

Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»,
Національна Академія Наук України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мурликіна Марина Володимирівна

УДК 547.826 + 547.85

ДИСЕРТАЦІЯ

**Аміноазоли в керованих багатокomпонентних реакціях
за типами Дьобнера, Грьобке та Угі**

02.00.03 – органічна хімія
хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М. В. Мурликіна
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Чебанов Валентин Анатолійович,
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2017

АНОТАЦІЯ

Мурликіна М. В. Аміноазолі в керованих багатокомпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «органічна хімія» (102 – хімія). – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» національної академії наук України», Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2017.

Актуальність теми. Останнім часом фокус органічної хімії значно змістився з цільового синтезу окремих молекул до створення бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії молекулярної різноманітності і медично-орієнтованого синтезу, зокрема, з метою виявлення нових біологічно активних речовин.

Багатокомпонентні реакції є одним із потужних інструментів у досягненні цих цілей. Наприклад, азоловмісні фрагменти, які присутні у багатьох природних та синтетичних біологічно активних сполуках, зручно будувати у багатокомпонентних реакціях за типами Ганча, Біджинеллі, Дьобнера, Грьобке за участю аміноазолів. Проте, внаслідок поліфункціональності вихідних сполук та тандемного характеру багатокомпонентних реакцій, такі процеси часто характеризуються ще й багатовекторністю. Розроблена раніше стратегія хемокерованих багатокомпонентних реакцій дозволяє селективно перемикати їх направленість за допомогою зміни реакційних параметрів і одержувати велику кількість структурно-складних продуктів із обмеженого числа відносно простих вихідних реагентів. Для подальшого збільшення молекулярної різноманітності цільових сполук також застосовують й інші стратегії: пост-циклізацій, заміни одного реагента, комбінування декількох багатокомпонентних процесів, блочних реакційних послідовностей.

Однчасна успішна реалізація декількох стратегій генерування молекулярної різноманітності та розробка селективних методів контролю таких процесів забезпечує ще більшу структурну складність та молекулярну різноманітність цільових сполук, а, отже, і збільшення вірогідності прояву різних видів біологічної активності. Тому вирішення цього завдання на прикладі реакцій за участю аміноазолів є актуальним.

Отже, *дисертація присвячена* розробці синтетичних підходів до збільшення молекулярної різноманітності гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій та комбінування багатокомпонентних реакцій.

У межах спільного застосування стратегії хемокерованих багатокомпонентних реакцій та стратегії пост-циклізацій взаємодію за типом Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів, саліцилових альдегідів та піровиноградних кислот в оцтовій кислоті можна селективно перемикаати між кількома напрямками. В реакціях за участю піровиноградної кислоти утворюються або місткові продукти двох каскадних циклізацій, бензоксазоцинкарбонові кислоти (за кімнатної температури під дією ультразвуку) або гетероароматичні піридинкарбонові кислоти (за температури 150 °C в умовах мікрохвильового опромінення). Водночас, застосування стратегії заміни одного реагента та введення до конденсації з 5-аміно-3-арилпіразолами та саліциловими альдегідами замість піровиноградної кислоти арилпіровиноградних кислот (за кімнатної температури під дією ультразвуку) приводить до зміни регіонаправленості взаємодії з формуванням піримідинового, а не піридинового циклу, при чому, утворення місткового фрагменту не відбувається.

Керування напрямком аналогічних перетворень за типом Дьобнера за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, гідрокси- або метокси-заміщених бензальдегідів та піровиноградних кислот в оцтовій кислоті відбувається шляхом зміни температури та часу процесу. В реакціях за участю

пірвіноградної кислоти за кімнатної температури та ультразвукового опромінення (2 години) одержано продукти додаткового приєднання молекули 3-аміно-1,2,4-триазолу за сьомим положенням тетрагідротриазолопіримідинового циклу; за підвищення температури та часу процесу виділяли 7-гідрокситетрагідротриазолопіримідини (Δ , 65 °C, 48 годин) або дигідротриазолопіримідини (Δ , 118 °C, 4 години). Варіювання температури дозволило перемикаєти і конденсацію за участю арилпірвіноградних кислот між двома напрямками з утворенням тетрагідротриазолопіримідинів, як продуктів кінетично-контрольованої реакції (за кімнатної температури та дії ультразвуку), або пірлонів, як продуктів термодинамічно-контрольованої реакції (Δ , 118 °C).

Варто відзначити, що взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу за участю саліцилових альдегідів перебігають із деякими особливостями: дигідротриазолопіримідини одержані лише з тетрагідропохідних, при чому, лише у результаті заміни розчинника з оцтової кислоти на метанол та підвищення температури до 140 °C (за рахунок мікрохвильової активації).

У межах стратегії заміни одного реагента ряд аміноазолів (5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, 5-аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-фенілпіразол, 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди, 3-аміно-5-метилізоксазол, 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол, 5-аміно-3-фенілпіразол) уводили як амінну компоненту до ізоціанідних реакцій Грьобке та Угі, які можуть бути конкуруючими.

У взаємодіях за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, 5-аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-фенілпіразолу та 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу продукти ані реакцій Грьобке, ані Угі виділено не було. Взаємодія 5-аміно-3-фенілпіразолу з 4-хлоробензальдегідом, *трет*-бутилізоціанідом та фенілпропаргіловою кислотою за різних умов приводить до утворення складної суміші речовин (згідно мас-спектру деякі з них можуть бути продуктами реакцій Грьобке та Угі, а також сполуками, що утворилися внаслідок подальших циклізацій через наявність мінімум трьох

нуклеофільних центрів у піразолі). Проте заміщені в положенні 4 акцепторною карбоксамідною групою 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди вступають до конденсації Грьобке як 1,3-бінуклеофіли з утворенням імідазопіразолокарбоксамідів. В той же час, 3-аміно-5-метилізоксазол виявляє властивості первинного аміну в реакції Угі з формуванням продуктів Угі.

Умови трикомпонентної взаємодії Грьобке за участю 5-амінопіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів залежать від електронного характеру замісника в альдегідній компоненті та структури ізоціаніду. Конденсація за участю *трет*-бутилізоціаніду відбувається у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти у випадку електронодонорних замісників в альдегіді, та в ДМФА з додаванням перхлоратної кислоти у випадку сильних акцепторних замісників. Взаємодія за участю етил 2-ізоціаноацетату перебігає в трифлуороетанолі з додаванням перхлоратної кислоти однаково добре незалежно від характеру замісника.

Одержані продукти реакції Угі надалі беруть участь у керованих постперетвореннях, в яких, залежно від природи розчинника та промотора, утворюються або 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетаміди (метанол-калій карбонат), або 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діони (ацетонітрил-калій карбонат чи ацетонітрил-натрій метилат).

Стратегія комбінування двох багатоконпонентних реакцій за типом Дьобнера та Угі дозволяє ввести азолазиновий фрагмент до структури продуктів Угі у результаті взаємодії раніше синтезованих 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот із ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом у суміші метанолу та диметилформаміду (Δ , 80 °C, 48 годин).

Будову всіх одержаних сполук надійно доведено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме, елементного аналізу, мас-спектрометрії (у тому числі високої роздільної здатності),

інфрачервоної спектроскопії, одновимірної (^1H , ^{13}C) та двовимірної (НМВС, HSQC, NOESY) спектроскопії ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурних досліджень.

Для усіх класів гетероциклів проведено дослідження антибактеріальної та противірусної активності. Показано можливість розробки на їх основі пробіотичних засобів та антивірусних препаратів.

В дисертації *вперше*: (1) Систематично вивчено багатокomпонентну реакцію за типом Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів та піровиноградних кислот із саліциловими альдегідами, в якій синтезовано нові типи гетероциклічних сполук, зокрема: 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти. (2) Знайдено нову псевдочотирикомпонентну реакцію між 3-аміно-1,2,4-триазолом, гідрокси- та метокси-заміщеними бензальдегідами і піровиноградною кислотою, в якій утворюються 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти. (3) Детально вивчено багатокomпонентну реакцію Грьобке за участю 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів, у якій одержані раніше не описані 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди, оптимальні умови синтезу яких залежали від електронної природи замісника в альдегідній компоненті та від структури ізоціаніду. (4) Показано, що 3-аміно-5-метилізоксазол може виступати як амінна компонента у реакції Угі з формуванням раніше не описаних *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіл-амідів, які далі зазнають керованих пост-перетворень із формуванням нових 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів та 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів. (5) Проведено тандемну комбінацію двох багатокomпонентних реакцій: одержані у конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти введені до реакції Угі з ароматичними альдегідами,

амінами та *трет*-бутилізоціанідом, що дозволило синтезувати раніше не описані *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

Практичне значення одержаних результатів: (а) У роботі розширено молекулярну різноманітність гетероциклів та одержано 128 нових представників азотовмісних органічних сполук, що відносяться до класів 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-, 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, 3-алкіл-аміно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамідів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіл-амідів, 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів, 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамідів. (б) Проведено *in vitro* скринінг синтезованих гетероциклів на наявність антибактеріальної та противірусної активності. Для ряду сполук виявлено пробіотичні властивості; представник класу піролонів, 3-гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он, показав високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 ($EC_{50} = 0.57 \mu M$) та низьку цитотоксичність ($CC_{50} > 100 \mu M$).

Ключові слова: аміноазол, саліциловий альдегід, піровиноградна кислота, ізоціанід, багатокомпонентна реакція, стратегія генерування молекулярної різноманітності.

ABSTRACT

Murlykina M. V. Aminoazoles in controlled Doebner-, Groebke- and Ugi-type multicomponent reactions. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 «Organic Chemistry» (102 – Chemistry). – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” National Academy of Science of Ukraine, V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2017.

Actuality of the subject. Recently the focus of Organic Chemistry has considerably shifted from the target synthesis of individual substances to creation of the libraries of structurally complex organic molecules for filling and systematical investigating the chemical space within the concepts of Diversity and Medical oriented syntheses with the aim of finding new biologically active compounds.

Multicomponent reaction is one of the most powerful tools in achieving these goals. For example, azolo-containing moieties present in a lot of natural and synthetic biologically active compounds are conveniently built in Hantzsch, Biginelly, Doebner, Groebke type multicomponent condensations involving aminoazoles. However due to the polyfunctionality of the starting reagents and the tandem character of multicomponent reactions they are usually multidirectional. Previously developed conditions-based divergence strategy allows the selective switching multicomponent reactions between the several directions by changing the reaction parameters and obtaining a lot of structurally complex products from the limited number of relatively simple reagents. For the further increasing the molecular diversity of target compounds the other strategies are also used (post-cyclization-, single reactant replacement-, combination of multicomponent reactions-, modular reaction sequenses strategies).

Simultaneous successful implementation of several molecular diversity generating strategies and developing selective methods of the controlling such processes provides greater structural complexity and molecular diversity of the target

substances and, consequently, increases the probability of finding among them the biological active ones. Therefore solving this problem for the reactions involving aminoazoles is actual.

The thesis is dedicated to the developing synthetic approaches for the enlargement of molecular diversity of heterocyclic compounds in Doebner-, Groebke- and Ugi-type multicomponent reactions involving aminoazoles using several diversity generation strategies: conditions-based divergence, single reactant replacement, post-cyclizations and combination of multicomponent reactions strategies.

Within the joint application of conditions-based divergence and post-cyclization strategies Doebner-type interaction of 5-amino-3-arylpyrazole, salicylaldehydes and pyruvic acids in acetic acid was selectively switched between several directions. The interaction involving pyruvic acid leads to the formation of either benzoxazocine- (ultrasonication at room temperature) or heteroaromatic pyridinecarboxylic acids (150 °C, upon microwave irradiation). In the same time introducing arylpyruvic acids to the condensation with 5-amino-3-arylpyrazoles and salicylaldehydes (ultrasonication at room temperature) (within the single reactant replacement strategy) leads to the change in regio direction and formation of pyrimidine moiety without the cyclization to the bridged structure.

Controlling the direction of the same Doebner-type condensation of 3-amino-1,2,4-triazole, hydroxy- or methoxy-substituted benzaldehydes and pyruvic acids in acetic acid is possible by means of changing temperature and time. In the reactions involving pyruvic acids the products of the second 3-amino-1,2,4-triazole molecule addition to the position 7 of the tetrahydrotriazolopyrimidine cycle are formed upon ultrasonication at room temperature within 2 hours. Increasing time and temperature of the process leads to formation of either 7-hydroxytetrahydrotriazolopyrimidines (Δ , 65 °C, 48 hours) or dihydrotriazolopyrimidines (Δ , 118 °C, 4 hours). Variation of the temperature regime also allowed to switch the condensation involving arylpyruvic acids between the two directions with the formation of tetrahydrotriazolopyrimidines (ultrasonication at room

temperature) and pyrrolones (Δ , 118 °C) as the products of kinetically and thermodynamically controlled reactions, correspondingly.

It should be noted that the interactions of 3-amino-1,2,4-triazole with salicylaldehydes have some features: dihydrotriazolopyrimidines are obtained only from tetrahydroderivatives and as a result of changing the solvent from acetic acid to methanol and increasing the temperature to 140 °C (upon microwave irradiation).

Within the application of the single reactant replacement strategy the series of aminoazoles (5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamides, 5-amino-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpyrazole, 5-amino-*N*-arylpyrazole-4-carboxamides, 3-amino-5-methylisoxazole, 5-amino-3-methyl-1-phenylpyrazole, 5-amino-3-phenylpyrazole) had been used as an amine component in isocyanide reactions. Among them 5-amino-*N*-arylpyrazole-4-carboxamides reacted as 1,3-binucleophiles in Groebke-type condensation with the formation of imidazopyrazolecarboxamides while 3-amino-5-methylisoxazole was the first aminoazole used as an amine component in Ugi reaction.

It should be noted, that Groebke reaction conditions were different depending on the substituent in the carbonyl component and the structure of the isocyanide. The condensation was carried out in ethanol-water mixture with the addition of trifluoroacetic acid in the case of electron donating substituents in the aldehyde and in dimethylformamide with the addition of perchloric acid in the case of electron-withdrawing substituents. The interaction involving ethyl 2-isocyanoacetate took place in trifluoroethanol with the addition of perchloric acid equally well regardless the substituent in the aldehyde moiety.

The obtained Ugi products take part in controlled post-transformations with the formation of either 2-aryl-*N*-*tert*-butyl-2-(5-methylisoxazol-3-ylamino)-acetamides (in methanol-potassium carbonate) or 5-aryl-3-*tert*-butyl-1-(5-methylisoxazol-3-yl)-imidazolidinediones (in acetonitrile-potassium carbonate or acetonitrile-sodium methylate) depending on the type of solvent and promoter.

Combination of Doebner- and Ugi-type multicomponent reactions allowed to introduce azoloazine fragment into the structure of Ugi products as a result of interaction of the previously synthesized 6-aryl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxylic acids with aromatic aldehydes, amines and *tert*-butylisocyanide in methanol-dimethylformamide mixture (Δ , 80 °C, 48 hours).

The structure of the compounds synthesized was reliably proved by the complex of physico-chemical methods, particularly, elemental analysis, mass-spectrometry (including high resolution mass-spectrometry), infrared spectroscopy, one- (^1H , ^{13}C) and two-dimensional (HMBC, HSQC, NOESY) nuclear magnetic resonance spectroscopy, X-ray analysis.

For all the classes of heterocycles antibacterial and antiviral activity studies were carried out. The prospects of searching among them probiotic agents or antiviral drugs were shown.

In the Thesis *for the first time*: (1) Doebner-type multicomponent reaction of 5-amino-3-arylpyrazoles and pyruvic acids with salicylaldehydes with formation of the new type of heterocycles, particularly, 10,11-dihydro-4,10-methanopyrazolo[4,3-*c*][1,5]benzoxazocine- and 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids was systematically studied. (2) New pseudo four-component reaction of 3-amino-1,2,4-triazole, hydroxy- and methoxy-substituted benzaldehydes and pyruvic acid yielding 7-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids was found. (3) Groebke multicomponent reaction of 5-amino-*N*-arylpyrazole-4-carboxamides, aromatic aldehydes and alkylisocyanides with formation of the new 3-alkylamino-*N*,2-diaryl-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamides was studied in detail; the optimal reaction conditions depended on the substituent in the aldehyde and the structure of the isocyanide. (4) It was shown that 3-amino-5-methylisoxazole acted as an amine component in Ugi reaction with obtaining previously not described *N*-(1-aryl-2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)-3-phenylpropionlamides that took part in the controlled post-transformations with the formation of new 2-aryl-*N*-*tert*-butyl-2-(5-methylisoxazol-3-ylamino)-acetamides

and 5-aryl-3-*tert*-butyl-1-(5-methylisoxazole-3-yl)-imidazolidine-2,4-diones. (5) Tandem combination of two multicomponent reactions was carried out: obtained in Doebner-type condensation 6-aryl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxylic acids were introduced into Ugi reaction with aromatic aldehydes, amines and *tert*-butylisocyanide with the formation of new *N*-(1-aryl-2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-6,*N*-diaryl'-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxamides.

The practical significance of the results obtained: (a) In the Thesis the molecular diversity of nitrogen-containing organic compounds was enlarged and 128 new substances belonging to the classes of 10,11-dihydro-4,10-methanopyrazolo[4,3-*c*][1,5]benzoxazocine-, 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-, 7-(4*H*-1,2,4-triazol-3-ylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids, 3-alkylamino-*N*,2-diaryl-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carboxamides, *N*-(1-aryl-2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-*N*-(5-methylisoxazole-3-yl)-3-phenylpropiolamides, 2-aryl-*N*-*tert*-butyl-2-(5-methylisoxazol-3-ylamino)-acetamides, 5-aryl-3-*tert*-butyl-1-(5-methylisoxazole-3-yl)-imidazolidine-2,4-diones and *N*-(1-aryl-2-(*tert*-butylamino)-2-oxoethyl)-6,*N*-diaryl'-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxamides were obtained. (b) *In vitro* studies of antibacterial and antiviral activity of the synthesized heterocycles were carried out. For the series of compounds the probiotic properties were discovered; the representative of the class of pyrrolones, 3-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-4-phenyl-1-(1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-one, significantly showed activity against influenza A/H1N1 virus with an average IC₅₀ value of 0.57 μM and a CC₅₀ >100 μM.

Kew words: aminoazole, salicylaldehyde, pyruvic acid, isocyanide, multicomponent reaction, molecular diversity generation strategy.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Features of switchable multicomponent heterocyclizations of salicylic aldehydes and 5-aminopyrazoles with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, D. A. Sysoiev, M. N. Kornet, V. A. Chebanov // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69, No. 44. – P. 9261–9269. *Здобувачем здійснено синтез цільових сполук, підібрано умови взаємодій; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

2. Управление хемоселективностью трехкомпонентной реакции пировиноградной кислоты и ее производных с 3-амино-1,2,4-триазолом и салициловым альдегидом / М. В. Мурлыкина, Я. И. Сахно, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под ред. В. Г. Карцева; Москва : Международный благотворительный фонд "Научное Партнерство", МБФНП, 2014. – С. 318–324. *Здобувачем знайдено оптимальні умови синтезу цільових 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот, 3-гідрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-онів; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

3. Study of the chemoselectivity of multicomponent heterocyclizations involving 3-amino-1,2,4-triazole and pyruvic acids as key reagents, and biological activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, D. O. Sysoiev, M. N. Kornet, D. Schols, J. L. Goeman, J. Van der Eycken, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 2015, No. 20. — P. 4481–4492. *Здобувачем здійснено синтез сполук, підібрано умови перемикання реакцій між альтернативними напрямками; участь в обговоренні результатів; підготовлено статтю до друку.*

4. Heterocyclization reactions of pyruvic acids and aminoazoles with controlled chemoselectivity / Y. I. Sakhno, M. V Murlykina, A. D. Morozova, A. V. Kozyryev, V. A. Chebanov // French-Ukrainian Journal of Chemistry. — 2015. — Vol. 3, No. 2. — P. 1–20. *Здобувачем проведено синтез та оптимізацію методик одержання деяких похідних бензоксазоцин-, піразолопіридин-, піразолопіримідинкарбонових кислот та піролонів; участь у систематизації результатів та написанні статті.*

5. Пат. 95886 UA МПК C07D 267/00 (2011.01), C07D 231/54 (2006.01), C07D 498/08 (2006.01), C07D 498/18 (2006.01). Заміщені 3-арил-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5] бензоксазоцин-4(1*H*) карбонові кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, Л. М. Афанасіаді, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201015569 ; заявл. 23.12.2010 ; опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17/2011. *Здобувач взяв участь у розробці способу синтезу заявлених сполук.*

6. Пат. 105557 UA МПК C07D 487/04 (2006.01). Похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонової кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, М. В. Мурликіна, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201210299 заявл. 31.08.2012 ; опубл. 26.05.2014, Бюл. № 10/2014. *Здобувачем розроблено спосіб синтезу заявлених сполук.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

7. Деякі особливості трикомпонентних реакцій за участю піровиноградної кислоти та саліцилового альдегіду / Я. І. Сахно, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна, В. В. Ткаченко, Ю. В. Сенько, С. В. Шишкіна // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня

2010 р. : тези – Ужгород, 2010. – С. 237. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти.*

8. Murlykina M. V. Multicomponent heterocyclization reactions of 5-amino-3-arylpyrazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 14th JCF-Fruhjahrssymposium, 18-21 March, 2012 : abstract – Rostock (Germany), 2012. – P. 172.

9. Мурлыкина М. В. Управляемые реакции гетероциклизации пировиноградных кислот с аминазолами и салициловыми альдегидами / М. В. Мурлыкина, Я. И. Сахно, И. С. Коновалова, В. А. Чебанов // Тринадцята Всеукраїнська конференція з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 25-27 квітня 2012 р. : тези доп. – Київ, 2012. – С. 72.

10. Multicomponent heterocyclization reactions of aminoazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, V. A. Chebanov // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 12-16 November, 2012 : abstract – Kharkiv, 2012. – Pos. 32.

11. Особливості багатокomпонентних гетероциклізацій аміноазолів та салицилових альдегідів з пировиноградними кислотами / Я. І. Сахно, М. В. Мурлыкина, О. В. Шишкін, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С. 125.

12. Murlykina M. V. Tuning selectivity of switchable multicomponent heterocyclizations involving aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 15th JCF-Fruhjahrssymposium, 6-9 March, 2013 : abstract – Berlin (Germany) – P. 307.

13. Controlled multicomponent reactions involving aminoazoles and salicylic aldehydes in diversity oriented synthesis / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, V. V. Tkachenko // Biologically Active Substances and Materials: Fundamental and Applied Problems, 27th May –

1st June, 2013 : abstract – Novy Svet (Crimea, Ukraine), 2013. – P. 30. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти; участь в обговоренні результатів та підготовці постеру.*

14. Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // The 17th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, 5-6 December, 2013 : abstract – Blankenberge (Belgium), 2013. – P. 36.

15. Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids, studies of antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // BOSS XIV, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 13-18 July, 2014 : abstract – Lovain-La-Nouve (Belgium), 2014. – P. 265.

16. Strategy for tuning multicomponent reactions involving pyruvic acids for diversity oriented synthesis of novel heterocycles / V. Chebanov, A. Kozyryev, A. Morozova, E. Muravyova, M. Murlykina, Ya. Sakhno // 8th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin, 1-4 June, 2015 : abstract – Toulouse-Kiev, Toulouse (France), 2015. – P. 78. *Здобувачем проведено синтези за участю піровиноградних кислот, гідрокси- та метокси- заміщених альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-аміно-3-арилпіразолів; участь в обговоренні результатів та підготовці постеру.*

17. Isocyanide-based multicomponent reactions involving aminoazoles and azoloazines / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 9-13 November, 2015 : abstract – Kharkiv, 2015. – Pos. 19.

18. Aminoazoles and aromatic aldehydes in controlled Doebner- and Ugi-type multicomponent reactions / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, O. V. Shishkin, S.

V. Shishkina, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // ChemCYS, 16-18 March, 2016 : abstract – Blankenberge (Belgium) – P. 154.

19. Аміноазоли та ароматичні альдегіди в керованих багатокомпонентних реакціях за типом Дьобнера та Угі / М. В. Мурликіна, Я. І. Сахно, О. В. Шишкін, С. В. Шишкіна, В. А. Чебанов // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. С. 42.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ ЗА УЧАСТЮ АМІНОАЗОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ)	28
1.1 Багатокомпонентні реакції	28
1.2 Стратегія керованих багатокомпонентних реакцій.....	32
1.3 Аміноазоли у багатокомпонентних реакціях з ароматичними альдегідами та СН-кислотами.....	33
1.3.1 Реакції з циклічними СН-кислотами.....	34
1.3.2 Реакції з нециклічними СН-кислотами.....	47
1.4 Аміноазоли в реакціях з ізоціанідами.....	55
1.5 Стратегія пост-циклізацій.....	57
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	63
РОЗДІЛ 2. ВЗАЄМОДІЇ ЗА ТИПОМ ДЬОБНЕРА 5-АМІНО-3- АРИЛПІРАЗОЛІВ АБО 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З САЛІЦИЛОВИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА ПРОВІНОГРАДНИМИ КИСЛОТАМИ.....	64
2.1. Реакції за участю 5-аміно-3-арилпіразолів	65
2.2. Реакції за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу.....	75
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	93
РОЗДІЛ 3. АМІНОАЗОЛИ ТА АЗОЛОАЗИНИ В ІЗОЦІАНІДНИХ РЕАКЦІЯХ.....	95
3.1. 5-Аміно- <i>N</i> -арилпіразол-4-карбоксаміди в конденсації Грьобке.....	97
3.2. 3-Аміно-5-метилізоксазол у реакції Угі.....	107
3.3 1 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>b</i>]піридин-4-карбонові кислоти в реакції Угі.....	113
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	117

РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ	118
4.1. Дослідження антибактеріальної активності.....	118
4.2. Дослідження противірусної активності.....	121
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	123
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	124
5.1. Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик.....	124
5.2. Умови проведення МХ та УЗ експериментів	125
5.3. Рентгеноструктурні дослідження.....	125
5.4. Синтез вихідних сполук.....	129
5.5. Синтез цільових сполук.	130
5.6. Умови досліджень антибактеріальної та противірусної активності ...	173
ВИСНОВКИ.....	175
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	177
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

MCR	Multicomponent Reaction (багатокомпонентна реакція)
ЯМР (1D та 2D)	ядерний магнітний резонанс (одно- та двовимірний)
ЯЕО	ядерний ефект Оверхаузера
DMCO-d ₆	дейтерований диметилсульфоксид
KCCB	константа спін-спінової взаємодії
м.ч.	мільйонні частки
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (двовимірний ядерний ефект Оверхаузера)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (гетероядерна кореляція з протонами через 2-3 зв'язки)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence (гетероядерна одноквантова кореляція)
ІЧ-спектроскопія	інфрачервона спектроскопія
РСД	Рентгеноструктурні Дослідження
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (мас-спектрометрія високої роздільної здатності)
LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектором)
EI	Electron Impact Ionization (іонізація електроним ударом)
ESI	Electrospray Ionization (іонізація методом електроспрей)
УЗ	ультразвукове випромінювання
МХ	мікрохвильове випромінювання
к.т.	кімнатна температура
DMФА	диметилформамід
TFA	Trifluoroacetic Acid (трифлуороцтова кислота)
TFE	Trifluoroethanol (трифлуороетанол)
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -бутанол
EtOH	етанол

HOAc	оцтова кислота
OTf	трифлат
МПК	мінімальна пригнічуюча концентрація
МБК	мінімальна бактерицидна концентрація

ВСТУП

Актуальність теми. Останнім часом фокус органічної хімії значно змістився з цільового синтезу окремих молекул до створення бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії молекулярної різноманітності і медично-орієнтованого синтезу, зокрема, з метою виявлення нових біологічно активних речовин.

Багатокомпонентні реакції є одним із потужних інструментів у досягненні цих цілей. Наприклад, азоловмісні фрагменти, які присутні у багатьох природних та синтетичних біологічно активних сполуках, зручно будувати у багатокомпонентних реакціях за типами Ганча, Біджинеллі, Дьобнера, Грьобке за участю аміноазолів. Проте, внаслідок поліфункціональності вихідних сполук та тандемного характеру багатокомпонентних реакцій, такі процеси часто характеризуються ще й багатовекторністю. Розроблена раніше стратегія хемокерованих багатокомпонентних реакцій дозволяє селективно перемикати їх направленість за допомогою зміни реакційних параметрів і одержувати велику кількість структурно-складних продуктів із обмеженого числа відносно простих вихідних реагентів. Для подальшого збільшення молекулярної різноманітності цільових сполук також застосовують й інші стратегії: пост-циклізацій, заміни одного реагента, комбінування декількох багатокомпонентних процесів, блочних реакційних послідовностей.

Одночасна успішна реалізація декількох стратегій генерування молекулярної різноманітності та розробка селективних методів контролю таких процесів забезпечує ще більшу структурну складність та молекулярну різноманітність цільових сполук, а, отже, і збільшення вірогідності прояву різних видів біологічної активності. Тому вирішення цього завдання на прикладі реакцій за участю аміноазолів є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» і виконувалась у рамках наступних наукових тем:

- дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій (№ держреєстрації 0110U000487);
- розробка нових методів синтезу та очищення гетероциклічних сполук із застосуванням неklasичних методів активації (№ держреєстрації 0113U001412);
- розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук (№ держреєстрації 0116U001209).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка синтетичних підходів до збільшення молекулярної різноманітності гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій та комбінування багатокомпонентних реакцій. Для досягнення основної мети вирішувалися такі завдання:

- дослідити багатокомпонентні реакції аміноазолів: за типом Дьобнера за участю гідрокси(алкокси-) заміщених бензальдегідів та піровиноградних кислот; за типом Грьобке за участю ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів; за типом Угі з використанням ароматичних альдегідів, алкілізоціанідів та фенілпропаргілової кислоти; провести комбінацію багатокомпонентних реакцій за типами Дьобнера та Угі;
- вивчити залежність перебігу обраних реакцій від будови вихідних сполук, типу розчинника і каталізатора, температури, а також інших факторів;
- провести дослідження можливих типів антибактеріальної та противірусної активності синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження – піровиноградна кислота, арилпіровиноградні кислоти, 5-аміно-3-арилпіразоли, 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди, 3-аміно-5-метилізоксазол, ароматичні альдегіди, саліцилові альдегіди, алкілізоціаніди, фенілпропаргілова кислота, 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти.

Предмет дослідження – багатокомпонентні реакції за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів і ароматичних альдегідів, а також їх комбінації.

Методи дослідження – сучасний органічний синтез, що проводиться в умовах звичайного нагріву, під впливом мікрохвильового випромінювання (МХ) та ультразвуку (УЗ), набір хімічних і фізико-хімічних методів дослідження, у тому числі одно- та двовимірної спектроскопія ЯМР (1D та 2D ЯМР), ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія і рентгеноструктурні дослідження (РСД).

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації вперше:

– Систематично вивчено багатокомпонентну реакцію за типом Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів та піровиноградних кислот із саліциловими альдегідами, в якій синтезовано нові типи гетероциклічних сполук, зокрема: 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти.

– Знайдено нову псевдочотирикомпонентну реакцію між 3-аміно-1,2,4-триазолом, гідрокси- та метокси-заміщеними бензальдегідами і піровиноградною кислотою, в якій утворюються 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти.

– Детально вивчено багатокомпонентну реакцію Грьобке за участю 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів, у якій одержані раніше не описані 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди, оптимальні умови синтезу яких

залежали від електронної природи замісника в альдегідній компоненті та від структури ізоціаніду.

– Показано, що 3-аміно-5-метилізоксазол може виступати як амінна компонента у реакції Угі з формуванням раніше не описаних *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіл-амідів, які в подальшому зазнають керованих пост-перетворень із формуванням нових 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів та 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів.

– Проведено тандемну комбінацію двох багатоконпонентних реакцій: одержані у конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти введені до реакції Угі з ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом, що дозволило синтезувати раніше не описані *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

Практичне значення одержаних результатів.

У роботі розширено молекулярну різноманітність гетероциклів та одержано 128 нових представників азотовмісних органічних сполук, що відносяться до класів 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-, 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамідів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів, 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамідів.

Проведено *in vitro* скринінг синтезованих гетероциклів на наявність антибактеріальної та противірусної активності. Для ряду сполук виявлено

пробіотичні властивості; представник класу піролонів, 3-гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он, показав високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 ($EC_{50} = 0.57 \mu M$) та низьку цитотоксичність ($CC_{50} > 100 \mu M$).

Особистий внесок автора є визначним на всіх етапах і полягає у зборі, аналізі та систематизації літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментів із синтезу вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій, вимірюванні та інтерпретації фізико-хімічних та значної частини спектральних характеристик синтезованих сполук; участі у постановці задач, аналізі, обговоренні й узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків; написанні статей, дисертації та автореферату.

Рентгеноструктурні дослідження проведено у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О. В. Шишкіна, ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» спільно з д.х.н. О. В. Шишкіним і к.х.н. С. В. Шишкіною. Скринінг *in vitro* на наявність антибактеріальної активності проведено у співпраці з к.б.н. М. М. Корнет у лабораторії біотехнології фізіологічно активних сполук Запорізького національного університету, а скринінг *in vitro* на наявність противірусної активності проведено у співпраці з проф. Д. Сколзом, у лабораторії вірології та хемотерапії (Інститут медичних досліджень Рега, Католицький університет м. Левен, Бельгія).

Автор вдячний науковому керівнику д.х.н., проф. В. А. Чебанову, д.х.н., проф. С. М. Десенко та к.х.н. Я. І. Сахно (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»), проф. Е. В. Ван дер Ейкену (Католицький університет м. Левен, Бельгія) за допомогу у постановці задач та обговоренні отриманих результатів, к.б.н. В. І. Мусатову (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України») та д-ру Д. О. Сисоеву (Університет м. Констанц, Німеччина) за реєстрацію частини ЯМР спектрів, к.х.н. О. В.

Ващенко (Університет науки і технологій, м. Гонконг, Спеціальний адміністративний округ, Китай), Б. Демарсіну (Католицький університет м. Левен, Бельгія) за реєстрацію частини мас-спектрів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на XXII Українській конференції з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р.), Тринадцятій Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2012 р.), 14th JCF-Fruhjahrssymposium (м. Росток, Німеччина, 2012 р.), VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (м. Харків, 2012 р.), 15th JCF-Frühjahrssymposium (м. Берлін, Німеччина, 2013 р.), Biologically Active Substances and Materials: Fundamental and Applied Problems (Новий Світ, АР Крим, Україна, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 р.), The 17th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting (м. Бланкенберге, Бельгія, 2013 р.), BOSS XIV, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium (м. Лувен-Ла Нев, Бельгія, 2014 р.), 8th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin (м. Тулуза, Франція, 2015 р.), VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (м. Харків, 2015 р.), ChemCYS 2016 (м. Бланкенберге, Бельгія, 2016 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, у тому числі 4 статті, 2 патенти на винахід і 13 тез доповідей міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаної літератури (348 найменувань), містить 44 схеми, 33 рисунки та 13 таблиць. Обсяг дисертації становить 221 сторінку.

РОЗДІЛ 1. БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ ЗА УЧАСТЮ АМІНОАЗОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ)

1.1 Багатокомпонентні реакції

Прогрес у фармацевтичній та медичній хімії, розробка та вдосконалення нових технологій дозволили подолати велику кількість захворювань. Але ми все одно стикаємось із проблемами, пов'язаними з досі невиліковними хворобами, драматичним зростанням стійкості збудників до протимікробних препаратів внаслідок постійної еволюції мікроорганізмів [1–8]. Тому існує необхідність у заповненні хімічного простору та в його ретельному скринінгу з метою виявлення нових біологічно активних сполук [4]. Внаслідок цього, фокус органічної хімії значною мірою змістився від цільового синтезу (з англійської *target-oriented synthesis*) [9, 10] поодиноких молекул до генерування якомога більш структурно складних бібліотек органічних сполук та систематичного дослідження хімічного простору [10–15].

Класичний цільовий синтез, що застосовувався з початку розвитку органічної хімії, полягає у систематичному плануванні синтезу кінцевих молекул (або невеликих рядів структурно-подібних молекул) на основі ретросинтетичного аналізу [16]. При цьому кінцеві молекули містять дуже мало точок різноманітності, тому, в свою чергу, елементи рядів теж схожі. Пізніше було запропоновано кілька нових підходів на додачу до класичного синтезу для створення як індивідуальних молекул, так і бібліотек сполук [4, 17].

Концепція хімії молекулярної різноманітності (з англійської *Diversity Oriented Synthesis*) [16] передбачає синтез багатьох структурно різноманітних сполук, що відрізняються за такими параметрами, як кількість та тип циклів (ланцюгів), замісників, стереоцентрів та ін. При цьому кінцеві молекули містять багато точок різноманітності, які легко модифікувати, а елементи бібліотеки відрізняються структурною складністю [18].

У концепції біологічно орієнтованого синтезу (з англійської *Biology-oriented Synthesis*) [19] враховується факт спорідненості деяких фрагментів природних сполук до певних білків, тому створення нових синтетичних біологічно активних речовин складається з дослідження властивостей та, за необхідності, модифікації існуючих природних сполук.

Останні дві концепції ефективно працюють на виявлення нових біологічно активних структур, але успіх їх реалізації залежить від наявності простих синтетичних методів, що дозволяють досягти усіх рівнів молекулярної різноманітності. З цієї точки зору, багатокomпонентні реакції є потужним інструментом у синтезі бібліотек органічних сполук із високим рівнем різноманітності та структурної складності елементів в один крок [4, 6, 18, 20, 21].

Багатокomпонентна реакція (з англійської – *Multicomponent Reaction*, *MCR*) — це каскадний одnoreакторний процес, що проходить за участю як мінімум трьох реагентів із утворенням одного продукту, що містить фрагменти усіх вихідних речовин [18, 20, 22, 23]. При цьому складність молекулярного скелету (з урахуванням просторової будови сполук) досягається за одну синтетичну стадію за рахунок «одночасного» формування кількох ковалентних зав'язків та введення декількох замісників та інших точок різноманітності [24] у вихідні реагенти, або ж варіюванням вихідних сполук безпосередньо [18, 25].

Існує багато класифікацій багатокomпонентних реакцій [22], як от: за іменними реакціями (Ганча, Біджинеллі, Дьобнера, Угі та ін.) [25, 26], за кількістю взаємодіючих реагентів — три-, чотири-, п'ятикомпонентні реакції та більше (3-CR, 4-CR, 5-CR) [26], за типом реагентів — всі реагенти різні, два з реагентів однакові (з хемодиференціацією) або два з реагентів однакові (без хемодиференціації). За кількістю та розташуванням утворених точок різноманітності (одна, дві, три, та більше точок різноманітності). Але використання змішаної класифікації дозволяє найбільш повно описувати багатокomпонентні процеси [27].

Варіабельність багатокomпонентних реакцій залежить від кількості та складності реагентів (присутності в них декількох альтернативних реакційних центрів, точок різноманітності, замісників, здатних до подальших реакцій) [24], а також від реалізації певного каскаду (послідовності взаємодії компонентів) за участю тих чи інших реакційних центрів вихідних сполук [28–33]. Отже, послідовність додавання реагентів [32] та їх стехіометричні відношення [30] теж можуть впливати на перебіг багатокomпонентних процесів. Молекулярна різноманітність досягається за рахунок позиції та природи замісника, в деяких випадках, за рахунок можливості його подальшої функціоналізації [6], молекулярного скелету або стереохімії [18]. При чому, досягнення різноманітності молекулярного скелету та стереохімічний контроль реакцій потребують найбільш комплексного підходу до розробки стратегій керування багатокomпонентними процесами [18, 34].

Виділяють декілька підходів до генерування молекулярної різноманітності: стратегія пост-циклізацій (з англійської Build/Couple/Pair strategy – BCP strategy), вона не потребує розробки нових багатокomпонентних процесів; стратегія заміни одного реагента (з англійської Single Reactant Replacement strategy – SSR); стратегія блочних реакційних послідовностей (з англійської Modular Reaction Sequences – MRS); стратегія хемокерованих реакцій (з англійської Conditions-based Divergence – CBD) та комбінація багатокomпонентних реакцій (з англійської Combination of Multicomponent Reactions – MCR²) [18].

BCP стратегія передбачає комбінування існуючої багатокomпонентної реакції та вторинних внутрішньомолекулярних реакцій [6, 35] за різними механізмами (реакція Дільса-Альдера [36], альдольно-кртонові конденсації [37, 38], електрофільні/нуклеофільні заміщення [39–41], формування C-C-зв'язків як без [42, 43] так і за допомогою металокомплексного каталізу [44–51] фотоциклізації [52], циклізації, що відбулися після зняття захисних груп [53] та ін.), також застосовується стратегія UDC (з англійської – Ugi deprotection-cyclization strategy) [4] – проведення реакції Угі, в якій

використовується біфункціональний ортогонально захищений вихідний реагент, із подальшим зняттям захисту та циклізацією.

Розробка нових багатокомпонентних взаємодій за допомогою концепції SSR передбачає систематичну оцінку механістичних чи функціональних ролей кожного з компонентів в існуючій реакції з подальшою заміною одного з реагентів іншим, близьким за функціональними властивостями, але з можливим додаванням нового функціонального мотиву, який і забезпечує новий напрямок перебігу взаємодії та формування іншого молекулярного скелету [20]. Так, внаслідок заміни карбонільної компоненти в Пасеріні 3-CR на імін була винайдена реакція Угі [54].

Вперше концепція комбінування декількох багатокомпонентних реакцій (MCR²) була втілена Угі та Дьомлінгом у публікації «The Seven-Component Reaction» [55], що описувала однореакторне проведення модифікованої реакції Асінгера [56] та реакції Угі. Пізніше цю стратегію було застосовано в одержанні багатьох антибіотиків, включаючи похідні пеніциліну, чим показано беззаперечні переваги багатокомпонентних реакцій у синтезі природніх речовин [57]. З часом однореакторна взаємодія за участю 8 компонентів була винайдена групою Орру внаслідок поєднання трьох різних багатокомпонентних реакцій [58].

Стратегія керованих багатокомпонентних реакцій дозволяє одержати різноманіття молекулярних скелетів із тих же самих вихідних речовин за рахунок варіювання умов взаємодії, іншими словами, селективного перемикання поміж декількома можливими реакціями. Звичайно, такий підхід не є простим та ефективно працюючим для всіх багатокомпонентних взаємодій, тому не може застосовуватися повсюдно, але якщо він працює, то надає багато можливостей для синтезу кількох хемотипів кінцевих сполук із обмеженої кількості вихідних реагентів [18].

Багатокомпонентні взаємодії знайшли широке застосування у медичній хімії та у розробці лікарських засобів [59–65], у синтезі природніх сполук [66], агрохімії [67] та полімерній хімії [68] завдяки ряду переваг, таких, як

однореакторність, доступність вихідних речовин, можливість одночасного варіювання відразу кількох фрагментів (точок різноманітності), легкість автоматизації, економія часу, реактивів та розчинників, висока атомна економія, мінімізація відходів [4, 20, 24, 69–71]. Усі ці переваги свідчать про те, що багатокомпонентні реакції є ефективним у дослідженні хімічного простору та «ідеальним» інструментом у синтезі як індивідуальних речовин, так і бібліотек органічних сполук, що задовольняє багатьом принципам зеленої хімії [25, 70, 72].

1.2 Стратегія керованих багатокомпонентних реакцій

Але незважаючи на існування переваг застосування багатокомпонентних реакцій у синтезі органічних сполук, треба враховувати багатовекторність таких взаємодій. Каскадний механізм багатокомпонентних процесів [28] вкупі з використанням поліфункціональних реагентів уможливають перебіг декількох паралельних реакцій, що приводить до утворення складних сумішей як ізомерних (позиційні [73] та регіоізмери [74]), так і не ізомерних сполук [39]. Але з іншого боку, наявність альтернативних реакцій, за умови існування способів керування їх напрямком, дозволяє цілеспрямовано одержувати різні типи гетероциклів із обмеженої кількості вихідних реагентів, вирішуючи таким чином питання молекулярної різноманітності гетероциклічних систем [28].

Вибір оптимальних реакційних умов, як-то: регулювання реакційних параметрів (розчинник [75–77], каталітична система [73, 78] температурний режим [79–84], тощо), примусова реалізація того чи іншого каскаду взаємодій [85], застосування неklasичних методів активації, таких, як мікрохвильове [80, 85–88] та ультразвукове випромінювання [89–93], фотохімічна активація [94], а також варіювання стехіометричних параметрів та послідовності додавання реагентів [30, 32] допомагають вирішити проблему селективності багатокомпонентних процесів та перемикати реакцію між різними

напрямами. А отже, стратегія керування багатокomпонентними взаємодіями дозволяє максимально ефективно використовувати їх синтетичний потенціал.

1.3 Аміноазолі у багатокomпонентних реакціях з ароматичними альдегідами та СН-кислотами

Аміноазолі широко використовуються в сучасній гетероциклічній хімії, багато в чому завдячуючи тому, що їх взаємодії з електрофілами є найпоширенішим та зручним підходом у одержанні різноманітних гетероциклічних систем, які містять азольний фрагмент [29, 95–97], інтерес до яких обумовлений широким спектром біологічної активності, що вони проявляють, а саме: аналгетичну, судиннорозширюючу, протимікробну, протигрибкову, гіпоглікемічну, інгібування калієвих каналів, індукування апоптозу та ін. [98–104] Також, наявність в аміноазолах альтернативних реакційних центрів обумовлює їх використання в якості реагентів керованих багатокomпонентних взаємодій із можливим синтезом декількох хемотипів сполук.

Протягом кількох десятиліть ретельно досліджувались двокомпонентні взаємодії аміноазолів із кетоестерами, β -дикарбонільними сполуками або α,β -ненасиченими альдегідами та кетонами з формуванням азолазинових систем. Окрім чисельних оригінальних статей, є декілька монографій та оглядів, присвячених цій темі [95–97, 105–109]. Відповідні багатокomпонентні реакції за участю аміноазолів заслуговують не меншої уваги, тому у даному огляді ми зосередимося саме на них.

У літературі [110] багатокomпонентні взаємодії за участю аміноазолів класифікують за двома типами: реакції, де вони виступають як первинні аміни, та реакції, де вони виступають як 1,3-бінуклеофіли. Оскільки можлива ситуація, коли залежно від умов аміноазолі реагують як за першим, так і за другим типом, зручно застосовувати і додаткову класифікацію, наприклад, за типом реагентів.

1.3.1 Реакції з циклічними СН-кислотами

Багатокомпонентні реакції за участю аміноазолів та альдегідів із циклічними СН-кислотами (найчастіше 1,3-дикетонами та кислотою Мельдрума) проходять подібно до класичних реакцій Ганча та Біджинеллі, часто з утворенням сумішей позиційних та регіоізомерів. Іноді для одних і тих же перетворень в аналогічних умовах в різних публікаціях зустрічається суперечлива інформація.

Наприклад, у кількох джерелах вказується, що продуктами багатокомпонентної взаємодії альдегідів **1** з димедоном **2b** ($R^1=CH_3$) та 5-аміно-3-метилпіразолом **3** за нагрівання в етанолі [111, 112], у ДМФА з додаванням метанолу [113], із використанням проточного мікрохвильового реактора в ДМСО [114] або у мікрохвильовому реакторі без розчинника з додаванням L-проліну [115] були виключно піразолохінолінони **8** (Схема 1.1). В той же час, реакція **1**, **2a** ($R^1=H$) та **3** привела до формування суміші регіоізомерних дигідропіридинів **11a**, дигідропіримідинів **11b** та енамінкетону **11c** [116]. При переході до незаміщеного піразолу **4** у конденсації з **1** та **2a,b** за нагрівання в етанолі також утворювалася суміш регіоізомерів **9a** та **9b** у різних співвідношеннях [117] (Схема 1.1).

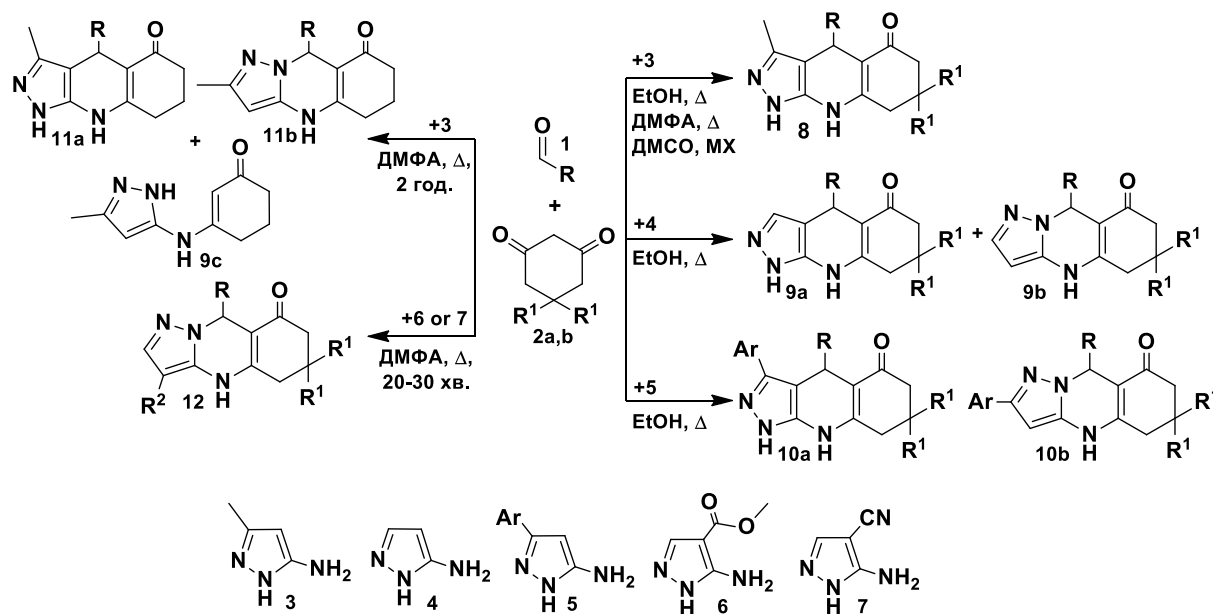


Схема 1.1

У трикомпонентній конденсації за участю 5-амінопіразолів **6** та **7**, заміщених у 4 положенні, за нагрівання у ДМФА Ліпсон та співавтори виділили піразолохіназолінони **12** лінійної будови [116]. Єдиним продуктом, виділеним авторами [111] у трикомпонентній реакції за участю 5-аміно-3-арилпіразолу **5** за нагрівання в етанолі був піразолохінолінон **10a** (Схема 1.1). Проте в інших роботах [79, 83] показано, що у більшості випадків, у цій конденсації утворюється суміш регіоізомерних сполук **10a** та **10b**.

Варіювання температури та застосування каталізатору дозволили перемикаєти напрямок взаємодії між кінетичним та термодинамічним продуктами **10b** та **10a**, відповідно (Схема 1.2). Крім того, у процесі оптимізації авторами [79, 83] була винайдена нова багатокомпонентна реакція, що включає розкриття та рециклізацію циклодикетонного фрагмента з подальшим формуванням нових піразолохінолінонів **13**. Слід зазначити, що утворенню сполук **13** сприяють саме комбінація підвищеної температури та застосування сильної основи (калій *трет*-бутилат). У подальших публікаціях була розроблена «зелена» методика одержання піразолохінолінонів **10a**, що включає мікрохвильовий синтез у воді за 170 °С протягом 10 хвилин [118].

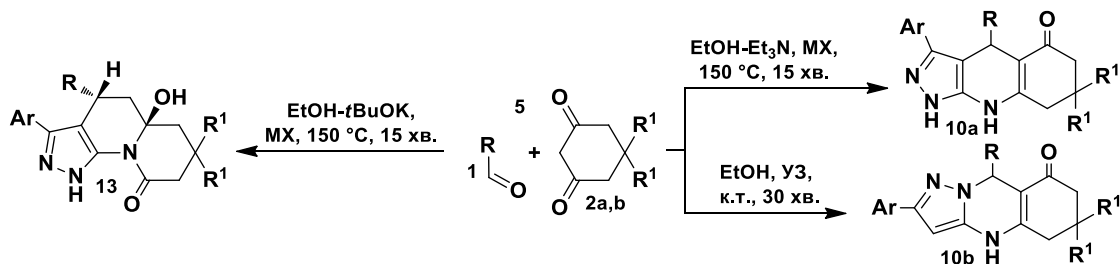


Схема 1.2

Аналогічні тетрагідрозолохіназолінони лінійної будови були синтезовані у конденсаціях за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу (в усіх роботах циклізація проходила виключно за участю ендоциклічної аміногрупи у положенні 2) [119–121], 2,5-діаміно-1,2,4-триазолу [122, 123], 3-аміно-5-метилгіо-1,2,4-триазолу [124], 5-аміно-4-арил-1,2,3-триазолу та 5-аміно-*N*-арил-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду [125], 5-амінотетразолу [126, 127], 2-амінобензімідазолу [121, 128–131], 2-амінобензотіазолу [132, 133],

2-аміноіндазолу [134, 135]. Слід відзначити, що *N*-незаміщений 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід у подібних конденсаціях поведився аналогічним чином, а продукти реакції за аміногрупою карбоксамідного фрагмента виділені не були [87, 136]. Коли замість ароматичних альдегідів до конденсації з різними 1- та 3-заміщеними 5-амінопіразолами та 1,3-дикетонами вводили арилглюксали, за нагрівання в етанолі виділяли піразолохінолінони лінійної будови [137].

Отже, у вищезгаданих випадках одержували лінійні сполуки, у деяких роботах відсутність ангулярних продуктів відзначали особливо [113, 119, 122, 124, 128]. У декількох роботах Ліпсон та співавторів [122, 124, 128] на додачу до основних сполук **15** виділяли мінорні ангулярні продукти **16** у реакціях димедону **2b** та ароматичних альдегідів **1** з 2-амінобензімідазолом **14** (Схема 1.3), 3,5-діаміно-1,2,4-триазолом та 3-аміно-5-метилгіо-1,2,4-триазолом. Однак у цих випадках розчинник, ДМФА, брав участь у реакції як карбонільна компонента, а альдегіди ні.

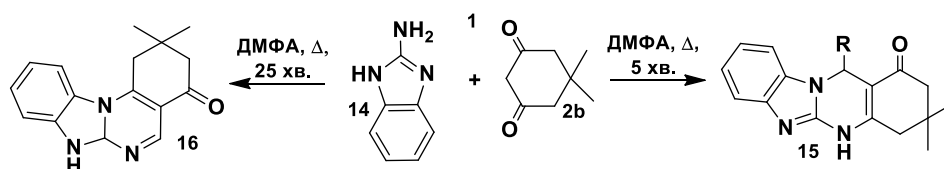


Схема 1.3

Одне з перших згадувань про гетероцикли ангулярної будови **19** зустрічається у публікації Десенко та співавторів [138], в якій сполуки **19** одержували у багатокомпонентній реакції за типом АВВ' за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу **18** та двох еквівалентів циклогексанону **17**. При введенні до цієї реакції 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду **20** одержували спірогетероцикл **21** з іншою позиційною направленістю, такий же продукт синтезували і в реакції з циклопентаном [136]. Але циклогептанон не вступив до багатокомпонентної взаємодії, тому спірогетероцикли на його основі, подібні до **21**, синтезували постадійною реакцією через одержання циклогепталіденциклогептанону (з двох еквівалентів кетону) та його подальшу циклізацію з 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідом **20**. Цікаво

відзначити, що за участю інших кетонів як у випадку постадійної, так і багатокомпонентної реакції формувалися сполуки за типом **21** [136] (Схема 1.4).

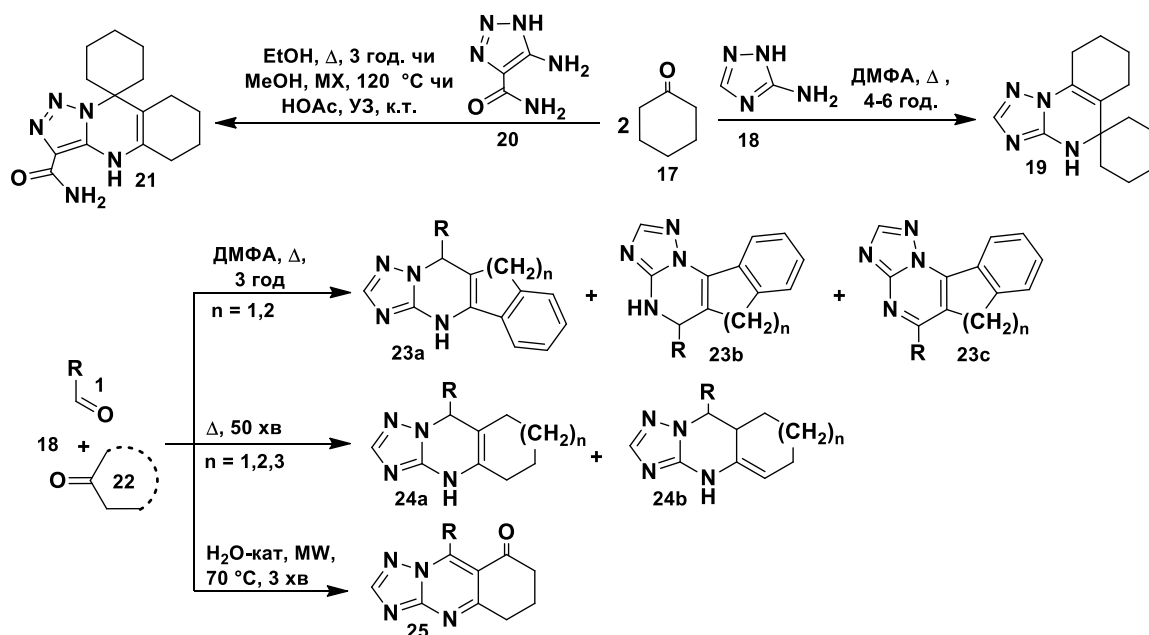


Схема 1.4

У результаті трикомпонентної АВС реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу **18** та бензальдегіду **1** з бензоциклоалканонами **22** на додаток основних продуктів – 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **23a** – виділяли ще й позиційно ізомерні сполуки **23b** та продукти їх дегідування **23c** [139]. Ізомерні за положенням подвійного зв'язку триазолопіримідини **24a** та **24b** були також виділені у конденсаціях із циклоалканонами (цікаво, що у реакціях із 5-амінотетразолом формувалися лише сполуки за типом **24a**) [140]. Нещодавно Сомпалле та співавтори [141] розробили «зелений» метод синтезу (H_2O - $[(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$, MX, 70 °C, 3 хв.), за допомогою якого одержали однореакторним синтезом дигідротриазолохіназоліони **25** (Схема 1.4).

В усіх конденсаціях за участю 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу **26** формувалися анельовані гетероароматичні азолопіримідини. Так, варіювання кислотно-основних властивостей реакційного середовища, які змінюють послідовність елементарних стадій багатокомпонентної взаємодії 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу **25** із циклопентанонам **22** та ароматичними

альдегідами **1**, дозволило перемикати її між двома альтернативними напрямками та селективно одержувати позиційні ізомери – піразолопіридини ангулярної будови **27** ($n=1$) [85] та лінійні гетероцикли **28**. У роботах [142, 143] описані інші анельовані піразолопіридини **27** з $n=2-4,8$ (Схема 1.5).

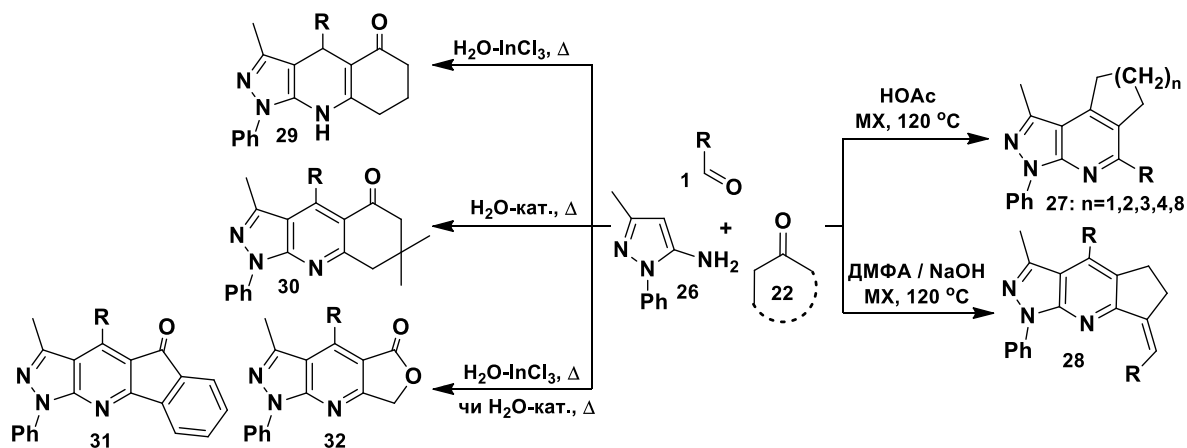


Схема 1.5

У декількох публікаціях повідомляється про конденсації реагентів **1** та **26** із 1,3-дикетонами **22** (димедоном [144–146], індан-1,3-діоном [147–150] та фуран-2,4-діоном [148]), у результаті яких завжди формуються гетероароматичні похідні **30-32**. Цікаво, що за однакових умов ($\text{H}_2\text{O-InCl}_3, \Delta$) група Курани [151] виділила анельовані дигідропіразолопіридини **29** лише на основі циклогександіону, тоді як у випадку індан-1,3-діону та фуран-2,4-діону формувалася гетероароматичні сполуки **30-32** (Схема 1.5).

Подібні до гетероциклів **27** продукти ангулярної будови **34** (ДМФА, Δ) [152] та **35** (НОАс-ТФА, МХ, 140°C) [143] одержували у реакціях із 5-аміно-3-метил(гідрокси)піразолом **33**, тоді як у взаємодіях із 5-аміно-4-фенілпіразолом – піразолопіримідини **39** (НОАс, Δ) [153]. Слід відзначити, що у реакціях із хроман-4-оном, тіохроман-4-оном або 3,4-дигідронафтален-1(2*H*)-оном (EtOH-*t*BuOK, Δ) незалежно від природи та позиції замісника в піразолі формувалися лінійні ароматичні піразолопіримідини **40** та **41** [154]. При переході до 1,3-дикетонів у конденсації з 3-заміщеними амінопіразолами були виділені виключно лінійні дигідропіразолопіридини **36-38** відповідно [152, 155] (Схема 1.6).

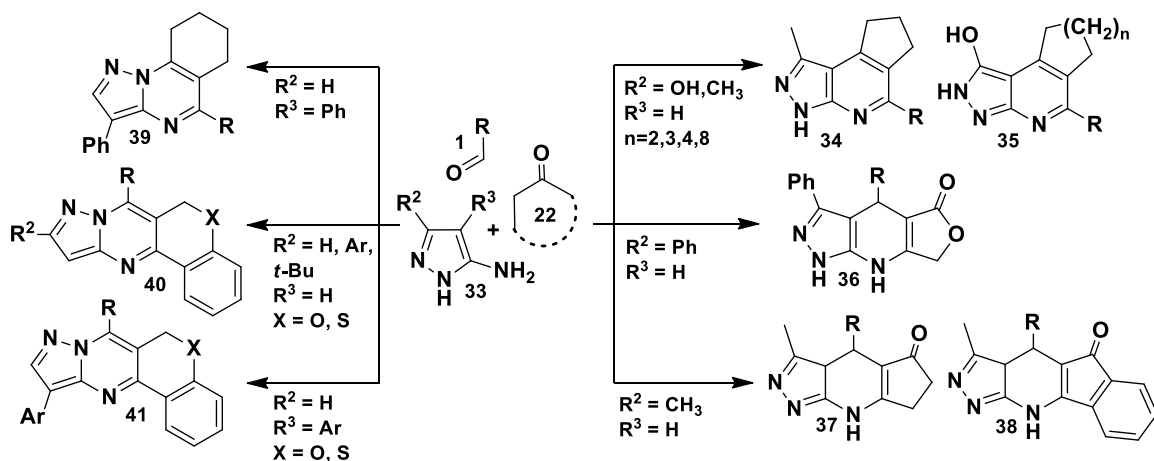


Схема 1.6

Петрова та співавтори [156] у конденсаціях 5-аміно-3-метилпіразолу та арилглюксалів із індан-1,3-діоном за нетривалого нагрівання в етанолі також синтезували лінійні піразолопіридиони за типом **38**, подальше тривале нагрівання яких в ізопропанолі з додаванням калій гідроксиду привело до дегідрованих продуктів. Коли ж у положення 1 амінопіразолу вводили арильний замісник, то у його конденсації з арилглюксалами та індан-1,3-діоном спочатку формувався аддукт Міхаеля, а потім – гетероароматичні похідні. Всі спроби авторів [156] виділити сполуки за типом **38** не мали успіху.

Використання 5-амінопіразолів, що містять карбоксамідний фрагмент у четвертому положенні в конденсаціях із 1,3-циклогександіонами **2** та ароматичними альдегідами **1** привело до розширення спектру одержаних сполук, а варіювання реакційних параметрів та застосування неklasичних методів активації (ультразвукового та мікрохвильового випромінювання) дозволили селективно перемикаати циклізації між декількома напрямками (Схема 1.7) [82]. Так, конденсація сполук **1**, **2** та **42** за нагрівання або мікрохвильового опромінення у ДМФА чи в оцтовій кислоті за кімнатної температури та ультразвукового опромінення приводила до трициклічних дигідропіримідинів Біджинеллі **43** (аналогічні гетероцикли також синтезовані на основі 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів з тіоарильним замісником у 3 положенні [157]). Додавання каталітичних кількостей соляної кислоти дозволило перемикнути напрямок реакції в бік утворення позиційно ізомерних

сполук **44**. Реалізація третього напрямку, з формуванням акридиндіонів **45**, відбулася за підвищення температури процесу та введення двократного надлишку дикетону [82]. Продукти ангулярної будови за типом **44** також одержували в аналогічних реакціях за участю арилглюксалів замість ароматичних альдегідів, за нагрівання в етанолі [137] (Схема 1.7).

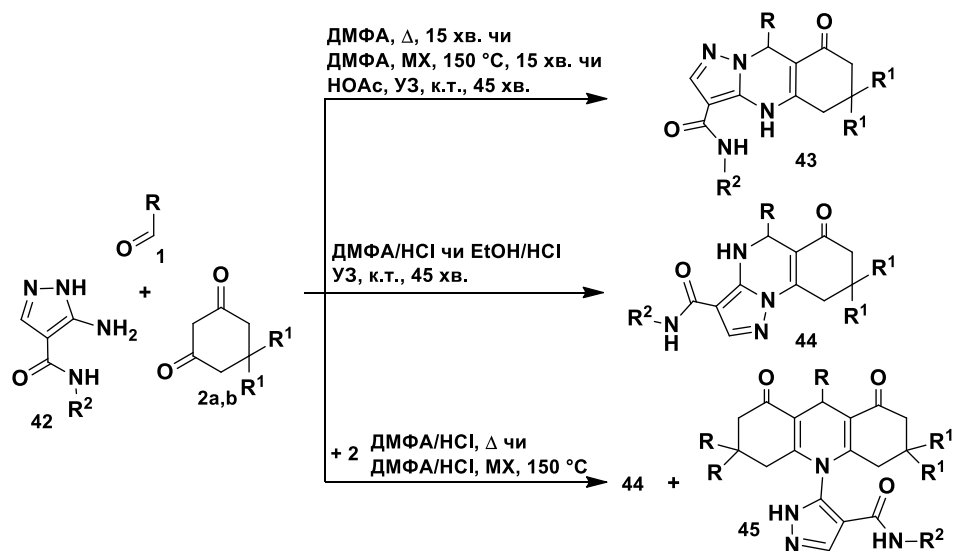


Схема 1.7

Присутність у 1,2-діаміно-4-фенілімідазолі чотирьох нееквівалентних реакційних центрів уможливорює нові альтернативні напрямки реакцій із карбонільними сполуками. За рахунок нижчої нуклеофільності екзоциклічних аміногруп, ніж ендоциклічних реакційних центрів, 1,2-діаміноазоли в реакціях із α,β -ненасиченими кетонами, їх моно- та дибромопохідними, з ароїлакриловими кислотами, а також у трикомпонентних конденсаціях із альдегідами та кислотою Мельдрума формують не триазепінові фрагменти, а анельовані азольним кільцем піридазинові [158–161] (у випадку MCR – гетероцикли **48** [161]) та піримідинові системи [162, 163]. При переході до 1,3-циклогександіонів **2** продуктами багатоконпонентної взаємодії за нагрівання у ДМФА або метанолі є імідазоцинноліони **49**, лише у випадку 4-нітробензальдегіду вже нетривале нагрівання сполук **1**, **2** та **46** у ДМФА приводить до формування гетероароматичних похідних **50** [164] (Схема 1.8).

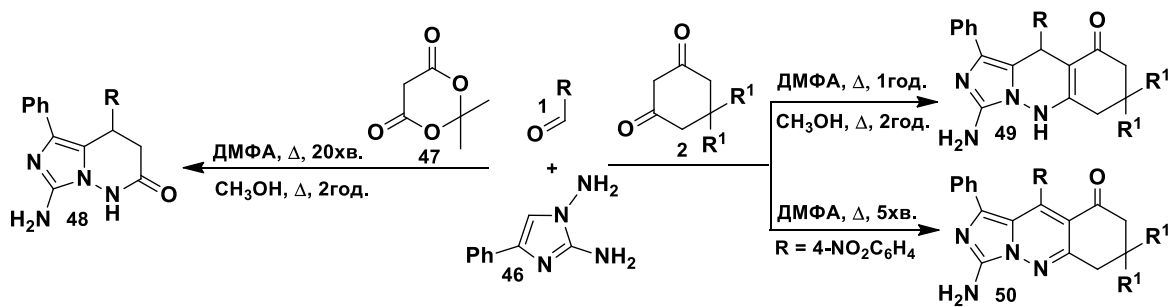


Схема 1.8

N-незаміщений 2-аміноімідазол виявляв аналогічні властивості: у конденсаціях із ароматичними альдегідами та різними СН-кислотами (димедон, барбітурова кислота) замість циклізованих продуктів виділялись аддукти Міхаєля (за участю СН-центру у положенні 3) [165]. Формування основ Манніха у аналогічних взаємодіях за участю 2-амінотіазолу свідчить про більшу реакційну здатність його екзоциклічної аміногрупи ніж ендоциклічних нуклеофільних центрів [166].

MCR 2-амінобензімідазолу **14**, циклогександіону **2a** та арилглюксалів **51** була ретельно досліджена Петровою [167] та співавторами; всі сполуки, включаючи інтермедіати, були виділені в індивідуальному вигляді, охарактеризовані, а їх структури доведені за допомогою РСД (Схема 1.9). Встановлено, що взаємодія реагентів **2a**, **14** та **51** за кімнатної температури протягом 5-10 хвилин в етанолі привела до виділення аддукту Міхаєля **52**, що залишався незмінним і за подальшого кип'ятіння в первинних спиртах. Але після додавання другого еквіваленту дикетону **2a** спостерігали повільне розчинення сполуки **52**. За подальшого тривалого нагрівання в етанолі реакційної суміші виділяли солі **55**, всі спроби перетворити які на продукти конденсації з 2-амінобензімідазолом **14** за нагрівання у ДМФА або оцтовій кислоті чи сплавлення у відсутності розчинника не мали успіху; натомість утворювалися суміші ксантендіону **56** та солі **57**, що були розділені в результаті перекристалізації з етанолу.

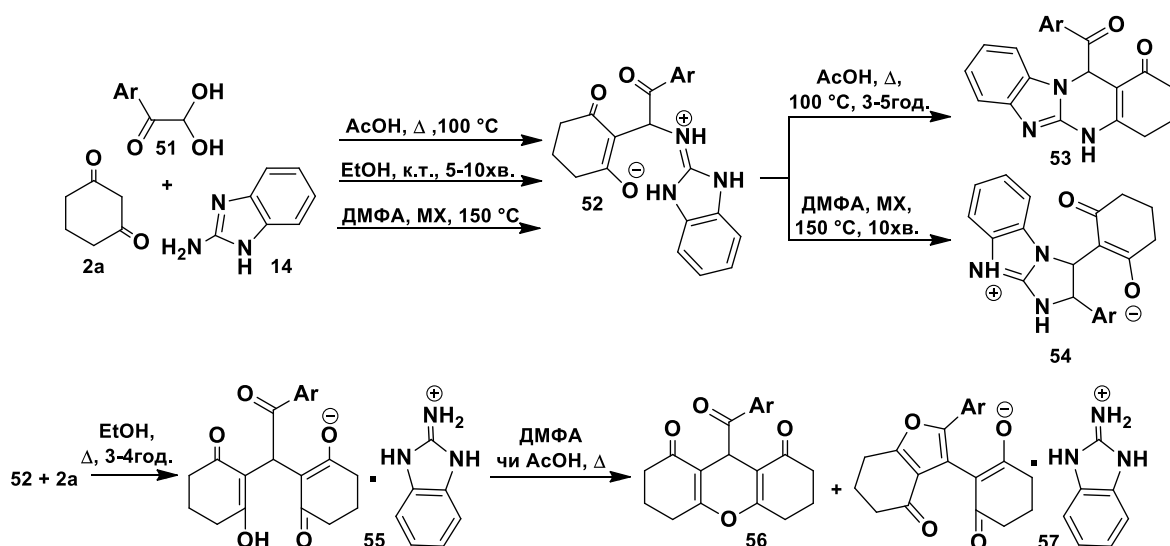


Схема 1.9

Автори встановили [167], що аддукти Міхаеля **52** також формувалися в результаті кип'ятіння вихідних сполук в оцтовій кислоті за 100 °С; за тривалішого кип'ятіння вони перетворювалися на конденсовані хіназоліони **53**. У випадку, коли гліюксалі **51** містили електроноакцепторні замісники в *para*-положенні ароматичного кільця, гетероцикли **53** одержували із невеликими домішками сполук **54**. Мікрохвильове опромінення вихідних реагентів у ДМФА (150 °С) дозволило виділити продукти **54** як основні (Схема 1.9).

При переході до гліюксалів **59** у перетвореннях широкого спектру аміноазолів **58** із 1,3-дикетонами **60** були виділені поліциклічні індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діони **61**. Тільки у випадку 2-амінобензімідазолу **14** конденсація зі сполуками **59** та **60** за тих же умов привела до формування похідних бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]бензімідазолу **62** з одним циклогександіоновим фрагментом у структурі [168] (Схема 1.10).

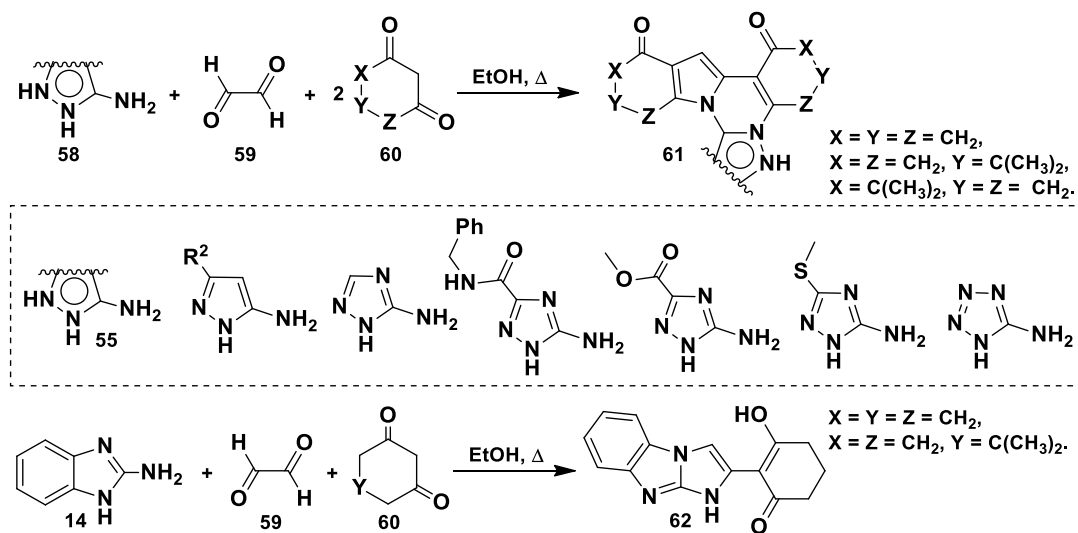


Схема 1.10

Кислота Мельдрума також широко використовується в розбудові азолазинових систем, у тому числі, і в реакціях із аміноазолами [169]. Значний внесок у вивчення конденсацій аміноазолів та альдегідів із кислотою Мельдрума був зроблений групою Ліпсон [75–77, 170–172] (Схема 1.11).

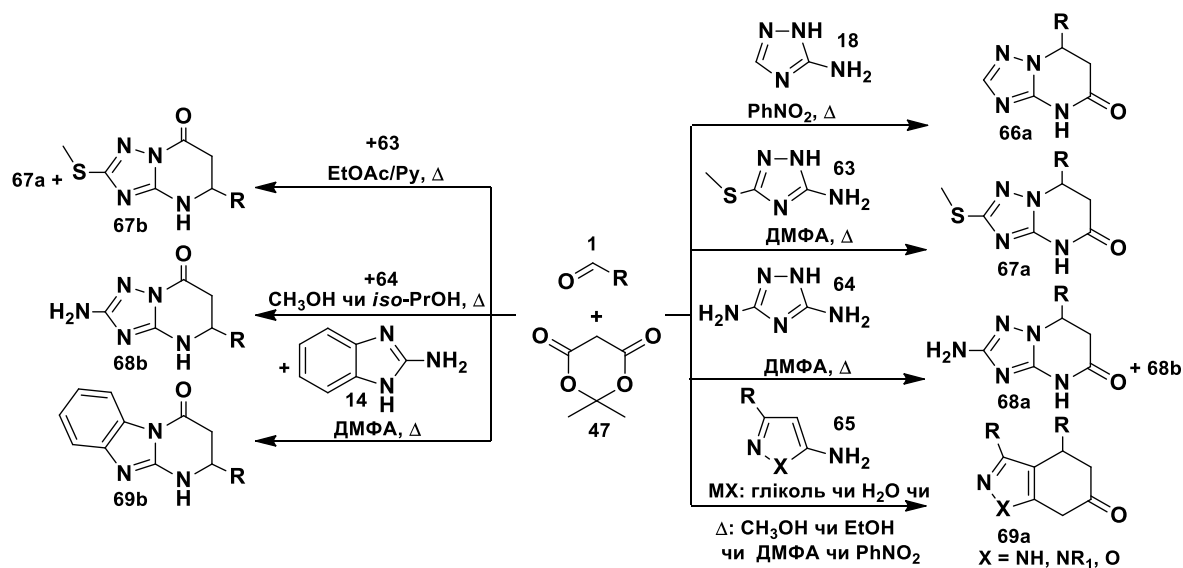


Схема 1.11

Було встановлено, що в деяких випадках у цих багатокомпонентних перетвореннях можливе формування позиційних ізомерів. Наприклад, для 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-триазолу **63** в залежності від розчинника та каталізатора були виділені 5-піримідинони **67a** або 7-піримідинони **67b** із домішками **67a** [76]. Для 3,5-діаміно-1,2,4-триазолу **64** ситуація була протилежною: 5-піримідинони **68a** виділені лише в суміші з ізомерами **68b**, в

той час як останні вдалося синтезувати в чистому вигляді при заміні розчинника з ДМФА на метанол або ізопропанол [170]. У випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу [77] **18** вдалося отримати лише 5-піримідинони **66a**, тоді як у реакції 2-амінобензімідазолу **14** [173] – 7-піримідинони **69b** (Схема 1.11).

Продуктами взаємодій 5-амінопіразолів та 5-аміно-3-метилізоксазолу **65**, які мають СН-нуклеофільний реакційний центр, з альдегідами (або арилглюксалями [174]) та кислотою Мельдрума за кип'ятіння у первинних спиртах, ДМФА або нітробензолі [172] чи за мікрохвильового опромінення у воді [175], гліколі [176] або інших розчинниках [177–179] завжди були азолопіримідинони **69a** (Схема 1.11). Аналогічні сполуки одержували за використання 2-амінобензотіазолу [180].

Суперечливі дані зустрічаються в літературі щодо трикомпонентних взаємодій за участю 5-аміно-3-метил(арил)ізоксазолу **70** та ароматичних альдегідів **1** із різними 1,3-дикетонами **22**. Так, в роботах Ту і співавторів [175] такі конденсації проходять за мікрохвильового опромінення (120 °С) у воді, при чому у випадках усіх дикетонів, окрім 1,3-циклогександіону, одержують ароматизовані ізоксазоло[5,4-*b*]піридини **72-74**, а у випадку 1,3-циклогександіону – гідроване похідне **75** (Схема 1.12).

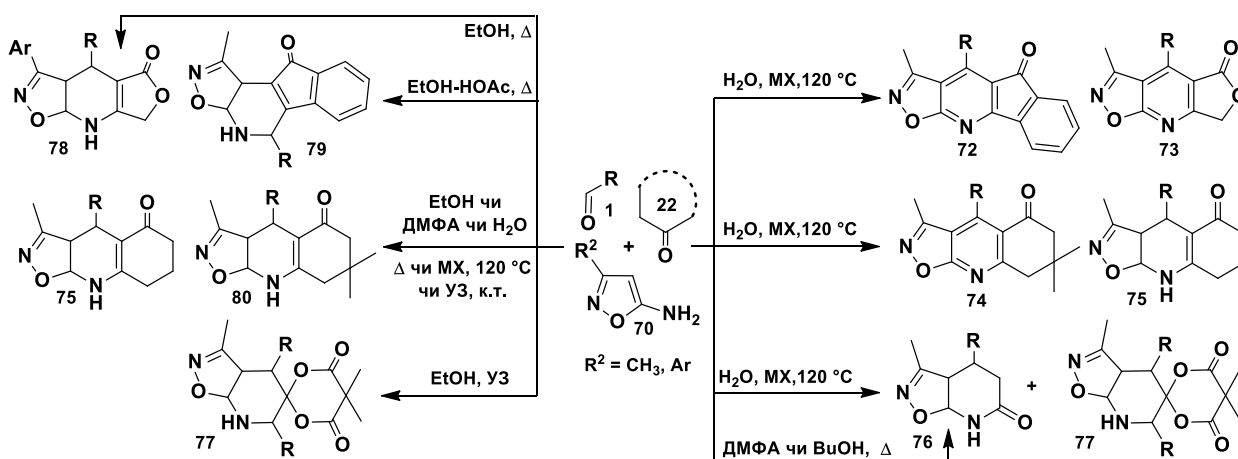


Схема 1.12

Однак пізніше Муравйова та співавтори [181] провели широкий скринінг реакційних умов і встановили, що в усіх випадках, у тому числі і за умов, вказаних у роботі Ту [175], (у модельних реакціях з 1,3-

циклогександіоном та димедоном) відбувається формування дигідроізоксазоло[5,4-*b*]піридинів **75** та **80**. Аннельовані фуран-2,4-діоновим циклом дигідроізоксазоло[5,4-*b*]піридини **78** також виділили за нагрівання в етанолі [182]. Хамама та співавтори [183] винайшли спосіб синтезу (EtOH-AsOH (15:1), Δ) ангулярних гетероциклів **79** на основі індан-1,3-діону, однак, на нашу думку, докази будови сполуки **79** не є переконливими (Схема 1.12).

У випадку кислоти Мельдрума різні сполуки – 4,7-дигідроізоксазоло[5,4-*b*]піридин-6(5*H*)-они **76** (час реакції 6-9 хв.) та спіро{ізоксазоло[1,3]діоксанопіридин}-4,6-діони **77** (час реакції 9-13 хв.) були одержані за майже ідентичних умов групою Ту у двох послідовних публікаціях [175, 184]. Пізніше Морозова та співавтори [185] відтворили синтез продуктів **76** та **77** в умовах, вказаних в роботі Ту [175], але всі спроби привели до виділення лише суміші вищеназваних сполук, або гетероциклу **77** із виходами, нижчими, ніж у попередній публікації [175]. Тому реакції 5-аміно-3-метилізоксазолу **70** та ароматичних альдегідів **1** із кислотою Мельдрума були детально вивчені, та розроблені нові препаративні методики селективного синтезу продуктів **76** та **77**, що складаються з кип'ятіння вихідних речовин у ДМФА (*n*-BuOH) або ультразвукового опромінення в етанолі, відповідно [185].

Детальне дослідження реакцій 5-амінопіразолів **81** із ароматичними альдегідами **1** та барбітуровими кислотами **82** показало, що варіювання температури та природи замісника в 5-амінопіразолі **81** є основними чинниками перемикання взаємодії між кількома напрямками (Схема 1.13) [84]. Так, за високих температур у ДМФА були синтезовані дигідропіразолопіридопіримідини **83** у випадку незаміщених у 1 положенні піразолів (аналогічні гетероцикли були пізніше одержані групою Сатасія [186]), а відповідні ароматичні похідні **84** у випадку, коли в 1 положенні 5-амінопіразолу були метильний або арильний замісники (при чому, як електронодонорної, так і електроноакцепторної природи). Аналогічні гетероароматичні сполуки були синтезовані раніше групою Ші в реакції

5-аміно-3-метил-1-фенілпіразолу, ароматичних альдегідів та барбітурових кислот (H_2O , MX , $140\text{ }^\circ\text{C}$) [187], хоча взаємодія за участю тіобарбітурових кислот (без розчинника, з *n*-толуолсульфо кислотою, $100\text{ }^\circ\text{C}$) привела до формування відповідних дигідропохідних [188]. Пізніше були виділені аналогічні сполукам **83** дигідротриазолопіримідопіримідини [189] та дигідробензімідазоліпіримідопіримідини [190].

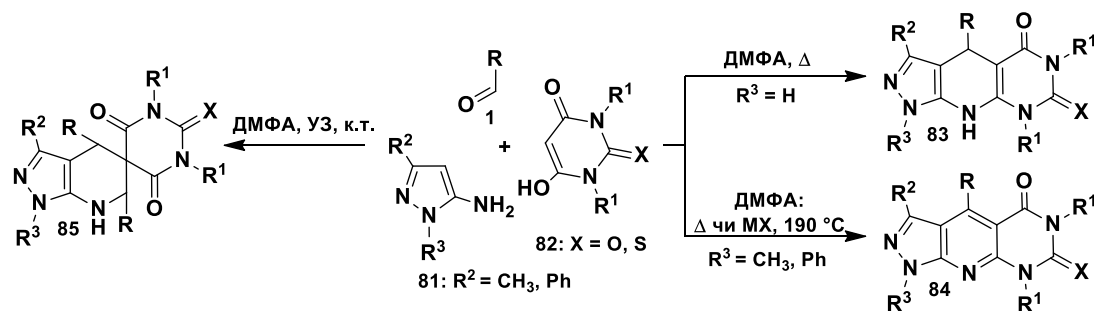


Схема 1.13

Зниження температури конденсації реагентів **1**, **81** і **82** до кімнатної, а також застосування ультразвукового опромінення дозволили одержати нові спірогетероцикли **85**, утворення яких у раніше описаних аналогічних реакціях з 1,3-дикетонами (Схема 1.2) не відбувалося.

Пізніше аналогічні реакції на основі 5-аміно-3-метилізоксазолу були досліджені в кількох публікаціях. Після скринінгу широкого спектру реакційних умов єдиним продуктом, одержаним у результаті конденсації 5-аміно-3-метилізоксазолу **70** з ароматичними альдегідами **1** та барбітуровими кислотами **82** при проведенні реакції у воді в мікрохвильовому реакторі ($100\text{ }^\circ\text{C}$) [86] або в етанолі за ультразвукового опромінення (к.т.) [185] були подібні до сполук **85** спірогетероцикли.

Заміна 5-аміно-3-метилізоксазолу на ізомерний 3-аміно-5-метилізоксазол не сприяла формуванню нових гетероцилічних фрагментів. Останній не вступив до реакції з альдегідами та барбітуровими кислотами; за нагрівання у ДМФА або етанолі з альдегідами та кислотою Мельдрума було синтезовано його ацильоване похідне [185]. Це узгоджується з іншими літературними даними, де описана поведінка 3-аміно-5-метилізоксазолу в

синтезі піролонів [191], у реакціях Ганча [192], Бетті [193] та у чотирикомпонентній взаємодії з утворенням імідазольного циклу [194].

1.3.2 Реакції з нециклічними СН-кислотами

У багатокомпонентних взаємодіях аміноазолів та карбонільних сполук часто використовують такі нециклічні СН-кислоти, як: ацетооцтова кислота та її похідні, 1,3-дикетони, кетосульфи, піровиноградна кислота та її похідні, малінова кислота та її похідні, ціанацетамід та ін.

Ретельно описані в літературі реакції аміноазолів **86**, карбонільних сполук **1** із ацетооцтовою кислотою та її похідними (або ацетилацетоном) **87**, типовим для яких є формування 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів **95** (Схема 1.14). Зокрема, одними з перших були одержані сполуки на основі 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-амінотетразолу (EtOH-HCl, Δ [195] або ДМФА, Δ [196]) та інш. [197–205]

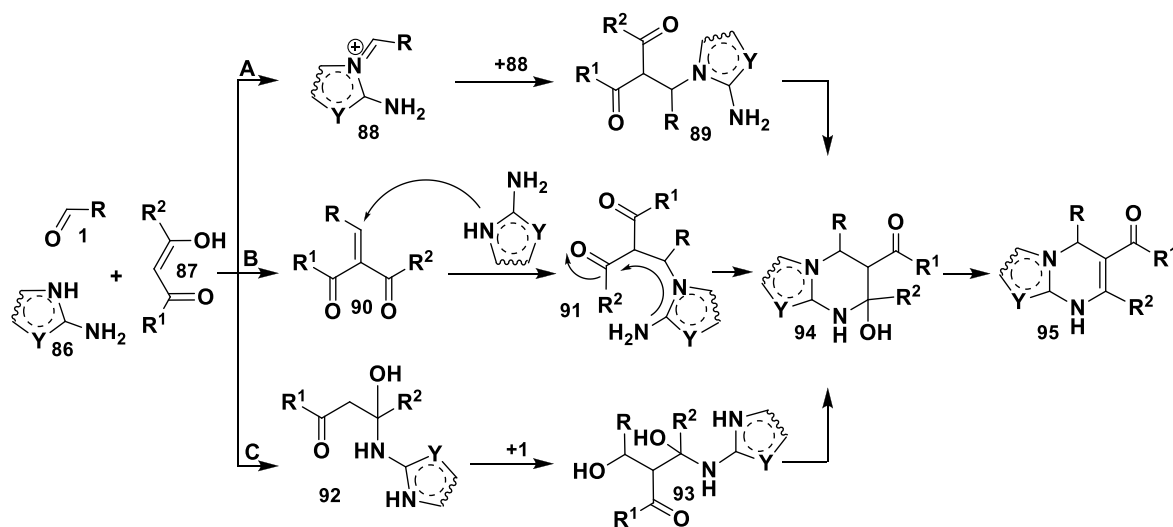


Схема 1.14

Існують три принципово різні механістичні схеми, які можуть реалізуватися в багатокомпонентних процесах за участю аміноазолів, альдегідів та СН-кислот: через формування іміну **88** (А), аддукту Кневенагеля **90** (В) або полуаміналю **92** (С). Утворене проміжне тетрагідропохідне **94** може зазнавати елімінування води до дигідропіримідину **95**. Аналогічні шляхи за

участю альтернативних нуклефільних центрів аміноазолу **86** реалізуються при формуванні позиційних ізомерів сполук **94** та **95**.

Якщо ефіри ацетооцтової кислоти **87** містять об'ємний трифлуороалкільний замісник, дегідратація тетрагідропіримідинів **97** у дигідропохідні **98** ускладнюється [206], тому за однакових умов (EtOH, Δ) у деяких випадках виділяють сполуки **97**, у деяких – сполуки **98**, при чому, трансформація гетероциклів **97** у **98** відбувається за жорсткіших умов – кип'ятіння в толуолі з додаванням *p*-толуолсульфо кислоти (*p*-TSA) [207]. Аналогічні нефлуоровані тетрагідропіримідини будови **97** були синтезовані в роботі [208], але позиційна направленість реакції не була вичерпано доведена (Схема 1.15).

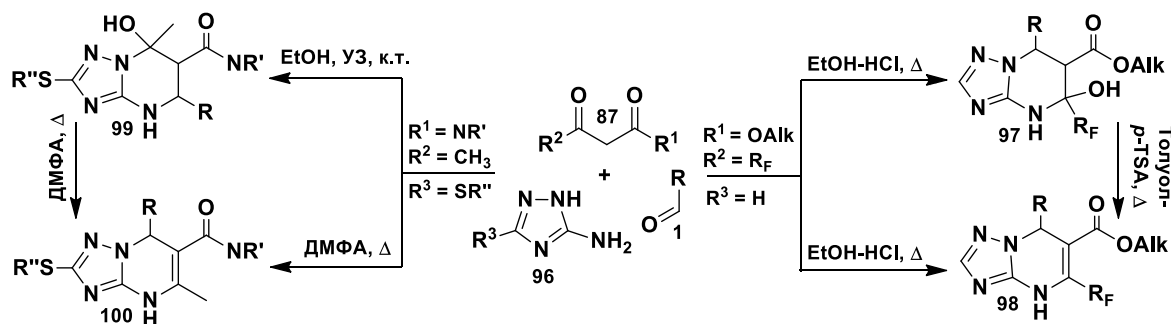


Схема 1.15

Пізніше Чен та співавтори [209] у конденсації 5-аміно-3-метилтіо-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів із етиловим ефіром ацетооцтової кислоти одержали суміш тетрагідропіримідинів іншої позиційної направленості та дигідропохідних, яка була розділена, а будова сполук доведена РСД.

Варіювання температурного режиму та застосування ультразвукової активації дозволили авторам [80, 81] перемикаєти багатокomпонентну реакцію за участю ацетоацетамідів між двома напрямками, які реалізуються під кінетичним або термодинамічним контролем, та селективно одержувати тетрагідро- та дигідропохідні **99** та **100**, відповідно, а також здійснювати перетворення гетероциклів **99** у **100** (S-заміщені дигідротриазолопіримідини за типом **100** проявили антибактеріальну активність *in vitro* по відношенню до *E. Faecium* [210]). Аналогічною була поведінка амінопіразолів, заміщених у 4

положенні електроноакцепторними групами (CN, CO₂CH₃, CONH₂ [81], тiazол-2-ілдіазенільним фрагментом [211]), у вищеназваних перетвореннях, які привели до тетрагідро- та дигідропіразолопіримідинів за типами **99** та **100** (Схема 1.15).

Дигідротриазолопіримідини також були синтезовані в конденсаціях за участю різних заміщених аміотриазолів (3,5-діаміно-1,2,4-триазолу [212], 4-аміно-5-арил-1,2,3-триазолу [125], 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбоксаміду [125]) та 1,3-дикарбонільних сполук, α - і β -оксокарбонових кислот та їх похідних, β -кетосульфонів [213], бензоїлацетонітрилу [214]. Слід зазначити, що майже в усіх випадках 3-аміно-1,2,4-триазол реагував виключно за участю ендоециклічної аміногрупи у положенні 2, але в декількох публікаціях [74, 215–217] згадується про домішку регіоізомеру, що утворився в результаті взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу за ендоециклічною аміногрупою у положенні 4.

Дигідропіримідинові системи **105a-e** (Схема 1.16) утворювались також у взаємодії ацетооцтової кислоти та її похідних (або ацетилацетону) **87** з 2-амінобензімідазолом **101a** (H₂O, МХ, 90 °С [218] або без розчинника, каталіз іонними рідинами, УЗ, 50 °С [219] та інш. [220–223]), 2-аміноімідазолами **101b** (ДМФА-(СН₃)₃SiCl, УЗ, к.т.[222, 224]), 2-амінобензотіазолом **101c** (СН₃ОН-НCl, Δ 225 та інш. [133, 223, 226]), 2-амінотіазолами **101d** (AcOH, МХ, 80 °С [227] та інш.93, [228]) та 2-аміно-1,3,4-тіадіазолами **101e** (AcOH, МХ, 65 °С [229]).

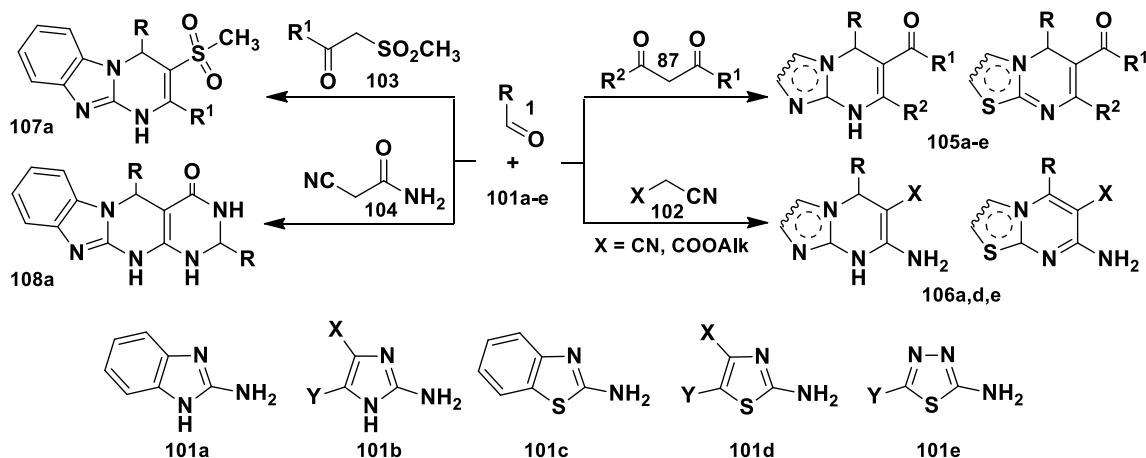


Схема 1.16

Слід відзначити, що група Павара [230] одержала імідазопіримідини (EtOH, каталіз іонними рідинами, к.т.) іншої позиційної направленості, ніж в сполуках **105b**, хоча будова азолопіримідинів **105** була підтверджена методом РСД тільки у випадках гетероциклів **105d** [227] та **105e** [229]. Аналогічні гетероциклам **105** дигідропохідні **107a** виділяли у реакції 2-амінобензімідазолу **101a** з β -кетосульфонами **103** (ДМФА, МХ, 135 °С) [213] (Схема 1.16).

Також утворення піримідинів **106a,d,e** спостерігалось і в конденсаціях із іншими СН-кислотами: малонодінітрилом або етил 2-ціаноацетатом **102** і 2-амінобензімідазолом **101a** (без розчинника, каталіз полі(вінілпіролідоніум) перхлоратом, 100 °С [221]), 2-амінотіазолами **101d** та 2-аміно-1,3,4-тіадіазолами **101e** (EtOH-H₂O, МХ, 100 °С [231]), при чому, сполуки **106d,e** проявили антибактеріальні властивості *in vitro*. Циклічні похідні **108a** утворювалися в результаті конденсації 2-амінобензімідазолу **101a** з 2-ціаноацетамідом **104** із подальшою конденсацією за участю другого еквіваленту альдегіду **1** за кімнатної температури у середовищі поліетиленгліколю [232] або за кип'ятіння у воді [233] (Схема 1.16).

Уведення 1- та 4-незаміщених 5-амінопіразолів **109** до реакцій із альдегідами та СН-кислотами уможливило формування регіоізомерів. Так, продуктом конденсації 3-алкіл(арил)-5-амінопіразолів **109** і альдегідів **1** із заміщеними 3-оксопропанонітрилами **110** (А: ДМФА-Et₃N, Δ) були проміжні 4,7-дигідропіразолопіримідини **112a**. Летючі сполуки видаляли з реакційної маси, а залишок окислювали натрій нітритом у оцтовій кислоті (В), у результаті чого виділяли цільові ароматичні піразолопіримідини **113a** [234]. Регіоізомерні піразолопіримідини **112b** формувалися за аналогічних умов у тих випадках, коли 5-амінопіразоли **109** містили достатньо об'ємний замісник у 3 положенні (наприклад, *трет*-бутильний), який ускладнював електрофільне ароматичне заміщення за участю С4 нуклеофільного центра в амінопіразолах **109** та приводив до циклізації в сполуки **113b**. Автори [234] також виявили стеричний вплив альдегідної компоненти **1** на співвідношення продуктів **113a** та **113b** у суміші (Схема 1.17).

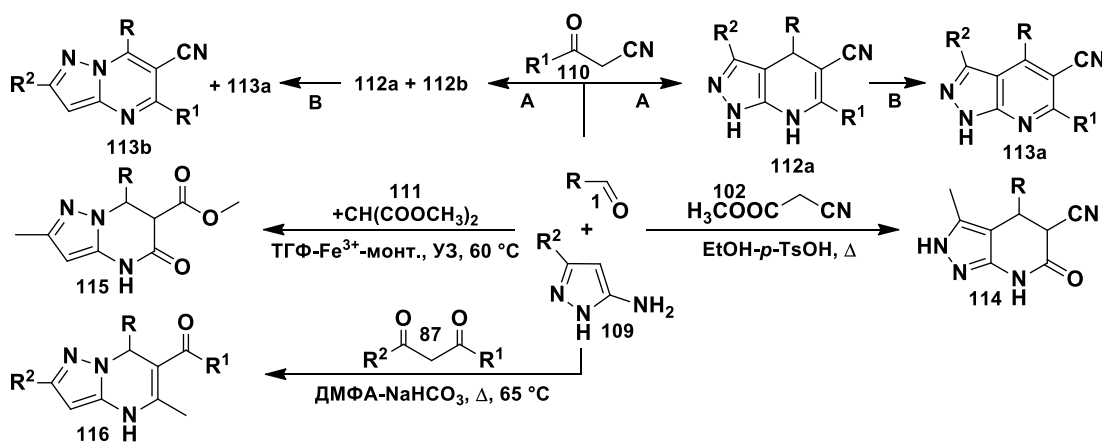


Схема 1.17

Аналогічні гетероциклам **112а** дигідропіразолопіридини були виділені і за нагрівання сполук **1**, **109** та **110** в етанолі з додаванням Fe³⁺-монтморілоніту та проявили антибактеріальну активність *in vitro* [235].

При введенні до взаємодії з реагентами **1** та **109** метил ціаноацетату **102** за нагрівання в етанолі [179] або в етанолі з додаванням *n*-толуолсульфо кислоти були виділені 6-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-2*H*-піразоло[3,4-*b*]піридини **114** [236], а регіоізомерні їм піразолопіримідини **115** [237] були одержані у конденсації з диметилмалонатом **111** за нагрівання в тетрагідрофурані з додаванням Fe³⁺-монтморілоніту (Схема 1.17). Цікаво, що у випадку 2-амінотіазолу **101d** та 2-амінотіадіазолу **101e** у водно-етанольному розчині (МХ, 100 °С) проходило формування не оксо-, а амінопохідних **107** (Схема 1.16) [231]. Реакції за участю похідних ацетооцтової кислоти **87** перебігали виключно за участю ендоциклічної аміногрупи 5-амінопіразолу **109** з формуванням дигідропіримідинів **116** [238, 239].

У конденсаціях 5-аміно-3-метилізоксазолу **70** та ароматичних альдегідів **1** із *N*-арилацетоацетамідами **87** стеричний та електронний ефекти замісника в альдегиді **1** суттєво впливали на здатність дигідропіридинового циклу до окиснення. Так, за однакових умов (*n*-BuOH, Δ, кисень повітря) дигідропохідні **117** були виділені лише у випадку *para*-галоген- та *ortho*-заміщених альдегідів, що автори [240] пов'язують з електронним впливом галогенарильного фрагмента або стеричним впливом *ortho*-замісників, які ускладнюють окиснення гетероциклів **117** в **118** (Схема 1.18).

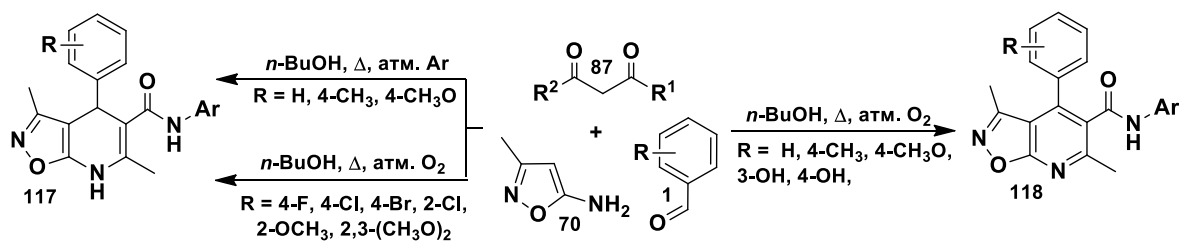


Схема 1.18

У випадку інших альдегідів за цих умов формувалися ароматизовані системи **118**, і лише проведення реакції в інертній атмосфері дозволило виділити дигідропіридини **117** (окрім гідрокси-заміщених), які, однак, при продуванні кисню через їх розчини в етанолі переходили в гетероароматичні сполуки **118** (Схема 1.18).

Суттєвим виявився і вплив замісників на регіонаправленість реакцій за участю несиметричних 1,3-дикетонів **119**, ароматичних альдегідів **1** та 5-аміно-1-арил-3-метилпіразолів **120**. Регіоселективність реакції утворення ароматичних піразолопіридинів **121** обумовлена більшою електрофільністю SO_2CF_3 - ніж COAr -карбонільної групи. Однак за деяких комбінацій замісників у 5-амінопіразолі **120** та альдегіді **1**, замість продуктів **121** утворюються дигідропіразолопіридини **122** з відсутнім трифлуороацетильним фрагментом (утворювалось N-ацильоване похідне L-проліну) [241] (Схема 1.19).

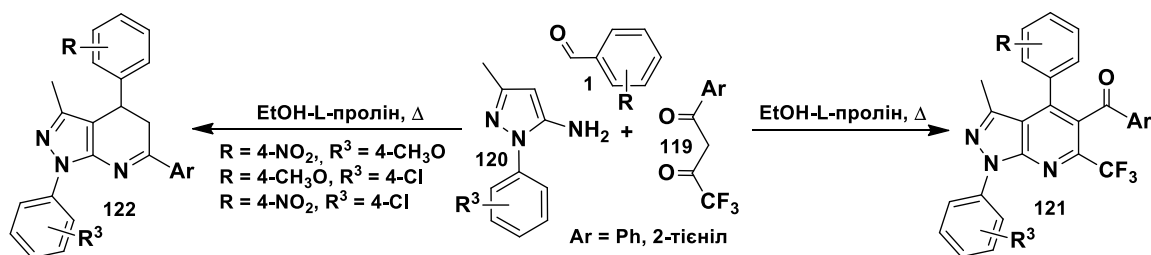


Схема 1.19

У випадках конденсацій сполук **1** та **120** з іншими C_αH -кислотами (заміщеними 3-оксипропанонітрилами **110** [242, 243], похідними ацетооцтової кислоти [244]) утворювались очікувані сполуки за типом **121**. Аналогічні піразолопіридини формувалися і в реакціях малонодінітрилу **102** та арилглюксалів як із 5-аміно-1-феніл-3-метилпіразолом **120**, так і з N-незаміщеним 5-аміно-3-метилпіразолом **3** [245].

Окремої уваги заслуговують багатокomпонентні реакції аміноазолів та ароматичних альдегідів із пірвиноградною кислотою. Інтерес до вивчення гетероциклізацій пірвиноградної кислоти пов'язаний із двома факторами: потенціальною біологічною активністю продуктів та неоднозначністю перебігу подібних процесів. У роботах Сахно та співавторів [74, 246–251] показано, що хемоселективність взаємодій суттєво залежить від реакційних умов та будови вихідних реагентів.

Так, у гетероциклізаціях за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу [74] або 5-амінопіразол-4-карбоксамідів [247] **123** і ароматичних альдегідів **1** із пірвиноградною кислотою **124** ($R^1 = H$) одержували дигідроазолопіримідини **125a** (НОАс, Δ) тієї ж позиційної направленості, що і за участю похідних ацетооцтової кислоти (Схеми 1.14, 1.15). При чому, у випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу за нагрівання в ДМФА продукт **125a** утворювався у суміші з регіоізомером **125b**, виділити який в чистому вигляді не вдалося [247] (Схема 1.20).

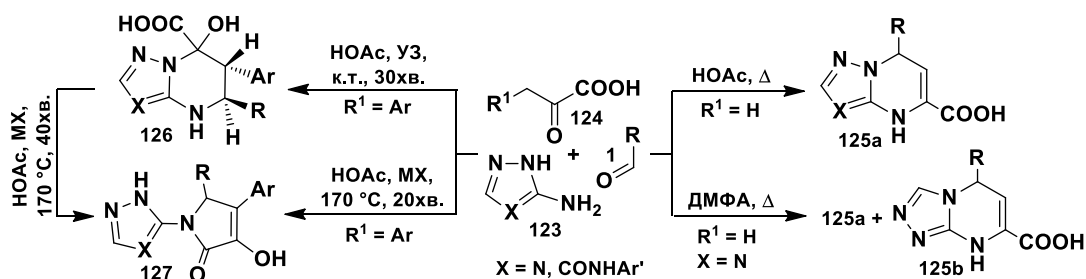


Схема 1.20

При переході до арилпірвиноградних кислот ($R^1 = Ar$) у результаті варіювання температурного режиму були синтезовані тетрагідропіримідини **126** (НОАс, УЗ, к.т., 30 хв.) або пірлони **127** (НОАс, МХ, 170 °С, 20 хв), які також виділялися за нагрівання тетрагідропохідних **126** (НОАс, МХ, 170 °С, 40 хв.). Експериментальні дані, отримані авторами [250, 251], свідчать, що взаємодія з формуванням сполук **126** відбувається під кінетичним контролем, а гетероциклів **127** – під термодинамічним (Схема 1.20).

Отримані результати свідчать про схожу поведінку 3-аміно-1,2,4-триазолу та заміщених у 4 положенні акцепторними групами 5-амінопіразолів, що вже відмічалось для реакцій із похідними ацетооцтової кислоти (Схема 1.15).

Напроти, поведінка 5-амінотетразолу та 1-(4-хлорофеніл)-3,5-діаміно-1,2,4-триазолу **128** була дещо іншою. Застосування тих же самих умов (НОАс або ДМФА, Δ) або (EtOAc-I₂, Δ) [252] у конденсації вихідних альдегідів **1** та пірвіноградної кислоти **124** у випадку 5-амінотетразолу привело до аналогічних сполукам **125** дигідротетразолопіримідинів **129** [74], а от у випадку заміщеного 3,5-діаміно-1,2,4-триазолу – до фуранонів **130** [249]. Продуктами взаємодії обох аміноазолів **128** із арилпірвіноградними кислотами були, як і у випадку аміноазолів **123**, пірлони **131** [250]. Усі спроби виділити тетрагідропіримідинові кислоти за типом **126** не мали успіху, що у випадку 1-(4-хлорофеніл)-3,5-діаміно-1,2,4-триазолу автори пояснювали втратою азольним фрагментом ароматичності при утворенні аннелюваного циклу будови **126** (Схема 1.21).

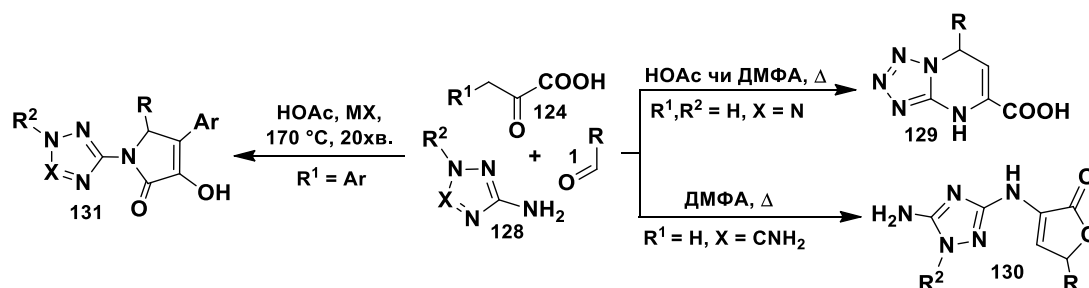


Схема 1.21

Великий ряд пірлонів також був синтезований Рябухіним і співавторами [191] в реакціях етил 2,4-діоксо-4-арилбутаноатів із альдегідами та 2-амінобензотіазолом, 2-амінотіазолом, 2-аміно-1,3,4-тіадіазолом, 5-аміно-1,2,4-тіадіазолом, 3-аміно-5-метилізоксазолом, 3-аміно-4-метил-1,2,5-оксадіазолом.

Конденсації пірвіноградної кислоти або її ефірів **132** та альдегідів **1** як із заміщеними, так і з незаміщеними у 1 положенні 5-аміно-3-арил(алкіл)піразолами **133** приводили до гетероароматизованих піразолопіридинових кислот **135** та **136** (НОАс, Δ) [247], їх ефірів **137** (НОАс,

Δ [247] або EtOH-HCl, Δ [100]), відповідно. Цікаво, що у випадку 5-аміно-1-феніл-3-(піридин-3-іл)-1*H*-піразолу Ель-Бораї та співавтори [88] за мікрохвильового опромінення в оцтовій кислоті (160 °C, 20 хв.) одержали піразолопіридини **134** іншої позиційної направленості, які проявили антибактеріальну та протигрибкову активності *in vitro* (Схема 1.22).

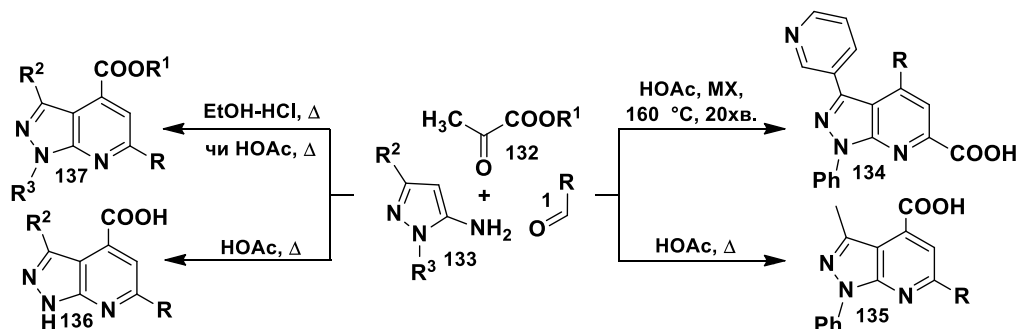


Схема 1.22

1.4 Аміноазоли в реакціях з ізоціанідами

Ізоціаніди є єдиними стабільними органічними сполуками з формально двовалентним атомом карбону, який виявляє як нуклеофільні, так і електрофільні властивості, а, отже, є надзвичайно реакційноздатними. Тому їх використання значно збільшує синтетичний потенціал багатокомпонентних процесів [253]. Серед ізоціанідних реакцій першою була відкрита реакція Пасеріні, пізніше – взаємодії Угі та Грьобке.

Молекули, що містять імідазогетероциклічний фрагмент, який зручно будується у реакції Грьобке, проявляють широкий спектр біологічної активності. Зокрема, відомі такі препарати, як золпідем (лікування безсоння), олпрінон (кардіотонічний ефект), а також багато сполук на стадії біологічних тестувань та доклінічних випробувань: сорапразан (противиразковий ефект), некопідем (седативний ефект) та саріпідем (анксиолітик) [254]. Активність імідазогетероциклів також вивчалась проти мігрень [255], запальних процесів [256, 257], шлункових [258, 259], серцево-судинних [260, 261], ракових [262–265] та вірусних захворювань [266–271], остеопорозу [272], різних типів діабету [273], спектру неврологічних

синдромів [274]. Реакція Угі вже давно застосовується в синтезі таких природних речовин, як біцикломіцин, фураноміцин, пеніцилін [57].

Розглянемо механізми реакцій Грьобке та Угі. Отже, на першій стадії з альдегіду **1** та аміної компоненти **86** утворюється імін, який протонується до імінієвого катіона **140** кислотами Льюїса або Бренстеда, які є каталізатором трикомпонентної реакції Грьобке, або кислотою **139**, яка виступає як реагент чотирикомпонентної реакції Угі. У випадку конденсації Грьобке імінієвий катіон **140** та ізоціанід **138** зазнають неузгодженого 4+1 циклоприєднання з формуванням сполуки **141**, з наступним 1,3-гідридним зсувом до цільових продуктів **142** [254].

У випадку Угі-4CR протонований імін **140** та кислота **139** послідовно приєднуються до С-атома ізоціаніду **138** з утворенням α -адукту **144**, із подальшим ацильним зсувом до N-атома аміної компоненти (перегрупування Мума) і формуванням пептидоміметиків **145** [4, 24, 253, 275] (Схема 1.23).

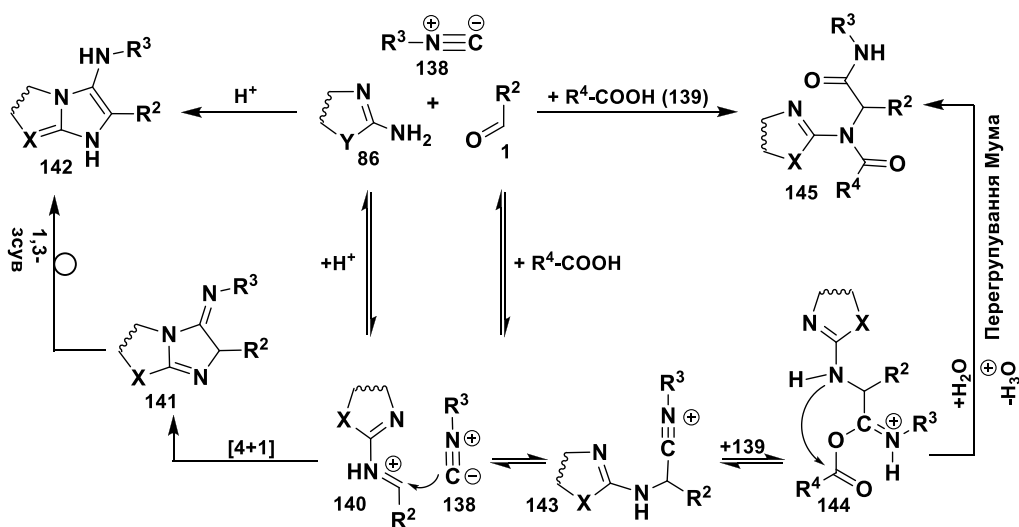


Схема 1.23

Класичними компонентами реакції Угі є аліфатичні або ароматичні аміни та альдегіди, карбонові кислоти та заміщені ізоціаніди, що зазвичай добре реагують із утворенням продуктів Угі за кімнатних або трохи підвищених температур у метанолі [24, 253]. У конденсації Грьобке беруть участь різні 2-аміноазини або 2-аміноазоли, ароматичні та аліфатичні альдегіди та заміщені ізоціаніди, а для активації проміжного іміна

застосовують різні кислоти Бренстеда або Льюїса, які також іноді використовують і в реакції Угі в тих випадках, коли активації проміжного іміну кислотою-реагентом недостатньо. Практично всі типи розчинників (включаючи воду та іонні рідини) та каталізаторів, різні температурні режими (звичайний або мікрохвильовий нагрів) досліджувалися в конденсації Грьобке [254].

Існує багато прикладів використання аміноазолів в якості амінної компоненти в реакції Грьобке. Найбільш дослідженими є процеси за участю 3-аміно-1,2,4-триазолів [69, 276–279], 2-аміно(бензо)тіазолів [69, 276, 280–292], декілька публікацій присвячені взаємодіям за участю 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів [69, 287, 288, 293, 294], 2-аміно(бенз)імідазолів [69, 276, 295, 296], 2-аміноксазолів [69] із формуванням імідазоазолів та за участю 1,2,5-оксадіазол-3,4-діаміну [297] із формуванням оксадіазолопіразинів. Конденсації Грьобке за участю 5-амінопіразолів (5-аміно-3-метилпіразол, 5-амінопіразол-4-карбонітрил, етил 5-амінопіразол-4-карбоксилат) описані лише в декількох джерелах [69, 262, 287, 288, 298–300].

Хоча для реакції Угі відомо багато модифікацій та варіацій [301], в яких один або декілька компонентів відрізняються від класичних, наприклад, феноли [302–305] або неорганічні кислоти [306–308] реагують як кислотна компонента, чи одна молекула є носієм двох функціональних фрагментів [309–311] або ізоціанід генерується *in situ* [312], прикладів використання аміноазолів як амінної компоненти немає. Завдяки тому, що комбінація декількох фрагментів у молекулі (наприклад, азольного фрагмента та структури пептидоміметика [110]) потенціально сприяє прояву нових видів біологічної активності або посиленню існуючих [26, 313, 314], вивчення поведінки аміноазолів у реакціях Угі представляє інтерес.

1.5 Стратегія пост-циклізацій

Додатковими джерелами молекулярної різноманітності в багатоконпонентних реакціях можуть бути пост-циклізації, що перебігають,

наприклад, за використання саліцилових альдегідів у реакціях із аміноазолами та СН-кислотами або сполук, що містять потрійний зв'язок, у реакціях Угі.

Так, Горобець та співавтори [39] за допомогою варіювання температури в багатокомпонентній реакції саліцилового альдегіду **145** з ацетоном **146** та 3-аміно-1,2,4-триазолом **86** одержали як бензоксадіазоцини **147** (CH₃OH-HCl, МХ, 150 °С, 30 хв.), так і тетрагідропіримідини **150** (CH₃OH-HCl, Δ, 40 °С), в яких *o*-гідроксильна група не взяла участі в пост-циклізації.

Варіювання умов взаємодії та структури вихідних реагентів дозволило авторам [315] синтезувати три різних класи сполук **148**, **149**, **151** (Схема 1.24).

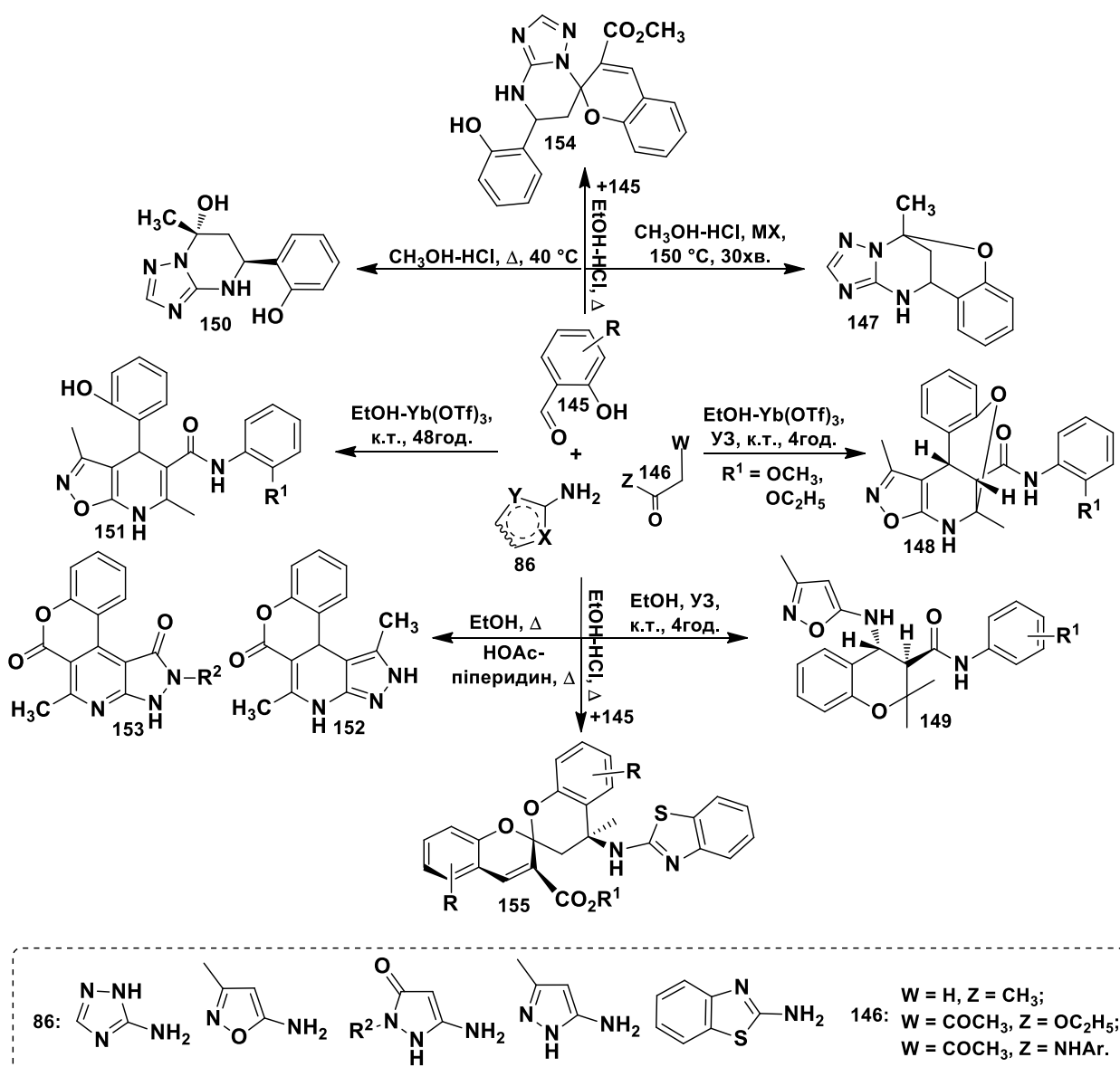


Схема 1.24

При ультразвуковому опроміненні 5-аміно-3-метилізоксазолу **86**, *N*-арил-3-оксобутанамідів **146** та саліцилових альдегідів **145** одержували *N*-арил-4-(3-метилізоксазол-5-іламіно)хроман-3-карбоксаміди **149**. При перемішуванні 2-CH₃O- та 2-C₂H₅O-заміщених *N*-арил-3-оксобутанамідів **146** та сполук **86** і **145** з Yt(OTf)₃ синтезували дигідроізоксазолопіридини **151** з вільною гідроксильною групою, а при дії ультразвукового опромінення – бензоксазоцини **148** [315] (Схема 1.24).

Це майже винятковий випадок, коли заміна звичайного перемішування на ультразвукову активацію за інших ідентичних умов привела до формування різних сполук. Слід також зазначити, що у випадках інших заміщених (2-OH, 2-CH₃, 2-Cl, 3-Cl) *N*-арил-3-оксобутанамідів **146** спостерігалось утворення лише сполук **151** як при механічному перемішуванні, так і під дією ультразвуку. На думку авторів [315], утворенню бензоксазоцинів **148** сприяють формування б-координованого комплексу Yt(OTf)₃ за участю NH- і CH₃O(C₂H₅O)-груп карбоксамідного фрагмента та OH-групи проміжного тетрагідроізоксазолопіридина; а ультразвукове опромінення постачає системі кількість енергії, необхідну для нуклеофільного заміщення з формуванням місткового фрагмента.

o-Гідроксильна група альдегіда **145** також може брати участь у формуванні лактонів за типами **152** [316] та **153** [317]. У конденсації сполук **146** та двократного надлишка саліцилового альдегіду **145** із 3-аміно-1,2,4-триазолом або 2-амінобензотіазолом **86** виділяли спіросполуки **154** [215] та **155** [318], відповідно, при чому, 2-амінобензімідазол реагував за екзоциклічною аміногрупою як мононуклеофіл. Для гетероциклів **154** [215] були отримані позитивні результати *in vitro* тестування антибактеріальної активності (Схема 1.24).

У багатокомпонентній реакції 5-аміно-3-метилізоксазолу **86** та саліцилових альдегідів **145** з 1,3-циклогександіонами **2**, залежно від умов реакції, Муравйова та співавторів [181] синтезували цілий ряд гетероциклів **156-159**. У випадку 2-амінобензімідазолу його багатокомпонентна реакція зі

сполуками **2** та **145** за різних умов (нагрівання в толуолі з додаванням K_2CO_3 або нагрівання в хлороформі з додаванням сульфамінової кислоти) приводила виключно до ксантен-1-онів **158**, і тільки поетапна взаємодія попередньо синтезованого іміну **160** з димедоном **2** привела до формування тетрагідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хромено[4,3,2-*de*]хіназолінів **161** [319] (Схема 1.25).

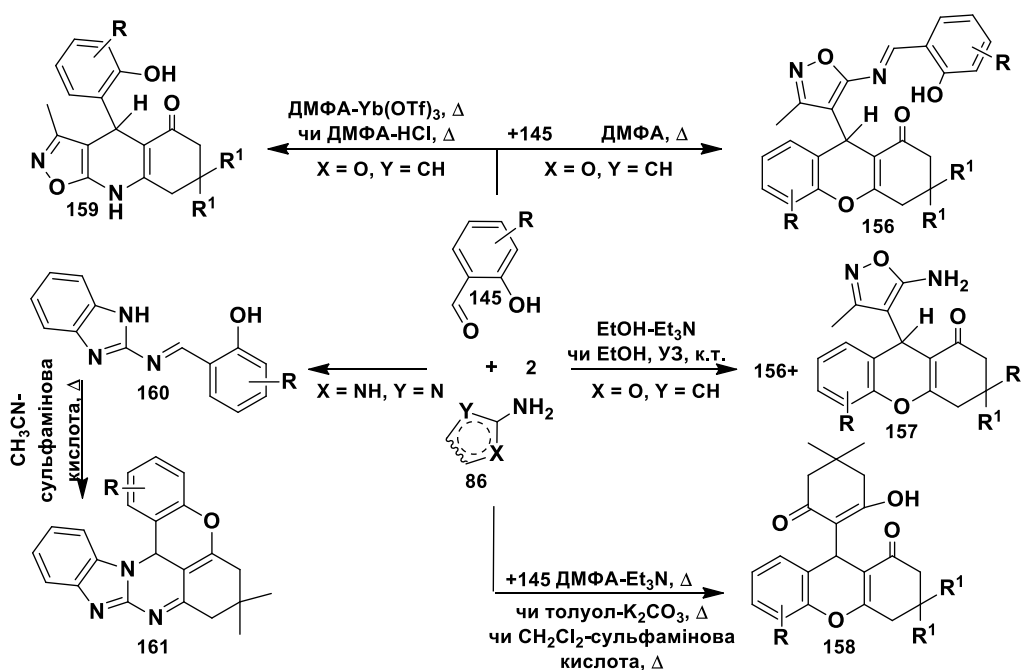


Схема 1.25

Багато циклізацій можуть проходити після реакції Угі за участю, наприклад, замічених пропаргілових кислот. Так, із продуктів Угі **165-171**, одержаних за типових умов із реагентів **1**, **162**, **163** та **164** (CH_3OH , к.т., 12-24 год.), були синтезовані *N*-заміщені бензо[*e*]- та [*f*]ізоіндолони **165a** (*n*-BuOH, атмосфера N_2 , Δ , 140 °C) та **165b** (толуол, атмосфера N_2 , Δ , 150 °C) (циклоприєднання у відсутності металокомплексного каталізу, що перемикається зміною розчинника) [42], 3-гідроксиізохіноліни **166a** ($CH_3CN/Et_3N-[PdCl_2(PPh_3)_2]$, HCO_2H – відновна циклізація за Хеком) [47], спіроциклопентапіридиноми **167a** ($CH_2Cl_2-IrAuOTf$, 120 °C – формування C-C зв'язку, каталіз комплексом золота) [46], азаспіротрієнони **168a** ($CH_3CN-I_2/NaHCO_3$, к.т., електрофільна іпсо-йодоциклізація) [41], піролопіридиноми **169a** ($CHCl_3-PtCl_2$, 50 °C) та піролоазепінони **169b** ($CHCl_3-Au(PPh_3)OTf$, 50 °C)

[49], циклічні продукти **170a** (AcOH-PhI(OAc)₂-Pd(OAc)₂-bipy, 80 °C – каталізована Pd^{II/IV} окислювальна циклізація 1,6-дієнінових сполук) [51], триазоло[1,5-*a*][1,4]бензодіазепінони **171a** (+NaN₃, ДМСО-CuI-L-пролін, 120 °C – тандемне азід-алкінове циклоприєднання / C-N сполучення за Ульманом) [48] (Схема 1.26).

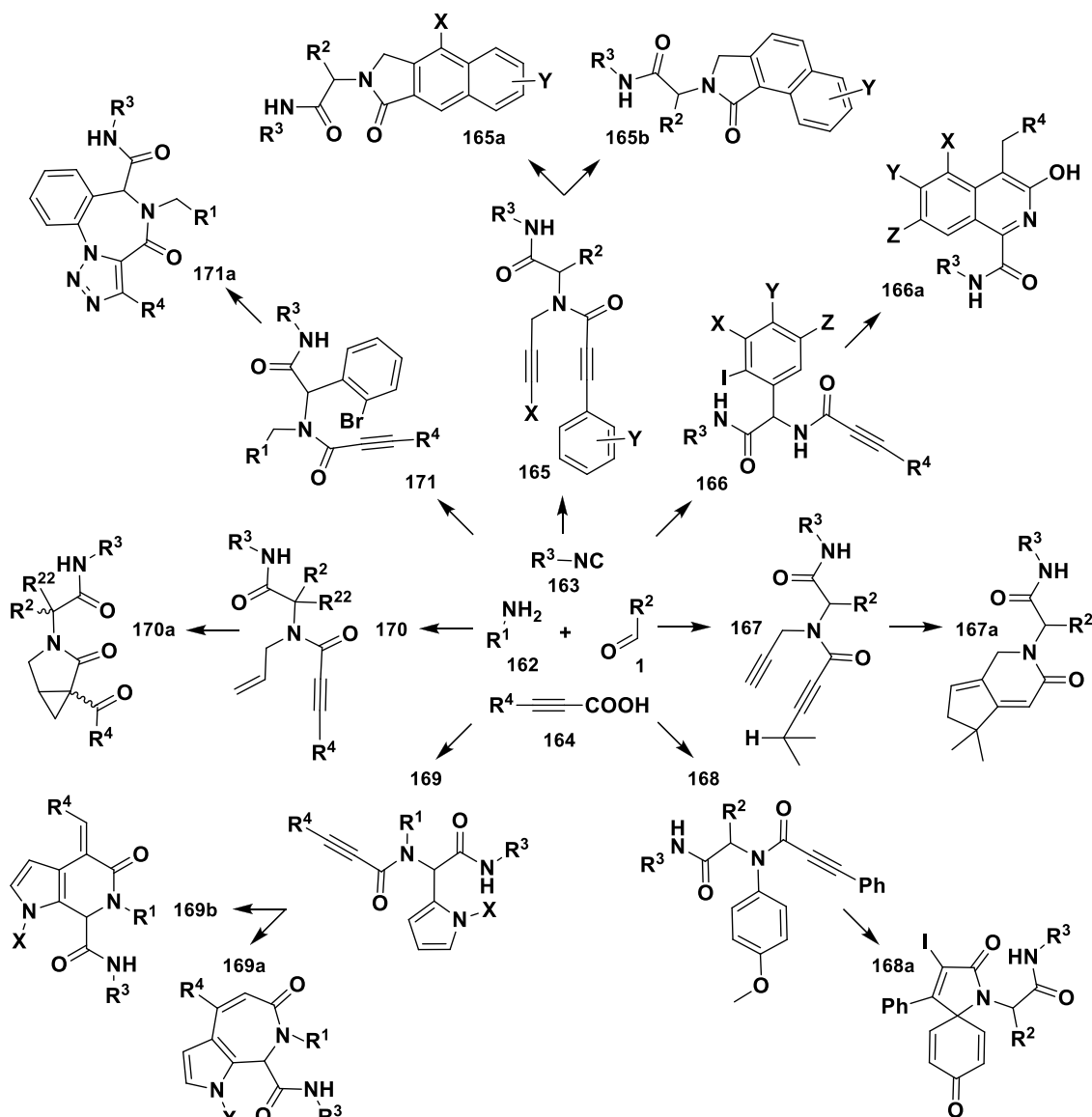


Схема 1.26

Цікавий випадок перебігу двох напрямків пост-циклізацій залежно від розчинника розглянутий авторами [43]. Було встановлено, що Угі-продукт **172** (на основі заміщених анілінів та ароматичних альдегідів, алкілізоціаніду та фенілпропаргілової кислоти) за нагрівання циклізується у β -лактами **174** (CH₃CN-K₂CO₃ (1 еквівалент), 80 °C, 1-2 год.) або пірролідин-2,5-діони **176**

($\text{CH}_3\text{OH-K}_2\text{CO}_3$ (1 еквівалент), $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1-2 год.), будова яких підтверджена цілим набором методів, включаючи РСД (Схема 1.27).

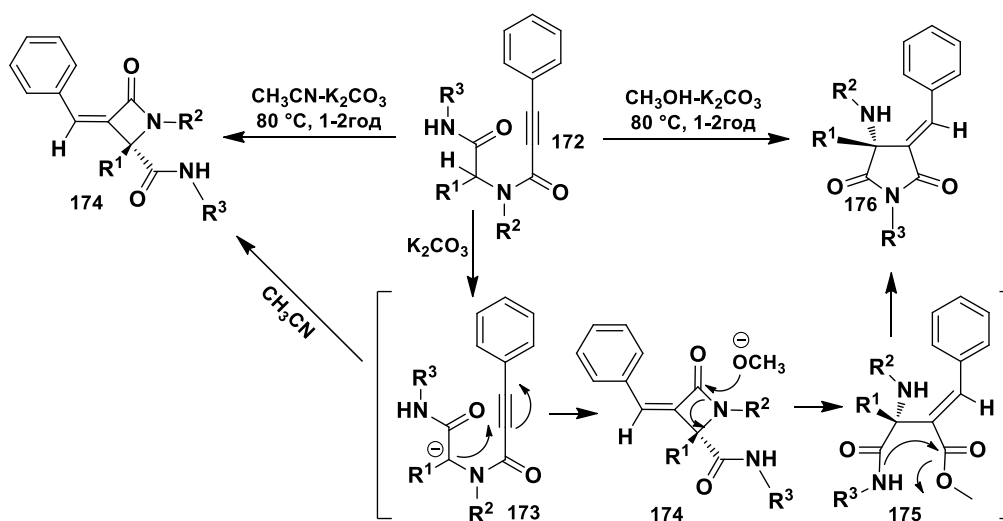


Схема 1.27

Проміжною сполукою обох напрямків автори [43] вважають аніон **173**, утворений у результаті відщеплення основою протону біля третинного атома карбону, який далі циклізується до похідного **174**. Але в реакції у метанолі в основному середовищі генерується активний метилат-аніон, який далі нуклеофільно атакує карбонільну групу в сполуці **174** з розкриттям β -лактамового фрагмента та рециклізацією в пірролідин-2,5-діони **176** [43]. На нашу думку, утворення карбаніону **173** при дії такої основи середньої сили, як калій карбонат, є сумнівним, тому, можливо, механізми даних перетворень є дещо іншими (Схема 1.27).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Аналіз літературних даних показав, що серед широко описаних взаємодій аміноазолів, карбонільних сполук та СН-кислот, реакції за участю нециклічних СН-кислот є менш вивченими, а випадки поєднання багатокомпонентних реакцій вищевказаних реагентів та пост-циклізацій описані фрагментарно. Водночас, серед аміноазолів, що використовуються як амінна компонента в конденсації Грьобке, амінопіразоли є найменш вивченими, а випадки взаємодії аміноазолів як амінної компоненти в реакції Угі взагалі не описані.

Тому, було вирішено детально вивчити багатокомпонентні реакції аміноазолів за типом Дьобнера за участю гідрокси(алкокси)- заміщених бензальдегідів та піровиноградних кислот; за типом Грьобке за участю ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів; за типом Угі за участю ароматичних альдегідів, алкілізоціанідів та фенілпропаргілової кислоти з метою розробки синтетичних підходів до збільшення молекулярної різноманітності гетероциклічних сполук із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій та комбінування багатокомпонентних реакцій.

**РОЗДІЛ 2. ВЗАЄМОДІЇ ЗА ТИПОМ ДЬОБНЕРА 5-АМІНО-3-
АРИЛПІРАЗОЛІВ АБО 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З
САЛІЦИЛОВИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА ПІРОВИНОГРАДНИМИ
КИСЛОТАМИ**

Обрані вихідні сполуки: саліцилові альдегіди **1**, аміноазолі **2** (5-аміно-3-арилпіразолі та 3-аміно-1,2,4-триазол) та піровиноградні кислоти **3**, що беруть участь в конденсаціях за типом Дьобнера, є поліфункціональними реагентами. Отже, в умовах застосування стратегії керованих багатокомпонентних реакцій, знаючи потенційні реакційні центри та спираючись на літературні дані, можливо одержати кілька хемотипів сполук **A-E**, а також їх позиційні, регіо-, стереоізомери (Схема 2.1).

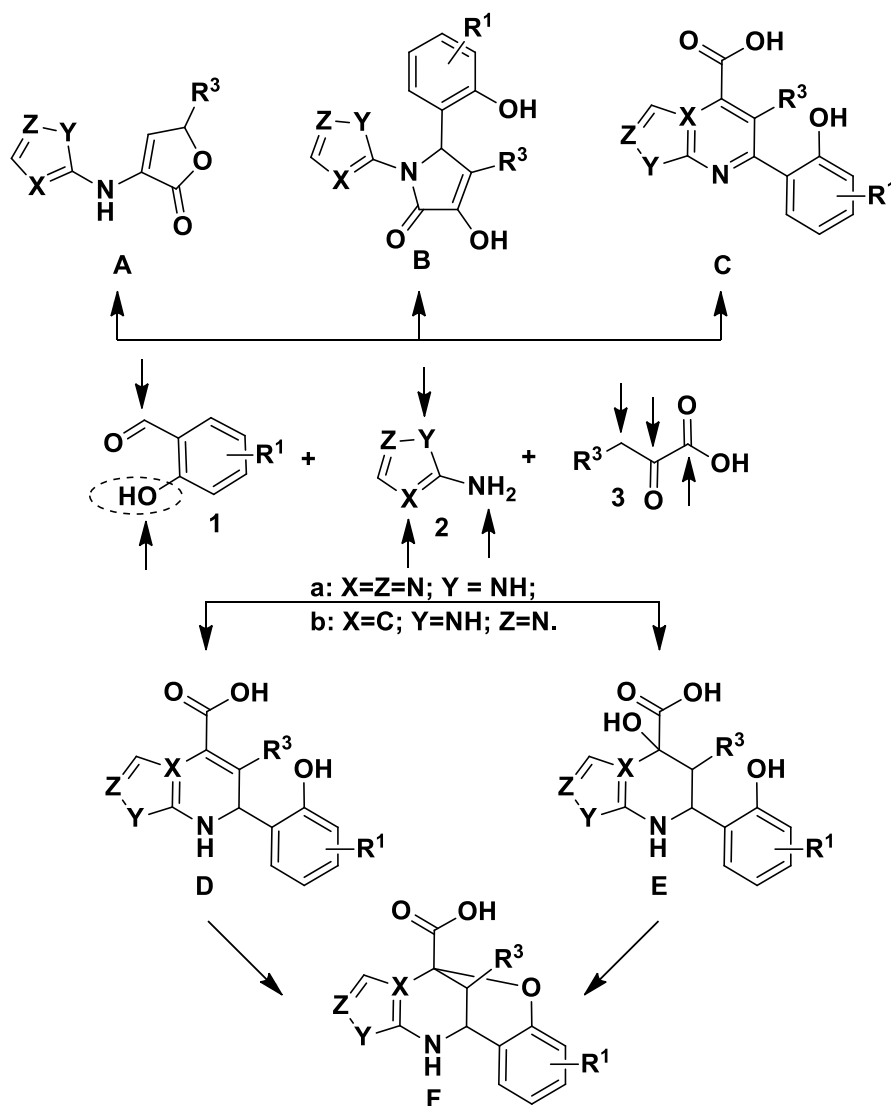


Схема 2.1

Більше того, наявність *орто*-гідроксильної групи в альдегідах **1** уможливорює перебіг пост-циклізацій з утворенням, наприклад, сполук за типом **F**, непласка місткова структура яких є додатковим джерелом молекулярної різноманітності.

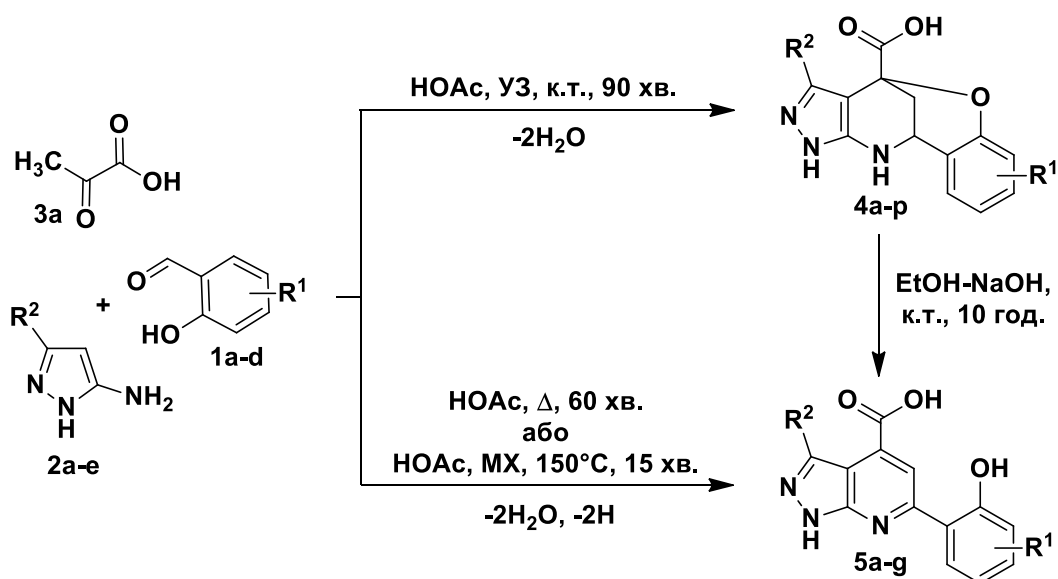
Отже, метою даної частини дослідження є розробка способів керування багатокомпонентними реакціями сполук **1**, **2** та **3** із застосуванням декількох підходів до генерування молекулярної різноманітності – стратегії керованих багатокомпонентних реакцій, стратегії заміни одного реагента та стратегії пост-циклізацій.

2.1. Реакції за участю 5-аміно-3-арилпіразолів

Виявлено, що трикомпонентна реакція еквімолярних кількостей саліцилових альдегідів **1a-d**, 5-аміно-3-арилпіразолів **2a-e** та піровиноградної кислоти (**3a**) за кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 60 хвилин приводить до формування 3-арил-6-(2-гідроксифеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот **5a-g** (Схема 2.2, Таблиця 2.1). Сполуки **5a-g** також виділено в умовах мікрохвильового нагріву в оцтовій кислоті (150 °C, 15 хв.), що дозволяє майже у 4 рази зменшити час процесу за рахунок підвищення реакційної температури.

Зниження температури реакції до кімнатної приводить до перемикання напрямку взаємодії сполук **1a-d**, **2a-e** та **3a** в оцтовій кислоті в умовах ультразвукового опромінення (УЗ) у бік утворення продуктів двох каскадних циклізацій – 3-арил-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонових кислот **4a-p**. Ці місткові гетероцикли є стабільними за кип'ятіння в ряді розчинників (оцтова кислота, метанол, етанол, бутанол), однак результатом їх перемішування в етанольному розчині натрій гідроксиду протягом 10 годин є розкриття місткового фрагмента, окиснення та формування з високими виходами (~ 90 %) гетероароматичних кислот **5**. Утворення останніх також спостерігається в умовах мікрохвильового опромінення бензоксазоцинів **4** у оцтовій кислоті (150 °C, 20 хв.) або

кип'ятіння у ДМСО протягом 48 годин. З іншого боку, наслідком кип'ятіння сполук **4** у ДМФА протягом 2 годин є їх розкладання та утворення смолоподібної суміші неідентифікованих продуктів.



1a-d: a $R^1 = H$, b $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, c $R^1 = 5\text{-Cl}$, d $R^1 = 5\text{-NO}_2$;

2a-e: a $R^2 = C_6H_5$, b $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$, c $R^2 = 4\text{-BrC}_6H_4$, d $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$, e $R^2 = 4\text{-C}_2H_5C_6H_4$;

4a-p: a $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, b $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$, c $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6H_4$,

d $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$, e $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-C}_2H_5C_6H_4$, f $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = C_6H_5$,

g $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$, h $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6H_4$,

i $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$, j $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 4\text{-C}_2H_5C_6H_4$, k $R^1 = 5\text{-Cl}$,

$R^2 = C_6H_5$, l $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$, m $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6H_4$,

n $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$, o $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = 4\text{-C}_2H_5C_6H_4$, p $R^1 = 5\text{-NO}_2$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$;

5a-g: a $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, b $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6H_4$, c $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6H_4$,

d $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$, e $R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-C}_2H_5C_6H_4$, f $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^2 = C_6H_5$,

g $R^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6H_4$.

Схема 2.2

Синтез бензоксазочинів **4** також можливий без застосування ультразвуку, шляхом звичайного механічного перемішування. Проте, у цьому випадку час реакції збільшується з 90 хвилин до 20 годин, а цільові продукти містять домішки азометинів **6** на основі 5-аміно-3-арилпіразолів **2** та саліцилових альдегідів **1** (Схема 2.3). Ті ж самі домішки та певна кількість вихідних реагентів виявлені в осаді та у фільтраті, якщо взаємодію проводити у метанолі або етанолі з додаванням каталітичних кількостей хлороводневої кислоти.

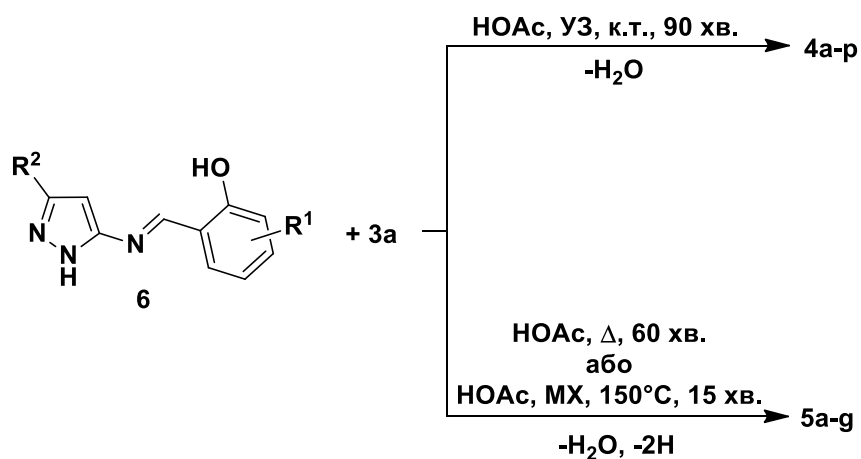


Схема 2.3

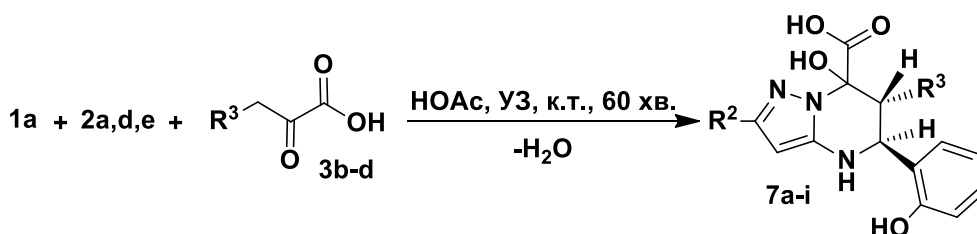
Таблиця 2.1

Синтез сполук 4 та 5

Вихідні сполуки				Продукт	
№	R ¹	№	R ²	№	Вихід, %
1a	H	2a	C ₆ H ₅	4a	72
1a	H	2b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4b	88
1a	H	2c	4-BrC ₆ H ₄	4c	82
1a	H	2d	4-ClC ₆ H ₄	4d	80
1a	H	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	4e	74
1b	3-CH ₃ O	2a	C ₆ H ₅	4f	75
1b	3-CH ₃ O	2b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4g	76
1b	3-CH ₃ O	2c	4-BrC ₆ H ₄	4h	78
1b	3-CH ₃ O	2d	4-ClC ₆ H ₄	4i	85
1b	3-CH ₃ O	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	4j	80
1c	5-Cl	2a	C ₆ H ₅	4k	70
1c	5-Cl	2b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4l	73
1c	5-Cl	2c	4-BrC ₆ H ₄	4m	81
1c	5-Cl	2d	4-ClC ₆ H ₄	4n	72
1c	5-Cl	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	4o	79
1d	5-NO ₂	2b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4p	67
1a	H	2a	C ₆ H ₅	5a	30
1a	H	2b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5b	45
1a	H	2c	4-BrC ₆ H ₄	5c	42
1a	H	2d	4-ClC ₆ H ₄	5d	40
1a	H	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	5e	39
1c	5-Cl	2a	C ₆ H ₅	5f	35
1b	3-CH ₃ O	2d	4-ClC ₆ H ₄	5g	26

Можна припустити, що вказані азометини **6** є інтермедіатами обох вищеописаних гетероциклізацій, що опосередковано доведено шляхом двокомпонентної взаємодії попередньо-синтезованих імінів **6** із пірвіноградною кислотою (**3a**) в оцтовій кислоті за кімнатної температури або за нагрівання з одержанням цільових сполук **4** або **5**, відповідно (Схема 2.3). Можливість трансформації азометинів **6** у піразолопіридини **5** за умов нагрівання в оцтовій кислоті описана раніше [247, 246].

Введення у γ -положення пірвіноградної кислоти арильного замісника може значно впливати на перебіг взаємодій і, іноді, обумовлювати формування нових типів сполук порівняно з гетероциклізаціями за участю пірвіноградної кислоти [250, 251]. У нашому випадку в конденсації реагентів **1a**, **2a,d,e** та **3b-d** в оцтовій кислоті за кімнатної температури протягом 60 хвилин відбулася зміна регіоспрямованості реакції з формуванням піримідинового, а не піридинового циклу в сполуках **7a-i** (Схема 2.4, Таблиця 2.2).



3b-d: b $R^3 = C_6H_5$, c $R^3 = 4-CH_3OC_6H_4$, d $R^3 = 4-ClC_6H_4$;

7a-i: a $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = C_6H_5$, b $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = 4-CH_3OC_6H_4$,

c $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = 4-ClC_6H_4$, d $R^1 = H$, $R^2 = 4-ClC_6H_4$, $R^3 = C_6H_5$,

e $R^1 = H$, $R^2 = 4-ClC_6H_4$, $R^3 = 4-CH_3OC_6H_4$, f $R^1 = H$, $R^2 = 4-ClC_6H_4$, $R^3 = 4-ClC_6H_4$,

g $R^1 = H$, $R^2 = 4-C_2H_5C_6H_4$, $R^3 = C_6H_5$, h $R^1 = H$, $R^2 = 4-C_2H_5C_6H_4$, $R^3 = 4-CH_3OC_6H_4$,

i $R^1 = H$, $R^2 = 4-C_2H_5C_6H_4$, $R^3 = 4-ClC_6H_4$.

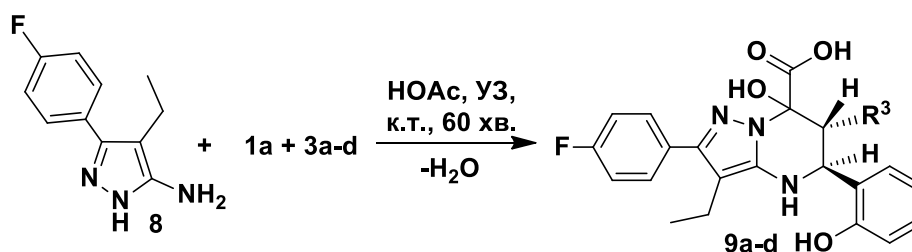
Схема 2.4

Синтез сполук 7

Вихідні сполуки						Продукт	
№	R ¹	№	R ²	№	R ³	№	Вихід, %
1a	H	2a	C ₆ H ₅	3b	C ₆ H ₅	7a	70
1a	H	2a	C ₆ H ₅	3c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	7b	56
1a	H	2a	C ₆ H ₅	3d	4-ClC ₆ H ₄	7c	59
1a	H	2d	4-ClC ₆ H ₄	3b	C ₆ H ₅	7d	79
1a	H	2d	4-ClC ₆ H ₄	3c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	7e	68
1a	H	2d	4-ClC ₆ H ₄	3d	4-ClC ₆ H ₄	7f	74
1a	H	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	3b	C ₆ H ₅	7g	69
1a	H	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	3c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	7h	58
1a	H	2e	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	3d	4-ClC ₆ H ₄	7i	64

Усі спроби одержати місткові сполуки за типом **4** у реакціях за участю арилпірвіноградних кислот **3b-d** виявилися безуспішними, що, імовірно, пов'язано зі зростанням стеричної напруженості при введенні додаткового арильного замісника та зі впливом вузлового атома нітрогену піразолопіримідинової системи.

Останнє припущення опосередковано підтверджуються тим, що взаємодія саліцилового альдегіду **1a** та пірвіноградних кислот **3a-d** із піразолом **8**, в якому реакційний центр у положенні 4 блокований етильною групою, за кімнатної температури та ультразвукового опромінення замість місткових сполук також приводить до утворення тетрагідропіримідинів **9a-d**. (Схема 2.5, Таблиця 2.3).



3a-d: a R³ = H, b R³ = C₆H₅, c R³ = 4-CH₃OC₆H₄, d R³ = 4-ClC₆H₄;

9a-d: a R³ = H, b R³ = C₆H₅, c R³ = 4-CH₃OC₆H₄, d R³ = 4-ClC₆H₄.

Схема 2.5

Синтез сполук 9

Вихідні сполуки		Продукт	
№	R ³	№	Вихід, %
3a	H	9a	65
3b	C ₆ H ₅	9b	75
3c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	9c	52
3d	4-ClC ₆ H ₄	9d	70

Тетрагідропіримідини **7** та **9** не відзначаються стабільністю та поступово розкладаються в оцтовокислому розчині і швидко в розчинах ДМСО до суміші вихідних сполук, що зафіксовано ЯМР ¹H вимірюваннями. Усі спроби провести дегідратацію цих гетероциклів, щоб одержати дигідропіримідини або місткові сполуки, були безуспішними.

Трикомпонентні реакції піразолів **2** або **8** з саліциловими альдегідами **1** та арилпіровиноградними кислотами **3b-d** проводили в різних розчинниках (також із додаванням основ або мінеральних кислот), як за умов звичайного нагрівання, так і в мікрохвильовому реакторі, але в усіх випадках із реакційної суміші виділяли вихідні реагенти **1**, **2a-e** (або **8**), **3b-d**, іноді забруднені домішками азометинів **6** або інших сполук, що було складно ідентифікувати.

Слід зазначити, що, як і у випадку реакцій за участю піровиноградної кислоти, сполуки **7** та **9** можливо синтезувати і шляхом двокомпонентної конденсації відповідних азометинів **6** та арилпіровиноградних кислот **3b-d**, що є опосередкованим підтвердженням припущення щодо механізмів реакції.

Ідентифікацію одержаних сполук проведено на основі даних елементного аналізу, мас-спектрометрії, 1D ЯМР (¹H та ¹³C), 2D ЯМР (NOESY, HSQC, HMBC), ІЧ-спектроскопії, РСД. Так, в спектрах ЯМР ¹H сполук **4** (Рис. 2.1) наявні сигнали: широкий синглет піразольної NH та COOH-груп в області 12.00 – 12.50 м.ч., широкий синглет піридинової NH-

групи в області 6.40-6.57 м.ч., мультиплет СН-групи в області 4.39-4.42 м.ч., мультиплет СН₂-групи в області 2.19-2.22 м.ч., піки ароматичних протонів в області 6.70-7.70 м.ч.

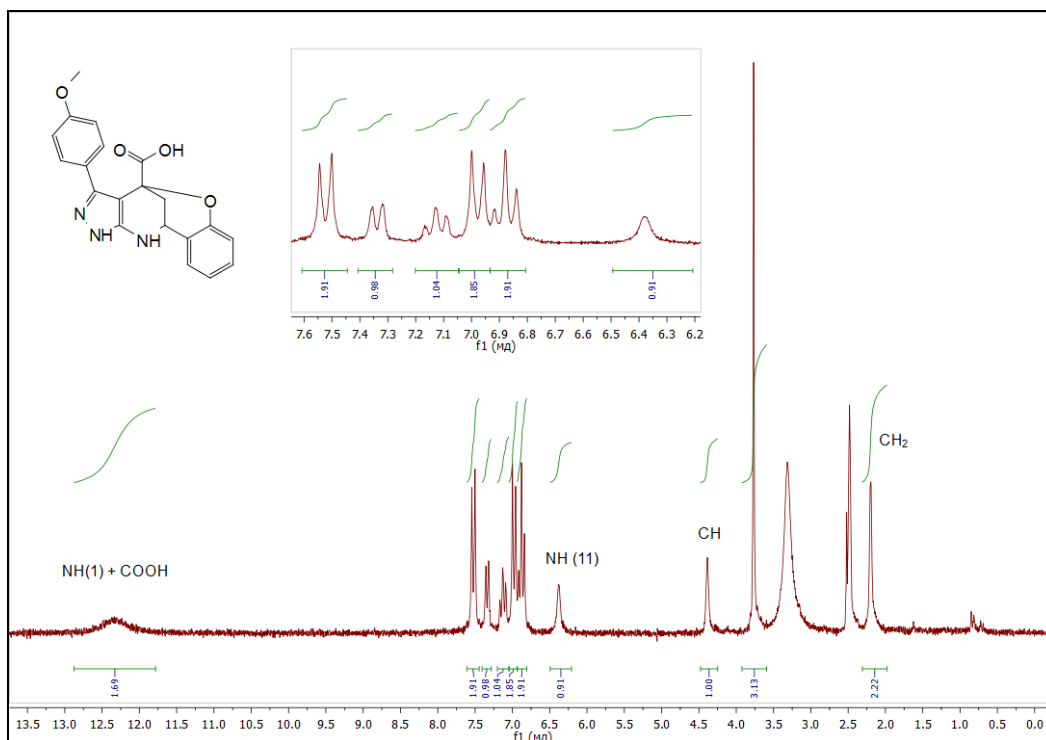


Рис. 2.1 ЯМР ¹H спектр сполуки **4b**.

Наявність резонансного сигналу піразольної NH-групи та відсутність синглету піразольного СН-протона свідчить про формування піридинового, а не піримідинового циклу в сполуках **4** та **5**. Однак спектральні дані, отримані для бензоксазацинів **4**, можуть відповідати мінімум двом можливим ізомерам А та В (Рис. 2.2) (аналогічна ситуація для сполук **5**).

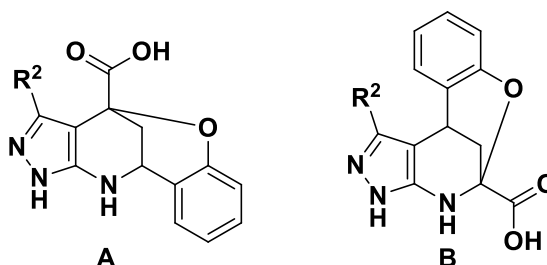


Рис. 2.2 Альтернативні структури А і В для сполук **4**.

Експерименти COSY та NOESY показали кореляції між сигналами протонів NH та СН-груп в піридиновому кільці та відсутність кореляцій між сигналами протонів ароматичного ядра альдегіду та арильного замісника в

піразолі, які би мали місце у випадку структури **B**. Дані НМВС спектру також свідчать на користь структури **A**, яка остаточно приписана сполукам **4** на основі рентгеноструктурних досліджень гетероциклу **4e** (Рис. 2.3).

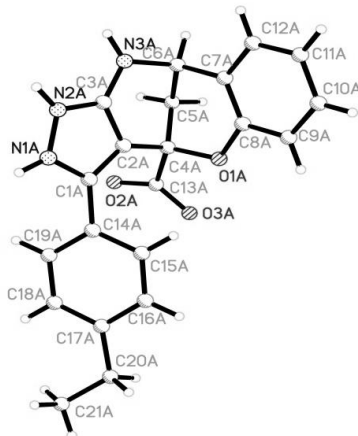


Рис. 2.3 Молекулярна структура сполуки **4e** (дані РСД).

Спектри ЯМР ^1H сполук **5** (Рис. 2.4) містять широкий синглет піразольної NH та COOH-груп в області 14.00 м.ч., широкий синглет фенольної OH-групи в області 12.5 м.ч. та сигнали ароматичних протонів, включаючи синглет піридинової CH-групи, в області 7.00 – 8.00 м.ч.

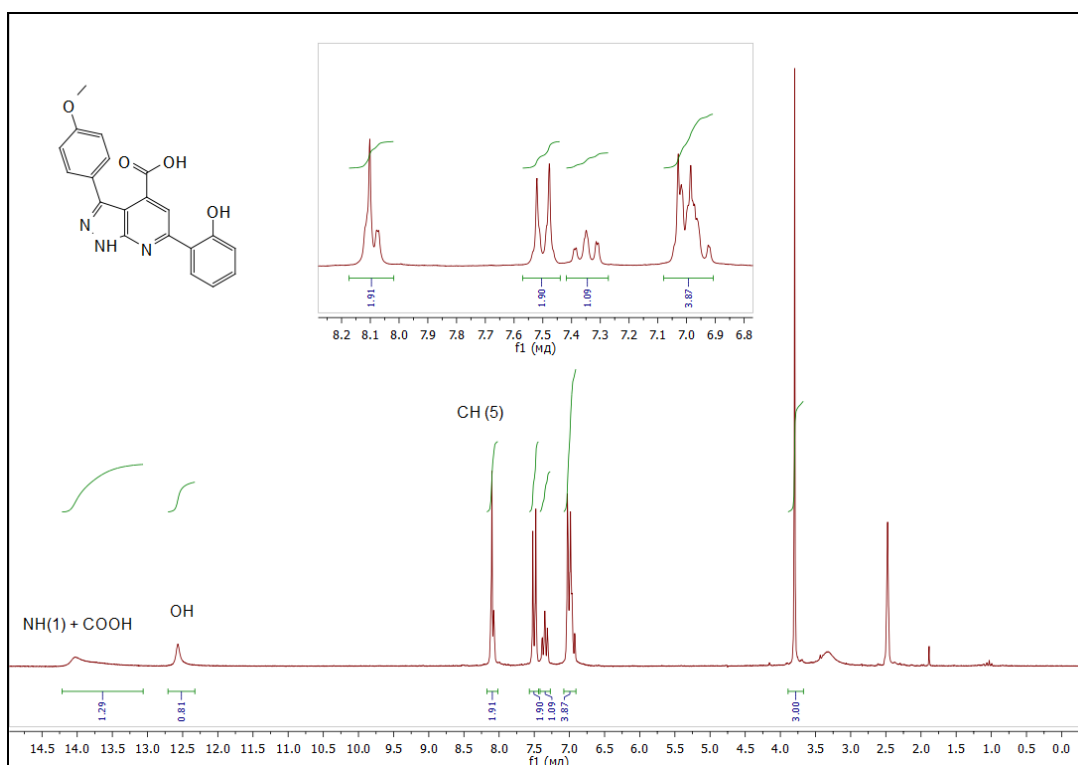


Рис. 2.4 ЯМР ^1H спектр сполуки **5b**.

Додаткове підтвердження структури гетероциклів **5** отримано в результаті порівняння спектрів ЯМР ^1H із наявними в публікаціях для споріднених сполук.

Спектри ЯМР ^1H сполук **7** (Рис. 2.5) містять широкий синглет COOH-групи в області 12.75 – 13.20 м.ч., широкий синглет фенольної OH-групи в області 9.44 – 9.52 м.ч., широкий синглет піримідинової NH-групи в області 6.70 – 6.77 м.ч., дублет СН-групи у положенні 5 в області 5.38 – 5.48 м.ч. та дублет СН-групи у положенні 6 в області 3.94 – 4.05 м.ч. (з $^2J \sim 11.1 - 11.9$ Гц), синглет СН-групи піразолу в області 5.51 – 5.62 м.ч., а також мультиплет ароматичних протонів, включаючи синглет OH-групи у положенні 7, в області 6.60 – 7.81 м.ч.

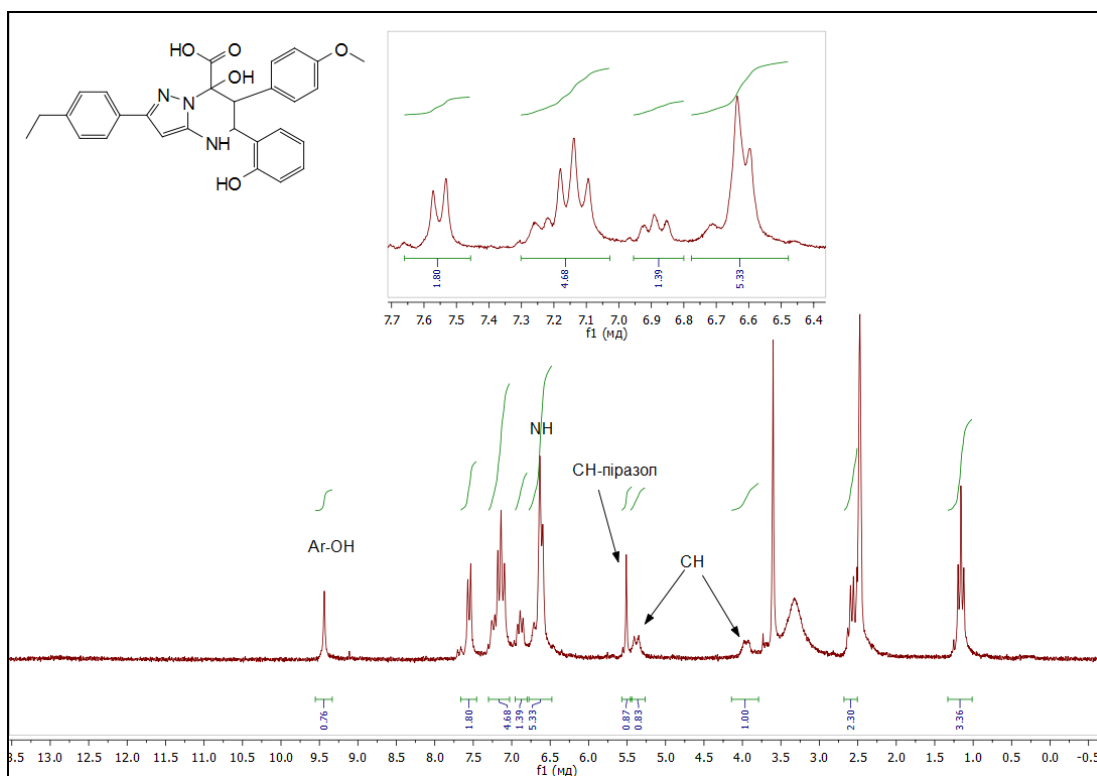


Рис. 2.5 ЯМР ^1H спектр сполуки **7h**.

У спектрах ЯМР ^1H сполук **9b-d** наявні дублети СН-груп у положеннях 5 та 6 у області 5.38 – 5.43 та 3.92 – 3.99 м.ч., відповідно ($^2J \sim 11.2 - 11.8$ Гц). У випадку сполуки **9a** замість вищеназваних сигналів присутні мультиплет СН-групи у положенні 5 в області 4.90 м.ч. та мультиплет СН₂-групи у положенні 6 в області 2.21 м.ч. Спектри сполук **9a-d** також містять широкі

синглети COOH-групи в області 12.95-13.06 м.ч., фенольної OH-групи в області 9.39 – 9.45 м.ч. та піримідинової NH-групи в області 6.26 – 6.33 м.ч., кватрет CH₂-групи етильного замісника у положенні 3 в області 2.34 – 2.40 м.ч. (³J ~ 7.5 Гц), триплет CH₃-групи етильного замісника у положенні 3 в області 0.96 – 1.01 м.ч. (³J ~ 7.5 Гц), а також мультиплети ароматичних протонів, включаючи широкий синглет OH-групи у положенні 7, в області 6.58 – 7.59 м.ч.

Проте, вищеописані спектри гетероциклів **7** можуть відповідати щонайменше чотирьом альтернативним структурам **A-D** (пари регіо- та позиційних ізомерів, Рис. 2.6).

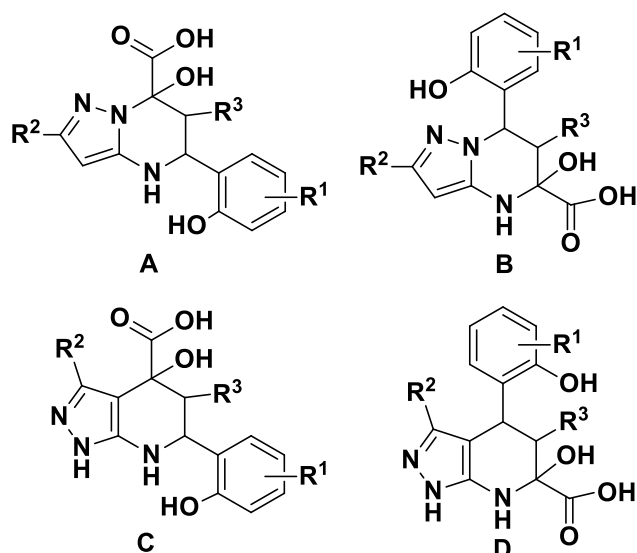


Рис. 2.6 Альтернативні структури **A-D** для сполук **7**.

За допомогою експерименту із дейтерообміну з D₂O виявлені сигнали обмінних протонів у сполуках **7**, у той час як синглет в області 5.51 – 5.62 м.ч. не обмінюється, що вказує на те, що він відповідає CH-групі піразолу, а, отже, і структурам **A** або **B**. Подальший вибір на користь одного з позиційних ізомерів зроблений на основі аналізу 2D ЯМР спектрів (Рис. 2.7).

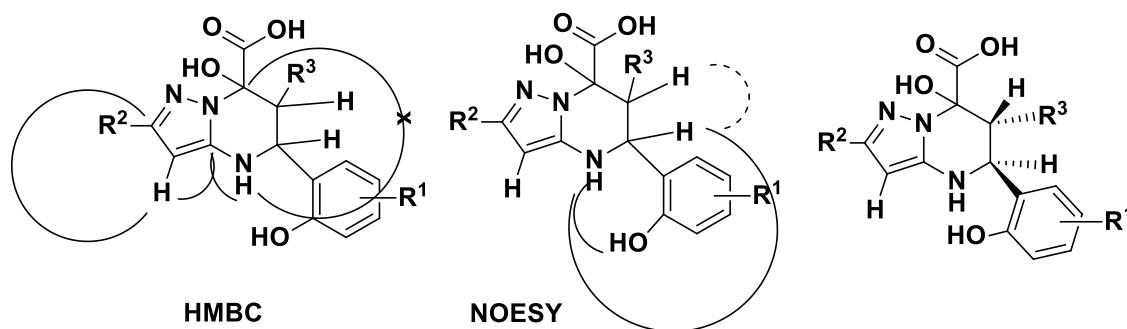


Рис. 2.7 Результати експериментів HMBC та NOESY.

Виявлені HMBC-кореляції між сигналами протона піразольного циклу та C-2-атомом, а також між вузловим атомом карбону та протонами в положеннях 3 та 4. У той же час, кореляція між сигналами C-7-атома та протоном у положенні 4 відсутні. У спектрах NOESY наявні крос-піки між сигналами протонів у положеннях 4 та 5, та між протоном у положенні 4 та протоном фенольної гідроксильної групи. Отримані результати свідчать на користь структури **A**. Аналогічним чином підтверджена будова гетероциклів **9** (Рис. 2.7).

Відносну стереохімію центрів у положеннях 5 та 6 у сполуках **7** (для гетероциклів **9** аналогічно) визначено за допомогою аналізу ^1H та 2D ЯМР спектрів. Так, константи спінової взаємодії (3J) для цих протонів дорівнюють приблизно 11-12 Гц, що відповідає *транс*-орієнтації, а в спектрах NOESY наявні слабкі кореляції між їх сигналами.

2.2. Реакції за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу

На наступному етапі в рамках застосування стратегії генерування молекулярної різноманітності шляхом заміни одного реагента, 5-амінопіразолу замінено на 3-аміно-1,2,4-триазол із метою вивчення впливу аміноазольної компоненти на перебіг багатокомпонентних процесів.

Трикомпонентну реакцію 3-аміно-1,2,4-триазолу (**10**), саліцилових альдегідів **1a,b** та пірвіноградної кислоти (**3a**) проводили за різних умов, у тому числі описаних у попередніх роботах [39], проте виявити серед продуктів реакції місткові сполуки не вдалось (Схема 1.24, сполука **147**).

Замість них в оцтовій кислоті за кімнатної температури в умовах ультразвукової активації протягом двох годин уперше одержано 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти **12a,b** (Схема 2.6). Утворення подібних сполук на основі заміщених анілінів та етилпірувату описано раніше лише в двох джерелах [320, 321].

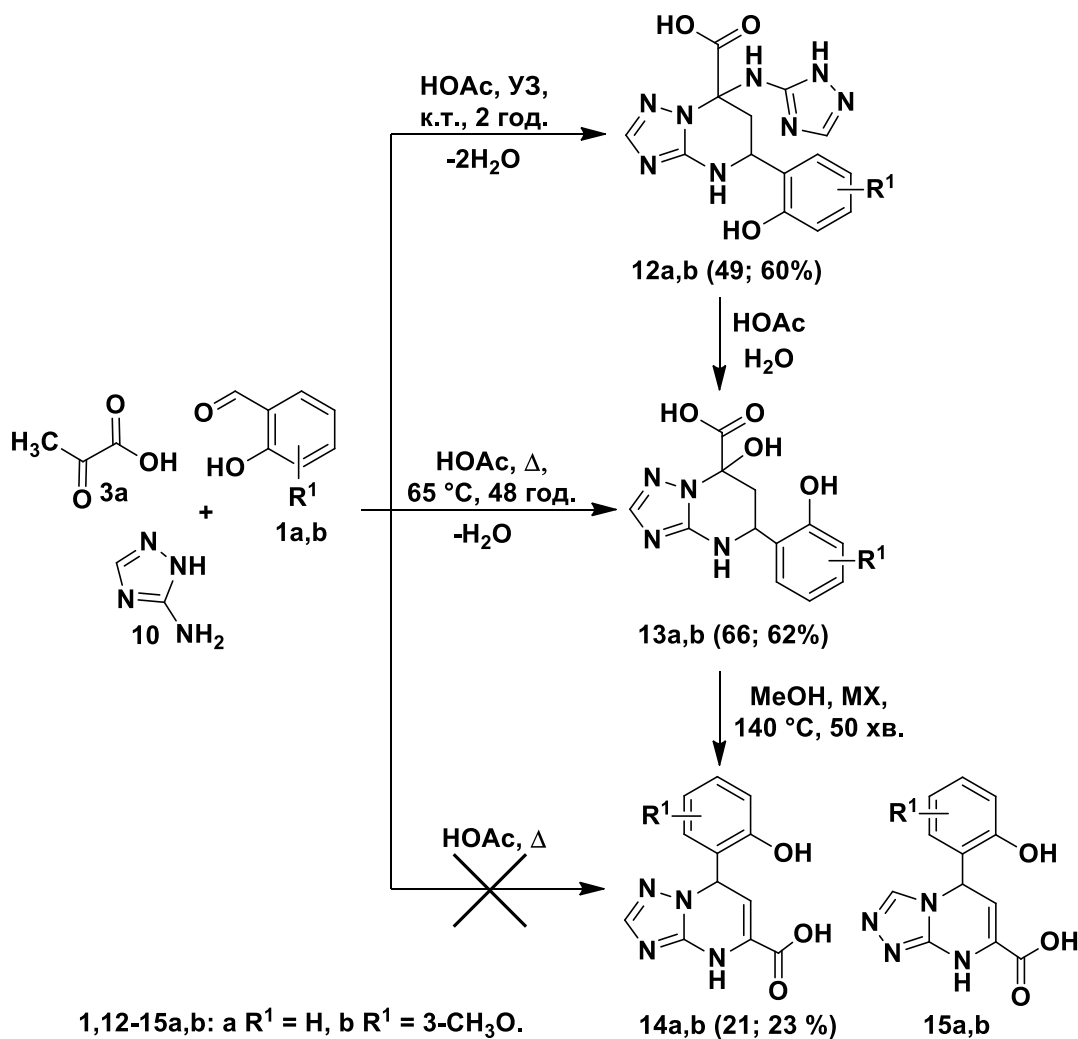


Схема 2.6

Триазоліламінотетрагідропіримідини **12a,b** не відзначалися стабільністю в протонних розчинниках у присутності води, а особливо за підвищення температури, поступово переходили в 7-гідрокситетрагідропіримідини **13a,b**. Цей факт значно ускладнював виділення гетероциклів **12**. Проведення реакції у безводному ДМФА за умов ультразвукової активації протягом двох годин дозволило запобігти швидкому переходу сполук **12** у **13**

та одержати похідні **12**, однак з меншими виходами, ніж за реакції в оцтовій кислоті. Зворотнє перетворення гетероциклів **13** у **12** не спостерігалось. У той же час, тривале нагрівання реагентів **1a,b**, **3a** та **10** в оцтовій кислоті до 65 °С протягом 48 годин дозволило селективно перемикнути взаємодію в бік утворення 7-гідрокситетрагідропіримідинів **13a,b** (Схема 2.6).

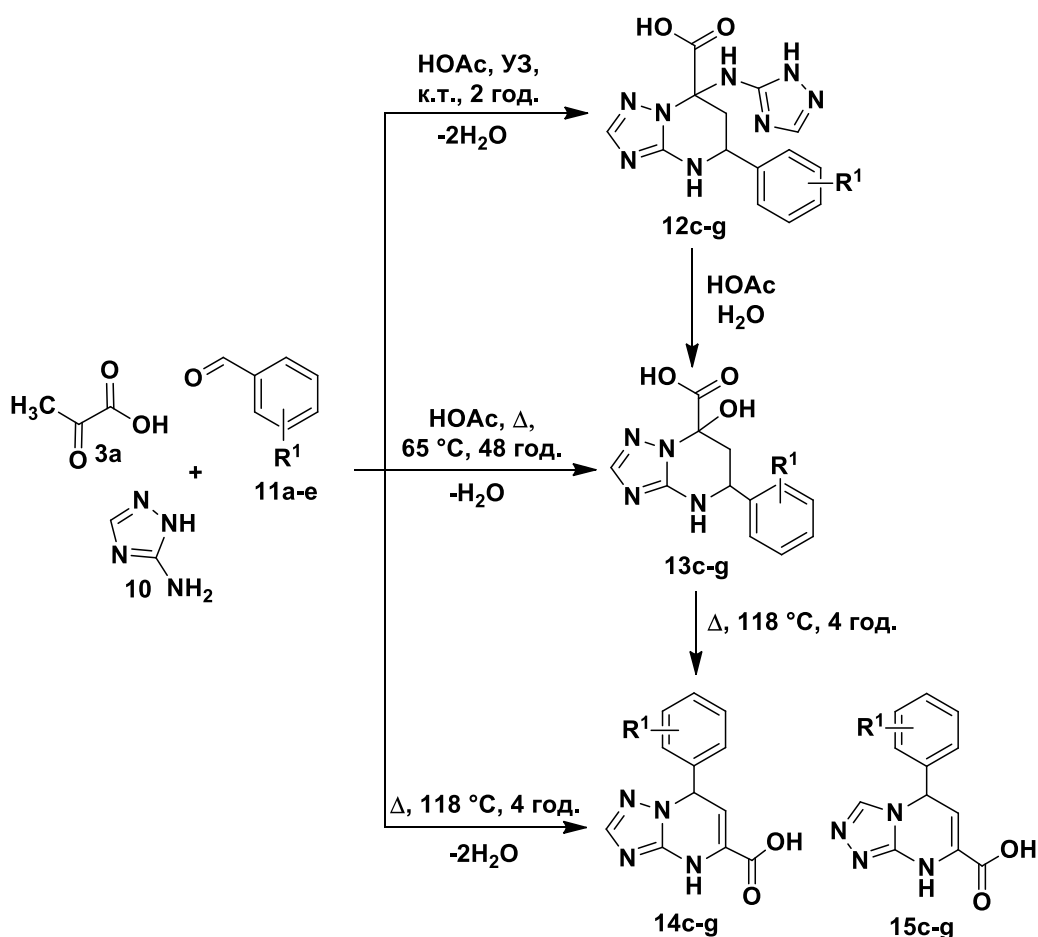
Вищеописану трикомпонентну реакцію (Схема 2.6) також проводили за інших умов: в інтервалі температур від 0 до 120 °С (як за звичайного нагрівання, так і в мікрохвильовому реакторі), у різних розчинниках, таких, як НОАс, ДМСО, первинні спирти в відсутності або з додаванням НСІ, Yb(OTf)₃ або Et₃N – в усіх випадках одержали суміші тетрагідропохідних **12a,b** та **13a,b** у різних співвідношеннях (зі зростанням температури та часу процесу підвищувався вміст сполук **13**), які часто містили домішки вихідних реагентів та неідентифікованих сполук.

Чисельні спроби внутрішньомолекулярної циклізації тетрагідропохідних **13a,b** з метою одержання місткових сполук будови **4** не мали успіху. Натомість, мікрохвильове опромінення тетрагідропіримідинів **13a,b** у метанолі (140 °С, 50 хв.) дозволило одержати з невисокими виходами дигідропохідні **14a,b** (Схема 2.6). При зниженні температури реакції до 130 °С сполуки **14a,b** виділено в суміші з регіоізомерами **15a,b**, а при підвищенні до 140-170 °С одержано дигідропохідні **14a,b**, але зростання виходів реакції не відбувається. Варіювання часу, температури реакції, розчинників та каталізатору (Et₃N, Yb(OTf)₃, NaOH або DMAP) не приводить ані до зростання виходів сполук **14a,b**, ані до виділення у чистому вигляді їх регіоізомерів **15a,b** або місткових сполук за типом **4**.

Невдалими виявились і спроби одержати сполуки **14a,b** трикомпонентною взаємодією вихідних реагентів **1a,b**, **3a** та **10**: утворення цільових гетероциклів не зафіксовано у реакціях у НОАс, ДМФА, СН₃ОН, СН₃ОН/НСІ, СН₃ОН/Et₃N в інтервалі температур від 90 до 150 °С, як за звичайного нагрівання, так і за мікрохвильового опромінення. У більшості випадків у межах нижнього інтервалу температур виділяли тетрагідропохідні

13a,b (до 110 °С) або суміші сполук **12a,b** та **13a,b**. Із підвищенням температури суміш поступово осмолювалася, а вміст тетрагідропіримідинів **13a,b** у ній знижувався. Слідові кількості дигідропохідних **14a,b** та **15a,b** у смолоподібній реакційній суміші фіксували після кип'ятіння вихідних речовин **1a,b**, **3a** та **10** у ДМФА протягом 5-10 хвилин або мікрохвильового опромінення в етанолі до 130 °С, протягом 40 хвилин.

З огляду на вищевикладене, було вивчено вплив на перебіг реакцій, що досліджуються, положення гідроксильної групи *орто*-, *мета*- та *пара*-заміщених гідроксибензальдегідів **1a,b** та **11a,b**, а також її заміни на метокси-групу (*орто*-, *мета*- та *пара*-метоксибензальдегіди **11c-e**), а отже і вплив стеричних, кислотно-основних та інших властивостей замісника в альдегідній компоненті на перебіг гетероциклізацій (Схема 2.7).



11a-e: a R¹ = 3-OH, b R¹ = 4-OH, c R¹ = 2-CH₃O, d R¹ = 3-CH₃O, e R¹ = 4-CH₃O;
 12-15c-g: c R¹ = 3-OH, d R¹ = 4-OH, e R¹ = 2-CH₃O, f R¹ = 3-CH₃O, g R¹ = 4-CH₃O.

Схема 2.7

Виявлено, що природа та положення замісника в альдегіді суттєво не впливають на перебіг реакцій утворення гетероциклів **12** та **13**; у випадку всіх вивчених альдегідів тетрагідропохідні **12c-g** та **13c-g** (Схема 2.7, Таблиця 2.4) одержували за тих же умов, що й їх аналоги **12a,b** та **13a,b**.

Таблиця 2.4

Синтез сполук **12**, **13** та **14**

Вихідні сполуки		Продукти	
№	R ¹	№	Вихід, %
11a	3-ОН	12c	34
11b	4-ОН	12d	76
11c	2-CH ₃ O	12e	70
11d	3-CH ₃ O	12f	65
11e	4-CH ₃ O	12g	60
11a	3-ОН	13c	65
11b	4-ОН	13d	42
11c	2-CH ₃ O	13e	64
11d	3-CH ₃ O	13f	48
11e	4-CH ₃ O	13g	40
11a	3-ОН	14c	6 ¹ /36 ²
11b	4-ОН	14d	33
11c	2-CH ₃ O	14e	45
11d	3-CH ₃ O	14f	40 ¹ /35 ²
11e	4-CH ₃ O	14g ³	56

¹містить слідові кількості вихідних речовин; ²нагрівання в НОAc, 110 °C, 48 год.; ³одержано раніше [74].

Як було встановлено раніше, у випадку саліцилових альдегідів **1a,b** у трикомпонентній реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом (**10**) та піровиноградною кислотою (**3a**) утворення дигідротриазолопіримідинового фрагмента (сполуки **14a,b**) не спостерігали. Кислоти **14a,b** виділяли лише за нагрівання сполук **13a,b** (CH₃OH, МХ, 140 °C, 50 хв.). Напроти, у випадку інших гідрокси- та метокси-заміщених альдегідів **11a-e** формування дигідропіримідинкарбонових кислот **14c-g** (Схема 2.7, Таблиця 2.4) проходило як у результаті трикомпонентної конденсації реагентів **3a**, **10** та

11a-e, так і за нагрівання тетрагідропохідних **13c-g**, при чому за однакових умов (НОАс, 118 °С, 4 год.).

Однак за вищеназваних умов дигідропіримідин **14c** на основі 3-гідроксибензальдегіду **11a** виділяли з низьким виходом у 6%. Для того, щоб підвищити селективність реакції утворення сполуки **14c** проведено скринінг реакційних умов: варіювання температури від 65 до 120 °С та часу процесу до 48 годин (Таблиця 2.5). Найбільш прийнятним виявлено нагрівання вихідних сполук **3a**, **10** та **11a** в оцтовій кислоті (110 °С, 48 год.), (Таблиця 2.5, пункт 7); у результаті дигідропіримідин **14c** виділявся з невеликими домішками регіоізомеру **15c** та іншими неідентифікованими речовинами та потребував подальшого очищення. Інші дигідропіримідини, як зазначалося раніше, можна одержувати простіше – кип'ятінням вихідних сполук в оцтовій кислоті протягом 4 годин.

Таблиця 2.5

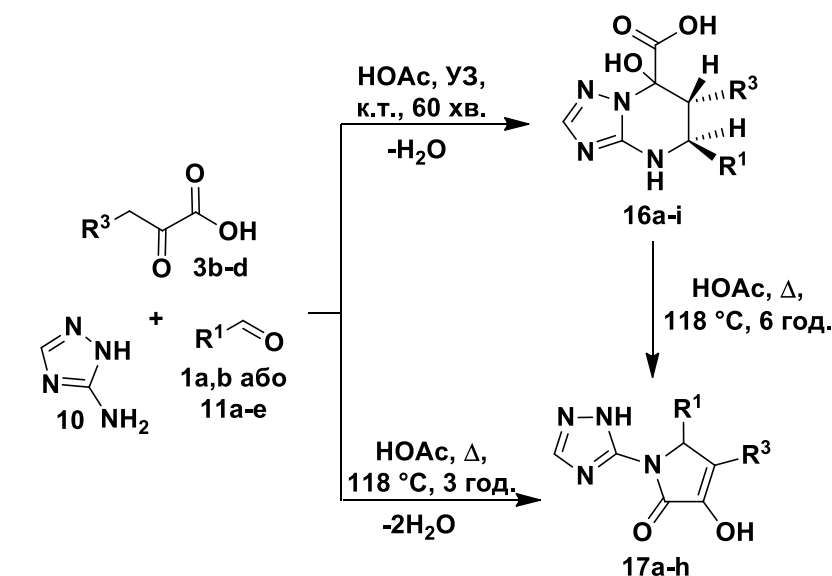
Підбір реакційних умов для одержання сполуки **14c**

№	Реакційні умови	Продукт	Вихід сполуки 14c, % ¹
1	Δ, НОАс, 65 °С, 48 годин	13c + 15% 15c	0
2	Δ, НОАс, 70 °С, 24 години	13c + 7% 15c	0
3	Δ, НОАс, 80 °С, 48 годин	15c + 20% 14c	8
4	Δ, НОАс, 90 °С, 24 години	15c + 20% 14c	5
5	Δ, НОАс, 100 °С, 48 годин	14c + 5% 15c	25
6	Δ, НОАс, 105 °С, 48 годин	14c + 5% 15c	33
7	Δ, НОАс, 110 °С, 48 годин	14c + 5% 15c ²	36
8	Δ, НОАс, 120 °С, 3 години	15c + 13c ^{3,4}	0
9	Δ, НОАс, 120 °С, 4 години	14c ³	6
10	Δ, НОАс, 120 °С, 5 годин	14c + 38 % 13c ^{3,4}	5

¹сполуку **14c** не виділяли з сумішей, її вміст в ізольованій суміші продуктів визначено із ¹Н ЯМР спектру; ²містить слідові кількості неідентифікованих домішок; ³смолоподібна суміш; ⁴містить домішки вихідних сполук та неідентифікованих речовин.

При переході до арилпіровиноградних кислот **3b-d** у трикомпонентній реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом (**10**) та альдегідами **1a,b,11a-e** за кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 3 годин або в умовах мікрохвильового

опромінення (170 °С, 40 хв.) замість дигідропохідних за типом **14** (Схеми 2.6, 2.7) виділено піролони **17a-h** (Схема 2.8, Таблиця 2.6). З іншого боку, взаємодія вихідних сполук **3b-d**, **10** та **1a,b,11a-e** в умовах ультразвукового опромінення за кімнатної температури протягом 60 хвилин проходить із формуванням тетрагідротриазолопіримідинів **16a-i**, у той час як утворення триазоліламінопохідних будови **12** не зафіксовано.



1a,b: a R¹ = 2-OHC₆H₄, b R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄;
3b-d: b R³ = C₆H₅, c R³ = 4-CH₃OC₆H₄, d R³ = 4-ClC₆H₄;
11a-e: a R¹ = 3-OHC₆H₄, b R¹ = 4-OHC₆H₄, c R¹ = 2-CH₃OC₆H₄,
 d R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, e R¹ = 4-CH₃OC₆H₄;

16a-i: a R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, b R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-CH₃OC₆H₄,
 c R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-ClC₆H₄, d R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅,
 e R¹ = 3-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, f R¹ = 4-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅,
 g R¹ = 2-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, h R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅,
 i R¹ = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅;

17a-h: a R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, b R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-CH₃OC₆H₄,
 c R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, d R¹ = 3-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅,
 e R¹ = 4-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, f R¹ = 2-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅,
 g R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, h R¹ = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅.

Схема 2.8

За умов кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 6 годин або мікрохвильового опромінення (180 °С, 40 хв.) тетрагідропіримідини **16** переходили в піролони **17**. Проведення реакції в розчині ДМСО-d₆ з одночасним моніторингом методом ¹H ЯМР виявило, що процес відбувається через розкладання тетрагідропохідних **16** до вихідних речовин і наступну

циклізацію в піролони **17**. Це свідчить на користь того, що у взаємодії сполук **3b-d**, **10** та **1a,b,11a-e** тетрагідропіримідини **16** є кінетично-контрольованим продуктом, а піролони **17** – термодинамічно-контрольованим продуктом.

Таблиця 2.6

Синтез сполук **16** та **17**

Вихідні сполуки				Продукт		
№	R ¹	№	R ³	№	Вихід, % Δ	Вихід, % МВ
1a	2-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16a	80	-
1a	2-ОНС ₆ Н ₄	3c	4-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	16b	54	-
1a	2-ОНС ₆ Н ₄	3d	4-СlС ₆ Н ₄	16c	71	-
1b	2-ОН-3-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16d	80	-
11a	3-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16e	64	-
11b	4-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16f	78	-
11c	2-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16g	64	-
11d	3-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16h	73(1/2) ¹	-
11e	4-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	16i ²	65	-
1a	2-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17a	42	26
1a	2-ОНС ₆ Н ₄	3c	4-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	17b	18	20
1b	2-ОН-3-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17c	51	45
11a	3-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17d	53	49
11b	4-ОНС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17e	38	34 ³
11c	2-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17f	45	52
11d	3-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17g	49	58
11e	4-СН ₃ ОС ₆ Н ₄	3b	С ₆ Н ₅	17h ²	58	68

¹суміш 2 діастереомерних пар; ²одержано раніше [250]; ³містить домішки **14**.

Для підвищення виходів сполук **17** реакцію проводили з використанням й інших розчинників та каталізаторів: оцтової кислоти, метанолу, етанолу, бутанолу, ізопропанолу, *N*-метил-2-піролідону, ДМФА, води, без додавання та з додаванням НСl, Et₃N або Yb(OTf)₃ за звичайного нагрівання або у мікрохвильовому реакторі в інтервалі температур до 190 °С. Однак суттєвого підвищення виходів сполук **17** не відбувалося, у той час як у багатьох випадках їх виділяли з домішками вихідних реагентів або тетрагідропіримідинів **16**.

Слід зазначити, що застосування мікрохвильової активації у синтезі піролонів **17** дозволило підвищити їх чистоту та виходи тільки у випадку метокси-заміщених в альдегідному фрагменті сполук. (Таблиця 2.6).

Отже, особливості перебігу вищеописаних гетероциклізацій спостерігали лише у випадку саліцилових альдегідів **1a,b**, при чому вони не пов'язані зі стеричними факторами чи впливом кислотно-основних властивостей гідроксильної групи, а значення має лише її наявність в *орто*-положенні альдегіду.

Ідентифікацію одержаних сполук проведено на основі даних елементного аналізу, мас-спектрометрії (у тому числі високої роздільної здатності), ЯМР 1D (^1H та ^{13}C), 2D та РСД. Так, у спектрах ЯМР ^1H сполук **12** (Рис. 2.8) наявні наступні сигнали: широкий синглет NH-групи триазолілового фрагмента та карбоксильної групи в положенні 7 в області 13.10 – 13.30 м.ч. (проявляється не завжди, що пов'язано з обмінними процесами), широкий синглет фенольної OH-групи в області 9.40 – 9.70 м.ч. (у випадку сполук **12a-d**), широкі синглети піримідинової NH-групи, СН груп триазолілового та триазольного фрагментів в області 7.31 – 7.91 м.ч., синглет триазоліламіногрупи в області 7.23 – 7.35 м.ч., мультиплет СН-групи в положенні 5 в області 5.10 – 5.25 м.ч. (для *орто*-заміщених похідних **12a,b,e**) та в області 4.60 – 4.90 м.ч. для сполук **12c,d,f,g**, мультиплет одного з протонів CH_2 -групи в положенні 6 в області 2.90 – 3.60 м.ч. та мультиплет іншого протону CH_2 -групи в положенні 6 в області 2.11 – 2.50 м.ч., а також мультиплети ароматичних протонів в області 6.65 – 7.45 м.ч. Подвоєння деяких сигналів у спектрах сполук **12** відбувається внаслідок існування похідних **12** у розчинах DMCO-d_6 у декількох таутомерних формах. Сигнали кислих протонів були виявлені за допомогою експерименту з дейтерообміну (D_2O).

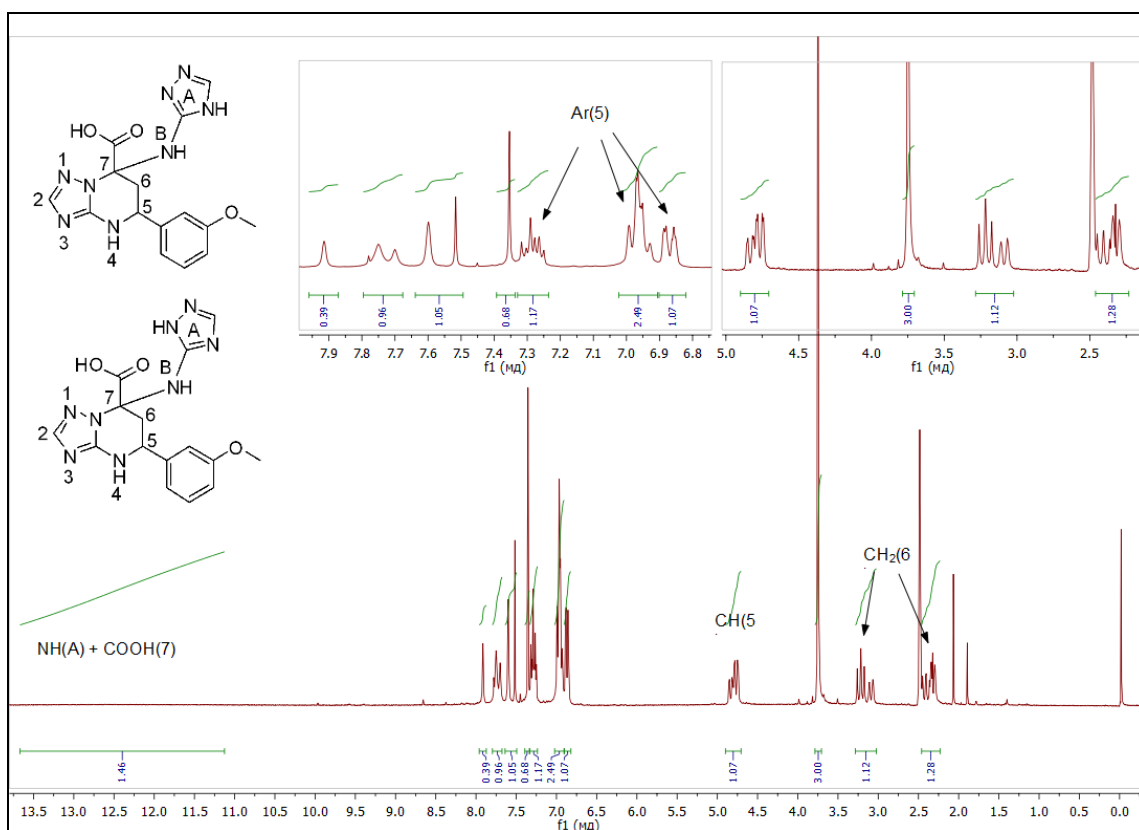


Рис. 2.8 ЯМР ^1H спектр сполуки **12f**.

У спектрах ЯМР ^1H сполук **13** (Рис. 2.9) сигнал карбоксильної групи не проявляється, що може бути пов'язано з обмінними процесами. Водночас спектри містять широкий синглет фенольної ОН-групи в області 9.42 – 9.68 м.ч. (у випадку сполук **13a-d**), широкий синглет піримідинової NH-групи у положенні 4 в області 7.53 – 7.76 м.ч., синглет СН-групи у положенні 2 в області 7.44 – 7.48 м.ч., мультиплет СН-групи у положенні 5 в області 4.80 – 5.10 м.ч. (для *орто*-заміщених похідних **13a,b,e**) та в області 4.40 – 4.75 для сполук **13c,d,f,g** (цей сигнал зміщений у область сильного поля порівняно з аналогічним сигналом сполук **12**) мультиплет СН₂-групи у положенні 6 в області 1.80 – 2.43 м.ч. та сигнали ароматичних протонів в області 6.81 – 7.43 м.ч., включаючи широкий синглет ОН-групи у положенні 7.

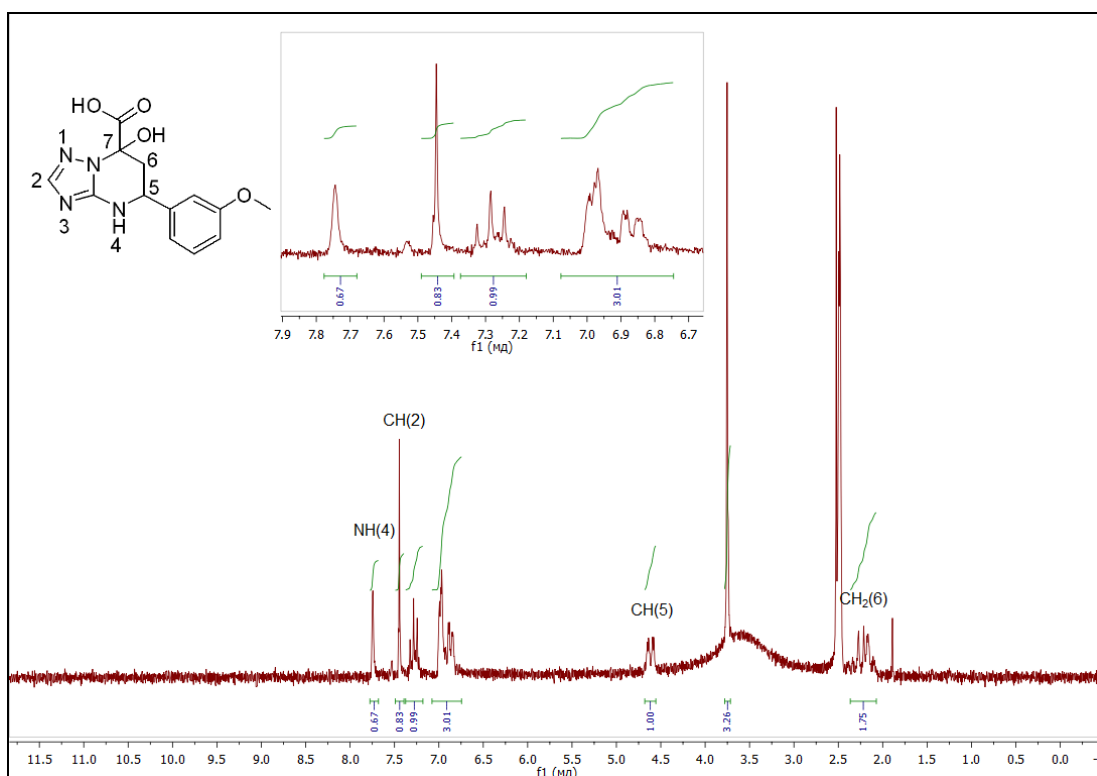


Рис. 2.9 ЯМР ^1H спектр сполуки **13f**.

Спектри ЯМР ^1H сполук **16** (Рис. 2.10) містять широкий синглет карбоксильної групи в області 13.55 – 13.58 м.ч., широкий синглет фенольної ОН-групи в області 8.65 – 9.52 м.ч. (у випадку сполук **16a-f**), широкий синглет піримідинової NH-групи у положенні 4 в області 7.54 – 7.84 м.ч., синглет СН-групи у положенні 2 в області 7.40 – 7.47 м.ч., дублет СН-групи у положенні 5 в області 4.92 – 5.54 м.ч. з $^3J \sim 11.4 - 11.9$ Гц, дублет СН-групи у положенні 6 в області 3.67 – 3.98 м.ч. з $^3J \sim 11.4 - 12.0$ Гц та сигнали ароматичних протонів в області 6.45 – 7.48 м.ч. включаючи широкий синглет ОН-групи у положенні 7.

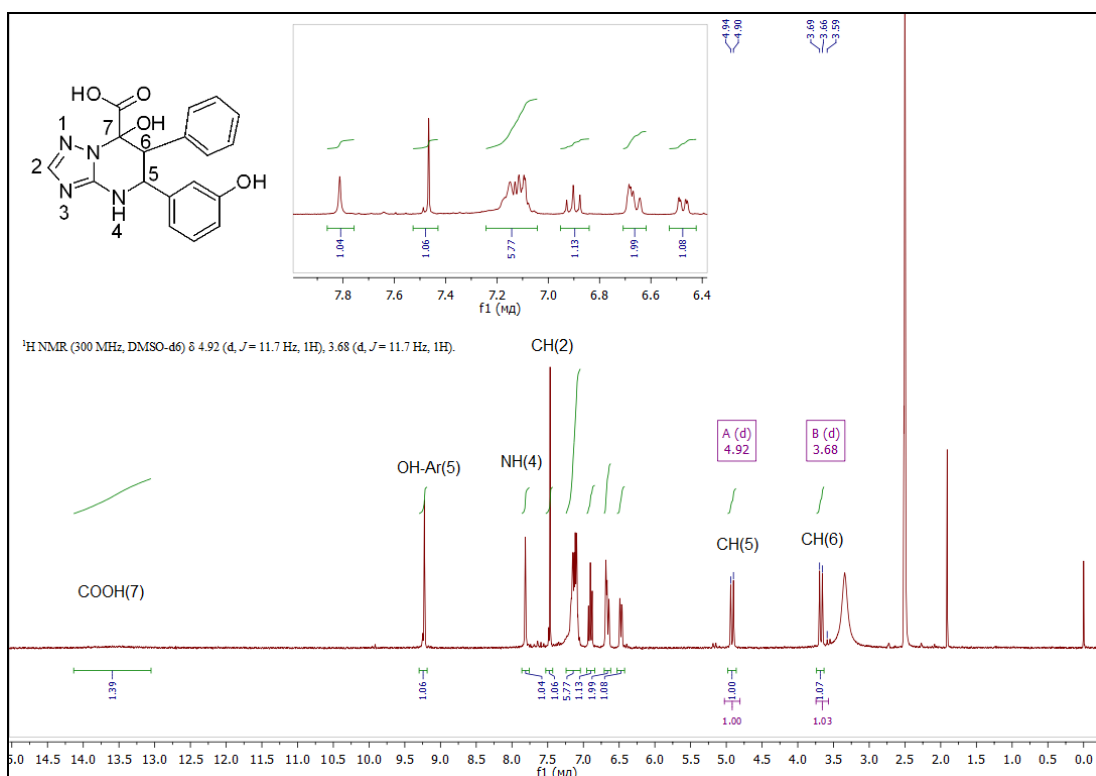


Рис. 2.10 ЯМР ^1H спектр сполуки **16e**.

Проте, спектри гетероциклів **12**, **13** та **16** також можуть відповідати щонайменше чотирьом альтернативним структурам **A-D** (пари регіо- та позиційних ізомерів, Рис. 2.11).

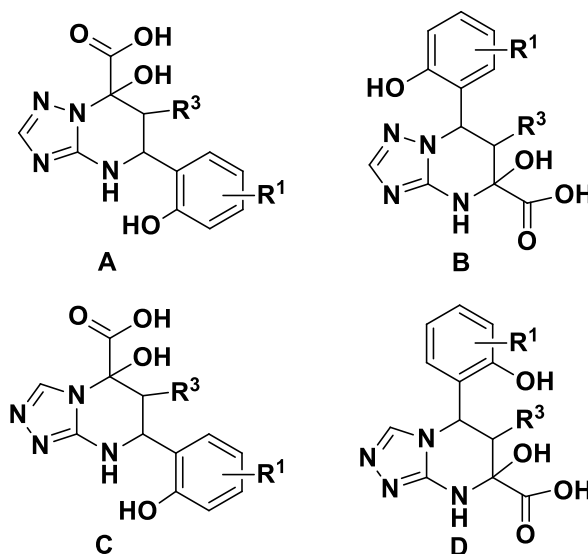


Рис. 2.11 Альтернативні структури **A-D** для сполук **13** та **16**.

Спочатку за допомогою експерименту з дейтерообміну (з D_2O) виявлені сигнали кислих протонів у сполуках **12**, **13** та **16**. Далі експеримент НМВС показав кореляцію сигналів протону у положенні 2 та вузлового

четвертинного атома карбону, що свідчить на користь структур **A** або **B**, які утворилися за участю екзоциклічної аміногрупи та NH-центру у положенні 2 3-аміно-1,2,4-триазолу (**10**). Наявність гетероядерної кореляції між сигналами протону NH-групи у положенні 4 та атома карбону у положенні 5, а також відсутність кореляції між сигналами цього протону та третинного атома карбону у положенні 7 опосередковано свідчать на користь утворення позиційного ізомера **A**. Це припущення додатково підтверджено NOESY-експериментом, в якому наявні кореляції між сигналами протону у положенні 4 та протону фенольної OH-групи (Рис. 2.12).

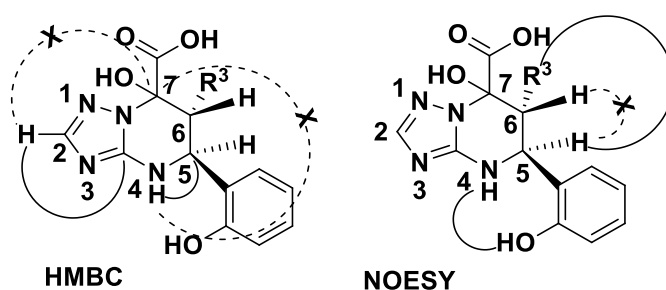


Рис. 2.12 Результати експериментів HMBC та NOESY для сполук **13** та **16**.

За допомогою експерименту NOESY та аналізу спіно-спінових констант взаємодії додатково встановлено і відносну орієнтацію замісників у положеннях 5 та 6 у сполуках **16**. Так, наявність NOESY кореляцій між сигналами протону у положенні 5 та протону арильного замісника у положенні 6, та їх відсутність між сигналами протонів біля атомів C-5 та C-6, а також значення констант спіно-спінової взаємодії протонів у положеннях 5 та 6, що коливаються в межах 11 – 12 Гц, свідчать на користь їх транс-орієнтації, що було раніше встановлено для аналогічних сполук за допомогою експериментів ЯМР та РСД [250].

Остаточна структура **A** сполукам **13** приписана на основі рентгеноструктурних досліджень гетероциклу **13g** (Рис 2.13). Згідно з РСД сполука **13g** кристалізується у центросиметричній просторовій групі, що вказує на наявність обох енантіомерів. Хіральні центри біля C3 та C5 атомів мають однакову конфігурацію.

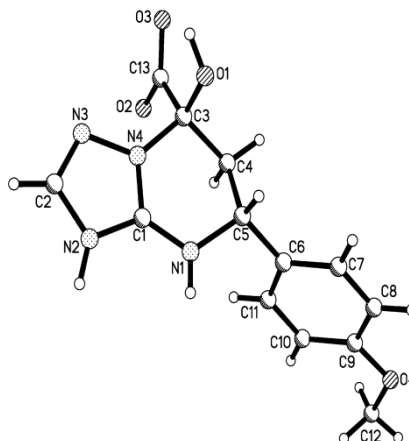


Рис. 2.13 Молекулярна структура сполуки **13g** (дані РСД).

У кристалічній фазі молекула **13g** існує у формі цвіттер-іону. Негативний заряд локалізовано на депротонованій карбоксильній групі, що додатково підтверджено однаковими значеннями довжин зв'язків O2-C13 та O3-C13 (1.239(2) Å та 1.242(2) Å, відповідно). Положення атомів гідрогену біля N1 та N2 виявлені з різного синтезу електронної густини. Величини довжин зв'язків, центрованих біля C1 атома, дуже близькі (N1-C1 1.326(2) Å, N2-C1 1.339(2) Å, N4-C1 1.333(2) Å) та за значенням проміжні між значеннями довжин для $Csp^2-N(3)$ (1.355 Å) та $Csp^2=N$ (1.316 Å) зв'язків. Тому, ймовірно, молекулу **13g** можна представити як суперпозицію трьох резонансних цвіттер-іонних структур (Рис. 2.14). Імовірно, ці структури стабілізовані внутрішньомолекулярними водневими зв'язками між N1-H...O2' та N2-H...O3' (x, 0.5-y, 0.5+z) з (H...O 1.88 Å N-H...O 165° та H...O 1.64 Å N-H...O 173°, відповідно).

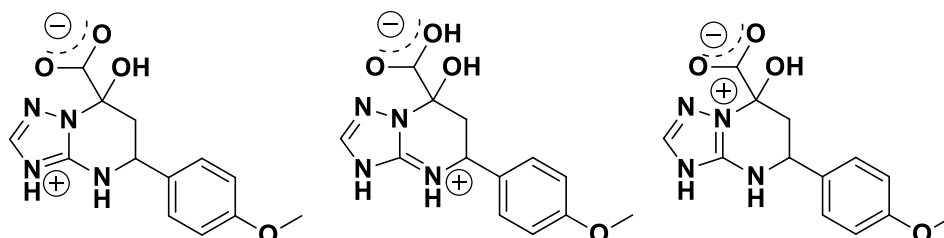


Рис. 2.14 Резонансні цвіттер-іонні структури молекули для сполуки **13g** (дані РСД).

У спектрах ЯМР ^1H сполук **14** (Рис. 2.15) наявні такі сигнали: широкий синглет карбоксильної групи в області 13.41 – 13.50 м.ч., широкий синглет фенольної ОН-групи в області 9.49 – 9.72 м.ч. (у випадку сполук **14a-d**), широкий синглет піримідинової NH-групи у положенні 4 в області 9.71 – 9.93 м.ч., синглет триазольної СН-групи у положенні 2 області 7.59 – 7.63 м.ч., дублет СН-групи у положенні 6 в області 6.13 – 6.44 м.ч. з $^3J \sim 4.1$ Гц, дублет дублетів СН-групи у положенні 7 в області 5.71 – 5.78 м.ч. з $^3J \sim 4.1$, $^4J \sim 1.6$ Гц та сигнали ароматичних протонів в області 6.54 – 7.29 м.ч.

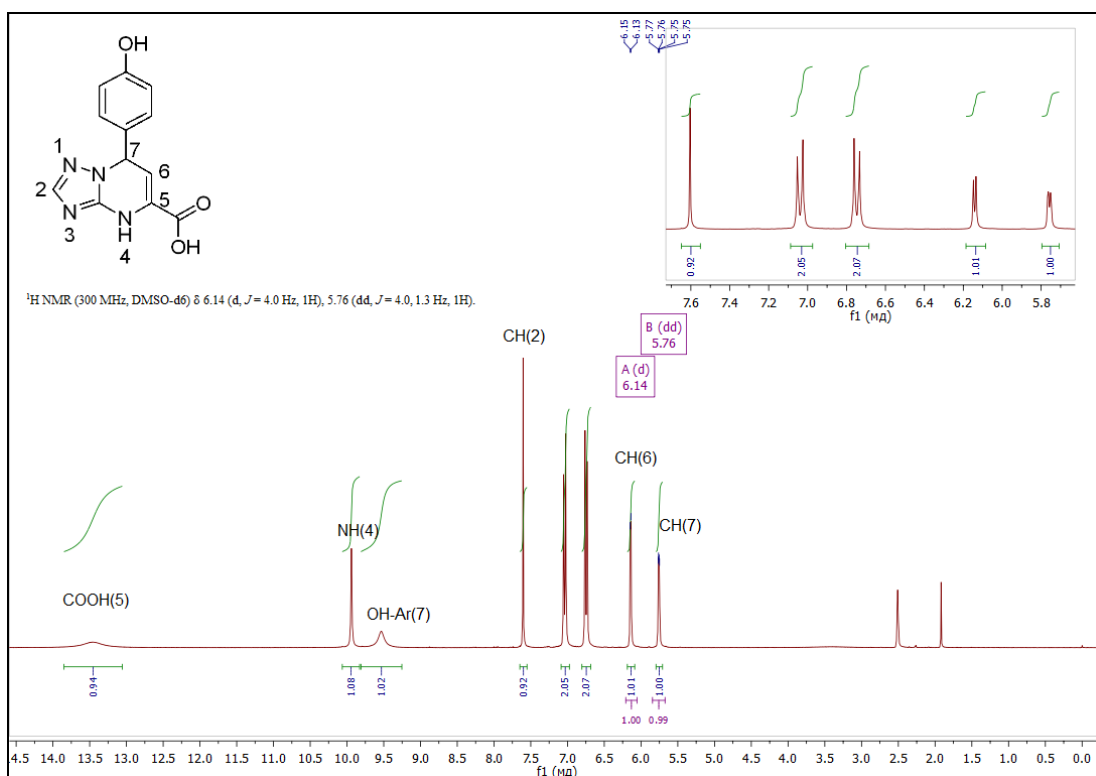


Рис. 2.15 ЯМР ^1H спектр сполуки **14d**.

Вибір на користь структур, представлених на рисунку 2.16, для сполук **14** та **15** робився на основі зіставлення отриманих експериментальних результатів із існуючими літературними даними [74] щодо будови споріднених гетероциклічних систем. Аналіз сумішей сполук **14a** та **15a** показав наявність ядерного ефекта Оверхаузера між сигналами протонів у положеннях 2 та 7, а також 6 та 7, відповідно, та підтвердив факт формування гетероциклів **15** (Рис. 2.16).

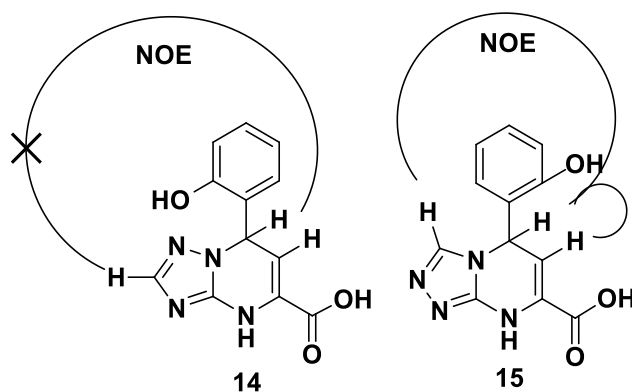


Рис. 2.16 Результати експерименту NOE для сполук **14** та **15**.

У спектрах ЯМР ^1H (Рис. 2.17) та ^{13}C сполук **17** іноді спостерігали подвоєння деяких сигналів внаслідок існування піролонів **17** у двох таутомерних формах у розчинах ДМСО- d_6 .

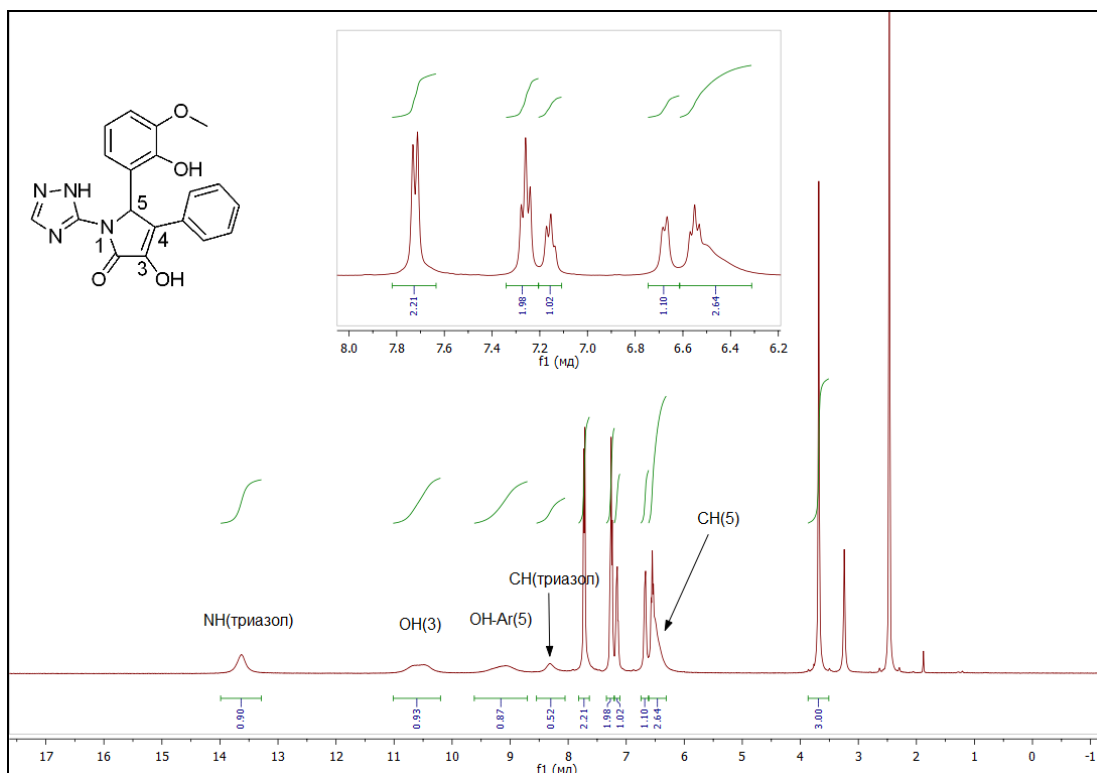


Рис. 2.17 ЯМР ^1H спектр сполуки **17c**.

Цей факт було доведено шляхом реєстрації спектрів ЯМР ^1H за різних температур (Рис. 2.18). Спектри ЯМР ^1H гетероциклів **17** містять наступні сигнали: широкий синглет триазольної NH-групи в області 13.63 – 13.81 м.ч., широкий синглет енольної OH-групи у положенні 3 в області 10.37 – 10.96 м.ч., широкий синглет фенольної OH-групи в області 9.17 – 9.93 м.ч. (у

випадку сполук **17a-e**), широкий пік триазольної СН-групи в області 8.36 – 8.41 м.ч., синглет СН-групи у положенні 5 в області 6.19 – 6.54 м.ч. та мультиплет ароматичних протонів в області 6.53 – 7.78 м.ч.

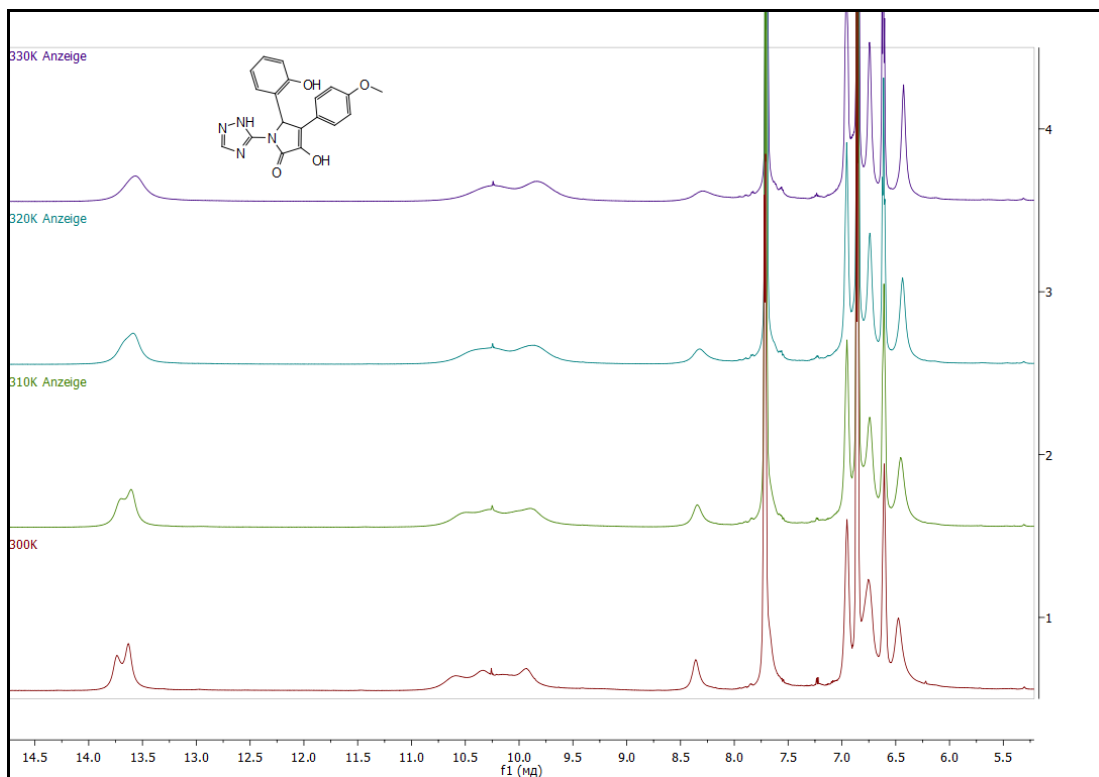


Рис. 2.18 Температурний ЯМР ^1H спектр сполуки **17b**.

Імовірно, що гетероциклізації за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу з формуванням сполук **13**, **16** та **17** теж проходять через стадію формування азометинів **18**, як це спостерігалось у випадку взаємодій на основі 5-амінопіразолів (Розділ 2.1), що підтверджується відповідними постадійними перетвореннями (Схема 2.9).

З іншого боку, можна припустити три імовірні шляхи утворення дигідропохідних **14**:

а) через нуклеофільне приєднання екзоциклічної аміногрупи до карбонільної групи пірвіноградної кислоти (шлях А);

б) через нуклеофільне приєднання ендоециклічного атома нітрогену до карбонільної групи альдегіду (шлях В);

в) через утворення арилпірвіноградних кислот (шлях С).

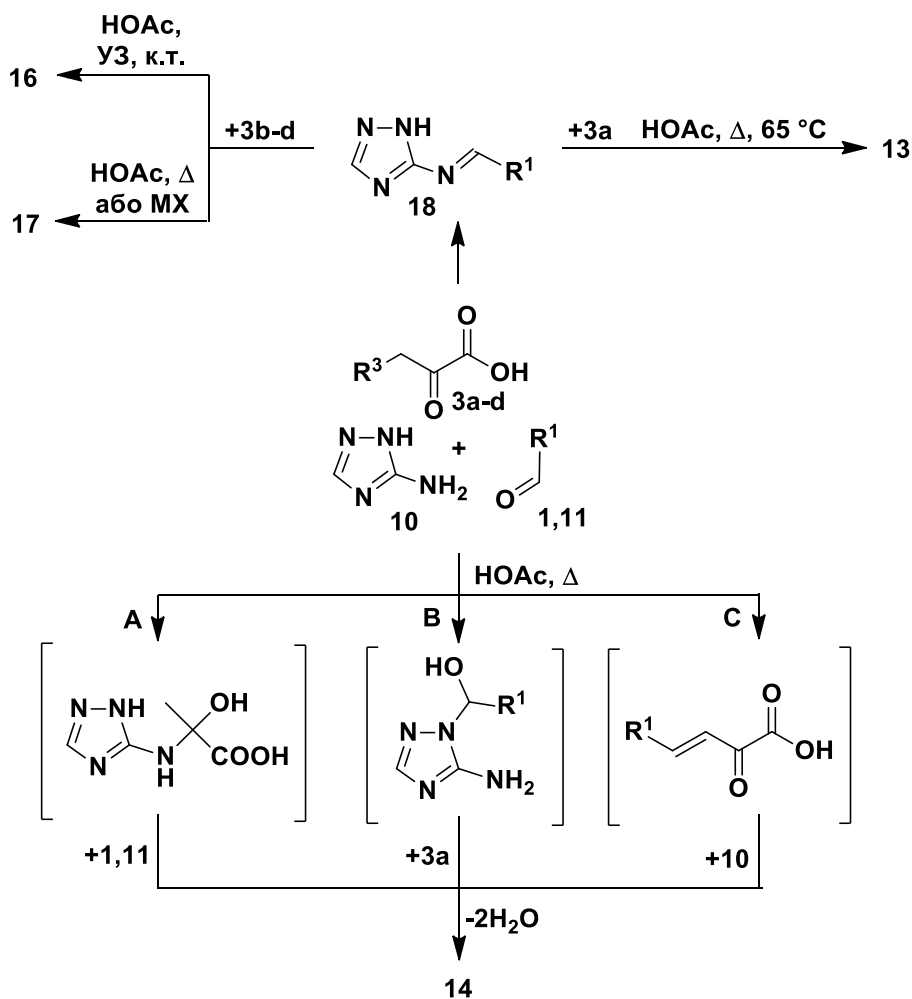


Схема 2.9

Проведені за однакових умов авторами [246] двокомпонентна взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу з ариліденпірвіноградними кислотами та багатоконпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та пірвіноградної кислоти мають різну регіоспрямованість, а, отже, шлях С є малоймовірним. До того ж, утворення ариліденпірвіноградних кислот потребує наявності у реакційному середовищі сильних основ (KOH, NaOH). Тому, найбільш імовірними видаються механізми за шляхами А або В.

Механізми утворення сполук, аналогічних **12**, детально обговорено у двох публікаціях [320, 321].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

Детальне вивчення різновиду реакції Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів, саліцилових альдегідів та піровиноградних кислот показало, що варіювання температурного режиму із застосуванням неklasичних методів активації, таких, як мікрохвильове та ультразвукове випромінювання, дозволяє селективно перемикаати напрямок даної взаємодії.

1. Виявлено, що в реакціях за участю піровиноградної кислоти формуються або місткові продукти двох каскадних циклізацій (УЗ, к.т.) або гетероароматичні піридинкарбонові кислоти (МХ, 150 °С).

2. При переході до арилпіровиноградних кислот змінюється регіональність їх багатоконпонентної взаємодії (УЗ, к.т.) з альтернативних місткових структур у бік утворення тетрагідропіразолопіримідин-7-карбонових кислот внаслідок зростання стеричної напруженості зі введенням додаткового арильного замісника.

Напрямок перебігу трикомпонентної конденсації за типом Дьобнера за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, алкокси- та гідрокси- заміщених бензальдегідів (у тому числі саліцилових) та піровиноградних кислот керується варіюванням температури та часом.

1. У взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та піровиноградної кислоти утворення місткових структур не відбувається. Залежно від температури та часу кінцевими сполуками є або 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7- (НОАс, УЗ, к.т., 2 год.) або 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти (НОАс, Δ, 65 °С, 48 год.). 4,7-Дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти можна одержати лише із 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот (СН₃ОН, МХ, 140 °С).

2. Введення до взаємодії з 3-аміно-1,2,4-триазолом та піровиноградною кислотою інших гідрокси-заміщених бензальдегідів (а також метокси-

заміщених бензальдегідів) показало, що природа та положення замісника в альдегідній компоненті впливають лише на перебіг реакції утворення дигідротриазолопіримідинів: формування 4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонових кислот відбувається як із тетрагідропохідних, так і у результаті трикомпонентної конденсації вихідних сполук.

3. Природа та положення замісника в альдегіді також не впливають на перебіг конденсацій за участю арилпіровиноградних кислот: їх гетероциклізація з 3-аміно-1,2,4-триазолом та всіма метокси- або гідрокси-заміщеними бензальдегідами залежно від температури відбувається з утворенням кінетично або термодинамічно контрольованих продуктів – 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот або 3-гідрокси-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-онів, відповідно.

4. Отже, особливості перебігу гетероциклізацій за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу спостерігаються лише у випадку саліцилових альдегідів, причому, це не пов'язано зі стеричними факторами чи впливом кислотно-основних властивостей ОН-групи, а значення має лише її наявність в *орто*-положенні альдегіду.

Результати розділу 2 опубліковані в роботах [A1-A16].

РОЗДІЛ 3. АМІНОАЗОЛИ ТА АЗОЛОАЗИНИ В ІЗОЦІАНІДНИХ РЕАКЦІЯХ

Уведення до багатокomпонентних процесів ізоціанідів значно збільшує синтетичний потенціал взаємодій внаслідок можливості перебігу різних, іноді конкуруючих, реакцій Угі, Грьобке, Пассеріні та ін., залежно від структури вихідних компонентів. Ізоціанідні багатокomпонентні реакції, а особливо чотирикомпонентна реакція Угі, характеризуються високим рівнем варіабельності вихідних компонентів та молекулярної різноманітності та складності цільових продуктів. При чому, внаслідок високої толерантності до використання вихідних реагентів із різними функціональними групами для ізоціанідних взаємодій описана можливість перебігу великої кількості пост-циклізацій, наприклад, за наявності у вихідних сполуках такого структурного мотиву, як потрійний зв'язок [41–43, 46–49]. До того ж, пост-циклізації вірогідні й у випадку застосування стратегії генерування молекулярної різноманітності шляхом заміни одного з реагентів у відомій реакції.

Зокрема, класична амінна компонента в ізоціанідних реакціях може бути замінена на аміноазоли. Враховуючи те, що аміноазоли здатні поводитись у багатокomпонентних перетвореннях і як первинні аміни, і як 1,3-бінуклеофіли, їх взаємодії з ізоціанідами, альдегідами та кислотами можуть перебігати або як чотирикомпонентна реакція Угі (в якій аміноазол виступає як первинний амін, а кислота як реагент), або як трикомпонентна конденсація Грьобке (в якій аміноазол реагує як 1,3-бінуклеофіл, а кислота є каталізатором). Як зазначалося вище, в ряду аміноазолів, що реагують як амінна компонента в конденсації Грьобке, амінопіразоли є одними з найменш вивчених. А випадки застосування аміноазолів як амінної компоненти в реакції Угі в літературі взагалі не зустрічаються.

У зв'язку з цим нами вивчено ряд аміноазолів, що включає 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**19**), 5-аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-фенілпіразол (**20**), 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди **21**, 3-аміно-5-метилізоксазол

(22), 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол (23) та 5-аміно-3-фенілпіразол (24), в ізоціанідних реакціях. Згідно з літературними даними, 5-амінопіразоли, що містять у положенні 4 акцепторні замісники, наприклад, карбоксамідну, карбоксилатну або карбонітрильну групи, подібні за хімічними властивостями до 3-аміно-1,2,4-триазолів, які використовували як амінну компоненту в реакції Грьобке раніше [69, 276–279]. Тому, в першу чергу, було вивчено поведінку 5-амінопіразол-4-карбоксамідів **21** у ізоціанідних реакціях та встановлено, що вони дійсно проявляють властивості 1,3-бінуклеофілів у конденсації Грьобке з утворенням імідазопіразолів **28**, **29**. З іншого боку, 3-аміно-5-метилізоксазол (**22**) виявляє властивості первинного аміну в багатокомпонентних реакціях [185, 191–194], що знайшло підтвердження у нашому дослідженні за його участю у реакції Угі, яка проходить із формуванням відповідних *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів **30**. У випадку інших досліджених аміноазолів виділити продукти тої чи іншої взаємодії не вдалося (Схема 3.1).

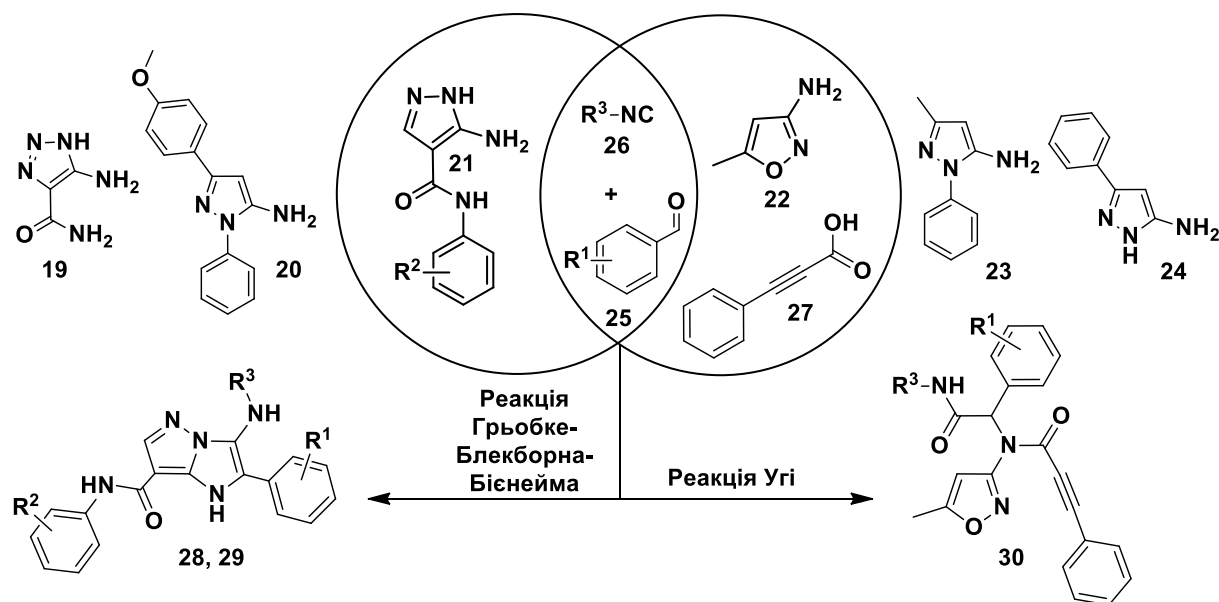
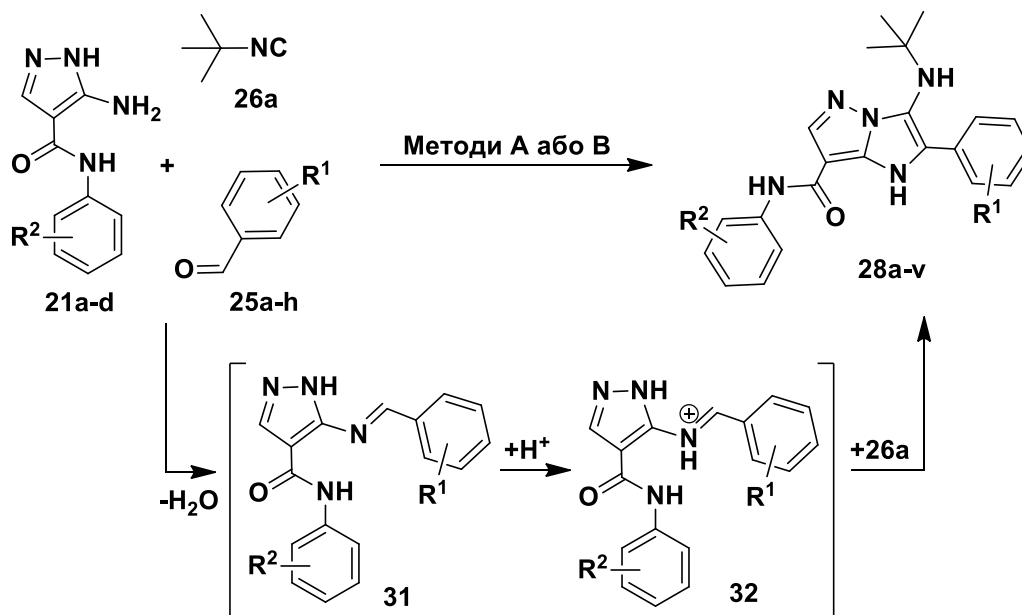


Схема 3.1

3.1. 5-Аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди в конденсації Грьобке

Детальне вивчення конденсації Грьобке показало, що умови трикомпонентної взаємодії 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів **21a-d**, ароматичних альдегідів **25a-h** та алкілізоціанідів **26a,b** залежали від електронного характеру замісників в альдегідній компоненті та структури ізоціаніду (Схема 3.2).



28a-m: метод А (H₂O/EtOH (1:1)-TFA (10 мольн. %), к.т., 24 год.);

28n-v: метод В (DMFA-HClO₄ (10 мольн. %), к.т., 48 год.)

21a-d: а R² = 4-F, б R² = 3-F, в R² = 2-CH₂CH₃, д R² = 4-CH₂CH₃;

25a-h: а R¹ = H, б R¹ = 2-CH₃O, в R¹ = 3-CH₃O, д R¹ = 4-CH₃O, е R¹ = 4-Cl, ф R¹ = 4-CO₂CH₃, г R¹ = 4-NO₂, h R¹ = 4-CN;

28a-m: а R¹ = H, R² = 4-F, б R¹ = 2-CH₃O, R² = 4-F, в R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-F, д R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-F, е R¹ = 4-Cl, R² = 4-F, ф R¹ = 2-CH₃O, R² = 3-F, г R¹ = 4-CH₃O, R² = 3-F, h R¹ = 4-Cl, R² = 3-F, і R¹ = 2-CH₃O, R² = 2-CH₂CH₃, j R¹ = 4-CH₃O, R² = 2-CH₂CH₃, k R¹ = 4-Cl, R² = 2-CH₂CH₃, l R¹ = 2-CH₃O, R² = 4-CH₂CH₃, m R¹ = 4-Cl, R² = 4-CH₂CH₃;

28n-v: n R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 4-F, о R¹ = 4-NO₂, R² = 4-F, п R¹ = 4-CN, R² = 4-F, q R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 3-F, r R¹ = 4-NO₂, R² = 3-F, s R¹ = 4-CN, R² = 3-F, t R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 2-CH₂CH₃, u R¹ = 4-NO₂, R² = 2-CH₂CH₃, v R¹ = 4-CN, R² = 2-CH₂CH₃.

Схема 3.2

Конденсація за участю *tert*-бутилізоціаніду (**26a**) відбувалась у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти (10 мольн.

%) за кімнатної температури впродовж 24 годин за наявності електронодонорних замісників в альдегідах **25a-e** із формуванням *N*,2-діарил-3-(*трет*-бутиламіно)-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамідів **28a-m** за методом **A**, (Схема 3.2, Таблиця 3.1).

Взаємодію сполук **21a-d**, **25a-e** та **26a** також проводили в трифлуороетанолі або метанолі з додаванням перхлоратної кислоти (10 мольн. %), однак у цих випадках продукти реакції містили значні домішки азометинів **31**. У конденсаціях за участю альдегідів **25f-h**, які містять сильні акцепторні замісники, за всіх вищеназваних умов одержували виключно азометини **31**, іноді з невеликими домішками цільових імідазопіразолів **28**.

Таблиця 3.1

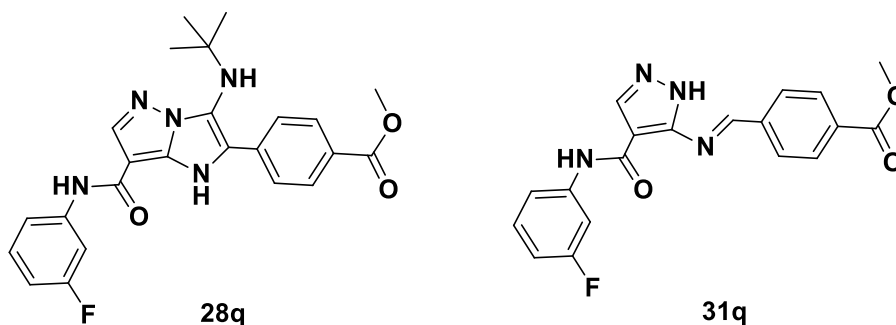
Синтез сполук **28**

Вихідні сполуки				Метод	Продукт	
№	R ¹	№	R ²		№	Вихід,%
25a	H	21a	4-F	A	28a	54
25b	2-CH ₃ O	21a	4-F	A	28b	75
25c	3-CH ₃ O	21a	4-F	A	28c	77
25d	4-CH ₃ O	21a	4-F	A	28d	75
25e	4-Cl	21a	4-F	A	28e	72
25b	2-CH ₃ O	21b	3-F	A	28f	83
25d	4-CH ₃ O	21b	3-F	A	28g	64
25e	4-Cl	21b	3-F	A	28h	89
25b	2-CH ₃ O	21c	2-CH ₂ CH ₃	A	28i	82
25d	4-CH ₃ O	21c	2-CH ₂ CH ₃	A	28j	64
25e	4-Cl	21c	2-CH ₂ CH ₃	A	28k	66
25b	2-CH ₃ O	21d	4-CH ₂ CH ₃	A	28l	85
25e	4-Cl	21d	4-CH ₂ CH ₃	A	28m	53
25f	4-CO ₂ CH ₃	21a	4-F	B	28n	85
25g	4-NO ₂	21a	4-F	B	28o	87
25h	4-CN	21a	4-F	B	28p	90
25f	4-CO ₂ CH ₃	21b	3-F	B	28q	88
25g	4-NO ₂	21b	3-F	B	28r	87
25h	4-CN	21b	3-F	B	28s	82
25f	4-CO ₂ CH ₃	21c	2-CH ₂ CH ₃	B	28t	61
25g	4-NO ₂	21c	2-CH ₂ CH ₃	B	28u	79
25h	4-CN	21c	2-CH ₂ CH ₃	B	28v	83

Тому умови синтезу сполук **28n-v** було оптимізовано в модельній реакції 5-аміно-*N*-(3-флуорофеніл)-1*H*-піразол-4-карбоксаміду (**21b**), метил 4-формілбензоату (**25f**) та *трет*-бутилізоціаніду (**26a**) (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Оптимізація умов синтезу сполуки **28q**



№	Розчинник-каталізатор	Час, год.	Т, °С	Продукти	Вихід,% ¹
1	TFE-НСІО ₄ , (10 мольн. %)	72	25	28q +31q (2:1)	---
2	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	24	25	28q +31q (1:1)	---
3	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (20 мольн. %)	24	25	28q+31q (1:1)	---
4	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	12	80	28q+31q (2:1)	---
5	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	0.3 ²	140	28q+31q (4:5)	---
6	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	2 ³	25	28q+31q ⁴	---
7	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	48	85	28q	56
8	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	5 ²	140	28q+31q (2:3)	---
9	ДМФА-НСІО ₄ , (10 мольн. %)	48	25	28q	88

¹Виходи вказані для сполуки **28q** та не рахувалися у випадку сумішей; ²за МХ активації; ³за УЗ активації; ⁴у суміші з вихідними сполуками та неідентифікованими домішками.

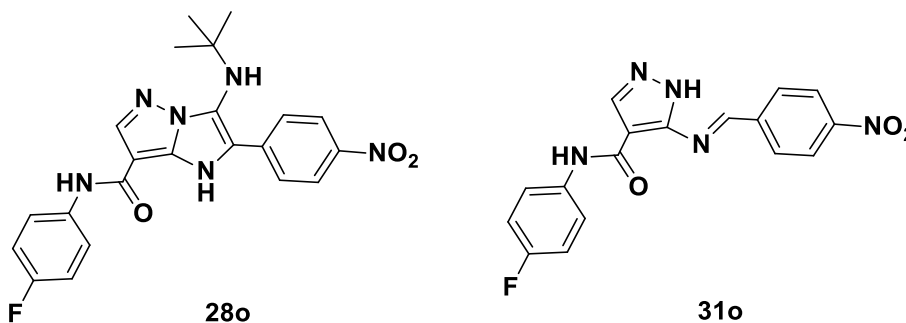
Встановлено, що взаємодію потрібно проводити впродовж тривалого часу (не менше 48 год.) та за температури не вище 85 °С (щоб запобігти засмоленню) (Таблиця 3.2, пункти 1-6, 8). Наприклад, у результаті нагрівання реагентів **21b**, **25f** та **26a** у водно-етанольній суміші з додаванням

трифлуороцтової кислоти (10 мольн. %) на масляній бані протягом 48 годин за температури 85 °С імідазопіразол **28q** одержали з виходом 56%, але маточний розчин містив ще велику кількість азометину **31q** (Таблиця 3.2, пункт 7). З іншого боку, використання системи ДМФА-НСіО₄ (10 мольн. %) згідно методу В (Схема 3.2) дозволило синтезувати цільовий продукт **28q** із виходом 88% (Таблиця 3.2, пункт 9).

У випадку 4-нітробензальдегіду (**25g**) єдиним продуктом взаємодії з 5-аміно-*N*-(4-флуорофеніл)-1*H*-піразол-4-карбоксамідом (**21a**) та *tert*-бутилізоціанідом (**26a**) у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти (10 мольн. %) за різних температур був азометин **31o**, тоді як перемішування вихідних сполук **21a**, **25g** та **26a** у ДМФА з додаванням перхлоратної кислоти (10 мольн. %) протягом 48 годин дозволило одержати цільовий імідазопіразол **28o** (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Оптимізація умов синтезу сполуки **28o**



№	Розчинник-каталізатор	Час, год.	<i>T</i> , °С	Основний продукт	Вихід, (%) ¹
1	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	72	25	31o ²	---
2	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	2 ³	140	31o ²	---
3	EtOH/H ₂ O (1:1)-TFA, (10 мольн. %)	72	90	31o ²	---
4	ДМФА-НСіО ₄ , (10 мольн. %)	48	25	28o	87

¹Виходи вказані для сполуки **28o**; ²у суміші з вихідними сполуками та неідентифікованими домішками; ³за МХ активації.

Слід відзначити, що імідазопіразоли **28a-m** також утворюються за умов методу **B** (Схема 3.2) із достатньо високими виходами; однак використання водно-етанольного середовища полегшує виділення та очищення продукту. Тому, сполуки **28a-m** синтезували за методом **A** ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1)-TFA (10 мольн. %), к.т., 24 год.), у той час як для продуктів **28n-v** єдиним прийнятним виявився метод **B** (ДМФА- HClO_4 (10 мольн. %), к.т., 48 год.).

Така відмінність перебігу взаємодії Грьобке залежно від природи замісника в альдегідній компоненті ймовірно пов'язана зі здатністю проміжних азометинів **31**, що утворюються за участю аміноазолів **21** та альдегідів **25** на першій стадії реакції, до протонування (з утворенням ключових інтермедіатів – імінієвих катіонів **32**, Схема 3.2), а також із їх розчинністю: відповідні азометини з сильними електроноакцепторними замісниками в альдегідному фрагменті є менш розчинними та основними. Застосування ДМФА збільшує розчинність проміжних сполук, у той час як наявність сильної кислоти (HClO_4) сприяє протонуванню азометинів **31** до імінієвих катіонів **32**.

Також як карбонільну компоненту у трикомпонентній конденсації Грьобке використано фенілпіровиноградну кислоту (**33**) з метою одержання імідазопіразолів, що містять карбоксильну групу (Схема 3.3).

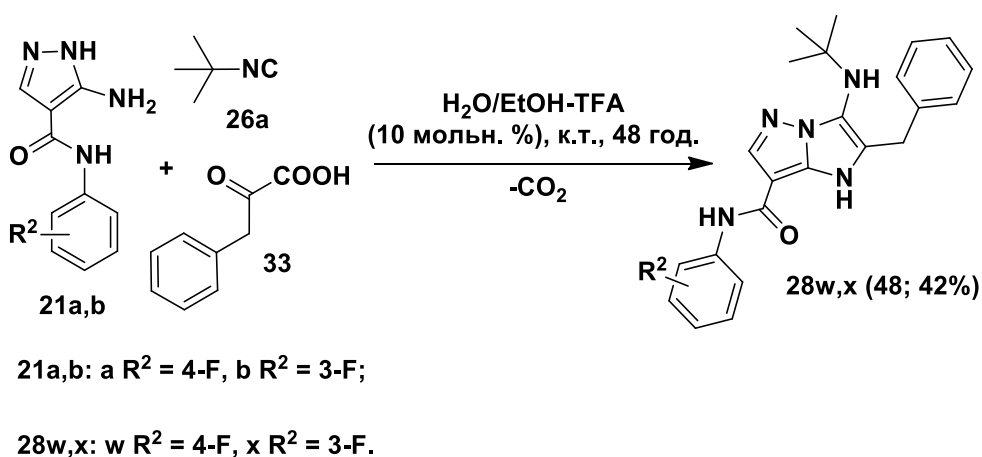
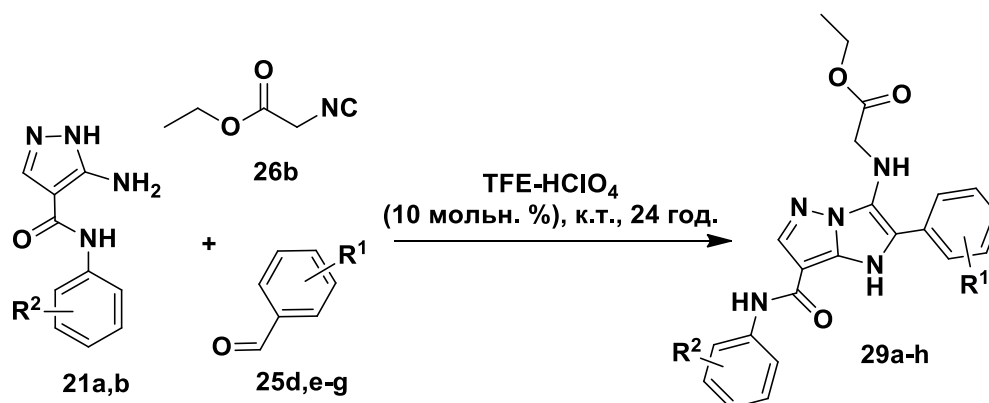


Схема 3.3

Взаємодію сполук **21a,b**, **26a** та **33** проводили у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти (10 мольн. %) впродовж 48

годин та одержали імідазопіразоли **28w,x**, утворення яких супроводжувалось декарбоксілюванням на одній із стадій тандемного процесу (Схема 3.3).

При переході від *tert*-бутилізоціаніду (**26a**) до етил 2-ізоціаноацетату (**26b**) у конденсації з 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідами **21a,b** та ароматичними альдегідами **25d,e-g** у трифлуороетанолі з додаванням перхлоратної кислоти (10 мольн. %) за кімнатної температури впродовж 24 годин утворювались етил 2-((7-арилкарбамоїл-2-арил'-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетати **29a-h**, при чому, реакція проходила однаково добре незалежно від характеру замісника в альдегіді (Схема 3.4, Таблиця 3.4). Імовірно, це пов'язано з більшою реакційною здатністю етил 2-ізоціаноацетату (**26b**) порівняно з *tert*-бутилізоціанідом (**26a**) унаслідок меншої стеричної завантаженості ізоціанідної групи в сполуці **26b**, що приводить до нівелювання факторів розчинності та основності відповідних азометинів **31**.



21a,b: a R² = 4-F, b R² = 3-F;

25d,e-g: d R¹ = 4-CH₃O, e R¹ = 4-Cl, f R¹ = 4-CO₂CH₃, g R¹ = 4-NO₂;

29a-h: a R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-F, b R¹ = 4-Cl, R² = 4-F, c R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 4-F,

d R¹ = 4-NO₂, R² = 4-F, e R¹ = 4-CH₃O, R² = 3-F, f R¹ = 4-Cl, R² = 3-F,

g R¹ = 4-CH₂CH₃, R² = 3-F, h R¹ = 4-NO₂, R² = 3-F.

Схема 3.4

Коли конденсацію сполук **21a,b**, **25d,e-g** та **26b** проводили у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти (10 мольн. %), то цільові імідазопіразоли **29** виділяли з домішками азометинів **31**. Більше того,

тільки азометини **31** з домішками вихідних реагентів були виділені у реакції в ДМФА з додаванням перхлоратної кислоти (10 мольн. %).

Таблиця 3.4

Синтез сполук **29**

Вихідні сполуки				Продукт	
№	R ¹	№	R ²	№	Вихід, %
25d	4-CH ₃ O	21a	4-F	29a	77
25e	4-Cl	21a	4-F	29b	95
25f	4-CO ₂ CH ₃	21a	4-F	29c	67
25g	4-NO ₂	21a	4-F	29d	85
25d	4-CH ₃ O	21b	3-F	29e	78
25e	4-Cl	21b	3-F	29f	84
25f	4-CO ₂ CH ₃	21b	3-F	29g	82
25g	4-NO ₂	21b	3-F	29h	80

Ідентифікацію одержаних гетероциклів здійснено на основі даних мас-спектрометрії (у тому числі високої роздільної здатності), 1D (¹H та ¹³C) і 2D ЯМР, РСД. Так, у спектрах ЯМР ¹H сполук **28** (Рис. 3.1) наявні сигнали: широкий синглет NH-групи імідазольного фрагмента у положенні 1 в області 11.52 – 12.25 м.ч., широкий синглет карбоксамідної NH-групи в області 8.95 – 9.77 м.ч., синглет СН протону у положенні 6 в області 8.08 – 8.37 м.ч., широкий синглет NH-групи у положенні 3 в області 4.10 – 4.66 м.ч. (проявляється не завжди внаслідок обмінних процесів), синглет протонів *tert*-бутильного фрагмента в області 0.93 – 1.15 м.ч., а також мультиплети ароматичних протонів в області 6.75 – 8.45 м.ч.

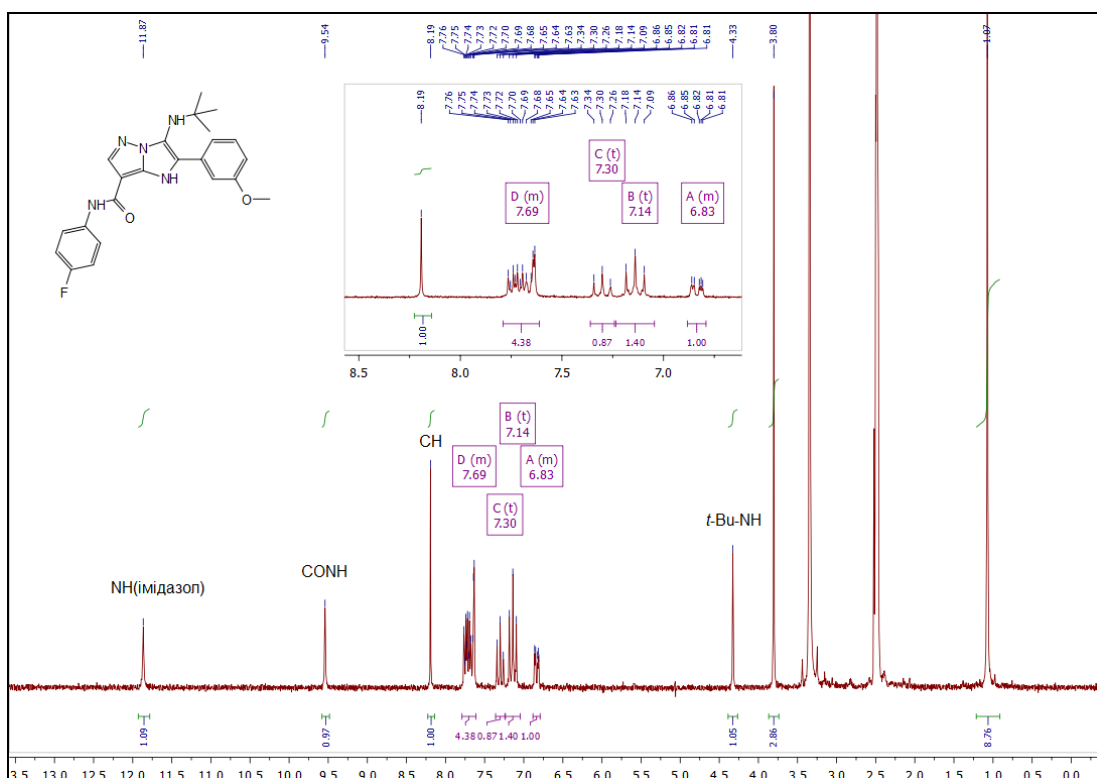


Рис. 3.1 ЯМР ^1H спектр сполуки **28c**.

У випадку сполук **28w,x** у спектрах спостерігається також синглет бензильної CH_2 -групи в області 3.93 м.ч. (Рис. 3.2).

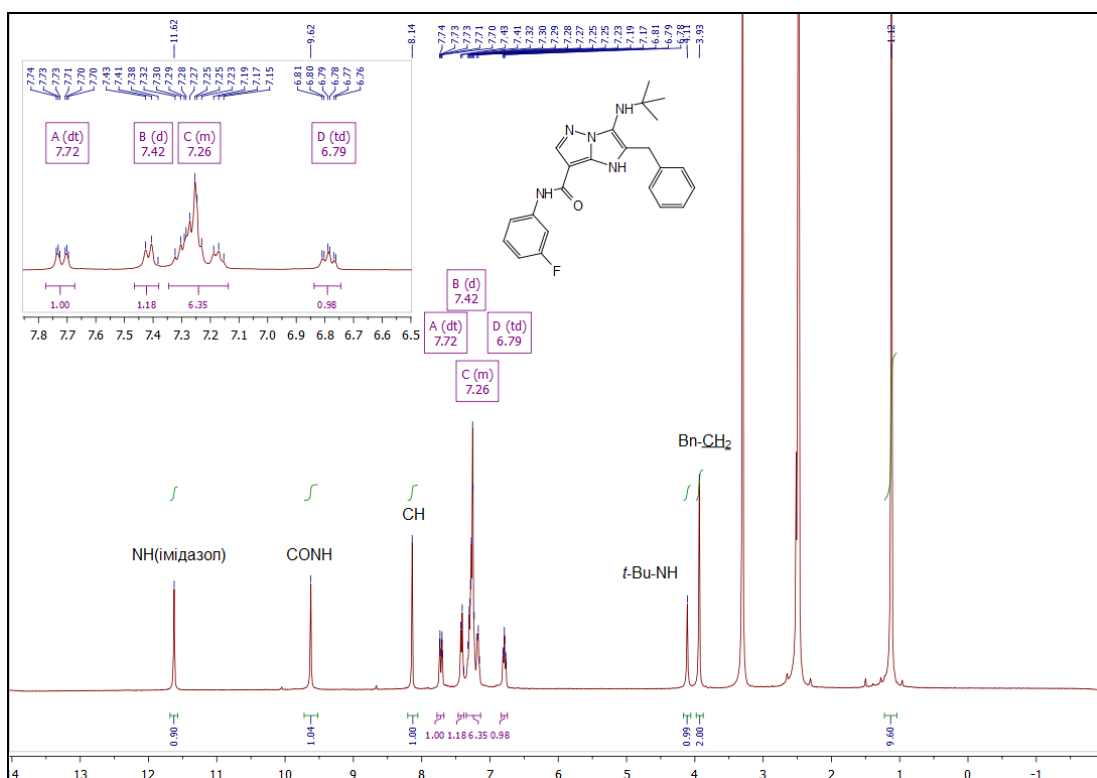


Рис. 3.2 ЯМР ^1H спектр сполуки **28x**.

Спектри ЯМР ^1H сполук **29** (Рис. 3.3) містять наступні сигнали: широкий синглет NH-групи імідазольного фрагмента у положенні 1 в області 11.65 – 11.98 м.ч., широкий синглет карбоксамідної NH-групи в області 9.51 – 9.75 м.ч., синглет СН протону у положенні 6 в області 7.80 – 8.30 м.ч., широкий синглет NH-групи у положенні 3 в області 4.31 – 5.43 м.ч. (у випадку сполуки **29d** спостерігали видимий триплет з $^3J = 6.5$ Гц), синглет CH_2 -групи ацетатного фрагмента в області 4.14 – 4.30 м.ч. (у випадку сполуки **29d** спостерігали дублет із $^3J = 6.0$ Гц), кватрет та триплет $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{O}$ -групи (з $^3J = 6.9 - 7.1$ Гц), а також мультиплети ароматичних протонів в області 6.82 – 8.23 м.ч.

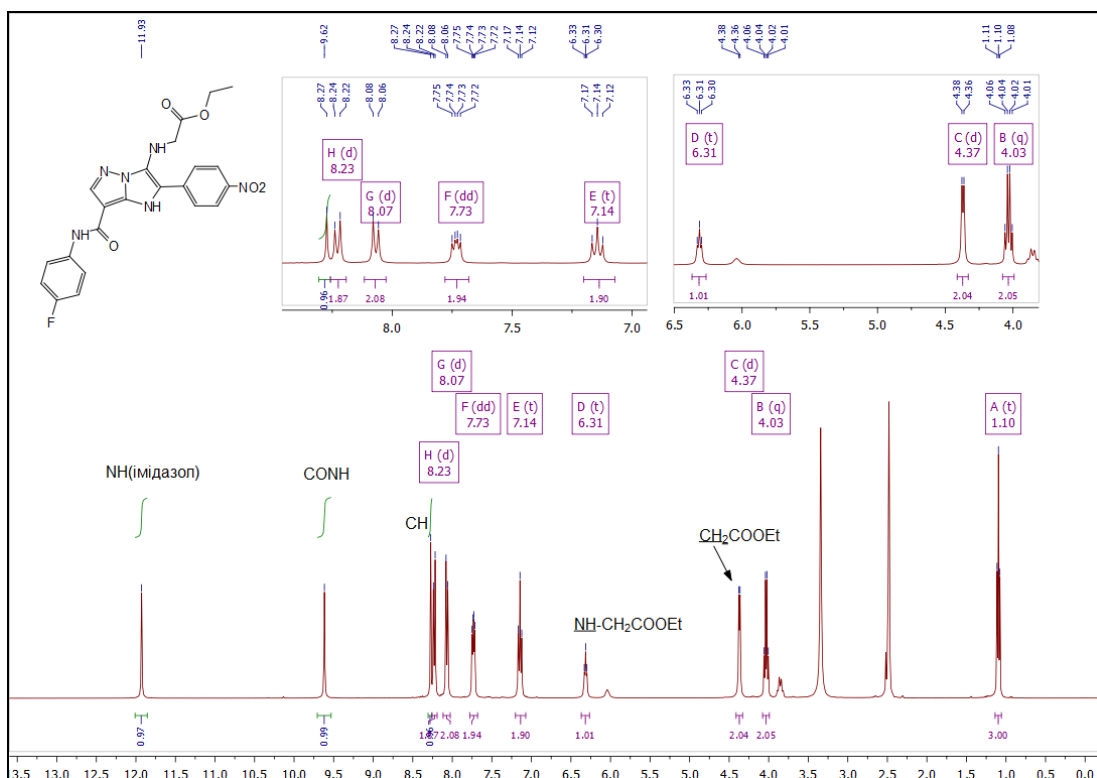


Рис. 3.3 ЯМР ^1H спектр сполуки **29d**.

Як було знайдено раніше [322–324], конденсації Грьобке на основі 2-амінопіридинів можуть перебігати з формуванням двох позиційних ізомерів **A** та **B**, що можливо і для реакцій за участю аміноазолів (Рис. 3.4).

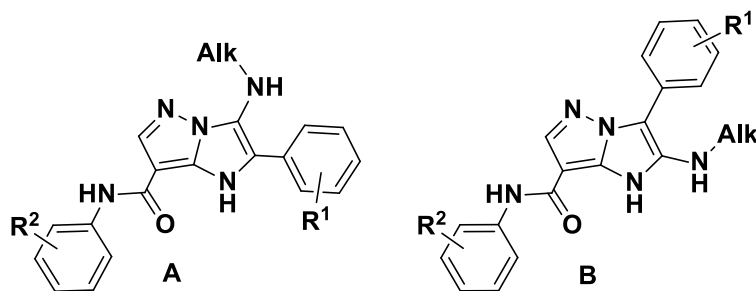


Рис. 3.4 Можливі позиційні ізомери **A** та **B** для сполук **28** та **29**.

Експеримент з дейтерообміну (з D_2O) дозволив виявити сигнали NH-протонів та відрізнити їх від сигналу протону СН-групи в положенні 6. В той же час, за допомогою HSQC кореляцій були віднесені сигнали атома карбону в положенні 6 та атомів карбону *трет*-бутильної групи з відповідними сигналами протонів. У НМВС-спектрах кореляції між сигналами протонів NH-груп та відповідних атомів карбону дозволили віднести сигнали кислих протонів у 1H ЯМР спектрі, однак не дали вичерпної інформації щодо позиційної спрямованості взаємодії (Рис. 3.5), яка остаточно була встановлена лише на підставі РСД (Рис. 3.6).

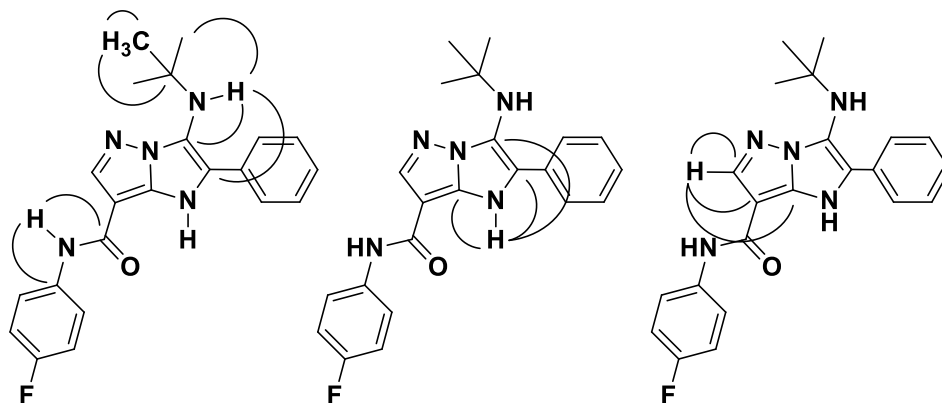


Рис. 3.5 Результати експериментів HSQC та HMQC для сполуки **28a**.

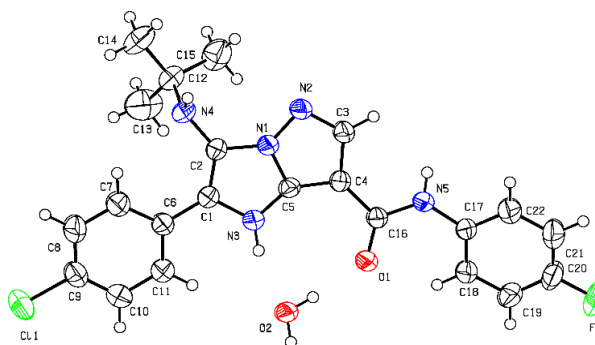
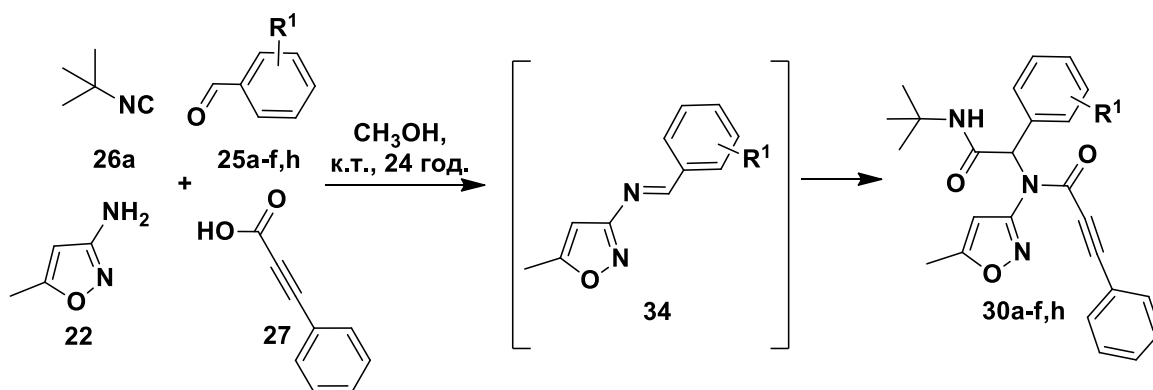


Рис. 3.6 Молекулярна структура сполуки **28e** (дані РСД).

3.2. 3-Аміно-5-метилізоксазол у реакції Угі

Як зазначалося вище, на відміну від 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів **21**, 3-аміно-5-метилізоксазол (**22**) проявив властивості первинного аміну в реакції Угі з ароматичними альдегідами **25a-f,h**, трет-бутилізоціанідом (**26a**) та фенілпропаргіловою кислотою (**27**), в якій сполуки **30a-f,h** одержували у результаті перемішування вихідних реагентів у метанолі за кімнатної температури впродовж 24 годин (Схема 3.5, Таблиця 3.5).



25a-f,h, 30a-f,h: a R¹ = H, b R¹ = 2-CH₃O, c R¹ = 3-CH₃O, d R¹ = 4-CH₃O, e R¹ = 4-Cl, f R¹ = 4-CO₂CH₃, h R¹ = 4-CN;

Схема 3.5

Таблиця 3.5

Синтез сполук **30**

Вихідні сполуки		Продукт	
№	R ¹	№	Вихід, %
25a	H	30a	49
25b	2-CH ₃ O	30b	67
25c	3-CH ₃ O	30c	51
25d	4-CH ₃ O	30d	73
25e	4-Cl	30e	43
25f	4-CO ₂ CH ₃	30f	43
25h	4-CN	30h	18

За наявності сильних акцепторних замісників, таких, як нітро- або ціано-групи в *para*-положенні ароматичного альдегіду, навіть після

ретельного скринінгу реакційних умов, тільки іміни будови **34** одержували як мажорні продукти. Лише у випадку 4-ціанобензальдегіда (**25h**) вдалося виділити продукт Угі **30h** з невеликим виходом 18% (Схема 3.5, Таблиця 3.5).

Сполуки **30** були стабільними в умовах кип'ятіння в оцтовій кислоті, метанолі чи ацетонітрилі з додаванням 1 еквіваленту триетиламіну. Однак нагрівання продукту Угі **30d** в ацетонітрилі у присутності 1 еквіваленту калій карбонату за температури 80 °С впродовж 2 годин привело до утворення з високими виходами ізоксазолілімідазолідиндіону **36d**. Заміна апротонного розчинника метанолом за інших аналогічних умов дозволила замість імідазолідиндіону **36d** одержати карбоксамід **35d** (Схема 3.6). Гетероцикли **36d** також утворювалися і внаслідок нагрівання продуктів Угі **30** в ацетонітрилі з додаванням 1 еквіваленту натрій метилату (80 °С, 2 год.), при чому, в маточному розчині фіксували домішки карбоксамідів **35d**.

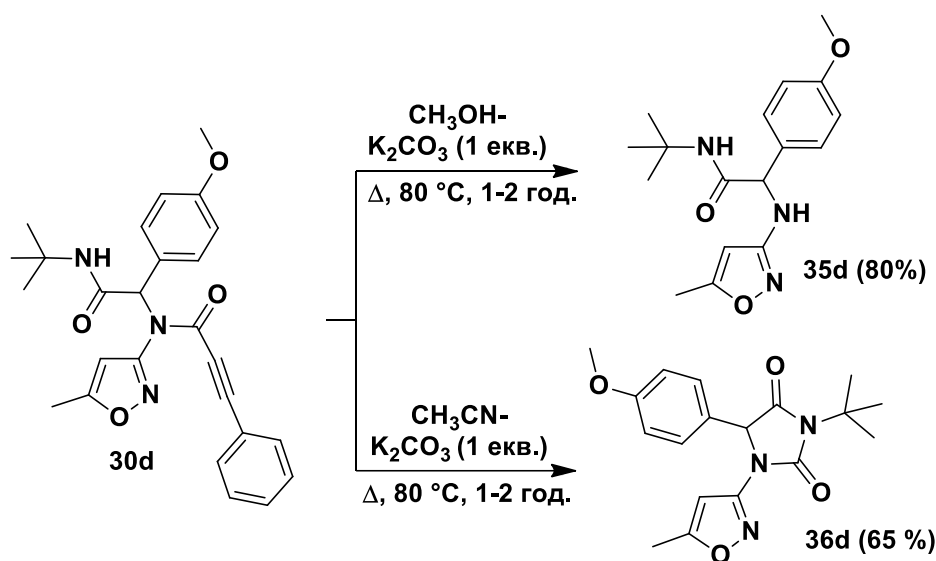


Схема 3.6

Слід відзначити, що в роботі Габраїє та співавторів [43] пост-циклізації продуктів Угі на основі заміщених анілінів, а не 3-аміно-5-метилізоксазолу, за інших аналогічних умов перебігають із утворенням продуктів, що відносяться до інших класів органічних сполук – β -лактамів за нагрівання в ацетонітрилі та піролідин-2,5-діонів за нагрівання в метанолі (Схема 1.27). Можна припустити, що у нашому випадку у метанолі проходить сольволіз продукта Угі **30** до заміщеного ацетаміду **35** (Схема 3.7). В ацетонітрилі

відбувається координація генерованої основи B^- та амідного протону продукта Угі **30**, можливо з його відщепленням, що сприяє циклізації внаслідок нуклеофільної атаки карбоксамідної групи фенілпропаргіламідного фрагмента *tert*-бутиламідним нітрогеном з наступним елімуванням фенілацетиленового фрагмента і формуванням імідазолідиндіонів **36**.

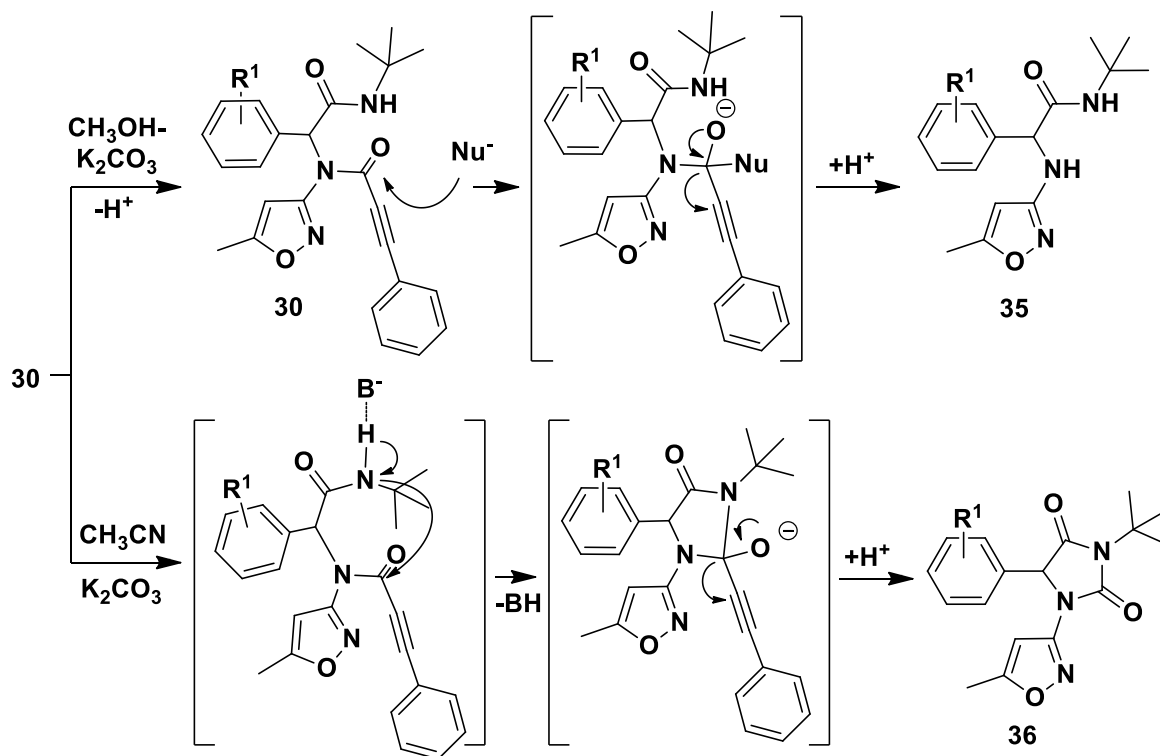


Схема 3.7

У взаємодіях за участю аміноазолів **19**, **20** та **23** виділити продукти ані реакції Грьобке, ані Угі не вдалося. У випадку аміноазолів **19** та **20** одержували азометини, а у випадку піразолу **23** – суміш неідентифікованих сполук. З іншого боку, взаємодія 5-аміно-3-фенілпіразолу (**24**), 4-хлоробензальдегіду (**25e**), *tert*-бутилізоціаніду (**26a**) та фенілпропаргілової кислоти (**27**) за різних умов приводила до утворення складної суміші речовин (згідно мас-спектру деякі з них можуть бути продуктами реакцій Грьобке та Угі, а також сполуками, що утворилися внаслідок подальших циклізацій через наявність мінімум трьох нуклеофільних центрів в піразолі **24**).

Ідентифікацію одержаних гетероциклів **30**, **35** та **36** проводили на основі даних мас-спектрометрії (у тому числі і мас-спектрометрії високої

роздільної здатності), 1D (^1H та ^{13}C) і 2D ЯМР та РСД. Спектри ЯМР ^1H сполук **30** (Рис. 3.7) містять наступні сигнали: широкий синглет карбоксамідної NH-групи в області 7.88 – 8.04 м.ч., синглет СН протону ізоксазольного циклу в області 6.28 – 6.43 м.ч., синглет СН-групи в області 6.00 – 6.24 м.ч., синглет метильної групи 3-аміно-5-метилізоксазолу в області 2.26 – 2.32 м.ч., синглет протонів *трет*-бутильної групи в області 1.22 – 1.24 м.ч., а також мультиплети ароматичних протонів в області 6.71 – 7.85 м.ч.

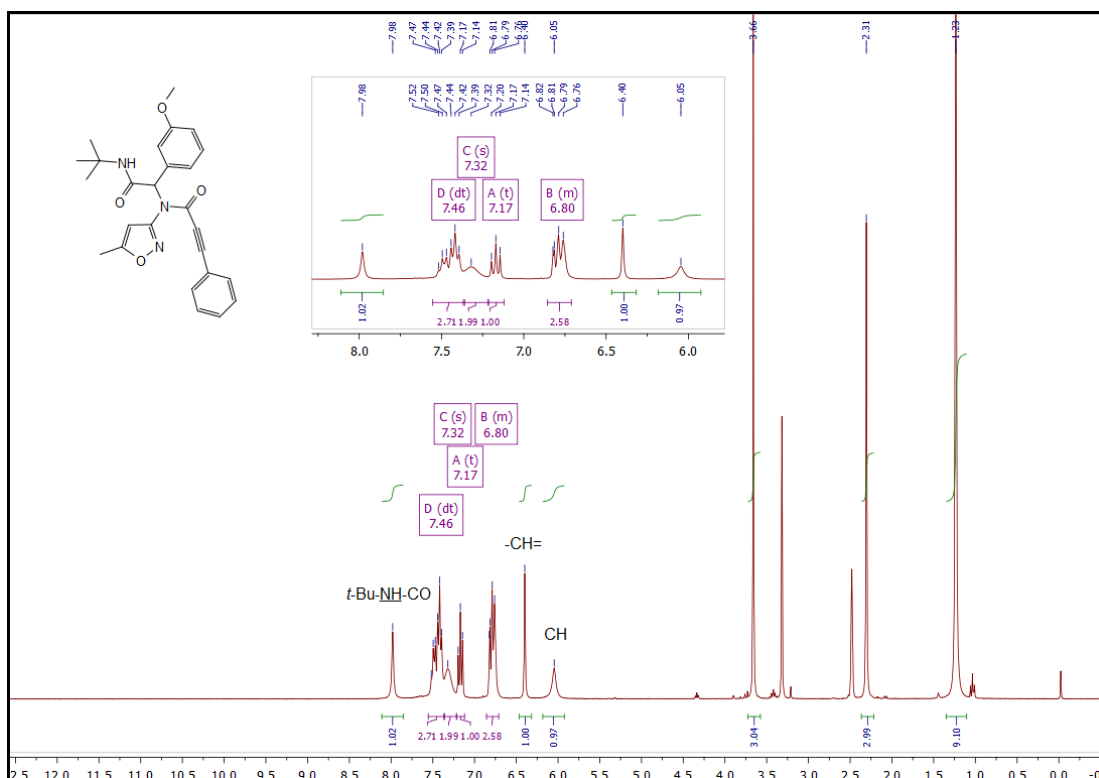


Рис. 3.7 ЯМР ^1H спектр сполуки **30c**.

Для віднесення сигналів двох СН-груп було зроблено експеримент NOE, який виявив кореляції між сигналами протонів метильної групи та СН-групи ізоксазольного фрагмента. Також відповідні кореляції в спектрі HSQC додатково підтверджують, що сигнал СН-протону ізоксазольного циклу зміщений у бік слабкого поля (Рис. 3.8).

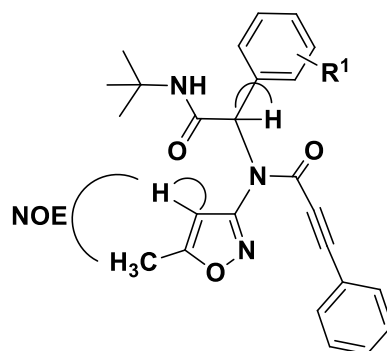


Рис. 3.8 Результати експериментів NOE та HSQC сполук **30**.

Остаточно будова продуктів Угі **30** була підтверджена даними РСД (Рис. 3.9).

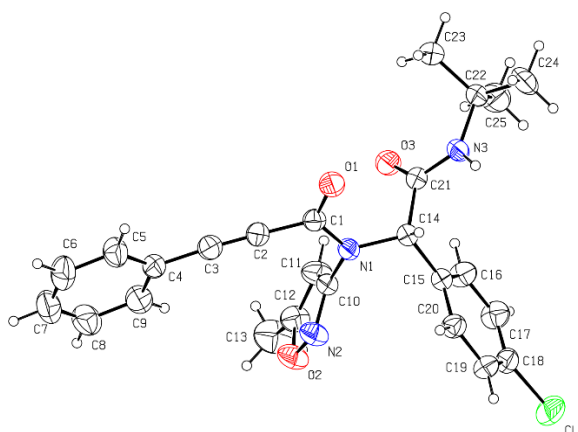


Рис. 3.9 Молекулярна структура сполуки **30e** (дані РСД).

У спектрі ЯМР ^1H сполуки **35d** (Рис. 3.10) наявні наступні сигнали: широкий синглет карбоксамідної NH-групи в області 7.76 м.ч., дублет NH-протону в положенні 3 ізоксазольного циклу в області 6.51 м.ч. ($^3J = 8.80$ Гц), синглет СН-групи ізоксазолу в області 5.68 м.ч., дублет СН-групи в області 4.94 м.ч. ($^3J = 8.80$ Гц), синглет метокси-групи в області 3.68 м.ч., синглет метильної групи ізоксазолу в області 2.14 м.ч., синглет протонів *трет*-бутильної групи в області 1.17 м.ч., а також два дублети ароматичних протонів в області 6.82 та 7.30 м.ч. ($^3J = 8.50$ Гц).

Спектр ЯМР ^1H імідазолідиндіону **36d** (Рис. 3.11) містить наступні сигнали: синглет СН-групи ізоксазольного фрагмента в області 6.66 м.ч., синглет СН-групи імідазолідинового циклу в області 5.37 м.ч., синглет метокси-групи в області 3.71 м.ч., синглет метильної групи ізоксазолу в

області 2.31 м.ч., синглет протонів *трет*-бутильної групи в області 1.56 м.ч., а також два дублети ароматичних протонів в області 6.90 та 7.19 м.ч. (з $^3J = 8.40$ Гц та 8.30 Гц, відповідно).

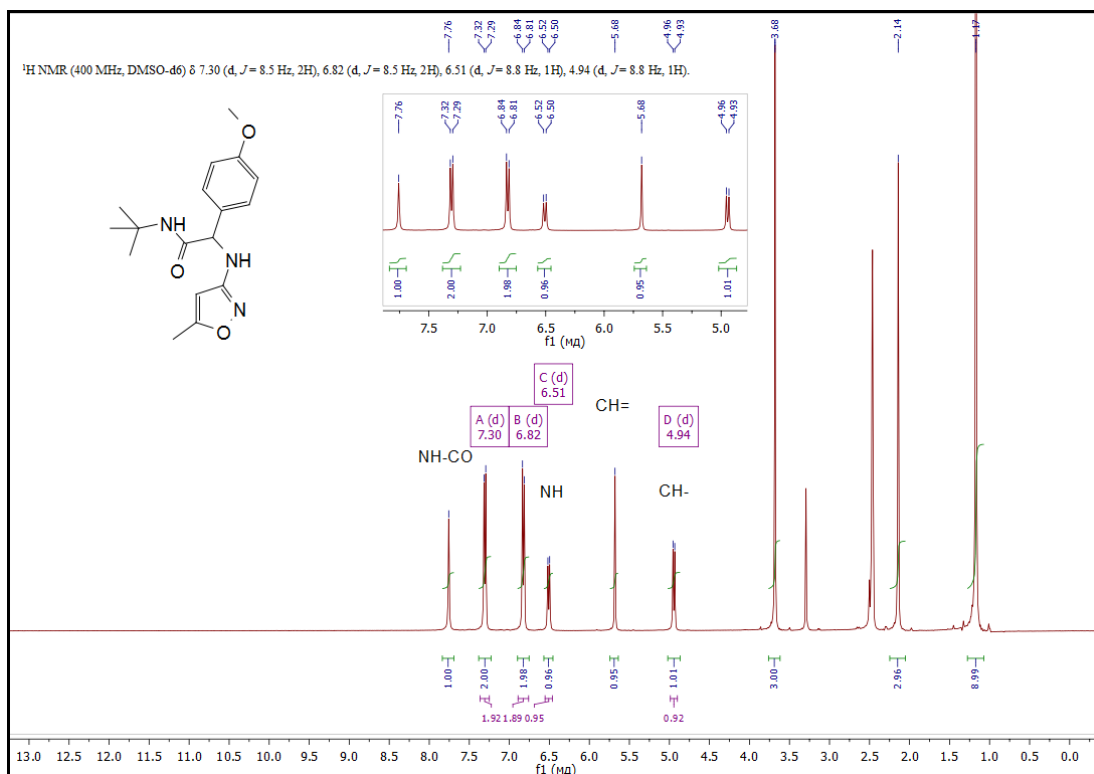


Рис. 3.10 ЯМР ^1H спектр сполуки **35d**.

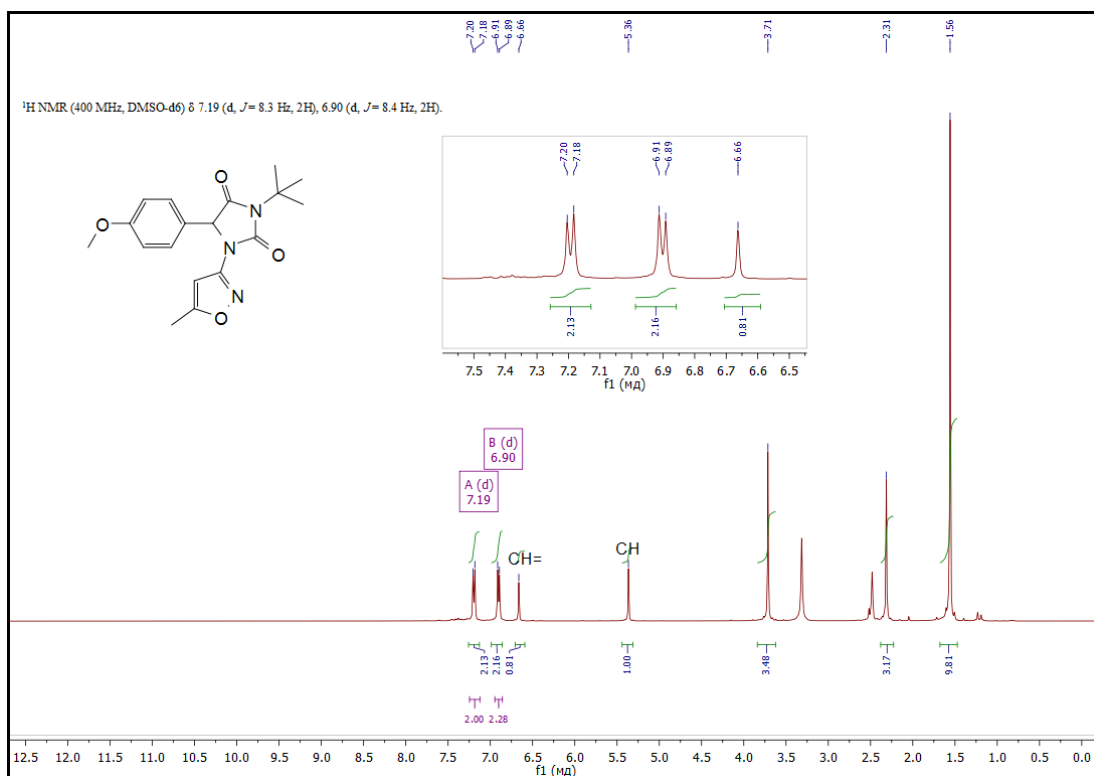


Рис. 3.11 ЯМР ^1H спектр сполуки **36d**.

Віднесення сигналів протонів та відповідних атомів карбону в сполуках **35d** та **36d** зроблені на основі аналізу HSQC спектрів (Рис. 3.12).

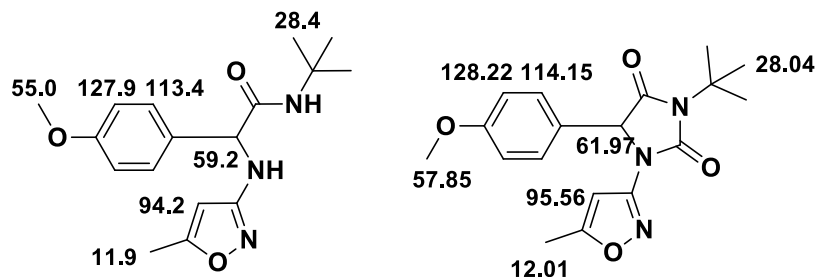


Рис. 3.12 Результати експериментів NOE та HSQC для сполук **35d** та **36d**.

Остаточно будову гетероциклу **36d** було доведено за допомогою РСД (Рис. 3.13).

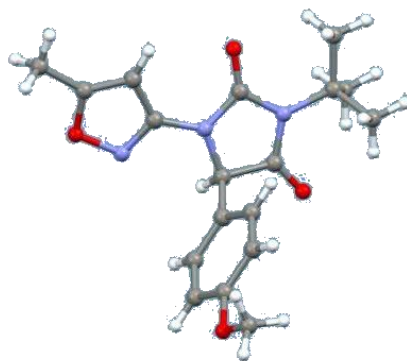
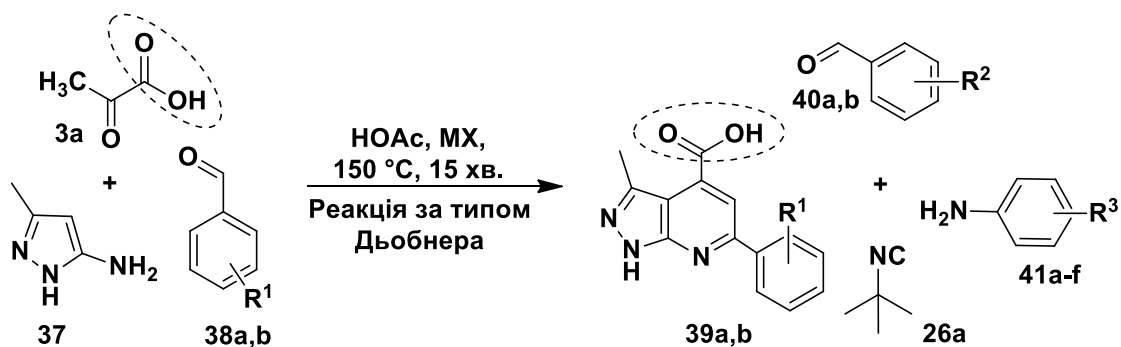


Рис. 3.13 Молекулярна структура сполуки **36d** (дані РСД).

3.3 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти в реакції Угі

Для подальшого збільшення молекулярної різноманітності цільових гетероциклів застосовано стратегію комбінації двох багатокомпонентних взаємодій: реакції за типом Дьобнера за участю аміноазолів та ізоціанідної реакції Угі. Для цього за відомою методикою [246, 247] із 5-аміно-3-метилпіразолу (**37**), ароматичних альдегідів **38a,b** та піровиноградної кислоти (**3a**) (НОАс, МХ, 150 °С, 15 хв.) синтезовані гетероароматичні карбонові кислоти **39a,b**. Вибір саме цих сполук обумовлено їх найбільшою стабільністю у низці азолазинових карбонових кислот, а також фактором відсутності додаткових функціональних груп, що можуть впливати на перебіг подальших перетворень (Схема 3.8).



38a,b, 39a,b: a R¹ = H, b R¹ = 4-CH₃O;
 40a,b: a R² = H, b R² = 4-Cl;
 41a-f: a R³ = H, b R³ = 4-CH₃, c R³ = 4-Br,
 d R³ = 2-CH₃O, e R³ = 3-CH₃O, f R³ = 4-CH₃O;

42a-p: a R¹ = H, R² = H, R³ = H,
 b R¹ = H, R² = H, R³ = 4-CH₃,
 c R¹ = H, R² = H, R³ = 4-Br,
 d R¹ = H, R² = H, R³ = 2-CH₃O,
 e R¹ = H, R² = H, R³ = 3-CH₃O,
 f R¹ = H, R² = H, R³ = 4-CH₃O,
 g R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = H,
 h R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = 4-CH₃,
 i R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = 4-Br,
 j R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = 2-CH₃O,
 k R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = 3-CH₃O,
 l R¹ = 4-CH₃O, R² = H, R³ = 4-CH₃O,
 m R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-Cl, R³ = H,
 n R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-Cl, R³ = 4-CH₃,
 o R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-Cl, R³ = 4-Br,
 p R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-Cl, R³ = 4-CH₃O.

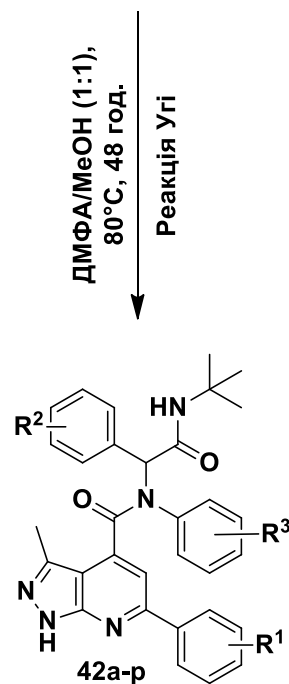


Схема 3.8

Далі гетероцикли **39a,b** вводили до реакції Угі. З огляду на низьку розчинність азолопіридинових кислот **39a,b** стандартні умови взаємодії Угі, а саме, перемішування вихідних сполук у метанолі за кімнатної температури, виявилися незастосовними. В результаті заміни метанолу на ДМФА розчинність вихідних кислот **39** збільшилась та продукти Угі **42** були виділені з невеликими виходами. Враховуючи те, що використання метанолу, як розчинника, зазвичай сприяє протонуванню проміжних азометинів, було вирішено взаємодію сполук **26a**, **39a,b**, **40a,b** та **41a-f** проводити у суміші метанолу і ДМФА за підвищених температур (як показано у розділі 3.1, не більших за 80 °C). Після скринінгу реакційних умов була розроблена

препаративна методика синтезу продуктів **42а-р**, яка включає чотирикомпонентну взаємодію ароматичних альдегідів **40а,б** та амінів та **41а-ф**, гетероароматичних карбонових кислот **39а,б** і *трет*-бутилізоціаніду (**26а**) у суміші метанол-ДМФА (1:1) за нагрівання до 80 °С (Схема 3.7, Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Синтез сполук **42**

Вихідні сполуки						Продукт	
№	R ¹	№	R ²	№	R ³	№	Вихід, %
39а	H	40а	H	41а	H	42а	39
39а	H	40а	H	41б	4-CH ₃	42б	34
39а	H	40а	H	41с	4-Br	42с	30
39а	H	40а	H	41д	2-CH ₃ O	42д	28
39а	H	40а	H	41е	3-CH ₃ O	42е	30
39а	H	40а	H	41ф	4-CH ₃ O	42ф	42
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41а	H	42г	20
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41б	4-CH ₃	42г	35
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41с	4-Br	42і	37
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41д	2-CH ₃ O	42ж	35
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41е	3-CH ₃ O	42к	35
39б	4-CH ₃ O	40а	H	41ф	4-CH ₃ O	42л	42
39б	4-CH ₃ O	40б	4-Cl	41а	H	42м	35
39б	4-CH ₃ O	40б	4-Cl	41б	4-CH ₃	42н	49
39б	4-CH ₃ O	40б	4-Cl	41с	4-Br	42о	34
39б	4-CH ₃ O	40б	4-Cl	41ф	4-CH ₃ O	42п	37

Ідентифікацію одержаних продуктів Угі **42** проводили на основі даних мас-спектрометрії, ЯМР 1D (¹H та ¹³C), елементного аналізу та РСД. Спектри ЯМР ¹H сполук **42** (Рис. 3.14) містять наступні сигнали: широкий синглет піразольної NH-групи в області 13.17 – 13.30 м.ч., широкий синглет карбоксамідної NH-групи в області 7.91 – 8.10 м.ч., синглет СН протону піридинового циклу в області 7.19 – 7.45 м.ч., синглет СН-групи в області 6.14 – 6.52 м.ч., синглет метильної групи піразольного фрагмента в області 2.56 – 2.61 м.ч., синглет протонів *трет*-бутильної групи в області

1.31 – 1.37 м.ч., а також мультиплети ароматичних протонів в області 6.32 – 8.08 м.ч.

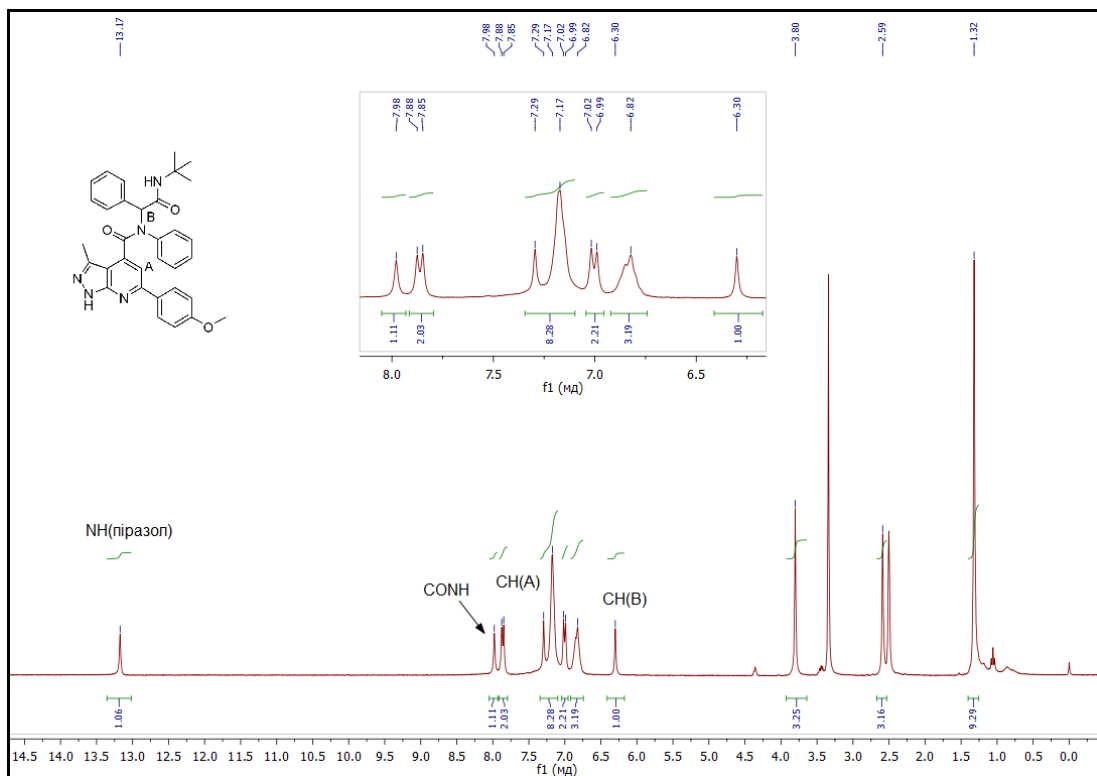


Рис. 3.14 ЯМР ^1H спектр сполуки **42g**

Остаточно будову гетероциклів **42** було доведено за допомогою РСД (Рис. 3.15.)

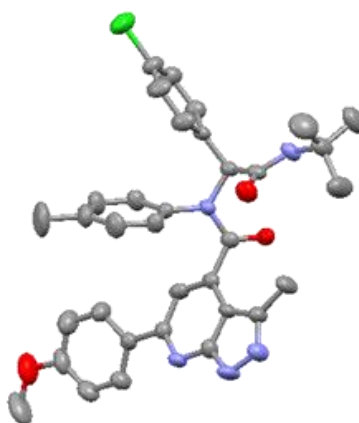


Рис. 3.15 Молекулярна структура сполуки **42n** (дані РСД).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Із ряду аміноазолів, що вводили як амінну компоненту до ізоціанідних реакцій, 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди реагували як 1,3-бінуклеофіли в конденсації Грьобке, а 3-аміно-5-метилізоксазол виступив як первинний амін у чотирикомпонентній реакції Угі.

1. Умови взаємодії Грьобке за участю 5-амінопіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів залежали від електронного характеру замісника в альдегідній компоненті та структури ізоціаніду.

- Конденсація за участю *трет*-бутилізоціаніду відбувалася у $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ з додаванням TFA у випадку електронодонорних замісників в альдегідах, або в ДМФА- HClO_4 у випадку сильних акцепторних замісників в альдегідах.

- Взаємодія за участю етил 2-ізоціаноацетату проходила в TFE- HClO_4 однаково добре незалежно від характеру замісника в альдегіді.

2. Продуктами реакції Угі за участю 3-аміно-5-метилізоксазолу, ароматичних альдегідів, фенілпропаргілової кислоти та *трет*-бутилізоціаніду є *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід, які надалі зазнають керованих пост-перетворень із формуванням 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів або 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів залежно від природи розчинника та промотора.

Було скомбіновано дві багатокомпонентні реакції – раніше добре вивчену реакцію за типом Дьобнера на аміноазолах та ізоціанідну реакцію Угі. Синтезовані в конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти вводили як кислотну компоненту до реакції Угі з ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом, та одержували раніше невідомі *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

Результати розділу 3 опубліковано в роботах [A17-A19].

РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

4.1. Дослідження антибактеріальної активності

Для ряду сполук проведені *in vitro* дослідження активності проти 4 колекційних референтних штамів бактерій: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* – грампозитивні культури, *Escherichia coli* (штам 1257), *Pseudomonas aeruginosa* – грамнегативні культури. За мімальну бактеріостатичну концентрацію (МПК) приймали ту найменшу кількість речовини, вираженої в мг/л, у присутності якої відбувалося пригнічення (інгібування) росту культури (відсутній видимий ріст мікроорганізмів). Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) визначалася шляхом висівання вмісту пробірок із відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Антибактеріальна активність синтезованих сполук

Сполука №	Штами бактерій, МПК, мг/л			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
4b	-*	-*	250	250
4g	-*	-	250	250
4h	-*	-	250	250
5f	-	-	250	-*
5g	-*	-	-*	-
9a	-*	-	-	-
13a	250	-	250	250
13b	250	-	250	250
17a	-*	-	-*	250
17b	-*	-	-*	-*
28a	125	-	-	-
28b	500	-	-	-
28c	-	-	-	-
28d	-	-	-	-
28e	500	-	-	-
28f	-	-	-	-*

продовження таблиці 4.1

Сполука №	Штами бактерій, МПК, мг/л			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
28g	-	-	-	-
28i	500	-	-	500
28j	250	-	-	_*
28k	-	-	_*	-
28n	-	-	-	_*
28o	-	-	-	-
28p	500	-	-	-
28q	-	-	-	_*
28r	250	-	-	-
28s	500	-	-	_*
28t	-	-	-	_*
28u	-	-	-	-
28v	500	500	-	-
28w	-	-	-	-
28x	-	-	-	-
29a	500	-	-	_*
29b	-	-	-	-
29c	500	-	-	-
29d	-	-	-	500
29e	-	500	-	-
29f	500	-	-	-
29g	125	-	-	-
29h	500	-	500	-
30a	-	-	-	-
30b	-	-	-	_*
30c	-	-	-	_*
30d	-	-	-	_*
30e	-	-	-	-
30f	-	-	-	_*
42a	250	-	250	250
42b	500	-	500	125
42f	-	-	-	-
42g	250	-	-	250
42l	-	-	-	-
42m	500	-	250	250
Нітроксолін	15,6	62,5	31,25	1,9

«-» – сполука в концентрації 500 мг/л і менше не пригнічує ріст культури, що вивчалась;

«концентрація» – МПК (мінімальна пригнічуюча концентрація);

-* – сполуки сприяють росту бактерій.

Отримані результати свідчать про те, що частина досліджених сполук інгібує ріст тест-мікроорганізмів, проявляючи слабку антимікробну дію, але після висівання на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі ріст тест-мікроорганізмів поновлюється. Тому у таблиці 4.1 вказані тільки МПК. Субстанції, що досліджувались, поступаються за дією референс-речовині – нітроксоліну, для нього значення МПК та МБК співпадають.

Антимікробний ефект препаратів по відношенню до кожного зі штамів бактерій проявляється по різному, але можна виділити деякі закономірності. Багато представників ряду імідазопіразолокарбоксамідів **28**, **29** та продуктів Угі **42** ефективно пригнічували ріст грам-негативних культур – штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. Бактеріостатичний вплив на ріст *E. coli* за мінімальної досліджуваної концентрації 125 мг/л відбувався для сполук **28a** та **29g**; гетероцикли **13a**, **13b**, **28j**, **28r**, **42a**, **42g** інгібували ріст *E. coli* за МПК у 250 мг/л. Досліджувані сполуки виявилися найменш чутливими по відношенню до *P. aeruginosa*: був виявлений лише слабкий бактеріостатичний вплив (500 мг/л) у сполук **28v** та **29e**.

Антибактеріальна активність відносно грам-позитивних штамів (*B. subtilis*, *S. aureus*) була зафіксована у більшості гетероциклів, що містили азолоазиновий фрагмент (сполуки **4**, **5**, **13** та **42**). Зокрема, найбільшу антистафілакокову активність мали сполуки **4b**, **4g**, **4h**, **5f**, **13a**, **13b**, **42a**, **42m**, їх МПК складала 250 мг/л. Виразну антибактеріальну активність відносно *B. subtilis* виявлено у сполуки **42b**, вона пригнічує ріст даного штаму за концентрації 125 мг/л, частина сполук (**4b**, **4g**, **4h**, **13a**, **13b**, **17a**, **42a**, **42g**, **42m**) пригнічували ріст *B. subtilis* за концентрації 250 мг/л. Слід зазначити, що продукти Угі **30** взагалі не виявили антибактеріальних властивостей, а от продукти двох багатокомпонентних взаємодій Дьобнера та Угі **42** показали значний бактеріостатичний вплив по відношенню до більшості штамів, що наочно ілюструє ефективність комбінування кількох фармакофорних фрагментів у молекулі внаслідок застосування стратегії комбінування багатокомпонентних реакцій.

Хоча цілеспрямований синтез сполук із антибактеріальною активністю не був метою даного дослідження, але інформація про дану активність сполук є важливою. При розробці нових ліків багато уваги приділяють направленості та селективності біологічної дії. Препарати, що досліджуються, повинні виконувати конкретну функцію, не завдаючи шкоди організму в цілому, не проявляючи токсичних ефектів. Одним із таких токсичних ефектів є негативний вплив на мікрофлору організму [325]. Тому інформація про вплив сполук на бактерії є важливою для визначення подальшої стратегії дослідження біологічної дії сполук. Тому відсутність або низький рівень антибактеріальної активності досліджуваних гетероциклів є доброю передумовою для проведення досліджень на інші перспективні види активності.

Цікавою особливістю багатьох сполук є стимулювання приросту штамів бактерій, у першу чергу, *B. subtilis* та *E. coli*, порівняно з контролем. З огляду на різноманітність метаболітів (рекомбінантний інсулін [326], полігідроксиалканоати [327, 328] та ін. [329–334]), що продукуються дослідженими штамми, виявлений пробіотичний ефект синтезованих сполук відкриває перспективу їх застосування у масштабному виробництві біомаси з метою економії часу та ресурсів [335, 336]. Звісно, це потребує додаткових досліджень, але отримані результати дозволили окреслити цю позитивну тенденцію.

4.2. Дослідження противірусної активності

Також досліджувалась цитотоксичність та активність сполук (**13a,d,e,g, 14a,d,e, 16a,e,f, 17a,d-g**) проти декількох класів патогених вірусів людини (вірус звичайного герпесу за 1 та 2 типами; вірус звичайного герпесу за 1 типом, із мутаціями тимідин кінази, резистентний до ацикловіру; вірус коров'ячої віспи; вірус везикулярного стоматиту; ентеровірус коксакі В4; респіраторно-синцитіальний вірус; реовірус-1; *Sindbis* вірус; *Punta Toro* вірус; вірус парагрипу-3; вірус грипу A/H1N1 A/Ned/378/05; вірус грипу

A/H3N2 A/НК/7/87; вірус грипу В В/Ned/537/05). Найкращий результат був отриманий для піролону **17f**, який показав високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 (з концентрацією, що спричинює 50% інгібування вірусно-індукованого цитопатичного ефекту, $EC_{50} = 0.57 \mu M$) та низьку цитотоксичність (50% ефективна концентрація сполуки, що спричинює зміни нормальної клітинної морфології, $CC_{50} > 100 \mu M$). Аналогічні величини для препарату порівняння, амантадину, дорівнювали: $EC_{50} = 13.5 \mu M$ та $CC_{50} > 100 \mu M$. Цитотоксичність та активність гетероциклів проти вірусу грипу А/Н1N1 вимірювались у клітинах Madin Darby нирки собаки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Проведено *in vitro* скринінг синтезованих гетероциклів на наявність антибактеріальної активності. Було виявлено, що синтезовані сполуки не є ефективними антибактеріальними агентами, але багато з них проявили пробіотичні властивості (стимулювання росту, у першу чергу, *B. subtilis* та *E. coli*), що після подальших досліджень відкриває перспективу застосування таких сполук у масштабному виробництві біомаси з метою економії часу та ресурсів.

2. *In vitro* скринінг одержаних гетероциклів проти кількох класів патогенних вірусів людини показав, що 3-гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он проявив високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 ($EC_{50} = 0.57 \mu\text{M}$) та низьку цитотоксичність ($CC_{50} > 100 \mu\text{M}$).

Результати розділу 4 опубліковано в роботах [A1, A12].

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У даному розділі описані методики синтезів, здійснених при виконанні даної дисертаційної роботи, умови спектроскопічних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, рентгеноструктурних досліджень, а також досліджень антибактеріальної та противірусної активності.

5.1. Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик

Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрометрах Varian Mercury VX-200 (200 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц), Varian MR-400 (400 МГц), Jeol ECP-Eclipse 400 (400 МГц), Bruker Avance DRX600 (600 МГц), Bruker Avance 600 (600 МГц) в DMSO-d_6 (внутрішній стандарт $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$). Мас-спектри записували на спектрометрах GS-MS Varian 1200L (іонізація електронним ударом, пряме введення зразка до іонізаційної камери), Finnigan MAT 8200 (іонізація за методом FAB), LC/MS Agilent 1100. Мас-спектри високої роздільної здатності записували на спектрометрах KRATOS MS50TC (іонізація електронним ударом), Agilent 6220A TOF (іонізація методом електроспрей), Bruker APEX II FT/ICR (іонізація методом електроспрей). Елементний аналіз був зроблений за допомогою Euro Vector EA-3000 та CHN-аналізатору Heraeus (CHN-O-RAPID). ІЧ спектри були виміряні в пігулках KBr на приладі Perkin-Elmer Spectrum One FTIR.

Температури плавлення вимірювали на столику Кофлера та за допомогою REICHERT Thermovar.

Чистоту одержаних сполук контролювали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (розчинники — хлороформ, ДМФА, метанол, етилацетат, гексан та їх суміші, проявлення в УФ та парах йоду), елюент — суміші етилацетату та гексану у різних співвідношеннях).

5.2. Умови проведення МХ та УЗ експериментів

Ультразвукові експерименти здійснювали з використанням стандартної УЗ-бани (СЕЛДІ, Україна) з робочою частотою 44.2 кГц та Branson® ultrasonic cleaner Branson 2510EDTH з робочою частотою 42 кГц. Мікрохвильові експерименти здійснювали з використанням мономодових мікрохвильових реакторів SEM Discover та Emrys™ Creator EXP synthesizer (робоча частота 2.45 ГГц). Досліди проводили в герметичних вайлах із боросілікатного скла, прозорого для мікрохвильового випромінювання. Час реакції визначався тривалістю опромінення реакційної суміші за заданої температури та не включав період розігріву та охолодження (режим «fixed hold times»). Температуру реакційної суміші визначали за допомогою зовнішнього ПЧ сенсора.

5.3. Рентгеноструктурні дослідження

5.3.1. 10,11-Дигідро-3-(4-етилфеніл)-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4e).

Безбарвні кристали сполуки **4e** орторомбічні, $C_{21}H_{19}N_3O_3 \cdot 0.5C_2H_3N \cdot 0.5H_2O$, за 100 К $a = 13.840(1)$, $b = 19.652(2)$, $c = 28.254(4)$ Å, $V = 7685(2)$ Å³, $M_r = 390.93$, $Z = 8$, просторова група $Pbca$, $d_{\text{порп}} = 1.352$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.093$ мм⁻¹, $F(000) = 3296$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 26588 відбиттів (6761 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.1$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносною синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних та гідроксильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих

атомів до $wR_2 = 0.054$ по 6709 відбиттям ($R_1 = 0.043$ по 3258 відбиттям з $F > 4\sigma$ (F), $S = 0.726$).

Кінцеві атомні координати та кристалографічна інформація щодо молекули **4e** зберігаються у Кембріджському банку структурних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)) та наявні за запитом за номером CCDC 930676.

5.3.2. 7-Гідрокси-5-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (**13g**).

Безбарвні кристали сполуки **13g** моноклінні, $C_{13}H_{14}N_4O_4$, за $20\text{ }^\circ\text{C}$ $a = 15.610(1)$, $b = 6.4600(5)$, $c = 13.7082(8)$ Å, $\beta = 95.468(6)^\circ$, $V = 1376.1(2)$ Å³, $M_r = 290.28$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1.401$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.107$ мм⁻¹, $F(000) = 608$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 4670 відбиттів (2413 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.029$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Положення атомів гідрогену гідроксильних та NH-груп уточнено в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.086$ по 2376 відбиттям ($R_1 = 0.036$ по 1310 відбиттям з $F > 4\sigma$ (F), $S = 0.829$).

Кінцеві атомні координати та кристалографічна інформація щодо молекули **13g** зберігаються у Кембріджському банку структурних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)) та наявні за запитом за номером CCDC 1031220.

5.3.3. 3-(Трет-бутиламіно)-*N*-(4-флуорофеніл)-2-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамід (**28e**).

Безбарвні кристали сполуки **28e** моноклінні, $C_{22}H_{21}FCIN_5O \cdot H_2O$, за 20 °C $a = 10.9799(4)$, $b = 15.7291(5)$, $c = 13.1112(5)$ Å, $\beta = 105.336(4)^\circ$, $V = 2183.7(1)$ Å³, $M_r = 443.90$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1.350$ г/см³, μ (MoK $_{\alpha}$) = 0.212 мм⁻¹, $F(000) = 928$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 20702 відбиттів (3853 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.028$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXT [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп та молекули води і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.122$ по 3848 відбиттям ($R_1 = 0.041$ по 3116 відбиттям з $F > 4\sigma$ (F), $S = 1.062$).

Кінцеві атомні координати та кристалографічна інформація щодо молекули **27e** зберігаються у Кембріджському банку структурних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)) та наявні за запитом за номером CCDC 1503406.

5.3.4. *N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксоетил-1-(4-хлорофеніл))-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропіоламід (**30e**).

Безбарвні кристали сполуки **30e** тригональні, $C_{25}H_{24}ClN_3O_3 \cdot 0.17(CH_2Cl_2)$, за 20 °C $a = b = 34.6375(8)$, $c = 10.7015(2)$ Å, $V = 11119.1(4)$ Å³, $M_r = 464.08$, $Z = 18$, просторова група $R\bar{3}$, $d_{\text{розрах}} = 1.248$ г/см³, μ (MoK $_{\alpha}$) = 0.221 мм⁻¹, $F(000) = 4374$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 46110 відбиттів (4340 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.056$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу

електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{izo}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Положення атомів гідрогену аміногруп уточнено в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.148$ по 4340 відбиттям ($R_1 = 0.048$ по 3179 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.084$).

Кінцеві атомні координати та кристалографічна інформація щодо молекули **27e** зберігаються у Кембріджському банку структурних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk)) та наявні за запитом за номером CCDC 1503405.

5.3.5. 3-Трет-бутил-5-(4-метоксифеніл)-1-(5-метилізоксазол-3-іл)імідазолідін-2,4-діон (**35d**).

Кристали сполуки **35d** моноклінні, $C_{18}H_{21}N_3O_4$, за 20°C $a = 13.0121(4)$, $b = 9.2508(3)$, $c = 15.9184(6)$ Å, $\beta = 112.015(4)^\circ$, $V = 1776.4(1)$ Å³, $M_r = 343.38$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1.284$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.092$ мм⁻¹, $F(000) = 728$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 13811 відбиттів (4077 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.033$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» (MoK $_\alpha$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 55^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{izo}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.061$ по 4077 відбиттям ($R_1 = 0.045$ по 3203 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.030$).

5.3.6. *N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксоетил-1-(4-хлорофеніл))-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-*N*-*p*-толіл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42n).

Кристали сполуки **42n** моноклінні, $\cdot C_{34}H_{34}N_5O_3Cl$, за 20°C $a = 28.239(2)$, $b = 10.9641(6)$, $c = 21.090(1)$ Å, $\beta = 94.270(5)^\circ$, $V = 6511.7(7)$ Å³, $M_r = 596.11$, $Z = 8$, просторова група C2/c, $d_{розр} = 1.216$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.158$ мм⁻¹, $F(000) = 2512$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 21036 відбиттів (5695 незалежних, $R_{int} = 0.130$) виміряні на дифрактометрі «X-callibur» (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 50^\circ$).

Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [337]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{izo} = nU_{екв}$ неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.192$ по 5695 відбиттям ($R_1 = 0.089$ по 2577 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.959$).

5.4. Синтез вихідних сполук

Піровиноградна кислота (**3a**), 3-аміно-1,2,4-триазол (**10**), ароматичні альдегіди **1** та **11**, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**19**), 5-аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-фенілпіразол (**20**), 3-аміно-5-метилізоксазол (**22**), алкілізоціаніди **26a,b**, фенілпропаргілова кислота (**27**), ароматичні аміни **40** є комерційно доступними реагентами та використовувались без додаткового очищення.

За відомими літературними методиками синтезовані арилпіровиноградні кислоти **3b-d** [338], азометини **6** [339] та **18** [340], 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди **21** [341], 5-аміно-3-метил-1-

фенілпіразол (**23**) [342], 5-аміно-3-арилпіразоли **2**, **24** [343], 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти **38** [246, 247].

5.5. Синтез цільових сполук.

5.5.1. 10,11-Дигідро-4,10-метано-3-фенілпіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонова кислота (4а). 5-Аміно-3-фенілпіразол (**2а**) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (**1а**) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (**3а**) (1 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 1.5 години. Утворений осад фільтрують та сушать у вакуумі.

Сполуки **4b-p** одержують аналогічно.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-фенілпіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонова кислота (4а). Т.пл. 190-192 °С. [Знайд.: С, 68.51; Н, 4.60; N, 12.58. C₁₉H₁₅N₃O₃ обчисл. С, 68.46; Н, 4.54; N, 12.61 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3306, 2927, 1727, 1634, 1588, 1482, 1456, 1121, 900, 757, 697 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.47 (шс, 2H, OH+NH), 6.78-7.70 (м, 9H, ArH), 6.45 (шс, 1H, NH), 4.35-4.44 (м, 1H, CH), 2.13-2.26 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 34.2, 46.4, 72.9, 99.6, 117.2, 121.0, 125.7, 127.7, 128.4, 128.9, 129.3, 130.8, 131.4, 142.8, 152.8, 153.3, 172.3. MS (EI): 333 [M]⁺.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-(4-метоксифеніл)-піразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонова кислот (4b). Т.пл. 197-199°С. [Знайд.: С, 66.16; Н, 4.81; N, 11.53. C₂₀H₁₇N₃O₄ обчисл. С, 66.11; Н, 4.72; N, 11.56 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3376, 2925, 2853, 1728, 1614, 1483, 1456, 1253, 840, 761 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.33 (шс, 2H, OH+NH), 6.80-7.60 (м, 8H, ArH), 6.40 (шс, 1H, 1NH), 4.35-4.42 (м, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 2.15-2.23 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 34.6, 46.8, 55.9, 73.3, 99.6, 114.5, 117.3, 121.1, 124.3, 126.1, 129.4, 130.8, 142.8, 152.9, 153.6, 160.0, 172.4. MS (EI): 363 [M]⁺.

3-(4-Бромофеніл)-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонова кислота (4с). Т.пл. 180-182 °С. [Знайд.: С, 55.41; Н,

3.38; N, 10.15. $C_{19}H_{14}BrN_3O_3$ обчисл. С, 55.36; Н, 3.42; N, 10.19 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3292, 2930, 1721, 1609, 1482, 1457, 1240, 1012, 830, 759 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.21 (шс, 2H, OH+NH), 6.84-7.67 (м, 8H, ArH), 6.56 (шс, 1H, NH), 4.37-4.46 (м, 1H, CH), 2.15-2.23 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 34.0, 46.4, 72.8, 99.5, 117.2, 121.0, 121.7, 125.6, 127.5, 129.4, 129.7, 130.8, 131.8, 142.7, 152.1, 153.2, 172.3. РХ/МС: 411 $[\text{M}^+]$.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-(4-хлорофеніл)-піразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4d). Т.пл. 203-205°C. [Знайд.: С, 62.11; Н, 3.89; N, 11.40. $C_{19}H_{14}ClN_3O_3$ обчисл. С, 62.05; Н, 3.84; N, 11.43 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3388, 2924, 2853, 1734, 1607, 1482, 1457, 1239, 760 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.55 (шс, 2H, OH+NH), 6.84-7.64 (м, 8H, ArH), 6.57 (шс, 1H, NH), 4.38-4.46 (м, 1H, CH), 2.15-2.24 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 34.3, 46.7, 73.2, 99.8, 117.4, 121.2, 125.8, 129.0, 129.5, 129.7, 130.9, 131.3, 133.2, 143.1, 152.1, 153.5, 172.3. МС (FAB): 368 $[\text{MH}]^+$.

10,11-Дигідро-3-(4-етилфеніл)-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4e). Т.пл. 206-207 °С. [Знайд.: С, 69.82; Н, 5.37; N, 11.60. $C_{21}H_{19}N_3O_3$ обчисл. С, 69.79; Н, 5.30; N, 11.63 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3377, 2931, 2874, 1727, 1647, 1541, 1481, 1240, 1122, 758 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.42 (шс, 2H, OH+NH), 6.83-7.56 (м, 8H, ArH), 6.43 (шс, 1H, NH), 4.34-4.43 (м, 1H, CH), 2.61 (к, 2H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.15-2.23 (м, 2H, CH_2), 1.19 (т, 3H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 15.8, 21.5, 34.3, 46.4, 72.9, 99.6, 117.2, 121.0, 125.8, 127.7, 128.3, 128.6, 129.3, 130.7, 142.5, 144.1, 153.0, 153.3, 172.4. РХ/МС: 362 $[\text{MH}]^+$.

5.5.2. 10,11-Дигідро-4,10-метано-5-метокси-3-фенілпіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4f). 5-Аміно-3-фенілпіразол (**2a**) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають 2-гідрокси-3-метоксибензальдегід (**1b**) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (**3a**) (1,5 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 1.5 години. Утворений осад фільтрують та сушать у вакуумі.

Сполуки **4g-p** одержують аналогічно.

10,11-Дигідро-4,10-метано-5-метокси-3-фенілпіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4f). Т.пл. > 300 °С. [Знайд.: С, 66.22; Н, 4.82; N, 11.52. C₂₀H₁₇N₃O₄ обчисл. С, 66.11; Н, 4.72; N, 11.56 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3377, 3314, 1716, 1576, 1534, 1476, 1264, 1229, 1082, 1025, 754 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.33 (шс, 2H, OH+NH), 6.68-7.80 (м, 8H, ArH), 6.43 (шс, 1H, NH), 4.33-4.43 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 2.16-2.24 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 34.2, 46.6, 56.3, 72.9, 99.8, 112.0, 120.6, 122.3, 126.3, 127.8, 128.4, 128.8, 131.4, 142.8, 143.0, 148.9, 153.0, 172.4. РХ/МС: 364 [МН]⁺.

10,11-Дигідро-4,10-метано-5-метокси-3-(4-метоксифеніл)-піразоло[4,3-*c*][1,5]бенз-оксазочин-4-карбонова кислота (4g). Вихід г (%). Т.пл. 225-226 °С. [Знайд.: С, 64.18; Н, 4.91; N, 10.62. C₂₁H₁₉N₃O₅ обчисл. С, 64.12; Н, 4.87; N, 10.68, %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3338, 2931, 1733, 1615, 1585, 1483, 1260, 1180, 1027, 839 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.16 (шс, 2H, OH+NH), 6.70-7.64 (м, 7H, ArH), 6.34 (с, 1H, NH), 4.32-4.40 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 2.13-2.21 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 34.2, 46.6, 55.6, 56.2, 72.9, 99.5, 111.9, 114.3, 120.6, 122.2, 123.7, 126.4, 129.2, 142.3, 142.9, 148.9, 153.2, 159.7, 172.4. РХ/МС: 394 [МН]⁺.

3-(4-бромофеніл)-10,11-дигідро-4,10-метано-5-метоксипіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4h). Т.пл. > 300 °С. [Знайд.: С, 54.35; Н, 3.70; N, 9.48. C₂₀H₁₆BrN₃O₄ обчисл. С, 54.31; Н, 3.65; N, 9.50 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3336, 2932, 2852, 1716, 1639, 1585, 1482, 1460, 1263, 1025, 838 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.46 (шс, 2H, OH+NH), 6.73-7.72 (м, 7H, ArH), 6.52 (шс, 1H, NH), 4.36-4.43 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH₃O), 2.15-2.22 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 34.0, 46.5, 56.2, 72.8, 99.7, 112.0, 120.7, 121.7, 122.2, 126.1, 129.8, 131.2, 131.8, 142.7, 142.9, 148.9, 152.2, 172.3. МС (FAB): 442 [МН]⁺.

10,11-Дигідро-4,10-метано-5-метокси-3-(4-хлорофеніл)-піразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4i). Т.пл. > 300 °С. [Знайд.: С,

60.41; Н, 4.09; N, 10.54. $C_{20}H_{16}ClN_3O_4$ обчисл. С, 60.38; Н, 4.05; N, 10.56 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3362, 2931, 2852, 1710, 1646, 1585, 1480, 1265, 1090, 842, 735 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.38 (шс, 2H, OH+NH), 6.70-7.76 (м, 7H, ArH), 6.50 (шс, 1H, NH), 4.35-4.44 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 2.14-2.23 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 34.0, 46.6, 56.3, 72.8, 99.7, 112.0, 120.7, 122.2, 126.1, 128.8, 129.5, 130.9, 133.1, 142.6, 142.9, 148.9, 152.2, 172.3. РХ/МС: 398 [МН] $^+$.

10,11-Дигідро-3-(4-етилфеніл)-4,10-метано-5-метоксипіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4j). Т.пл. 177-178 °С. [Знайд.: С, 67.56; Н, 5.49; N, 10.71. $C_{22}H_{21}N_3O_4$ обчисл. С, 67.51; Н, 5.41; N, 10.74 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3369, 2930, 1733, 1645, 1586, 1483, 1263, 1023, 765 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.34 (шс, 2H, OH+NH), 6.70-7.67 (м, 7H, ArH), 6.37 (шс, 1H, NH), 4.32-4.42 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 2.60 (к, 2H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.09-2.25 (м, 2H, CH_2), 1.19 (т, 3H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 15.8, 28.5, 34.6, 47.0, 57.0, 73.3, 99.9, 113.1, 120.7, 122.7, 126.7, 128.1, 128.2, 129.3, 143.2, 143.7, 144.1, 149.3, 153.0, 172.3. РХ/МС: 392 [МН] $^+$.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-феніл-7-хлоропіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4к). Т.пл. 205-206 °С. [Знайд.: С, 62.10; Н, 3.91; N, 11.47. $C_{19}H_{14}ClN_3O_3$ обчисл. С, 62.05; Н, 3.84; N, 11.43 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3336, 2931, 1718, 1635, 1458, 1026, 837 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.17 (шс, 2H, OH+NH), 6.84-7.70 (м, 8H, ArH), 6.51 (шс, 1H, NH), 4.37-4.46 (м, 1H, CH), 2.13-2.27 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 33.8, 46.2, 73.3, 99.3, 119.1, 124.5, 127.7, 127.8, 128.5, 128.9, 129.0, 130.2, 131.2, 142.4, 152.2, 152.7, 172.0. МС (FAB): 368 [МН] $^+$.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-(4-метоксифеніл)-7-хлоропіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4l). Т.пл. 193-194 °С. [Знайд.: С, 60.43; Н, 4.11; N, 10.51. $C_{20}H_{16}ClN_3O_4$ обчисл. С, 60.38; Н, 4.05; N, 10.56 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3334, 2933, 1705, 1614, 1476, 1252, 1173, 1029, 837 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.13 (шс, 2H, OH+NH), 6.80-7.65 (м, 7H, ArH),

6.44 (шс, 1H, NH), 4.36-4.45 (м, 1H, CH), 3.76 (с, 3H, CH_2O), 2.15-2.22 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 33.9, 46.3, 55.7, 73.3, 99.1, 114.4, 119.1, 123.5, 124.5, 128.0, 129.0, 129.1, 130.2, 142.2, 152.2, 152.9, 159.7, 172.02. РХ/МС: 398 $[\text{MH}]^+$.

3-(4-Бромофеніл)-10,11-дигідро-4,10-метано-7-хлоропіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4m). Т.пл. 203-204 °С. [Знайд.: С, 51.16; Н, 2.99; N, 9.37. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_3$ обчисл. С, 51.09; Н, 2.93; N, 9.41 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3306, 2925, 1716, 1641, 1476, 1243, 1174, 1013, 823 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 12.44 (шс, 2H, OH+NH), 6.86-7.71 (м, 7H, ArH), 6.60 (с, 1H, NH), 4.40-4.49 (м, 1H, CH), 2.15-2.23 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 33.6, 46.2, 73.2, 99.2, 119.1, 121.8, 124.6, 127.7, 129.1, 129.7, 130.2, 131.0, 131.8, 142.7, 152.1, 152.1, 172.0. МС (FAB): 446 $[\text{MH}]^+$.

10,11-Дигідро-4,10-метано-7-хлоро-3-(4-хлорофеніл)-піразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4n). Т.пл. 204-205 °С. [Знайд.: С, 56.77; Н, 3.33; N, 10.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ обчисл. С, 56.73; Н, 3.26; N, 10.45 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3338, 2925, 1724, 1607, 1532, 1476, 1173, 1093, 835 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 12.55 (шс, 2H, OH+NH), 6.83-7.71 (м, 7H, ArH), 6.58 (шс, 1H, NH), 4.40-4.49 (м, 1H, CH), 2.14-2.26 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 33.6, 46.2, 73.2, 99.2, 119.1, 124.6, 127.7, 128.9, 129.1, 129.4, 130.2, 130.6, 133.2, 142.6, 152.0, 152.1, 172.0. РХ/МС: 402 $[\text{MH}]^+$.

10,11-Дигідро-3-(4-етилфеніл)-4,10-метано-7-хлоропіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4o). Т.пл. 198-199 °С. [Знайд.: С, 63.79; Н, 4.65; N, 10.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ обчисл. С, 63.72; Н, 4.58; N, 10.62 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3311, 2964, 2873, 1733, 1635, 1593, 1476, 1244, 1173, 819 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 12.25 (шс, 2H, OH+NH), 6.78-7.60 (м, 7H, ArH), 6.49 (шс, 1H, NH), 4.37-4.46 (м, 1H, CH), 2.60 (к, 2H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.14-2.25 (м, 2H, CH_2), 1.18 (т, 3H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 15.8, 28.4, 33.9, 46.2, 73.3, 99.3, 119.1, 124.5, 127.7,

127.9, 128.3, 128.5, 129.0, 130.2, 142.5, 144.2, 152.2, 152.9, 172.0. РХ/МС: 396 [МН]⁺.

10,11-Дигідро-4,10-метано-3-(4-метоксифеніл)-7-нітропіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазочин-4-карбонова кислота (4р). Т.пл. 203-204 °С. [Знайд.: С, 58.89; Н, 3.99; N, 13.75. C₂₀H₁₆N₄O₆ обчисл. С, 58.82; Н, 3.95; N, 13.72 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3334, 2928, 1760, 1706, 1650, 1520, 1477, 1340, 1255, 1027, 836 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.08 (шс, 2H, OH+NH), 6.82-8.46 (м, 7H, ArH), 6.64 (шс, 1H, NH), 4.54-4.62 (м, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 2.24-2.31 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 33.9, 46.5, 55.9, 74.8, 99.0, 114.6, 118.5, 123.8, 125.2, 127.2, 127.3, 129.4, 141.7, 143.2, 152.6, 159.5, 160.1, 171.5. МС (FAB): 409 [МН]⁺.

5.5.3. 6-(2-Гідроксифеніл)-3-фенілпіразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5а).

Метод А (термічна активація). 5-аміно-3-фенілпіразол (**2а**) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (**1а**) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (**3а**) (1 ммоль). Суміш кип'ятять із оборотнім холодильником протягом 1 години. Утворений осад фільтрують і сушать у вакуумі.

Метод В (мікрохвильова активація). Суміш 5-аміно-3-фенілпіразолу (**2а**) (1 ммоль), саліцилового альдегіду (**1а**) (1 ммоль) та піровиноградної кислоти (**3а**) (1 ммоль) поміщають у віал для проведення мікрохвильового синтезу об'ємом 10 мл та додають 3 мл оцтової кислоти. Суміш опромінюють у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин за температури 150 °С. Після охолодження утворений осад фільтрують і сушать у вакуумі.

Сполуки **5b-g** одержують аналогічно.

6-(2-Гідроксифеніл)-3-фенілпіразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5а). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 68.93; Н, 3.99; N, 12.64. C₁₉H₁₃N₃O₃ обчисл. С, 68.88; Н, 3.95; N, 12.68 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3236, 2924, 2853, 1712, 1599, 1496, 1456, 1274, 1233, 989, 753 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.):

14.18 (шс, 2H, OH+NH), 12.47 (шс, 1H, OH), 8.14 (с, 1H, CH), 6.92-8.12 (м, 9H, ArH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 107.4, 114.0, 118.2, 119.9, 121.0, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 129.4, 132.3, 137.9, 144.9, 151.9, 156.7, 158.7, 167.8. МС (FAB): 332 [MH] $^+$.

6-(2-Гідроксифеніл)-3-(4-метоксибеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5b). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 66.53; Н, 4.23; N, 11.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ обчисл. С, 66.48; Н, 4.18; N, 11.63 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3235, 2924, 2852, 1732, 1602, 1459, 1239, 987, 841, 749, 642 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.08 (шс, 2H, OH+NH), 12.54 (шс, 1H, OH), 8.11 (с, 1H, CH), 6.93-8.11 (м, 8H, ArH), 3.80 (с, 3H); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 55.7, 107.3, 113.8, 114.0, 118.2, 119.9, 121.0, 126.5, 129.4, 130.2, 132.3, 137.9, 143.7, 151.7, 156.6, 158.7, 159.7, 167.9. РХ/МС: 362 [MH] $^+$.

3-(4-Бромофеніл)-6-(2-гідроксифеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5c). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 55.71; Н, 2.98; N, 10.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$ обчисл. С, 55.63; Н, 2.95; N, 10.24 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3228, 2924, 2853, 1692, 1600, 1497, 1288, 1238, 987, 841, 753 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.23 (шс, 2H, OH+NH), 12.35 (шс, 1H, OH), 8.16 (с, 1H, CH), 6.84-8.13 (м, 8H, ArH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 107.4, 114.7, 118.2, 120.0, 121.1, 121.9, 129.5, 131.2, 131.4, 132.3, 133.5, 137.2, 143.9, 151.9, 156.8, 158.5, 167.5. РХ/МС: 410 [MH] $^+$.

6-(2-Гідроксифеніл)-3-(4-хлорофеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5d). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 62.42; Н, 3.37; N, 11.47. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$ обчисл. С, 62.39; Н, 3.31; N 11.49 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3229, 2924, 2853, 1709, 1601, 1497, 1289, 1267, 989, 841, 754 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.24 (шс, 2H, OH+NH), 12.33 (шс, 1H, OH), 8.17 (с, 1H, CH), 6.89-8.15 (м, 8H, ArH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 107.5, 114.6, 118.2, 120.0, 121.1, 128.5, 129.5, 130.9, 132.3, 133.2, 133.2, 137.5, 143.9, 151.9, 156.8, 158.6, 167.6. МС (FAB): 366 [MH] $^+$.

6-(2-Гідроксифеніл)-3-(4-етилфеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5e). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 70.25; Н, 4.85; N, 11.68.

$C_{21}H_{17}N_3O_3$ обчисл. С, 70.18; Н, 4.77; N, 11.69 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3247, 2924, 2854, 1715, 1601, 1460, 1277, 1237, 992, 840, 746 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.12 (шс, 2H, OH+NH), 12.51 (шс, 1H, OH), 8.12 (с, 1H, CH), 6.91-8.11 (м, 8H, ArH), 2.66 (к, 2H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 1.22 (т, 3H, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 15.9, 28.4, 107.3, 113.8, 118.2, 119.9, 120.9, 127.9, 128.9, 129.4, 131.4, 132.3, 137.9, 144.1, 144.9, 151.8, 156.6, 158.7, 167.9. РХ/МС: 360 $[\text{MH}]^+$.

6-(2-Гідроксифеніл)-3-феніл-7-хлоропіразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5f). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 62.42; Н, 3.35; N, 11.51. $C_{19}H_{12}ClN_3O_3$ обчисл. С, 62.39; Н, 3.31; N, 11.49 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3308, 2922, 2853, 1715, 1595, 1475, 1275, 987, 698 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.21 (шс, 2H, OH+NH), 12.16 (шс, 1H, OH), 8.21 (с, 1H, CH), 6.99-8.15 (м, 8H, ArH); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 107.6, 115.0, 119.8, 123.4, 123.7, 128.5, 128.5, 129.0, 129.0, 131.6, 134.1, 137.6, 144.9, 152.2, 155.0, 157.0, 167.8. МС (FAB): 366 $[\text{MH}]^+$.

6-(2-Гідроксифеніл)-5-метокси-3-(4-хлорофеніл)-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонова кислота (5g). Т.пл. >300 °С. [Знайд.: С, 60.71; Н, 3.59; N, 10.60. $C_{20}H_{14}N_3ClO_4$ обчисл. С, 60.69; Н, 3.57; N, 10.62 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3302, 2924, 2852, 1706, 1601, 1454, 1245, 1050, 989, 853, 726 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 14.27 (шс, 2H, OH+NH), 12.05 (шс, 1H, OH), 8.15 (с, 1H, CH), 6.85-7.70 (м, 7H, ArH), 3.83 (с, 3H, CH_3O); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 55.4, 107.4, 107.5, 114.3, 115.1, 119.3, 121.0, 121.3, 128.5, 130.9, 133.2, 137.0, 143.9, 148.5, 149.2, 158.9, 156.9, 167.5. МС (FAB): 396 $[\text{MH}]^+$.

5.5.4. 7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2,6-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7a). 5-Аміно-3-арилпіразол (2a) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (1a) (1 ммоль) та фенілпіровиноградну кислоту (3b) (1 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 60 хвилин. Утворений осад фільтрують та сушать у вакуумі.

Сполуки **7b-i** одержують аналогічно.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2,6-дифеніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7a). Т.пл. 165-166 °С. [Знайд.: С, 70.29; Н, 5.01; N, 9.81. $C_{25}H_{21}N_3O_4$ обчисл. С, 70.25; Н, 4.95; N, 9.83 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3357, 2924, 2704, 1602, 1458, 1339, 1258, 1141, 757, 696 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.37 (шс, 1H, OH), 9.48 (шс, 1H, OH), 6.60-7.66 (м, 14H, ArH), 6.68 (шс, 1H, NH), 5.57 (с, 1H, CH), 5.43 (д, 3J 11.2 Гц, 1H, CH), 4.02 (д, 3J 11.2 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 46.7, 52.6, 82.1, 85.6, 115.7, 119.4, 125.5, 126.5, 127.3, 127.7, 127.9, 128.7, 128.9, 129.5, 130.8, 134.4, 136.2, 147.8, 150.4, 155.9, 170.6. МС (FAB): 428 [MH] $^+$.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7b). Т.пл. 155-156 °С. [Знайд.: С, 68.31; Н, 5.11; N, 9.14. $C_{26}H_{23}N_3O_5$ обчисл. С, 68.26; Н, 5.07; N, 9.19 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3389, 2932, 1615, 1515, 1457, 1348, 1248, 1178, 1029, 754 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.75 (шс, 1H, OH), 9.46 (шс, 1H, OH), 6.61-7.81 (м, 13H, ArH), 6.68 (шс, 1H, NH), 5.56 (с, 1H, CH), 5.39 (д, 3J 11.0 Гц, 1H, CH), 3.61 (с, 3H, CH_3O), 3.99 (д, 3J 11.0 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 46.9, 51.8, 55.2, 82.0, 85.6, 113.1, 115.7, 119.4, 125.5, 126.7, 127.8, 128.1, 128.5, 128.9, 131.3, 131.7, 134.5, 147.8, 150.3, 155.8, 158.4, 170.6. МС (FAB): 458 [MH] $^+$.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-феніл-6-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7c). Т.пл. 179-180 °С. [Знайд.: С, 65.10; Н, 4.39; N, 9.12. $C_{25}H_{20}ClN_3O_4$ обчисл. С, 65.01; Н, 4.36; N, 9.10 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3372, 2925, 2707, 1607, 1493, 1459, 1345, 1145, 1092, 750 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.20 (шс, 1H, OH), 9.50 (шс, 1H, OH), 6.61-7.65 (м, 13H, ArH), 6.75 (шс, 1H, NH), 5.57 (с, 1H, CH), 5.40 (д, 3J 11.9 Гц, 1H, CH), 4.01 (д, 3J 11.9 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 46.5, 52.7, 82.1, 85.4, 115.7, 119.5, 125.5, 126.3, 127.7, 127.9,

128.9, 129.5, 131.3, 132.1, 132.5, 134.4, 135.2, 147.7, 150.5, 155.8, 172.4. МС (FAB): 463 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-феніл-2-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7d). Т.пл. 137-138 °С. [Знайд.: С, 65.09; Н, 4.41; N, 9.06. C₂₅H₂₀ClN₃O₄ обчисл. С, 65.01; Н, 4.36; N, 9.10 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3374, 2925, 2718, 1607, 1457, 1339, 1244, 1095, 836, 751, 698 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.99 (шс, 1H, OH), 9.49 (шс, 1H, OH), 6.64-7.71 (м, 13H, ArH), 6.77 (шс, 1H, NH), 5.62 (с, 1H, CH), 5.48 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH), 4.05 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 46.5, 52.5, 82.1, 85.6, 115.6, 119.3, 126.5, 127.2, 127.2, 127.7, 128.6, 128.9, 129.7, 130.7, 132.2, 133.3, 136.1, 147.9, 149.2, 155.8, 170.4. МС (FAB): 463 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-(4-метоксифеніл)-2-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7e). Т.пл. 142-143 °С. [Знайд.: С, 63.55; Н, 4.59; N, 8.51. C₂₆H₂₂ClN₃O₅ обчисл. С, 63.48; Н, 4.51; N, 8.54 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3368, 2929, 2853, 1609, 1514, 1458, 1247, 1180, 1094, 752 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 13.06 (шс, 1H, OH), 9.46 (шс, 1H, OH), 6.60-7.69 (м, 12H, ArH), 6.72 (шс, 1H, NH), 5.57 (с, 1H, CH), 5.38 (д, ³J 11.1 Гц, 1H, CH), 3.60 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (д, ³J 11.1 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 46.5, 51.8, 55.2, 82.2, 85.7, 113.1, 115.7, 119.4, 126.7, 127.2, 128.0, 128.7, 128.9, 129.5, 131.7, 132.3, 133.3, 147.9, 149.31, 155.9, 158.4, 170.6. МС (FAB): 493 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2,6-біс(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (7f). Т.пл. 154-155 °С. [Знайд.: С, 60.53; Н, 3.88; N, 8.45. C₂₅H₁₉Cl₂N₃O₄ обчисл. 60.50; Н, 3.86; N, 8.47 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3373, 2924, 1608, 1459, 1340, 1093, 750 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 13.34 (шс, 1H, OH), 9.52 (шс, 1H, OH), 6.60-7.69 (м, 12H, ArH), 6.78 (шс, 1H, NH), 5.59 (с, 1H, CH), 5.39 (д, ³J 11.0 Гц, 1H, CH), 3.97 (д, ³J 11.0 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 46.2,

52.4, 82.2, 85.4, 115.6, 119.4, 126.2, 127.2, 127.7, 128.8, 128.9, 132.0, 132.2, 132.5, 133.3, 135.1, 147.8, 149.3, 155.7, 170.2. МС (FAB): 497 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-(4-етилфеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (7g). Т.пл. 150-151 °С. [Знайд.: С, 71.25; Н, 5.50; N, 9.25. C₂₇H₂₅N₃O₄ обчисл. С, 71.19; Н, 5.53; N, 9.22 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3371, 2926, 1624, 1491, 1458, 1325, 1237, 1140, 742, 698 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 13.37 (шс, 1H, OH), 9.50 (шс, 1H, OH), 6.62-7.59 (м, 13H, ArH), 6.68 (шс, 1H, NH), 5.54 (с, 1H, CH), 5.45 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH), 4.02 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH), 2.59 (к, 2H, ³J 7.5 Гц, CH₂CH₃), 1.17 (т, 3H, ³J 7.5 Гц, CH₂CH₃); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 16.0, 28.4, 46.5, 52.6, 81.9, 85.5, 115.6, 119.3, 125.5, 126.6, 127.2, 127.7, 128.2, 128.6, 128.8, 130.7, 132.0, 136.2, 143.3, 147.7, 150.4, 155.8, 170.5. МС (FAB): 456.5 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-(4-етилфеніл)-6-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (7h). Т.пл. 138-139 °С. [Знайд.: С, 69.30; Н, 5.66; N, 8.68. C₂₈H₂₇N₃O₅ обчисл. С, 69.26; Н, 5.61; N, 8.65 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3377, 2928, 1615, 1514, 1458, 1248, 1036, 843, 749 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.82 (шс, 1H, OH), 9.44 (шс, 1H, OH), 6.60-7.57 (м, 12H, ArH), 6.64 (шс, 1H, NH), 5.51 (с, 1H, CH), 5.38 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH), 3.60 (с, 3H, CH₃O), 3.94 (д, ³J 11.4 Гц, 1H, CH), 2.59 (к, 2H, ³J 7.6 Гц, CH₂CH₃), 1.16 (т, 3H, ³J 7.6 Гц, CH₂CH₃); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 16.0, 28.4, 46.7, 51.9, 55.2, 81.9, 85.6, 113.1, 115.6, 119.3, 125.5, 125.6, 126.8, 128.1, 128.2, 128.5, 131.7, 132.0, 143.3, 147.7, 150.4, 155.8, 158.4, 170.6. МС (FAB): 486.5 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-(4-етилфеніл)-6-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (7i). Т.пл. 162-163 °С. [Знайд.: С, 66.23; Н, 4.99; N, 8.57. C₂₇H₂₄ClN₃O₄ обчисл. С, 66.19; Н, 4.94; N, 8.58 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3372, 2926, 1623, 159, 1239, 745 см⁻¹; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.94 (шс, 1H, OH), 9.49 (шс, 1H, OH), 6.60-7.58 (м, 12H, ArH), 6.72 (шс, 1H, NH), 5.53 (с, 1H, CH), 5.39 (д, ³J 10.6 Гц, 1H, CH),

4.00 (д, 3J 10.6 Гц, 1Н, СН), 2.48 (к, 2Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 0.97 (т, 3Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 16.0, 28.4, 46.2, 52.4, 82.0, 85.3, 115.7, 119.4, 125.5, 126.3, 127.7, 128.2, 128.8, 131.3, 131.9, 132.0, 132.5, 135.2, 143.3, 147.6, 150.5, 155.7, 170.4. МС (FAB): 491 [МН] $^+$.

5.5.5. 7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-3-етил-2-(4-флуорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (9а).

5-Аміно-4-етил-3-(4-флуорофеніл)-піразол (8) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (1а) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (3а) (1 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 60 хвилин. Утворений осад фільтрують та сушать у вакуумі.

Сполуки **9b-d** одержують аналогічно.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-3-етил-2-(4-флуорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (9а).

Т.пл. 177-178 °С. [Знайд.: С, 63.53; Н, 5.04; N, 10.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ обчисл. С, 63.47; Н, 5.07; N, 10.57 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (КBr) 3365, 2960, 2843, 1707, 1576, 1458, 1221, 843 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.96 (шс, 1Н, ОН), 9.59 (шс, 1Н, ОН), 6.82-7.58 (м, 8Н, ArH), 6.25 (шс, 1Н, NH), 4.86-5.06 (м, 1Н, СН), 2.40 (к, 2Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.02-2.32 (м, 2Н, CH_2), 1.01 (т, 3Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 15.4, 15.7, 40.4, 44.9, 82.3, 98.7, 115.6, 115.7, 119.6, 127.6, 128.6, 128.6, 129.4, 129.5, 131.9 (д, 3J 4 Гц), 145.3, 148.0, 155.0, 161.4 (д, 1J 250 Гц), 171.7. МС (FAB): 398 [МН] $^+$.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-3-етил-6-феніл-2-(4-флуорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (9b).

Т.пл. 146-147 °С. [Знайд.: С, 68.54; Н, 5.15; N, 8.89. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ обчисл. С, 68.49; Н, 5.11; N, 8.87 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (КBr) 3410, 1712, 1635, 1591, 1457, 1352, 1231, 1146, 822, 750 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.06 (шс, 1Н, ОН), 9.42 (шс, 1Н, ОН), 6.59-7.54 (м, 13Н, ArH), 6.26 (шс, 1Н, NH), 5.38 (д, 3J 11.8 Гц, 1Н, СН), 3.92 (д, 3J 11.8 Гц, 1Н, СН), 2.34 (к, 2Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3), 0.96 (т, 3Н, 3J 7.5 Гц, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 15.5, 15.7, 48.0, 51.8, 85.5, 98.0, 115.5, 115.7, 119.3, 127.0, 127.1, 127.5, 128.5, 129.3,

129.4, 130.7, 132.0 (d, 3J 3 Гц), 136.9, 144.5, 148.2, 155.8, 161.9 (d, 1J 240 Гц), 170.5. МС (FAB): 474 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-3-етил-6-(4-метоксифеніл)-2-(4-флуорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (9с). Т.пл. 143-144 °С. [Знайд.: С, 66.85; Н, 5.29; N, 8.30. C₂₈H₂₆FN₃O₅ обчисл. С, 66.79; Н, 5.20; N, 8.35 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3391, 2933, 27171, 1599, 1515, 1460, 1349, 1250, 1034, 845, 753 см⁻¹; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 12.95 (шс, 1H, OH), 9.39 (шс, 1H, OH), 6.59-7.54 (м, 12H, ArH), 6.26 (шс, 1H, NH), 5.38 (д, 3J = 11.8 Гц, 1H, CH), 3.92 (д, 3J 11.8 Гц, 1H, CH), 2.34 (к, 2H, 3J 7.0 Гц, CH₂CH₃), 3.60 (с, 3H, CH₃O), 0.96 (т, 3H, 3J 7.0 Гц, CH₂CH₃); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 15.5, 15.6, 48.2, 51.9, 55.2, 85.5, 98.0, 113.0, 115.5, 115.7, 119.3, 127.0, 128.1, 128.4, 129.3, 129.4, 131.7, 132.0 (d, 3J 4 Гц), 144.6, 148.2, 155.9, 158.4, 161.9 (d, 1J 250 Гц), 170.6. МС (FAB): 504 [МН]⁺.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-3-етил-2-(4-флуорофеніл)-6-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (9d). Т.пл. 141-142 °С. [Знайд.: С, 63.89; Н, 4.61; N, 8.23. C₂₇H₂₃FCIN₃O₄ обчисл. С, 63.84; Н, 4.56; N, 8.27 %]; $\nu_{\text{макс}}$ (KBr) 3393, 2931, 1643, 1598, 1459, 1346, 1238, 1160, 1092, 842, 754 см⁻¹; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 13,00 (шс, 1H, OH), 9.45 (шс, 1H, OH), 6.64-7.53 (м, 12H, ArH), 6.33 (шс, 1H, NH), 5.38 (д, 3J 11.2 Гц, 1H, CH), 3.94 (д, 3J 11.2 Гц, 1H, CH), 2.39 (к, 2H, 3J 7.1 Гц, CH₂CH₃), 0.96 (т, 3H, 3J 7.1 Гц, CH₂CH₃); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.ч.): 15.5, 15.6, 46.8, 52.6, 85.3, 98.1, 115.6, 115.7, 119.4, 126.6, 127.6, 128.9, 129.4, 129.4, 131.9 (d, 3J 4Гц), 132.0, 132.5, 135.2, 144.5, 148.3, 155.8, 161.9 (d, 1J 245 Гц), 170.4. МС (FAB): 509 [МН]⁺.

5.5.6. 7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12a). 3-Аміно-1,2,4-триазол (10) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (1a) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (3a) (1 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 2 години. Після цього

розчинник випаровують на роторі, а до залишку додають 6 мл ацетону. Утворений осад швидко фільтрують на складчастому паперовому фільтрі, уникаючи потрапляння води, та сушать під вакуумом.

Сполуки **12b-g** одержують аналогічно.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12a). Т.пл. 146-147 °С. [Знайд.: С, 45.85; Н, 4.76; N, 29.89. $C_{14}H_{14}N_8O_3 \cdot H_2O$ обчисл. С, 46.67; Н, 4.48; N, 31.10 %]; ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.62 (шс, 1H, OH), 7.45-7.74 (с, 1H, CH; шс, 1H, NH; с, 1H, CH), 7.30 (шс, 1H, NH), 6.75-7.41 (м, 4H, ArH), 5.09-5.17 (м, 1H, CH), 2.93-3.10, 2.33-2.39 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): . LC/MS (ESI): 342 $[M]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12b). Т.пл. 108-110 °С. [Знайд.: С, 47.06; Н, 4.56; N, 28.03. $C_{15}H_{16}N_8O_4 \cdot H_2O$ обчисл. С, 46.15; Н, 4.65; N, 28.71 %]; ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.67 (шс, 1H, OH), 6.76-7.04 (м, 3H, ArH), 7.31-7.68 (с, 1H, CH; шс, 1H, NH; с, 1H, CH), 7.23 (шс, 1H, NH), 5.20-5.29 (м, 1H, CH), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 2.98-3.07, 2.31-2.42 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.8, 170.4, 155.6, 147.9, 147.2, 146.1, 143.3, 127.8, 118.9, 118.2, 110.8, 72.2, 55.9, 46.6, 36.6. LC/MS (ESI): 342 $[M]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(3-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12c). Т.пл. 188-189 °С. [Знайд.: С, 47.15; Н, 4.37; N, 31.81. $C_{14}H_{14}N_8O_3 \cdot H_2O$ обчисл. С, 46.67; Н, 4.48; N, 31.10 %]; ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.45 (шс, 1H, OH), 7.48-7.81 (шс, 1H, NH; с, 1H, CH; с, 1H, CH), 7.31 (шс, 1H, NH), 6.65-7.19 (м, 4H, ArH), 4.67-4.78 (м, 1H, CH), 2.99-3.24, 2.14-2.39 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): . LC/MS (ESI): 342 $[M]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(4-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12d). Т.пл. 179-180 °С. [Знайд.: С, 42.42; Н, 5.09; N, 28.27. $C_{14}H_{14}N_8O_3 \cdot 3H_2O$

обчисл. С, 40.98; Н, 4.92; N, 26.87 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.97 (шс, 1H, NH), 9.43 (шс, 1H, OH), 7.45-7.77 (шс, 1H, NH; с, 1H, CH; с, 1H, CH), 7.34 (шс, 1H, NH), 6.74-7.22 (м, 4H, ArH), 4.64-4.75 (м, 1H, CH), 3.01-3.23, 2.22-2.43 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 170.7, 169.8, 157.5, 155.7, 155.4, 148.4, 131.8, 128.2, 115.7, 72.6, 53.0, 51.3. LC/MS (ESI): 342 $[\text{M}]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(2-метоксибеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12e). Т.пл. 170-171 °С. [Знайд.: С, 48.13; Н, 4.85; N, 29.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ обчисл. С, 48.21; Н, 4.74; N, 26.95 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7.36-7.74 (с, 1H, CH; шс, 1H, NH; с, 1H, CH), 7.33 (шс, 1H, NH), 6.93-7.49 (м, 4H, ArH), 5.05-5.13 (м, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH_3O), 2.97-3.25, 2.17-2.38 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 172.5, 170.8, 156.6, 156.5, 156.1, 148.6, 129.4, 129.1, 126.8, 121.1, 111.4, 72.8, 56.1, 46.9, 37.4. LC/MS (ESI): 357 $[\text{MH}]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(3-метоксибеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12f). Т.пл. 171-172 °С. [Знайд.: С, 45.92; Н, 5.14; N, 28.56. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ обчисл. С, 47.13; Н, 4.65; N, 28.68 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.67 (шс, 1H, NH), 7.51-7.91 (шс, 1H, NH; с, 1H, CH; с, 1H, CH), 7.35 (шс, 1H, NH), 6.85-7.32 (м, 4H, ArH), 4.74-4.86 (м, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH_3O), 3.07-3.27, 2.26-2.45 (м, 2H, CH_2); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 170.2, 169.2, 159.3, 155.2, 148.1, 142.9, 129.6, 118.7, 113.3, 113.1, 112.2, 111.9, 72.0, 55.0, 52.9, 51.2, 40.0. LC/MS (ESI): 357 $[\text{MH}]^+$.

7-(4H-1,2,4-триазол-3-іламіно)-5-(4-метоксибеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (12g). Т.пл. 180-181 °С. [Знайд.: С, 49.31; Н, 4.69; N, 30.67. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ обчисл. С, 50.02; Н, 4.87; N, 30.95 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7.51-7.82 (шс, 1H, NH; с, 1H, CH; с, 1H, CH), 7.35 (шс, 1H, NH), 6.90-7.30 (м, 4H, ArH), 4.69-4.80 (м, 1H, CH), 3.73 (с, 3H, CH_3O), 3.01-3.24, 2.22-2.43 (м,

2H, CH₂); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 170.2, 169.3, 158.8, 155.3, 154.9, 148.2, 133.2, 127.7, 113.9, 72.0, 55.1, 52.4, 50.7. LC/MS (ESI): 357 [MH]⁺.

5.5.7. 7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (13а). 3-Аміно-1,2,4-триазол (10) (1 ммоль) розчиняють у 2.5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (1а) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (3а) (1 ммоль). Суміш перемішують упродовж 48 годин за температури 65 °С. Після охолодження утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом.

Сполуки **13b-g** одержують аналогічно.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (13а). Т.пл. 192-193°С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.68 (шс, 1H, OH), 6.84-7.43 (м, 4H, ArH), 7.54 (шс, 1H, NH), 7.45 (с, 1H, CH), 4.93-5.05 (м, 1H, CH), 1.97-2.28 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 39.9, 45.1, 81.5, 115.2, 119.3, 126.9, 128.5, 148.8, 154.5, 154.5, 170.6. HRMS (ESI-APCI) обчисл. C₁₂H₁₂N₄O₄ [M-H]⁺ 275.0780, знайд. 275.0799.

7-Гідрокси-5-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (13b). Т.пл. 177-178°С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.83 (шс, 1H, OH), 6.82-7.00 (м, 3H, ArP), 7.53 (шс, 1H, NH), 7.44 (м, 1H, CH), 5.02 (м, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 2.02-2.26 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 39.5, 45.0, 55.9, 81.3, 110.8, 118.6, 119.0, 127.4, 143.4, 147.3, 148.9, 154.5, 170.4. HRMS (ESI-APCI) обчисл. C₁₃H₁₄N₄O₅ [M+H]⁺ 307.1042, знайд. 307.1030.

7-Гідрокси-5-(3-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (13с). Т.пл. 158-159°С. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.48 (шс, 1H, OH), 6.71-7.18 (м, 4H, ArH), 7.73 (шс, 1H, NH), 7.46 (с, 1H, CH), 4.56 (м, 1H, CH), 1.80-2.41 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 42.2, 51.1, 81.2, 113.4, 114.9, 117.3, 129.7, 142.5, 149.0, 154.2, 157.5, 170.3. HRMS (ESI-APCI) обчисл. C₁₂H₁₂N₄O₄ [MH]⁺ 277.0937, знайд. 277.0924.

7-Гідрокси-5-(4-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (13d). Т.пл. 148-150°C. [Знайд.: С, 50.50; Н, 5.10; N, 19.00. C₁₂H₁₂N₄O₄ обчисл. С, 52.17; Н, 4.38; N, 20.28 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.42 (шс, 1H, OH), 6.76-7.22 (м, 4H, ArH), 7.63 (шс, 1H, NH), 7.44 (с, 1H, CH), 4.55 (м, 1H, CH), 1.98-2.43 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 42.1, 50.6, 81.2, 115.3, 127.9, 131.0, 148.9, 154.2, 157.0, 170.4. МС (EI): 258 (M⁺ - H₂O).

7-Гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (13e). Т.пл. 196-197 °С. [Знайд.: С, 53.52; Н, 5.20; N, 18.60. C₁₃H₁₄N₄O₄ обчисл. С, 53.79; Н, 4.86; N, 19.30 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.02-7.30 (м, 4H, ArH), 7.58 (шс, 1H, NH), 7.46 (с, 1H, CH), 5.02-5.05 (м, 1H, CH), 3.82 (с, 3H, CH₃O), 2.21-2.24 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 39.5, 44.7, 55.6, 81.3, 111.0, 120.6, 126.7, 129.0, 128.6, 128.8, 148.9, 154.5, 156.2, 170.4. МС (EI): 290 (M⁺).

7-Гідрокси-5-(3-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (13f). Т.пл. 155-157 °С. [Знайд.: С, 53.60; Н, 5.60; N, 18.90. C₁₃H₁₄N₄O₄ обчисл. С, 53.79; Н, 4.86; N, 19.30 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.08-7.30 (м, 4H, ArH), 7.76 (шс, 1H, NH), 7.47 (с, 1H, CH), 4.63-4.67 (м, 1H, CH), 3.77 (с, 3H, CH₃O), 2.16-2.35 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 42.0, 51.1, 55.1, 81.2, 112.0, 113.5, 118.8, 129.7, 142.6, 149.0, 154.1, 159.4, 170.2. МС (EI): 290 (M⁺).

7-Гідрокси-5-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (13h). Т.пл. 203-205°C. [Знайд.: С, 53.77; Н, 5.05; N, 19.21. C₁₃H₁₄N₄O₄ обчисл. С, 53.79; Н, 4.86; N, 19.30 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 6.94-7.35 (м, 4H, ArH), 7.69 (шс, 1H, NH), 7.46 (с, 1H, CH), 4.61 (м, 1H, CH), 3.75 (с, 3H, CH₃O), 2.12-2.29 (м, 2H, CH₂); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 42.0, 50.5, 55.1, 81.2, 113.9, 127.9, 132.8, 149.0, 154.2, 158.9, 170.3. МС (EI): 290 (M⁺).

5.5.8. 7-(2-Гідроксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14a). 7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-

тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонову кислоту (**13a**) (0.5 ммоль) поміщають у віал для проведення мікрохвильового синтезу об'ємом 5 мл та додають 2,5 мл метанолу. Реакційну суміш опромінюють у мікрохвильовому реакторі впродовж 50 хвилин за температури 140 °С. Після охолодження суміш витримують протягом ночі. Утворений осад фільтрують, сушать під вакуумом.

Сполуку **14b** одержують аналогічно.

7-(2-Гідроксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14a). Т.пл. 250-251 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 13.41 (шс, 1H, OH), 9.80 (шс, 1H, NH), 9.72 (шс, 1H, OH), 7.62 (с, 1H, CH), 6.64-7.10 (м, 4H, ArH), 6.39 (д, 1H, ³J 4.0 Гц, CH), 5.74 (д, ³J 4.2, ⁴J 1.6 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 55.0, 99.5, 105.5, 115.6, 119.2, 126.8, 127.1, 127.5, 128.9, 149.7, 153.8, 163.0. HRMS (EI) обчисл. C₁₂H₁₀N₄O₃ [M]⁺ 258.0753, знайд. 258.0746.

7-(2-Гідрокси-3-метоксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14b). Т.пл. 230-231 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 13.42 (шс, 1H, OH), 9.71 (д, ³J 1.7 Гц, 1H, NH), 9.03 (шс, 1H, OH), 7.62 (с, 1H, CH), 6.43-6.89(м, 3H, ArH), 6.23 (д, ³J 4.1 Гц, 1H, CH), 5.73 (дд, ³J 4.1, ⁴J 1,6 Гц, 1H, CH), 3.79 (с, 3H, CH₃O); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.): 54.7, 55.9, 105.5, 111.2, 118.6, 119.1, 127.3, 127.5, 142.8, 147.7, 149.6, 149.7, 163.0. HRMS (EI) обчисл. C₁₃H₁₂N₄O₄ [M]⁺ 288.0859, знайд. 288.0853.

7-(3-Гідроксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14c). 3-Аміно-1,2,4-триазол (**10**) (1 ммоль) розчиняють у 2.5 мл оцтової кислоти, додають 3-гідроксибензальдегід (**11a**) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (**3a**) (1 ммоль). Суміш перемішують упродовж 48 годин за температури 110 °С. Після охолодження утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом. Далі випаровують на роторі розчинник із фільтрату, після чого сухий залишок заливають 3 мл ацетону. Суміш опромінюють ультразвуком протягом 15 хвилин; утворений осад фільтрують та сушать під

вакуумом. Т.пл. 243-244 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.87 (шс, 1H, NH), 9.49 (шс, 1H, OH), 7.63 (с, 1H, CH), 6.54-7.15 (м, 4H, ArH), 6.15 (д, 1H, 3J 4.1 Гц, CH), 5.76 (дд, 3J 4.1, 4J 1.5 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 59.1, 106.3, 113.4, 115.2, 117.2, 127.5, 129.8, 142.3, 148.9, 149.9, 157.7, 162.9. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 258.0753, знайд. 258.0752.

7-(4-Гідроксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14d). 3-Аміно-1,2,4-триазол (**10**) (1 ммоль) розчиняють у 2.5 мл оцтової кислоти, додають 4-гідроксибензальдегід (**11b**) (1 ммоль) та піровиноградну кислоту (**3a**) (1 ммоль). Суміш кип'ятять впродовж 4 годин (118 °С). Після охолодження утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом. Далі випаровують розчинник із фільтрату, а сухий залишок заливають 3 мл ацетону. Суміш опромінюють ультразвуком протягом 15 хвилин; утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом. Т.пл. 249-250 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.49 (шс, 1H, OH), 9.93 (шс, 1H, NH), 9.52 (шс, 1H, OH), 7.59 (с, 1H, CH), 6.66-7.12 (м, 4H, ArH), 6.13 (д, 1H, 3J 4.0 Гц, CH), 5.75 (дд, 3J 4.0, 4J 1.3 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 58.9, 106.6, 115.4, 127.4, 128.3, 131.3, 148.7, 149.7, 157.4, 163.0. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 258.0753, знайд. 258.0776.

Сполуки **14e,f** одержують аналогічно.

7-(2-Метоксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14e). Т.пл. 244-245 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.50 (шс, 1H, OH), 9.78 (шс, 1H, NH), 7.63 (с, 1H, CH), 6.72-8.70 (м, 4H, ArH), 6.44 (д, 1H, 3J 4.1 Гц, CH), 5.71 (дд, 3J 4.1, 4J 1.6 Гц, 1H, CH), 3.79 (с, 3H, CH_3O); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 54.9, 55.7, 105.3, 111.6, 120.7, 127.1, 127.7, 128.3, 129.4, 149.7, 149.9, 155.7, 162.9. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 272.0909, знайд. 272.0906.

7-(3-Метоксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонова кислота (14f). Т.пл. 236-237 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.78 (шс, 1H, NH), 7.63 (с, 1H, CH), 6.70-7.28 (м, 4H, ArH), 6.21 (д, 1H,

3J 4.0 Гц, СН), 5.78 (д, 3J 4.0, 4J 1.6 Гц, 1Н, СН), 3.73 (с, 3Н, CH_3O); ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 55.1, 59.2, 106.0, 112.5, 113.3, 118.7, 127.6, 130.0, 142.5, 149.0, 150.0, 159.5, 162.9. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 272.0909, знайд. 272.0913.

5.5.9. 7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16а). 3-Аміно-1,2,4-триазол (**10**) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (**1а**) (1 ммоль) та фенілпіровиноградну кислоту (**3b**) (1 ммоль). Суміш поміщають до ультразвукової бані на 1 годину. Після цього реакційну масу витримують впродовж ночі. Утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом.

У випадку сполуки **16h** після завершення реакції розчинник випаровують, а сухий залишок обробляють 3 мл етанолу. Утворений осад фільтрують. Для очищення осад розчиняють у суміші етанол-вода (2:1) та нагрівають зі зворотнім холодильником до 75 °С впродовж 2 годин. Після охолодження осад відфільтровують та сушать під вакуумом.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16а). Т.пл. 184-185 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 9.46 (шс, 1Н, ОН), 6.58-7.48 (м, 9Н, ArH), 7.59 (шс, 1Н, NH), 7.44 (с, 1Н, СН), 5.45 (д, 3J 11.7 Гц, 1Н, СН), 3.98 (д, 3J 11.6 Гц, 1Н, СН); ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 48.6, 51.7, 84.5, 115.4, 119.0, 125.2, 127.1, 127.4, 128.5, 129.3, 130.3, 135.1, 148.8, 153.4, 155.5, 169.5. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1250, знайд. 353.1232.

Сполуки **16b-g** одержують аналогічно.

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16b). Т.пл. 187-188 °С. [Знайд.: С, 56.70; Н, 4.79; N, 14.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ обчисл. С, 57.00; Н, 5.03; N, 13.99 %]; ЯМР ^1H (200 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.ч.): 9.46 (шс, 1Н, ОН), 6.43-7.23 (м, 8Н, ArH), 7.54 (шс, 1Н, NH), 7.40 (с, 1Н, СН), 5.40 (д, 3J 11.8 Гц, 1Н, СН), 3.92 (д, 3J 12.0 Гц, 1Н, СН), 3.62 (с, 3Н, CH_3O); ЯМР ^{13}C

(150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 47.4, 50.9, 54.8, 84.4, 112.70, 115.3, 118.9, 125.4, 126.9, 128.3, 129.0, 131.2, 149.0, 153.5, 155.4, 158.1, 169.4. MS (FAB): 383 ([M+H]⁺).

7-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-6-(4-хлорофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16c). Т.пл. 185-186 °С. [Знайд.: С, 51.95; Н, 4.32; N, 13.61. C₁₈H₁₅ClN₄O₄·1.5H₂O обчисл. С, 52.24; Н, 4.38; N, 13.54 %]; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.52 (шс, 1H, OH), 6.64-7.20 (м, 8H, ArH), 7.62 (шс, 1H, NH), 7.42 (с, 1H, CH), 5.41 (д, ³J 11.8 Гц, 1H, CH), 3.96 (д, ³J 11.6 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 48.0, 51.7, 84.1, 115.3, 118.9, 124.9, 127.2, 128.5, 131.5, 131.7, 132.0, 134.1, 149.1, 153.5, 155.2, 169.1. MS (FAB): 387 ([M+H]⁺).

7-Гідрокси-5-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16d). Т.пл. 192-193 °С. [Знайд.: С, 59.67; Н, 5.32; N, 14.37. C₁₉H₁₈N₄O₅ обчисл. С, 59.68; Н, 4.74; N, 14.65 %]; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 8.65 (шс, 1H, OH), 6.54-7.29 (м, 8H, ArH), 7.57 (шс, 1H, NH), 7.44 (с, 1H, CH), 5.49 (д, ³J 11.7 Гц, 1H, CH), 3.97 (д, ³J 12.0 Гц, 1H, CH), 3.68 (с, 3H, CH₃O); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 47.5, 51.6, 55.6, 84.3, 110.5, 118.5, 120.7, 125.4, 126.9, 127.2, 130.1, 135.1, 144.6, 147.1, 149.1, 153.5, 169.3. MS (FAB): 383 ([M+H]⁺).

7-Гідрокси-5-(3-гідроксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16e). Т.пл. 191-192 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 9.22 (шс, 1H, OH), 6.47-7.23 (м, 9H, Ar), 7.81 (шс, 1H, NH), 7.47 (с, 1H, CH), 4.92 (д, ³J 11.7 Гц, 1H, CH), 3.67 (д, ³J 11.7 Гц, 1H, CH); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 53.3, 56.6, 84.0, 114.5, 115.0, 119.1, 127.1, 127.4, 128.7, 130.5, 134.5, 141.0, 149.2, 153.2, 156.8, 169.0. HRMS (ESI-APCI) обчисл. C₁₈H₁₆N₄O₄ [M+H]⁺ 353.1250, знайд. 353.1235.

7-Гідрокси-5-(4-гідроксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота (16f). Т.пл. 179-180

°C. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 9.21 (шс, 1H, OH), 6.50-7.19 (м, 9H, ArH), 7.72 (шс, 1H, NH), 7.45 (с, 1H, CH), 4.92 (д, 3J 11.6 Гц, 1H, CH), 3.68 (д, 3J 11.7 Гц, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 53.4, 55.1, 84.0, 114.7, 126.9, 127.4, 129.3, 129.8, 130.6, 134.9, 149.2, 153.4, 156.5, 169.1. HRMS (ESI-APCI) обчисл. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1250, знайд. 353.1241.

7-Гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (16g). Т.пл. 189-190 °C. ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.55 (шс, 1H, COOH), 6.71-7.19 (м, 9H, ArH), 7.68 (шс, 1H, NH), 7.45 (с, 1H, CH), 5.56 (д, 1H, CH), 3.78 (д, Гц, 1H, CH), 3.67 (с, 3H, CH_3O); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 46.4, 53.1, 55.4, 84.2, 111.0, 120.3, 126.9, 127.1, 127.3, 128.7, 129.6, 130.21, 134.6, 149.2, 153.6, 156.9, 169.1. HRMS (ESI-APCI) обчисл. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1406, знайд. 367.1396.

7-Гідрокси-5-(3-метоксифеніл)-6-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонова кислота (16h). Т.пл. 196-197 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.58 (шс, 1H, COOH), 6.84-7.27 (м, 9H, ArH), 7.84 (шс, 1H, NH), 7.47 (с, 1H, CH), 5.01 (д, 3J 11.6 Гц, 1H, CH), 3.74 (д, 3J 11.6 Гц, 1H, CH), 3.63 (с, 3H, CH_3O); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 53.3, 54.9, 55.7, 84.0, 113.2, 113.8, 120.6, 127.1, 127.4, 128.8, 130.6, 134.5, 141.22, 149.2, 153.3, 158.7, 169.0. HRMS (ESI-APCI) обчисл. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1406, знайд. 367.1394.

5.5.10. 3-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он (17a).

Метод А. 3-Аміно-1,2,4-триазол (**10**) (1 ммоль) розчиняють у 2,5 мл оцтової кислоти, додають саліциловий альдегід (**1a**) (1 ммоль) та фенілпіровиноградну кислоту (**3b**) (1 ммоль). Суміш перемішують упродовж 3 годин за температури 130 °C. Після цього реакційну масу витримують впродовж ночі. Утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом. За необхідності проводять кристалізацію з етанолу.

Метод В. Суміш 3-аміно-1,2,4-триазолу (**10**) (1 ммоль), саліцилового альдегіду (**1a**) (1 ммоль) та фенілпіровиноградної кислоти (**3b**) (1 ммоль) поміщають у віал для проведення мікрохвильового синтезу об'ємом 10 мл та додають 3 мл оцтової кислоти. Реакційну масу опромінюють у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвилин за температури 170 °С. Після охолодження утворений осад фільтрують і сушать у вакуумі. За необхідності проводять кристалізацію з етанолу.

Сполуки **17b-g** одержують аналогічно.

3-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4-феніл-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-он (17a). Т.пл. > 300 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.70 (шс, 1H, NH), 10.76 (шс, 1H, OH), 9.90 (шс, 1H, OH), 8.34 (с, 1H, CH), 6.55-7.74 (м, 9H, ArH), 6.47 (с, 1H, CH); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 54.6, 116.4, 116.9, 119.8, 123.8, 126.7, 127.7, 128.2, 128.7, 129.4, 132.5, 143.7, 147.2, 149.3, 156.1, 166.0. HRMS (EI) обчисл. C₁₈H₁₄N₄O₃ [M]⁺ 334.1066, знайд. 334.1085.

3-Гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4-(4-метоксифеніл)-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-он (17b). Т.пл. 288-289 °С (з розкл.) [Знайд.: С, 62.13; Н, 4.64; N, 15.03. C₁₉H₁₆N₄O₄ обчисл. С, 62.63; Н, 4.43; N, 15.38 %]; ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.65, 13.75 (шс, 1H, NH), 10.37, 10.62 (шс, 1H, OH), 9.93 (шс, 1H, OH), 8.38 (с, 1H, CH), 6.62-7.74 (м, 8H, ArH), 6.49 (с, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, CH₃O); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 54.2, 55.1, 113.8, 116.1, 116.5, 119.4, 123.6, 124.2, 124.5, 126.1, 128.7, 140.5, 141.2, 143.2, 146.8, 148.8, 155.0, 155.5, 158.7, 165.3, 165.6. MS (FAB): 365 ([M+H]⁺).

3-Гідрокси-5-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-он (17c). Т.пл. 283-285 °С (розкл.) ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.70, 13.76 (шс, 1H, NH), 10.61, 10.92 (шс, 1H, OH), 9.17, 9.49 (шс, 1H, OH), 8.39 (с, 1H, CH), 6.55-7.78 (м, 8H, ArH), 6.40 (с, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, CH₃O); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 54.2, 55.5, 110.6, 117.46, 119.0, 123.6, 127.1, 128.3, 131.7, 142.0, 143.3, 144.9, 147.7, 148.8,

154.8, 165.0, 165.4. HRMS (EI) обчисл. $C_{19}H_{16}N_4O_4$ $[M]^+$ 364.1172, знайд. 364.1141.

3-Гідрокси-5-(3-гідроксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он (17d). Т.пл. 240-241 °С (розкл.) ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.81, 13.72 (шс, 1H, NH), 10.66, 10.96 (шс, 1H, OH), 9.31 (шс, 1H, OH), 8.41 (с, 1H, CH), 6.53-7.71 (м, 9H, ArH), 6.13, 6.22 (с, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 60.9, 114.1, 115.2, 119.2, 122.7, 125.3, 127.4, 128.3, 129.3, 131.3, 138.5, 143.2, 149.0, 154.8, 157.1, 164.6. HRMS (EI) обчисл. $C_{18}H_{14}N_4O_3$ $[M]^+$ 334.1066, знайд. 334.1068.

3-Гідрокси-5-(4-гідроксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он (17e). Т.пл. 272-273 °С (розкл.) ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.63, 13.80 (шс, 1H, NH), 10.59, 10.89 (шс, 1H, OH), 9.34 (шс, 1H, OH), 8.40 (с, 1H, CH), 6.57-7.69 (м, 9H, ArH), 6.10, 6.19 (с, 1H, CH); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 60.5, 61.2, 115.1, 122.6, 125.1, 126.7, 127.2, 127.5, 127.6, 128.2, 129.2, 131.3, 131.7, 138.7, 141.7, 142.7, 143.3, 146.6, 149.1, 154.75, 157.0, 164.4, 165.0. HRMS (EI) обчисл. $C_{18}H_{14}N_4O_3$ $[M]^+$ 334.1066, знайд. 334.1085.

3-Гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он (17f). Т.пл. 201-202 °С (розкл.) ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.66, 13.75 (шс, 1H, NH), 10.59, 10.87 (шс, 1H, OH), 8.36 (с, 1H, CH), 6.71-7.77 (м, 9H, ArH), 6.54 (с, 1H, CH), 3.89 (с, 3H, $\underline{CH_3O}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 54.3, 55.9, 56.2, 111.9, 112.4, 120.7, 120.8, 123.9, 126.1, 127.6, 128.1, 128.3, 128.5, 129.2, 130.7, 130.8, 131.8, 142.0, 142.8, 143.3, 146.62, 149.2, 154.9, 157.6, 157.7, 165.0, 165.5, 169.3. HRMS (EI) обчисл. $C_{19}H_{16}N_4O_3$ $[M]^+$ 348.1222, знайд. 348.1213.

3-Гідрокси-5-(3-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он (17g). Т.пл. 246-247 °С (розкл.) ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.79 (шс, 1H, NH), 10.67, 10.96 (шс, 1H, OH), 8.41 (с, 1H, CH), 6.70-7.73 (м, 9H, ArH), 6.22 (с, 1H, CH), 3.64 (с, 3H, $\underline{CH_3O}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 54.9, 60.6, 61.4, 112.7, 112.8, 114.5, 119.8, 122.7, 125.3,

127.4, 128.3, 129.4, 131.1, 131.5, 138.5, 139.0, 142.8, 143.3, 149.1, 158.9. HRMS (EI) обчисл. $C_{19}H_{16}N_4O_3$ $[M]^+$ 348.1222, знайд. 348.1201.

5.5.11. 3-(Трет-бутиламіно)-2-феніл-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28a). 5-Аміно-N-(4-флуорофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (**21a**) (1 ммоль) та бензальдегід (**25a**) (1 ммоль) розчиняють у 8 мл суміші $H_2O/EtOH$ (50:50 об'ємних %) та перемішують протягом 5 хвилин. Далі додають 10 мольних % трифлуороцтової кислоти (1М розчин $H_2O/EtOH$ (50:50 об'ємних %)) та продовжують перемішування протягом 15 хвилин. Після цього додають трет-бутилізоціанід (**26a**) (1 ммоль) та перемішують реакційну масу впродовж 24 годин. Утворений осад фільтрують і сушать під вакуумом.

За необхідності додаткового очищення цільовий продукт нагрівають (~80 °C, 60 хв.) у суміші $H_2O/EtOH$ (50:50 об'ємних %), фільтрують з гарячого розчину та сушать під вакуумом. Т.пл. 182-183°C. ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 11.87 (шс, 1H, NH), 9.53 (шс, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, CH), 7.10-8.01 (м, 9H, ArH), 4.32 (шс, 1H, NH), 1.04 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 160.7, 157.6 (д, 1J 238.8 Гц), 141.4, 137.8, 136.2, 130.5, 128.1, 127.2, 126.9, 124.4, 121.9, 121.3 (д, 3J 7.6 Гц), 115.0 (д, 2J 22.1 Гц), 94.2, 54.7, 30.1. HRMS (EI) обчисл. $C_{22}H_{22}FN_5O$ $[M]^+$ 391.18084, знайд. 391.18181.

Сполуки **28b-m** одержують аналогічно.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(2-метоксифеніл)-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28b). Т.пл. 142-143°C. ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 11.73 (шс, 1H, NH), 9.49 (шс, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, CH), 7.03-8.18 (м, 8H, ArH), 3.84 (с, 3H, CH_3O), 0.93 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 160.7, 157.6 (д, 1J 238.9 Гц), 156.2, 141.0, 138.0, 136.2, 131.3, 129.8, 122.5, 121.3 (д, 3J 7.6 Гц), 120.8, 120.5, 118.9, 115.0 (д, 2J 22.0 Гц), 111.6, 93.9, 55.7, 54.5, 29.6. HRMS (EI) обчисл. $C_{23}H_{24}FN_5O_2$ $[M]^+$ 421.19140, знайд. 421.19470.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(3-метоксифеніл)-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28c). Т.пл. 185-186°C. ЯМР 1H (200

МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.87 (шс, 1H, NH), 9.54 (шс, 1H, NH), 8.19 (с, 1H, CH), 6.79-7.79 (м, 8H, ArH), 4.33 (шс, 1H, NH), 3.80 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$), 1.07 (с, 9H, $\underline{(\text{CH}_3)_3\text{C}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.7, 159.1, 157.7 (д, 1J 239.1 Гц), 141.5, 137.8, 136.1, 131.7, 129.1, 124.2, 122.1, 121.4 (д, 3J 7.7 Гц), 119.1, 115.0 (д, 2J 22.1 Гц), 113.3, 111.9, 94.2, 55.2, 54.7, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 422.1992, знайд. 422.1972.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(4-метоксифеніл)-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамід (28d). Т.пл. 167-168°C. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.82 (шс, 1H, NH), 9.52 (шс, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, CH), 6.95-7.94 (м, 8H, ArH), 3.77 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$), 1.04 (с, 9H, $\underline{(\text{CH}_3)_3\text{C}}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.7, 159.2, 157.7 (д, 1J 238.9 Гц), 141.0, 137.5, 136.2, 128.4, 124.7, 122.8, 121.3 (д, 3J 7.7 Гц), 120.9, 115.0 (д, 2J 22.0 Гц), 113.5, 94.3, 55.1, 54.7, 30.0. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 421.19140, знайд. 421.19360.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(4-флуорофеніл)-2-(4-хлорофеніл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамід (28e). Т.пл. 161-162 °C. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.97 (шс, 1H, NH), 9.56 (шс, 1H, NH), 8.20 (с, 1H, CH), 7.10-8.07 (м, 8H, ArH), 1.04 (с, 9H, $\underline{(\text{CH}_3)_3\text{C}}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.66, 157.67 (д, 1J 238.8 Гц) 141.5, 138.1, 136.1, 131.6, 129.4, 128.6, 128.1, 123.5, 122.3, 121. (д, $^3J = 7.7$ Гц), 115.0 (д, $^2J = 22.1$ Гц), 94.3, 54.8, 30.1. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FCIN}_5\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 425.14187, знайд. 425.14189.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(2-метоксифеніл)-N-(3-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамід (28f). Т.пл. 190-191 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.72 (шс, 1H, NH), 9.62 (шс, 1H, NH), 8.19 (с, 1H, CH), 6.80-7.74 (м, 8H, ArH), 3.85 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$), 0.93 (с, 9H, $\underline{(\text{CH}_3)_3\text{C}}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 162.2 (д, 1J 240.2 Гц), 161.0, 156.2, 141.8 (д, 3J 11.4 Гц), 141.1, 138.2, 131.3, 130.0 (д, 3J 9.9 Гц), 129.7, 122.9, 120.8, 120.5, 119.0, 115.1, 111.7, 108.7 (д, 2J 21.2 Гц), 106.1 (д, 2J 26.4 Гц), 93.8, 55.7, 54.3,

29.7. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{23}H_{24}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 422.1992, знайд. 422.1979.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(4-метоксифеніл)-N-(3-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28g). Т.пл. 189-190 °С. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.85 (шс, 1H, NH), 9.67 (шс, 1H, NH), 8.19 (с, 1H, CH), 6.75-7.94 (м, 3H, ArH), 4.25 (шс, 1H, NH), 3.77 (с, 3H, $\underline{CH_3O}$), 1.03 (с, 9H, $\underline{(CH_3)_3C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 162.1 (д, 1J 239.8 Гц), 160.9, 158.4, 141.8 (д, 3J 11.3 Гц), 141.1, 137.7, 130.0 (д, 3J 9.6 Гц), 128.4, 124.6, 122.8, 121.1, 115.1, 113.5, 108.7 (д, 2J 21.1 Гц), 106.1 (д, 2J 26.3 Гц), 94.2, 55.1, 54.5, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{23}H_{24}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 422.1992, знайд. 422.1974.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(4-хлорофеніл)-N-(3-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28h). Т.пл. 180-181 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.02 (шс, 1H, NH), 9.70 (шс, 1H, NH), 8.23 (с, 1H, CH), 6.75-8.06 (м, 8H, ArH), 4.38 (шс, 1H, NH), 1.05 (с, 9H, $\underline{(CH_3)_3C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 162.2 (д, 1J 240.3 Гц), 160.9, 141.7 (д, 3J 11.4 Гц), 141.5, 138.3, 131.7, 130.1 (д, 3J 9.4 Гц), 129.4, 128.6, 128.2, 123.6, 122.4, 115.1, 108.8 (д, 2J 21.6 Гц), 106.1 (д, 2J 26.0 Гц), 94.3, 54.8, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{22}H_{21}FCIN_5O$ $[M+H]^+$ 426.1497, знайд. 426.1468.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(2-етилфеніл)-2-(2-метоксифеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28i). Т.пл. 105-106 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.52 (шс, 1H, NH), 8.95 (шс, 1H, NH), 8.08 (с, 1H, CH), 7.02-7.53 (м, 8H, ArH), 3.83 (с, 3H, $\underline{CH_3O}$), 2.62 (к, 3J 7.7 Гц, 2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.09 (д, 3J 7.7 Гц, 1H, $\underline{CH_2CH_3}$), 0.92 (с, 9H, $\underline{(CH_3)_3C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 161.1, 156.1, 141.6, 139.5, 137.7, 136.1, 131.1, 128.3, 127.4, 125.8, 125.8, 123.9, 122.8, 120.6, 120.5, 119.1, 111.7, 93.6, 55.7, 54.3, 29.8, 24.0, 14.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{25}H_{29}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 432.2400, знайд. 432.2356.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(2-етилфеніл)-2-(4-метоксифеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28j). Т.пл. 98-99 °С. ЯМР 1H (400 МГц,

ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.66 (шс, 1H, NH), 9.00 (шс, 1H, NH), 8.11 (с, 1H, CH), 6.96-7.98 (м, 8H, ArH), 4.23 (шс, 1H, NH), 3.79 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$), 2.67 (к, 3J 7.5 Гц, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.14 (т, 3J 7.6 Гц, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.07 (с, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 161.1, 158.4, 141.6, 139.5, 137.1, 136.0, 128.4, 128.2, 127.4, 125.9, 125.8, 124.4, 122.9, 121.0, 113.6, 94.0, 55.1, 54.6, 30.1, 24.0, 14.5. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.2243, знайд. 430.2212.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(2-етилфеніл)-2-(4-хлорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28k). Т.пл. 125-126 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.84 (шс, 1H, NH), 9.04 (шс, 1H, NH), 8.15 (с, 1H, CH), 7.13-8.04 (м, 8H, ArH), 4.39 (шс, 1H, NH), 2.65 (к, 3J 7.7 Гц, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.12 (т, 3J 7.6 Гц, 4H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.06 (с, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 161.0, 141.9, 139.5, 137.8, 136.0, 131.6, 129.5, 128.5, 128.4, 128.2, 127.3, 125.87, 125.8, 123.3, 122.3, 94.1, 54.8, 30.1, 24.0, 14.2. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.1904, знайд. 436.1870.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(4-етилфеніл)-2-(2-метоксифеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28l). Т.пл. 175-177 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.67 (шс, 1H, NH), 9.36 (шс, 1H, NH), 8.17 (с, 1H, CH), 7.08-7.57 (м, 8H, ArH), 3.85 (с, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{O}}$), 2.48 (к, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.15 (т, 4H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 0.92 (с, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.7, 156.2, 141.2, 138.1, 137.8, 137.5, 131.2, 129.6, 127.7, 122.8, 120.6, 120.5, 119.8, 119.1, 111.6, 94.2, 55.7, 54.3, 29.7, 27.6, 15.8. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.2400, знайд. 432.2395.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(4-етилфеніл)-2-(4-хлорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28m). Т.пл. 166-167 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.92 (шс, 1H, NH), 9.42 (шс, 1H, NH), 8.21 (с, 1H, CH), 7.13-8.06 (м, 8H, ArH), 4.35 (шс, 1H, NH), 2.48 (к, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.15 (т, 4H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.05 (с, 9H, $(\underline{\text{CH}_3})_3\text{C}$) ppm; ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.6, 141.4, 138.1, 137.8, 137.4, 131.5, 129.4, 128.5, 128.1, 127.7, 123.4,

122.2, 119.7, 94.5, 54.7, 30.1, 27.6, 15.7. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{24}H_{26}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 436.1904, знайд. 436.1877.

Метил 4-(3-(Трет-бутиламіно)-7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-2-іл)бензоат (28n). 5-Аміно-*N*-(4-флуорофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (**21a**) (1 ммоль) та метил 4-формілбензоат (**25f**) (1 ммоль) розчиняють у 0.5 мл ДМФА та перемішують протягом 5 хвилин. Далі додають 10 мольних % перхлоратної кислоти (1М водний розчин) та продовжують перемішування впродовж 15 хвилин. Після цього додають *трет*-бутилізоціанід (**26a**) (1 ммоль) та перемішують реакційну масу протягом 48 годин. Після завершення реакції суміш виливають на лід (~ 30 мл), ультрасоніфікують протягом 30 хвилин (УЗ зонд, 22 кГц) і поміщають на 1 годину до морозильної камери. Утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом.

За необхідності додаткового очищення цільовий продукт нагрівають (~ 80 °С, 60 хв.) у суміші $H_2O/EtOH$ (50:50 об'ємних %), фільтрують з гарячого розчину та сушать під вакуумом. Т.пл. 197-198 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 12.03 (шс, 1H, NH), 9.56 (шс, 1H, NH), 8.22 (с, 1H, CH), 7.12-8.25 (м, 8H, ArH), 4.46 (шс, 1H, NH), 3.82 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.05 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 166.4, 161.1, 158.1 (д, 1J 239.0 Гц), 142.4, 138.9, 136.6, 135.7, 129.4, 128.1, 127.1, 123.9, 123.8, 121.8 (д, 3J 7.6 Гц), 115.5 (д, 2J 22.0 Гц), 94.7, 55.5, 52.5, 30.5. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 450.1941, знайд. 450.1920.

Сполуки **28o-v** одержують аналогічно.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(4-нітрофеніл)-*N*-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамід (28o). Т.пл. 200-201 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 12.18 (шс, 1H, NH), 9.63 (шс, 1H, NH), 8.36 (с, 1H, CH), 7.14-8.41 (м, 8H, ArH), 4.61 (шс, 1H, NH), 1.09 (с, 9H, $(CH_3)_3C$) ppm; ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 160.7, 157.8 (д, 1J 239.2 Гц), 145.5, 142.3, 139.0, 137.3, 136.1, 127.2, 124.5, 123.5, 122.6, 121.4 (д, 3J 7.6 Гц), 115.1

(д, 2J 22.1 Гц), 94.4, 55.3, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{22}H_{21}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ 437.1737, знайд. 437.1702.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(4-флуорофеніл)-2-(4-ціанофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28p). Т.пл. 195-197 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.10 (шс, 1H, NH), 9.61 (шс, 1H, NH), 8.28 (с, 1H, CH), 7.14-8.27 (м, 8H, ArH), 4.55 (шс, 1H, CH), 1.07 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.6, 157.7 (д, 1J 238.5 Гц), 142.1, 138.8, 136.1, 135.2, 132.0, 127.1, 123.9, 122.8, 121.3 (д, 3J 7.7 Гц), 118.9, 115.1 (д, 2J 22.2 Гц), 109.0, 94.3, 55.1, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{23}H_{21}FN_6O$ $[M+H]^+$ 417.1839, знайд. 417.1805.

Метил 4-(3-(Трет-бутиламіно)-7-(3-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-2-іл)бензоат (28q). Т.пл. 139-140 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.12 (шс, 1H, NH), 9.72 (шс, 1H, NH), 8.27 (с, 1H, CH), 6.82-8.21 (м, 8H, ArH), 4.49 (шс, 1H, NH), 3.84 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.06 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 166.0, 162.2 (д, 1J 240.5 Гц), 160.9, 141.9, 141.7 (д, 3J 11.0 Гц), 138.6, 135.2, 130.1 (д, 3J 9.3 Гц), 129.8, 129.0, 127.7, 126.7, 123.5, 115.2, 108.9 (д, 2J 21.2 Гц), 106.2 (д, 2J 26.1 Гц), 94.3, 55.1, 52.1, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 450.1941, знайд. 450.1914.

3-(Трет-бутиламіно)-2-(4-нітрофеніл)-N-(3-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28r). Т.пл. 218-219 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.25 (шс, 1H, NH), 9.77 (шс, 1H, NH), 8.37 (с, 1H, CH), 6.82-8.36 (м, 8H, ArH), 4.63 (шс, 1H, NH), 1.09 (с, 9H, $(CH_3)_3C$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 162.2 (д, 1J 240.3 Гц), 160.8, 145.5, 142.3, 141.6 (д, 3J 11.3 Гц), 139.1, 137.2, 130.1 (д, 3J 9.6 Гц), 127.2, 124.5, 123.4, 122.6, 115.1, 108.9 (д, 2J 21.3 Гц), 106.2 (д, 2J 26.4 Гц), 94.4, 55.3, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $C_{22}H_{21}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ 437.1737, знайд. 437.1720.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(3-флуорофеніл)-2-(4-ціанофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28s). Т.пл. 234-235 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.16 (шс, 1H, NH), 9.74 (шс, 1H, NH), 8.28 (с, 1H,

CH), 6.77-8.27 (м, 8H, ArH), 4.57 (шс, 1H, NH), 1.07 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 162.1 (д, 1J 240.4 Гц), 160.8, 142.1, 141.6 (д, 3J 11.5 Гц), 138.8, 135.1, 132.0, 130.1 (д, 3J 9.4 Гц), 127.1, 123.9, 122.9, 118.9, 115.1, 109.0, 108.8 (д, 2J 21.1 Гц), 106.1 (д, 2J 26.3 Гц), 94.3, 55.1, 30.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1839, знайд. 417.1815.

Метил 4-(3-(трет-бутиламіно)-7-(2-етилфенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-2-іл)бензоат (28t). Т.пл. 103-104 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.93 (шс, 1H, NH), 9.05 (шс, 1H, NH), 8.21 (с, 1H, CH), 7.13-8.18 (м, 8H, ArH), 3.84 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.66 (к, 3J 7.5 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.13 (т, 3J 7.7 Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.08 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 165.9, 160.9, 142.4, 139.5, 138.1, 136.0, 135.3, 129.0, 128.4, 127.6, 127.4, 126.5, 125.9, 123.4, 123.2, 94.1, 55.1, 52.1, 30.1, 24.0, 14.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2349, знайд. 460.2331.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(2-етилфеніл)-2-(4-нітрофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28u). Т.пл. 99-100 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 12.08 (шс, 1H, NH), 9.12 (шс, 1H, NH), 8.35 (с, 1H, CH), 7.24-8.45 (м, 8H, ArH), 4.66 (шс, 1H, NH), 2.65 (к, 2H, CH_2CH_3), 1.10 (м, 12H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 + (\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 160.9, 145.5, 142.7, 139.5, 138.7, 137.3, 135.9, 128.4, 127.3, 127.0, 125.8, 124.5, 124.3, 123.5, 122.4, 94.2, 55.3, 30.1, 24.0, 14.1. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 445.1988, знайд. 445.1960.

3-(Трет-бутиламіно)-N-(2-етилфеніл)-2-(4-ціанофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28v). Т.пл. 129-130 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.98 (шс, 1H, NH), 9.09 (шс, 1H, NH), 8.18 (с, 1H, CH), 7.23-8.25 (м, 8H, ArH), 4.56 (шс, 1H, NH), 2.65 (к, 2H, CH_2CH_3), 1.08-1.14 (м, 12H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 + (\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 161.0, 142.5, 139.5, 138.4, 136.0, 135.2, 132.1, 128.4, 127.3, 126.9, 125.8, 125.8, 123.8, 122.7, 118.95, 109.0, 94.2, 55.1, 30.1, 24.0, 14.2. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 425.2090, знайд. 425.2062.

2-Бензил-3-(трет-бутиламіно)-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28w). 5-Аміно-N-(4-флуорофеніл)-1H-піразол-4-карбоксамід (**21a**) (1 ммоль) та фенілпіровиноградну кислоту (**33**) (1 ммоль) розчиняють у 6 мл суміші H₂O/EtOH (50:50 об'ємних %) та перемішують протягом 5 хвилин. Далі додають 10 мольних % трифлуороцтової кислоти (1М розчин H₂O/EtOH (50:50 об'ємних %)) та продовжують перемішування протягом 15 хвилин. Після цього додають трет-бутилізоціанід (**26a**) (1 ммоль) та перемішують реакційну масу впродовж 48 годин. Утворений осад фільтрують і сушать під вакуумом.

За необхідності додаткового очищення цільовий продукт нагрівають (~80 °C, 60 хв.) у суміші H₂O/EtOH (50:50 об'ємних %), фільтрують з гарячого розчину та висушують під вакуумом.

Сполуку **28x** одержують аналогічно.

2-Бензил-3-(трет-бутиламіно)-N-(4-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28w). Т.пл. 174-175 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 11.62 (шс, 1H, NH), 9.62 (шс, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, CH), 6.79-7.72 (м, 8H, ArH), 4.11 (шс, 1H, NH), 3.93 (с, 1H, CH₂), 1.12 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 162.1 (д, ¹J 240.1 Гц), 161.1, 141.8 (д, ²J 11.3 Гц), 140.2 (д, ³J 7.7 Гц), 139.4, 138.0, 130.0 (д, ³J 9.2 Гц), 128.4, 128.1, 126.1, 124.0, 122.3, 114.9, 108.6 (д, ²J 20.9 Гц), 105.8, 93.9, 53.6, 30.1, 29.9. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₃H₂₄FN₅O [M+H]⁺ 406.2043, знайд. 406.2028.

2-Бензил-3-(трет-бутиламіно)-N-(3-флуорофеніл)-1H-імідазо[1,2-b]піразол-7-карбоксамід (28x). Т.пл. 186-187 °C. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 11.55 (шс, 1H, NH), 9.48 (шс, 1H, NH), 8.11 (с, 1H, CH), 7.06-7.69 (м, 8H, ArH), 4.10 (шс, 1H, NH), 3.93 (с, 1H, CH₂), 1.12 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 160.9, 157.6 (д, ¹J 238.7 Гц), 140.3, 140.1, 139.4, 137.9, 136.2, 128.4, 128.2, 126.1, 123.9, 122.2, 121.1 (д, ³J 7.8 Гц), 115.0 (д, ²J 22.0 Гц), 93.9, 53.6, 30.1, 29.9. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₃H₂₄FN₅O [M+H]⁺ 406.2043, знайд. 406.2037.

5.5.12. Етил 2-((2-(4-метоксифеніл)-7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29а). 5-Аміно-*N*-(4-флуорофеніл)-1*H*-піразол-4-карбоксамід (21а) (1 ммоль) та 4-метоксибензальдегід (25d) (1 ммоль) розчиняють у 6 мл трифлуороетанолу та перемішують протягом 5 хвилин. Далі додають 10 мольних % перхлоратної кислоти (1М водний розчин) та продовжують перемішування протягом 15 хвилин. Після цього додають етил 2-ізоціаноацетат (26b) (1 ммоль) та перемішують реакційну масу впродовж 24 годин. Утворений осад фільтрують і сушать під вакуумом.

За необхідності додаткового очищення цільовий продукт нагрівають (~ 80 °С, 60 хв.) у суміші H₂O/EtOH (50:50 об'ємних %), фільтрують з гарячого розчину та сушать під вакуумом.

Сполуки **29b-h** одержують аналогічно.

Етил 2-((2-(4-метоксифеніл)-7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29а). Т.пл. 159-161 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 11.65 (шс, 1H, NH), 9.51 (шс, 1H, NH), 7.80 (с, 1H, CH), 6.99-7.79 (м, 8H, ArH), 5.43 (шс, 1H, NH), 4.14 (с, 2H, CH₂), 4.00 (к, ³J 7.0 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 1.08 (т, ³J 6.9 Гц, 3H, CH₂CH₃); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 171.3, 159.4 (д, ¹J 250.8 Гц), 156.4, 141.7, 137.5, 136.2, 127.9, 123.2, 122.6, 121.2 (д, ³J 7.7 Гц), 116.3, 115.0 (д, ²J 22.0 Гц), 113.9, 109.5, 94.1, 60.2, 55.1, 46.4, 14.0. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₃H₂₂FN₅O₄ [M+H]⁺ 452.1734, знайд. 452.1709.

Етил 2-((7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-2-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29b). Т.пл. 149-151 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 11.79 (шс, 1H, NH), 9.56 (шс, 1H, NH), 7.90 (с, 1H, CH), 7.14-7.88 (м, 8H, ArH), 5.73 (шс, 1H, NH), 4.22 (с, 2H, CH₂), 4.01 (к, ³J 7.1 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.08 (т, ³J 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 171.3, 160.5, 157.7 (д, ¹J 238.7 Гц), 142.1, 138.2, 136.1, 130.8, 129.1, 128.3, 127.9, 124.7, 121.2 (д, ³J 7.6 Гц), 115.0 (д, ²J 22.2 Гц), 114.5, 94.1, 60.2, 46.1, 13.9. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₂H₁₉FN₅O₃ [M+H]⁺ 456.1239, знайд. 456.1213.

Метил 4-(3-((2-етокси-2-оксоетил)аміно)-7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-2-іл)бензоат (29c). Т.пл. 189-190 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.83 (шс, 1H, NH), 9.57 (шс, 1H, NH), 8.24 (с, 1H, CH), 7.14-7.97 (м, 8H, ArH), 6.00 (шс, 1H, NH), 4.30 (с, 2H, CH_2), 4.02 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.85 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.08 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.3, 166.0, 160.5, 157.7 (д, 1J 239.0 Гц), 142.7, 138.8, 136.1, 135.1, 129.3, 126.5, 126.3, 125.5, 121.3 (д, 3J 7.6 Гц), 115.1 (д, 2J 22.0 Гц), 113.6, 94.0, 60.3, 52.1, 45.9, 14.0. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.1683, знайд. 480.1654.

Етил 2-((2-(4-нітрофеніл)-7-(4-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29d). Т.пл. 171-173 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.93 (шс, 1H, NH), 9.62 (шс, 1H, NH), 8.27 (с, 1H, CH), 7.14-8.23 (м, 8H, ArH), 6.31 (т, 3J 6.5 Гц, 1H, NH), 4.37 (д, 3J 6.0 Гц, 2H, CH_2), 4.03 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.10 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.2, 160.4, 157.7 (д, 1J 239.1 Гц), 144.3, 143.1, 139.5, 137.2, 136.0, 127.7, 125.7, 123.7, 121.3 (д, 3J 7.6 Гц), 115.1 (д, 2J 22.1 Гц), 112.5, 94.0, 60.4, 45.8, 14.0. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 465.1323, знайд. 465.1307.

Етил 2-((2-(4-метоксифеніл)-7-(3-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29e). Т.пл. 124-126 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.72 (шс, 1H, NH), 9.66 (шс, 1H, NH), 8.22 (с, 1H, CH), 6.82-7.78 (м, 8H, ArH), 5.44 (шс, 1H, NH), 4.14 (д, 3J 5.5 Гц, 2H, CH_2), 4.01 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.78 (с, 3H, CH_3O), 1.09 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH_2CH_3); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.3, 162.1 (д, 1J 240.3 Гц), 160.8, 158.1, 141.8, 141.7, 137.6, 130.0 (д, 3J 9.7 Гц), 128.0, 123.2, 122.5, 116.4, 115.0, 113.9, 108.7 (д, 2J 21.2 Гц), 106.0 (д, 2J 26.5 Гц), 94.1, 60.2, 55.2, 46.4, 14.0. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1578, знайд. 450.1543.

Етил 2-((7-(3-флуорофенілкарбамоїл)-2-(4-хлорофеніл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29f). Т.пл. 153-155 °С. ЯМР ^1H (200

МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.87 (шс, 1H, NH), 9.72 (шс, 1H, NH), 7.91 (с, 1H, CH), 6.82-7.88 (м, 8H, ArH), 5.75 (шс, 1H, NH), 4.22 (с, 2H, CH₂), 4.01 (к, 3J 7.2 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.08 (т, 3J 6.9 Гц, 3H, CH₂CH₃); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.4, 162.2 (д, 1J 241.0 Гц), 160.8, 142.2, 141.7 (д, 3J 10.8 Гц), 138.4, 130.9, 130.1 (д, 3J 10.1 Гц), 129.1, 128.4, 128.0, 124.8, 115.1, 114.6, 108.9 (д, 2J 21.5 Гц), 106.1 (д, 2J 25.3 Гц), 94.1, 60.3, 46.1, 14.0. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₂H₁₉FN₅O₃ [M+H]⁺ 456.1239, знайд. 456.1208.

Метил 4-(3-((2-етокси-2-оксоетил)аміно)-7-(3-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-2-іл)бензоат (29g). Т.пл. 171-172 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.89 (шс, 1H, NH), 9.71 (шс, 1H, NH), 8.27 (с, 1H, CH), 6.82-8.02 (м, 8H, ArH), 6.01 (шс, 1H, NH), 4.30 (с 2H, CH₂), 4.02 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 1.08 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.7, 166.4, 162.6 (д, 1J 240.3 Гц), 161.2, 143.1, 142.1 (д, 3J 11.3 Гц), 139.3, 135.5, 130.5 (д, 3J 9.5 Гц), 129.7, 127.0, 126.7, 126.0, 115.5, 114.1, 109.3 (д, 2J 21.2 Гц), 106.5 (д, 2J 26.3 Гц), 94.4, 60.7, 52.4, 46.4, 14.4. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₄H₂₂FN₅O₅ [M+H]⁺ 480.1683, знайд. 480.1661.

Етил 2-((2-(4-нітрофеніл)-7-(3-флуорофенілкарбамоїл)-1H-імідазо[1,2-*b*]піразол-3-іл)аміно)ацетат (29h). Т.пл. 183-185 °С. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 11.98 (шс, 1H, NH), 9.75 (шс, 1H, NH), 8.30 (с, 1H, CH), 6.83-8.23 (м, 8H, ArH), 6.31 (т, 3J 6.7 Гц, 1H, NH), 4.37 (д, 3J 6.3 Гц, 2H, CH₂), 4.03 (к, 3J 7.1 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.09 (т, 3J 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.3, 162.2 (д, 1J 240.4 Гц), 160.7, 144.4, 143.2, 141.6 (д, 3J 11.1 Гц), 139.6, 137.2, 130.2 (д, 3J 9.8 Гц), 127.8, 125.7, 123.8, 115.1, 112.5, 109.0 (д, 2J 21.6 Гц), 106.16 (д, 2J 26.5 Гц), 94.00, 60.46, 45.79, 14.04. HRMS (ESI/FT-ICR) обчисл. C₂₂H₁₉FN₆O₅ [M+H]⁺ 467.1479, знайд. 467.1457.

5.5.13. N-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-N-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30a).

3-Аміно-5-метилізоксазол (22) (1 ммоль) та бензальдегід (25a) (1 ммоль) розчиняють у 6 мл метанолу та перемішують протягом 1 години. Далі

послідовно додають фенілпропаргілову кислоту (**27**) (1ммоль) та *трет*-бутилізоціанід (**26a**) (1 ммоль) і перемішують реакційну масу протягом 24 годин. Після завершення реакції розчинник випаровують, а залишок обробляють 6 мл суміші H₂O/EtOH (50:50 об'ємних %,) та ультрасоніфікують упродовж 15 хвилин (УЗ хорн, 22 кГц). Утворений осад фільтрують та сушать під вакуумом.

Сполуки **30b-g** одержують аналогічно.

***N*-(2-(*Трет*-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30a)**. Т.пл. 134-136 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.97 (шс, 1H, NH), 7.15-7.53 (м, 10H, ArH), 6.37 (с, 1H, CH), 6.09 (с, 1H, CH), 2.29 (с, 3H, CH₃), 1.24 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 170.5, 167.2, 159.9, 152.7, 134.3, 132.2, 130.9, 129.5, 129.0, 128.2, 128.1, 119.0, 103.3, 90.1, 81.7, 62.5, 50.6, 28.3, 12.1. HRMS (EI) обчисл. C₂₅H₂₅N₃O₃ [M]⁺ 415.18959, знайд. 415.20193.

***N*-(2-(*Трет*-бутиламіно)-1-(2-метоксифеніл)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30b)**. Т.пл. 132-133 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.95 (шс, 1H, NH), 6.77-7.55 (м, 9H, ArH), 6.28 (с, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, CH), 3.78 (с, 3H, CH₃O), 2.26 (с, 3H, CH₃), 1.24 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 170.3, 167.7, 159.9, 157.6, 152.4, 132.1, 130.8, 130.0, 129.2, 129.00, 122.3, 119.7, 119.1, 110.9, 103.1, 89.6, 81.8, 57.5, 55.5, 50.5, 28.3, 12.0. HRMS (EI) обчисл. C₂₆H₂₇N₃O₄ [M]⁺ 445.20016, знайд. 445.19872.

***N*-(2-(*Трет*-бутиламіно)-1-(3-метоксифеніл)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30c)**. Т.пл. 126-128 °С. ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.98 (шс, 1H, NH), 6.71-7.46 (м, 9H, ArH), 6.40 (с, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, CH), 3.66 (с, 3H, CH₃O), 2.31 (с, 3H, CH₃), 1.23 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 170.5, 167.2, 159.8, 158.8, 152.7, 135.7, 132.3, 131.0, 129.2, 129.0, 121.8, 119.0, 115.2, 113.7, 103.3, 90.3, 81.7, 62.6, 55.0, 50.6, 28.2, 12.1. HRMS (EI) обчисл. C₂₆H₂₇N₃O₄ [M]⁺ 445.20016, знайд. 445.19759.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30d).** Т.пл. 149-151 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 7.88 (шс, 1H, NH), 6.80-7.55 (м, 9H, ArH), 6.36 (с, 1H, CH), 6.00 (с, 1H, CH), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 2.30 (с, 3H, CH_3), 1.23 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 170.5, 167.7, 160.00, 158.9, 152.7, 132.2, 130.9, 129.00, 125.9, 119.00, 113.5, 103.4, 89.9, 81.7, 61.9, 55.0, 50.5, 28.3, 12.1. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 445.20016, знайд. 445.19863.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-(4-хлорофеніл)-етил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30e).** Т.пл. 148-150 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.00 (шс, 1H, NH), 7.18 – 7.54 (м, 9H, ArH), 6.42 (с, 1H, CH), 6.07 (с, 1H, CH), 2.32 (с, 3H, CH_3), 1.22 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 171.1, 166.8, 159.8, 152.7, 133.5, 132.9, 132.2, 131.4, 131.0, 129.0, 128.2, 118.9, 103.5, 90.3, 81.5, 61.8, 50.6, 28.2, 12.1. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 449.15062, знайд. 449.14901.

Метил 4-(2-(трет-бутиламіно)-1-(*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід)-2-оксоетил)бензоат (30f). Т.пл. 136-137 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.04 (шс, 1H, NH), 7.21-7.85 (м, 9H, ArH), 6.43 (с, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3), 1.22 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 170.9, 166.6, 165.8, 159.8, 152.7, 139.8, 132.3, 131.0, 129.9, 129.3, 129.0, 128.9, 118.9, 103.4, 90.5, 81.5, 62.3, 52.1, 50.7, 28.2, 12.1. HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.2029, знайд. 474.2032.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-(4-ціанофеніл)-етил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (30g).** Т.пл. 119-121 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 8.09 (шс, 1H, NH), 7.25-7.77 (м, 9H, ArH), 6.45 (с, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, CH), 2.34 (с, 3H, CH_3), 1.20 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); HRMS (EI) обчисл. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 440.18484, знайд. 440.18146.

5.5.14. *N*-трет-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-2-(4-метокси-феніл)-ацетамід (35d). *N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-

оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (**30d**) (0.5 ммоль) розчиняють в 4 мл метанолу, додають калій карбонат (0.5 ммоль) та нагрівають у закритому посуді на масляній бані (80 °C) протягом 2 годин. До реакційної маси додають 4 мл води, ретельно перемішують, осад фільтрують та сушать під вакуумом. Т.пл. 207-209 °C. [Знайд.: С, 63.35; Н, 6.01; N, 12.14. C₁₈H₂₁N₃O₄ обчисл. С, 62.96; Н, 6.16; N, 12.24 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7,76 (шс, 1H, NH), 7.30 (д, ³J 8.5 Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, ³J 8.5 Гц, 2H, Ar), 6.51 (д, ³J 8.8 Гц, 1H, NH), 5.68 (с, 1H, CH), 4.94 (д, ³J 8.8 Гц, 1H, CH), 3.68 (с, 3H, CH₃O), 2.14 (с, 3H, CH₃), 1.17 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 170.0, 167.0, 163.2, 158.4, 132.0, 128.0, 113.4, 94.2, 59.1, 55.0, 50.2, 28.4, 11.9. МС (EI): 317 [M]⁺.

5.5.15. 3-Трет-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-5-(4-метоксифеніл)-імідазолідін-2,4-діон (36d). *N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламід (**30d**) (0.5 ммоль) розчиняють в 4 мл ацетонітрилу, додають калій карбонат (0.5 ммоль) та нагрівають у закритому посуді на масляній бані (80 °C) протягом 2 годин. Розчинник випаровують на роторі, залишок розчиняють у 5 мл води, ретельно перемішують, фільтрують. Осад додатково обробляють 4 мл суміші EtOAc-гексан (1:15), декантують, залишок сушать під вакуумом. Т.пл. 154-156 °C. [Знайд.: N, 13.14. C₁₇H₂₃N₃O₃ обчисл. N, 13.24 %]; ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 7.19 (д, ³J 8.3 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, ³J 8.4 Гц, 2H, Ar), 6.66 (с, 1H, CH), 5.37 (с, 1H, CH), 3.71 (с, 3H, CH₃O), 2.31 (с, 3H, CH₃), 1.56 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 171.0, 170.0, 159.4, 155.8, 153.8, 128.2, 126.0, 114.2, 95.6, 61.6, 57.9, 55.1, 28.0, 12.0. МС (EI): 343 [M]⁺.

5.5.16. *N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-*N*,6-дифеніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42a). Анілін (**41a**) (0.5 ммоль) та бензальдегід (**40a**) (0.5 ммоль) розчиняють у 3 мл суміші ДМФА-метанол (50:50 об'ємних %) та перемішують протягом 1 години. Далі послідовно додають 3-метил-6-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонову кислоту (**39a**) (0.5 ммоль) та трет-бутилізоціанід (**26a**) (0.5 ммоль) і

перемішують реакційну масу протягом 48 годин за температури 80 °С. Після завершення реакції суміш виливають на лід, осад фільтрують, обробляють 5 мл суміші EtOAc/гексан (1:15) та знову фільтрують, після чого сушать під вакуумом.

Сполуки **42b-p** одержують аналогічно.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-*N*,6-дифеніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42a)**. Т.пл. 211-212 °С. [Знайд.: N, 13.42. C₃₂H₃₁N₅O₂ обчисл. N, 13.53 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.28 (шс, 1H, NH), 7.99 (шс, 1H, NH), 6.92-7.91 (м, 15H, ArH), 7.37 (с, 1H, CH), 6.31 (с, 1H, CH), 2.61 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.6, 154.4, 153.0, 140.6, 139.1, 139.0, 138.2, 134.9, 131.6, 130.28, 129.4, 128.7, 127.8, 127.5, 127.3, 126.8, 111.7, 109.3, 64.0, 50.4, 28.4, 13.4. LC/MS (ESI): 518 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-феніл-*N*-*n*-толіл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42b)**. Т.пл. 167-168 °С. [Знайд.: N, 13.04. C₃H₃₃N₅O₂ обчисл. N, 13.17 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.27 (шс, 1H, NH), 7.96 (шс, 1H, NH), 6.62-7.94 (м, 14H, ArH), 7.39 (с, 1H, CH), 6.28 (с, 1H, CH), 2.59 (с, 3H, CH₃), 1.91 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.8, 140.5, 139.3, 138.2, 136.4, 136.4, 135.0, 131.3, 130.3, 129.4, 128.9, 128.8, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 111.6, 109.3, 64.0, 50.4, 28.4, 20.3, 13.4. LC/MS (ESI): 532 [MH]⁺.

***N*-(4-Бромофеніл)-*N*-(2-(трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42c)**. Т.пл. 139-141 °С. [Знайд.: N, 11.87. C₃₂H₃₀BrN₅O₂ обчисл. N, 11.74 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.30 (шс, 1H, NH), 7.95 (шс, 1H, NH), 7.41-8.05 (с, 14H, ArH), 7.45 (с, 1H, CH), 6.31 (с, 1H, CH), 2.59 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.5, 154.5, 153.0, 140.5, 138.8, 138.5, 138.1, 134.6, 133.8, 130.5, 130.2, 129.5, 128.8, 128.0, 126.9, 120.5, 111.6, 109.2, 99.5, 63.8, 50.5, 28.3, 13.4. LC/MS (ESI): 596 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-феніл-*N*-(2-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42d)**. Т.пл. 164-166 °С. [Знайд.: N, 12.70. C₃₃H₃₃N₅O₃ обчисл. N, 12.79 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.28 (шс, 1H, NH), 7.92 (шс, 1H, NH), 6.38-7.84 (м, 14H, ArH), 7.25 (с, 1H, CH), 6.16 (с, 1H, CH), 3.38 (с, 3H, CH₃O), 2.61 (с, 3H, CH₃), 1.31 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.9, 166.8, 155.1, 154.2, 153.1, 140.8, 139.0, 138.3, 133.9, 132.3, 130.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.0, 127.7, 127.0, 126.6, 119.6, 110.7, 109.8, 109.2, 64.2, 54.7, 50.3, 28.4, 13.5. LC/MS (ESI): 548 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-феніл-*N*-(3-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42e)**. Т.пл. 137-139 °С. [Знайд.: N, 12.58. C₃₃H₃₃N₅O₃ обчисл. N, 12.79 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.28 (шс, 1H, NH), 7.98 (шс, 1H, NH), 6.32-7.96 (м, 14H, ArH), 7.21 (с, 1H, CH), 6.28 (с, 1H, CH), 3.39 (с, 3H, CH₃O), 2.60 (с, 3H, CH₃), 1.37 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.6, 158.2, 154.3, 152.9, 140.6, 140.1, 139.0, 138.2, 134.8, 130.3, 129.4, 128.7, 128.1, 127.8, 126.8, 123.9, 117.3, 113.3, 111.6, 109.4, 64.0, 54.8, 50.4, 28.4, 13.4. HRMS (EI) обчисл. LC/MS (ESI): 548 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-феніл-*N*-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42f)**. Т.пл. 141-143 °С. [Знайд.: N, 12.64. C₃₃H₃₃N₅O₃ обчисл. N, 12.79 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.27 (шс, 1H, NH), 7.96 (шс, 1H, NH), 6.35-7.95 (м, 14H, ArH), 7.39 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 3.42 (с, 3H, CH₃O), 2.59 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.9, 166.9, 157.7, 154.4, 153.0, 140.6, 139.4, 138.3, 135.0, 132.7, 131.6, 130.3, 129.4, 128.8, 127.9, 127.8, 126.9, 112.6, 111.5, 109.3, 63.9, 54.8, 50.4, 28.4, 13.4. LC/MS (ESI): 548 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-*N*-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42g)**. Т.пл. 186-187 °С. [Знайд.: N, 12.87. C₃₃H₃₃N₅O₃ обчисл. N, 12.79 %]; ЯМР ¹H

(300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.17 (шс, 1H, NH), 7.98 (шс, 1H, NH), 6.82-7.88 (м, 14H, ArH), 7.29 (с, 1H, CH), 6.31 (с, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 2.59 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.7, 160.4, 154.2, 153.0, 140.5, 139.1, 138.9, 134.9, 131.5, 130.7, 130.3, 128.2, 127.8, 127.5, 127.2, 114.1, 111.1, 108.9, 64.0, 55.2, 50.4, 28.4, 13.4. LC/MS (ESI): 548 [MH]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-*N*-*n*-толіл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42h).** Т.пл. 118-120 °С. [Знайд.: N, 12.34. C₃₄H₃₅N₅O₃ обчисл. N, 12.47 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.17 (шс, 1H, NH), 7.95 (шс, 1H, NH), 6.64-7.91 (м, 13H, ArH), 7.33 (с, 1H, CH), 6.29 (с, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 2.58 (с, 3H, CH₃), 1.92 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.8, 166.9, 160.4, 154.2, 153.0, 140.5, 139.1, 136.4, 136.3, 135.0, 131.3, 130.7, 130.3, 128.2, 128.0, 127.8, 114.1, 111.0, 108.8, 63.9, 55.2, 50.4, 28.4, 20.3, 13.4. LC/MS (ESI): 563 [M+2H]⁺.

***N*-(4-Бромофеніл)-*N*-(2-(трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42i).** Т.пл. 127-129 °С. [Знайд.: N, 12.59. C₃₃H₃₂BrN₅O₃ обчисл. N, 12.75 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.23 (шс, 1H, NH), 8.04 (шс, 1H, NH), 7.01-7.93 (м, 13H, ArH), 7.39 (с, 1H, CH), 6.30 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 2.57 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.7, 166.5, 160.4, 154.3, 153.0, 138.6, 138.5, 134.6, 133.7, 130.6, 130.5, 130.5, 130.2, 128.3, 128.0, 120.5, 114.2, 111.0, 108.7, 63.8, 55.2, 50.4, 28.3, 13.3. LC/MS (ESI): 628 [M+3H]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-*N*-(2-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42j).** Т.пл. 148-150 °С. [Знайд.: N, 11.99. C₃₄H₃₅N₅O₄ обчисл. N, 12.12 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.17 (шс, 1H, NH), 7.91 (шс, 1H, NH), 6.40-7.76 (м, 13H, ArH), 7.19 (с, 1H, CH), 6.14 (с, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH₃O), 3.39 (с, 3H, CH₃O), 2.59 (с, 3H, CH₃), 1.30 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР

^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 168.9, 166.9, 160.3, 155.1, 154.0, 153.1, 140.7, 138.8, 133.9, 132.3, 130.7, 130.2, 129.6, 128.0, 127.9, 127.7, 127.0, 119.6, 114.2, 110.7, 109.2, 108.7, 64.2, 55.2, 54.7, 50.3, 28.4, 13.5. LC/MS (ESI): 578 [МН]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-6-(4-метоксифеніл)-*N*-(3-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42k)**. Т.пл. 122-124 °С. [Знайд.: N, 11.96. $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ обчисл. N, 12.12 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.18 (шс, 1H, NH), 7.97 (шс, 1H, NH), 6.36-7.91 (м, 13H, ArH), 7.39 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.38 (с, 3H, CH_3O), 2.58 (с, 3H, CH_3), 1.32 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 174.0, 171.9, 165.7, 163.4, 159.4, 158.2, 145.7, 145.4, 144.1, 140.1, 135.9, 135.6, 133.4, 133.4, 133.3, 133.1, 129.1, 122.5, 119.4, 116.2, 114.1, 69.2, 60.5, 60.1, 55.7, 33.6, 18.6. LC/MS (ESI): 578 [МН]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-2-оксо-1-фенілетил)-3-метил-*N*,6-біс(4-метоксифеніл)-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42l)**. Т.пл. 125-126 °С. [Знайд.: N, 12.06. $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ обчисл. N, 12.12 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.17 (шс, 1H, NH), 7.95 (шс, 1H, NH), 6.38-7.91 (м, 13H, ArH), 7.32 (с, 1H, CH), 6.26 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH_3O), 3.43 (с, 3H, CH_3O), 2.57 (с, 3H, CH_3), 1.31 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 168.9, 167.0, 160.4, 157.6, 154.2, 153.0, 140.5, 139.2, 135.0, 132.6, 131.6, 130.7, 130.3, 128.3, 127.8, 127.8, 114.1, 112.5, 110.9, 108.8, 63.9, 55.2, 54.8, 50.4, 28.4, 13.4. LC/MS (ESI): 578 [МН]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксифеніл)-3-метил-*N*-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42m)**. Т.пл. 135-136 °С. [Знайд.: N, 12.18. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$ обчисл. N, 12.03 %]; ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 13.18 (шс, 1H, NH), 8.02 (шс, 1H, NH), 6.85-7.88 (м, 13H, ArH), 7.31 (с, 1H, CH), 6.28 (с, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 2.58 (с, 3H, CH_3), 1.31 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): δ 168.5, 166.7, 160.4, 154.2, 153.0, 140.5, 138.9, 138.7, 133.9, 132.6, 132.0, 131.5, 130.6, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 114.1, 111.1, 108.8, 63.2, 55.2, 50.5, 28.3, 13.4. LC/MS (ESI): 583 [M+2H]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксифеніл)-3-метил-*N*-*n*-толіл-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42п).** Т.пл. 213-215 °С. [Знайд.: N, 11.89. C₃₄H₃₄ClN₅O₃ обчисл. N, 11.75 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.18 (шс, 1H, NH), 7.99 (шс, 1H, NH), 6.69-7.90 (м, 12H, ArH), 7.34 (с, 1H, CH), 6.27 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 2.57 (с, 3H, CH₃), 1.94 (с, 3H, CH₃), 1.31 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.5, 166.9, 160.4, 154.1, 153.0, 140.4, 138.9, 136.6, 136.3, 134.0, 132.5, 132.0, 131.4, 131.3, 130.7, 128.4, 128.2, 127.9, 114.1, 111.0, 108.8, 63.1, 55.2, 50.4, 28.3, 20.3, 13.4. LC/MS (ESI): 596 [MН]⁺.

***N*-(4-Бромофеніл)-*N*-(2-(трет-бутиламіно)-1-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил)-6-(4-метоксифеніл)-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42о).** Т.пл. 204-206 °С. [Знайд.: N, 10.47. C₃₃H₃₁ClBrN₅O₃ обчисл. N, 10.60 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.26 (шс, 1H, NH), 8.10 (шс, 1H, NH), 7.01-8.08 (м, 12H, ArH), 7.40 (с, 1H, CH), 6.29 (с, 1H, CH), 3.83 (с, 3H, CH₃O), 2.58 (с, 3H, CH₃), 1.31 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.5, 166.6, 166.5, 160.5, 160.3, 154.8, 154.3, 153.9, 138.4, 133.8, 132.8, 132.0, 131.1, 130.7, 130.6, 128.3, 128.1, 120.7, 114.2, 111.6, 111.0, 109.0, 63.0, 55.2, 50.5, 28.3, 13.3. LC/MS (ESI): 661 [M+2H]⁺.

***N*-(2-(Трет-бутиламіно)-1-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил)-*N*,6-біс-(4-метоксифеніл)-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамід (42р).** Т.пл. 145-146 °С. [Знайд.: N, 11.31. C₃₄H₃₄ClN₅O₄ обчисл. N, 11.44 %]; ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 13.18 (шс, 1H, NH), 7.99 (шс, 1H, NH), 6.44-7.91 (м, 12H, ArH), 7.34 (с, 1H, CH), 6.25 (с, 1H, CH), 3.81 (с, 3H, CH₃O), 3.45 (с, 3H, CH₃O), 2.56 (с, 3H, CH₃), 1.31 (с, 9H, (CH₃)₃C); ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 168.6, 167.1, 160.4, 157.8, 154.2, 153.0, 140.5, 139.0, 134.1, 132.7, 132.5, 132.1, 131.5, 130.7, 128.3, 127.9, 114.2, 112.7, 111.0, 108.8, 63.1, 55.2, 54.9, 50.4, 28.3, 13.4. LC/MS (ESI): 611 [M]⁺.

5.6. Умови досліджень антибактеріальної та противірусної активності

Для оцінки спектру антибактеріальної дії сполук визначали значення мінімальної концентрації, що пригнічувала ріст мікроорганізмів (МПК) мікрометодом серійних двохкратних розведень у бульйоні Мюллера-Хінтона (Mueller Hinton Broth) («HiMedia Laboratories», Індія). В експерименті використовували одноразові полістирольні 96-лункові планшети для імунологічних досліджень (DELTALAB, Іспанія) та механічні 8-канальні дозатори Proline Plus. Аналізи проводили у відповідності з рекомендаціями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) [8, 344–346].

На початку до лунок планшету вносили досліджувані сполуки, концентрація яких, в загальному об'ємі середовища 200 мкл, складала 500; 250; 125; 62,5; 31,25 та 15,6 мг/л. Як тест культури використовували колекційні референтні штами бактерій: *Escherichia coli* (штам 1257), *Pseudomonas aeruginosa* (штам 1111) – грамнегативні культури, *Bacillus subtilis* (штам 1211), *Staphylococcus aureus* (штам 2231) – грампозитивні культури. Для приготування інокуляту з ізольованих колоній мікроорганізмів, що знаходились в експоненціальній фазі зростання, готували суспензію за стандартом МакФарланда (McFarland) 0,5 у фізіологічному розчині. Суспензію розводили у бульйоні Мюллера-Хінтона до концентрації 10⁵ КУО/мл (КУО – колонієутворювальна одиниця) та вносили по 100,0 мкл до лунок планшету, що містили 100,0 мкл відповідних розведень досліджуваних сполук, і у одну лунку з 100,0 мкл поживного бульйону без препаратів як "негативний контроль". Стерильність середовища контролювали за спеціально виділеними лунками мікротитрувального планшета, до яких не вносили розчини сполук і мікробну суспензію. Інокульовані планшети інкубували протягом 18±2 годин за температури 37 °С.

Облік результатів проводили візуально та спектрофотометрично, порівнюючи зростання мікроорганізму у присутності досліджуваної сполуки зі зростанням культури у лунці без неї. За мінімальну бактериостатичну концентрацію (МПК) приймали ту найменшу кількість речовини, вираженої в мг/л, у присутності якої відбувалося пригнічення (інгібування) росту культури (відсутній видимий ріст мікроорганізмів). Висіваючи вміст пробірок із відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК). Оптичну щільність середовища у процесі зростання культур вимірювали за допомогою мікропланшетного фотометра Sunrise RC (Tecan Austria GmbH, Швейцарія) за довжини хвилі 492 нм (референтна довжина хвилі 620 нм).

Як еталон порівняння застосовували препарат хінолінової структури – нітроксолін.

Дослідження противірусної активності проводили за відомими методиками [347, 348].

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень досягнуто основну мету роботи – розроблено синтетичні підходи до збільшення молекулярної різноманітності нітрогеновмісних гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій, комбінування багатокомпонентних реакцій.

1. Багатокомпонентна взаємодія за участю 5-аміно-3-арилпіразолів, саліцилових альдегідів та піровиноградної кислоти шляхом зміни температурного режиму селективно спрямовується в бік утворення або 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазочин-4-карбонових кислот (кімнатна температура) або 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот (нагрівання).

2. У випадку арилпіровиноградних кислот зростання стеричної напруженості із введенням додаткового арильного замісника змінює регіональність багатокомпонентної реакції 5-аміно-3-арилпіразолів та саліцилових альдегідів з альтернативних місткових структур у бік утворення 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот.

3. Напрямок перебігу трикомпонентної гетероциклізації за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, ряду метокси- та гідрокси-заміщених бензальдегідів і піровиноградної кислоти керується варіюванням температури та часом. Залежно від умов реакції кінцевими сполуками є 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7- або 4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти, що утворюються за різної позиційної спрямованості взаємодії, чи продукти додаткового приєднання молекули аміноазолу за сьомим положенням тетрагідротриазолопіримідинового циклу.

4. Гетероциклізація арилпіровиноградних кислот із 3-аміно-1,2,4-триазолом та метокси- або гідрокси-заміщеними бензальдегідами може відбуватися за умов кінетичного або термодинамічного контролю, що дозволяє

цілеспрямовано одержувати 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти або 3-гідрокси-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-они, відповідно.

5. У взаємодії 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів у присутності кислот утворюються продукти Грьобке – 3-(алкіламіно)-*N*-арил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди. Оптимальні умови конденсації залежать від електронної природи замісника в альдегіді та природи ізоціаніду.

6. 3-Аміно-5-метилізоксазол виступає як первинний амін у чотирикомпонентній реакції Угі за участю ароматичних альдегідів, фенілпропаргілової кислоти та *трет*-бутилізоціаніду з формуванням *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, які далі зазнають керованих пост-перетворень із формуванням 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів або 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів залежно від природи розчинника та промотора.

7. Синтезовані в конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти можуть бути використані як кислотні компоненти у реакції Угі з ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом, що дозволяє одержати раніше невідомі *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- (1) Nordberg, P.; Monnet, L. D.; Cars, O. Antibacterial Drug Resistance. In *WHO project: Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation."*; **2005**; pp 1–40.
- (2) Coates, A.; Hu, Y.; Bax, R.; Page, C. The Future Challenges Facing the Development of New Antimicrobial Drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1* (11), 895–910.
- (3) Carlet, J.; Jarlier, V.; Harbarth, S.; Voss, A.; Goossens, H.; Pittet, D. Ready for a World Without Antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2012**, *1* (11), 1–13.
- (4) Hulme, C.; Gore, V. "Multi-Component Reactions : Emerging Chemistry in Drug Discovery" "from Xylocain to Crixivan". *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80.
- (5) Gavins, F. Ed. Navigating the Threat of Antimicrobial Resistance. *Pharmacol. Matters* **2014**, *7* (3), 1–26.
- (6) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (6), 1300–1308.
- (7) Scott, M. G.; Davidson, D. J.; Gold, M. R.; Bowdish, D.; Hancock, R. E. W. The Human Antimicrobial Peptide LL-37 Is a Multifunctional Modulator of Innate Immune Responses. *J. Immunol.* **2002**, *169*, 3883–3891.
- (8) Methods for the Determination of Susceptibility of Bacteria to Antimicrobial Agents (EUCAST Definitive Document). *Clin. Microbiol. Infect.* **1998**, *4*(5), 291-296.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14650473>
- (9) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 1989.
- (10) Bunin, B. A. *The Combinatorial Index*, 1st ed.; Academic Press, 1998.
- (11) Balkenhohl, F.; Von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C.

- Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35 (20), 2288–2337.
- (12) Thompson, L. A.; Ellman, J. A. Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries. *Chemical Reviews*. 1996, pp 555–600.
- (13) Gallop, M. A.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gordon, E. M. Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 1. Background and Peptide Combinatorial Libraries. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (9), 1233–1251.
- (14) Gordon, E. M.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gallop, M. A. Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 2. Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies, and Future Directions. *J. Med. Chem.* **1994**, 37 (10), 1385–1401.
- (15) *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, 1st ed.; Obrecht, D., Villalgorido, J. M., Eds.; Pergamon, 1998.
- (16) Schreiber, S. L. Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery. *Science* **2000**, 287 (5460), 1964–1969.
- (17) Colombo, M.; Peretto, I. Chemistry Strategies in Early Drug Discovery: An Overview of Recent Trends. *Drug Discov. Today* **2008**, 13 (15–16), 677–684.
- (18) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (28), 6234–6246.
- (19) Nören-Müller, A.; Reis-Corrêa, I.; Prinz, H.; Rosenbaum, C.; Saxena, K.; Schwalbe, H. J.; Vestweber, D.; Cagna, G.; Schunk, S.; Schwarz, O.; Schiewe, H.; Waldmann, H. Discovery of Protein Phosphatase Inhibitor Classes by Biology-Oriented Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103 (28), 10606–10611.
- (20) Ganem, B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42 (3), 463–472.

- (21) Marcaurelle, L. A.; Foley, M. A. The Evolving Role of Molecular Diversity in Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 285–288.
- (22) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. Multicomponent Reactions in Organic Chemistry. *Endeavour* **1994**, *18* (3), 115–122.
- (23) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29* (3), 123–131.
- (24) Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide-based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (1), 17–89.
- (25) Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. Recent Advances in Multicomponent Reactions for Diversity-Oriented Synthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 371–382.
- (26) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. Multicomponent Reactions, Union of MCRs and beyond. *Chem. Rec.* **2015**, *15* (5), 981–996.
- (27) *Multicomponent Reactions in Organic Chemistry*; Zhu, J., Wang, Q., Wang, M.-X., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015.
- (28) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Switchable Multicomponent Heterocyclizations for Diversity Oriented Synthesis. *Divers. Oriented Synth.* **2014**, *1* (1), 43–63.
- (29) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Multicomponent Heterocyclization Reactions with Controlled Selectivity (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48* (4), 566–583.
- (30) Sha, F.; Huang, X. A Multicomponent Reaction of Arynes, Isocyanides, and Terminal Alkynes: Highly Chemo- And Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyridines and Isoquinolines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (19), 3458–3461.
- (31) Qiu, G.; He, Y.; Wu, J. Preparation of quinazolino[3,2-*a*]quinazolines via a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of Carbodiimide, Isocyanide, and Amine. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (32), 3836–3838.
- (32) Suzuki, Y.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. Efficient Synthesis of

- Aminomethylated Pyrroloindoles and Dipyrrolopyridines via Controlled Copper-Catalyzed Domino Multicomponent Coupling and Bis-cyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4246–4251.
- (33) Jing, C.; Xing, D.; Qian, Y.; Shi, T.; Zhao, Y.; Hu, W. Diversity-Oriented Three-Component Reactions of Diazo Compounds with Anilines and 4-Oxo-Enoates. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (35), 9289–9292.
- (34) Mironov, M. A. Design of Multi-Component Reactions: From Libraries of Compounds to Libraries of Reactions. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25* (5–6), 423–431.
- (35) Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L. Towards the Optimal Screening Collection: A Synthesis Strategy. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (1), 48–56.
- (36) Paulvannan, K. Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles via Tandem Four-Component Condensation/Intramolecular Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (10), 1851–1854.
- (37) Marcaccini, S.; Pepino, R.; Pozo, M. C.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. One-Pot Synthesis of Quinolin-2-(1*H*)-ones via Tandem Ugi-Knoevenagel Condensations. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (21), 3999–4001.
- (38) Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. Studies on Isocyanides and Related Compounds. A Novel Synthetic Route to 1,6-Dihydro-6-oxopyridine-2-carboxylic Acid Derivatives. *Heterocycles* **1997**, *45* (8), 1589–1592.
- (39) Gorobets, N. Y.; Sedash, Y. V.; Ostras, K. S.; Zaremba, O. V.; Shishkina, S. V.; Baumer, V. N.; Shishkin, O. V.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M.; Van der Eycken, E. V. Unexpected Alternative Direction of a Biginelli-like Multicomponent Reaction with 3-Amino-1,2,4-triazole as the Urea Component. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (16), 2095–2098.
- (40) Tempest, P.; Ma, V.; Kelly, M. G.; Jones, W.; Hulme, C. MCC/S_NAr Methodology. Part 1: Novel Access to a Range of Heterocyclic Cores. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (30), 4963–4968.
- (41) Yugandhar, D.; Srivastava, A. K. Efficient Construction of

- Azaspiro[4.5]trienone Libraries via Tandem Ugi 4CC/Electrophilic ipso-Iodocyclization in One-Pot. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17* (8), 474–481.
- (42) Ambasana, P. A.; Vachhani, D. D.; Galli, M.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Shah, A. K.; Van Der Eycken, E. V. Solvent Switchable Cycloaddition: A (One-Pot) Metal-Free Approach towards N-Substituted Benzo[*e*]- or [f]isoindolones via C_{sp2}-H Functionalization. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (44), 8861–8865.
- (43) Ghabraie, E.; Balalaie, S.; Mehrparvar, S.; Rominger, F. Synthesis of Functionalized β -Lactams and Pyrrolidine-2,5-diones through a Metal-Free Sequential Ugi-4CR/Cyclization Reaction. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (17), 7926–7934.
- (44) Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. Sequential Ugi/Heck Cyclization Strategies for the Facile Construction of Highly Functionalized N-Heterocyclic Scaffolds. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (2), 417–420.
- (45) Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. Synthesis of Functionalized Quinolines via Ugi and Pd-Catalyzed Intramolecular Arylation Reactions. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8* (5), 696–704.
- (46) Vachhani, D. D.; Galli, M.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. Synthesis of (Spiro)cyclopentapyridinones via C_{sp3}-H Functionalization: A Post-Ugi Gold-Catalyzed Regioselective Tandem Cyclization. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (64), 7171–7173.
- (47) Moni, L.; Denißen, M.; Valentini, G.; Müller, T. J. J.; Riva, R. Diversity-Oriented Synthesis of Intensively Blue Emissive 3-Hydroxyisoquinolines by Sequential Ugi Four-Component Reaction/Reductive Heck Cyclization. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (2), 753–762.
- (48) Vachhani, D. D.; Kumar, A.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van Der Eycken, E. V. Diversely Substituted Triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepinones: A Post-Ugi Copper-Catalyzed Tandem Azide-Alkyne Cycloaddition/Ullmann C-N Coupling Approach. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (7), 1223–1227.

- (49) Kumar, A.; Vachhani, D. D.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van Der Eycken, E. V. Post Ugi Gold(I)- and Platinum(II)-Catalyzed Alkyne Activation: Synthesis of Diversely Substituted Fused Azepinones and Pyridinones. *Synthesis (Stuttg)*. **2013**, 45 (18), 2571–2582.
- (50) Balalaie, S.; Motaghedi, H.; Bararjanian, M.; Tahmassebi, D. Pd-Catalyzed Synthesis of 3-(Diarylmethylene)-2-oxindoles. *Tetrahedron* **2011**, 67 (47), 9134–9141.
- (51) Welsch, S. J.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Wessjohann, L. A. Pd II / IV Catalyzed Oxidative Cyclization of 1,6-Enynes Derived by Ugi-4-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (47), 6295–6297.
- (52) Akritopoulou-Zanze, I.; Whitehead, A.; Waters, J. E.; Henry, R. F.; Djuric, S. W. Synthesis of Novel and Uniquely Shaped 3-Azabicyclo[4.2.0]octan-4-one Derivatives by Sequential Ugi/[2+2] Ene-Enone Photocycloadditions. *Org. Lett.* **2007**, 9 (7), 1299–1302.
- (53) Tempest, P.; Pettus, L.; Gore, V.; Hulme, C. MCC/S_NAr Methodology. Part 2: Novel Three-Step Solution Phase Access to Libraries of Benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (9), 1947–1950.
- (54) Ugi, I. The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions. *Angew. Chemie* **1962**, 1 (1), 8–21.
- (55) Domling, A.; Ugi, I. The Seven-Component Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32 (4), 563–564.
- (56) Asinger, F.; Thiel, M. Einfache Synthesen und Chemisches Verhalten Neuer Heterocyclischer Ringsysteme. *Angew. Chem.* **1958**, 70 (22/23), 667–683.
- (57) Ugi, I. From Isocyanides via Four-Component Condensations to Antibiotic Syntheses. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1982**, 21 (11), 810–819.
- (58) Elders, N.; Van Der Born, D.; Hendrickx, L. J. D.; Timmer, B. J. I.; Krause, A.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. The Efficient One-Pot Reaction of up to Eight Components by the Union of Multicomponent Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48 (32), 5856–5859.

- (59) Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions – Opportunities for the Pharmaceutical Industry. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10* (1), e15–e20.
- (60) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (6), 3083–3135.
- (61) Magedov, I. V.; Kornienko, A. Multicomponent Reactions in Alkaloid-Based Drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48* (1), 33–38.
- (62) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Recent Applications of Multicomponent Reactions in Medicinal Chemistry. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3* (10), 1189–1218.
- (63) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. On the Industrial Applications of MCRs: Molecular Diversity in Drug Discovery and Generic Drug Synthesis. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (3), 513–522.
- (64) Akritopoulou-Zanze, I. Isocyanide-Based Multicomponent Reactions in Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12* (3), 324–331.
- (65) Moos, W. H.; Hurt, C. R.; Morales, G. A. Combinatorial Chemistry: Oh What a Decade or Two Can Do. *Mol. Divers.* **2009**, *13* (2), 241–245.
- (66) Touré, B. B.; Hall, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (9), 4439–4486.
- (67) Lamberth, C.; Jeanguenat, A.; Cederbaum, F.; De Mesmaeker, A.; Zeller, M.; Kempf, H. J.; Zeun, R. Multicomponent Reactions in Fungicide Research: The Discovery of Mandipropamid. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (3), 1531–1545.
- (68) Kakuchi, R. Multicomponent Reactions in Polymer Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 46–48.
- (69) Bienaymé, H.; Bouzid, K. A New Heterocyclic Multicomponent Reaction For the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37* (16), 2234–2237.
- (70) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. *Chem. - A*

- Eur. J.* **2000**, *6* (18), 3321–3329.
- (71) Isambert, N.; Lavilla, R. Heterocycles as Key Substrates in Multicomponent Reactions: The Fast Lane towards Molecular Complexity. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (28), 8444–8454.
- (72) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem.* **2014**, *16* (6), 2958–2975.
- (73) Wermann, K.; Hartmann, M. Synthesis of Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Synthesis (Stuttg.)* **1991**, No. 3, 189–191.
- (74) Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Shishkin, O. V.; Knyazeva, I. V. Three-Component Procedure for the Synthesis of 5-Aryl-5,8-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic Acids. *Synthesis (Stuttg.)* **2005**, No. 15, 2597–2601.
- (75) Lipson, V. V.; Orlov, V. D.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Shirobokova, M. G. 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2- and -4-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36* (9), 1039–1043.
- (76) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Karnozhitskaya, T. M.; Musatov, V. I.; Kravchenko, S. V. 2-Methylthio-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5- and -7-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41* (2), 216–220.
- (77) Lipson, V. V.; Orlov, V. D.; Desenko, S. M.; Karnozhitskaya, T. M.; Shirobokova, M. G. Reaction of Arylidene Derivatives of Meldrum's Acid with 3-Amino-1,2,4-triazole. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35* (5), 595–599.
- (78) Elders, N.; Ruijter, E.; De Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. Selective Formation of 2-Imidazolines and 2-Substituted Oxazoles by Using a Three-Component Reaction. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (16), 4961–4973.
- (79) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Tuning of Chemo- and Regioselectivities in Multicomponent Condensations of 5-

- Aminopyrazoles, Dimedone, and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 5110–5118.
- (80) Chebanov, V. A.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Three-Component Synthesis of 7-Aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-pyrimidine-6-carboxamides and Their Selective Reduction. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8* (3), 427–434.
- (81) Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Rudenko, R. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sen'ko, Y. V.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. Switchable Selectivity in Multicomponent Heterocyclizations of Acetoacetamides, Aldehydes, and 3-Amino-1,2,4-triazoles/5-Aminopyrazoles. *Tetrahedron* **2011**, *67* (48), 9389–9400.
- (82) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M. Controlled Switching of Multicomponent Heterocyclizations of 5-Amino-*N*-arylpirazole-4-carboxamides, 1,3-Cyclohexanediones, and Aldehydes. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 28, 5515–5524.
- (83) Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kobzar, K. M.; Kappe, C. O. One-Pot, Multicomponent Route to Pyrazoloquinolizinones. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 1691–1694.
- (84) Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Chemoselectivity of Multicomponent Condensations of Barbituric Acids, 5-Aminopyrazoles, and Aldehydes. *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, No. 8, 1375–1385.
- (85) Wang, S. L.; Liu, Y. P.; Xu, B. H.; Wang, X. H.; Jiang, B.; Tu, S. J. Microwave-Assisted Chemoselective Reaction: A Divergent Synthesis of Pyrazolopyridine Derivatives with Different Substituted Patterns. *Tetrahedron* **2011**, *67* (48), 9417–9425.
- (86) Jiang, B.; Ma, N.; Wang, X. H.; Tu, S. J.; Li, G. Microwave-Assisted

- Multicomponent Reaction in Water: Highly Stereoselective Synthesis of pyrimidinespiroisoxazolo[5,4-*b*]pyridine Derivatives. *Heterocycles* **2012**, *84* (2), 765–774.
- (87) Gladkov, E. S.; Desenko, S. M.; Konovalova, I. S.; Groth, U.; Shishkin, O. V.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Three-Component Heterocyclization of 4-Amino-5-carboxamido-1,2,3-triazole, Thiopyran-3-one-1,1-dioxide, and Aromatic Aldehydes. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50* (S1), E189–E192.
- (88) El-Borai, M. A.; Rizk, H. F.; Abd-Aal, M. F.; El-Deeb, I. Y. Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines under Microwave Irradiation in Multi-Component Reactions and Their Antitumor and Antimicrobial Activities - Part 1. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 92–96.
- (89) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. Dihydropyrimidin-(2*H*)-ones Obtained by Ultrasound Irradiation: A New Class of Potential Antioxidant Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41* (4), 513–518.
- (90) Cravotto, G.; Cintas, P. The Combined Use of Microwaves and Ultrasound: Improved Tools in Process Chemistry and Organic Synthesis. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13* (7), 1902–1909.
- (91) Kaping, S.; Vishwakarma, J. N. Ultrasound in the Synthesis of Azolopyrimidines. *J. Appl. Fundam. Sci.* **2016**, *2*, 23–31.
- (92) Mason, T. J. Ultrasound in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443–451.
- (93) Tan, S. H.; Chuah, T. S.; Chia, P. W. An Improved Protocol on the Synthesis of Thiazolo [3,2-*a*]pyrimidine Using Ultrasonic Probe Irradiation. *J. Korean Chem. Soc.* **2016**, *60* (4), 245–250.
- (94) Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103.
- (95) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Gurley, T. W. *Azaheterocycles Based on*

- α,β -Unsaturated Carbonyls*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- (96) Desenko, S. M. Dihydroazolopyrimidines with a Nodal Nitrogen Atom: Synthesis, Reactions, Tautomerism (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31* (2), 125–136.
- (97) Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Dihydroazines Based on α,β -Unsaturated Ketones Reactions. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10* (3), 297–317.
- (98) Boros, E. E.; Cowan, D. J.; Cox, R. F.; Mebrahtu, M. M.; Rabinowitz, M. H.; Thompson, J. B.; Wolfe, L. A. Hantzsch Synthesis of Pyrazolo[1',2':1,2]pyrazolo[3,4-*b*]pyridines: Partial Agonists of the Calcitonin Receptor. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (13), 5331–5334.
- (99) Bossert, F.; Vater, W. 1,4-Dihydropyridines – a Basis for Developing New Drugs. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9* (3), 291–324.
- (100) Dias, L. R. S.; Santos, M. B.; De Albuquerque, S.; Castro, H. C.; De Souza, A. M. T.; Freitas, A. C. C.; DiVaio, M. A. V.; Cabral, L. M.; Rodrigues, C. R. Synthesis, *in vitro* Evaluation, and SAR Studies of a Potential Antichagasic 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Series. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15* (1), 211–219.
- (101) Nerenberg, J. B.; Erb, J. M.; Bergman, J. M.; O'Malley, S.; Chang, R. S. L.; Scott, A. L.; Broten, T. P.; Bock, M. G. 4-Oxospiro[benzopyran-2,4'-piperidines] as Selective α_{1a} -Adrenergic Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9* (2), 291–294.
- (102) Singh, S. K.; Reddy, P. G.; Rao, K. S.; Lohray, B. B.; Misra, P.; Rajjak, S. A.; Rao, Y. K.; Venkateswarlu, A. Polar Substitutions in the Benzenesulfonamide Ring of Celecoxib Afford a Potent 1,5-Diarylpyrazole Class of COX-2 Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (2), 499–504.
- (103) Triggle, D. J.; Langs, D. A.; Janis, R. A. Ca^{2+} Channel Ligands: Structure-Function Relationships of the 1,4-Dihydropyridines. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9* (2), 123–180.
- (104) Vicente, J.; Chicote, M. T.; Guerrero, R.; De Arellano, M. C. R. Synthesis of

- the First Complex with Acetonine as Ligand: The First Crystal Structure of an Acetonine Derivative. *Chem. Commun.* **1999**, No. 16, 1541–1542.
- (105) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. Recent Advances in the Chemistry of α,β -Unsaturated Trifluoromethylketones. *Tetrahedron* **2007**, *63* (33), 7753–7808.
- (106) Десенко, С. М.; Орлов, В. Д. *Азагетероциклы На Основе Ароматических Непредельных Кетонов*; Фолио: Харьков, 1998.
- (107) Insuasty, B.; Quiroga, J.; Meier, H. Synthesis of Fused Heterocycles from Chalcones and Bifunctional Amines. *Trends Heterocycl. Chem.* **1997**, *5*, 83–89.
- (108) Sausins, A.; Duburs, G. Synthesis of 1,4-Dihydropyridines by Cyclocondensation Reactions. *Heterocycles* **1988**, *27* (1), 269–289.
- (109) Sausins, A. E.; Duburs, G. Synthesis of 1,4-Dihydropyridines in Cyclocondensation Reactions (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28* (4), 363–391.
- (110) Chebanov, V. A.; Gura, K. A.; Desenko, S. M. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations. In *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*; Orru, R. V. A., Ruijter, E., Eds.; Springer Berlin Heidelberg, 2010; Vol. 23, pp 41–84.
- (111) Quiroga, J.; Insuasty, B.; Hormaza, A.; Saitz, C. Synthesis of 4-Aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 575–578.
- (112) Quiroga, J.; Mejía, D.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J. N. Regioselective Synthesis of 4,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6H)-ones. Mechanism and Structural Analysis. *Tetrahedron* **2001**, *57* (32), 6947–6953.
- (113) Lipson, V. V.; Shirobokova, M. G.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. Synthesis of Partially Hydrogenated pyrazolo[3,4-*b*]quinolinones by Condensation of 3-Amino-5-methylpyrazole with Aromatic Aldehydes and Dimedone. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42* (7), 1015–1021.

- (114) Bremner, W. S.; Organ, M. G. Multicomponent Reactions to Form Heterocycles by Microwave-Assisted Continuous Flow Organic Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (1), 14–16.
- (115) Bhattacharjee, D.; Kshiar, B.; Myrboh, B. L-Proline as an Efficient Enantioinduction Organo-Catalyst in the Solvent-Free Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]quinoline Derivatives via One-Pot Multi-Component Reaction. *RSC Adv.* **2016**, *6* (98), 95944–95950.
- (116) Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I. Cascade Cyclization of 3(5)-Aminopyrazoles with Aromatic Aldehydes and Cyclohexanediones. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (9), 1388–1298.
- (117) Drizin, I.; Holladay, M. W.; Yi, L.; Zhang, H. Q.; Gopalakrishnan, S.; Gopalakrishnan, M.; Whiteaker, K. L.; Buckner, S. A.; Sullivan, J. P.; Carroll, W. A. Structure–Activity Studies for a Novel Series of Tricyclic Dihydropyrimidines as K_{ATP} Channel Openers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (11), 1481–1484.
- (118) Andriushchenko, A. Y.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Chebanov, V. A. Green and Efficient Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones Derivatives by Microwave-Assisted Multicomponent Reaction in Hot Water Medium. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48* (2), 365–367.
- (119) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Shirobokova, M. G.; Borodina, V. V. Synthesis of 9-Aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39* (9), 1213–1217.
- (120) Petrov, A. A.; Kasatochkin, A. N. Convenient Synthesis of 6,7-dihydroazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(5*H*)-One Derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50* (10), 1485–1495.
- (121) Puligoundla, R. G.; Karnakanti, S.; Bantu, R.; Kommu, N.; Kondra, S. B.; Nagarapu, L. A Simple, Convenient One-Pot Synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo Quinazolinone Derivatives by Using

- Molecular Iodine. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (20), 2480–2483.
- (122) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I. Synthesis of Partially Hydrogenated 1,2,4-Triazoloquinazolines by Condensation of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole with Aromatic Aldehydes and Dimedone. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41* (1), 114–119.
- (123) Pyatakov, D. A.; Sokolov, A. N.; Astakhov, A. V.; Chernenko, A. Y.; Fakhrutdinov, A. N.; Rybakov, V. B.; Chernyshev, V. V.; Chernyshev, V. M. Diversity Oriented Synthesis of Polycyclic Heterocycles through the Condensation of 2-Amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with 1,3-Diketones. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (21), 10694–10709.
- (124) Липсон, В. В.; Бородина, В. В.; Широбокова, М. Г.; Карножицкая, Т. М. Синтез 2-метилтио-6,6-диметил-9-арил-5,6,7,9-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолинов. *Фізіологічно активні речовини* **2002**, *34*, 10–14.
- (125) Gladkov, E. S.; Sirko, S. N.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Knyazeva, I. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Efficient Multicomponent Synthesis of Highly Substituted [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Monatshefte für Chemie Chem. Mon.* **2010**, *141* (7), 773–779.
- (126) Zeng, L. Y.; Cai, C. Iodine Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of a Library of Compounds Containing tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Core. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (1), 35–40.
- (127) Gein, V. L.; Kazantseva, M. I.; Zamaraeva, T. M.; Gein, L. F.; Slepukhin, P. A. Synthesis of 9-Aryl-5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)-ones. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85* (8), 1984–1986.
- (128) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shirobokova, M. G.; Shishkin, O. V.; Orlov, V. D. Cyclocondensation of 2-Aminobenzimidazole with Dimedone and Its Arylidene Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39* (8), 1041–1047.
- (129) Shao, Q.; Tu, S.; Li, C.; Cao, L.; Zhou, D.; Wang, Q.; Jiang, B.; Zhang, Y.;

- Hao, W. Green and High Efficient Synthesis of Triaza-benzo[*b*]fluoren-6-one Derivatives in Water under Microwave Irradiation. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (2), 411–416.
- (130) Insuasty, B.; Salcedo, A.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Nogueras, M.; Cobo, J.; Salido, S. Regioselective Three-Component Synthesis of Tetrahydrobenzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(2*H*)-ones. *Heterocycl. Commun.* **2004**, *10* (6), 399–404.
- (131) Chen, L. H.; Chung, T. W.; Narhe, B. D.; Sun, C. M. A Novel Mechanistic Study on Ultrasound-Assisted, One-Pot Synthesis of Functionalized Benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(1*H*)-ones. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (3), 162–169.
- (132) Pavlenko, A. A.; Shikhaliev, K. S.; Potapov, A. Y.; Krylsky, D. V. Three-Component Reaction of 2-Aminobenzothiazole with Methylene-Active Carbonyl Compounds and Aldehydes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41* (5), 689–690.
- (133) Atar, A. B.; Jeong, Y. S.; Jeong, Y. T. Iron Fluoride: The Most Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of 4*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron* **2014**, *70* (34), 5207–5213.
- (134) Shinde, V. V.; Jeong, Y. T. Sonochemical FeF₃ Catalyzed Three-Component Synthesis of Densely Functionalized tetrahydroindazolo[3,2-*b*]quinazoline under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (33), 3795–3799.
- (135) Palaniraja, J.; Roopan, S. M. Iodine-Mediated Synthesis of Indazolo-Quinazolinones via a Multi-Component Reaction. *RSC Adv.* **2015**, *5* (12), 8640–8646.
- (136) Gladkov, E. S.; Gura, K. A.; Sirko, S. M.; Desenko, S. M.; Groth, U.; Chebanov, V. A. Features of the Behavior of 4-Amino-5-carboxamido-1,2,3-triazole in Multicomponent Heterocyclizations with Carbonyl Compounds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2100–2105.
- (137) Petrova, O. N.; Zamigailo, L. L.; Shirobokova, M. G.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Lipson, V. V. Cyclocondensation of 3(5)-

- Aminopyrazoles With Arylglyoxals and Cyclohexane-1,3-diones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49* (7), 955–967.
- (138) Desenko, S. M.; Orlov, V. D.; Estrada, K. Formation of Derivatives of 1,2,4-Triazoloquinazolines in the Reactions of 3-Amino-1,2,4-triazoles with Cyclohexanone. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26* (7), 839–840.
- (139) Desenko, S. M.; Orlov, V. D.; Getmanskii, N. V.; Shishkin, O. V.; Lindeman, S. V.; Struchkov, Y. T. Three Component Condensation of 3-Amino-1,2,4-triazole with Carbonyl Compounds. A New Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29* (4), 406–410.
- (140) Matveeva, A. A.; Matikenova, A. A.; Anis'kov, A. A.; Kriven'ko, A. P. One-Pot Synthesis of Isomeric Cycloalkatriazolopyrimidines. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (3), 378–381.
- (141) Sompalle, R.; Roopan, S. M. Microwave Assisted Synthesis of Ring Junction Heterocyclic Antioxidants. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (6), 5353–5366.
- (142) Chen, Z.; Shi, Y.; Shen, Q.; Xu, H.; Zhang, F. Facile and Efficient Synthesis of Pyrazoloisoquinoline and Pyrazolopyridine Derivatives Using Recoverable Carbonaceous Material as Solid Acid Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (33), 4749–4752.
- (143) Jiang, B.; Liu, Y.-P.; Tu, S.-J. Facile Three-Component Synthesis of Macrocycle-Fused Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (16), 3026–3035.
- (144) Wang, H.-Y.; Shi, D.-Q. Three-Component One-Pot Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6*H*)-one Derivatives in Aqueous Media. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49* (1), 212–216.
- (145) Shi, D.-Q.; Yang, F. An Efficient Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6*H*)-one Derivatives in Ionic Liquid. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48* (2), 308–311.
- (146) Karnakar, K.; Narayana Murthy, S.; Ramesh, K.; Satish, G.; Nanubolu, J. B.;

- Nageswar, Y. V. D. Polyethylene Glycol (PEG-400): An Efficient and Recyclable Reaction Medium for the Synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]quinoline Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (23), 2897–2903.
- (147) Shi, D.-Q.; Shi, J.-W.; Yao, H. Three-Component One-Pot Synthesis of Indeno[2',1':5,6]pyrido[2,3-*d*]pyrazole Derivatives in Aqueous Media. *J. Chinese Chem. Soc.* **2009**, *56* (3), 504–509.
- (148) Shi, D.-Q.; Yang, F.; Ni, S.-N. A Facile Synthesis of Furo[3,4-*e*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5(7*H*)-one Derivatives via Three-Component Reaction in Ionic Liquid without Any Catalyst. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (3), 469–476.
- (149) Quiroga, J.; Cobo, D.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Cruz, S.; Nogueras, M.; Cobo, J. Regioselective Three-Component Synthesis of Novel Indeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridines-Fused Derivatives of 4-Azafluorenone Alkaloid. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (1), 155–159.
- (150) Ahadi, S.; Bazgir, A. Three-Component Synthesis of Fused Indenopyridines from Aromatic Aldehydes, 2-Bromo-2*H*-Indene-1,3-dione and Aminouracil or Aminopyrazole. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13* (9), 1603–1609.
- (151) Khurana, J. M.; Chaudhary, A.; Nand, B.; Lumb, A. Aqua Mediated Indium(III) Chloride Catalyzed Synthesis of Fused Pyrimidines and Pyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (24), 3018–3022.
- (152) Lipson, V. V.; Borodina, V. V.; Zemlyanaya, N. I.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Sofronov, D. S. Domino Reactions of 3-Methyl-5-aminopyrazole with Aryl(hetaryl)aldehydes, Cyclopentanone, Cyclopentan-1,3-dione, and 1,3-Indanedione. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (5), 697–704.
- (153) Petrov, A. A.; Kasatochkin, A. N. Synthesis of 6,7,8,9-Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]quinazolines Containing a 5-Phenylamine Fragment. *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2013, pp 1250–1252.
- (154) Saikia, P.; Kaishap, P. P.; Prakash, R.; Shekarrao, K.; Gogoi, S.; Boruah, R. C. A Facile One-Pot Synthesis of 7-Substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines

- by Base Induced Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (29), 3896–3900.
- (155) Hatti, I.; Sreenivasulu, R.; Jadav, S. S.; Jayaprakash, V.; Kumar, C. G.; Raju, R. R. Synthesis, Cytotoxic Activity and Docking Studies of New 4-Azapodophyllotoxin Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (8), 3305–3313.
- (156) Petrova, O. N.; Lipson, V. V.; Zamigailo, L. L.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I.; Baumer, V. N.; Sofronov, D. S. Synthesis and Chemical Properties of 4-Aroyl-3-methyl-4,10-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrazolo-[4,3-*e*]pyridin-5-ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (11), 1597–1605.
- (157) Popil'nichenko, S. V.; Pil'о, S. G.; Brovarets, B. S.; Chernega, A. N.; Drach, B. S. Synthesis of 3(5)-Amino-4-acylamino-5(3)-arylsulfanylpyrazoles and Their Fused Derivatives on the Basis of *N*-(2,2,2-Trichloro-1-hydroxyethyl)benzamides. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *75* (11), 1816–1820.
- (158) Колос, Н. Н.; Орлов, В. Д.; Папонов, Б. В.; Шишкин, О. В. Синтез дигидропроизводных 2-амино-4,5,7-триарилимидазо[1,5-*b*]пиридазина. *Химия Гетероциклических Соединений* **1999**, No. 10, 1388–1395.
- (159) Колос, Н. Н.; Орлов, В. Д.; Папонов, Б. В.; Баумер, В. Н. Синтез 2-амино-4,5,7-триарилимидазо[1,5-*b*]пиридазинов. *Химия Гетероциклических Соединений* **1998**, No. 10, 1397–1403.
- (160) Kolos, N. N.; Beryozkina, T. V.; Orlov, V. D. Regioselective Interaction of β -Aroylacrylic Acids with 1,2-Diaminoimidazoles. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12* (3), 91–92.
- (161) Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. Cascade Cyclization of 1,2-Diamino-4-Phenylimidazole with Aromatic Aldehydes and Meldrum's Acid. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18* (3), 141–143.
- (162) Колос, Н. Н.; Орлов, В. Д.; Папонов, Б. В.; Шишкин, О. В.; Баумер, С. В.; Квашницкая, Н. А. Стабильные соли 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния. *Химия Гетероциклических Соединений* **1999**, No. 6, 796–804.

- (163) Колос, Н. Н.; Орлов, В. Д.; Папонов, Б. В. 2,3-Диамино-5-арил-7-(4-нитрофенил)-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиний-6-олаты. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2001**, No. 3, 368–375.
- (164) Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. Cascade Cyclization of 1,2-Diamino-4-phenylimidazole with Aromatic Aldehydes and Cyclohexanediones. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48 (2), 273–277.
- (165) Andriushchenko, A. Y.; Saraev, V. E.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Unusual Direction of Three-Component Reactions Involving 2-Amino-4-arylimidazoles and Carbonyl Compounds Leading to Knoevenagel-Michael Adducts. *Arkivoc* **2013**, 2013 (3), 61–80.
- (166) Ghatole, A. M.; Lanjewar, K. R.; Gaidhane, M. K.; Hatzade, K. M. Evaluation of Substituted Methyl Cyclohexanone Hybrids for Anti-Tubercular, Anti-Bacterial and Anti-Fungal Activity: Facile Syntheses under Catalysis by Ionic Liquids. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, 151, 515–524.
- (167) Petrova, O. N.; Zamigajlo, L. L.; Ostras, K. S.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Borisov, A. V.; Musatov, V. I.; Shirobokova, M. G.; Lipson, V. V. Multicomponent Reaction of 2-Aminobenzimidazole, Aryl glyoxals, and 1,3-Cyclohexanedione. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51 (4), 310–319.
- (168) Petrova, O. N.; Zamigajlo, L. L.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Borisov, A. V.; Lipson, V. V. A Facile One-Pot Highly Chemo- and Regioselective Synthesis of the Novel Heterocyclic System indolo[1,2-*c*]azolo[1,5-*a*]quinazoline-8,10-dione. *Tetrahedron* **2013**, 69 (52), 11185–11190.
- (169) Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. One Hundred Years of Meldrum's Acid: Advances in the Synthesis of Pyridine and Pyrimidine Derivatives. *Mol. Divers.* **2009**, 13 (4), 399–419.
- (170) Lipson, V.; Borodina, V.; Shirobokova, M. Cyclocondensation of 3-

- Diamino-1,2,4-thiazole with Benzaldehydes and Meldrum Acid. *Ukr. Khimicheskii Zhurnal* **2005**, *71*, 95.
- (171) Липсон, В. В.; Бородина, В. В.; Мусатов, В. И. Циклоконденсация 3,4,5-триамино-1,2,4-триазола с *para*-замещенными бензальдегидами и кислотой Мельдрума. *Журнал. орг. та фарм. хімії* **2006**, *4* (1(13)), 62–65.
- (172) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Shirobokova, M. G.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. Heterocyclizations of 5-Methylpyrazol-3-amine with Unsaturated Arylaliphatic Carboxylic Acid Derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42* (7), 1022–1027.
- (173) Sheibani, H.; Saidi, K.; Lakaei, M. Three-Component One-Pot Synthesis of 4-Aryl-2,3-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-ones Catalyzed by L-Proline. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49* (6), 1386–1390.
- (174) Petrova, O. N.; Zamigajlo, L. L.; Gella, I. M.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Vashchenko, E. V.; Borisov, A. V.; Lipson, V. V. Three-Component Synthesis of 4-Aroyl-2(1),4,5,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones and Their Properties. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50* (4), 514–527.
- (175) Tu, S.; Zhang, X.; Han, Z.; Cao, X.; Wu, S.; Yan, S.; Hao, W.; Zhang, G.; Ma, N. Synthesis of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines by Microwave-Assisted Multi-Component Reactions in Water. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (3), 428–432.
- (176) Tu, S.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Xu, J.; Zhang, J.; Zhu, X.; Shi, F. Design and Synthesis of New and Significant Bifunctional Compounds Containing Two Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Nucleis through Multicomponent Reaction under Microwave Irradiation. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44* (4), 811–814.
- (177) Zhong, X.; Dou, G.; Wang, D. Polyethylene Glycol (PEG-400): An Efficient and Recyclable Reaction Medium for the Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(7*H*)-one Derivatives. *Molecules* **2013**, *18* (11), 13139–13147.
- (178) Shi, C.-L.; Chen, H.; Shi, D.-Q. An Efficient One-Pot Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridinone Derivatives Catalyzed by L-Proline. *J.*

- Heterocycl. Chem.* **2011**, *48* (2), 351–354.
- (179) Mahdavinia, G. H.; Rahmati, A. Silica Sulfuric Acid as a Solid Acid Catalyzed Synthesis of 4,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles and 1,4-Diaryl-4,5-dihydro-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-6(7*H*)-ones. *Rev. Roum. Chim.* **2015**, *60* (11–12), 1025–1032.
- (180) Arya, A. K.; Gupta, S. K.; Kumar, M. A Domino Protocol for the Efficient Synthesis of Structurally Diverse Benzothiazolylquinoline-2,5-diones and Their Spiro Analogues. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (45), 6035–6038.
- (181) Muravyova, E. A.; Tkachenko, V. V.; Desenko, S. M.; Sen'ko, Y. V.; Müller, T. J. J.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. Behavior of 5-Amino-3-methylisoxazole in Multicomponent Heterocyclizations with Carbonyl Compounds under Thermal Heating and Non-Classical Conditions. *Arkivoc* **2013**, *2013* (3), 338–371.
- (182) Kamal, A.; Suresh, P.; Mallareddy, A.; Kumar, B. A.; Reddy, P. V.; Raju, P.; Tamboli, J. R.; Shaik, T. B.; Jain, N.; Kalivendi, S. V. Synthesis of a New 4-Aza-2,3-didehydropodophyllotoxin Analogues as Potent Cytotoxic and Antimitotic Agents. *Bioorganic Med. Chem.* **2011**, *19* (7), 2349–2358.
- (183) Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. Efficient Regioselective Synthesis and Potential Antitumor Evaluation of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines and Related Annulated Compounds. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2012**, *345* (6), 468–475.
- (184) Ma, N.; Jiang, B.; Zhang, G.; Tu, S.; Wever, W.; Li, G. New Multicomponent Domino Reactions (MDRs) in Water: Highly Chemo-, Regio- and Stereoselective Synthesis of spiro{[1,3]dioxanopyridine}-4,6-diones and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *Green Chem.* **2010**, *12* (8), 1357.
- (185) Morozova, A. D.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Vashchenko, E. V.; Sen'ko, Y. V.; Chebanov, V. A. Diversity-Oriented Multicomponent Heterocyclizations Involving Derivatives of 3(5)-Aminoisoxazole, Aldehydes and Meldrum's or *N,N'*-Dimethylbarbituric Acid. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54* (2), 932–943.

- (186) Satasia, S. P.; Kalaria, P. N.; Raval, D. K. Catalytic Regioselective Synthesis of Pyrazole Based Pyrido[2,3-d]pyrimidine-diones and Their Biological Evaluation. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (11), 1751–1758.
- (187) Shi, F.; Zhou, D.; Tu, S.; Li, C.; Cao, L.; Shao, Q. Pot, Atom and Step Economic Synthesis of Fused Three Heterocyclic Ring Compounds under Microwave Irradiation in Water. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45* (5), 1305–1310.
- (188) El-Emary, T.; El-Mohsen, S. Multi-Component One-Pot Synthesis and Antimicrobial Activities of 3-Methyl-1,4-diphenyl-7-thioxo-4,6,8,9-tetrahydro-pyrazolo[5,4-*b*]pyrimidino[5,4-*e*]pyridine-5-one and Related Derivatives. *Molecules* **2012**, *17* (12), 14464–14483.
- (189) Karami, B.; Farahi, M.; Banaki, Z. A New Protocol for Catalyst-Free Regioselective Synthesis of 5,9-Dihydropyrimido[5,4-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6,8(4*H*,7*H*)-diones. *Synlett* **2015**, *26* (6), 741–744.
- (190) Kaur, G.; Raj, T.; Kaur, N.; Singh, N. Pyrimidine-Based Functional Fluorescent Organic Nanoparticle Probe for Detection of *Pseudomonas Aeruginosa*. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (16), 4673–4679.
- (191) Ryabukhin, S. V.; Panov, D. M.; Plaskon, A. S.; Grygorenko, O. O. Approach to the Library of 3-Hydroxy-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-ones through a Three-Component Condensation. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14* (12), 631–635.
- (192) Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Raju, S. An Efficient One-Pot Synthesis of Isoxazolyl Polyhydroquinolines via Hantzsch Condensation Using L-Proline as Catalyst. *Indian J. Chem.* **2011**, *50B* (5), 751–755.
- (193) Shafiee, M.; Khosropour, A. R.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V. An Efficient, Expeditious, and Diastereoselective One-Pot Pseudo-Five-Component Reaction for the Synthesis of New Bis-Betti Bases under Catalyst-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (24), 3086–3090.
- (194) Rajanarendar, E.; Murthy, K. R.; Reddy, M. N. A Mild and Efficient Four

- Component One-Pot Synthesis of 2,4,5-Triphenyl-(1*H*-1-imidazolyl)isoxazoles Catalyzed by Ceric Ammonium Nitrate. *Indian J. Chem.* **2011**, 50*B* (7), 926–930.
- (195) Fedorova, O. V.; Zhidovinova, M. S.; Rusinov, G. L.; Ovchinnikova, I. G. Aminoazoles in the Three-Component Synthesis of 7-Substituted 6-Ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52 (8), 1768–1769.
- (196) Десенко, С. М.; Гладков, Е. С.; Сирко, С. Н.; Ханецкий, Б. Б. Трехкомпонентная Конденсация Аминоазолов С Ароматическими Альдегидами И β -Кето-Эфирами. *Вісник Харківського Національного Університету* **2003**, 596 (10(33)), 56–59.
- (197) Kumari, K.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. An Expeditious Synthesis of Tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)-ones and Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, 44 (5), 460–466.
- (198) Liu, J.; Lei, M.; Hu, L. Thiamine Hydrochloride (VB₁): As an Efficient Promoter for the One-Pot Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives in Water Medium. *Green Chem.* **2012**, 14 (3), 840–846.
- (199) El Rady, E. A. Three-Component Uncatalyzed Eco-Friendly Reactions for One-Pot Synthesis of 4,7-Dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51 (3), 869–875.
- (200) Adrom, B.; Hazeri, N.; Lashkari, M.; Maghsoodlou, M. T. Multicomponent Facile Synthesis of Highly Substituted [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *J. Chem. Res.* **2016**, 40 (8), 458–460.
- (201) Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Vakhrin, M. I. Synthesis of *N*,7-Diaryl-5-methyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamides. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84 (1), 82–85.
- (202) Bhatt, J. D.; Chudasama, C. J.; Patel, K. D. Pyrazole Clubbed triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Hybrids as an Anti-Tubercular Agents: Synthesis, *in vitro* Screening and Molecular Docking Study. *Bioorganic Med. Chem.* **2015**, 23

- (24), 7711–7716.
- (203) Li, T.; Yao, C.; Yu, C.; Wang, X.; Tu, S.-J. Ionic Liquid-Mediated One-Pot Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (18), 2728–2738.
- (204) Haleel, A.; Arthi, P.; Reddy, N. D.; Veena, V.; Sakthivel, N.; Arun, Y.; Perumal, P. T.; Rahiman, A. K. DNA Binding, Molecular Docking and Apoptotic Inducing Activity of Nickel(II), Copper(II) and Zinc(II) Complexes of Pyridine-Based tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Ligands. *RSC Adv.* **2014**, *4* (105), 60816–60830.
- (205) Gladkov, E.; Sirko, S.; Khanetskii, B.; Lukinova, E.; Desenko, S. Multicomponent Facile Synthesis of Novel Dihydroazolopyrimidinyl Carbamides. *Chem. Pap.* **2007**, *61* (2), 146–149.
- (206) Rahmati, A. A Regio- and Stereoselective Three-Component Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives under Solvent-Free Conditions. *Chem. Pap.* **2011**, *65* (4), 536–541.
- (207) Pryadeina, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Kodess, M. I.; Ulomskii, E. N.; Rusinov, V. L. Synthesis of 7-Alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40* (6), 902–907.
- (208) Shaabani, A.; Rahmati, A.; Rezayan, A. H.; Darvishi, M.; Badri, Z.; Sarvari, A. Clean Synthesis in Water: Uncatalyzed Three-Component Condensation Reaction of 3-Amino-1,2,4-triazole or 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde in the Presence of Activated CH-Acids. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26* (9), 973–979.
- (209) Chen, Q.; Jiang, L.-L.; Chen, C.-N.; Yang, G.-F. The First Example of a Regioselective Biginelli-Like Reaction Based on 3-Alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (2), 139–148.
- (210) Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. Synthesis and Evaluation of 1,2,4-

- triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as Antibacterial Agents against *Enterococcus Faecium*. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (10), 4194–4203.
- (211) El-Mekabaty, A.; Hasel, A. M. Facile and Efficient Synthesis of a New Class of Indole-Substituted Pyridine Derivatives via One-Pot Multicomponent Reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50* (11), 1608–1615.
- (212) Chernyshev, V. M.; Sokolov, A. N.; Taranushich, V. A. A New Approach to Synthesis of 2-Sulfonylamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Russ. J. Appl. Chem.* **2007**, *80* (10), 1691–1694.
- (213) Gladkov, E. S.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. Multicomponent Cyclocondensations of β -Ketosulfones with Aldehydes and Aminoazole Building Blocks. *Heterocycles* **2007**, *73* (1), 469–480.
- (214) Suresh, L.; Kumar, P. S. V.; Vinodkumar, T.; Chandramouli, G. V. P. Heterogeneous Recyclable Nano-CeO₂ Catalyst: Efficient and Eco-Friendly Synthesis of Novel Fused Triazolo and Tetrazolo Pyrimidine Derivatives in Aqueous Medium. *RSC Adv.* **2016**, *6* (73), 68788–68797.
- (215) Světlík, J.; Kettmann, V. The Chameleon-like Behaviour of 3-Amino-1,2,4-triazole in the Biginelli Reaction: Unexpected Formation of a Novel Spiroheterocyclic System. *Tetrahedron* **2011**, *52* (10), 1062–1066.
- (216) Ivanova, B. B.; Spitteller, M. Optical and Nonlinear Optical Properties of New Schiff's Bases: Experimental versus Theoretical Study of Inclusion Interactions. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, *75* (1), 211–221.
- (217) Ali, K. A.; Ragab, E. A.; Abdelghafar, H. S.; Farag, A. M. Facile Synthetic Approaches for New Series of Pyrazole-4-carbonitrile Derivatives. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (4), 3553–3566.
- (218) Tu, S.; Shao, Q.; Zhou, D.; Cao, L.; Shi, F.; Li, C. Microwave-Assisted Efficient Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine Derivatives in Water under Catalyst-Free Conditions. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44* (6), 1401–1406.

- (219) Reddy, M. V.; Reddy, A. V. S.; Jeong, Y. T. Di-*n*-butyl Ammonium Chlorosulfonate Ionic Liquids as an Efficient and Recyclable Catalyst for the Synthesis of 1,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates under Solvent-Free Ultrasound Irradiation. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (5), 4893–4906.
- (220) Kaur, N.; Kaur, K.; Raj, T.; Kaur, G.; Singh, A.; Aree, T.; Park, S.-J.; Kim, T.-J.; Singh, N.; Jang, D. O. One-Pot Synthesis of Tricyclic Dihydropyrimidine Derivatives and Their Biological Evaluation. *Tetrahedron* **2015**, *71* (2), 332–337.
- (221) Abedini, M.; Shirini, F.; Mousapour, M.; Jolodar, O. G. Poly(vinylpyrrolidonium) Perchlorate Catalyzed One-Pot Synthesis of Tricyclic Dihydropyrimidine Derivatives. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (7), 6221–6229.
- (222) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Boron, S. Y.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. Aminoheterocycles as Synthons for Combinatorial Biginelli Reactions. *Mol. Divers.* **2011**, *15* (1), 189–195.
- (223) Shaabani, A.; Rahmati, A.; Naderi, S. A. Novel One-Pot Three-Component Reaction: Synthesis of Triheterocyclic 4*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzazoles Ring Systems. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (24), 5553–5557.
- (224) Meng, W.; Brigance, R. P.; Chao, H. J.; Fura, A.; Harrity, T.; Marcinkeviciene, J.; O'Connor, S. P.; Tamura, J. K.; Xie, D.; Zhang, Y.; Klei, H. E.; Kish, K.; Weigelt, C. A.; Turdi, H.; Wang, A.; Zahler, R.; Kirby, M. S.; Hamann, L. G. Discovery of 6-(Aminomethyl)-5-(2,4-dichlorophenyl)-7-methylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine-2-carboxamides as Potent, Selective Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (15), 5620–5628.
- (225) Chikhale, R.; Thorat, S.; Pant, A.; Jadhav, A.; Thatipamula, K. C.; Bansode, R.; Bhargavi, G.; Karodia, N.; Rajasekharan, M. V.; Paradkar, A.; Khedekar, P. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrimidobenzothiazole-3-carboxylate Derivatives as Selective L-Type

- Calcium Channel Blockers. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (20), 6689–6713.
- (226) Moradi, A.; Heydari, R.; Maghsoodlou, M. T. Agar: A Novel, Efficient, and Biodegradable Catalyst for the One-Pot Three-Component and Green Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-one, 4*H*-Pyrimidobenzothiazole and 2-Aminobenzothiazolomethylnaphthol Derivatives. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41* (10), 7377–7391.
- (227) Zhao, B.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.; Deng, Q.-G.; Wang, L.-Y.; Song, B.; Gao, Y. A Microwave Assisted Synthesis of Highly Substituted 7-Methyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate Derivatives via One-Pot Reaction of Aminothiazole, Aldehyde and Ethyl Acetoacetate. *Heterocycles* **2013**, *87* (10), 2093–2102.
- (228) Batool, I.; Saeed, A.; Qureshi, I. Z.; Kalsoom, S.; Razzaq, A. Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of New Thiazolopyrimidine Carboxylates as Potential Antidiabetic and Antibacterial Agents. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42* (2), 1139–1163.
- (229) Zhao, B.; Xu, Y.; Deng, Q. G.; Liu, Z.; Wang, L. Y.; Gao, Y. One-Pot, Three Component Synthesis of Novel 5*H*-[1,3,4]Thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate Derivatives by Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (33), 4521–4524.
- (230) Thorat, V. V.; Dake, A. S.; Deshmukh, U. S.; Rasokkiyam, E.; Farees Uddin, M.; Pawar, R. P. Ionic Liquid Mediated Synthesis of Novel tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate Derivatives. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10* (3), 178–184.
- (231) Sahi, S.; Paul, S. Synthesis and Biological Evaluation of Quinolines, Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, Thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines as Antimicrobial Agents. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (5), 951–969.
- (232) Reddy, M. V.; Kim, J. S.; Lim, K. T.; Jeong, Y. T. Polyethylene Glycol (PEG-400): An Efficient Green Reaction Medium for the Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones under

- Catalyst-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (47), 6459–6462.
- (233) Liu, J.; Lei, M.; Hu, L. A Catalyst-Free Reaction in Water: Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-one Derivatives. *Green Chem.* **2012**, *14* (9), 2534–2539.
- (234) Hill, M. D. A Multicomponent Approach to Highly Substituted 1*H*-Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *Synthesis (Stuttg.)* **2016**, *48* (14), 2201–2204.
- (235) Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K.; Bayat, M.; Hossein Nia, R.; Rassa, M. Regioselective Synthesis and Antibacterial Evaluation of a New Class of Substituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *J. Chem. Res.* **2013**, *37* (8), 494–498.
- (236) Rahmati, A. Synthesis of 4-Aryl-3-methyl-6-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carbonitrile via a One-Pot, Three-Component Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (22), 2967–2970.
- (237) Hossein Nia, R.; Mamaghani, M.; Shirini, F.; Tabatabaeian, K. A Convenient One-Pot Three-Component Approach for Regioselective Synthesis of Novel Substituted Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines Using Fe⁺³-Montmorillonite as Efficient Catalyst. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (2), 363–367.
- (238) Finlay, H. J.; Lloyd, J.; Vaccaro, W.; Kover, A.; Yan, L.; Bhave, G.; Prol, J.; Huynh, T.; Bhandaru, R.; Caringal, Y.; DiMarco, J.; Gan, J.; Harper, T.; Huang, C.; Conder, M. L.; Sun, H.; Levesque, P.; Blanar, M.; Atwal, K.; Wexler, R. Discovery of ((*S*)-5-(Methoxymethyl)-7-(1-methyl-1*H*-Indol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-4,7-Dihydro pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)((*S*)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl)methanone as a Potent and Selective I_{Kur} Inhibitor. *J Med Chem* **2012**, *55* (7), 3036–3048.
- (239) Finlay, H. J.; Jiang, J.; Caringal, Y.; Kover, A.; Conder, M. L.; Xing, D.; Levesque, P.; Harper, T.; Hsueh, M. M.; Atwal, K.; Blanar, M.; Wexler, R.; Lloyd, J. Triazolo and Imidazo Dihydropyrazolopyrimidine Potassium Channel Antagonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (6), 1743–1747.
- (240) Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Study of Three-Component Reactions

- between 5-Amino-3-methylisoxazole, *N*-Arylamides of Acetoacetic Acid, and Aromatic Aldehydes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50* (8), 1166–1176.
- (241) Gunasekaran, P.; Indumathi, S.; Perumal, S. L-Proline-Catalyzed Three-Component Domino Reactions in the Regioselective Synthesis of Novel Densely Functionalized Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. *RSC Adv.* **2013**, *3* (22), 8318–8325.
- (242) Huang, Z.; Hu, Y.; Zhou, Y.; Shi, D. Efficient One-Pot Three-Component Synthesis of Fused Pyridine Derivatives in Ionic Liquid. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13* (1), 45–49.
- (243) Rahmati, A.; Khalesi, Z. Catalyst Free Synthesis of Fused Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines and pyrazolo[3,4-*b*]pyridines in Water. *Chinese Chem. Lett.* **2012**, *23* (10), 1149–1152.
- (244) Fan, L.; Yao, C.; Shu, M. Three-Component Synthesis of New *o*-Hydroxyphenyl-Substituted Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines Promoted by FeCl₃. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22* (2), 63–67.
- (245) Petrova, O. N.; Lipson, V. V.; Zamigajlo, L. L.; Shirobokova, M. G.; Musatov, V. I.; Dmitrienko, D. A. Domino Reactions of Pyrazol-5-Amines with Arylglyoxals and Malononitrile. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52* (8), 1168–1172.
- (246) Сахно Яна Игоревна. Реакции гетероциклизации пировиноградной кислоты и ее производных с аминазолами : дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03 / Сахно Яна Игоревна. – Харків, 2008. – 190 с.
- (247) Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. Cyclocondensation Reactions of 5-Aminopyrazoles, Pyruvic Acids and Aldehydes. Multicomponent Approaches to Pyrazolopyridines and Related Products. *Tetrahedron* **2007**, *63* (5), 1229–1242.
- (248) Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M. High Regioselective Ultrasonic-Assisted Synthesis of 2,7-Diaryl-4,7-dihydropyrazolo[1,5-

- a*]pyrimidine-5-carboxylic Acids. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19* (3), 707–709.
- (249) Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Chebanov, V. A. Unusual Direction of Cyclocondensation of 1-(4-Chlorophenyl)-3,5-diamino-1,2,4-triazole, Pyruvic Acid, and Aldehydes. *Synthesis (Stuttg.)* **2011**, No. 7, 1120–1124.
- (250) Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Groth, U.; Oliver Kappe, C.; Chebanov, V. A. Multicomponent Cyclocondensation Reactions of Aminoazoles, Arylpyruvic Acids and Aldehydes with Controlled Chemoselectivity. *Tetrahedron* **2008**, *64* (49), 11041–11049.
- (251) Sakhno, Y. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Vashchenko, E. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Diversity Oriented Heterocyclizations of Pyruvic Acids, Aldehydes and 5-Amino-*N*-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxamides: Catalytic and Temperature Control of Chemoselectivity. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (3), 523–531.
- (252) Zeng, L.-Y.; Ren, Y.-M.; Cai, C. Iodine-Catalyzed, Multicomponent, One-Pot Synthesis of 5-Aryl-5,8-dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic Acids. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (24), 3635–3643.
- (253) Dömling, A.; Ugi, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- (254) Devi, N.; Rawal, R. K.; Singh, V. Diversity-Oriented Synthesis of Fused-Imidazole Derivatives via Groebke-Blackburn-Bienayme Reaction: A Review. *Tetrahedron* **2015**, *71* (2), 183–232.
- (255) Maul, C.; Sundermann, B.; Hennies, H.; Schneider, J.; Gerlach, M. (Grünental CMBH, Germany). *Tert*-butyl-(7-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-amine-derivative. PCT Patent Application WO/2001/027109, April 19, 2001.
- (256) Bruno, O.; Brullo, C.; Bondavalli, F.; Ranise, A.; Schenone, S.; Falzarano, M. S.; Varani, K.; Spisani, S. 2-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole Derivatives: New Potent Inhibitors of fMLP-Induced Neutrophil

- Chemotaxis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (13), 3696–3701.
- (257) Terada, A.; Wachi, K.; Miyazawa, H.; Iizuka, Y.; Hasegawa, K.; Tabata, K. (Sankyo Company Limited, Japan). Use of imidazopyrazole derivatives as analgesics and anti-inflammatory agents. U.S. Patent 5,232,939, August 3, 1993.
- (258) Starrett, J. E.; Montzka, T. A.; Crosswell, A. R.; Cavanagh, R. L. Synthesis and Biological Activity of 3-Substituted Imidazo[1,2-*a*]pyridines as Antiulcer Agents. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (9), 2204–2210.
- (259) Palmer, A. M.; Chrismann, S.; Münch, G.; Brehm, C.; Zimmermann, P. J.; Buhr, W.; Senn-Bilfinger, J.; Feth, M. P.; Simon, W. A. Spiro(imidazo[1,2-*a*]pyrano[2,3-*c*]pyridine-9-indenes) as Inhibitors of Gastric Acid Secretion. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17* (1), 368–384.
- (260) Mizushige, K.; Ueda, T.; Yukiiri, K.; Suzuki, H. Olprinone: A Phosphodiesterase III Inhibitor with Positive Inotropic and Vasodilator Effects. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2002**, *20* (3), 163–174.
- (261) Tominaga, M.; Yang, Y.-H.; Nakagawa, K.; Ogawa, H. (Otsuka Pharma CO LTD, Japan). Carbostyrill compounds, compositions containing same and processes for preparing same. European Patent Application EP52016 (A1), May 19, 1981.
- (262) Baviskar, A. T.; Madaan, C.; Preet, R.; Mohapatra, P.; Jain, V.; Agarwal, A.; Guchhait, S. K.; Kundu, C. N.; Banerjee, U. C.; Bharatam, P. V. N-Fused Imidazoles As Novel Anticancer Agents That Inhibit Catalytic Activity of Topoisomerase II α and Induce Apoptosis in G1/S Phase. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5013–5030.
- (263) Zhang, J.; Singh, R.; Goff, D.; Kinoshita, T. (Rigel Pharmaceuticals Inc., USA). Small molecule inhibitors of spleen tyrosine kinase (SYK). U.S. Patent Application 20100316649 A1, December 16, 2010.
- (264) Ennis, H. L.; Moller, L.; Wang, J. J.; Selawry, O. S. 2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole. A New Inhibitor of Deoxyribonucleic Acid Synthesis. *Biochem. Pharmacol.* **1971**, *20* (10), 2639–2646.

- (265) Oku, T.; Kawai, Y.; Marusawa, H.; Yamazaki, H.; Abe, Y.; Tanaka, H. E. (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) 3-(Heteroaryl)-pyrazololi[1,5-*a*]pyrimidines. U.S. Patent 5,356,897, October 18, 1994.
- (266) Gueiffier, A.; Mavel, S.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J. P. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines as Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (25), 5108–5112.
- (267) Defosse, G.; Ber, P. Le; Saarmets, A.; Wick, A. (Synthelabo, France). New bicyclic imidazole ketone derivs. Patent FR2699919 (A1), July 1, 1994.
- (268) Elleder, D.; Young, J. A. T.; Baiga, T. J.; Noel, J. P. (The Salk Institute for Biological studies, USA). Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. PCT Patent Application WO2009/061856, May 14, 2009.
- (269) Véron, J. B.; Allouchi, H.; Enguehard-Gueiffier, C.; Snoeck, R.; Andrei, G.; De Clercq, E.; Gueiffier, A. Influence of 6- or 8-Substitution on the Antiviral Activity of 3-Arylalkylthiomethylimidazo[1,2-*a*]pyridine against Human Cytomegalovirus (CMV) and Varicella-Zoster Virus (VZV): Part II. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (21), 9536–9545.
- (270) Gudmundsson, K. S.; Johns, B. A. Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Potent Activity against Herpesviruses. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), 2735–2739.
- (271) Frey, B.; Hufton, R.; Harding, M.; Draffan, A. G. (Biota Scientific Management PTY LTD, AU). Compounds for the treatment of HCV. PCT Patent Application WO 2013/036994 A1, March 21, 2013.
- (272) Mori, H.; Tanaka, M.; Kayasuga, R.; Masuda, T.; Ochi, Y.; Yamada, H.; Kishikawa, K.; Ito, M.; Nakamura, T. Minodronic Acid (ONO-5920/YM529) Prevents Decrease in Bone Mineral Density and Bone Strength, and Improves Bone Microarchitecture in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *Bone* **2008**, *43* (5), 840–848.
- (273) Mascitti, V.; McClure, K. F.; Munchhof, M. J.; Robinson, R. P. (Pfizer INC., USA). Imidazo-pyrazoles as GPR119 inhibitors. PCT Patent Application

WO2011/061679, May 26, 2011.

- (274) Niel, M. B. Van; Miah, A. (Merck Sharp & Dohme Limited, UK). Substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and their use as agonists at GABA-A receptors for treating or preventing neurological or psychiatric disorders. UK Patent Application GB2448808 (A), October 29, 2008.
- (275) Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. What Do We Know about Multicomponent Reactions? Mechanisms and Trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Adv.* **2014**, *4* (97), 54282–54299.
- (276) Che, C.; Xiang, J.; Wang, G. X.; Fathi, R.; Quan, J. M.; Yang, Z. One-Pot Synthesis of Quinoline-Based Tetracycles by a Tandem Three-Component Reaction. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (6), 982–989.
- (277) Aouali, M.; Mhalla, D.; Allouche, F.; El Kaim, L.; Tounsi, S.; Trigui, M.; Chabchoub, F. Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Imidazotriazoles and New Multicomponent Reaction toward 5-Amino-1-phenyl[1,2,4]triazole Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (6), 2732–2741.
- (278) Huang, Y.; Hu, X. Q.; Shen, D. P.; Chen, Y. F.; Xu, P. F. Synthesis of 1*H*-imidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazol-6-amines via Multicomponent Reaction. *Mol. Divers.* **2007**, *11* (2), 73–80.
- (279) Parchinsky, V. Z.; Koleda, V. V.; Shuvalova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. Air-Oxidized Products of Multi-Component Reactions between 3-Amino-1,2,4-triazole, Aromatic Aldehydes and Isonitriles. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (38), 6891–6894.
- (280) Akritopoulou-Zanze, I.; Wakefield, B. D.; Gasiiecki, A.; Kalvin, D.; Johnson, E. F.; Kovar, P.; Djuric, S. W. Scaffold Oriented Synthesis. Part 4: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5-Substituted Indazoles as Potent and Selective Kinase Inhibitors Employing Heterocycle Forming and Multicomponent Reactions. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (5), 1480–1483.
- (281) Hieke, M.; Rödl, C. B.; Wisniewska, J. M.; La Buscató, E.; Stark, H.;

- Schubert-Zsilavec, M.; Steinhilber, D.; Hofmann, B.; Proschak, E. SAR-Study on a New Class of Imidazo[1,2-*a*]pyridine-based Inhibitors of 5-Lipoxygenase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (5), 1969–1975.
- (282) Al-Tel, T. H.; Al-Qawasmeh, R. A.; Voelter, W. Rapid Assembly of Polyfunctional Structures Using a One-Pot Five- and Six-Component Sequential Groebke-Blackburn/Ugi/Passerini Process. *European J. Org. Chem.* **2010**, No. 29, 5586–5593.
- (283) Vidyacharan, S.; Shinde, A. H.; Satpathi, B.; Sharada, D. S. A Facile Protocol for the Synthesis of 3-Aminoimidazo-Fused Heterocycles via the Groebke–Blackburn–Bienayme Reaction under Catalyst-Free and Solvent-Free Conditions. *Green Chem.* **2014**, 16 (3), 1168–1175.
- (284) Burchak, O. N.; Mugerli, L.; Ostuni, M.; Lacapre, J. J.; Balakirev, M. Y. Combinatorial Discovery of Fluorescent Pharmacophores by Multicomponent Reactions in Droplet Arrays. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (26), 10058–10061.
- (285) Guchhait, S. K.; Madaan, C. Towards Molecular Diversity: Dealkylation of *Tert*-Butyl Amine in Ugi-Type Multicomponent Reaction Product Establishes *Tert*-Butyl Isocyanide as a Useful Convertible Isonitrile. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (16), 3631–3634.
- (286) Hatamjafari, F.; Javad, M.; Mohtasham, M.; Chakoli, F. A. Three Component Reaction for the Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives. *Orient. J. Chem.* **2012**, 28 (3), 1271–1273.
- (287) Guchhait, S. K.; Madaan, C. An Efficient, Regioselective, Versatile Synthesis of N-Fused 2- and 3-Aminoimidazoles via Ugi-Type Multicomponent Reaction Mediated by Zirconium(IV) Chloride in Polyethylene Glycol-400. *Synlett* **2009**, No. 4, 628–632.
- (288) Guchhait, S. K.; Madaan, C.; Thakkar, B. S. A Highly Flexible and Efficient Ugi-Type Multicomponent Synthesis of Versatile N-Fused Aminoimidazoles. *Synthesis (Stuttg.)* **2009**, No. 19, 3293–3300.
- (289) Rostannia, S.; Lamei, K.; Mohammadquli, M.; Sheykhani, M.; Heydari, A.

- Nanomagnetically Modified Sulfuric Acid (γ -Fe₂O₃@SiO₂-OSO₃H): An Efficient, Fast, and Reusable Green Catalyst for the Ugi-like Groebke-Blackburn-Bienaymé Three-Component Reaction under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (39), 5257–5260.
- (290) Adib, M.; Mahdavi, M.; Noghani, A.; Mirzaei, P. Catalyst-Free Three-Component Reaction between 2-Aminopyridines (or 2-Aminothiazoles), Aldehydes, and Isocyanides in Water. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7263–7265.
- (291) Tsirulnikov, S.; Kysil, V.; Ivachtchenko, A.; Krasavin, M. Trimethylsilyl Chloride as a Promoter for the Groebke–Blackburn Reaction: Preparation of Imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazoles. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 111–119.
- (292) Mouradzadegan, A.; Ma'mani, L.; Mahdavi, M.; Rashid, Z.; Foroumadi, A.; Dianat, S. Sulfamic Acid Functionalized Hydroxyapatite Encapsulated γ -Fe₂O₃ Nanoparticles, as a Magnetically Recoverable Catalyst for Synthesis of N-Fused Imidazole-Quinoline Conjugates under Solvent Free Condition. *RSC Adv.* **2015**, 5 (101), 83530–83537.
- (293) Krasavin, M.; Tsirulnikov, S.; Nikulnikov, M.; Kysil, V.; Ivachtchenko, A. Poorly Reactive 5-Piperazin-1-yl-1,3,4-thiadiazol-2-amines Rendered as Valid Substrates for Groebke-Blackburn Type Multi-Component Reaction with Aldehydes and Isocyanides Using TMSCl as a Promoter. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (36), 5241–5243.
- (294) Wadhwa, P.; Kaur, T.; Sharma, A. The First Catalyst and Solvent-Free Synthesis of 2-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: A Comparative Assessment of Greenness. *RSC Adv.* **2015**, 5 (55), 44353–44360.
- (295) Lee, C.-H.; Hsu, W.-S.; Chen, C.-H.; Sun, C.-M. A Telescoping Synthesis of Chimeric Polyheterocycles through a Piperidine-Mediated Multicomponent Reaction. *European J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2201–2208.
- (296) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Ermolat'ev, D. S.; Van Der Eycken, E. V. Fast Assembly of 1*H*-Imidazo[1,2-*a*]imidazol-5-amines via Groebke–Blackburn–Bienaymé Reaction with 2-Aminoimidazoles. *Synlett* **2013**, 24,

- 351–354.
- (297) Kysil, V.; Khvat, A.; Tsirolnikov, S.; Tkachenko, S.; Williams, C.; Churakova, M.; Ivachtchenko, A. General Multicomponent Strategy for the Synthesis of 2-Amino-1,4-diazaheterocycles: Scope, Limitations, and Utility. *European J. Org. Chem.* **2010**, 2010 (8), 1525–1543.
- (298) Rahmati, A.; Kouzehrash, M. Synthesis of *N*-Alkyl-2-aryl-5*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazol-3-amines by a Three-Component Condensation Reaction. *Synthesis (Stuttg.)* **2011**, 2011 (18), 2913–2920.
- (299) Rahmati, A.; Eskandari-Vashareh, M.; Alizadeh-Kouzehrash, M. Synthesis of 3-(Benzylideneamino)-2-phenyl-5*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazole-7-carbonitriles via a Four-Component Condensation Reaction. *Tetrahedron* **2013**, 69 (21), 4199–4204.
- (300) Demjén, A.; Gyuris, M.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. Facile Synthesis of 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pyrazoles via a Sequential One-Pot Synthetic Approach. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2338–2344.
- (301) El Kaim, L.; Grimaud, L. Beyond the Ugi Reaction: Less Conventional Interactions between Isocyanides and Iminium Species. *Tetrahedron* **2009**, 65 (11), 2153–2171.
- (302) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. Smiles Rearrangements in Ugi- and Passerini-Type Couplings: New Multicomponent Access to O- and N-Arylamides. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (11), 4169–4180.
- (303) Selvakumar, N.; Srinivas, D.; Azhagan, A. M. Observation of O→N Type Smiles Rearrangement in Certain Alkyl Aryl Nitro Compounds. *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, 2002 (16), 2421–2425.
- (304) Mitchell, L. H.; Barvian, N. C. A Homologous Enolate Truce-Smiles Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (29), 5669–5671.
- (305) Huber, V. J.; Bartsch, R. A. Preparation of Nitriles from Carboxylic Acids: A New, Synthetically Useful Example of the Smiles Rearrangement. *Tetrahedron* **1998**, 54 (32), 9281–9288.
- (306) Ugi, I.; Rosendahl, F. K.; Bodesheim, F. Kondensation von Primären

- Aminen Und Ketonen Mit Isonitrilen Und Rhodanwasserstoffsäure. *Leibigs. Ann. Chem.* **1963**, 666 (1), 54–61.
- (307) Ugi, I.; Offermann, K. Hydantoin-Imide-(4). *Chem. Ber.* **1964**, 97 (8), 2276–2281.
- (308) Ugi, I. Mit Sekundar-Reaktionen Gekoppelte α -Additionen von Immonium-Ionen Und Anionen an Isonitrile. *Angew. Chem.* **1962**, 74 (1), 9–22.
- (309) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Paoli, P.; Pepino, R. Synthesis of *N,N'*-Diaryldipeptide Amides by Multi-Component Condensation Utilizing Potassium Isocynoacetate. *Synthesis (Stuttg.)* **1994**, 1994 (7), 672–674.
- (310) Demharter, A.; Hörl, W.; Herdtweck, E.; Ugi, I. Synthesis of Chiral 1,1'-Iminodicarboxylic Acid Derivatives from α -Amino Acids, Aldehydes, Isocyanides, and Alcohols by the Diastereoselective Five-Center–Four-Component Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, 35 (2), 173–175.
- (311) Ugi, I.; Demharter, A.; Hörl, W.; Schmid, T. Ugi Reactions with Trifunctional α -Amino Acids, Aldehydes, Isocyanides and Alcohols. *Tetrahedron* **1996**, 52 (35), 11657–11664.
- (312) Salvador, C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Kleber Z. Andrade, C.; Kappe, C. O. A Sequential Ugi Multicomponent/Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Approach for the Continuous Flow Generation of Cyclic Peptoids. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (9), 4590–4602.
- (313) Soral, M.; Bouillon, I.; Krchňák, V. Combinatorial Libraries of Bis-Heterocyclic Compounds with Skeletal Diversity. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10 (6), 923–933.
- (314) Maiti, B.; Chanda, K.; Selvaraju, M.; Tseng, C. C.; Sun, C. M. Multicomponent Solvent-Free Synthesis of Benzimidazolyl Imidazo[1,2-*a*]pyridine under Microwave Irradiation. *ACS Comb. Sci.* **2013**, 15 (6), 291–297.
- (315) Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.;

- Shishkina, S. V.; Sysoiev, D. O.; Müller, T. J. J.; Chebanov, V. A. The Unexpected Influence of Aryl Substituents in *N*-Aryl-3-Oxobutanamides on the Behavior of Their Multicomponent Reactions with 5-Amino-3-Methylisoxazole and Salicylaldehyde. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3019–3030.
- (316) Svetlik, J.; Veizerová, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. Monastrol Analogs: A Synthesis of Pyrazolopyridine, Benzopyranopyrazolopyridine, and Oxygen-Bridged Azolopyrimidine Derivatives and Their Biological Screening. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (14), 4073–4076.
- (317) Frolova, L. V.; Malik, I.; Uglinskii, P. Y.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Magedov, I. V. Multicomponent Synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-1,6-diones: A Novel Heterocyclic Scaffold with Antibacterial Activity. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (49), 6643–6645.
- (318) Světlík, J.; Pronayova, N.; Svor, L.; Frečer, V. A Complicated Path of Salicylaldehyde through the Biginelli Reaction: A Case of Unexpected Spiroketalization. *Tetrahedron* **2014**, *70* (44), 8354–8360.
- (319) Saeedi, M.; Beheshtiha, Y. S.; Heravi, M. M.; Oskooie, H. A. Synthesis of Novel Tetrahydro[4,5]imidazo[2,1-*b*]chromeno[4,3,2-*de*] Quinazoline and Benzothiazol-2-ylaminoxanthenone Derivatives. *Heterocycles* **2011**, *83* (8), 1831–1841.
- (320) Tapia, I.; Alcazar, V.; Grande, M.; Moran, J. R. A Reexamination of the Reaction between Pyruvic Acid and Aniline. *Tetrahedron* **1988**, *44* (16), 5113–5116.
- (321) Luo, C.; Huang, Y. A Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinolines: Quaternary Stereogenic Center Inversion and Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (22), 8193–8196.
- (322) Mandair, G. S.; Light, M.; Russell, A.; Hursthouse, M.; Bradley, M. Re-Evaluation of the Outcome of a Multiple Component Reaction - 2- and 3-Amino-imidazo[1,2-*a*]pyrimidines? *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (23), 4267–4269.

- (323) Parchinsky, V. Z.; Shuvalova, O.; Ushakova, O.; Kravchenko, D. V.; Krasavin, M. Multi-Component Reactions between 2-Aminopyrimidine, Aldehydes and Isonitriles: The Use of a Nonpolar Solvent Suppresses Formation of Multiple Products. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (6), 947–951.
- (324) Thompson, M. J.; Hurst, J. M.; Chen, B. Regioselective, Solvent-Free Synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyrimidines under Microwave Irradiation Promoted by Zeolite HY. *Synlett* **2008**, No. 20, 3183–3187.
- (325) Albert, A. *Selective Toxicity: The Physico-Chemical Basis of Therapy*; Springer Netherlands, 1985.
- (326) Baeshen, N. A.; Baeshen, M. N.; Sheikh, A.; Bora, R. S.; Ahmed, M. M. M.; Ramadan, H. A. I.; Saini, K. S.; Redwan, E. M. Cell Factories for Insulin Production. *Microb. Cell Fact.* **2014**, *13*, 141–150.
- (327) Gomaa, E. Z. Production of Polyhydroxyalkanoates (PHAs) by *Bacillus Subtilis* and *Escherichia Coli* Grown on Cane Molasses Fortified with Ethanol. *Brazilian Arch. Biol. Technol.* **2014**, *57* (1), 145–154.
- (328) Wang, Y.; Ruan, L.; Lo, W.-H.; Chua, H.; Yu, H.-F. Construction of Recombinant *Bacillus Subtilis* for Production of Polyhydroxyalkanoates. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2006**, *129–132*, 1015–1022.
- (329) Kamionka, M. Engineering of Therapeutic Proteins Production in *Escherichia Coli*. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2011**, *12* (2), 268–274.
- (330) Sanchez Blanco, A.; Palacios Durive, O.; Batista Perez, S.; Diaz Montes, Z.; Perez Guerra, N. Simultaneous Production of Amylases and Proteases by *Bacillus Subtilis* in Brewery Wastes. *Brazilian J. Microbiol.* **2016**, *47* (3), 665–674.
- (331) Oyeleke, S. B.; Oyewole, O. A.; Egwim, E. C. Production of Protease and Amylase from *Bacillus Subtilis* and *Aspergillus Niger* Using *Parkia Biglobossa* (Africa Locust Beans) as Substrate in Solid State Fermentation. *Adv. Life Sci.* **2011**, *1* (2), 49–53.
- (332) Markkanen, P. H.; Bailey, M. J. Simultaneous Production of α -Amylase, β -Glucanase and Proteolytic Enzymes by *Bacillus Subtilis*. *J. Appl. Chem.*

- Biotechnol.* **1974**, *24*, 93–103.
- (333) López-Valdez, F.; Fernández-Luqueño, F.; Ceballos-Ramírez, J. M.; Marsch, R.; Olalde-Portugal, V.; Dendooven, L. A Strain of *Bacillus Subtilis* Stimulates Sunflower Growth (*Helianthus Annuus* L.) Temporarily. *Sci. Hortic. (Amsterdam)*. **2011**, *128* (4), 499–505.
- (334) Qiao, J.-Q.; Wu, H.-J.; Huo, R.; Gao, X.-W.; Borriss, R. Stimulation of Plant Growth and Biocontrol by *Bacillus Amyloliquefaciens* Subsp. *Plantarum* FZB42 Engineered for Improved Action. *Chem. Biol. Technol. Agric.* **2014**, *1*, 12.
- (335) Lee, S. Y.; Kim, H. U. Systems Strategies for Developing Industrial Microbial Strains. *Nat. Biotechnol.* **2015**, *33* (10), 1061–1072.
- (336) Stewart, E. J. Growing Unculturable Bacteria. *J. Bacteriol.* **2012**, *194* (16), 4151–4160.
- (337) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122.
- (338) Busca, P.; Paradisi, F.; Moynihan, E.; Maguire, A. R.; Engel, P. C. Enantioselective Synthesis of Non-Natural Amino Acids Using Phenylalanine Dehydrogenases Modified by Site-Directed Mutagenesis. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (18), 2684–2691.
- (339) Hennig, L.; Hofmann, J.; Alva-Astudillo, M.; Mann, G. Synthese von Benzylidenaminopyrazolen Und Bispyrazolopyridinen. *J. f. Prakt. Chemie* **1990**, *332* (3), 351–358.
- (340) Hartmann, M.; Schuetz, H.; Wermann, K. Synthesis and Characterization of α -(1*H*-1,2,4-Triazol-5-yl)aminonitriles. *Zeitschrift fuer Chemie* **1990**, *30* (12), 436–437.
- (341) Пат. 82262 UA МПК C07D 231/10 (2006.01), C07D 231/16 (2006.01), C07D 231/18 (2006.01). Похідні 3-аміно-4-карбоксамідо-1*H*-піразолу та спосіб їх одержання / С. О. Комихов, М. Г. Петрова, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а200603912 ; заявл. 10.04.2006 ; опубл. 25.03.2008, Бюл.

№ 6/2008.

- (342) Нам, Н. Л.; Грандберг, И. И.; Сорокин, В. И. Синтез N(1)-Замещенных 3-Метил-5-Аминопирозола. *Химия Гетероциклических Соединений* **2000**, No. 3, 342–344.
- (343) Пат. 78461 UA МПК C07D 231/02 (2006.01), C07D 231/10 (2006.01). Спосіб одержання заміщених 5-Аміно-3-арил-1H-піразолів / В. М. Черненко, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а200512878 ; заявл. 30.12.2005 ; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3/2007.
- (344) CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition*. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; **2015**. <http://shop.clsi.org/microbiology-documents/M07-M100-PK.html>
- (345) ISO 20776-1:2006. *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices - Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases*; **2006**. <https://www.iso.org/standard/41630.html>
- (346) Cornaglia, G.; Hryniewicz, W.; Jarlier, V.; Kahlmeter, G.; Mittermayer, H.; Stratchounski, L.; Baquero, F. European Recommendations for Antimicrobial Resistance Surveillance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, 10, 349–383.
- (347) Głowacka, I. E.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Schols, D.; Piotrowska, D. G. Design, Synthesis, Antiviral and Cytostatic Activity of ω -(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)(polyhydroxy)alkylphosphonates as Acyclic Nucleotide Analogues. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, 22 (14), 3629–3641.
- (348) Antiviral Drug Development: A Multidisciplinary Approach. In *Nato Science Series A*; De Clercq, E., Walker, R. T., Eds.; Springer US, 1988; Vol. 143, p 314.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

(У тексті та списку літератури відмічені літерою «А», наприклад, А1 і т. д.)

(A1) Features of switchable multicomponent heterocyclizations of salicylic aldehydes and 5-aminopyrazoles with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, D. A. Sysoiev, M. N. Kornet, V. A. Chebanov // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69, No. 44. – P. 9261–9269. *Здобувачем здійснено синтез цільових сполук, підібрано умови взаємодій; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

(A2) Управление хемоселективностью трехкомпонентной реакции пировиноградной кислоты и ее производных с 3-амино-1,2,4-триазолом и салициловым альдегидом / М. В. Мурлыкина, Я. И. Сахно, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под ред. В. Г. Карцева; Москва : Международный благотворительный фонд "Научное Партнерство", МБФНП, 2014. – С. 318–324. *Здобувачем знайдено оптимальні умови синтезу цільових 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот, 3-гідрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-онів; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

(A3) Study of the chemoselectivity of multicomponent heterocyclizations involving 3-amino-1,2,4-triazole and pyruvic acids as key reagents, and biological activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, D. O. Sysoiev, M. N. Kornet, D. Schols, J. L. Goeman, J. Van der Eycken, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 2015, No. 20. — P. 4481–4492. *Здобувачем здійснено синтез сполук, підібрано умови перемикання реакцій між альтернативними напрямками; участь в обговоренні результатів; підготовлено статтю до друку.*

(A4) Heterocyclization reactions of pyruvic acids and aminoazoles with controlled chemoselectivity / Y. I. Sakhno, M. V. Murlykina, A. D. Morozova, A.

V. Kozuryev, V. A. Chebanov // French-Ukrainian Journal of Chemistry. — 2015. — Vol. 3, No. 2. — P. 1–20. *Здобувачем проведено синтез та оптимізацію методик одержання деяких похідних бензоксазоцин-, піразолопіридин-, піразолопіримідинкарбонових кислот та піролонів; участь у систематизації результатів та написанні статті.*

(A5) Пат. 95886 UA МПК C07D 267/00 (2011.01), C07D 231/54 (2006.01), C07D 498/08 (2006.01), C07D 498/18 (2006.01). Заміщені 3-арил-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5] бензоксазоцин-4(1*H*) карбонові кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, Л. М. Афанасіаді, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201015569 ; заявл. 23.12.2010 ; опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17/2011. *Здобувач взяв участь у розробці способу синтезу заявлених сполук.*

(A6) Пат. 105557 UA МПК C07D 487/04 (2006.01). Похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонової кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, М. В. Мурликіна, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201210299 заявл. 31.08.2012 ; опубл. 26.05.2014, Бюл. № 10/2014. *Здобувачем розроблено спосіб синтезу заявлених сполук.*

(A7) Деякі особливості трикомпонентних реакцій за участю піровиноградної кислоти та саліцилового альдегіду / Я. І. Сахно, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна, В. В. Ткаченко, Ю. В. Сенько, С. В. Шишкіна // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези – Ужгород, 2010. – С. 237. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти.*

(A8) Murlykina M. V. Multicomponent heterocyclization reactions of 5-amino-3-arylpyrazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 14th JCF-Fruhjahrssymposium, 18-21 March, 2012 : abstract – Rostock (Germany), 2012. – P. 172.

(A9) Мурлыкина М. В. Управляемые реакции гетероциклизации пировиноградных кислот с аминазолами и салициловыми альдегидами / М. В. Мурлыкина, Я. И. Сахно, И. С. Коновалова, В. А. Чебанов // Тринадцата Всеукраїнська конференція з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 25-27 квітня 2012 р. : тези доп. – Київ, 2012. – С. 72.

(A10) Multicomponent heterocyclization reactions of aminoazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, V. A. Chebanov // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 12-16 November, 2012 : abstract – Kharkiv, 2012. – Pos. 32.

(A11) Особливості багатокомпонентних гетероциклізацій аміноазолів та салицилових альдегідів з пировиноградними кислотами / Я. І. Сахно, М. В. Мурлыкіна, О. В. Шишкін, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С. 125.

(A12) Murlykina M. V. Tuning selectivity of switchable multicomponent heterocyclizations involving aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 15th JCF-Frühjahrssymposium, 6-9 March, 2013 : abstract – Berlin (Germany) – P. 307.

(A13) Controlled Multicomponent reactions involving aminoazoles and salicylic aldehydes in diversity oriented synthesis / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, V. V. Tkachenko // Biologically Active Substances and Materials: Fundamental and Applied Problems, 27th May – 1st June, 2013 : abstract – Novy Svet (Crimea, Ukraine), 2013. – P. 30. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти; участь в обговоренні результатів та підготовці постеру.*

(A14) Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van

der Eycken, V. A. Chebanov // The 17th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, 5-6 December, 2013 : abstract – Blankenberge (Belgium), 2013. – P. 36.

(A15) Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids, studies of antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // BOSS XIV, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 13-18 July, 2014 : abstract – Lovain-La-Nouve (Belgium), 2014. – P. 265.

(A16) Strategy for tuning multicomponent reactions involving pyruvic acids for diversity oriented synthesis of novel heterocycles / V. Chebanov, A. Kozyryev, A. Morozova, E. Muravyova, M. Murlykina, Ya. Sakhno // 8th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin, 1-4 June, 2015 : abstract – Toulouse-Kiev, Toulouse (France), 2015. – P. 78.
Здобувачем проведено синтези за участю піровиноградних кислот, гідрокси- та метокси- заміщених альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-аміно-3-арилпіразолів; участь в обговоренні результатів та підготовці постеру.

(A17) Isocyanide-based multicomponent reactions involving aminoazoles and azoloazines / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 9-13 November, 2015 : abstract – Kharkiv, 2015. – Pos. 19.

(A18) Aminoazoles and aromatic aldehydes in controlled Doebner- and Ugi-type multicomponent reactions / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // ChemCYS, 16-18 March, 2016 : abstract – Blankenberge (Belgium) – P. 154.

(A19) Аміноазоли та ароматичні альдегіди в керованих багатокомпонентних реакціях за типом Дьобнера та Угі / М. В. Мурликіна, Я. І. Сахно, О. В. Шишкін, С. В. Шишкіна, В. А. Чебанов // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. С. 42.