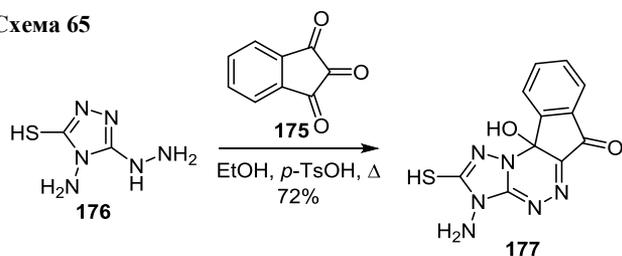
Схема 64



Индан-1,2,3-трион (**175**), выступая в качестве циклического вицинального дикарбонильного соединения, взаимодействует с гидразинотриазолом **176** с образованием полициклического триазоло[5,1-с][1,2,4]триазина **177** (схема 65).¹⁴⁶

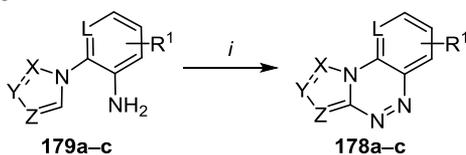
Синтез широкого ряда бензоаннелированных азоло[2,1-с][1,2,4]триазинов **178a–c** проводят по модифицированной реакции Зандмейера с участием пирролов **179a,b** и бензимидазолов **179c**, содержащих фрагмент анилина^{147–149} (схема 66). В качестве донора атома азота для внутримолекулярной циклизации триазинового

Схема 65



цикла выступает *t*-BuONO или NaNO₂, которые взаимодействуют с аминогруппой анилинового фрагмента. Пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазины **178a,b** проявляют активность в отношении фитопатогенных грибов,¹⁴⁹ имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазины **178c** являются полупродуктами в синтезе ингибиторов фосфодиэстеразы.^{150–153}

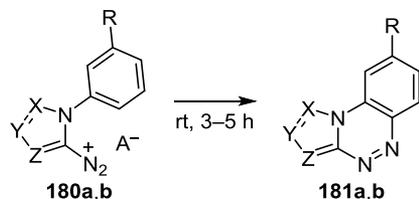
Схема 66



- 178a** X, Y, Z, L = CH, *i*: *t*-BuONO, EtOH, Δ or rt (78–83%)^{147,148}
b X + Y = Ar, Z = CH, CCH₂OH, L = CH,
i: *t*-BuONO, MeCN, rt (24–99%)¹⁴⁹
c X, Z = CR, Y = N, L = CH, N, *i*: NaNO₂, AcOH (82–96%)^{150–153}

Внутримолекулярная циклизация диазопиразолов **180a** и диазоимидазолов **180b**, содержащих фенольный фрагмент, приводит к соответствующим бензоаннелированным азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинам **181a,b**^{154,155} (схема 67). Особенность превращения заключается во внутримолекулярном взаимодействии диазогруппы с нуклеофильным центром бензольного цикла.

Схема 67



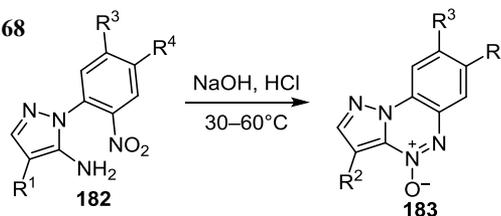
- 181a** X = N, Y = H, Z = CCN, A⁻ = H₂PO₄⁻, R = NHCOMe (39%)¹⁵⁴
b X = CH, Z = CMe, Y = N, A⁻ = AcO⁻, R = Br (93%)¹⁵⁵

Длительное нагревание в щелочном растворе аминопиразола **182**, содержащего фрагмент нитробензола, приводит к получению *N*-оксидов пирроло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинов **183** (схема 68).^{93,156–158} При этом сложэфирная группа гидролизует до карбоксильной. Такие пирроло[5,1-*c*][1,2,4]триазины и их производные являются лигандами рецептора ГАМК_A.

[1,2,4]Триазино[4,3-*a*]бензимидазол **184** получают реакцией нуклеофильного присоединения–отщепления: гидразин взаимодействует с карбонильной и сульфонильной группами бензимидазола **185**, что приводит к формированию 1,2,4-триазинового фрагмента (схема 69).¹⁵⁹

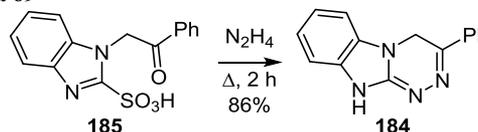
При нуклеофильной атаке гидразином оксазолоксантина **186** происходит раскрытие оксазольного цикла и

Схема 68



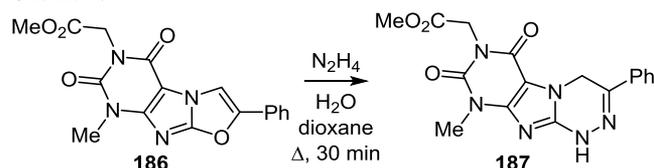
- R¹ = R² = Me, R³ = Cl, R⁴ = H (75%)¹⁵⁶
R¹ = CO₂Et, R² = CO₂H, R³ = CF₃, R⁴ = H (70%)¹⁵⁷
R¹ = CO₂Et, R² = CO₂H, R³ = H, R⁴ = CF₃ (43%)⁹³
R¹ = CO₂Et, R² = CO₂H, R³ = 2-Fur, R⁴ = H (58%)¹⁵⁸

Схема 69



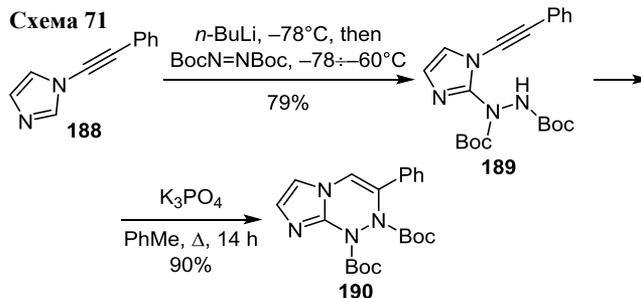
образование соединения **187** (схема 70).¹⁶⁰ Соединение **187** проявляет мочегонное, обезболивающее и противовоспалительное действие.¹⁶⁰

Схема 70



Нуклеофильное присоединение ди-*трет*-бутилазидикарбоксилата к 1-фенилэтинилимидазолу (**188**) и циклизация полученного продукта **189** в присутствии слабого основания приводят к получению имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазина **190** (схема 71).¹⁶¹

Схема 71



Представленные выше реакции показывают, что доступность азолов и разнообразие синтонов для аннелирования 1,2,4-триазинового цикла позволяют вводить разнообразные заместители и функциональные группы в азолотриазиновую структуру. Таким образом, подход к построению широкого ряда азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов на основе азольного цикла является весьма перспективным.

3. СИНТЕЗ АЗОЛО[X,Y-*c*][1,2,4]ТРИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ 1,2,4-ТРИАЗИНА

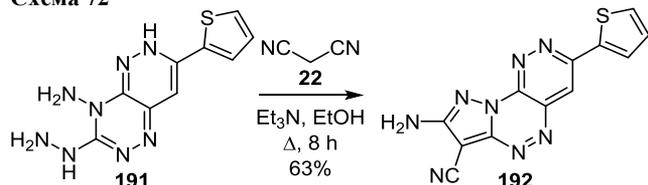
Второй принципиальный подход к синтезу азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов включает методы аннелирования азольного цикла к производным 1,2,4-триазина. Этот подход менее распространен, однако и его

применяют в работах, которые рассмотрены в настоящем разделе. Поскольку неизменной структурой является 1,2,4-триазиновый цикл, методы синтеза азолотриазинов следует упорядочить по возрастанию количества атомов азота в азольном фрагменте – от пиразолотриазинов до тетразолотриазинов. Публикации, описывающие методы синтеза пирроло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов на основе 1,2,4-триазинов, отсутствуют в период с 2009 по 2020 г.

3.1. Синтез пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

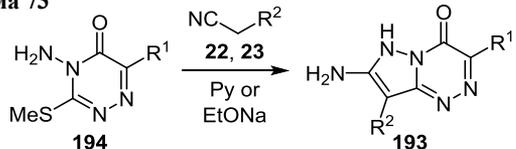
Ключевыми исходными структурами для построения пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов являются производные 4-амино-1,2,4-триазина. Малонодинитрил (**22**) вступает в реакцию нуклеофильного присоединения–отщепления с гидразинилпиридазино[3,4-*e*][1,2,4]триазином **191** в присутствии Et₃N, после чего происходит замыкание пиразольного цикла и автоокисление, приводящее к ароматизации гетероциклической системы (схема 72).¹⁶² Полученное соединение **192** проявляет противоопухолевую активность.

Схема 72

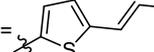


Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **193** получают присоединением малонодинитрила **22** в присутствии пиридина^{163–166} или этилцианоацетата **23** в присутствии EtONa¹⁶⁷ к 4-амино-3-метилсульфанил-1,2,4-триазином **194** (схема 73). Некоторые соединения **193** проявляет противоопухолевое действие.¹⁶⁷

Схема 73

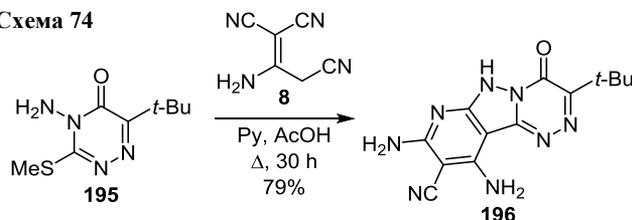


R¹ = *t*-Bu, R² = CO₂Et (68–79%),^{163–166} R² = CN (84%)^{165,166}

R¹ = , R² = CN (80%)¹⁶⁷

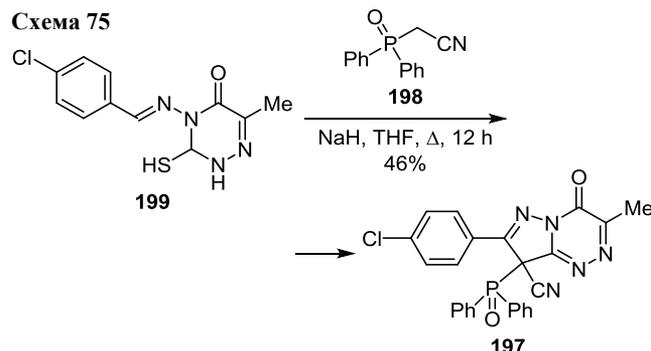
При присоединении димера малонодинитрила **8** к 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазином **195** образуется трициклический пиридо[2',3':3,4]-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **196** (схема 74).¹⁶⁸

Схема 74



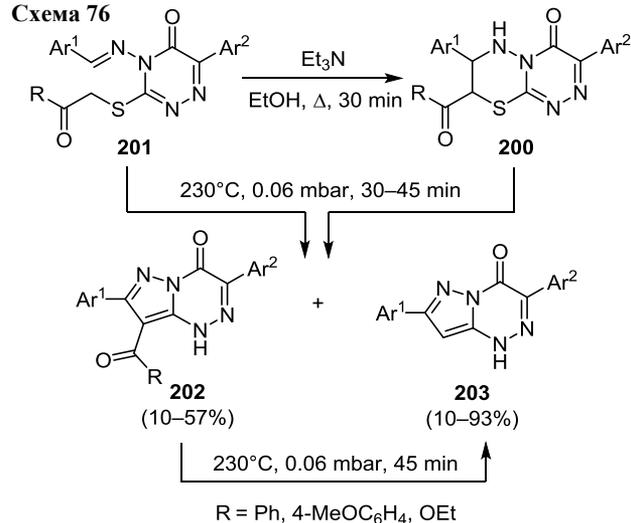
Показано антибактериальное действие пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина **197**, полученного присоединением дифенилфосфорилациетонитрила **198** к 1,2,4-триазином **199** (схема 75).¹⁶⁹

Схема 75



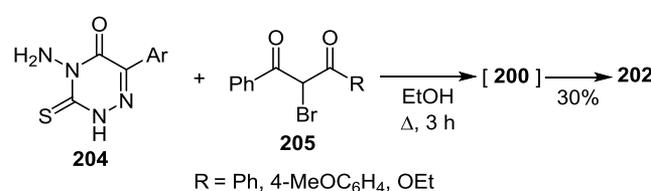
Необычный способ синтеза пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов заключается в пиролизе 7,8-дигидро[1,2,4]триазино[3,4-*b*]тиадиазинов **200** или их предшественников **201** (схема 76).¹⁷⁰ В результате их десульфуризации происходит рециклизация с образованием смеси ацилированных и деацилированных 1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **202** и **203** соответственно. Дальнейшее проведение пиролиза не способствует деацилированию, поскольку количество деацилированного продукта **203** не увеличивается.

Схема 76



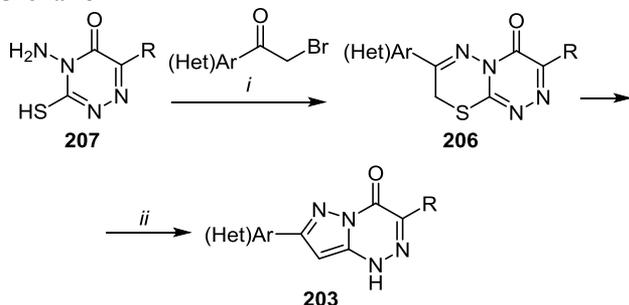
При кипячении 1,2,4-триазина **204** с 2-бромдифенилкарбонильными соединениями **205** образуются [1,2,4]триазино[3,4-*b*]тиадиазины **200**, которые без выделения превращаются в соответствующие ацилированные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **202** (схема 77).¹⁷⁰

Схема 77



Деацилированные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **203** получают в виде единственных продуктов десульфуризацией [1,2,4]триазино[3,4-*b*]тиадиазинов **206**, образованных их соответствующих 3-меркапто-4-амино-1,2,4-триазинов **207** (схема 78).^{80,170}

Схема 78

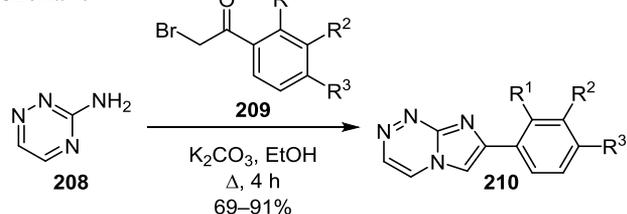


For R = H, Ph, *i*: K₂CO₃, MeCN, rt, 2 h
ii: 230°C, 0.06 mbar, 30–45 min (60–93%)¹⁷⁰
 For R = CH₂Ph, *i*: Et₃N, DMF, Δ, 9 h (89%)
ii: Ac₂O, Δ, 3 h (88%)⁸⁰

3.2. Синтез имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазинов

Анелирование имидазольного цикла на основе 3-амино-1,2,4-триазина (**208**) осуществляют с использованием производных бромацетофенона **209** (схема 79).¹⁷¹ Показано влияние имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазинов **210** на окислительные процессы, вызванные H₂O₂, в клетках нейробластомы человека (SH-SY5Y).

Схема 79

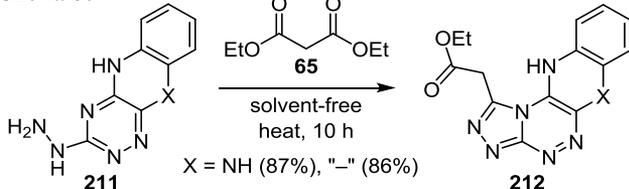


R¹ = H, MeO; R² = H, MeO, NO₂; R³ = H, MeO, CN, CF₃

3.2. Синтез триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазинов

Нагревание малонового эфира **65** с гидразинил-1,2,4-триазином **211** в отсутствие растворителя приводит к получению соответствующих триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазинов **212**, проявляющих антибактериальную активность (схема 80).¹⁷²

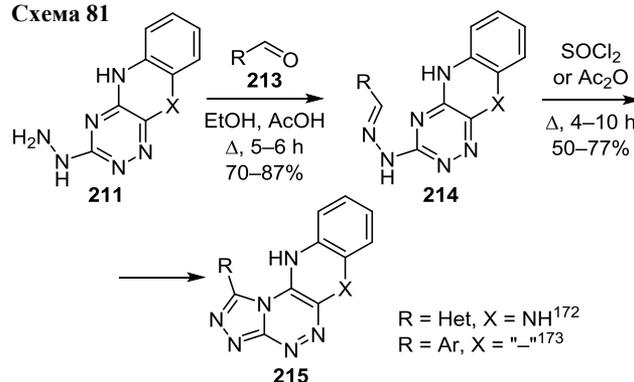
Схема 80



Гидразинил-1,2,4-триазин **211** взаимодействует с широким рядом ароматических альдегидов **213** с получением соответствующих гидразонов **214**, которые циклизируются до 1,2,4-триазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазинов

215 в присутствии Ac₂O¹⁷² или SOCl₂¹⁷³ (схема 81). Показано антибактериальное, противогрибковое,¹⁷² противовирусное и цитотоксическое¹⁷³ действие полученных соединений.

Схема 81

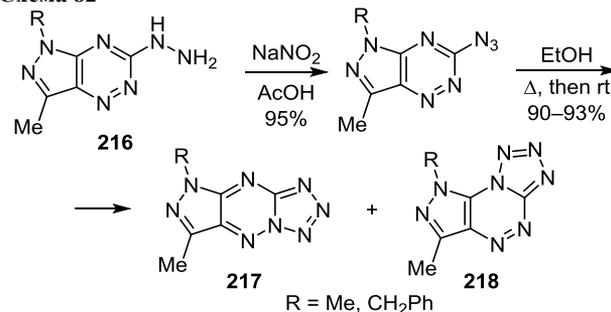


R = Het, X = NH¹⁷²
 R = Ar, X = "-"¹⁷³

3.5. Синтез тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов

На основе пиразоло[5,4-*e*][1,2,4]триазинов **216** получают ряд тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазинов **217** и тетразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **218** с возможной противоопухолевой активностью¹⁷⁴ (схема 82). Данные РСА подтверждают существование соединений в виде линейной трициклической таутомерной формы **217** в кристаллическом состоянии, однако анализ внутри- и межмолекулярных взаимодействий на основании теоретических вычислений указывает на существование азидотетразольной таутомерии.

Схема 82



R = Me, CH₂Ph

Таким образом, в настоящем обзоре представлены методы синтеза азоло[X,Y-*c*][1,2,4]триазинов, опубликованные в 2009–2020 гг. Наиболее распространенным подходом к синтезу азоло[1,2,4]триазинов является азосочетание диазоазолов с разнообразными нуклеофильными двухуглеродными синтонами, содержащими одну или несколько электроноакцепторных функциональных групп. На первой стадии реакции образуются гидразоны, которые в ряде случаев *in situ* превращаются в целевые азоло[1,2,4]триазины, в остальных случаях их можно выделить в индивидуальном виде. Циклизацию гидразонов обычно проводят при кипячении в пиридине или уксусной кислоте. Взаимодействием такого типа были получены не только непосредственно азоло[1,2,4]триазины, но и три-, тетра-, полициклические *орто*-конденсированные структуры

на их основе. Практическая значимость азоло[1,2,4]-триазинов обусловлена прежде всего их разнообразной актуальной биологической активностью, а также возможным применением их в качестве высокоэнергетических соединений и азокрасителей.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20).

Список литературы

- Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 573.]
- (a) Киселев, О. И.; Деева, Э. Г.; Мельникова, Т. И.; Козелецкая, К. Н.; Киселев, А. С.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Вопросы вирусологии* **2012**, *57*(6), 9. (b) Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*(5), 2017.
- (a) Деева, Э. Г.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н.; Киселев, О. И. *Разработка и регистрация лекарственных средств* **2014**, *2*(7), 144. (b) Leneva, I. A.; Falynskova, I. N.; Makhmudova, N. R.; Glubokova, E. A.; Kartashova, N. P.; Leonova, E. I.; Mikhailova, N. A.; Shestakova, I. V. *Microbiol. Indep. Res. J.* **2017**, *4*, 52.
- Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Андропова, Н. В.; Тюшевская, О. А.; Елистратова, Т. А.; Кузьмин, А. Е. *Казанский медицинский журнал* **2018**, *99*(2), 215.
- Sologub, T. V.; Tokin, I. I.; Midikari, A. S.; Tsvetkov, V. V. *Infect. Dis.* **2017**, *15*(3), 25. [*Инфекционные болезни* **2017**, *15*(3), 25.]
- Tokin, I. I.; Tsvetkov, V. V.; Golobokov, G. S. *J. Infect.* **2018**, *10*(2), 110. [*Журнал инфектологии* **2018**, *10*(2), 110.]
- (a) Вереvщиков, В. К.; Шемякина, Е. К.; Сабитов, А. У.; Бацкалевич, Н. А. *Антибиотики и химиотерапия* **2018**, *63*(7–8), 47. (b) Вереvщиков, В. К.; Шемякина, Е. К.; Сабитов, А. У.; Хаманова, Ю. Б. *Антибиотики и химиотерапия* **2019**, *64*(3–4), 10. (c) Tokin, I. I.; Zubkova, T. G.; Drozdova, Yu. V.; Lioznov, D. A. *Infect. Dis.* **2019**, *17*(4), 13. [*Инфекционные болезни* **2019**, *17*(4), 13.] (d) Kasianenko, K. V.; Lvov, N. I.; Maltsev, O. V.; Zhdanov, K. V. *J. Infect.* **2019**, *11*(3), 20. [*Журнал инфектологии* **2019**, *11*(3), 20.]
- Логинава, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2014**, *59*(1–2), 3.
- Логинава, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2015**, *60*(5–6), 8.
- Логинава, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2015**, *60*(7–8), 11.
- Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Ю. Т.; Анисимова, А. А.; Калинина, Ю. С. *Экспериментальная и клиническая фармакология* **2018**, *81*(9), 25.
- Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 985. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 967.]
- Damborsky, J.; Nikulenkova, F.; Sisakova, A.; Havel, S.; Krejci, L.; Carbain, B.; Brezovsky, J.; Daniel, L.; Paruch, K. EP Patent 2957562 A1; *Chem. Abstr.* **2015**, *164*, 127107.
- Voinkov, E. K.; Ulomskiy, E. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Gorbunov, E. B.; Drokin, R. A.; Fedotov, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 1057. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 1057.]
- Dalinger, I. L.; Vatsadse, I. A.; Shkineva, T. K.; Popova, G. P.; Ugrak, B. I.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1631. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 1589.]
- El-Mekabaty, A.; Fadda, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2303.
- Hassan, S. M.; Abdel Aal, M. M.; El-Maghraby, A. A.; Bashandy, M. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 427.
- Metwally, M. A.; Gouda, M. A.; Harnal, A. N.; Khalil, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 254.
- Gouda, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 990.
- Gouda, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 268.
- El Bialy, S. A. A.; Gouda, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1280.
- Abbas, H.-A. S.; Abd El-Karim, S. S.; Abdelwahed, N. A. M. *Acta Pol. Pharm.* **2017**, *74*, 849.
- Gouda, M. A.; Berghot, M. A.; Abd El-Ghani, G. E.; Khalil, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1338.
- Gouda, M. A.; Berghot, M. A.; Shoeib, A. I.; Khalil, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1843.
- Bashandy, M. S.; Abd El-Gilil, S. M. *Heterocycles* **2016**, *92*, 431.
- Mekheimer, R. A.; Al-Sheikh, M. A.; Medrasi, H. Y.; Bahatheg, G. A. A. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1052.
- Dawood, K. M.; Sayed, S. M.; Raslan, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2405.
- Raslan, M. A.; Omran, O. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 1121.
- Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Baaiu, B. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 1292.
- Al-Adiwish, W. M.; Tahir, M. I. M.; Siti-Noor-Adnalizawati, A.; Hashim, S. F.; Ibrahim, N.; Yaacob, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 464.
- Darwish, E. S.; Mahmoud, F. F.; Altalbawy, F. M. A. *Asian J. Chem.* **2012**, *24*, 2997.
- El-Mekabaty, A.; Etman, H. A.; Mosbah, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 894.
- Riyadh, S. M.; Kheder, N. A.; Asiry, A. M. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1559.
- Khalil, M. A.; Samia, S. M.; Raslan, M. A. *J. Korean Chem. Soc.* **2013**, *57*, 612.
- Gomha, S. M.; Abdel-Aziz, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 2985.
- El Rady, E. A. *Heterocycl. Commun.* **2012**, *18*, 215.
- Metwally, M. A.; Abdel-Galil, E.; Metwally, A.; Amer, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1071 [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1153.]
- Khalil, A. M.; Berghot, M. A.; Gouda, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4448.
- Abdelal, M. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 2208.
- Rateb, N. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1349.
- Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Dotsenko, V. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1239.
- Karci, F.; Karci, F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 457. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 492.]
- Hamama, W. S.; Gouda, M. A.; Badr, M. H.; Zoorob, H. H. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3556.
- Gouda, M. A. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 626.
- El-Dean, A. M. K.; Zaki, R. M.; Geies, A. A.; Radwan, S. M.; Tolba, M. S. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 553. [*Биоорганическая химия* **2013**, *39*, 619.]
- Cankar, P.; Maloň, M.; Gucký, T.; Slouka, J. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 1149.

47. El-Shafei, A.; Fadda, A. A.; Khalil, A. M.; Ameen, T. A. E.; Badria, F. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5096.
48. Kadah, M. S.; El-Sayed, G. H. *Egypt. J. Chem.* **2009**, 52, 585.
49. Ghozlan, S. A. S.; Abdelrazek, F. M.; Mohammed, M. H.; Azmy, K. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1179.
50. Schwiebert, E.; Streiff, J.; Dixon, J.; Gao, H. WO Patent 2014081820; *Chem. Abstr.* **2014**, 161, 39732.
51. Kumar, D.; Imler, G. H.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 1743.
52. Piercey, D. G.; Chavez, D. E.; Scott, B. L.; Imler, G. H.; Parrish, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 15315.
53. Gomha, S. M.; Khalil, K. D.; El-Zanaty, A. M.; Riyadh, S. M. *Heterocycles* **2013**, 87, 1109.
54. Eldebss, T. M. A.; Farag, A. M.; Shamy, A. Y. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 371.
55. Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; El-Sebaey, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 3102.
56. Omran, D. M.; Ghaly, M. A.; El-Messery, S. M.; Badria, F. A.; Abdel-Latif, E.; Shehata, I. A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 88, 102917.
57. Wang, Q.; Shao, Y.; Lu, M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6062.
58. Anikin, O. V.; Leonov, N. E.; Klenov, M. S.; Churakov, A. M.; Voronin, A. A.; Muravyev, N. V.; Strelenko, Y. A.; Fedyanin, I. V.; Tartakovskiy, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4189.
59. Sadchikova, E. V.; Mokrushin, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1014. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1100.]
60. Schulze, M. C.; Scott, B. L.; Chavez, D. E. *J. Mater. Chem. A* **2015**, 3, 17963.
61. Soliman, N. N.; Abd El Salam, M.; Fadda, A. A.; Abdel-Motaal, A. A. *J. Agric. Food. Chem.* **2020**, 68, 5790.
62. Elnagdi, M. H.; Elnagdy, H. F.; Elkholy, Y. M. *Egypt. J. Chem.* **2009**, 52, 903.
63. Tang, Y.; He, C.; Imler, G. H.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10566.
64. Kheder, N. A. *Heterocycles* **2009**, 78, 1815.
65. Fadda, A. A.; Abd El Salam, M.; Tawfik, E. H.; Anwar, E. M.; Etman, H. A. *RSC Adv.* **2017**, 7, 39773.
66. Fadda, A. A.; Rabie, R.; Etman, H. A.; Fouda, A.-A. S. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 7883.
67. Bondock, S.; Fadaly, W.; Metwally, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3692.
68. Abu-Melha, S. *Arch. Pharm.* **2013**, 346, 912.
69. Fadda, A. A.; Rabie, R.; Etman, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 1015.
70. Ashour, F. A.; Rida, S. M.; El-Hawash, S. A. M.; ElSmary, M. M.; Badr, M. H. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 1107.
71. Abdelhamid, A. O.; Gomha, S. M.; El-Enany, W. A. M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56, 426.
72. Khalil, M. A.; Raslan, M. A.; Sayed, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 1845.
73. Sanad, S. M. H.; Mekky, A. E. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 836.
74. Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Baaiu, B. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 53, 1917.
75. El Azab, I. H.; Khaled, K. M. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2015**, 41, 421. [*Биооргани. химия* **2015**, 41, 475.]
76. (a) Gomha, S. M.; Shawali, A. S.; Abdelhamid, A. O. *Turk. J. Chem.* **2014**, 38, 865. (b) Abdelhamid, A. O.; Fahmi, A. A.; Halim, K. N. M. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 1101. (c) Abdelhamid, A. O.; Shokry, S. A.; Tawfik, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 116.
77. Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Farag, A. M. *Heterocycles* **2009**, 78, 699.
78. Mohamed, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 517.
79. Hamama, W. S.; Berghot, M. A.; Baz, E. A.; Gouda, M. A. *Arch. Pharm.* **2011**, 344, 710.
80. Shawali, A. S.; Farghaly, T. A.; Aldahshoury, A. I. R. *ARKIVOC* **2010**, (ix), 19.
81. Mabkhot, Y. N.; Alatibi, F.; El-Sayed, N. N. E.; Kheder, N. A.; Al-Showiman, S. S. *Molecules* **2016**, 21, 1036.
82. Sadchikova, E. V.; Alexeeva, D. L.; Nenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2020**, 30, 180.
83. Farghaly, T. A.; Abdalla, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8012.
84. Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; Bayoumi, A. H.; El-Deeb, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1450.
85. Abbas, E. M. H.; Farghaly, T. A. *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 661.
86. Shawali, A. S.; Haboub, A. J. M. *J. Chem. Res.* **2011**, 35, 341.
87. (a) Voinkov, E. K.; Ulomskiy, E. N.; Rusinov, V. L.; Drokin, R. A.; Fedotov, V. V.; Gorbunov, E. B. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 285. (b) Ulomskiy, E. N.; Ivanova, A. V.; Gorbunov, E. B.; Esaulkova, I. L.; Slita, A. V.; Sinegubova, E. O.; Voinkov, E. K.; Drokin, R. A.; Butorin, I. I.; Gazizullina, E. R.; Gerasimova, E. L.; Zarubaev, V. V.; Rusinov, V. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127216.
88. Sorokin, P. V.; Thorne, D. E. WO Patent 2017144708A2; *Chem. Abstr.* **2017**, 167, 342460.
89. Sorokin, P. V.; Thorne, D. E. WO Patent 2017144709A1; *Chem. Abstr.* **2017**, 167, 342461.
90. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Savateev, K. V.; Borisov, S. S.; Novikova, N. A.; Loginova, S. Ya.; Borisevich, S. V.; Sorokin, P. V. RU Patent 20142536874; *Chem. Abstr.* **2014**, 162, 137899.
91. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Savateev, K. V.; Borisov, S. S.; Novikova, N. A.; Loginova, S. Ya.; Borisevich, S. V.; Sorokin, P. V. WO Patent 2015065243; *Chem. Abstr.* **2015**, 162, 616340.
92. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Charushin, V. N.; Medvedeva, N. R.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Loginova, S. Ya.; Borisevich, S. V.; Bondarev, V. P. RU Patent 20102404182; *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 634822.
93. Voinkov, E. K.; Drokin, R. A.; Ulomskiy, E. N.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *J. Chem. Crystallogr.* **2019**, 49, 213.
94. Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Sapozhnikova, I. M.; Bliznik, A. M.; Spasov, A. A.; Petrov, V. I.; Kuznetsova, V. A.; Kovaleva, A. I.; Vasilev, P. M.; Vorfolomeeva, V. V. RU Patent 20182641107; *Chem. Abstr.* **2018**, 168, 179426.
95. 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.
96. Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Sapozhnikova, I. M.; Bliznik, A. M.; Spasov, A. A.; Petrov, V. I.; Kuznetsova, V. A.; Soloveva, O. A.; Matsevich, A. I. RU Patent 20152612300; *Chem. Abstr.* **2018**, 166, 316588.
97. Taher, A. T.; Khalil, N. A.; Ahmed, E. M.; Ragab, Y. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, 60, 778.
98. Shestakova, T. S.; Eltsov, O. S.; Yakovleva, Y. A.; Deev, S. L.; Shevyrin, V. A.; Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 856. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 856.]
99. Ulomskiy, E. N.; Medvedeva, N. R.; Shchepochkin, A. V.; Eltsov, O. S.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Deeva, E. G.; Kiselev, O. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 1164. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 1411.]
100. Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Medvedeva, N. R.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Sinyashin, O. G.;

- Mamedov, V. Abdulla-O. RU Patent 20132493158; *Chem. Abstr.* **2013**, 159, 455573.
101. Nader, M. W.; Oberdorfer, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2309.
102. Amer, A. M.; El-Faragy, A. F.; Yousif, N. M.; Fayed, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 101. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 129.]
103. Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Sapozhnikova, I. M.; Medvedeva, N. R.; Ulomskii, E. N.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Konovalova, N. I.; Vasin, A. V. RU Patent 20172607628; *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 145038.
104. Salaheldin, A. M.; Khairou, K. S. *Z. Naturforsch.; B: Chem. Sci.* **2013**, 68, 175.
105. Guerrini, G.; Ciciani, G.; Daniele, S.; Martini, C.; Costagli, C.; Guarino, C.; Selleri, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2475.
106. Ledenyova, I. V.; Falaleev, A. V.; Shikhaliev, Kh. S.; Ryzhkova, E. A.; Zubkov, F. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 73. [*Журн. общ. химии* **2018**, 88, 77.]
107. Berger, D. M.; Dutia, M. D.; Hopper, D. W.; Torres, N. US Patent 20090082354; *Chem. Abstr.* **2009**, 150, 374568.
108. Bondock, S.; El-Azab, H.; Kandeel, E.-E. M.; Metwally, M. A. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 59.
109. Hussein, A. M.; El-Gaby, M.; Abushanab, F.; Abdel-Raheim, M.; Elapasery, M. *Egypt. J. Chem.* **2018**, 61, 1059.
110. Didenko, V. V.; Voronkova, V. A.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 211. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 223.]
111. Kheder, N. A. *Heterocycles* **2009**, 78, 1281.
112. Al-Trawneh, S. A.; Al-Dawdieh, S. A.; Abutaleb, N. S.; Tarawneh, A. H.; Salama, E. A.; El-Abadelah, M. M.; Seleem, M. N. *Chem. Pap.* **2020**, 74, 1241
113. Helal, M. H. M.; Ahmed, N. S.; Elwessaly, M. S.; Ammar, Y. A. *Arch. Pharm.* **2014**, 347, 123.
114. Shaaban, M. R. *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 1156.
115. Shchegol'kov, E. V.; Sadchikova, E. V.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 572. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 586.]
116. Ezema, B. E.; Akpanisi, L. E. S.; Ezema, C. G.; Onoabedje, A. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 52, 1411.
117. Didenko, V. V.; Shikhaliev, Kh. S.; Ledenyova, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 248. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 307.]
118. Ledenyova, I. V.; Kartavtsev, P. A.; Shikhaliev, Kh. S.; Egorova, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1128. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 1128.]
119. Ledenyova, I. V.; Kartavtsev, P. A.; Shikhaliev, Kh. S.; Egorova, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1316. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 1328.]
120. Darweesh, A. F.; Mekky, A. E. M.; Salman, A. A.; Farag, A. M. *Heterocycles* **2014**, 89, 113.
121. Tao, Z.; Gomha, S. M.; Badrey, M. G.; El-Idreesy, T. T.; Eldebss, T. M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 2408.
122. Owen, R. M.; Blakemore, D.; Cao, L.; Flanagan, N.; Fish, R.; Gibson, K. R.; Gurrell, R.; Huh, C. W.; Kammonen, J.; Mortimer-Cassen, E.; Nickolls, S. A.; Omoto, K.; Owen, D.; Pike, A.; Pryde, D. C.; Reynolds, D. S.; Roeloffs, R.; Rose, C.; Stead, C.; Takeuchi, M.; Warmus, J. S.; Watson, C. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 5773.
123. Yasuma, T.; Mori, A.; Kawase, M.; Kimura, H.; Yoshida, M.; Gyorkos, A. C.; Pratt, S. A.; Corrette, C. P. US Patent 9447100 B2, 2016; *Chem. Abstr.* **2016**, 140, 235738.
124. Alper, P.; Azimioara, M.; Cow, C.; Epple, R.; Lelais, G.; Mutnick, D.; Nikulin, V. WO Patent 2011/014520 A2; *Chem. Abstr.* **2011**, 154, 234721.
125. Shikhaliev, Kh. S.; Didenko, V. V.; Voronkova, V. A.; Kryl'skii, D. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, 58, 1034. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2009**, 1008.]
126. Mawlood, M. N.; Potapov, A. Yu.; Vandyshev, D. Yu.; Shikhaliev, Kh. S.; Potapov, M. A.; Ledenyova, I. V.; Kosheleva, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1075. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 1075.]
127. Morriello, G. J.; Chang, L.; Foster, A.; Chen, Y.; Dwyer, M.; Guo, Z. Z.; Wang, M.; Xu, S.; Bo, Y.; Fu, J. WO Patent 2017/000277 A1; *Chem. Abstr.* **2017**, 166, 145024.
128. El-Taweel, F. M. A.; Zaied, G. *Egypt. J. Chem.* **2012**, 55, 125.
129. Mokhonova, I. D.; Maksimov, E. A.; Ledenyova, I. V.; Yegorova, A. Y.; Shikhaliev, Kh. S. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 183.
130. Ledenyova, I. V.; Gracheva, A. A.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 734. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 734.]
131. Ledenyova, I. V.; Didenko, V. V.; Shestakov, A. S.; Shikhaliev, Kh. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 573.
132. Gomha, S. M.; El-Idreesy, T. T.; Mabrouk, B. K. A.; Sayed, A. R. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 2232.
133. Alekseeva, D. L.; Rakhimova, V. Yu.; Minin, A. S.; Belousova, A. V.; Sadchikova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 1145. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 1145.]
134. Cai, J.; Li, Z.; Qiu, Y.; OuYang, Z.; Lin, W.; Yang, L.; Feng, W.; Yu, X.; Dong, W. *New J. Chem.* **2016**, 40, 9370.
135. Chen, W.-B.; Li, Z.-X.; Yu, X.-W.; Yang, M.; Qiu, Y.-X.; Dong, W. *New J. Chem.* **2015**, 39, 1222.
136. Maksimov, E. A.; Mayorova, O. A.; Yegorova, A. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1305. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 1330.]
137. El Azab, I. H.; Aly, M. R. E.; Gobouri, A. A. *Heterocycles* **2017**, 94, 1456.
138. Ali, T. E.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4385.
139. Barresi, E.; Giacomelli, C.; Daniele, S.; Tonazzini, I.; Robello, M.; Salerno, S.; Piano, I.; Cosimelli, B.; Greco, G.; Da Settimo, F.; Martini, C.; Trincavelli, M. L.; Taliani, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 5885.
140. Kuz'menko, A. A.; Kuz'menko, V. V.; Divaeva, L. N.; Morkovnik, A. S.; Borodkin, G. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 729. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 739.]
141. Scatena, A.; Fornai, F.; Trincavelli, M. L.; Taliani, S.; Daniele, S.; Pugliesi, I.; Cosconati, S.; Martini, C.; Da Settimo, F. *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, 2, 526.
142. Mallaiiah, B.; Laxminarayana, E.; Giri, T.; Thirumala, C. M. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 24, 181.
143. Taliani, S.; Pugliesi, I.; Barresi, E.; Simorini, F.; Salerno, S.; La Motta, C.; Marini, A. M.; Cosimelli, B.; Cosconati, S.; Di Maro, S.; Marinelli, L.; Daniele, S.; Trincavelli, M. L.; Greco, G.; Novellino, E.; Martini, C.; Da Settimo, F. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1490.
144. Gray, D. L. F.; Davoren, J. E.; Dounay, A. B.; Efremov, I. V.; Mente, S. R. Subramanyam, C. WO Patent 2015166370A1; *Chem. Abstr.* **2015**, 163, 676831.
145. Coe, J. W.; Allen, J. A.; Davoren, J. E.; Dounay, A. B.; Efremov, I. V.; Gray, D. L. F.; Guilmette, E. R.; Harris, A. R.; Helal, C. J.; Henderson, J. L.; Mente, S. R.; Nason, D. M.; O'Neil, S. V.; Subramanyam, C.; Xu, W. WO Patent 2014072881; *Chem. Abstr.* **2014**, 160, 723957.
146. El-Shaieb, K. M.; Mohamed, A. H.; Abdel-Latif, F. F. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2019**, 74, 847.
147. Pang, X.; Zhao, L.; Zhou, D.; He, P. Y.; An, Z.; Ni, J. X.; Yan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6318.
148. Chakraborty, A.; Jana, S.; Kibriya, G.; Dey, A.; Hajra, A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 34146.
149. Xu, H.; Fan, L.-I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 364.
150. Shróder, S.; Wanzel, B.; Deuther-Conrad, W.; Teodoro, R.; Egerland, U.; Kranz, M.; Scheunemann, M.; Höfgen, N.; Steinbach, J.; Brust, P. *Molecules* **2015**, 20, 9591.

151. Malamas, M. S.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H.-J.; Grunwald, C.; Langen, B.; Egerland, U.; Hage, T.; Ni, Y.; Erdei, J.; Fan, K. Y.; Parris, K.; Marquis, K. L.; Grauer, S.; Brennan, J.; Navarra, R.; Graf, R.; Harrison, B. L.; Robichaud, A.; Kronbach, T.; Pangalos, M. N.; Brandon, N. J.; Hoefgen, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5876.
152. Stange H.; Langen, B.; Egerland, U.; Hoefgen, N.; Priebis, M.; Malamas, M. S.; Erdei, J. J.; Ni, Y. US Patent 20100120762A1; *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 525881.
153. Stange H.; Langen, B.; Egerland, U.; Hoefgen, N.; Priebis, M.; Malamas, M. S.; Erdei, J. J.; Ni, Y. US Patent 20100120763A1; *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 568176.
154. Masaaki, T. EP Patent 1975202A2, 2008; *Chem. Abstr.* **2008**, 149, 403798.
155. Ritawidya, R.; Ludwig, F.-A.; Briel, D.; Brust, P.; Scheunemann, M. *Molecules* **2019**, 24, 2791.
156. Guerrini, G.; Ciciani, G.; Bruni, F.; Selleri, S.; Martini, C.; Daniele, S.; Ghelardini, C.; Mannelli, L. D. C.; Costanzo, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7441.
157. Guerrini, G.; Ciciani, G.; Bruni, F.; Selleri, S.; Guarino, C.; Melani, F.; Montali, M.; Daniele, S.; Ghelardini, C.; Norcini, M.; Ciattini, S.; Costanzo, A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7532.
158. Guerrini, G.; Ciciani, G.; Bruni, F.; Selleri, S.; Melani, F.; Daniele, S.; Martini, C.; Costanzo, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3074.
159. Kuz'menko, T. A.; Divaeva, L. N.; Morkovnik, A. S.; Anisimova, V. A.; Borodkin, G. S.; Kuz'menko, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 716. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 727.]
160. Romanenko, N. I.; Nazarenko, M. V.; Kornienko, V. I.; Rak, T. N.; Samura, B. A.; Ivanchenko, D. G. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 49, 892. [*Химия природ. соединений* **2013**, 49, 766.]
161. Laroche, C.; Gilbreath, B.; Kerwin, S. M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 4534.
162. Ali, R. S.; Saad, H. A. *Molecules* **2018**, 23, 1024.
163. Ivanov, S. M.; Mironovich, L. M.; Solyev, P. N.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 545.
164. Ivanov, S. M.; Shestopalov, A. M.; Mironovich, L. M.; Rodinovskaya, L. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 2725.
165. Mironovich, L. M.; Kostina, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 47, 1286. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1555.]
166. Mironovich, L. M.; Kostina, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1917. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 1878.]
167. Saad, H. A.; Youssef, M. M.; Mosselhi, M. A. *Molecules* **2011**, 16, 4937.
168. Ivanov, S. M.; Mironovich, L. M.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, 66, 1126. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2017**, 1126.]
169. Ali, T. E.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4539.
170. Al-Etaibi, A.; John, E.; Ibrahim, M. R.; Al-Awadi, N. A.; Ibrahim, Y. A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 6259.
171. Loubidi, M.; Jouha, J.; Tber, Z.; Khouili, M.; Suzenet, F.; Akssira, M.; Erdogan, M. A.; Köse, F. A.; Dagci, T.; Armagan, G.; Saso, L.; Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 145, 113.
172. Hassan, S. Y. *Molecules* **2013**, 18, 2683.
173. Upadhyay, K.; Manvar, A.; Loddo, R.; La Colla, P.; Virsodiya, V.; Triverdi, J.; Chaniyara, R.; Shah, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3675.
174. Mojzych, M.; Karczmarzyk, Z.; Wysocki, W.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Żaczek, N. *J. Mol. Struct.* **2014**, 1067, 147.