

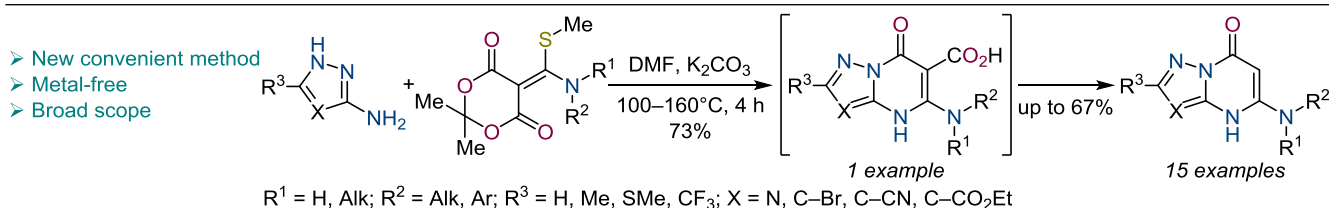
Синтез новых 5-R-аминоазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов из N,S-ацетального производного кислоты Мельдрума

Даниил Н. Ляпустин^{1*}, Ирина В. Марусич¹, Диля Ф. Файзуллина¹,
Евгений Н. Уломский¹, Анатолий И. Матерн¹, Владимир Л. Русинов¹

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

Поступило 21.11.2022

Принято 13.12.2022



Был разработан одностадийный метод синтеза новых 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидинов. Использование синтетического эквивалента карбонильного диэлектрофила на основе кислоты Мельдрума позволило ввести замещенную аминогруппу в положение 5 азоло[1,5-а]пиримидинов без применения жестких условий и палладиевых катализаторов. Также была исследована толерантность реакции к различным заместителям. На основании выделенных полупродуктов был предложен реакционный механизм процесса. Помимо этого, была продемонстрирована возможность синтеза аналогов биологически активных молекул на основе полученных соединений.

Ключевые слова: азоло[1,5-а]пиримидины, кислота Мельдрума, гетероциклизация, декарбоксилирование, противоопухолевая активность.

Среди молекул, применяемых в качестве лекарственных препаратов, гетероциклические соединения составляют подавляющее большинство.^{1,2} Это неудивительно, поскольку гетероциклы, а в особенности азогетероциклы, вследствие строения, ответственны за множество биологических процессов в живых организмах. Одними из широко исследуемых азотсодержащих гетероциклов являются азоло[1,5-а]пиримидины.^{3–6} Считается, что их структурная аналогия с природными пуринами является основным мотивом в поиске лекарственных препаратов на основе такой гетероциклической матрицы.

Действительно, среди азоло[1,5-а]пиримидинов встречаются соединения, обладающие противовирусной,^{6–9} антибактериальной,^{10,11} антитромбоцитарной активностью,^{12,13} седативным действием,^{14,15} активностью в отношении сахарного диабета,^{16,17} болезни Альцгеймера.^{18,19} В то же время противоопухолевая активность исследована довольно скромно,^{3,4,20} хотя и известно, что азоло[1,5-а]пиримидины являются аналогами активаторов белка p53, выполняющего функцию супрессора образования опухолевых клеток.^{21–23} Также эти соединения могут применяться в качестве ингибиторов различных ферментов, участвующих в пролиферации злокачественных клеток, например казеинкиназы 2

(CK2),^{24,25} фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)^{26,27} и метионинаминопептидазы 2 (MetAP-2).²⁸ Примеры азоло[1,5-а]пиримидинов **A–D**, обладающих противоопухолевой активностью, представлены на рис. 1.

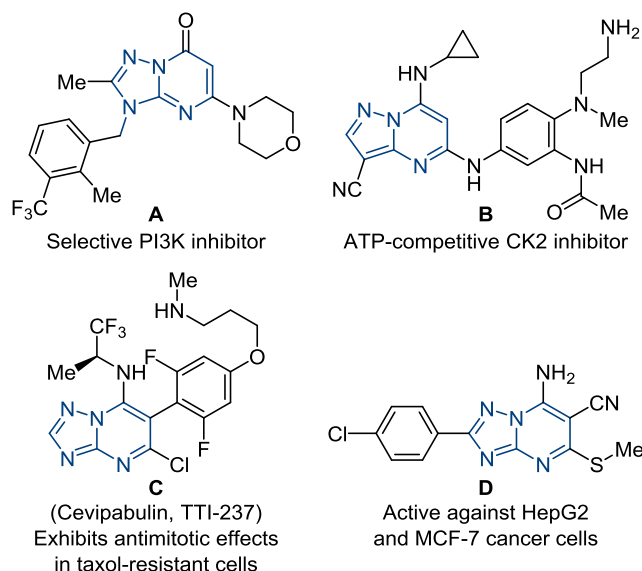
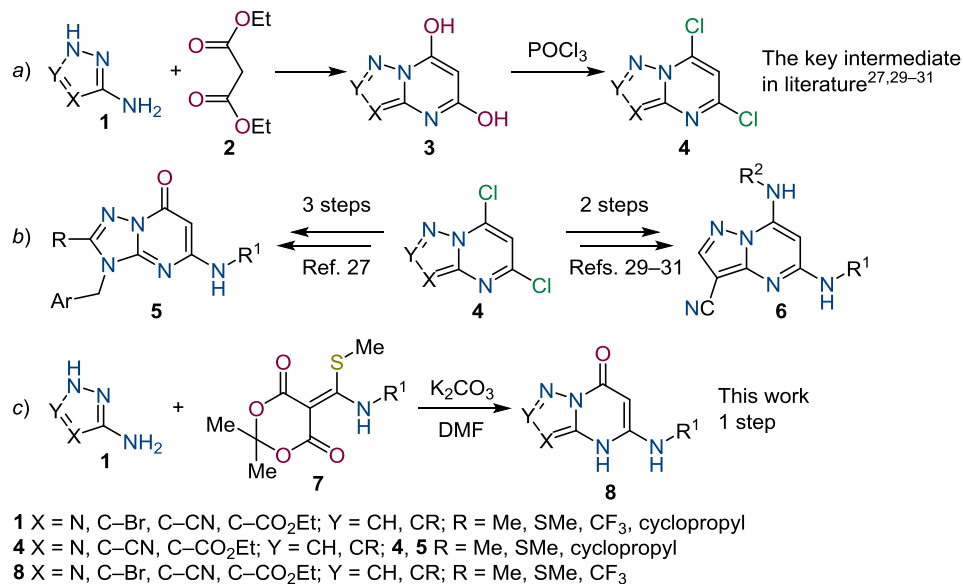


Рисунок 1. Азоло[1,5-а]пиримидины **A**,²⁷ **B**,^{29–31} **C**,^{32,33} **D**,³⁴ обладающие противоопухолевой активностью.

Схема 1. а), б) Опубликованные в литературе синтетические пути получения 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидинов; с) получение 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов в настоящей работе

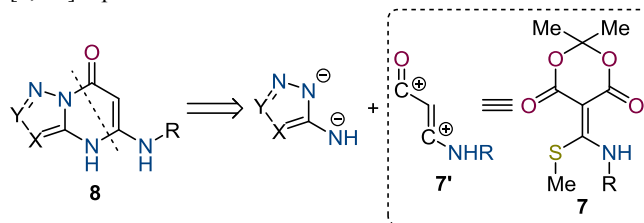


В литературе 5- и/или 7-аминозамещенные азоло[1,5-а]-пиримидины **5**, **6** получают в основном реакцией хлордезоксигенирования гидроксипроизводных **3**, которые, в свою очередь, синтезируют гетероциклизацией аминоазолов **1** с различными синтонами, например малоновым эфиром **2**, по типу [3+3] (схема 1а). Следует отметить, что в случае получения соединений **5** в промежуточном дигалогениде **4** более реакционно-способный хлор обратно замещают на гидроксил (схема 1б). Такой синтетический путь является несколько сложным и нелогичным, а также выходы на каждой применяемой стадии нередко оказываются менее 30%. Для получения 5,7-диаминопроизводных азоло[1,5-а]пиримидинов **6** также последовательно замещают галогены на необходимые амины, однако и здесь галоген в положении 5 замещают в более жестких условиях, нередко прибегая к использованию палладиевых катализаторов (схема 1б).^{27,29–31}

В свою очередь, в данной работе мы представляем новый удобный метод синтеза 5-замещенных аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **8**, используя *N*-замещенные 5-[амино(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы **7** – синтетические эквиваленты карбонильного диэлектрофила на основе кислоты Мельдрума (схема 1с), а также демонстрируем возможность синтеза на их основе аналогов уже зарекомендовавших себя биологически активных веществ. Из ретросинтетического анализа 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **8** (схема 2) следует, что в целом для построения подобной гетероциклической матрицы применяемая в литературе стратегия циклоприсоединения по типу [3+3] является наиболее очевидной. С другой стороны, использование малонового эфира **2** и других схожих по структуре карбонильных диэлектрофилов приводит к увеличению числа химических стадий.

Поэтому мы решили использовать синтетический эквивалент **7** карбонильного диэлектрофила **7'** на

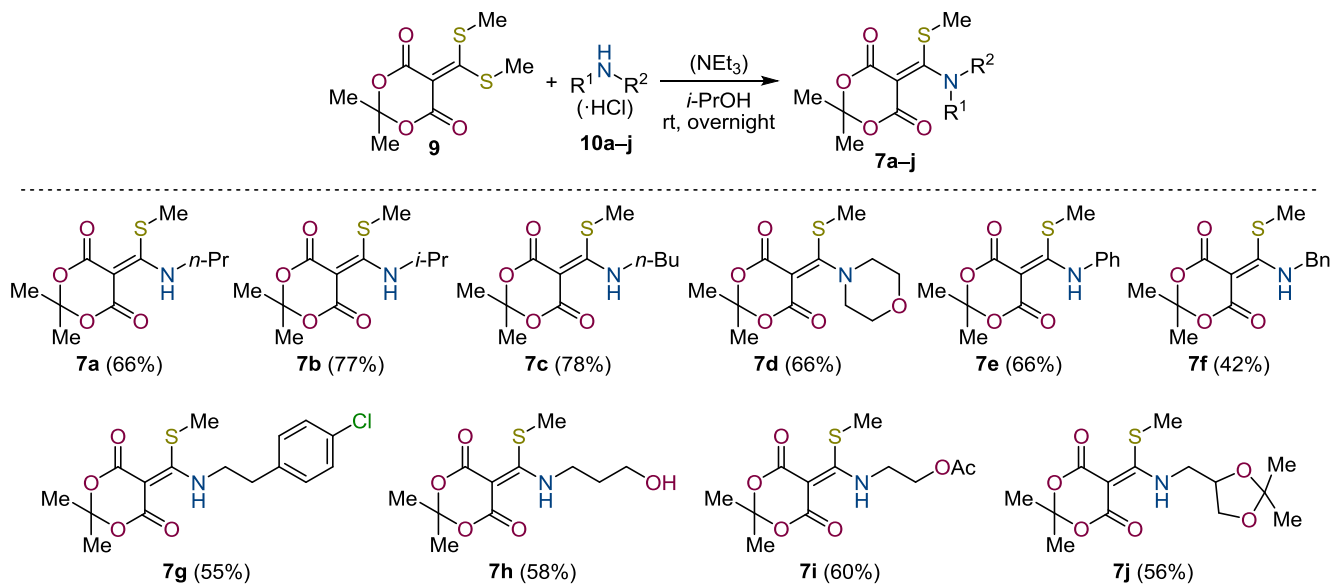
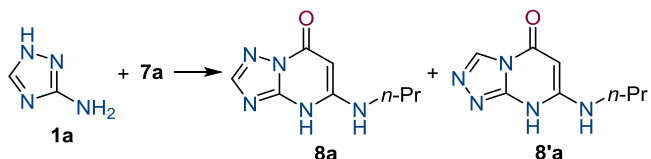
Схема 2. Ретросинтетический анализ 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **8**



основе кислоты Мельдрума, который бы изначально содержал в своей структуре необходимую функциональную группу, а именно замещенную аминогруппу (схема 2). Такие аминоксодержащие реагенты **7а–j** синтезировались нами путем замещения метилсульфанилсодержащем субстрате **9** первичными или вторичными аминами **10а–j** (схема 3).

Получив ряд аминоксодержащих субстратов **7а–j**, мы решили исследовать возможность их гетероциклизации с аминоазолами. В качестве модельных соединений нами были выбраны 3-амино-1,2,4-триазол **1а** и *N*-пропил-аминный субстрат **7а**, поскольку они являются наиболее простыми по своей структуре среди рассматриваемых соединений. Так, нами был осуществлен подбор реакционных условий для данного синтеза (табл. 1). Первоначальный эксперимент по сплавлению исходных веществ не привел к ожидаемому результату (табл. 1, опыт 1). Также реакция не инициируется при нагревании в спиртах и MeCN (опыты 2–4). При использовании более высококипящего полярного растворителя ДМФА по ТСХ наблюдалось образование продуктов реакции. Тем не менее выход в этом случае оказался всего 15% (опыт 5).

В поисках подходящих реакционных условий мы вдохновились публикацией Дэвиса,³⁵ где описываются особенности замещения второй метилсульфанильной

Схема 3. Получение *N*-замещенных 5-[амино(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов **7a–j****Таблица 1.** Поиск оптимальных условий реакции гетероциклизации аминотриазола **1** с синтетическим эквивалентом карбонильного диэлектрофила **7a**

Опыт	Катализатор	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
1	–	–	130	3	Нет реакции
2	–	EtOH	Кипячение	5	Нет реакции
3	–	MeCN	Кипячение	5	Нет реакции
4	–	<i>n</i> -BuOH	Кипячение	5	Нет реакции
5	–	DMF	100→кипячение	10	15 (8a)
6	<i>t</i> -BuOK	DMF	Кипячение	4	35 (8'a)
7	K ₂ CO ₃	DMF	Кипячение	4	65 (8a)
8	NEt ₃	DMF	Кипячение	5	–*
9	Cs ₂ CO ₃	<i>n</i> -BuOH	Кипячение	5	Нет реакции
10	K ₂ CO ₃ (2 экв.)	DMF	Кипячение	4	61 (8a)

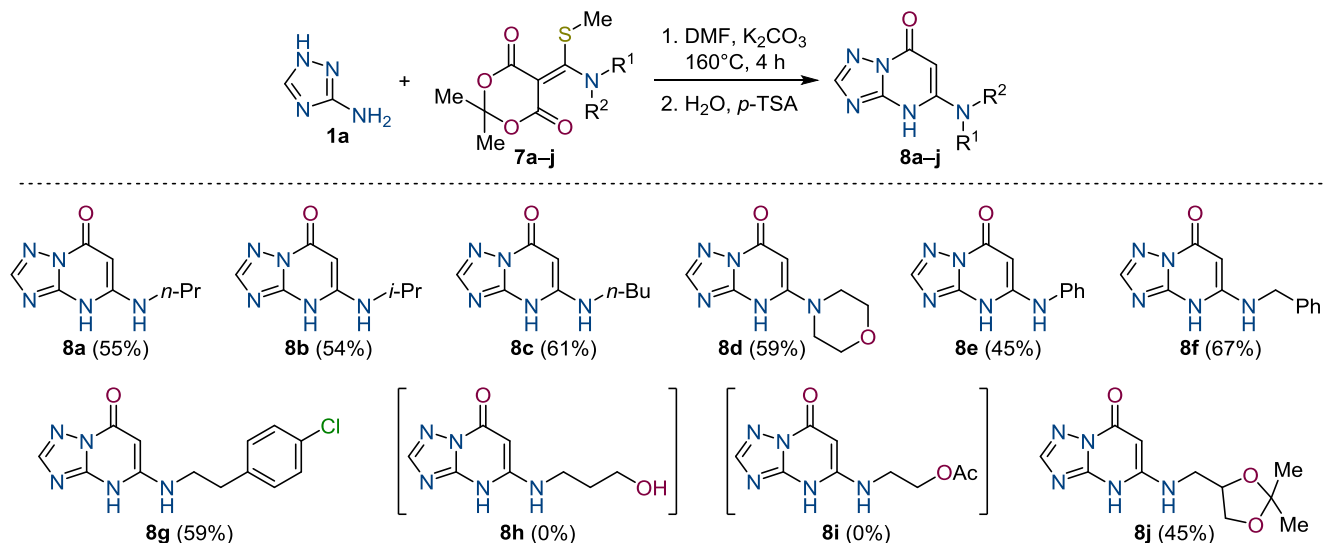
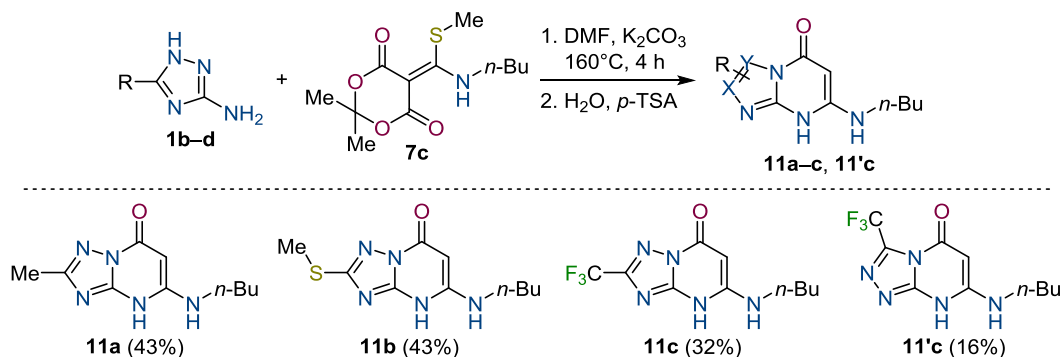
* Образовывались трудноидентифицируемые побочные продукты реакции.

группы в структурах **7**. В этой работе упоминается, что замещение легче всего происходит при определенном значении pH, при котором концентрация активных форм обоих субстратов будет максимальной. Поскольку для создания такой среды авторами использовались основные буферы, нами в реакционную среду был добавлен *t*-BuOK (табл. 1, опыт 6), однако при использовании такого сильного основания образовывался нецелевой изомер – продукт альтернативной гетероциклизации – 7-(пропиламино)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]-

пиримидин-5(8*H*)-он (**8'a**) аналогично ранее описанному случаю.³⁶ Изменение основания на K₂CO₃ позволило получить продукт **8a** с выходом 65% (табл. 1, опыт 7). С другой стороны, замена K₂CO₃ на органическое основание снова оказалась неудачной (табл. 1, опыт 8). Проведение реакции с Cs₂CO₃ при кипячении в *n*-BuOH также не способствовало инициации реакции (табл. 1, опыт 9). Таким образом, нами были определены условия реакции – нагревание исходных веществ в DMF при 160°C в присутствии 1 экв. K₂CO₃.

Подобрав реакционную систему, нами было проведено исследование возможности использования полученных выше субстратов **7a–j** (схема 4). Следует отметить, что соединения **8h,i** получить по выбранной методике не удалось. До конца не ясно, чем можно объяснить такой результат, но мы предполагаем, что субстрат **7h** претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием менее реакционноспособного оксазинана, а субстрат **7i** присоединяется к аминогруппе триазола **1a** по ацильному фрагменту, что приводит к формированию побочных продуктов реакции.

Далее мы хотели вовлечь в реакцию аминотриазолы и аминопиразолы с различными донорными и акцепторными заместителями для исследования ограничений реакции. Так, в аналогичных условиях были получены производные 5-бутиламинотриазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **11a–c** (схема 5). Примечательно, что при наличии сильной электроакцепторной группы (CF₃) также наблюдалось образование изомерного продукта гетероциклизации – соединения **11'c**. В целом наиболее значимым фактором, влияющим на выходы продуктов в данной реакции, является растворимость образующихся гетероциклов, что объясняется особенностью их выделения (экспериментальная часть). Во всех случаях часть продукта остается в фильтрате. Также данный синтез был осуществлен в граммовых количествах (с использованием 20 ммоль исходных соединений). Выход в этом случае оказывался немного выше.

Схема 4. Получение *N*-замещенных 5-амино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов **8a–g**Схема 5. Получение 5-бутиламино-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **11a–c** и [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5(8*H*)-она **11'c**

Помимо 3-амино-1,2,4-триазолов **1a–d**, мы провели аналогичную реакцию с различными 3-аминопиразолами **1e–g** (схема 6). Однако в аналогичных реакционных условиях получить желаемые гетероциклы не удалось, поскольку 3-аминопиразолы **1e–g**, вероятно, взаимодействовали с ДМФА. Поэтому мы постепенно повышали температуру от комнатной до того момента, пока не начинал выделяться метилмеркаптан, что сопровождалось характерным запахом. Таким образом, при проведении реакции в ДМФА при 100°C нами были получены новые 5-(бутиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **12a,b** (схема 6).

При проведении реакции субстрата **7d** с 5-амино-3-(метилсульфанил)пиразол-4-карбонитрилом (**1g**) в новых определенных выше условиях получить искомым гетероцикл **12c** не удалось. В действительности реакция все же протекала, но с образованием 2-(метилсульфанил)-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**13**) (схема 7). Дальнейшее кипячение соединения **13** в *N*-метилпирролидоне (NMP) в присутствии K₂CO₃ приводило к декарбоксилированию. Следовательно, в подобных случаях логичным представляется проводить реакцию последовательно, чтобы избежать образования побочных продуктов при гетероциклизации.

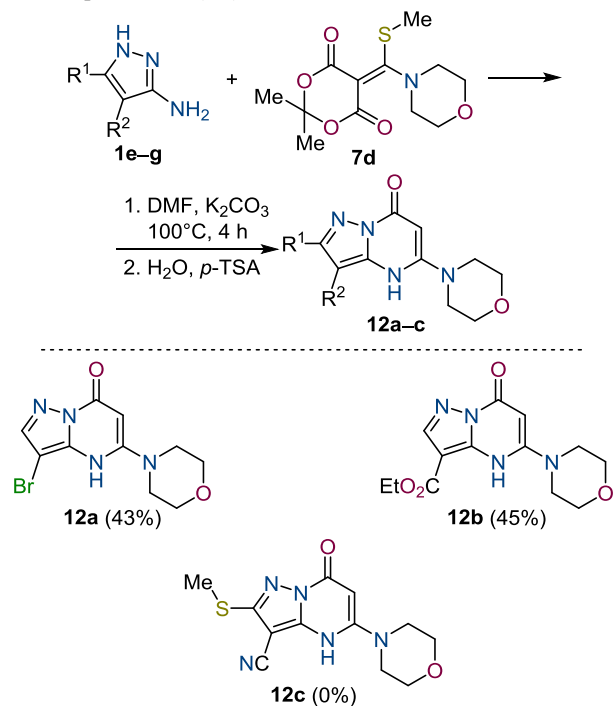
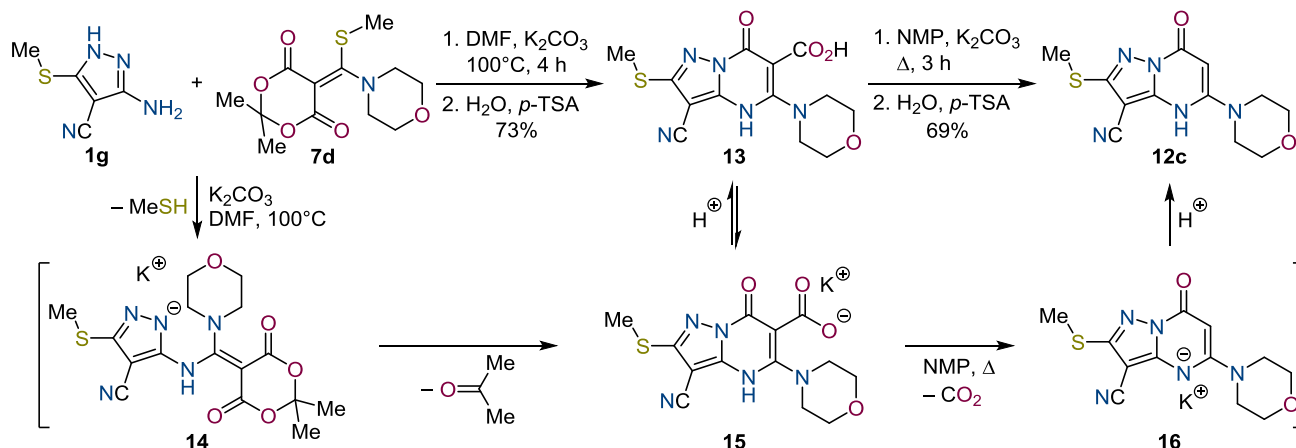
Схема 6. Получение 5-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов **12a,b**

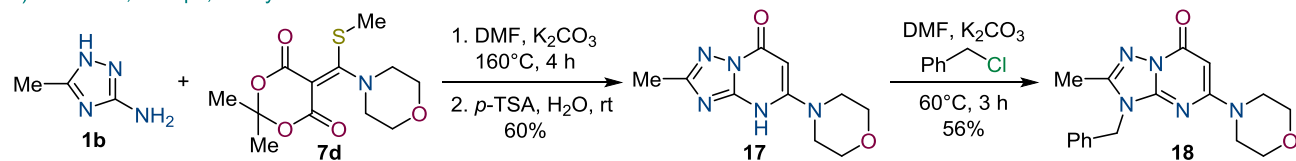
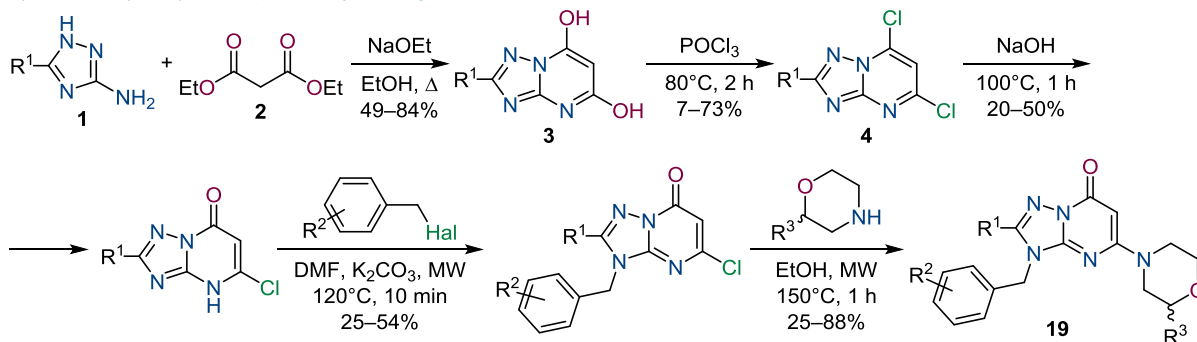
Схема 7. Получение 2-метилсульфанил-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила (**12c**) и предполагаемый механизм реакции

На основании выделенной карбоновой кислоты **13** можно предположить общий реакционный путь для исследуемого процесса (схема 7). Первоначально происходит выделение метилмеркаптана вследствие нуклеофильного присоединения аминогруппы пиразола **1g** к субстрату **7d** с образованием наиболее вероятной соли **14**. Далее при нагревании эта соль циклизуется с отщеплением молекулы Me_2CO , образуя карбоксилат **15**. В результате дальнейшего нагревания этого гетероцикла происходит его декарбоксилирование с образованием соли **16**, подкисление которой приводит к образованию конечного продукта **12c**. Примечательно, что при синтезе соединений **12a,b** при 100°C наряду с гетероциклизацией протекало и декарбоксилирование. Мы предполагаем, что получение в тех же условиях кислоты **13** вместо соединения **12c** связано с наличием донорной метилсульфанильной группы в азольном цикле, что делает всю циклическую структуру менее склонной к декарбоксилированию.

Таким образом, нами был разработан новый одно-стадийный метод синтеза потенциально биологически активных 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **8**, **11**, **12**, а также исследована толерантность этой реакции к различным заместителям. Помимо этого, разработанный метод позволяет с меньшим количеством стадий синтезировать производные гетероциклов, уже зарекомендовавших себя с точки зрения биологической активности. Для демонстрации этой возможности нами был по представленному в этой работе методу синтезирован 5-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-он **17**, далее превращенный в 2,3-замещенное производное **18** – аналог биологически активных 5-аминоазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов **19**²⁷ (схема 8). Было показано, что получение алкилированных производных протекает в две стадии вместо пяти, что позволило существенно увеличить суммарный выход продукта. Более того, условия этих двух стадий предполагают, что процесс можно также провести в одnoreакторном режиме.

Схема 8. Сравнение получения различными методами представителей класса ингибиторов П3К – соединений **18** и **21**²⁷

a) This work, 2 steps, total yield 34%

b) Sanchez (2012),²⁷ 5 steps, total yield, e.g. 2.3 or 2.8%
 $R^1 = \text{Me, MeS, cyclopropyl}; R^2 = 2,3\text{-Cl}_2, 2\text{-Me-3-CF}_3; R^3 = \text{H, Me}$

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что нами была показана возможность синтеза как новых перспективных 5-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов, так и известных биологически активных молекул на их основе, что свидетельствует не только о практическом потенциале разработанного метода, но и о синтетическом. Также стоит отметить, что в разработанном методе был использован редко встречающийся в литературе синтетический эквивалент карбонильного диэлектрофила на основе кислоты Мельдрума. Мы надеемся, что данная работа позволит этому субстрату в дальнейшем найти более широкое синтетическое применение.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) при 25°C используя ТМС или ДМСО- d_6 и CDCl_3 как растворители для записи спектров и внешнего стандарта (ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C записаны с широкополосной развязкой от протонов. Элементный анализ осуществлен на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN. Температура плавления определены на аппарате Stuart SMP3 при скорости нагрева 7°C/мин. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан–EtOAc, 3:1 для соединений **7** и EtOAc для соединений **8**, **11–13**, **17**, **18**.

Все растворители и коммерчески доступные реагенты использованы в том виде, в котором получены. 5-[Бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (**9**) синтезирован по литературной методике.³⁷

Получение *N*-замещенных 5-[амино(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов 7а–е, h (общая методика). К суспензии 1.24 г (5.0 ммоль) 5-[бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**9**) в 10 мл EtOH добавляют 5 ммоль соответствующего амина **10а–е, h**. Реакционную смесь оставляют при 25°C до следующего дня и упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают хроматографически, как указано ниже, или перекристаллизовывают из подходящего растворителя и промывают кристаллы малым количеством этого же холодного растворителя.

2,2-Диметил-5-[(метилсульфанил)(*n*-пропиламино)метилен]-1,3-диоксан-4,6-дион (7а)³⁵ очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 1:3), элюат упаривают, остаток затирают гексаном. Выход 0.70 г (66%), бледно-желтый порошок, т. пл. 82–87°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.66–1.76 (2H, м, CH_2CH_3); 1.70 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.56 (3H, с, SCH_3); 3.50–3.58 (2H, м, NCH_2); 11.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.4; 18.4; 22.7; 26.2; 47.9; 83.1; 102.8; 164.0; 178.8. Найдено, %: C 50.89; H 6.69; N 5.42. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 50.95; H 6.61; N 5.40.

5-[(Изопропиламино)(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7b). Выход 1.0 г

(77%), бледно-желтый порошок, т. пл. 143–146°C (*i*-PrOH– H_2O) (т. пл. 135°C (EtOH)³⁸). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.70 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.56 (3H, с, SCH_3); 4.22–4.35 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 10.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.4; 22.9; 26.3; 48.6; 82.8; 102.7; 164.1; 177.2. Найдено, %: C 50.91; H 6.69; N 5.43. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 50.95; H 6.61; N 5.40.

5-[(*n*-Бутиламино)(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7c)³⁹ Выход 1.06 г (78%), бледно-желтый порошок, т. пл. 94–96°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 1.36–1.49 (2H, м, CH_2CH_3); 1.61–1.78 (2H, м, NCH_2CH_2); 1.70 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.55 (3H, с, SCH_3); 3.51–3.63 (2H, м, NCH_2); 10.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.7; 18.4; 20.0; 26.2; 31.3; 46.0; 83.1; 102.7; 164.0; 178.7. Найдено, %: C 52.69; H 7.08; N 5.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52.73; H 7.01; N 5.12.

2,2-Диметил-5-[(метилсульфанил)(морфолин-4-ил)метилен]-1,3-диоксан-4,6-дион (7d). Выход 0.95 г (66%), бледно-желтый порошок, т. пл. 184–186°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.68 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.62 (3H, с, SCH_3); 3.57–3.82 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 3.82–3.89 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.89–4.20 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.4; 26.9; 52.6; 56.8; 66.2; 79.3; 102.8; 161.9; 186.1. Найдено, %: C 50.19; H 5.94; N 4.89. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 50.16; H 5.96; N 4.87.

2,2-Диметил-5-[(метилсульфанил)(фениламино)метилен]-1,3-диоксан-4,6-дион (7e). Выход 0.97 г (66%), белый порошок, т. пл. 157–159°C (*i*-PrOH) (т. пл. 152–153°C (ТГФ – петролейный эфир (60–90°C)⁴⁰). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.74 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.25 (3H, с, SCH_3); 7.27–7.46 (5H, м, Н Ph); 12.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.0; 26.5; 86.5; 103.2; 125.4; 128.1; 129.6; 137.4; 164.0; 178.2. Найдено, %: C 57.41; H 5.20; N 4.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 57.32; H 5.15; N 4.78.

5-[(Бензиламино)(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7f)³⁹ К суспензии 1.24 г, (5.0 ммоль) 5-[бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**9**) и 0.718 г (5.0 ммоль) гидрохлорида бензиламина (**10f**) в 10 мл EtOH добавляют 0.7 мл (5.0 ммоль) NEt_3 . Реакционную смесь оставляют при 25°C до следующего дня и упаривают при пониженном давлении. Добавляют 5 мл метил-*трет*-бутилового эфира, образовавшуюся суспензию фильтруют и твердое вещество промывают еще 5 мл того же эфира. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 1:1). Выход 0.511 г (42%), оранжевый порошок, т. пл. 104–107°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.56 (3H, с, SCH_3); 4.78 (2H, д, $J = 5.7$, CH_2); 7.24–7.38 (5H, м, Н Ph); 11.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.6; 26.2; 49.8; 83.7; 102.8; 127.5; 128.3; 129.1; 135.2; 163.8; 179.0. Найдено, %: C 58.52; H 5.50; N 4.66. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.62; H 5.58; N 4.56.

2,2-Диметил-5-[(метилсульфанил)2-(4-хлорфенил)этиламино]метилен-1,3-диоксан-4,6-дион (7g). К суспензии 1.24 г (5.0 ммоль) 5-[бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**9**) в 10 мл EtOH добавляют 0.7 мл (5.0 ммоль) 2-(4-хлорфенил)этиламина (**10g**). Реакционную смесь оставляют при 25°C до следующего дня. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством EtOH. Выход 0.978 г (55%), белый порошок, т. пл. 125–130°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.80 (6H, с, C(CH₃)₂); 2.61 (3H, с, SCH₃); 3.02–3.11 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.91–3.99 (2H, м, NCH₂); 7.27 (2H, д, *J* = 8.0, H-2,6 Ar); 7.39 (2H, д, *J* = 8.0, H-3,5 Ar); 11.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.4; 26.2; 35.1; 47.2; 83.6; 102.8; 129.0; 130.3; 133.0; 135.6; 163.8; 178.7. Найдено, %: C 54.03; H 5.09; N 3.98. C₁₆H₁₈ClNO₄S. Вычислено, %: C 54.01; H 5.10; N 3.94.

5-[(3-Гидроксипропил)амино](метилсульфанил)метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (7h) очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 1:3). Выход 0.798 г (58%), бледно-оранжевый порошок, т. пл. 108–111°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.67 (6H, с, C(CH₃)₂); 1.86–1.94 (2H, м, CH₂); 2.53 (3H, с, SCH₃); 2.58–2.65 (1H, м, OH); 3.68–3.77 (4H, м, NCH₂, OCH₂); 10.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.4; 26.2; 31.5; 43.6; 59.7; 82.9; 102.8; 164.0; 179.0. Найдено, %: C 47.96; H 6.24; N 5.05. C₁₁H₁₇NO₅S. Вычислено, %: C 47.99; H 6.22; N 5.09.

(2-[(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-илиден)(метилсульфанил)метил]амино)этил)ацетат (7i). К суспензии 1.24 г (5 ммоль) 5-[бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**9**) и 0.698 г (5 ммоль) гидрохлорида 2-ацетоксиэтиламина (**10i**) в 10 мл EtOH добавляют 0.7 мл (5 ммоль) NEt₃. Реакционную смесь оставляют при 25°C до следующего дня и упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют 5 мл CHCl₃, образовавшуюся суспензию фильтруют и твердое вещество промывают еще 5 мл CHCl₃. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 1:1). Выход 0.909 г (60%), светло-желтый порошок, т. пл. 76–78°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.67 (6H, с, C(CH₃)₂); 2.05 (3H, с, CH₃COO); 2.54 (3H, с, SCH₃); 3.84–3.88 (2H, м, NCH₂); 4.26 (2H, т, *J* = 5.3, OCH₂); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.5; 20.7; 26.2; 44.7; 61.7; 84.1; 102.8; 163.8; 170.6; 179.1. Найдено, %: C 47.60; H 5.69; N 4.55. C₁₂H₁₇NO₆S. Вычислено, %: C 47.52; H 5.65; N 4.62.

2,2-Диметил-5-[[2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]амино(метилсульфанил)метилен-1,3-диоксан-4,6-дион (7j). К суспензии 1.24 г (5 ммоль) 5-[бис(метилсульфанил)метилен]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**9**) в 10 мл EtOH добавляют 0.7 мл (5 ммоль) NEt₃. К образовавшейся смеси порциями добавляют 0.863 г (5 ммоль) гидрохлорида (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамина (**10j**) в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляют при 25°C до следующего дня и упаривают при пониженном давлении. К остатку добавляют

10 мл метил-*трет*-бутилового эфира, образовавшуюся суспензию фильтруют и твердое вещество промывают еще 5 мл того же эфира. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–EtOAc, 1:1). Элюат упаривают и остаток помещают в холодильник на ночь для кристаллизации. Выход 0.927 г (56%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 77–80°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.27 (3H, с, CH₃); 1.39 (3H, с, CH₃); 1.63 (6H, с, C(CH₃)₂); 2.49 (3H, с, SCH₃); 3.62–3.68 (2H, м, NCH₂, OCH₂); 3.74–3.80 (1H, м, NCH₂); 4.01–4.04 (2H, м, OCH₂); 4.26–4.32 (1H, м, CH); 11.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.4; 25.0; 26.1; 26.4; 47.8; 66.4; 73.1; 83.8; 102.6; 110.1; 163.6; 179.0. Найдено, %: C 50.79; H 6.33; N 4.27. C₁₄H₂₁NO₆S. Вычислено, %: C 50.74; H 6.39; N 4.23.

Получение [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-онов 8a–g, j, 11a–с, 17 и [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5(8*H*)-она 11'с (общая методика). Суспензию 2 ммоль 3-амино-1,2,4-триазола **1a–d**, 276 мг (2 ммоль) K₂CO₃ и 2 ммоль соответствующего ацетала **7a–g, j** нагревают в 7 мл ДМФА при 160°C в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOAc, сушат на воздухе, а затем растворяют в H₂O. Раствор подкисляют TsOH·H₂O до кислой среды. Выпавший осадок фильтруют и промывают малым количеством H₂O.

5-Пропиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (8a). Выход 212 мг (55%), белый порошок, т. пл. 197–200°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 1.54–1.63 (2H, м, CH₂CH₃); 3.16 (2H, к, *J* = 6.8, NCH₂); 5.00 (1H, с, H-6); 7.71 (1H, т, *J* = 6.1, NHCH₂); 8.09 (1H, с, H-2); 12.06 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 11.6; 21.6; 43.6; 76.1; 148.0; 150.2; 152.1; 162.5. Найдено, %: C 49.78; H 5.71; N 36.27. C₈H₁₁N₅O. Вычислено, %: C 49.73; H 5.74; N 36.25.

5-Изопропиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (8b). Выход 208 мг (54%), белый порошок, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, д, *J* = 6.5, 2CH₃); 3.63–3.77 (1H, м, NHCH); 5.03 (1H, с, H-6); 7.33 (1H, д, *J* = 8.5, NHCH); 8.09 (1H, с, H-2); 12.08 (1H, уш. с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 21.9; 44.2; 76.6; 147.2; 150.3; 152.1; 162.7. Найдено, %: C 49.69; H 5.70; N 36.30. C₈H₁₁N₅O. Вычислено, %: C 49.73; H 5.74; N 36.25.

5-Бутиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (8c). Выход 253 мг (61%), белый порошок, т. пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 1.27–1.37 (2H, м, CH₂CH₃); 1.51–1.59 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.17–3.22 (2H, м, NCH₂); 4.98 (1H, с, H-6); 7.70 (1H, т, *J* = 6.1, NHCH₂); 8.09 (1H, с, H-2); 12.04 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 14.1; 20.0; 30.4; 41.7; 76.2; 148.0; 150.2; 152.2; 162.6. Найдено, %: C 52.19; H 6.29; N 33.75. C₉H₁₃N₅O. Вычислено, %: C 52.16; H 6.32; N 33.79.

5-(Морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4*H*)-он (8d). Выход 261 мг (59%), белый порошок, т. пл. 281–283°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.:

3.43–3.60 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.68–3.81 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.34 (1H, с, Н-6); 8.10 (1H, с, Н-2); 12.57 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 48.9; 65.8; 87.3; 151.4; 151.6; 152.0; 162.1. Найдено, %: С 48.81; Н 5.08; N 31.58. C₉H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: С 48.86; Н 5.01; N 31.66.

5-(Морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (8d) (синтез в граммовых количествах). Суспензию 1.68 г (20 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола (**1a**), 2.76 г (20 ммоль) K₂CO₃ и 5.74 г (20 ммоль) ацеталя **7d** нагревают в 15 мл ДМФА при 160°C в течение 4 ч. Осадок отфильтровывают, промывают EtOAc, сушат на воздухе, а затем растворяют в 15 мл H₂O. Раствор подкисляют TsOH·H₂O до кислой среды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают малым количеством H₂O. Выход 3.05 г (69%), белый порошок, т. пл. 281–283°C.

5-Фениламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (8e). Выход 204 мг (45%), белый порошок, т. пл. 285–286°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 5.12 (1H, с, Н-6); 7.22–7.47 (5H, м, Н Ph); 8.20 (1H, с, Н-2); 9.69 (1H, с, NHPh); 12.31 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 79.0; 124.8; 126.2; 129.8; 137.5; 146.8; 150.6; 152.3; 162.5. Найдено, %: С 58.21; Н 4.04; N 30.77. C₁₁H₉N₅O. Вычислено, %: С 58.14; Н 3.99; N 30.82.

5-Бензиламино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (8f). Выход 323 мг (67%), белый порошок, т. пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.46 (2H, д, *J* = 6.4, CH₂); 4.89 (1H, с, Н-6); 7.23–7.38 (5H, м, Н Ph); 8.13 (1H, с, Н-2); 8.40 (1H, т, *J* = 6.4, NHCH₂); 12.09 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 45.1; 77.3; 127.5; 127.6; 128.9; 138.1; 147.9; 150.2; 152.3; 162.3. Найдено, %: С 59.78; Н 4.36; N 29.07. C₁₂H₁₁N₅O. Вычислено, %: С 59.74; Н 4.60; N 29.03.

5-[2-(4-Хлорфенил)этил]амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (8g). Выход 324 мг (59%), белый порошок, т. пл. 141–146°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.9 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂CH₂); 3.42–3.47 (2H, м, NCH₂); 5.08 (1H, с, Н-6); 7.28–7.34 (4H, м, Н Ph); 7.69–7.72 (1H, м, NHCH₂); 8.09 (1H, с, Н-2); 12.01 (1H, уш. с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 33.5; 43.1; 76.6; 128.7; 131.1; 131.4; 138.3; 147.8; 150.2; 152.1; 162.5. Найдено, %: С 53.84; Н 4.21; N 24.15. C₁₃H₁₂ClN₅O. Вычислено, %: С 53.89; Н 4.18; N 24.17.

5-[(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]амино-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (8j). Выход 239 мг (45%), белый порошок, т. пл. 110–115°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, с, CH₃); 1.33 (3H, с, CH₃); 3.28–3.40 (2H, м, NCH₂, OCH₂); 3.71–3.74 (1H, м, NCH₂); 3.99–4.03 (1H, м, OCH₂); 4.29–4.34 (1H, м, CH); 5.12 (1H, с, Н-6); 7.60 (1H, т, *J* = 6.1, NHCH₂); 8.11 (1H, с, Н-2); 12.10 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 25.6; 27.1; 44.8; 66.8; 73.8; 77.0; 109.1; 148.1; 150.1; 152.2; 162.5. Найдено, %: С 49.78; Н 5.72; N 26.43. C₁₁H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: С 49.81; Н 5.70; N 26.40.

5-(Бутиламино)-2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (11a). Выход 199 мг (43%), серый порошок, т. пл. 187–190°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 1.27–1.36 (2H, м, CH₂CH₃); 1.50–1.58 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.29 (3H, с, 2-CH₃); 3.14–3.19 (2H, м, NCH₂); 4.90 (1H, с, Н-6); 7.62 (1H, т, *J* = 6.1, NHCH₂); 11.91 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 14.1; 14.6; 20.0; 30.4; 41.7; 75.6; 147.9; 150.5; 161.2; 162.4. Найдено, %: С 54.25; Н 6.87; N 31.62. C₁₀H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 54.28; Н 6.83; N 31.65.

5-(Бутиламино)-2-(метилсульфанил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (11b). Выход 218 мг (43%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 114–118°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 1.27–1.37 (2H, м, CH₂CH₃); 1.51–1.58 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.58 (3H, с, SCH₃); 3.15–3.20 (2H, м, NCH₂); 4.94 (1H, с, Н-6); 7.58 (1H, т, *J* = 6.2, NHCH₂); 12.03 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 14.0; 14.1; 20.0; 30.5; 41.7; 75.4; 147.6; 151.0; 162.4; 162.9. Найдено, %: С 47.45; Н 5.91; N 27.63. C₁₀H₁₅N₅OS. Вычислено, %: С 47.41; Н 5.97; N 27.65.

Смесь 5-(бутиламино)-2-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-она (11c) и 7-(бутиламино)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5(8H)-она (11'c) получают по общей методике. После выдержки при 160°C в течение 4 ч реакционную смесь упаривают, к остатку добавляют 20 мл EtOAc и перемешивают в течение 20 мин. Осадок отфильтровывают, промывают EtOAc и сушат. Затем растворяют в H₂O и подкисляют TsOH·H₂O до кислой среды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают малым количеством H₂O. Выходы изомеров посчитаны на основании данных спектра ЯМР ¹H.

5-(Бутиламино)-2-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (11c). Выход 176 мг (32%), серый порошок, т. пл. 270°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.81–0.98 (3H, м, CH₂CH₃); 1.27–1.41 (2H, м, CH₂CH₃); 1.46–1.64 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.14–3.28 (2H, м, NCH₂); 4.99 (1H, с, Н-6); 7.12 (1H, с, NHCH₂); 12.59 (1H, уш. с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.6; 19.4; 30.3; 41.5; 75.1; 119.4 (κ, *J* = 270.1); 150.6; 151.0 (κ, *J* = 38.0); 154.0; 155.0. Найдено, %: С 43.69; Н 4.44; N 25.31. C₁₀H₁₂F₃N₅O. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.39; N 25.45.

7-(Бутиламино)-3-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5(8H)-он (11'c). Выход 88 мг (16%), серый порошок, т. пл. 270°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.81–0.98 (3H, м, CH₂CH₃); 1.27–1.41 (2H, м, CH₂CH₃); 1.46–1.64 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.14–3.28 (2H, м, NCH₂); 5.21 (1H, с, Н-6); 7.98 (1H, с, NHCH₂); 12.59 (1H, уш. с, Н-8). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.6; 19.5; 29.8; 41.4; 77.1; 119.2 (κ, *J* = 270.1); 147.5; 150.3–151.5 (м); 150.6; 154.0. Найдено, %: С 43.69; Н 4.44; N 25.31. C₁₀H₁₂F₃N₅O. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.39; N 25.45.

2-Метил-5-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (17). Выход 282 мг (60%), белый порошок, т. пл. 292–295°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆),

δ , м. д.: 2.29 (3H, с, CH₃); 3.50–3.52 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.73–3.75 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.26 (1H, с, Н-6); 12.4 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 14.6; 48.9; 65.9; 86.5; 151.5; 151.7; 161.1; 162.1. Найдено, %: С 51.11; Н 5.53; N 29.78. C₁₀H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: С 51.06; Н 5.57; N 29.77.

Получение 5-(морфолин-4-ил)[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-онов 12a,b, 13 (общая методика). Суспензию 2 ммоль 3-аминопиразола **1e-g**, 276 мг (2 ммоль) K₂CO₃ и 574 мг (2 ммоль) ацетала **7d** нагревают в 7 мл ДМФА при 100°C в течение 4 ч, после чего реакцию смесь упаривают, к остатку добавляют 20 мл EtOAc и перемешивают в течение 20 мин. Осадок фильтруют, промывают EtOAc и сушат. Затем растворяют в H₂O и подкисляют TsOH·H₂O до кислой среды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают малым количеством H₂O.

3-Бром-5-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (12a). Выход 257 мг (43%), серый порошок, т. пл. 235°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 3.41–3.59 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.67–3.85 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.36 (1H, с, Н-6); 7.93 (1H, с, Н-2); 12.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 40.1; 48.8; 65.5; 73.8 (уш. с); 86.4 (уш. с); 142.2; 152.0; 161.6. Найдено, %: С 40.04; Н 3.78; N 18.81. C₁₀H₁₁BrN₄O₂. Вычислено, %: С 40.15; Н 3.71; N 18.73.

Этил-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (12b). Выход 263 мг (45%), белый порошок, т. пл. 214–116°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.21–1.32 (3H, м, CH₂CH₃); 3.40–3.55 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.67–3.84 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 4.21–4.34 (2H, м, CH₂CH₃); 5.39 (1H, с, Н-6); 8.15 (1H, с, Н-2); 11.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 14.1; 48.9; 59.6; 65.3; 87.5; 95.3; 142.4; 143.2; 152.0; 160.1; 161.3. Найдено, %: С 53.49; Н 5.59; N 19.15. C₁₃H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С 53.42; Н 5.52; N 19.17.

2-(Метилсульфанил)-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновая кислота (13). Выход 489 мг (73%), белый порошок, т. пл. 287–289°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.61 (3H, с, SCH₃); 3.49–3.56 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.74–3.82 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 13.0; 48.6; 51.3; 65.4; 66.1; 73.9; 93.4; 111.7; 150.3; 155.0; 162.8; 164.2. Найдено, %: С 46.42; Н 3.80; N 20.99. C₁₃H₁₃N₅O₄S. Вычислено, %: С 46.56; Н 3.91; N 20.88.

2-(Метилсульфанил)-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбонитрил (12c). Суспензию 335 мг (1 ммоль) 2-(метилсульфанил)-5-(морфолин-4-ил)-7-оксо-3-циано-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**13**) и 138 мг (1 ммоль) K₂CO₃ кипятят в 3 мл *N*-метилпирролидона в течение 3 ч, после чего реакцию смесь охлаждают, выливают в 40 мл EtOAc и перемешивают в течение 20 мин. Осадок отфильтровывают, промывают EtOAc и сушат. Затем растворяют в H₂O и подкисляют TsOH·H₂O до кислой среды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают малым количеством H₂O. Выход 201 мг

(69%), темно-розовый порошок, т. пл. 286–288°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 2.52 (3H, с, SCH₃); 3.25–3.31 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.73–3.79 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.02 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 13.5; 49.1; 65.9; 75.1 (уш. с); 85.3 (уш. с); 113.3; 151.0 (уш. с); 152.0; 154.4; 164.3 (уш. с). Найдено, %: С 49.59; Н 4.38; N 24.12. C₁₂H₁₃N₅O₂S. Вычислено, %: С 49.47; Н 4.50; N 24.04.

3-Бензил-2-метил-5-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-он (18). К суспензии 235 мг (1 ммоль) 2-метил-5-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4H)-она (**17**) и 138 мг (1 ммоль) K₂CO₃ в 3 мл DMF добавляют 0.12 мл (1 ммоль) бензилхлорида и нагревают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в 35 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл). Экстракт сушат MgSO₄, фильтруют и упаривают. Выпавший осадок очищают флеш-хроматографией (элюент CHCl₃–EtOAc, 3:1). Выход 182 мг (56%), белый порошок, т. пл. 176–182°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.34 (3H, с, 2-CH₃); 3.41–3.50 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 3.76–3.83 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂O); 5.25 (2H, с, CH₂Ph); 5.28 (1H, с, Н-6); 7.15–7.25 (3H, м, Н Ph); 7.43–7.47 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.7; 46.4; 49.0; 66.2; 86.9; 128.0; 128.6; 129.1; 136.1; 150.9; 152.1; 160.9; 161.7. Найдено, %: С 62.69; Н 5.93; N 21.55. C₁₇H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 62.75; Н 5.89; N 21.52.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C продуктов **7a–j**, **8a–g,j**, **11a–c**, **11'c**, **12a–c**, **13**, **17**, **18**, а также спектры ¹H–¹³C НМВС соединений **7j**, **11c**, **11'c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00814).

Список литературы

- Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339.
- Brown, D. G.; Wobst, H. J. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2312.
- Pinheiro, S.; Pinheiro, E. M. C.; Muri, E. M. F.; Pessôa, J. C.; Cadorini, M. A.; Greco, S. *J. Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1751.
- Oukoloff, K.; Lucero, B.; Francisco, K. R.; Brunten, K. R.; Ballatore, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332.
- Fischer, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 1.
- Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 573.
- Pismataro, M. C.; Felicetti, T.; Bertagnin, C.; Nizi, M. G.; Bonomini, A.; Barreca, M. L.; Cecchetti, V.; Jochmans, D.; de Jonghe, S.; Neyts, J.; Loregian, A.; Tabarrini, O.; Massari, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113494.
- Massari, S.; Nannetti, G.; Desantis, J.; Muratore, G.; Sabatini, S.; Manfroni, G.; Mercorelli, B.; Cecchetti, V.; Palù, G.; Cruciani, G.; Loregian, A.; Goracci, L.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3830.
- Деева, Э. Г.; Шевчик, Ю. И.; Шалджан, А. А.; Загородникова, К. А.; Тумашов, А. А.; Баклыков, А. В.; Котовская, С. К.; Чупахин, О. Н.; Чарушин, В. Н.; Русинов, В. Л.; Копчук, Д. С. *Разработка и регистрация лекарственных средств* **2018**, (3), 172.

10. Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 4194.
11. Zuniga, E. S.; Korkegian, A.; Mullen, S.; Hembre, E. J.; Ornstein, P. L.; Cortez, G.; Biswas, K.; Kumar, N.; Cramer, J.; Masquelin, T.; Hipskind, P. A.; Odingo, J.; Parish, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3922.
12. Ohnishi, H.; Ito, C.; Suzuki, K.; Niho, T.; Imaizumi, Y.; Yamazaki, Y.; Morishita, S.-i.; Shimora, M.; Ito, R. *Folia Pharmacol. Jpn.* **1980**, 76, 469.
13. Markwardt, F.; Nilius, B. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1988**, 337, 454.
14. Ding, J.; Cao, F.-D.; Geng, Y.-R.; Tian, Y.; Li, P.; Li, X.-F.; Huang, L.-J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, 21, 1190.
15. Sullivan, S. K.; Petroski, R. E.; Verge, G.; Gross, R. S.; Foster, A. C.; Grigoriadis, D. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 311, 537.
16. Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Sysoeva, V. A.; Litvinov, R. A.; Shamsina, D. D.; Ulomsky, E. N.; Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Slepukhin, P. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2017**, 350, 1700226.
17. Savateev, K. V.; Spasov, A. A.; Rusinov, V. L. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, 91, RCR5041.
18. Oukoloff, K.; Nzou, G.; Varricchio, C.; Lucero, B.; Alle, T.; Kovalevich, J.; Monti, L.; Cornec, A.-S.; Yao, Y.; James, M. J.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y.; Smith, A. B.; Branciale, A.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 1073.
19. Lou, K.; Yao, Y.; Hoye, A. T.; James, M. J.; Cornec, A.-S.; Hyde, E.; Gay, B.; Lee, V. M.-Y.; Trojanowski, J. Q.; Smith, A. B.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 6116.
20. Arias-Gómez, A.; Godoy, A.; Portilla, J. *Molecules* **2021**, 26, 2708.
21. Vazquez, A.; Bond, E. E.; Levine, A. J.; Bond, G. L. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 979.
22. Allen, J. G.; Bourbeau, M. P.; Wohlhieter, G. E.; Bartberger, M. D.; Michelsen, K.; Hungate, R.; Gadwood, R. C.; Gaston, R. D.; Evans, B.; Mann, L. W.; Matison, M. E.; Schneider, S.; Huang, X.; Yu, D.; Andrews, P. S.; Reichelt, A.; Long, A. M.; Yakowec, P.; Yang, E. Y.; Lee, T. A.; Oliner, J. D. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7044.
23. Beck, H. P.; DeGraffenreid, M.; Fox, B.; Allen, J. G.; Rew, Y.; Schneider, S.; Saiki, A. Y.; Yu, D.; Oliner, J. D.; Salyers, K.; Ye, Q.; Olson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2752.
24. Iegre, J.; Atkinson, E. L.; Brear, P. D.; Cooper, B. M.; Hyvönen, M.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4380.
25. Wells, C. I.; Drewry, D. H.; Pickett, J. E.; Tjaden, A.; Krämer, A.; Müller, S.; Gyenis, L.; Menyhart, D.; Litchfield, D. W.; Knapp, S.; Axtman, A. D. *Cell Chem. Biol.* **2021**, 28, 546.e10.
26. Engelman, J. A. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 550.
27. Sanchez, R. M.; Erhard, K.; Hardwicke, M. A.; Lin, H.; McSurdy-Freed, J.; Plant, R.; Raha, K.; Rominger, C. M.; Schaber, M. D.; Spengler, M. D.; Moore, M. L.; Yu, H.; Luengo, J. I.; Tedesco, R.; Rivero, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3198.
28. Heinrich, T.; Buchstaller, H.-P.; Cezanne, B.; Rohdich, F.; Bomke, J.; Friese-Hamim, M.; Krier, M.; Knöchel, T.; Musil, D.; Leuthner, B.; Zenke, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 551.
29. Dowling, J. E.; Alimzhanov, M.; Bao, L.; Chuaqui, C.; Denz, C. R.; Jenkins, E.; Larsen, N. A.; Lyne, P. D.; Pontz, T.; Ye, Q.; Holdgate, G. A.; Snow, L.; O'Connell, N.; Ferguson, A. D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 300.
30. Dowling, J. E.; Alimzhanov, M.; Bao, L.; Block, M. H.; Chuaqui, C.; Cooke, E. L.; Denz, C. R.; Hird, A.; Huang, S.; Larsen, N. A.; Peng, B.; Pontz, T. W.; Rivard-Costa, C.; Saeh, J. C.; Thakur, K.; Ye, Q.; Zhang, T.; Lyne, P. D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 800.
31. Dowling, J. E.; Chuaqui, C.; Pontz, T. W.; Lyne, P. D.; Larsen, N. A.; Block, M. H.; Chen, H.; Su, N.; Wu, A.; Russell, D.; Pollard, H.; Lee, J. W.; Peng, B.; Thakur, K.; Ye, Q.; Zhang, T.; Brassil, P.; Racicot, V.; Bao, L.; Denz, C. R.; Cooke, E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 278.
32. Wang-Gillam, A.; Arnold, S. M.; Bukowski, R. M.; Rothenberg, M. L.; Cooper, W.; Wang, K. K.; Gauthier, E.; Lockhart, A. C. *Invest. New Drugs* **2012**, 30, 266.
33. Zhang, N.; Ayril-Kaloustian, S.; Nguyen, T.; Afragola, J.; Hernandez, R.; Lucas, J.; Gibbons, J.; Beyer, C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 319.
34. Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; Bayoumi, A. H.; El-Deeb, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1450.
35. Davis, G. J.; Sofka, H. A.; Jewett, J. C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2626.
36. Lyapustin, D. N.; Ulomsky, E. N.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1465.
37. Pirali, T.; Ciraolo, E.; Aprile, S.; Massarotti, A.; Berndt, A.; Griglio, A.; Serafini, M.; Mercalli, V.; Landoni, C.; Campa, C. C.; Margaria, J. P.; Silva, R. L.; Grosa, G.; Sorba, G.; Williams, R.; Hirsch, E.; Tron, G. C. *ChemMedChem* **2017**, 12, 1542.
38. Cheikh, A. B.; Chuche, J.; Manisse, N.; Pommelet, J. C.; Netsch, K.; Lorenčák, P.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 970.
39. Wu, T.; Liang, T.; Hu, W.; Du, M.; Zhang, S.; Zhang, Y.; Anslyn, E. V.; Sun, X. *ACS Macro Lett.* **2021**, 10, 1125.
40. Ye, F.; Chen, B.; Huang, X. *Synthesis* **1989**, 317.