

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»  
Химико-технологический институт  
Кафедра органической и биомолекулярной химии  
Лаборатория органического синтеза  
Научно-образовательного и Инновационного центра химико-фармацевтических технологий

На правах рукописи

Мухин Евгений Максимович

**3-ГАЛОГЕНПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНЫ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И  
ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель  
доктор химических наук,  
профессор, чл.-корр. РАН,  
Русинов Владимир Леонидович

Екатеринбург – 2025

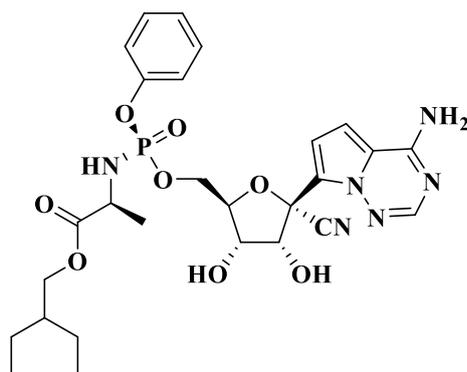
## Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Подходы к синтезу гетероциклов класса С-нуклеозидов (Литературный обзор).....	9
1.1. Синтез С-нуклеозидов методом прямого С-С сочетания.....	13
1.1.1. Реакции органометаллических реагентов с защищёнными карбогидратными фрагментами .....	13
1.1.2. Катализируемое палладием образование гликозидной С-С связи .....	38
1.1.3. Нестандартные подходы прямого С-С сочетания.....	49
1.2. Синтез С-нуклеозидов путём сборки (псевдо)углеводного фрагмента на агликоне.....	56
1.3. Синтез С-нуклеозидов методом достраивания агликона на сформированном карбогидратном фрагменте .....	63
Глава 2. 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидины: синтез, свойства и противовирусная активность (Обсуждение результатов).....	87
2.1. Разработка метода синтеза 3-иод- и 3-бромпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов .....	87
2.2. Изучение взаимодействия 3-галогенпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов с (псевдо)рибонуклеотидами в присутствии металлоорганических реагентов .....	103
2.3. Исследование противовирусной активности 3-Н и 3-галогенпиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиримидинов в отношении SARS-CoV-2 .....	125
2.3.1. Противовирусная активность <i>in vitro</i> .....	125
2.3.2. Противовирусная активность <i>in vivo</i> .....	133
Глава 3. Экспериментальная часть .....	134
Заключение .....	180
Список сокращений и условных обозначений .....	182
Список литературы .....	184

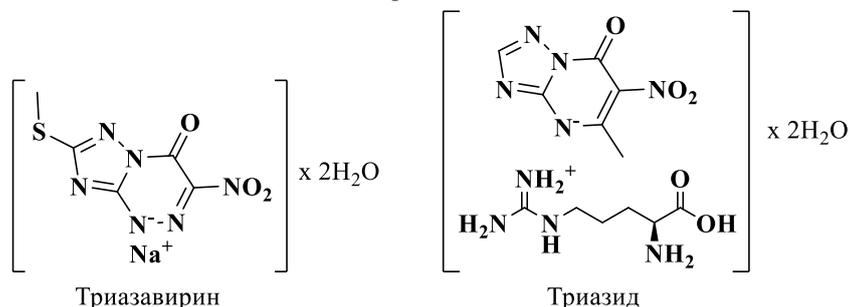
## Введение

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Обладая широким спектром полезной биологической активности, азотсодержащие гетероциклические соединения являются предметом исследований учёных из различных научных областей. В медицинской и фармацевтической химии значительное внимание уделено азолам, азидам и их конденсированным производным – азолазинам. В литературных источниках широко представлен как синтез, так и существенная фармакологическая активность неприродных N-нуклеозидов на основе азолазинов. Структурное родство таких соединений с природными нуклеозидами пуринового ряда определяет их механизм действия как антиметаболитов, что может приводить к противовирусному, противомикробному, противоопухолевому действию.

Современными представителями аналогов природных нуклеозидов и пуриновых оснований являются лекарственные препараты (ЛП) Ремдесивир, Триазавирин и Триазид. Показано, что данные ЛП обладают противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов, в том числе, в отношении SARS-CoV-2. Структурной особенностью, объединяющей данные соединения, является их принадлежность к азаиндолизинам – соединениям с мостиковым атомом азота в азолазиновом фрагменте.



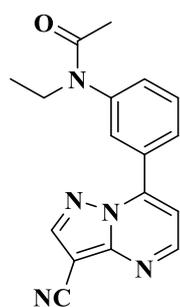
Ремдесивир



Триазавирин

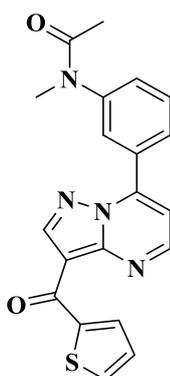
Триазид

К данному классу соединений также относятся пиразоло[1,5-*a*]пиримидины, которые широко представлены в открытых литературных источниках, как с точки зрения синтеза, так и фармакологической активности. В их ряду известны ГАМК-эргические препараты с анксиолитическим (Оцинаплон) и седативным (залеплон и индиплон) действием.

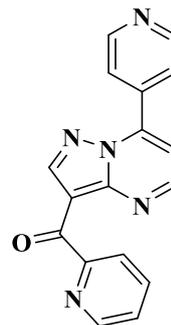


Залеплон

Седативное действие



Индиплон



Оцинаплон

Анксиолитическое действие

Однако, галогенированные производные этих гетероциклов остаются малоисследованными. 3-Галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины, являясь структурными аналогами представленных выше лекарственных препаратов класса азаиндолизинов, могут быть активны в отношении широкого спектра инфекционных заболеваний и потому представляют значительный интерес как биоактивные молекулы. В то же время такие соединения могут служить предшественниками для синтеза ранее неизвестных *C*-нуклеозидов пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда.

Таким образом, разработка универсального подхода к синтезу 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, наработка библиотеки соединений данного класса для изучения фармакологической активности и возможности их функционализации в реакциях с металлорганическими соединениями являются **актуальными задачами**.

**Целью работы** является разработка методов синтеза ранее неизвестных 3-бром- и 3-йодпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, исследование их строения, реакционной способности, биологической активности, а также изучение возможности получения новых *C*-нуклеозидов на их основе в присутствии металлорганических реагентов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи**:

- Разработать синтетический подход к получению 3-бром- и 3-йодпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, обладающих различными заместителями в *C*2, *C*5-*C*7 положениях;
- Провести аналитический обзор литературы по методам синтеза *C*-нуклеозидов и родственных им структур на основе галогенсодержащих азолоазинов;
- Исследовать реакционную способность 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в реакциях *C*-*C*-сочетания в присутствии металлоорганических реагентов;
- Исследовать структуру и физико-химические свойства полученных соединений;
- Изучить фармакологическую активность синтезированных гетероциклов;

- Проанализировать данные по противовирусной активности полученных 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

#### **Научная новизна и теоретическая значимость:**

- Разработан универсальный и эффективный метод синтеза ранее неизвестных 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Установлено, что предпочтительным подходом является галогенирование *N*-бром- или *N*-иодсукцинимидом предварительно синтезированных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов;

- Исследована реакционная способность 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в реакциях с литийорганическими реагентами, а также металлическим магнием. Показано, что 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины способны вступать в реакцию обмена «галоген-литий» с последующим взаимодействием с электрофилом с образованием новой С-С-псевдогликозидной связи;

- Обнаружен ряд необычных, ранее неописанных превращений, основанных на СН-кислотности метильных заместителей в 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидине в присутствии сильных оснований. Также показано, что действием LDA, LiHMDS и *n*-BuLi на 3-бром-7-Н-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов могут быть получены димерные структуры в результате, предположительно, нуклеофильного замещения водорода при углеродном С7 атоме.

- Проведены исследования противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 и цитотоксичности в системах *in vitro* и *in vivo* для полученных 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

#### **Практическая значимость работы:**

- Разработан простой и эффективный подход к получению 3-бром- и 3-иодпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. Данные соединения представляют интерес не только как самостоятельные молекулы с ценной фармакологической активностью, но и как перспективные предшественники новых С-нуклеозидов;

- На основании полученных экспериментальных данных по реакционной способности 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в реакциях с литийорганическими реагентами может быть разработан синтез как новых, ранее неописанных С-нуклеозидов, так и димерных структур с потенциально интересными фармакологическими, химическими и физико-химическими свойствами;

- Выявлено, что некоторые 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины проявляют противовирусную активность в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. Исследование противовирусной активности *in vivo* соединения-лидера этилового эфира 2-(адамант-1-ил)-3-бром-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты показало значительное

преимущество данного соединения перед соединением-прототипом 3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3Н)-оном по показателям SI и цитотоксичности, что позиционирует 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины как новый хемотип с высокой противовирусной активностью.

**Личный вклад автора** состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных из открытых источников по синтезу и свойствам галогенсодержащих азолазинов и получению на их основе неприродных С-нуклеозидов за последние 10 лет; постановке целей и задач исследования, проведении экспериментальных синтетических исследований, обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ходе выполнения диссертационной работы проводился анализ современной литературы по теме исследования и направленный синтез с использованием современных синтетических методологий, а также методов выделения и очистки продуктов реакции. Доказательство структуры и индивидуальности полученных соединений проведено с использованием современных физико-химических (температура плавления, элементный анализ), спектральных (ЯМР, ИК) методов анализа и методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии. В некоторых случаях структура соединений была дополнительно подтверждена при помощи рентгеноструктурного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- Разработка методов синтеза 3-бром- и 3-иодпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов;
- Исследование поведения 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в реакциях с литийорганическими реагентами, в том числе, с целью образования новой гликозидной С-С связи;
- Исследование противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2 и цитотоксичности в системах *in vitro* и *in vivo* для полученных 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования, применением сертифицированного оборудования в центрах коллективного пользования УрФУ и Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов.

Основные результаты были представлены на конференциях: 5-я Российская конференция по медицинской химии МедХим-Россия 2021 (Волгоград, 2022 г.), The Sixth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Москва, 2022 г.), 6-я Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии

для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2022 г.), VIII Междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии (Санкт-Петербург, 2023 г.), 8-я Международная научно-практическая конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2024 г.), 6-ая Российская конференция по медицинской химии МедХим-Россия 2024 (Нижний Новгород, 2024 г.).

### **Публикации**

Основное содержание диссертационного исследования изложено в 3 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science, определенных ВАК РФ, а также в 6 тезисах международных и всероссийских конференций.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 193 страницах, состоит из введения, трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключение, список сокращений и условных обозначений. Диссертация содержит 123 схемы, 13 таблиц, 27 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 125 наименований.

### **Благодарность**

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры Органической и Биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, в частности, научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. В. Л. Русинову, к.х.н, доценту К. В. Саватееву за научное руководство и помощь в проведении исследований и подготовке работы, к.х.н С. К. Котовской и коллективу лаборатории под руководством проф., д.х.н. Уломского Е. Н. за постоянное внимание и помощь в работе, сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб., к.х.н. О. С. Ельцов) за проведение исследований спектроскопии ЯМР, к.х.н. Волковой Н. Н за проведение исследований ГХ-МС, к.х.н. Слепухину П. А. (ИОС Уро РАН, г. Екатеринбург) за проведение рентгеноструктурных исследований, коллективу лаборатории под руководством д.х.н. Вараксина М. В. и коллективу лаборатории под руководством д.х.н. Утеповой И. А. (кафедра ОиБХ ХТИ УрФУ) за консультации по работе с литийорганическими соединениями в инертной атмосфере, коллективу ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора под руководством к.б.н. Пьянкова О. В. за проведение исследований противовирусной активности.

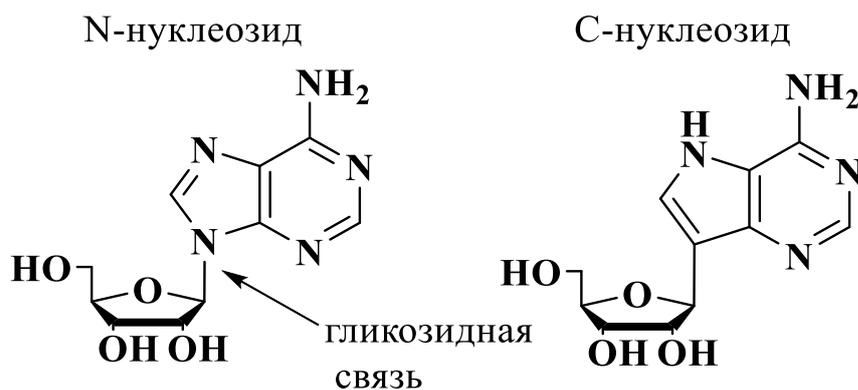
\*\*\*\*

Результаты получены в рамках программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Приоритет 2030» (проект «Противовирусные нуклеозиды в ряду пиримидинов и их азолоаннелированных аналогов»), проекта фундаментальных и поисковых научных исследований Российского научного фонда (проект 22-23-00282).

## Глава 1. Подходы к синтезу гетероциклов класса С-нуклеозидов (Литературный обзор)

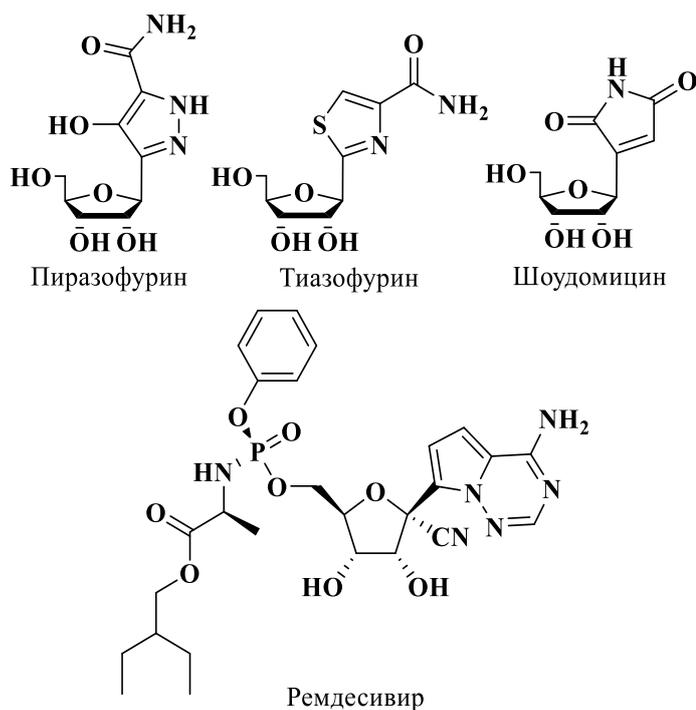
Аналоги природных нуклеозидов и нуклеотидов представляют большой класс соединений, нашедших широкое применение в медицинской химии, в первую очередь, за счёт способности конкурировать с природными нуклеозидами в качестве строительных блоков для синтеза ДНК и РНК [1]. На сегодняшний день существует более 30 подобных соединений, которые были зарегистрированы и одобрены к применению в качестве лекарственных средств для лечения бактериальных [2-4], вирусных [5, 6], грибковых инфекций [7], а также онкологических заболеваний [7].

Природные нуклеозиды состоят из агликона – гетероциклического азотистого основания пуринового (аденин, гуанин) или пиримидинового ряда (тимин, урацил, цитозин) и остатка углевода – рибозы или 2'-деоксирибозы, связанного с агликоном ковалентной связью. Таким образом, замена или структурная модификация упомянутых фрагментов будут приводить к аналогам природных нуклеозидов [8]. Арсенал подобных модификаций, имеющийся у химиков-органиков, на сегодняшний день достаточно широк и включает как замену пуринового/пиримидинового фрагмента на другие (гет)арильные остатки – при этом можно подчеркнуть, что с формальной точки зрения такие молекулы правильнее именовать С-гликозильными соединениями, а не нуклеозидами. Тем не менее, термин С-нуклеозиды становится все более распространенным в научной литературе и в данном обзоре, для удобства изложения материала, под ним понимаются любые соединения имеющие гликозидную связь углерод-углерод, вне зависимости от структуры агликона, поскольку с точки зрения биологического действия они рассматриваются в соответствующих публикациях именно как аналоги природных нуклеозидов. Кроме того, синтетические модификации, касающиеся аналогов природных нуклеозидов, включают замену рибозы на альтернативные углеводные остатки, включение карбоциклических фрагментов в структуру нуклеозидов в качестве псевдо-рибозидных, замена эндоциклического атома кислорода на другие гетероатомы и т.д. [8, 9]. Гораздо реже рассматривалась возможность изменения гликозидной связи между агликоном и остатком углевода – до некоторого времени имелись лишь отдельные упоминания о сдвиге данной связи на другой атом углерода псевдорибозидного фрагмента [10, 11].



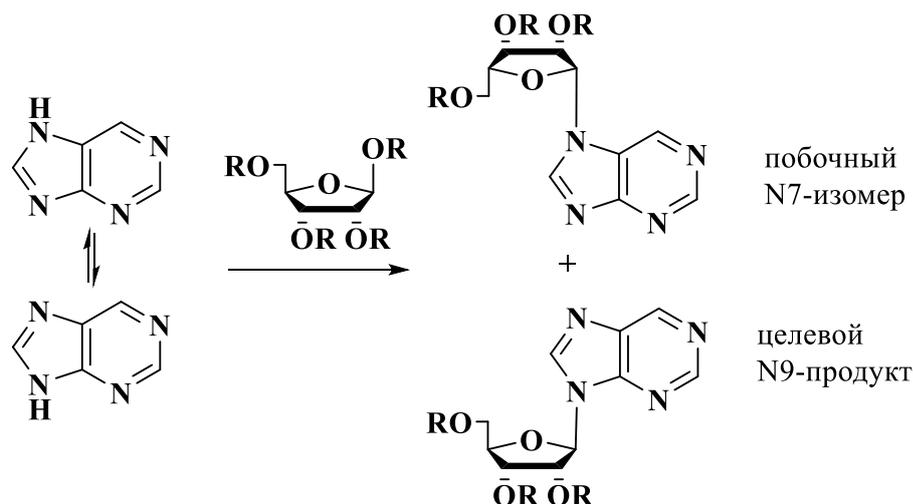
**Рисунок Л1.** Сравнение структуры N-нуклеозида и С-нуклеозида

Поскольку в некоторых случаях соответствующая связь С-N может быть неустойчива на стадии фосфорилирования фосфорилазами, особенно в случае дезоксинуклеозидов пуринового ряда, возникла концепция класса С-нуклеозидов (Рисунок Л1) [12-14]. В последних ковалентная связь между агликоном и углеводным остатком образована между двумя атомами углерода, что существенно повышает устойчивость соединения к метаболическим превращениям [15]. Среди синтезированных С-нуклеозидов были обнаружены производные с перспективной противоопухолевой и противовирусной активностями, например, тиазофурин [16], шоудомицин [17], формицины А и В [18], а также пиазофурин [19] (Рисунок Л2). В последнее время интерес к этому классу соединений значительно возрос, поскольку С-нуклеотидный аналог Ремдесивир был одобрен FDA для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и продемонстрировал прямое противовирусное действие, основанное на ингибировании РНК-зависимой РНК-полимеразы [20, 21].



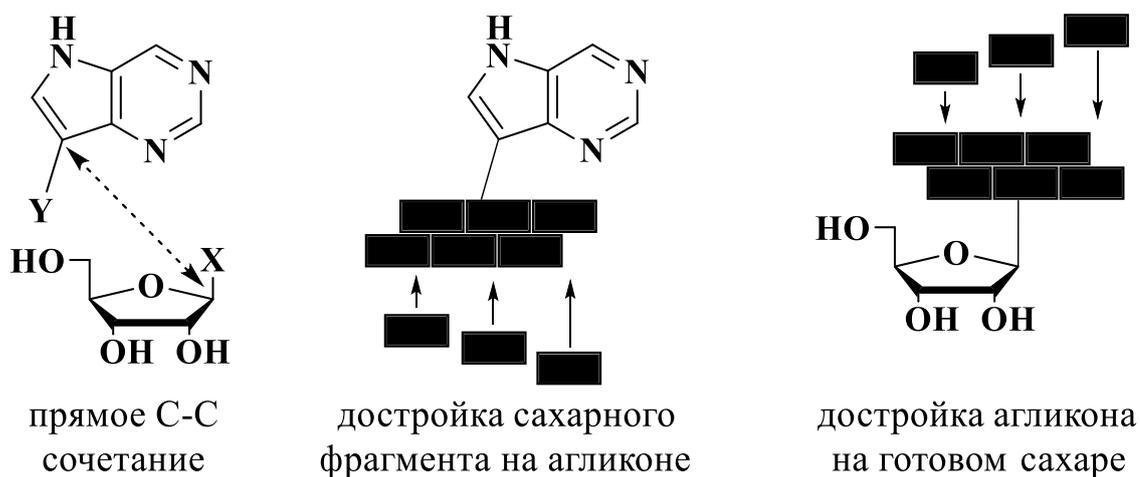
**Рисунок Л2.** Известные лекарственные препараты класса С-нуклеозидов

Одним из ключевых отличий синтеза С-нуклеозидов, в сравнении с N-нуклеозидами, является формирование соответствующей ковалентной связи между агликоном и остатком углевода. Так, в случае N-нуклеозидов классическим подходом к формированию связи С-N является рибозилирование гетероциклических оснований углеводами, содержащими уходящую группу (Hal, OMe, OBn) [22]. К недостаткам метода относится отсутствие региоспецифичности, поскольку прототропная таутомерия приводит к образованию побочного N7-рибозилированного продукта (схема Л1), а в некоторых случаях и более сложных смесей, содержащих N1 и N3-региоизомеры [23].



**Схема Л1.** Влияние прототропной таутомерии в синтезе N-нуклеозидов

Образование связи углерод – углерод при получении С-нуклеозидов является региоспецифичным процессом, вместе с тем, требуется предварительная функционализация агликона и углевода. Данный обзор посвящен анализу синтетических методов построения С-нуклеозидов и включает анализ подходов к образованию ключевой связи углерод-углерод между агликоном и углеводом. Показано, что основные стратегии сборки С-нуклеозидов подразделяются на три большие группы: прямое С–С-сочетание функционализированного остатка углевода и агликона, достройка углеводного фрагмента на готовом агликоне, введение функциональной группы в аномерное положение углеводного производного с последующим построением на нём агликона (Рис. Л3).



**Рис. Л3.** Стратегии синтеза C-нуклеозидов.

Значительная часть работ, посвященная синтезу C-нуклеозидов, относится к стратегии прямого C–C сочетания предварительно функционализированных агликона и углевода. Вторая по количеству публикаций группа – это достройка агликона на готовом углеводном фрагменте. Наконец, наиболее редко встречаемый подход к синтезу C-нуклеозидов – это сборка остатка углевода на готовом агликоне.

Прямое C–C сочетание функционализированных агликона и углевода может быть реализовано на основе катализируемых палладием превращений (реакции Сузуки, Соногаширы, Хека), активации галогенсодержащего агликона с помощью реактивов Гриньяра и последующее взаимодействие с (псевдо)рибонуклеотидами, либо более экзотическими способами, которые составляют меньшинство работ, например, электрохимически. Сборка агликона на готовом (псевдо)рибозиде зачастую предполагает использование в качестве исходных реагентов ацетилен- и нитрил-содержащих углеводов, которые вступают в реакции циклоконденсации и циклоприсоединения для получения гетероциклической системы. Достраивание же углеводного остатка на готовом агликоне является наименее распространенным подходом, по-видимому, из-за ограниченного круга рибозидов, которые можно получить таким способом – зачастую исследователи ограничиваются ациклическими углеводными остатками.

В соответствии с вышеперечисленными подходами обзор разбит на три больших раздела, каждый из которых построен исходя из структуры агликона, - начинается с простых ароматических агликонов, переходя к гетероциклическим производным, и заканчивая конденсированными гетероциклическими системами.

## 1.1. Синтез С-нуклеозидов методом прямого С-С сочетания

### 1.1.1. Реакции органометаллических реагентов с защищёнными карбогидратными фрагментами

Первым и наиболее классическим подходом является прямое сочетание предварительно функционализированных углевода и агликона, что приводит к образованию гликозидной связи в целевой гетероциклической системе С-нуклеозида (Рис. Л1а). Наиболее распространенным вариантом этой стратегии является использование галогенированных агликонов, которые переводятся в активную форму карбаниона с помощью металлического магния, реактивов Гриньяра или других сильных оснований. В качестве электрофила в таких превращениях, как правило, выступает (псевдо)рибонлактон, содержащий карбонильный фрагмент. Реакция присоединения протекает с образованием 1'-С-ОН фрагмента, который в дальнейшем модифицируется для получения целевых С-нуклеозидов.

Авторы работы [24], опираясь на такие известные препараты, как софосбувир и валопицитабин, обладающие 2'-С-Ме группой, синтезировали их структурные аналоги – 2'-С-метил-С-рибогликозиды и нуклеотиды, где в качестве агликона выступают бензол (схема Л2) или пиридин (схема Л3).

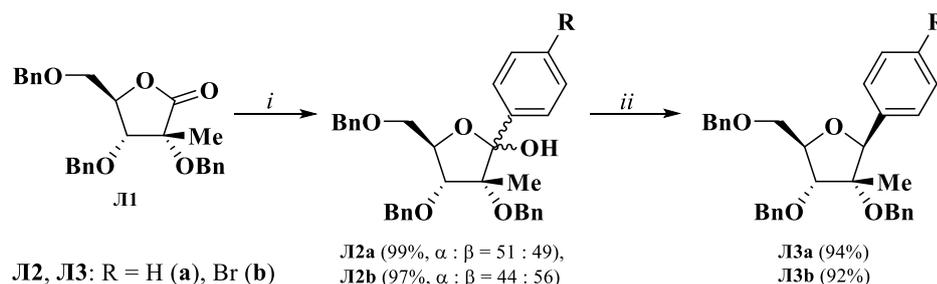


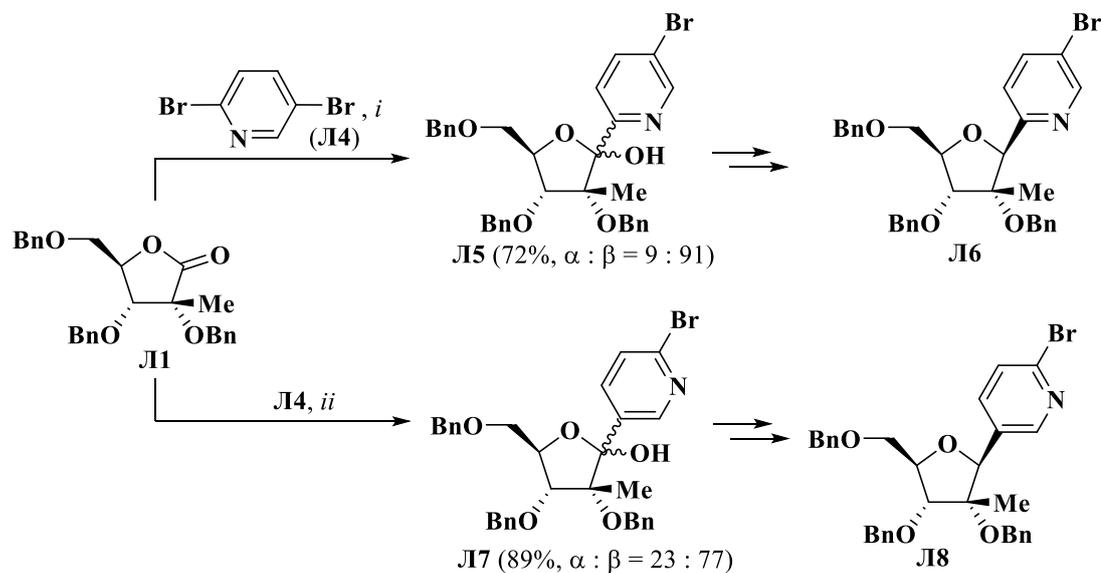
Схема Л2

**Реагенты и условия:** *i.* 1)  $\text{RC}_6\text{H}_5\text{Br}$ , *n*-BuLi (1.1 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 2) MeOH; *ii.*  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 5 мин.

Стоит отметить, что в получаемых неразделимых смесях аномеров Л2а и Л2b после выдерживания их раствора при  $4^\circ\text{C}$  в ДМСО- $d_6$  в течение 2 недель соотношение аномеров сдвигается в сторону  $\beta$ -аномера (31:69 для Л2а и 8:92 для Л2b). Авторы предполагают, что наблюдаемая стереоселективность для Л2а и Л2b является причиной образования интермедиата – планарного оксокарбениевого катиона, который исчезает после реакции с  $\text{Et}_3\text{SiH}$ .

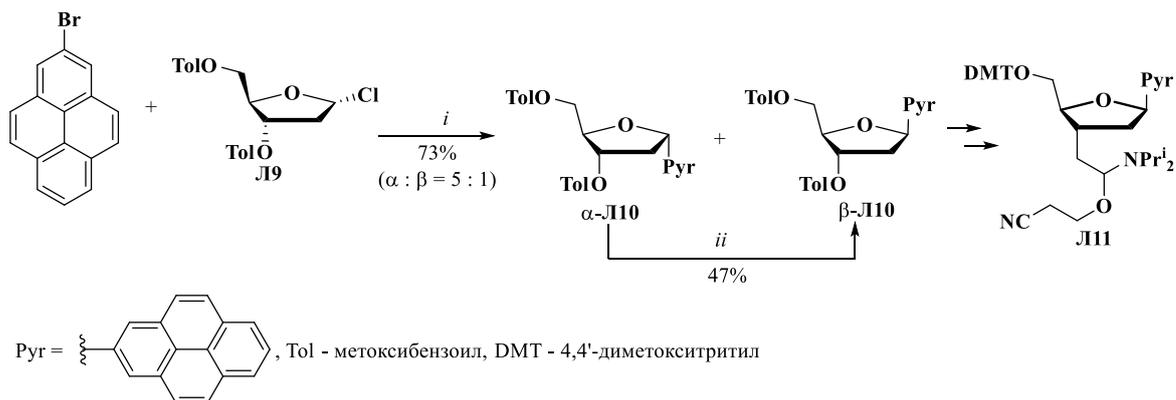
В случае получения С-нуклеозидов пиридина (схема Л3) реакции С-С сочетания между 2,5-дибромпиридином Л4 и Л1 проведены в присутствии *n*-BuLi, а в качестве растворителя использовались толуол или  $\text{Et}_2\text{O}$ . При проведении реакции в толуоле выход ниже, в сравнении с эфиром, однако наблюдается хорошая селективность в образовании  $\beta$ -аномера. Также, в случае толуола, реакция С-С сочетания протекает по второму положению пиридина, тогда как в

координирующем растворителе – эфире – получен другой региоизмер **Л8**. В дальнейшем была проведена серия Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания, аминирования и гидроксирования интермедиатов **Л3б**, **Л6** и **Л8**.



**Реагенты и условия:** *i.* 1) *n*-BuLi (1.1 экв.), толуол,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 мин, 2) MeOH; *ii.* 4, *n*-BuLi (1.1 экв.), диэтиловый эфир,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 мин, 2) MeOH.

В работе [25] получены 2-пирен-С-гликозиды с использованием пиренилмагнийбромида, который образуется при действии металлического магния на пиренилбромид (схема Л4). После получения смеси двух аномеров  $\alpha$ -**Л10** и  $\beta$ -**Л10** следует катализируемая кислотой эпимеризация дающая индивидуальный  $\beta$ -продукт  $\beta$ -**Л10**. Путём последующих превращений получен фосфоимидат **Л11** для его дальнейшего внедрения в олигонуклеотид.



**Реагенты и условия:** *i.* 1) Mg, ТГФ,  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2) CuI,  $0 \rightarrow 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3)  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *ii.*  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{PhSO}_3\text{H}$ , кипячение, 12 ч.

Бензил-замещённые С-рибогликозидные аналоги фосфорибозилантронилата – ключевого интермедиата в биосинтезе триптофана – были получены реакцией рибнолактона **Л12** и

реагента Гриньяра **Л13** (Схема Л5) [26]. Образование С-С связи протекает довольно легко и стереоселективно ( $\beta$ -аномер) с получением гемикетала **Л14** с отличным выходом 88%. Стоит отметить, что реакцию проводили при комнатной температуре и без инертной атмосферы с масштабированием до 10 г. Последующее восстановление гемикетала **Л14** позволяет получить интермедиат **Л16** с выходом в 36% в неразделимой смеси побочных продуктов **Л15а, б**, которые далее превращены в **Л16** силилированием.

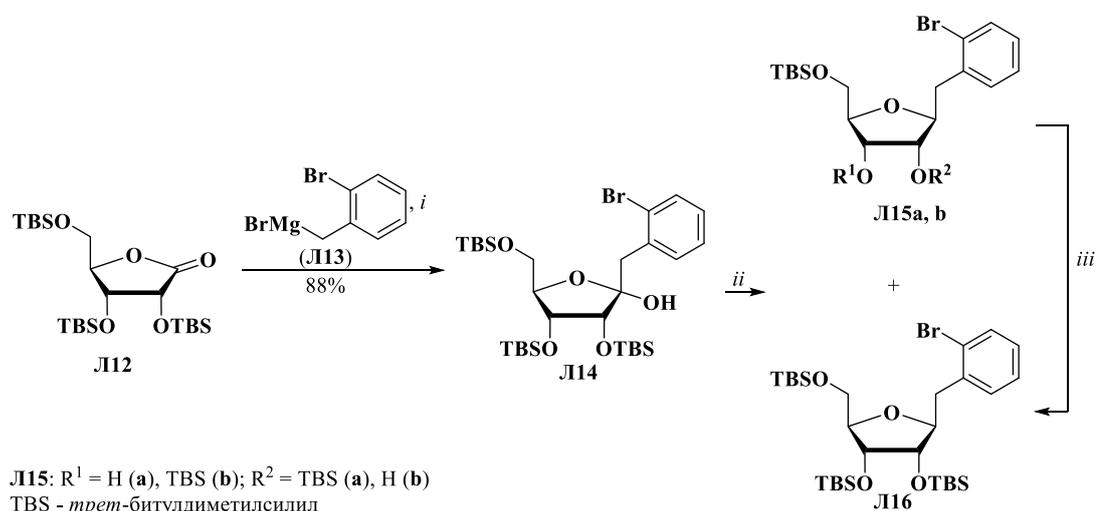


Схема Л5

**Реагенты и условия:** *i.* ТГФ, 20 °С, 1 ч, *ii.* Et<sub>3</sub>SiH, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°С, 10 мин; *iii.* TBSCl, имидазол, ДМФА, 24 ч.

Продукт **Л16** был протестирован на ингибирование PriA изомеразы *Mycobacterium tuberculosis* и не показал какой-либо активности вплоть до концентрации 0,5 ммоль·л<sup>-1</sup>.

В работе [27] представлен синтез меркаптосодержащих С-гликозидов **Л20** и **Л21** (схема Л6). Реакция защищённого лактона **Л17** и литийорганического соединения, полученного *in situ* обработкой *n*-BuLi предшественника **Л18**, протекает с раскрытием лактонового цикла. Полученный таким способом гидроксикетон **Л19** был селективно восстановлен с замыканием цикла в продукте **Л20** в виде  $\beta$ -аномера. Последующими снятием защиты с помощью Bu<sub>4</sub>NF (95%), обработкой NpsCl (74%, Nps – 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCl) и восстановлением системой EtSH + NEt<sub>3</sub> (41%), получают целевой продукт **Л21**. На последней стадии восстановления также образуется димер, который с выходом в 86% переводится в **Л21** реакцией с меркаптоэтанолом в среде метанола.

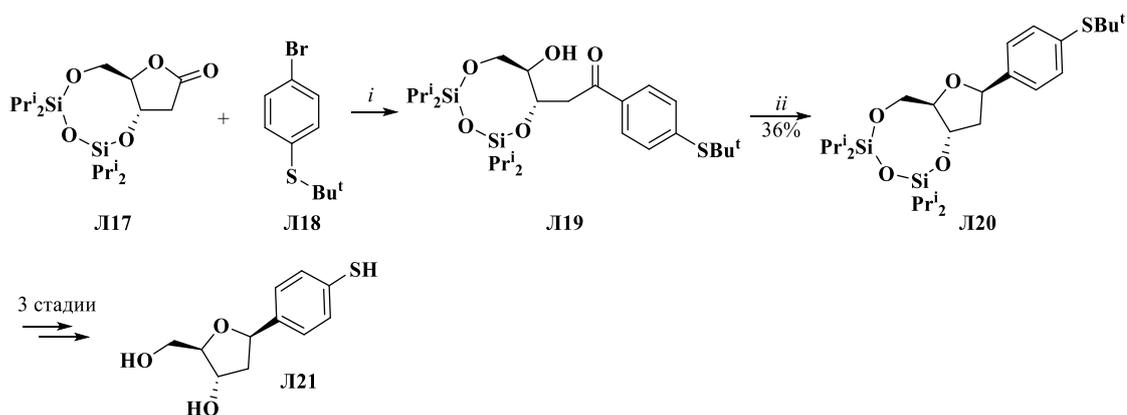


Схема Л6

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi (1 экв.); *ii.* Et<sub>3</sub>SiH, BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °С.

Для получения С-гликозидов в работе [28] использовано бромпроизводное бензофенона **Л22** (схема Л7). Его реакция с металлическим магнием приводит к реактиву Гриньяра, который взаимодействием с хлоррибозидом **Л23**, образует необходимую С-С связь в продукте **Л24**. Разделение полученных α- **Л25** и β- **Л25** с помощью флеш-хроматографии показало, что их соотношение сдвинуто в сторону соединения α- **Л25**, которое и было использовано для фосфорилирования с образованием конечного нуклеотида **Л26**. Низкий выход β-стереоизомера **Л25** на стадии С-С сочетания является существенным недостатком данного подхода, т.к. именно β-тип связи характерен для природных нуклеозидов.

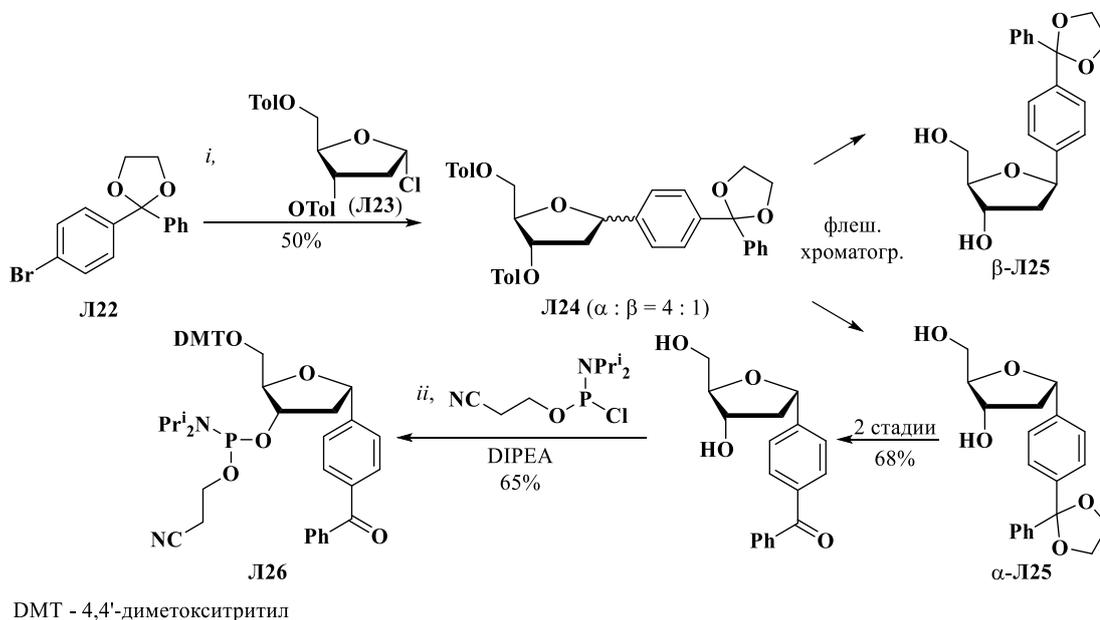


Схема Л7

**Реагенты и условия:** *i.* Mg, ТГФ; *ii.* DMTCl (72%)

В дальнейшем соединение **Л26** авторы использовали в синтезе олигонуклеотидов ввиду лучших выходов α-изомера соединения **Л25**.

В работе [29] авторами получены структурные аналоги псевдоуридина (схемы Л8 и Л9). Проводилось сочетание 5,5-бис(гидроксиметил)-1-пирролин-2-ил-1-оксида Л29, который имитирует углеводную часть, с продуктом литиирования бромпроизводного Л27 (см. схему 8). Оказалось, что взаимодействие литиевого интермедиата Л28 с псевдо-углеводным эквивалентом Л29 приводит к образованию в основном нежелательного димерного продукта Л30, а целевой нуклеозид Л32 был получен как минорный продукт при использовании двойного избытка *t*-BuLi.

Использование *t*-BuLi, вместо привычного *n*-BuLi, на стадии образования С-С связи авторы объясняют возможностью протекания реакции присоединения *n*-BuLi к кетонитронам, тогда как для *t*-BuLi этого не наблюдается.

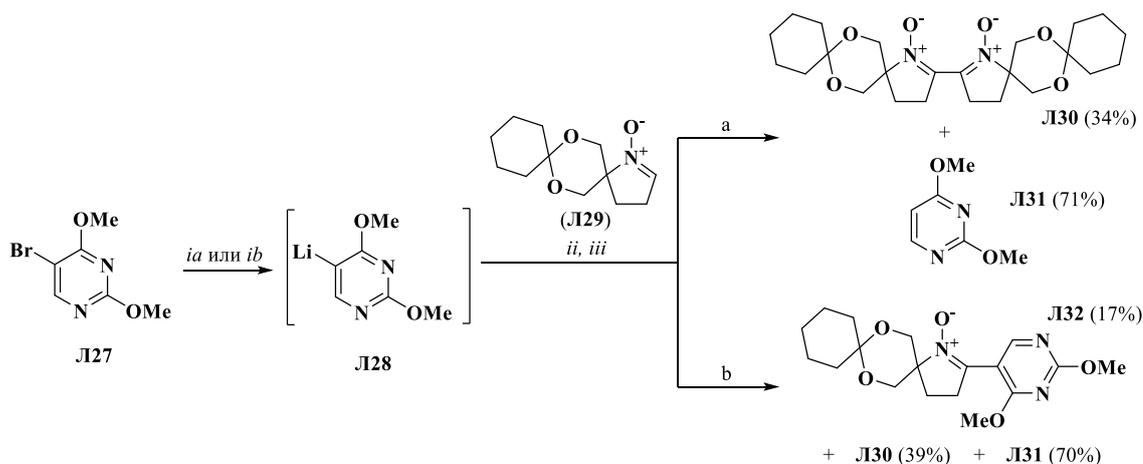


Схема Л8

**Реагенты и условия:** *i.* *t*-BuLi (1.7 М в пентане), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 мин; (*a*) Л27/*t*-BuLi = 1 : 1.2, (*b*) Л27/*t*-BuLi = 1 : 2; *ii.* ТГФ,  $-78 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ , 3ч; *iii.* Cu(OAc)<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (водн.), 1,4-диоксан, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ , 1 день.

В свою очередь, магниевый интермедиат Л33, получаемый при обработке арилбромида Л27 металлическим магнием в ТГФ в присутствии 1,2-дибромэтана, эффективно даёт целевой нуклеозид Л32 при взаимодействии с *N*-оксидом Л29 (см. схему Л9).

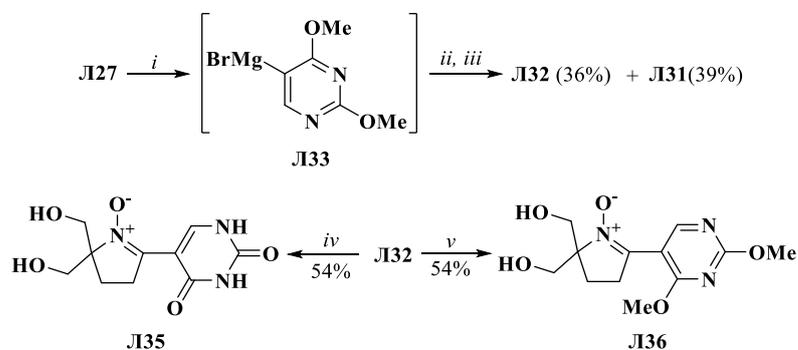
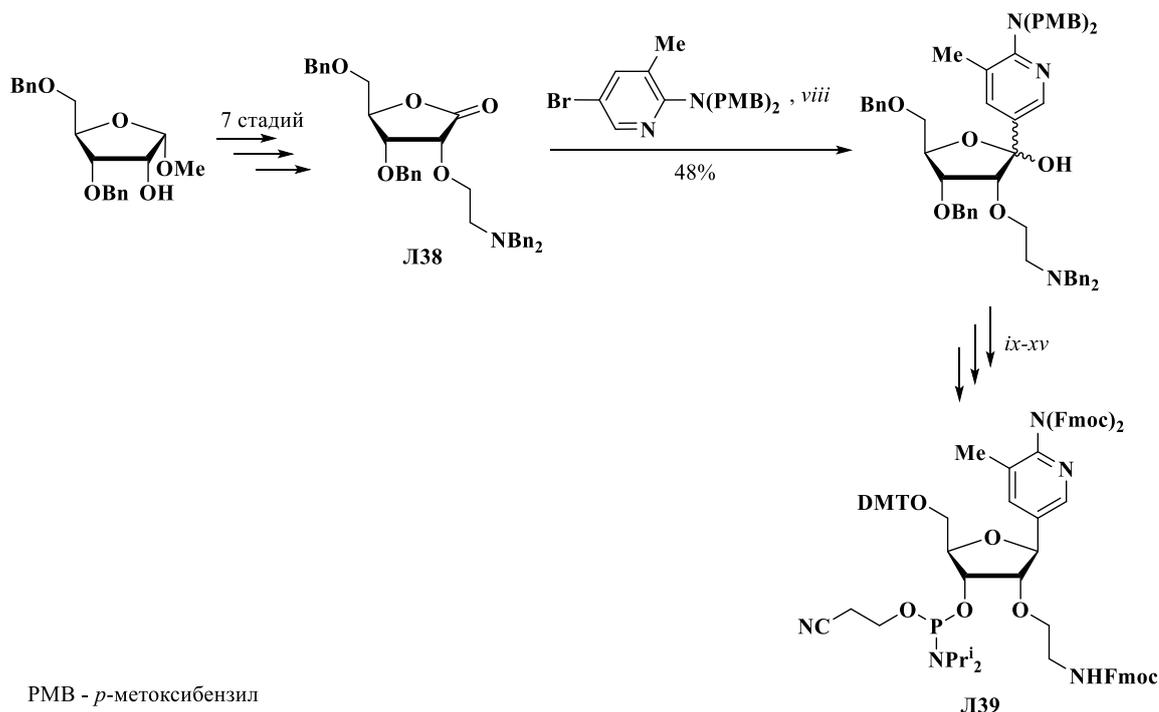


Схема Л9

**Реагенты и условия:** *i.* Mg, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, ТГФ, кипяч., 3 ч; *ii.* Л29, ТГФ, -10°C, 2 ч.; *iii.* Cu(OAc)<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> (водн), 1,4-диоксан, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °С, 1 день; *iv.* NaI, AcOH, 70°C, 30 мин.; *v.* AcOH, 80°C, 30 мин.

Таким образом, наиболее перспективным является проведение реакции С-С сочетания между Л27 и Л29 с использованием магниевого интермедиата Л33. Вместе с тем, выход побочного продукта Л31 всё равно остаётся высоким и поэтому требуется дальнейшее усовершенствование методики проведения данной реакции. В дальнейшем авторы планируют изучить биологическую активность полученных С-нуклеозидных аналогов, включая тестирование на способность улавливать свободные радикалы.

В работе [30] получен фосфорамидитный мономер С-нуклеозида 2'-аминоэтокси-2-амино-3-метилпиридина Л39 (Схема Л10). Для проведения ключевой стадии С-С сочетания *viii* был получен лактон Л38 в семь стадий. Сочетание реализуется при использовании *n*-BuLi с умеренным выходом 48%, что обусловлено образованием побочных продуктов гидролиза. Использование таких защитных групп, как Fmoc и DMТ связано с получением стабильных триплексов последующим использованием целевых продуктов для включения в триплексоформирование олигонуклеотидов (ТФОs).



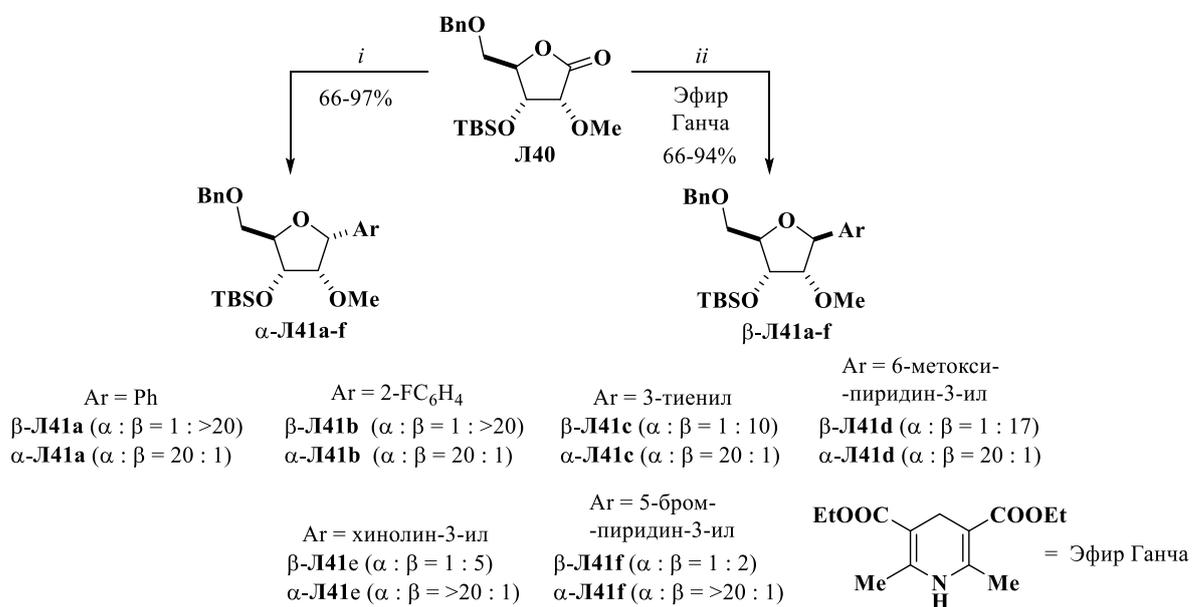
**Схема Л10**

**Реагенты и условия:** *i-vii.* Выходы продуктов на стадиях от 72 до 99%; *viii.* *n*-BuLi (1 экв.), ТГФ, -78°C; *ix.* Et<sub>3</sub>SiH, BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 26 ч., 57%; *x.* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, ~20 °С, 5ч., 85%; *xi.* BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 7 ч., 88%; *xii.* Pd/C, MeOH, 50 °С, 18 ч; *xiii.* TMSCl, Py, ~20°C, 2 ч.; Fmoc-Cl, MeCN

(б/в.), ~20 °С, 4 ч, KF (в воде), ~20 °С, 20 мин; *xiv.* DMTCl, 8 ч, 20 °С, 78%; *xv.* NC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(Cl)NPr<sub>2</sub>, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 ч, ~20 °С., 82%.

Исследования показали, что соединение **Л39** является мономером, стабилизирующим триплекс, что способствует высокой устойчивости к нуклеазе получаемых олигонуклеотидов на его основе.

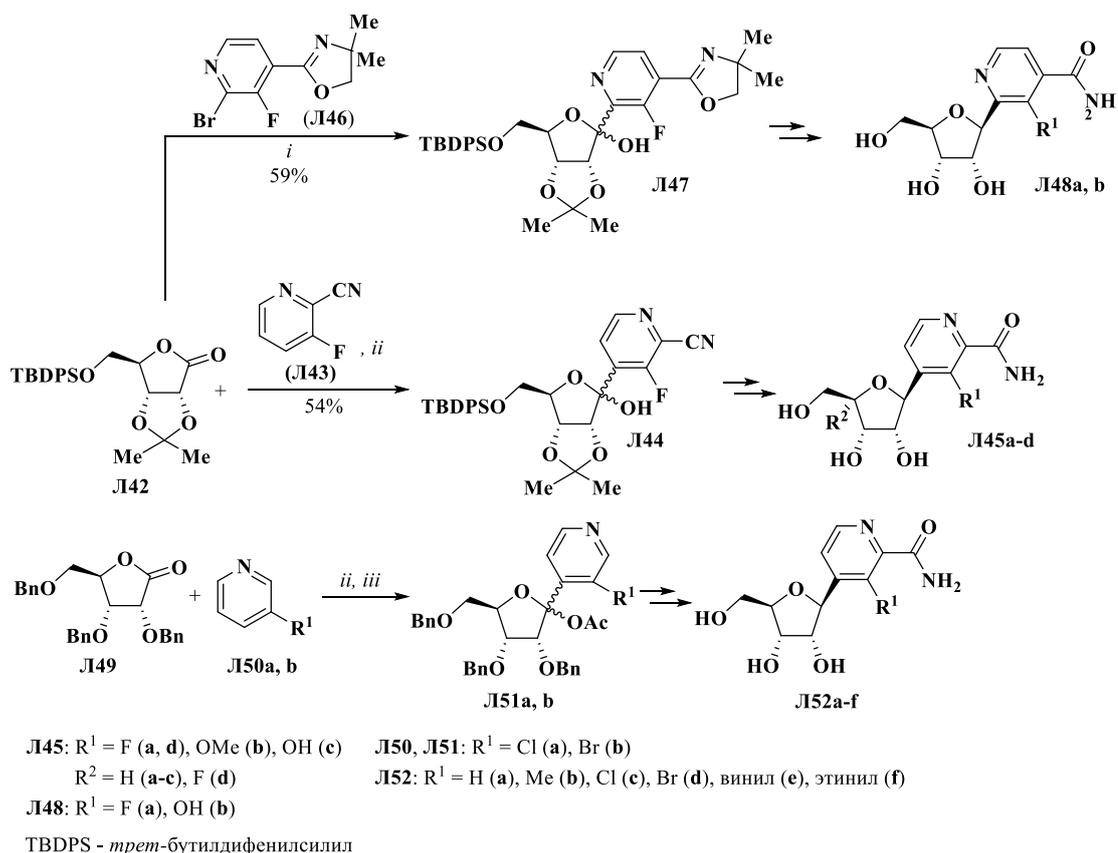
Образование С-С связи для создания молекул целевых нуклеозидов **Л41a-f** было выполнено взаимодействием соответствующих (гет)ариллитиевых производных с риболактоном **Л40** (Схема Л11) [31]. Дезоксигенирование каждой смеси продуктов в присутствии VF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O и триэтилсилана протекает с выходом от хорошего до отличного с получением целевых С<sup>1</sup>-ариллированных рибоз исключительно в виде α-аномеров **Л41a-f**. Кроме того, авторы впервые использовали эфир Ганча в качестве восстановителя для получения β-аномеров соответствующих нуклеозидов **Л41a-f**.



**Схема Л11**

**Реагенты и условия:** *i.* 1) ArLi, 2) VF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH; *ii.* 1) ArLi, 2) VF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, Эфир Ганча.

Структурные аналоги фавипиравира – С-нуклеозиды пиридина, пиридазина и пиримидина получены в работе [32] (Схема Л12). Стоит отметить, что в ряде случаев для получения литиевых интермедиатов был использовано LDA, что позволяет вступать в реакцию негалогенированным производным **Л43** и **Л50a, b**. В результате взаимодействия образующегося интермедиата с защищенным лактоном **Л42** образуется смесь аномеров **Л44**, соотношение которых не приводится. Реакция с лактоном **Л49** была реализована в аналогичных условиях с получением соответствующих производных **Л52a-f**. Напротив, для получения С-нуклеозидов **Л48a, b** был использован бромсодержащий пиридин **Л46**, который активировался для сочетания с лактоном **Л42** с помощью *n*-BuLi.

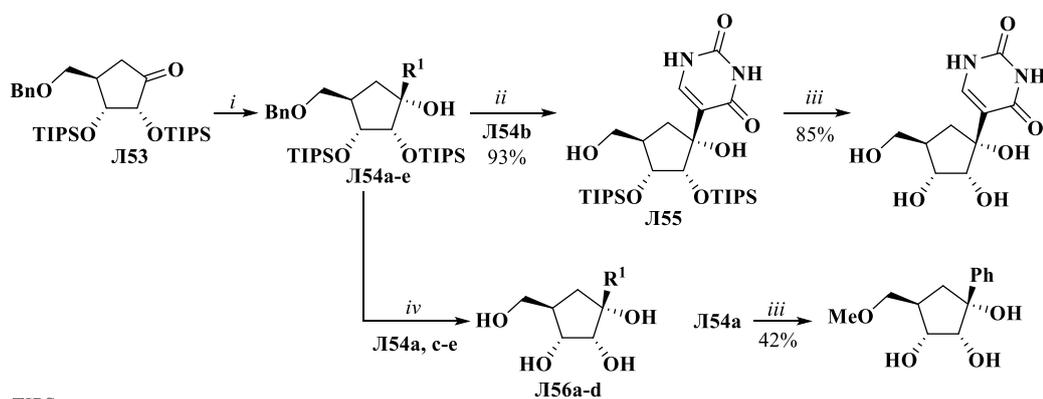


### Схема Л12

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi (1 экв.), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2 ч; *ii.* LDA (1 экв.), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; *iii.* бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS), Ac<sub>2</sub>O.

5'-О-Трифосфатная форма соединения **L145a** была исследована на возможность ингибирования РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRp) вирусов гепатита С, риновируса и норовируса. Полученные значения IC<sub>50</sub> 5.3, 4.0 и 3.5 мкМ, соответственно, свидетельствуют о широком спектре противовирусной активности **L145a**, если оно будет профосфорилировано в инфицированной клетке. Противогриппозная активность полученных соединений была исследована на эпителиальных клетках собачьей почки Мадин-Дарби (MDCK), инфицированных штаммом гриппа H1N1. Соединение **L145a** имеет активность и цитотоксичность, аналогичные фавипираву (EC<sub>50</sub> 1.9 мкМ для **L145a** и 2.7 мкМ для фавипираву). Хотя соединение **L145c** обладает ещё лучшей ингибирующей активностью (EC<sub>50</sub> = 1.3 мкМ), его цитотоксичность в разы выше (CC<sub>50</sub> = 2.0 мкМ), чем у **L145a** и фавипираву (CC<sub>50</sub> = >400 мкМ).

В работе [33] представлен диастериоселективный синтез карбоциклических С-нуклеозидов на основе литиевых или магниевых солей соответствующих агликонов и циклопентана **L153**, полученного из норборнадиена в 4 стадии (схема Л13).



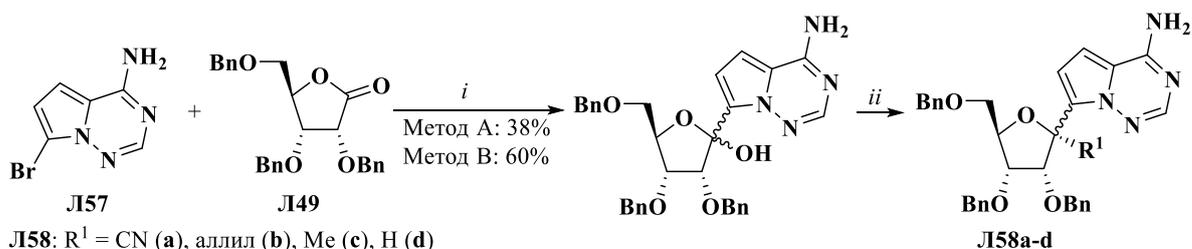
TIPS - триизопропилсилил

Соединение	R	Выход (%)	Соединение	R	Выход (%)
Л54, Л56		92	Л54, Л56		92
Л54a, Л56a	Ph	55	Л54c, Л56b	Bu	92
Л54b	2,4-бис(бензилокси)- пиримидин-5-ил	45	Л54d, Л56c	Bn	93
			Л54e, Л56d	тиазол-4-ил	90

### Схема Л13

**Реагенты и условия:** *i.* PhLi (1.5 экв.), ТГФ, 0°C (Л54a); 2,4-бис(бензилокси)-5-бромпиридин, *n*-BuLi (1 экв.), ТГФ, -78 °C затем Л53, -78 → 20°C (Л54b); *n*-BuMgCl (1.5 экв.), ТГФ, 0 → 20°C (Л54c); BnMgCl (1.5 экв.), ТГФ, 0 → 20°C, (Л54d); 4-бромтиазол, *i*-PrMgCl · LiCl (1.07 экв.) (Л54e); *ii.* H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 80°C, (Л55); *iii.* Bu<sub>4</sub>NF, ТГФ, ~-20°C; *iv.* а) Bu<sub>4</sub>NF, ТГФ, ~-20°C, б) H<sub>2</sub> (50 бар), Pd(OH)<sub>2</sub>/C, ТГФ, 70°C;

Командой Gilead Sciences разработаны полезные методы синтеза С-нуклеозидов азолоазинового ряда с помощью прямого С-С сочетания различных лактонов и активированных азолотриазиннов. Особого внимания заслуживают С-нуклеозиды, модифицированные по 1'-С-атому углерода углеводного фрагмента. Опираясь на ранее исследованные структурно похожие соединения, обладающие биологической активностью, были получены 1'-замещенные С-нуклеозидные аналоги Туберцидина (Схема Л14) [34]. Высокая β-стереоселективность была достигнута аномерным восстановлением интермедиата-гемициталя, полученного сочетанием гетероариллитиевого реагента с защищенным рибнолактоном Л49. Авторами показано, что проведение С-С-сочетания по методу А, в котором *n*-BuLi добавляется к галогенпроизводному Л57 без предварительной защиты аминогруппы, приводит к пониженному выходу целевого продукта, который составил 38%. В то же время, предварительно добавление NaN и 1,1,4,4-тетраметил-1,4-дихлордисилилэтан для защиты аминогруппы соединения Л57 (метод В) позволяет существенно повысить выход продукта С-С-сочетания до 60%.



#### Схема Л14

**Реагенты и условия:** *i.* Метод А: 1) *n*-BuLi (3,3 экв.), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; 2) Л149, 3 ч. Метод Б: 1) 1,1,4,4-тетраметил-1,4-дихлордисилилэтан (1.2 экв.), NaH (2.2 экв., 60% в масле), *n*-BuLi (3.3 экв.), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$  2) Л149, 1 ч. *ii.* Л158a: TMSCN (4 экв.), TMSOTf (3 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, β : α = 57 : 43, 76%. При  $-78^{\circ}\text{C}$ , 5 ч., β : α = 85 : 15, 58%; Л158b: аллилтриметилсилан (3 экв.), BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (3 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, β : α = 74 : 26, 76%. При  $-78^{\circ}\text{C}$ , β : α = 87 : 13, 70%; Л158c: AlMe<sub>3</sub> (5 экв.), BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (4 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 12 ч., β : α = 52 : 48; Л158d: BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (3 экв.), Et<sub>3</sub>SiH (4 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 ч. β : α = 95 : 5.

При модификации углеродного атома С-(1') авторами была исследована стереоселективность протекаемых реакций при различных температурах и кислотах Льюиса (табл. 1).

В синтезе нитрила Л158a ключевым параметром оказалась температура протекания реакции. Так, при 0°C стереоселективность не наблюдалось, несмотря на хороший выход. Изменив температуру на  $-78^{\circ}\text{C}$ , а в последствии и заменив TMSOTf на BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, удалось добиться высокой селективности, хоть и со снижением выхода.

**Таблица Л1.** Исследование стереоселективности реакции получения соединений Л158a-d

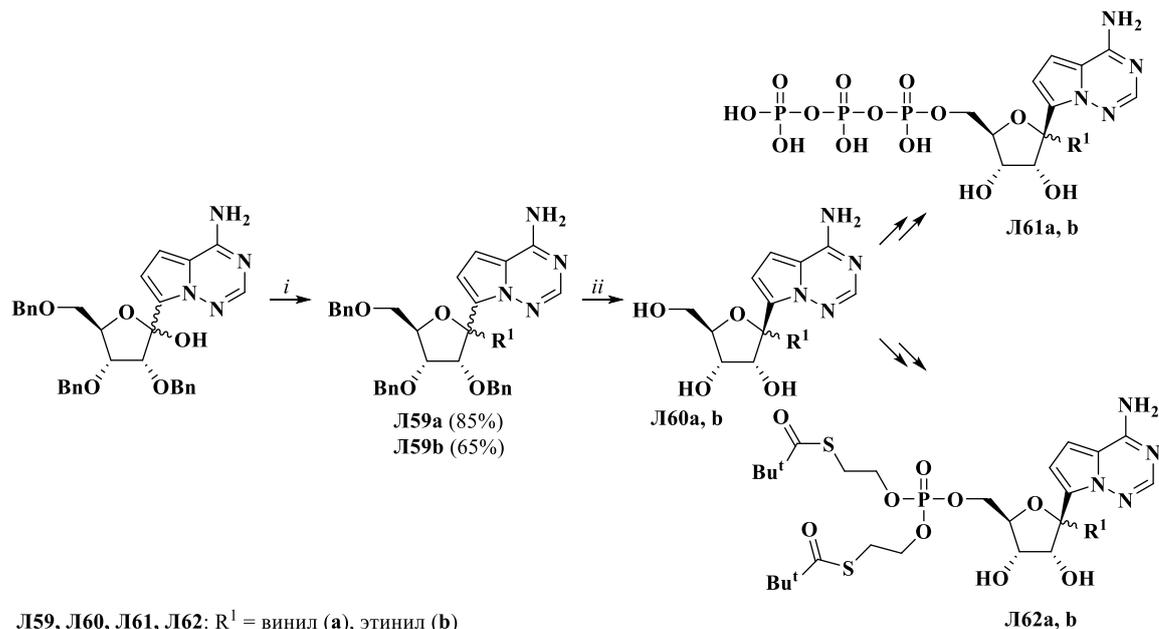
Соединение	Нуклеофил	R <sup>1</sup>	Кислота Льюиса	T/°C	t/ч	Выход Л158 (%)	α : β
Л158a	TMSCN	CN	TMSOTf	0	2	76	43 : 57
				$-78$	3	65	15 : 85
			BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O			58	11 : 89
Л158b	AllylTMS	Allyl	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	$-78$	2	55	13 : 87
				0		75	26 : 74
Л158c	AlMe <sub>3</sub>	Me	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	0	3	45	50 : 50
Л158d	Триэтилсилан	H	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	0	1	82	5 : 95

Снижением температуры также удалось улучшить селективность процесса при получении аллильного производного Л158b. Однако такой подход не был успешен в случае соединения Л158c. Проведение реакции при 0°C привело к образованию аномерной смеси в соотношении 1 : 1 с

выходом 45%, тогда как при  $-78^{\circ}\text{C}$  выход оказался менее 5% (соотношение стереоизомеров в данном случае авторами не приведено).

Дальнейшее удаление защитных групп в молекуле **Л58d** при помощи  $\text{BCl}_3$  при  $-78^{\circ}\text{C}$  привело к получению С-нуклеозида с выходом 78%.

Данная работа в последующем была дополнена [35] получением 1'-винил- и 1'-этинилпроизводных **Л59a, b** с последующим переводом их в пролекарственные фосфорилированные формы для проведения биологических испытаний (Схема Л15). Выходы соединений **Л60, Л61, Л62** авторами не указаны.



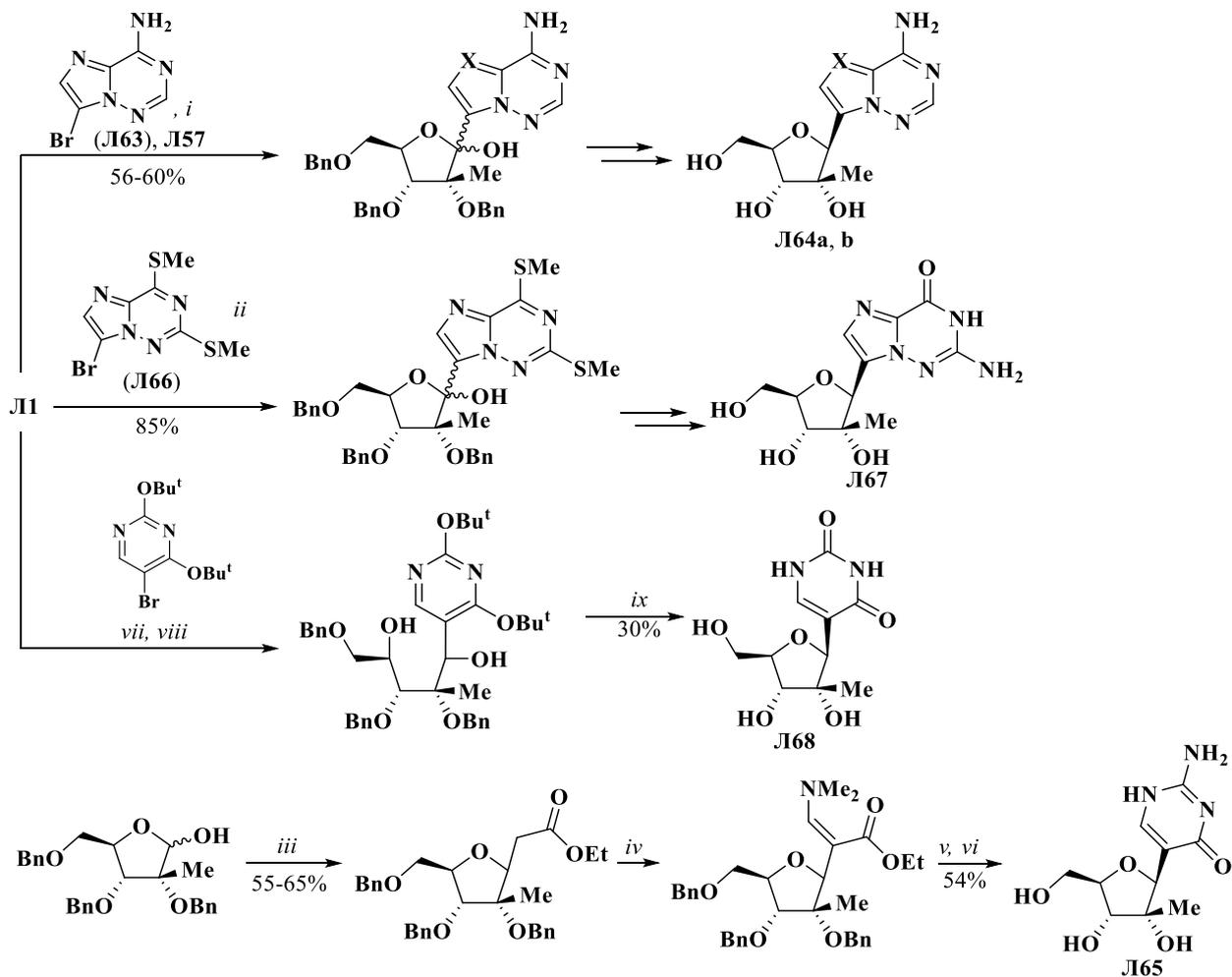
### Схема Л15

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$  (6 экв.), ТГФ,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ , 2 ч, 2)  $\text{MsOH}$  (кат.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ , 3 ч ( $\beta : \alpha = 1 : 1$ ) **Л59a**; этинилмагнийхлорид (6 экв.), ТГФ,  $0 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ , 2 ч, 3)  $\text{MsOH}$  (кат.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ , 3 ч ( $\beta : \alpha = 2 : 1$ ) **Л59b**; *ii.*  $\text{BCl}_3$  или  $\text{BBr}_3$  (4–8 экв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 1 ч.

Синтезированные нуклеозиды **Л60a, b** были исследованы в отношении некоторых РНК вирусов. Наилучшую активность в отношении вируса гепатита С, вируса жёлтой лихорадки, вируса Денге 2 типа, парагриппа 3 типа и коронавируса SARS-CoV показало соединение **Л60a** со значениями  $\text{EC}_{50} = 4.1, 11, 9.46, 1.71$  и  $2.24$  мкМ, соответственно. Также соединение пролекарственного типа **Л62a** показало наилучшие значения  $\text{EC}_{50}$  и  $\text{IC}_{50}$  (0.085 и 5.6 мкМ, соответственно) в исследовании на способность ингибировать RdRp вируса гепатита С.

В дальнейшем были получены 2'-С-Ме С-нуклеозиды аналогов аденозина **Л64a, b, Л67**, цитидина **Л65** и уридина **Л65** (схема Л16) [36]. Можно отметить, что С-С сочетание между риболактоном **Л1** и бромагликонами **Л57** или **Л63** в присутствии 3.3 эквивалентов *n*-BuLi протекает с хорошим выходом (56 и 60%), а при использовании диметилсульфанильного производного **Л66** выход составляет 85% даже с эквимольным количеством *n*-BuLi. Оказалось,

что сочетание лактона **Л1** с 5-бром-2,4-О-ди-*tert*-бутоксипиримидином сопровождается раскрытием рибозидного фрагмента, что потребовало дополнительных двух стадий для получения соединения **Л68**.



### Схема Л16

**Реагенты и условия:** *i.* **Л57** или **Л63**,  $(\text{ClSiMe}_2\text{CH}_2)_2$  (1.2 экв.), затем *n*-BuLi (3.3 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$  затем **Л1**, 1 ч; *ii.* **Л66**, *n*-BuLi, (1.0 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , затем **1**, 1 ч; *iii.*  $\text{Ph}_3\text{PCNCO}_2\text{Et}$  (1.5–2.5 экв.), MeCN, микроволновое излучение,  $180^\circ\text{C}$ , 1 ч; *iv.* реагент Бредерека (1.5 экв.), толуол,  $120^\circ\text{C}$ , 6 ч; *v.* гуанидин (10 экв. свежеприготовленный), MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 24 ч, 30% (2 стадии); *vi.*  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, 54%; *vii.* (a) 5-бром-2,4-ди-*tert*-бутоксипиримидин, *n*-BuLi, (1.0 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$  затем **1**, 1 ч; (b)  $\text{NaBH}_4$  (4 экв.), MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 1 ч; *viii.* HCl и EtOH (1 : 10, v/v),  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 2 ч; *ix.*  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C

Среди полученных соединений только аденозиновые аналоги **Л64a, б** проявили анти-ВГС активность (сабгеномный репликон GT1b вируса гепатита С). С другой стороны, их значения  $\text{EC}_{50}$  оказались больше почти в 20 раз по сравнению с соответствующими N-нуклеозидами. Показатели  $\text{IC}_{50}$  оказались наилучшими у **Л64b** и **Л67** (0.31 и 0.19 мкМ против 0.30 и 0.25 мкМ у соответствующих N-нуклеозидов).

В продолжение своей работы, Aesop Cho и S. E. Metobo синтезировали С-нуклеозид 1'-циано-2'-С-метил-4-аза-7,9-(дидеаза)аденозина **Л69** при взаимодействии исходного лактона **Л1** и бромгетероцикла **Л57** с добавлением 3.3 эквивалентов *n*-BuLi и 1 эквивалента 1,1,4,4-тетраметил-1,4-дихлордисилилэтана (схема Л17) [37].

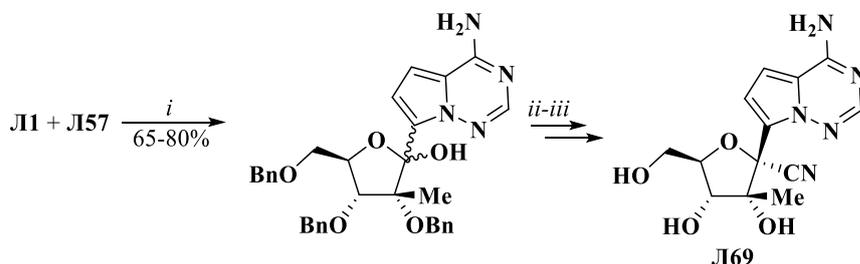


Схема Л17

**Реагенты и условия:** *i.* (ClSiMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1 экв.), *n*-BuLi (3.3 экв.), ТГФ, -78°С, 1 ч; *ii.* TMSCN (6 экв.), TMSOTf (4 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15 → 0 °С, 2 ч, 85-95%; *iii.* ВCl<sub>3</sub> (3 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°С, 1 ч, 90%.

Соединение **Л69** оказалось активным в ферментативном анализе NS5В (EC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub> = 1.98/0.31 мкМ), однако в анализе на основе клеток репликаона активности не наблюдалось. После перевода **Л69** в монофосфатное пролекарство фосфорамидатного типа было обнаружено, что оно проявляет хорошую репликационную активность со значением EC<sub>50</sub> = 1.05 мкМ.

Учёными из Gilead Sciences также получен 2'-фтор-2'-С-Ме С-нуклеозид **Л72**, обладающий ингибирующей активностью в отношении полимеразы вируса гепатита С (схема Л18) [38]. После перевода **Л72** в 5'-О-трифосфатную форму были определены значения IC<sub>50</sub> в отношении NS5В полимеразы генотипа 1b дикого типа и EC<sub>50</sub> для GT1b 0.42 и 3.24 мкМ, соответственно.

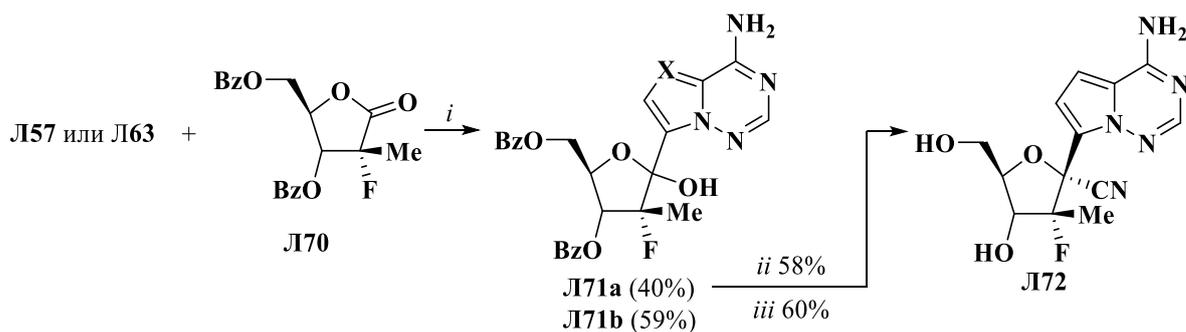


Схема Л18

**Реагенты и условия:** *i.* 1) **Л57** или **Л63** (1 экв.), (ClSiMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (1.02 экв.), ТГФ, -78°С, *n*-BuLi (1,6 М) (1,1 экв.), 2) затем **Л70**; *ii.* TMSCN, In(OTf)<sub>3</sub>, дихлорэтан, (β : α ~95/5; *iii.* конц. NH<sub>3</sub> (водн.), MeOH.

На настоящий момент известно несколько путей получения нуклеозидного ядра Ремдесивира с выходами от 25 до 69% на стадии образования С-С связи между агликоном и рибозидом [20, 34, 35, 39-42].

Китайскими учёными [43] было предложено дополнительно вводить вторичные амины в реакционную смесь для стабилизации литиевого интермедиата агликона и повышения выхода в данном превращении (Схема Л19). Используя стерически затрудненные вторичные амины (см. строки 4-7 в табл. Л2) удалось добиться улучшения выхода целевого продукта вплоть до 74%. Замена диизопропиламина на диизопропилэтиламин снижает выход до 49%. Кроме того, было исследовано влияние соотношения растворитель/реагенты на выход целевого продукта и показано, что оптимальной является концентрация 0.2 моль · л<sup>-1</sup>.

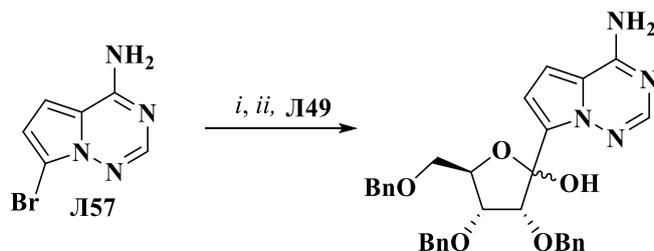


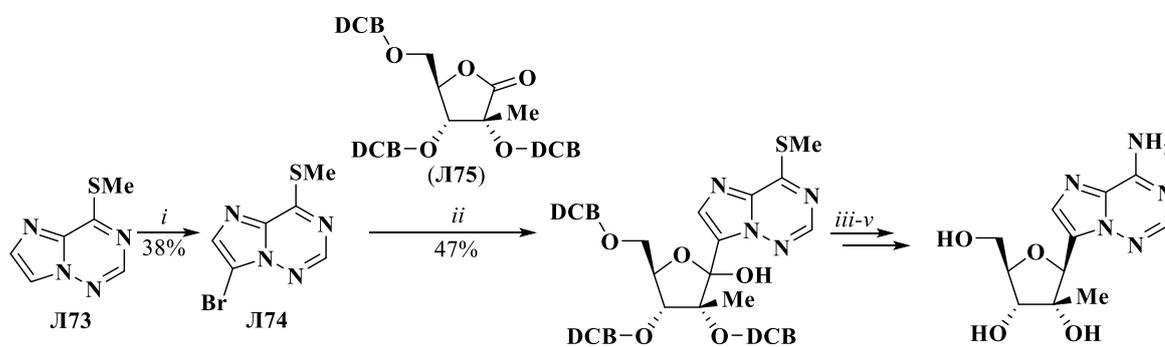
Схема Л19

**Реагенты и условия:** *i.* (ClSiMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); *ii.* R<sub>3</sub>N, *n*-BuLi, ТГФ, -78°С, 2 ч, затем Л49

**Таблица Л2.** Влияние аминов на реакцию присоединения

Опыт	R <sub>3</sub> N	Выход (%)	Опыт	R <sub>3</sub> N	Выход (%)
1	Диэтиламин	41	5	Диизобутиламин	71
2	Дипропиламин	45	6	Дициклогексиламин	70
3	Дибутиламин	54	7	2,2,6,6-тетраметил- пиперидин	74
4	Диизопропиламин	74	8	Диизопропилэтиламин	49

С-Нуклеозид на основе имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина был получен конвергентным синтезом прямого С-С сочетания бромгетероцикла Л74 и риболактона Л75 в присутствии *n*-BuLi (схема Л20) [44].



DCB - 2,4-дихлорбензил

Схема Л20

**Реагенты и условия:** *i* NBS, ДМФА, 86°C, 1 ч.; *ii*. 1) *n*-BuLi (2 экв.), -78°C, ТГФ, 2) **74**, -78°C. *iii*. NH<sub>3</sub> в MeOH, от 20°C до кипения; *iv*. BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 20°C, 3 ч. *v*. H<sub>2</sub>, Pd-C (10%), 60°C, 18 ч, NaOAc, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1), AcOH.

Гуанозиновые производные **Л67** и **Л78** были получены аналогичным образом с использованием 1.1 эквивалента *n*-BuLi (схема Л21).

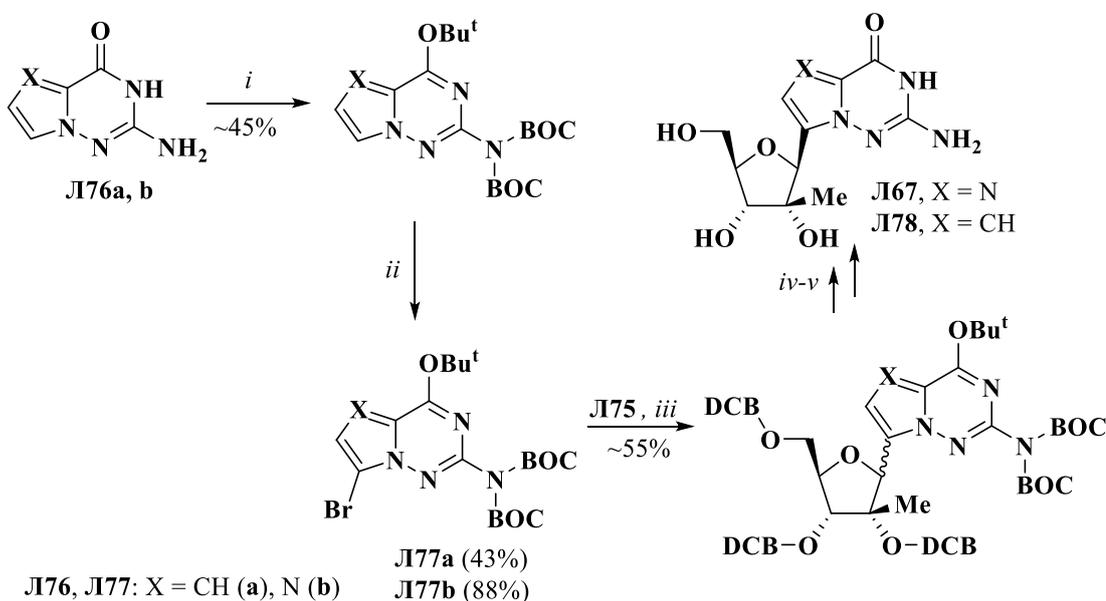


Схема Л21

**Реагенты и условия:** *i*. Et<sub>3</sub>N, DMAP, Boc<sub>2</sub>O, MeCN, ~20 °C, 46 ч; *ii*. NBS, дихлорэтан, от -10 → 0°C, 1 ч; *iii*. 1) *n*-BuLi (1,1 экв.), ТГФ, -100°C, Л77a или Л77b, 2) Л74; *iv*. BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>SiH, MeCN, -78 → 20°C, 3 ч; *v*. H<sub>2</sub> (4.3 бар) Pd/C (10%), 60°C, 18 ч, NH<sub>4</sub>OAc, MeOH–EtOAc (13 : 2) или BBr<sub>3</sub>, -78 → -30°C (для Л67).

Авторы отметили, что даже при -100°C анион гуанозинового основания был крайне нестабильным, в сравнении с аденозиновым аналогом, что приводило к низкому выходу целевого продукта. Дальнейшая оптимизация получения С-нуклеозида Л78 привела к следующей схеме, где образование ключевой С-С связи протекало с выходом 60% (схема Л22).

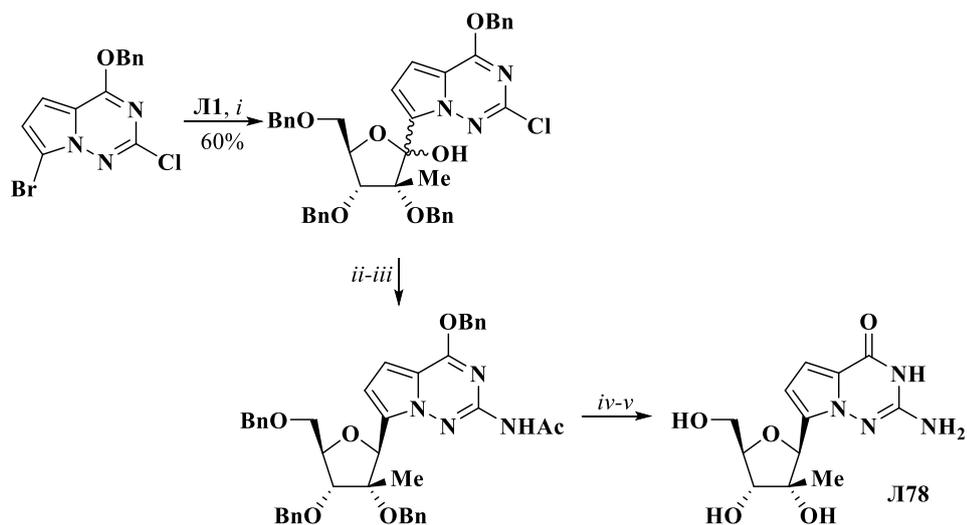
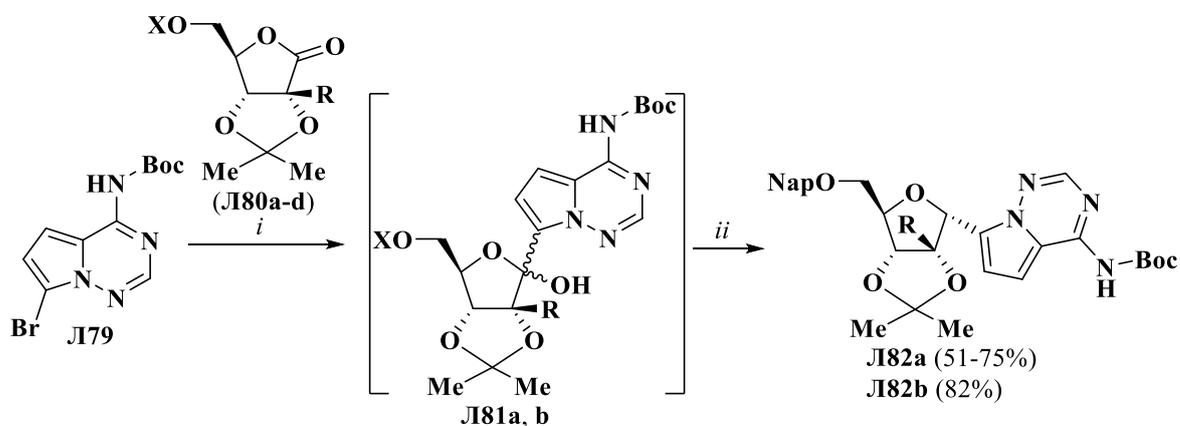


Схема Л22

**Реагенты и условия:** *i.* 1) *n*-BuLi (2 экв.),  $-100^{\circ}\text{C}$ , 2-Ме-ТГФ, 2) риболактон, содержащий  $\text{C}^7$  изомер,  $-100 \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ . *ii.*  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 15 мин.; *iii.*  $\text{MeC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ , XantPHOS,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $130^{\circ}\text{C}$ , 1 ч.; *iv.*  $\text{H}_2$ , Pd/C (10%), MeOH,  $20 \rightarrow 50^{\circ}\text{C}$ , 70 ч.; *v.* NaOMe,  $20 \rightarrow 80^{\circ}\text{C}$ .

Описан новый и эффективный синтез как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -С-нуклеозидов с высокой аномерной селективностью из  $\text{N}^6$ -Boc защищённых пуриновых аналогов (схема Л23) [45].



Л80: R = Me (a-c), H (d), X = TBS (a), TBDPS (b), Nap (c, d)

Л81, Л82: R = Me (a), H (b)

Схема Л23

Были изучены реакции литиирования и последующего нуклеофильного присоединения в различных условиях с использованием разных субстратов (табл. Л3).

**Таблица Л3.** Результаты исследования условий получения С-нуклеозидов пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амина

Опыт	Реактант	Условия присоединения (i)	Условия восстановления (ii)	Продукт/выход (%)
1	<b>Л80а</b>	<i>n</i> -BuLi, ТГФ, -78 °С	-	х
2	<b>Л80а</b>	<i>n</i> -BuLi, Et <sub>2</sub> O, -78 °С	-	х
3	<b>Л80а</b>	NaH, ТГФ, ~20 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	-	х
4	<b>Л80а</b>	LiH, ТГФ, ~20 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	-	х
5	<b>Л80а</b>	LiHMDS, ТГФ -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	-	х
6	<b>Л80а</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, -40 °С	у
7	<b>Л80а</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	TMSOTf, Et <sub>3</sub> SiH, -78 °С	у
8	<b>Л80b</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	-	х
9	<b>Л80с</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, -40 °С	<b>Л82а/51</b>
10	<b>Л80с</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	TMSOTf, Et <sub>3</sub> SiH, -78 °С	<b>Л82а/75</b>
11	<b>Л80d</b>	LDA, ТГФ, -30 °С, затем <i>n</i> -BuLi, -78 °С	TMSOTf, Et <sub>3</sub> SiH, -78 °С	<b>Л82b/82</b>

х – продукт присоединения не образуется

у – продукт восстановления не образуется

Было отмечено, что присутствие протона ВосNH-фрагмента вызывает побочное замещение атома брома на водород, даже в случае использования NaH, LiH или LiHMDS для N<sup>6</sup>-депротонирования. Только при использовании LDA было достигнуто присоединение лактона. Однако при дальнейшем восстановлении интермедиатов **Л81а, b** было обнаружено, что защита 5'-O-TBS является нестабильной на этой стадии, что приводит к образованию смеси соединений. TBDPS-защита оказалась, предположительно, стерически громоздкой и препятствовала образованию желаемого продукта восстановления. И только при использовании риболактона с



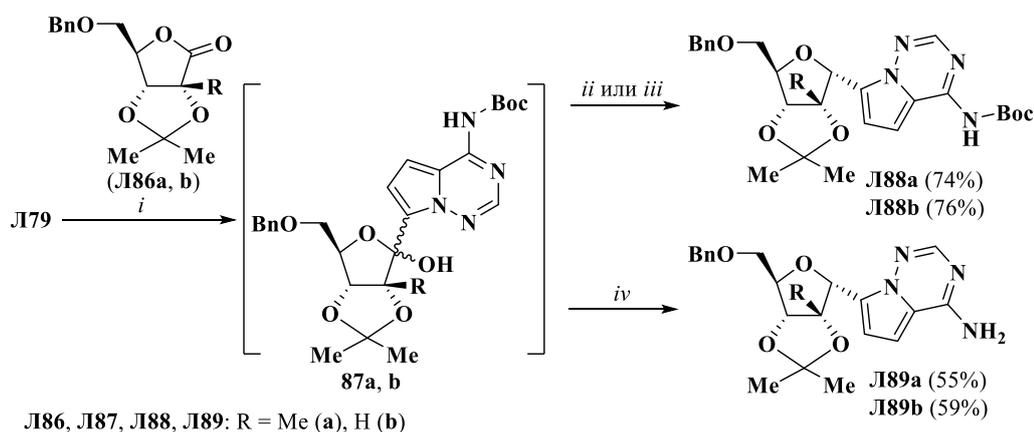


Схема Л25

**Реагенты и условия:** *i.* LDA (1.3 экв.), ТГФ,  $-30^\circ\text{C}$ , затем *n*-BuLi (2.5 экв.),  $-78^\circ\text{C}$ ; *ii.* TMSOTf, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^\circ\text{C}$ ; *iii.* BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-10^\circ\text{C}$ ; *iv.* BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ .

Для получения β-С-нуклеозидов и изучения их аномерной селективности были использованы *per*-O-Bn лактоны Л1 и Л49 (схема Л26).

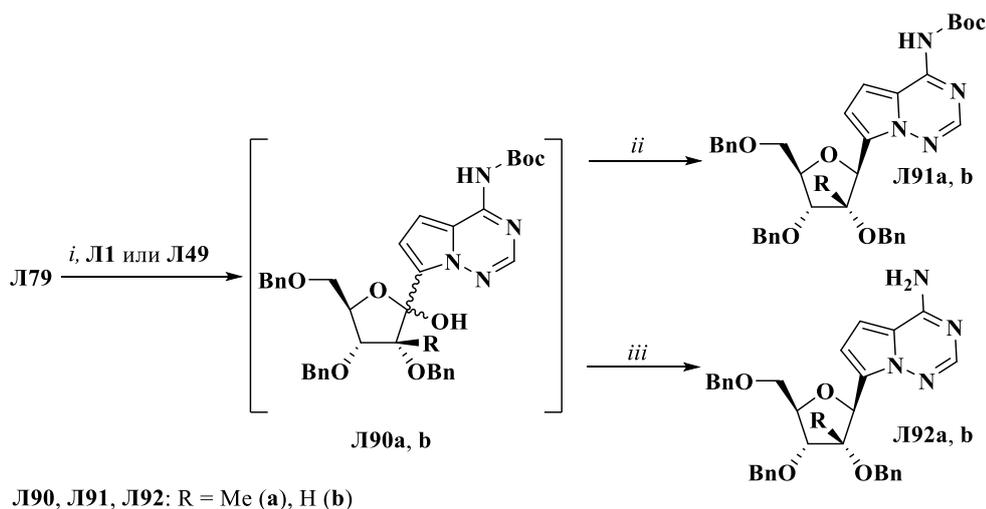


Схема Л26

**Реагенты и условия:** *i.* Л1 или Л49, LDA (1.3 экв.), ТГФ,  $-30^\circ\text{C}$ , затем *n*-BuLi (2.5 экв.),  $-78^\circ\text{C}$ ; *ii-iii.* Условия восстановления представлены в табл. Л4.

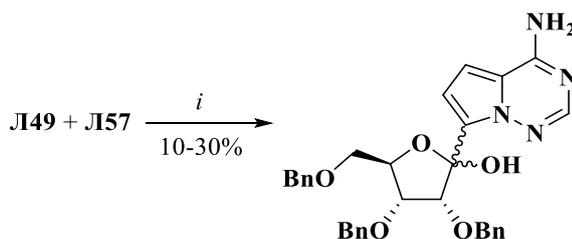
При взаимодействии гетероцикла Л79 с лактонами Л1 и Л49 в условиях опытов 9 и 10 (см. табл. Л3) и последующем восстановлении в условиях опытов 1 и 2 (см. табл. Л4) были получены β-аномеры с выходами 60% и 59% соответственно.

**Таблица Л4.** Результаты исследования условий восстановления получаемых интермедиатов со схемы Л26

Опыт	Реактант	Условия восстановления	Продукты/выход
1	Л1	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -10°C	Л91a/81%
2	Л1	TMSOTf, Et <sub>3</sub> SiH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C	Л91a/80%
3	Л49	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -10°C	Л92b/87%
4	Л1	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 → 20 °C	Л92a/65%
5	Л49	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> SiH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 → 20 °C	Л92b/61%

В случае реакции соединения Л79с лактоном Л49 продукт Л91b получен с хорошим выходом через интермедиат Л90b, являющийся смесью аномеров. Согласно данным ЯМР, оба Л91a и Л91b – β-аномеры, причём α-аномеров выделено не было. В более жёстких условиях, помимо восстановления гидроксила снимается N<sup>6</sup>-Вос группа, что даёт β-С-нуклеозиды Л92a, b.

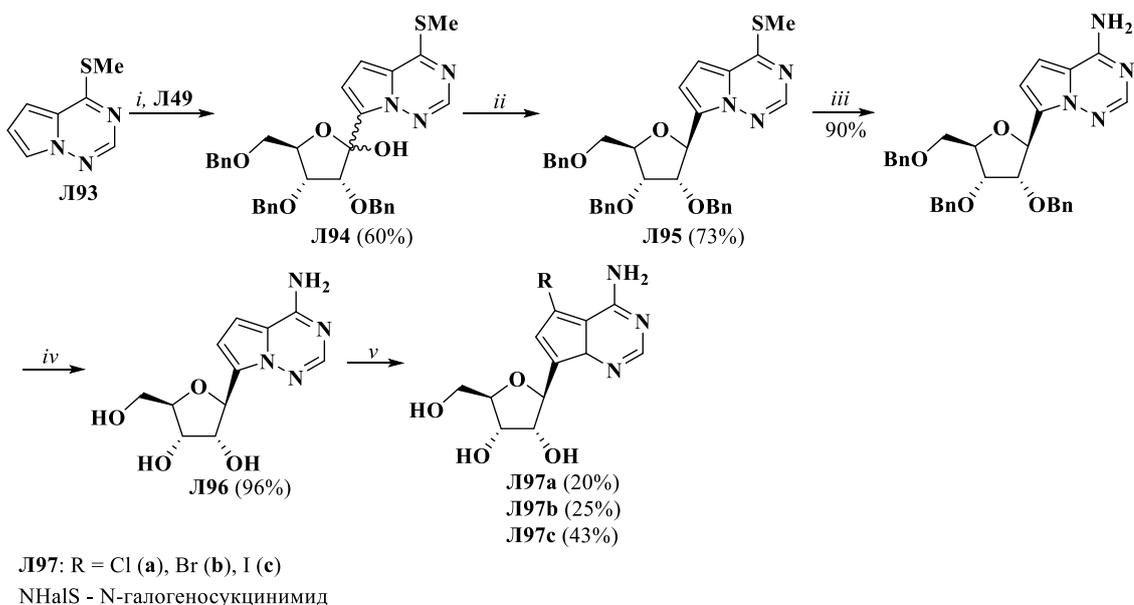
Описан синтез новых производных пирроло[2,1-f][1,2,4]триазиновых С-нуклеозидов [46]. Изначально авторы пытались создать С-С связь между 9-бром-4-аза-карбаденином Л57 и пербензилированным риболактоном Л49 (схема Л27).



**Схема Л27**

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi (3.2 экв.), ТГФ, -78°C, 3 ч.

В ходе реакции образовалась смесь изомеров с крайне низким выходом. Отмечается, что такой результат является причиной отсутствия защитной группы у экзоциклической аминогруппы. Вместо введения защитной группы было решено перейти на альтернативный агликоновый остов, которым выступил 4-(метилсульфанил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин Л94 (схема Л28).



### Схема 128

**Реагенты и условия:** *i.* LDA (1.5 экв.), ТГФ,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; *ii.*  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ; *iii.* 7M  $\text{NH}_3$ , MeOH,  $100^{\circ}\text{C}$ ; *iv.*  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , AcOH,  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ; NHalS, ДМФА,  $0^{\circ}\text{C}$

После создания С-С связи между агликоном и рибозидом, полученное соединение **194** подвергли аномерному восстановлению с получением только  $\beta$ -аномера **195**. Перед удалением бензильной защиты была проведена замена тиометильной группы на аминогруппу. Стоит отметить, что в случае снятия бензильной защиты в концентрированной соляной кислоте происходит раскрытие рибозного цикла совместно с дебензилированием.

Было проведено галогенирование полученных С-нуклеозидов N-галогеносукцинимидами с получением хлор-, бром- и иод производных **197** с выходами от 20 до 43%. Иод у соответствующего соединения был впоследствии заменён на нитрильную группу реакцией кросс-сочетания в присутствии  $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$  и цианида цинка.

Соединение **196** проявило значительную цитотоксическую активности в отношении линий гематологических и плотных раковых клеток человека. Это соединение заслуживает дальнейшей оценки в качестве противоопухолевого агента путем тестирования на соответствующих животных моделях. Точная молекулярная мишень этих соединений в настоящее время неизвестна и должна стать предметом будущих биохимических исследований.

Редко встречающийся класс ксило-С-нуклеозидов (3'-эпимеров рибонуклеозидов) был исследован в работе [47]. Получена эпимерная смесь **199** ксило-С-нуклеозидов пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аминового основания с выходом 60% посредством С-С сочетания между **193** и **198** (схема 129). Соотношение стереоизомеров указывается лишь для продукта восстановления 1'-гидрокси группы ( $\alpha : \beta = 2 : 3$ ). На последней стадии снятия бензильной группы катализируемый  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  гидрогенолиз в уксусной кислоте приводит к ксило-С-нуклеозиду **1100**

с низким выходом 20% вместе с продуктом раскрытия кольца Л101 (выход 20%). Применение  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  для снятия защиты также привело к смеси продуктов. В окислительных условиях в присутствии  $\text{NaBrO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  продуктов реакция не шла, также как и при использовании  $\text{RuO}_4$ . Далее была введена CN-группа в положение 1' и сняты защитные группы с хорошими выходами на каждой стадии.

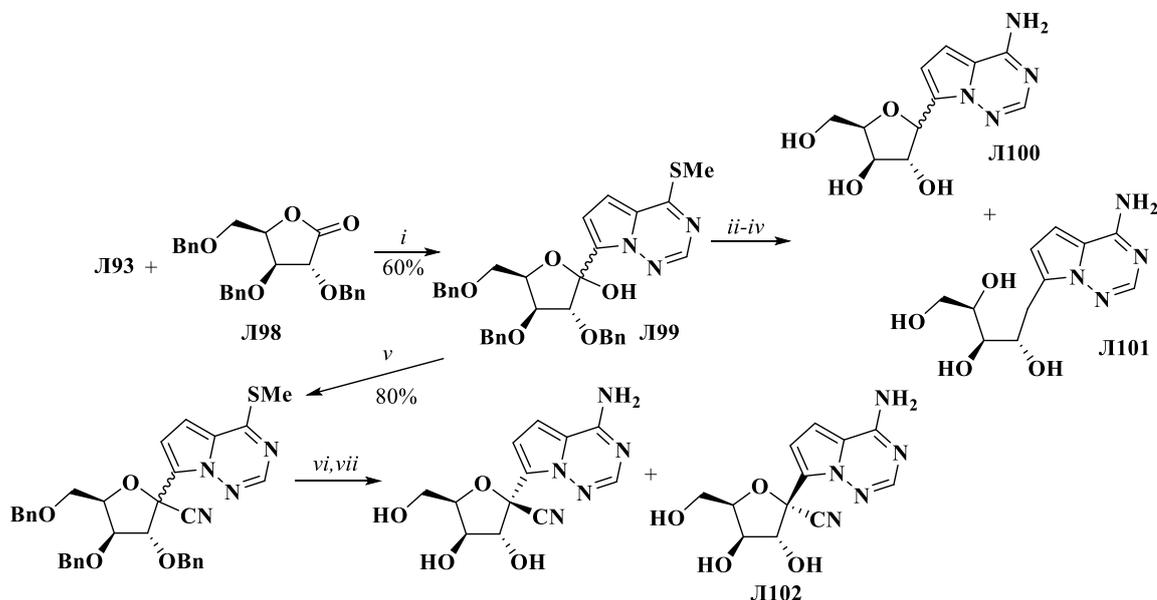


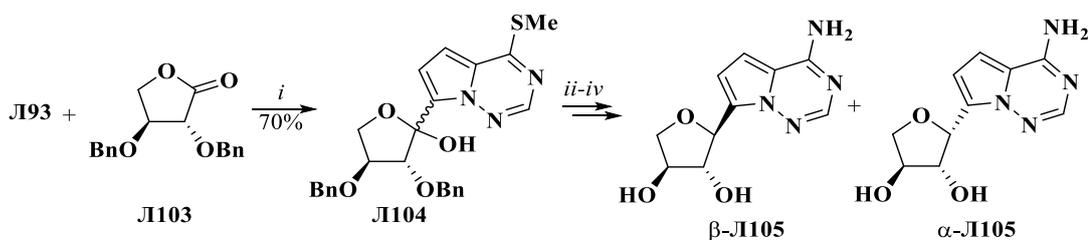
Схема Л29

**Реагенты и условия:** *i.* LDA, ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 3 ч; *ii.*  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 ч, 85%; *iii.*  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 12 ч, 85%; *iv.*  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 48 ч; *v.*  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{TMSCN}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2.5 ч; *vi.*  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ,  $\sim 18$  ч, 86%; *vii.*  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 2.5 ч.

Выделенные соединения Л100 и Л102 были исследованы в отношении действия на различные линии опухолевых клеток. Соединение Л100 обладало микромолярной антипролиферативной активностью в отношении различных опухолевых клеток, таких как HL-60 и NCI-H460, в то время как соединение Л102 не проявляло значительной цитотоксичности.

Треозил-С-нуклеозидные фосфонаты получены в работе [48] (схема Л30). В качестве агликона для сочетания с рибнолактоном Л103 использовался гетероцикл, не содержащий атома галогена в  $\text{C}^5$  положении, а для его активации был использован LDA. В результате был получен гемиацеталь Л104 как смесь двух аномеров с хорошим выходом 70%.

В дальнейшем было выполнено восстановление гидроксила, замена метилсульфанильного-фрагмента на аминогруппу и снятие бензильной защиты с получением смеси  $\alpha$  и  $\beta$  изомеров Л105 с выходом 72%, которые были разделены хроматографией. Была показана возможность последующего фосфорилирования полученных С-нуклеозидов по 3' положению с выходами на каждой стадии  $\sim 70\%$ .



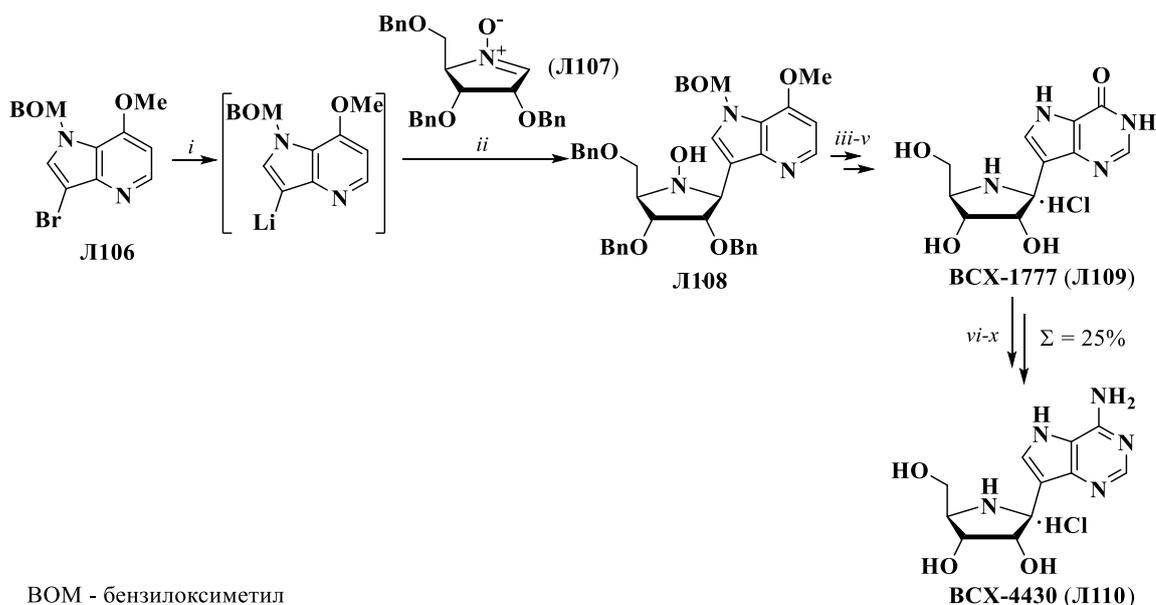
**Схема Л30**

**Реагенты и условия:** *i.* LDA (1.07 экв.), ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 3 ч. *ii.*  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 40 мин, 94%; *iii.*  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 12 ч; 92%; *iv.* циклогексан,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , EtOH, кипячение, ~18 ч,  $\beta = 23\%$ ,  $\alpha = 49\%$ .

Иммуцилины – важная группа С-нуклеозидов, обладающая противоопухолевыми и антималярийными свойствами, среди которых особым значением имеют BCX-1777 и BCX-4430. Их получение известно [49], однако представляет собой многостадийное построение агликоновой части на углеводном фрагменте.

В следующей работе [50] представлен их усовершенствованный синтез путем образования С-С связи в основных условиях между агликоном **Л106** и *N*-оксидом **Л107**, представляющим собой эквивалент рибнолактона (схема Л31).

Восстановление соединения **Л108** проходило без предварительной очистки, поэтому его выход с предыдущей стадии авторами не указан. Из-за низкой стабильности полученный интермедиат сразу же обрабатывали  $\text{Voc}_2\text{O}$  в основных условиях. Мажорный изомер был выделен колоночной хроматографией с выходом 38% с последующим снятием защиты и перекристаллизацией.

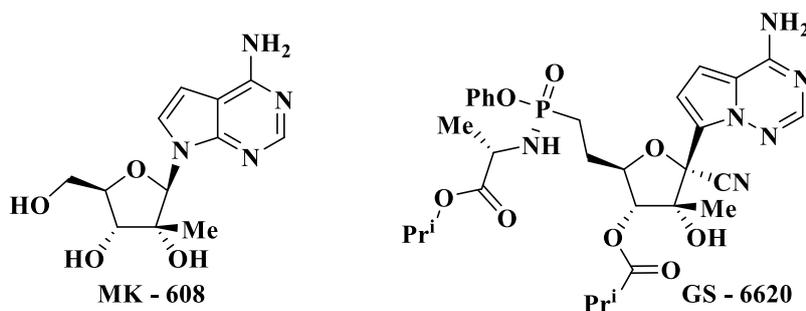
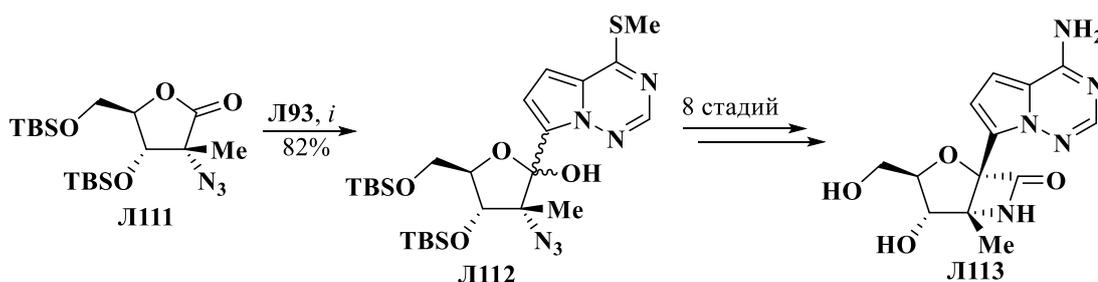


**Схема Л31**

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi (2.16 экв.), МТБЭ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *ii.* МТБЭ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; *iii.* Zn, MeOH/AcOH (1 : 5), кипячение; *iv.*  $\text{Woc}_2\text{O}$ , NaOH, ТГФ / $\text{H}_2\text{O}$  (2/1),  $\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\Sigma = 38\%$ ); *v.* HCl конц., кипячение, перекристаллизация, 70%.

Далее соединение ВСХ-1777 (**Л109**) было переведено в ВСХ-4430 (**Л110**) в 5 стадий на основе реакции типа Ульмана, катализируемой системой CuBr/*t*-BuONa, с заменой кетогруппы на фрагмент 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}$  с последующим снятием защит и переводом из соли  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  в HCl. Данный подход является достаточно малостадийным, относительно ранее разработанных<sup>49</sup>, и наличие всего 2-3 хроматографической операций делает его привлекательным для крупномасштабного синтеза.

С-Нуклеозид **Л113**, содержащий 1',2'- $\beta$ -лактаминный фрагмент и представляющий собой гибрид структур **МК-608** и **GS-6620**, который потенциально может быть ингибитором полимеразы NS5B вируса гепатита С, был получен в лаборатории Merck [51]. Роль агликона играло соединение **Л93**, которое активировали для сочетания с рибнолактоном **Л111** при помощи LDA (схема Л32). Выход гемицетала **Л112** составил 82%



TBS - *трет*-бутилдиметилсилил

Схема Л32

**Реагенты и условия:** *i.* LDA (1.1 экв.), ТГФ,  $-78 \rightarrow -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 40 мин.

Этой же группой исследователей [52] были получены 1'2'-циклопента-конденсированные С-рибонуклеозиды с использованием соединения **Л114** с четвертичным атомом углерода в положении 2' (схема Л33). Кроме получения С-нуклеозидов с экзотическими углеводными фрагментами, особенностью работы является использование TBS-защиты для атомов кислорода углеводного фрагмента, а не более классической бензильной.

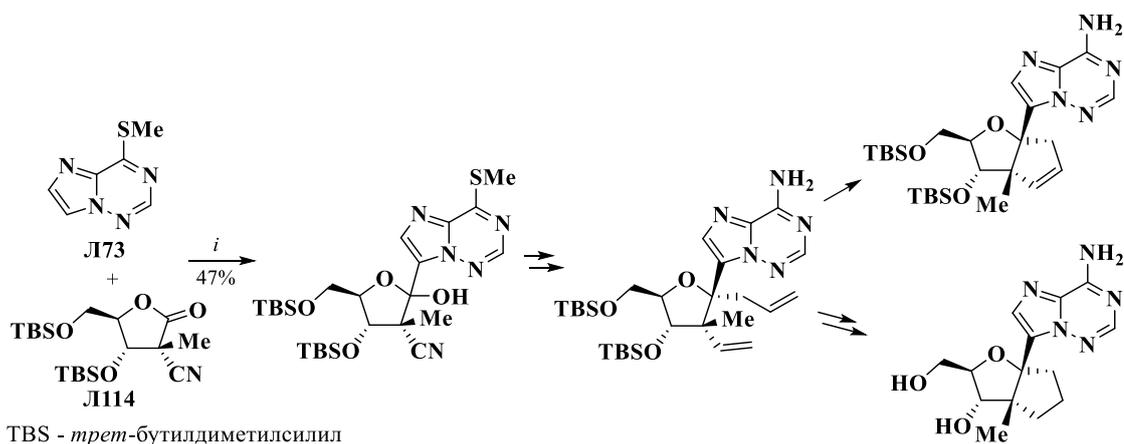


Схема Л33

**Реагенты и условия:** *i.* LDA (1.1 экв.), ТГФ,  $-78 \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 40 мин.

Проведено сравнение выходов целевых продуктов С-С сочетания в зависимости от используемых азолазиновых агликонов и функционализированных рибнолактонов (схема Л34, табл. Л5).

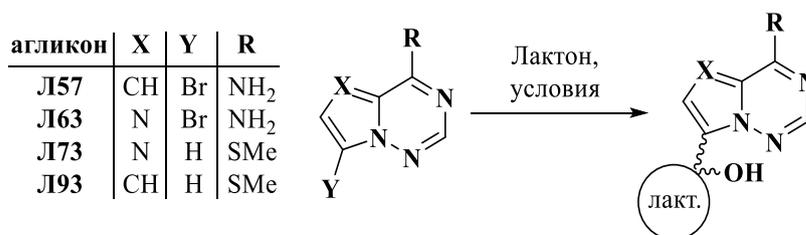


Схема Л34

**Таблица Л5.** Сравнение выходов продуктов С-С сочетания лактонов Л1, Л49, Л70, Л111, Л114 с агликонами Л57, Л63, Л73 и Л93 в зависимости от используемых реагентов и структурных особенностей

Агликон	Лактон	Ключевые реагенты	Выход (%)	Ссылка
Л57	Л49	(ClSiMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , затем NaH, <i>n</i> -BuLi, $-78^\circ\text{C}$	60	35
Л93	Л49	LDA, ТГФ, $-78^\circ\text{C}$ ,	60	53
Л57	Л1	(ClSiMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , затем <i>n</i> -BuLi, $-78^\circ\text{C}$	60	36
Л63	Л1	(ClSiMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , затем <i>n</i> -BuLi, $-78^\circ\text{C}$	56	36
Л93	Л1	LDA, ТГФ, $-78^\circ\text{C}$	32	53
Л73	Л114	LDA, ТГФ, $-20^\circ\text{C}$	47	52
Л93	Л111	LDA, ТГФ, $-20^\circ\text{C}$	82	51
Л73	Л111	LDA, ТГФ, $-78^\circ\text{C}$	59	51

### Продолжение таблицы Л5

Л57	Л70	(ClSiMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , затем <i>n</i> -BuLi, -78°C	40	38
Л63	Л70	(ClSiMe <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , затем <i>n</i> -BuLi, -78°C	59	38

Для агликона Л57 наибольший выход целевого С-нуклеозида наблюдается в реакции между соединениями Л49 и Л1, в то время как с лактоном Л70 выход составляет 40%. В реакции агликона Л63 наилучшим образом показали себя как лактон Л1, так и Л70 с выходами ~60%. В случае агликона Л93 наблюдается зависимость выхода целевого продукта от природы заместителей в 2' положении лактона. Так, в случае 2'-Me-2'-N<sub>3</sub> заместителей выход составляет 82%, тогда как при наличии 2'-Me-2'-OBn выход падает до 32%. При проведении реакции с агликоном Л73 лучшим образом показал себя 2'-Me-2'-N<sub>3</sub>-замещённый лактон. Замена азидной группы на нитрильную группу снизила выход целевого продукта до 47%. Во всех случаях продукты С-С сочетания были получены в виде смеси аномеров, соотношение которых авторами указано не было.

Таким образом, прямое С-С сочетание между агликоном и (псевдо)рибонлактонами с использованием металлоорганических реагентов или сильных оснований является достаточно распространенной стратегией построения С-нуклеозидов. При этом в подавляющем большинстве случаев используется система «ТГФ, *n*-BuLi (1-3.5 экв.), -78 °С». В некоторых случаях для активации галогенсодержащего агликона применяют кипячение с магниевой стружкой, *n*-BuLi или *t*-BuLi, а в качестве растворителей допускается использование сухих толуола, метил-*трет*-бутилового эфира, Et<sub>2</sub>O. Стоит отметить, что такое основание как LDA способно переводить в карбанионную форму агликоны, не содержащие атома галогена, при этом используется меньший избыток основания – от 1 до 1.5 эквивалентов.

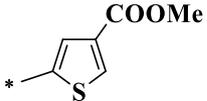
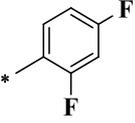
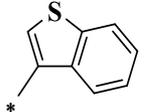
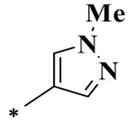
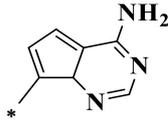
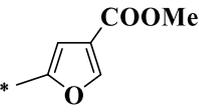
#### 1.1.2. Катализируемое палладием образование гликозидной С-С связи

Другой стратегией прямого образования гликозидной связи между предварительно функционализированным агликоном и (псевдо)рибозидом является использование катализируемых палладием превращений. В подавляющем большинстве случаев такого подхода применяли галогенсодержащие агликоны и лишь в одной работе использовали соответствующие бороновые кислоты. Соответствующие углеводные молекулы должны быть функционализированы ненасыщенными фрагментами.

Одним из примеров такого подхода стал синтез С-нуклеозидов Л117 при реакции иодпроизводных Л116 и гликаля Л115 с хорошими выходами при катализе системой Pd(OAc)<sub>2</sub>/AsPh<sub>3</sub> (схема Л35) [54].

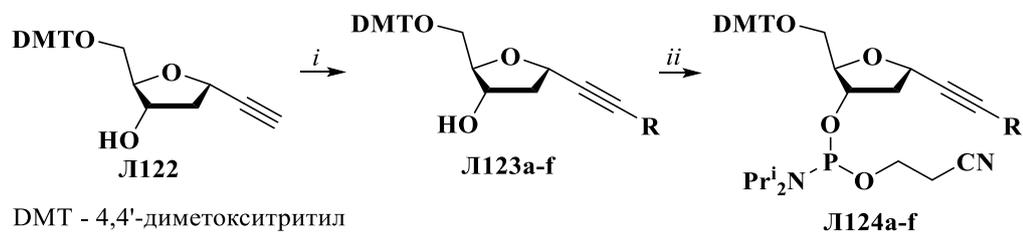


**Таблица Л6.** Выход соединений **Л121a-g** в зависимости от заместителя Ar.

Л121	Ar	Выход (%)	Л121	Ar	Выход (%)
<b>a</b>		92	<b>e</b>		99
<b>b</b>		76	<b>f</b>		75
<b>c</b>		87	<b>g</b>		87
<b>d</b>		81			

Эффективный синтез флуоресцентных алкинилсодержащих С-нуклеозидов реакцией Соногаширы для получения полифлуорофоров на основе ДНК представлен в работе [55] (схема Л37, табл. Л7). Авторы отметили, что исходное соединение **Л122** необходимо брать в избытке (1.5 эквивалента) для компенсации окислительного гомосочетания по Глейзеру [56, 57].

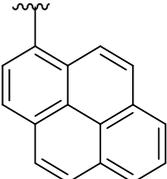
Новые С-нуклеозиды **Л123a-f** были использованы для получения полифлуорофоров на основе ДНК. В дальнейшем данные соединения могут быть использованы в качестве флуоресцентных меток или зондов в различных областях применения ДНК.



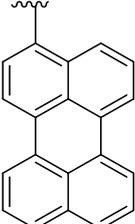
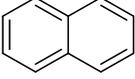
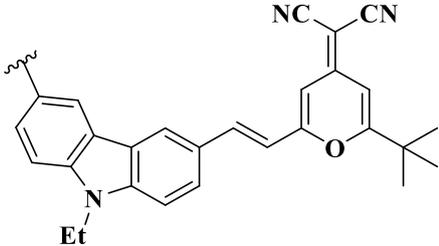
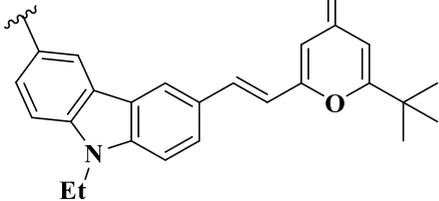
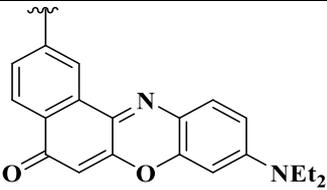
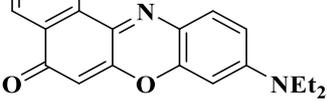
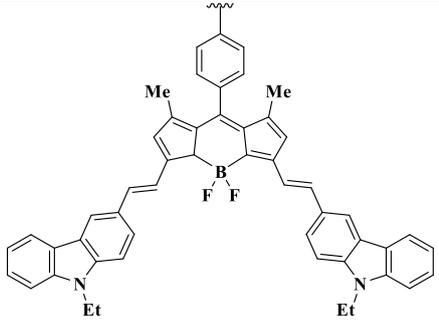
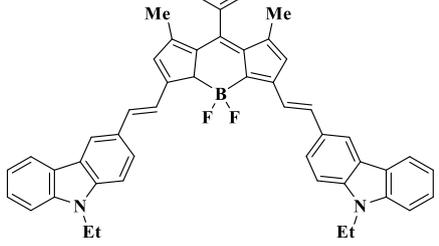
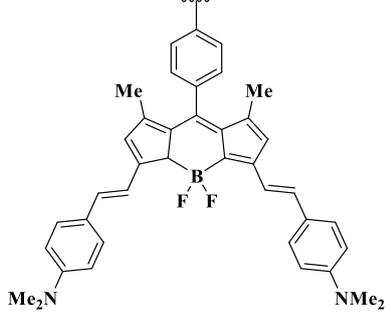
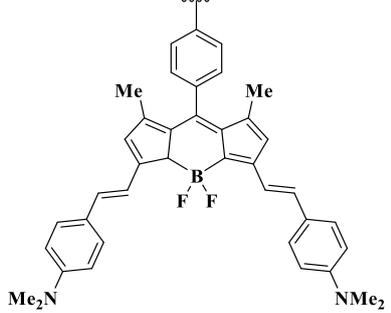
**Схема Л37**

**Реагенты и условия:** *i.* R-X (X = Br (**Л123a, b**), I (**Л123c, e, f**), OTf (**Л123d**)), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, NEt<sub>3</sub>, ДМФА, 80°C, 2,5 ч; *ii.* NC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(Cl)NPr<sub>2</sub>, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20°C, 1,5 ч.

**Таблица Л7.** Выход алкинил С-нуклеозидов **Л123a-f** и **Л124a-f** в зависимости от заместителя R

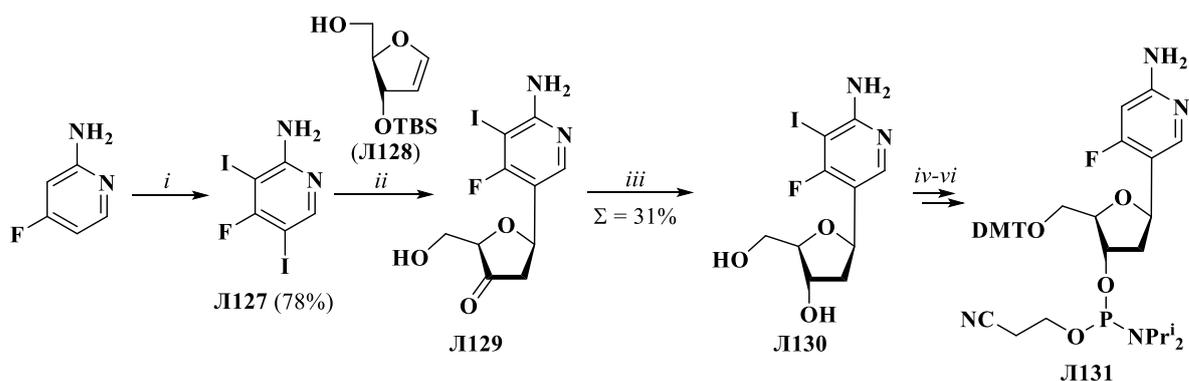
Продукт	R	Выход (%)
<b>Л123a</b>		74
<b>Л124a</b>		90

Продолжение таблицы Л7

Л123b		50
Л124b		98
Л123c		67
Л124c		91
Л123d		86
Л124d		83
Л123e		83
Л124e		84
Л123f		68
Л124f		91

Модифицированный вариант реакции Соногаширы использовали для синтеза производных Л126a-f с помощью сочетания алкиновых углеводных остатков Л125a-f, ароилхлоридов и 1,4-дитиан-2,5-диола (схема Л38) [58]. В результате оптимизации было показано, что наибольших выходов удается достичь в растворе хлороводорода в абсолютном этаноле, при этом выход снижается при увеличении времени реакции, предположительно, из-за разложения углеводного фрагмента в кислотных условиях. В оптимизированных условиях были получены целевые продукты *one pot* с выходами от 70-86%.



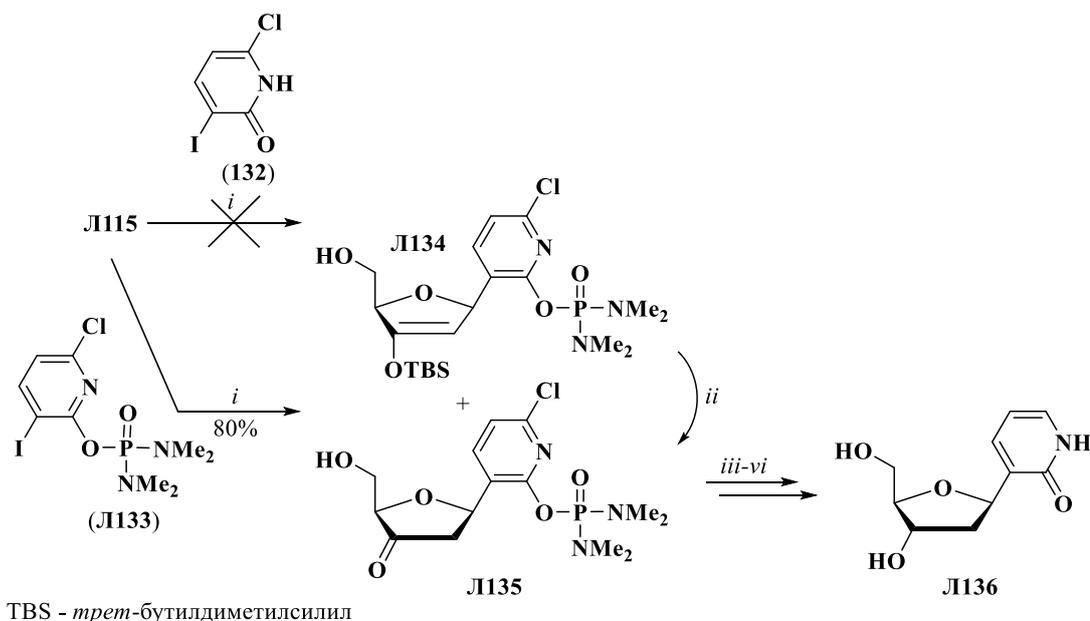


DMT - 4,4'-диметокситритил

### Схема Л39

**Реагенты и условия:** *i.* NIS, AcOH; *ii.* 1) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>As, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 65 °С, 2) 3HF·Et<sub>3</sub>N; *iii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN/AcOH (1:1); *iv.* Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 90%; *v.* DMTCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%; *vi.* NC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(Cl)NPr<sup>i</sup><sub>2</sub>, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61%

В работе [60] попытки провести реакцию между хлоридопиридоном Л132 и гликалем Л115 в условиях характерных для реакции Хека были неудачными (схема Л40). В то же время сочетание с фосфордиамидатом Л133 при катализе Pd(OAc)<sub>2</sub> и Ph<sub>3</sub>As протекало с образованием смеси ожидаемого продукта Л134 и десилилированного оксонуклеозида Л135. Последующий каскад реакций, начиная с обработки смеси Л134 и Л135 с Et<sub>3</sub>N·3HF с количественной конверсией в оксо-производное Л135 и заканчивая снятием защитных групп, позволил получить ранее неизвестный С-нуклеозид Л136. В дальнейшем соединение Л136 после фосфорилирования следует протестировать в качестве субстрата ДНК-полимеразы.

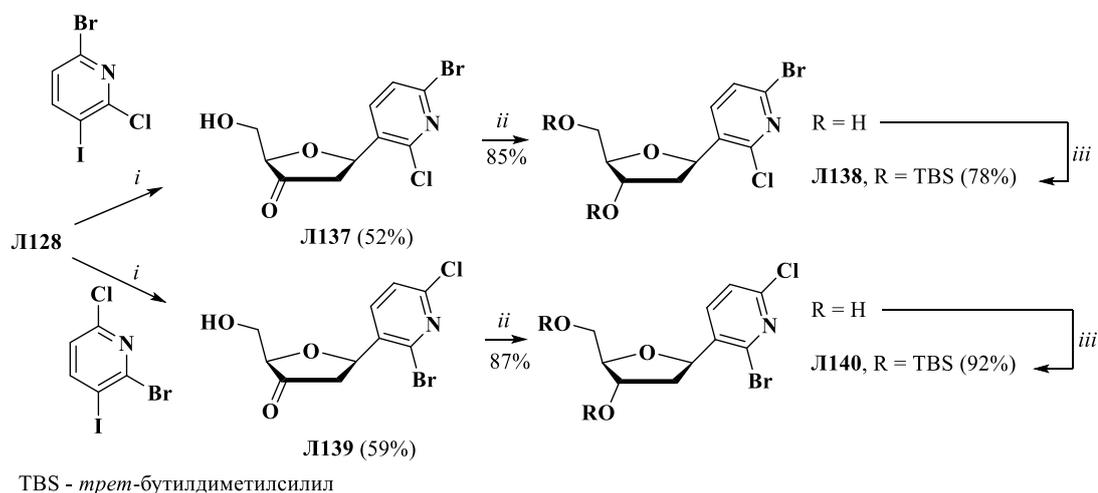


TBS - трет-бутилдиметилсиллил

### Схема Л40

**Реагенты и условия:** *i.* Pd(OAc)<sub>2</sub>, AsPh<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 70 °С, 12 ч, 80%; *ii.* Et<sub>3</sub>N · 3HF, ТГФ, ~20 °С, 12 ч, 98% из Л134, Σ = 73%.

В продолжение своей работы авторы получили 2,6-дизамещённые пиридин-3-илсодержащие С-2'-дезоксирибонуклеозиды через хемоселективную трансформацию бромхлорпиридиновых С-нуклеозидов (схема Л41) [61]. Исходные соединения для последующей возможности изучения хемоселективности реакции кросс-сочетания и нуклеофильного замещения галогенов были получены сочетанием типа Хека между 6-бром-2-хлор-3-иодпиридином и гликалем Л128. Отмечалось, что С-С сочетание необходимо проводить в свежеперегнанном хлороформе. Также, после образования С-С связи полученные соединения не были выделены в чистом виде из-за частичного десилилирования (за 10 часов). По этой причине смеси обрабатывали Et<sub>3</sub>N·3HF и получали полностью незащищённые кетоны Л137 и Л139 в виде чистых β-аномеров с общим выходом 52% на две стадии. Последующее стереоселективное восстановление и введение TBS-защиты позволяет получить соединения Л138 и Л140. Полученные в данной работе С-нуклеозиды не оказывали противовирусного или цитостатического действия.



**Схема Л41**

**Реагенты и условия:** *i.* 1. Pd(OAc)<sub>2</sub>, (F<sub>5</sub>C<sub>6</sub>)<sub>3</sub>P, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 70°C, 10 ч; 2. Et<sub>3</sub>N·3HF, ТГФ, ~20°C, 15 мин; *ii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, MeCN, 0°C, 5 мин; *iii.* TBSCl, имидазол, ДМФА, ~20°C, 14 ч.

Описана [62] похожая серия производных, где был использован пиримидиновый агликон (схема Л42). Как и в предыдущей работе, авторы использовали в качестве лиганда (F<sub>5</sub>C<sub>6</sub>)<sub>3</sub>P. Были отмечены возможности масштабирования процесса вплоть до граммовых количеств исходных веществ.

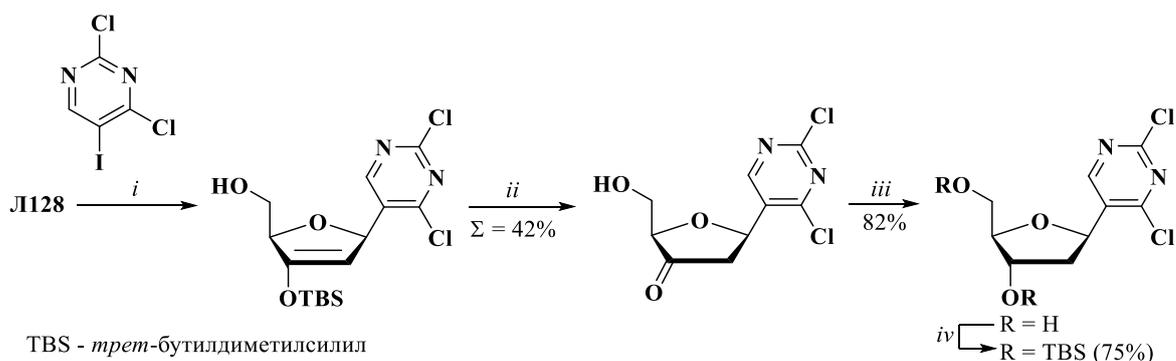


Схема Л42

**Реагенты и условия:** *i.* Pd(OAc)<sub>2</sub>, (F<sub>5</sub>C<sub>6</sub>)<sub>3</sub>P, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 70°C, 10 ч; *ii.* Et<sub>3</sub>N · 3HF, ТГФ, 0°C, 5 мин; *iii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN, AcOH, 0°C, 5 мин; *iv.* TBSCl, имидазол, ДМФА, ~20°C, 14 ч.

Реакция между гликалем Л115 и 2-бром-5-иодпиридином Л141 в присутствии ацетата палладия и P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> позволила получить производное Л142 с выходом 53% в виде исключительно β-аномера (схема Л43). В дополнительных 7 стадий возможно получить конечный С-нуклеозид пиколинамида Л143 с общим выходом 2% [63].

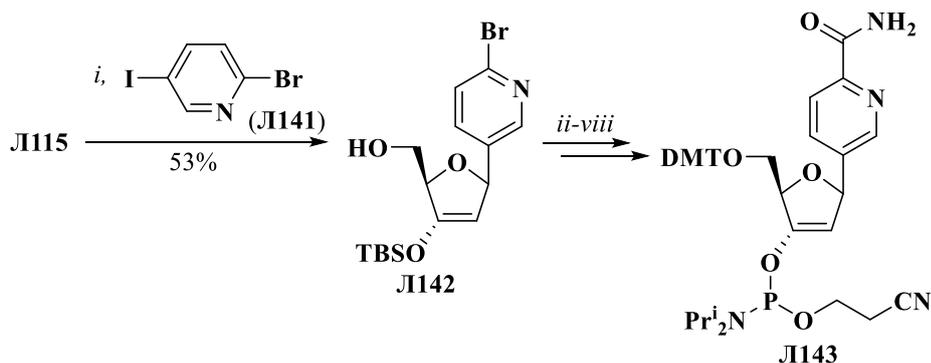
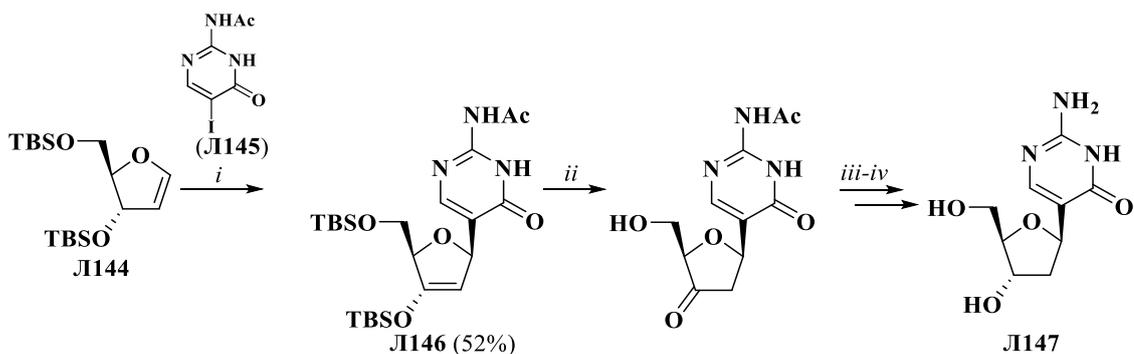


Схема Л43

**Реагенты и условия:** *i.* Л141, Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, Ar.

В другой публикации [64] описано сочетание 5-иодсодержащего агликона Л145 с защищённым рибофуранозильным гликалем Л144 с использованием системы Pd(OAc)<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>As/DIPEA, что приводит к исключительно β-аномеру Л146 (схема Л43). Последний в три стадии превращали в С-нуклеозид N-ацетилпсевдоизоцитозин Л147 (схема Л44). Выход составляет 29.5%.

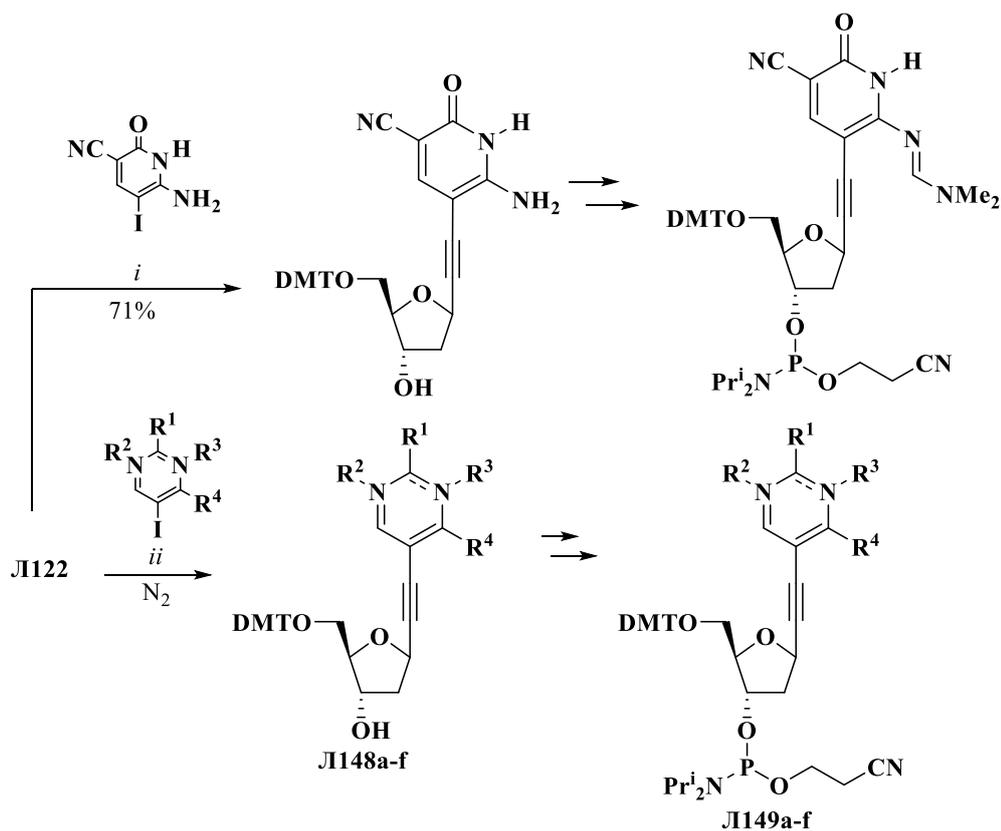


TBDMS - *трет*-бутилдиметилсилил

#### Схема Л44

**Реагенты и условия:** *i.* BSA, Pd(OAc)<sub>2</sub>, AsPh<sub>3</sub>, DIPEA, ДМФА, 80°C, 24 ч.; *ii.* HF-пиридин, ТГФ, ~20°C, 12 ч. *iii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, MeCN, -15 → 20°C, 2 ч. 80%; *iv.* NH<sub>3</sub>/MeOH, 0 → 20°C, 6 ч, 71%.

Существует несколько примеров использования других палладий-катализируемых превращений для образования С-С связи между агликоном и рибозидным фрагментом. В работе [65] соответствующие алкинильные С-нуклеозиды **Л148a-f** были получены реакцией Соногаширы с хорошими выходами от 67 до 92% (схема Л45). Введение защиты аминогруппы (выход 56-93%) с последующим фосфорамидированием (выход 41-98%) привело к конечным псевдо-нуклеотидам **Л149a-f**.



Л148	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %	Л149	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
a	O	Me	H	O	80	a	O	Me	H	O
b	O	Me	-	NH <sub>2</sub>	67	b	O	Me	-	NHC(O)Pr <sup>i</sup>
c	NH <sub>2</sub>	-	-	-	91	c	NCHNMe <sub>2</sub>	-	-	-
d	NH <sub>2</sub>	-	H	O	85	d	NCHNMe <sub>2</sub>	-	H	O
e	NH <sub>2</sub>	-	-	NH <sub>2</sub>	92	e	NCHNMe <sub>2</sub>	-	-	NCHNMe <sub>2</sub>
f	NH <sub>2</sub>	Me	-	O	86	f	NCHNMe <sub>2</sub>	Me	-	O

DMT - 4,4'-диметрокситритил

### Схема Л45

**Реагенты и условия:** *i.* PdCl<sub>2</sub>(PPh)<sub>3</sub>, CuI; *ii.* Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, CuI, PPh<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>.

Целью работы [66] было получение С-нуклеозидов пирозоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазинов как аналогов дезоксиаденозина (схема Л46). Протестированы различные условия проведения реакции Хека для получения Л151, в том числе варьировали растворитель (MeCN, ДМФА, диоксан), источник палладия (Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)), основание (Bu<sub>3</sub>N, Et<sub>3</sub>N), однако максимальный выход целевого продукта не превысил 34%. Также было проведено успешное однократное и двойное включение блока Л152 в олигонуклеотиды.

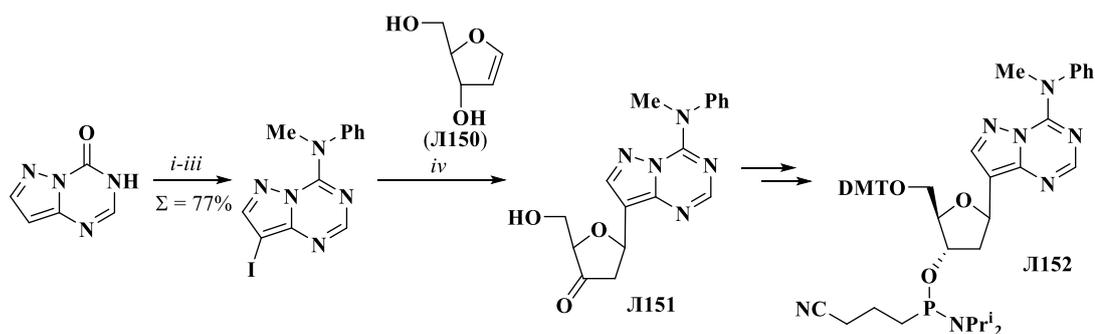


Схема Л46

**Реагенты и условия:** *i.* DMAP,  $\text{POCl}_3$ , кипячение 2 ч; *ii.* *N*-Me-анилин,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *iii.* NIS,  $\text{CHCl}_3$ , кипячение 30 мин. *iv.*  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{AsPh}_3$ , MeCN, 34%.

Фталиимидные производные **Л153а, б** были переведены в соответствующий С-нуклеозид **Л154** с невысоким выходом (33%) при сочетании с гликалем **Л115** в системе  $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3/\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{N}$  (схема Л47) [67].

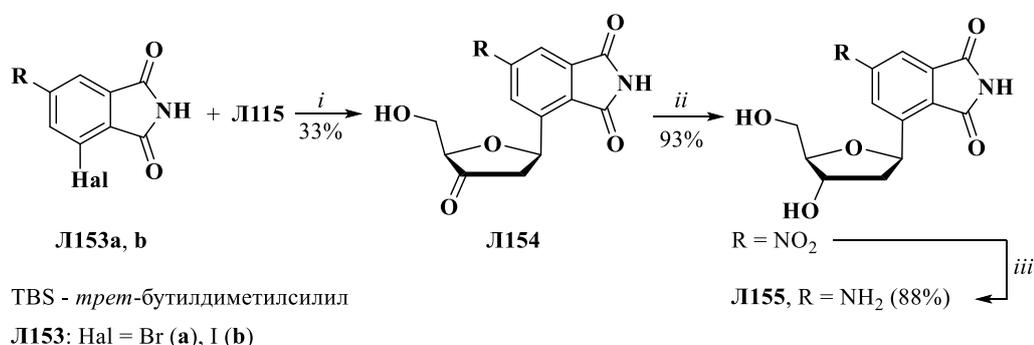


Схема Л47

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, 82°C; *ii.*  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , HOAc/MeCN 2 : 1, 0°C, 1 ч; *iii.* NaSH,  $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, 78°C, 1 ч.

Нуклеозид **Л155** демонстрирует сольватофлуорохромное поведение и флуоресценцию со значительным батохромным сдвигом в растворителях высокой полярности со способностью к образованию водородных связей. Соединение **Л155** может быть дополнительно преобразовано в соответствующий фосфорамидит и использоваться в качестве строительного блока ДНК.

В работе [46] реакция Хека между гликалем **Л150** и агликоном **Л156** в системе  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ph}_3\text{As}/\text{Bu}_3\text{N}$  приводила к продукту **Л157** с хорошим выходом, при этом отмечалась превосходная регио- и стереоселективность (схема Л48). В последующие несколько стадий из него удастся получить соответствующие 2'-дезоксиды и 2',3'-дидезоксиды нуклеозиды **Л158** и **Л159**.

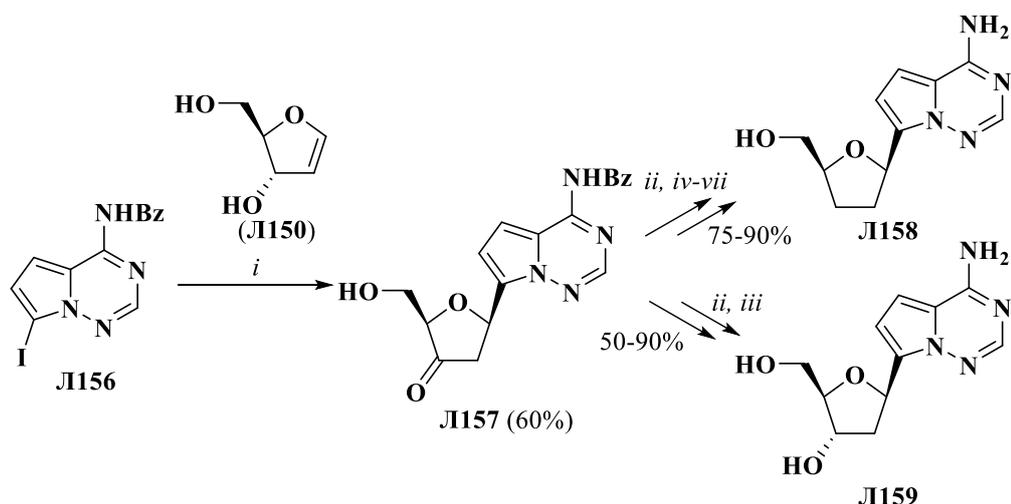


Схема Л48

**Реагенты и условия:** *i.* Pd(dba)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>As, Bu<sub>3</sub>N, ДМФА, 100°C, 7 ч; *ii.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN, ~20°C, 3 ч, 75%; *iii.* 7M NH<sub>3</sub> в MeOH, ~20°C, 12 ч, 90%; *iv.* *t*-BuPh<sub>2</sub>SiCl, имидазол, Py, ~20°C, 12 ч, 60%; *v.* MsCl, Py, ~20°C, ~18 ч, 75%; *vi.* 1) *t*-BuOK, ДМСО, 2 ч; 2) 7M NH<sub>3</sub> в MeOH, ~20°C, ~18 ч, Σ = 35%; *vii.* H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, ~20°C, 24 ч, 50%.

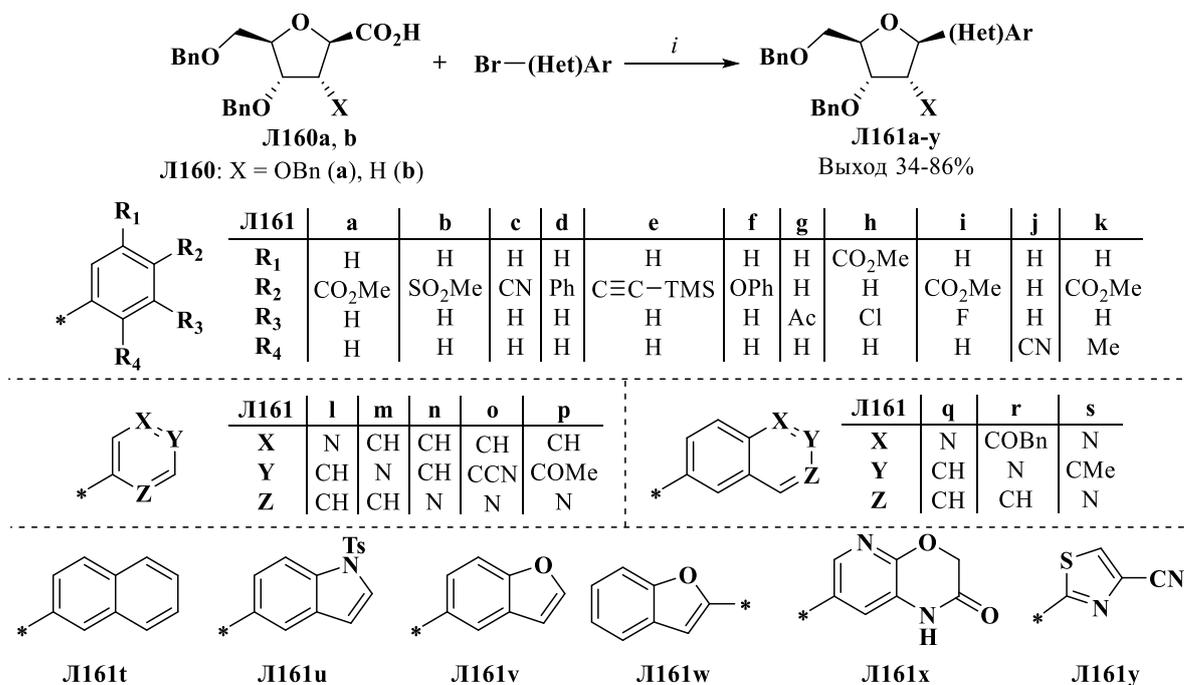
Таким образом, использование палладий-катализируемых превращений также является достаточно распространенным подходом к C-нуклеозидам. Для реализации такой стратегии требуется использование галогенсодержащих агликонов и в подавляющем большинстве случаев применяются иодпроизводные. В качестве источника палладия наиболее часто встречается Pd(OAc)<sub>2</sub>, несколько реже используются Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Другой составляющей каталитической системы в данных превращениях является лиганд – AsPh<sub>3</sub> или (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, а также основание, среди которых можно отметить триэтиламин, DIPEA и карбонат серебра. С другой стороны, заметно, что набор агликонов для таких превращений в основном ограничен неконденсированными системами, в случае которых выходы достаточно высоки, однако использование в реакциях кросс-сочетания конденсированных гетероциклов ограничено всего несколькими примерами, а выходы в таких превращениях не превосходят 30-40%, что, разумеется, накладывает ограничения на использование данного подхода для синтеза C-нуклеозидов.

### 1.1.3. Нестандартные подходы прямого C-C сочетания

Несколько публикаций, посвященных синтезу C-нуклеозидов, можно отнести к стратегии прямого C-C сочетания между агликоном и углеводом. Однако все работы, перечисленные ниже, отличаются друг от друга с точки зрения синтетической методологии, используемой для построения гликозидной связи.

В работе [68] разработана реакция получения C-нуклеозидов Л161а-у через декарбоксилируемое кросс-сочетание рибозил/дезоксирибозиловых кислот с

(гетеро)арилбромидами, катализируемое фоторедокс/никелевым двойным катализатором (схема Л49). При оптимизации условий реакции была установлена важность видимого света, фотокатализатора, никелевого катализатора, лиганда и основания, поскольку в их отсутствие реакция не шла. Кроме того, ингибирование реакционной способности также наблюдалось в присутствии молекулярного кислорода и ТЕМПО (выход 23-25%), что указывает на радикальный характер реакции.



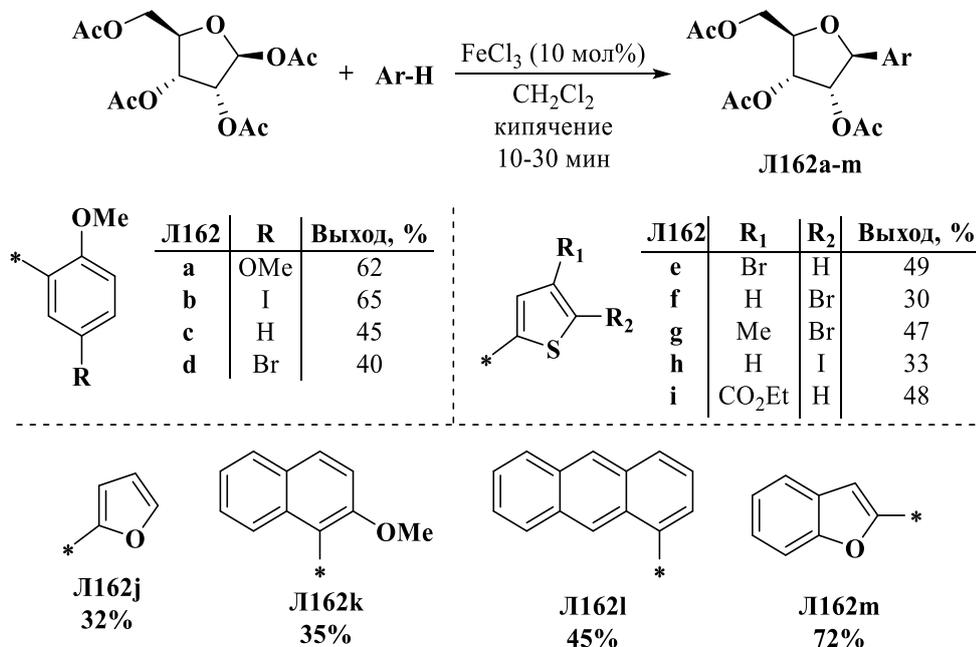
**Схема Л49**

**Реагенты и условия:** 34W LEDs, 4CzIPN (5 мольн. %), NiBr<sub>2</sub> (10 мольн. %), бру (12 мольн. %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 экв.), ДМФА, N<sub>2</sub>, 30°C, 24ч.

В качестве (Het)Ar-заместителей представлены различные замещённые производные бензола, нафталина и других моно- и бициклических гетероароматических соединений. Всего получено 33 соединения. В дополнение к мягким условиям реакции, широкому спектру субстратов и хорошей совместимости функциональных групп, наиболее значительным преимуществом этого метода является использование безопасных, стабильных в лабораторных условиях и легких в использовании исходных материалов.

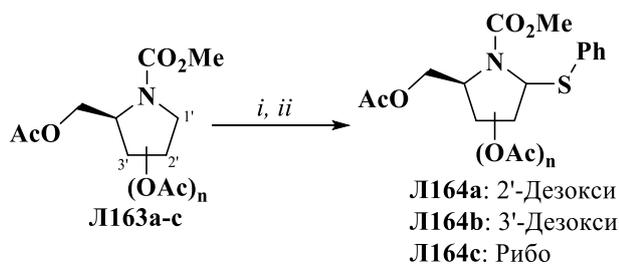
В другой работе [69], был предложен новый, простой и экологичный путь получения С-(гетеро)арил нуклеозидов Л162a-m катализируемым FeCl<sub>3</sub> С-гликозилированием по Фриделю–Крафтсу (схема Л50). Отмечалось, что процессы с другими соединениями железа (Fe<sub>2</sub>O, FeSO<sub>4</sub>), даже при повышении температуры (температура кипения нитрометана) и увеличения количества катализатора до 50 мольн. %, не давали желаемых продуктов реакции, как и при использовании ДМФА в качестве растворителя, что авторы связывали с проблемами сольватации. В качестве нуклеофилов Ar-H (см. схему Л49) авторы использовали метоксибензол и его замещённые по

положению 4 производные, производные тиофена, фурана, 2-метоксинафталин и бензофуран. С-Гликозиды 2-метоксинафталина и 3-карбэтоксифурана выделены исключительно в виде  $\beta$ -аномеров. Для бензофурана селективность  $\beta : \alpha = 95 : 5$ . В остальных случаях  $\beta$ -аномеры преобладают незначительно. Выходы составили 30-72%. Полученные С-нуклеозиды обладают интересными фотофизическими свойствами, включая флуоресценцию. В перспективе их можно использовать в качестве новых биологических зондов и сенсоров для РНК меток.



### Схема Л50

Электрохимическим методом [70] получены С-нуклеозиды неактивированных пролинолов. В начале было изучено присоединение тиофенола к пролинолам **Л163а-с** (схема Л51). Примечательно, что наблюдалась взаимосвязь между выходом продукта сочетания, электронной плотностью 1' положения и  $pK_a$  добавленных карбоновых кислот. В среде уксусной кислоты наблюдается снижение выхода с уменьшением электронной плотности 1' положения субстратов, тогда как для трифторуксусной кислоты наблюдается обратная зависимость.

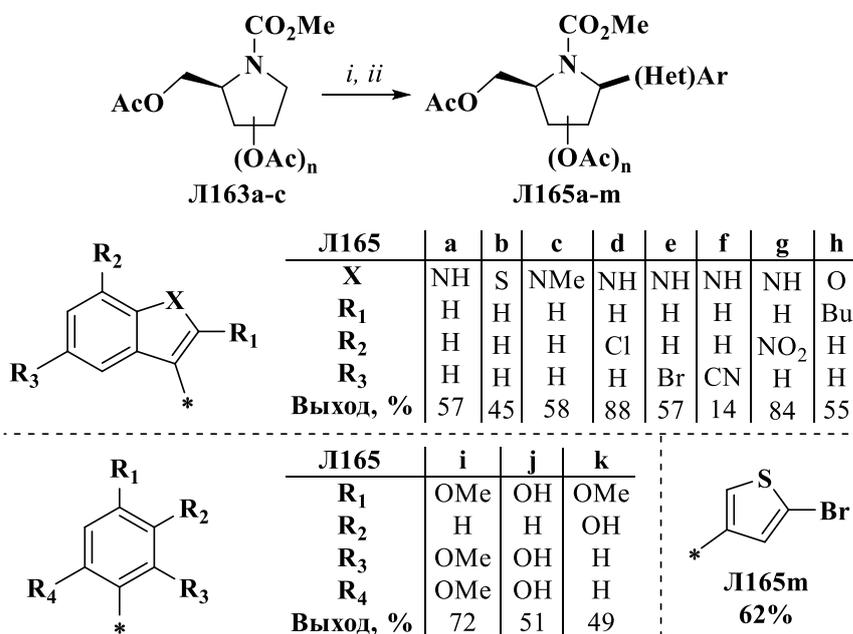


Выход (%)			
RCO <sub>2</sub> H	Л163а → Л164а	Л163b → Л164b	Л163с → Л164с
AcOH	94	64	24
Cl <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H	72	81	56
CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	34	73	75

### Схема Л51

**Реагенты и условия:** *i.* 2.6 F/моль, 0.25 мА/см<sup>2</sup>, RCO<sub>2</sub>H (50 мМ), 0°С; *ii.* PhSH (5 экв.), ~20°С, (+)GC-Pt(-), MeNO<sub>2</sub>-LiClO<sub>4</sub> (1.0 M).

На основе полученных данных, была синтезирована серия целевых С-азануклеозидов **Л165а-м** (схема Л52). В качестве (гет)арильного фрагмента были использованы различные арены, индолы, бензотиофен, бензофуран, тиофен, при этом выходы варьировались в диапазоне 45-84%. Авторы отметили, что в случае 5-цианоиндола выход целевого С-нуклеозида снижался до 14%, в то время как наличие С7-нитрогруппы или С5-хлора не приводит к такому падению выхода и составляет 84% и 88%, соответственно.

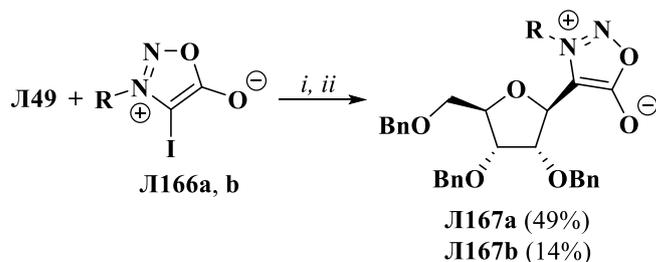


### Схема Л52

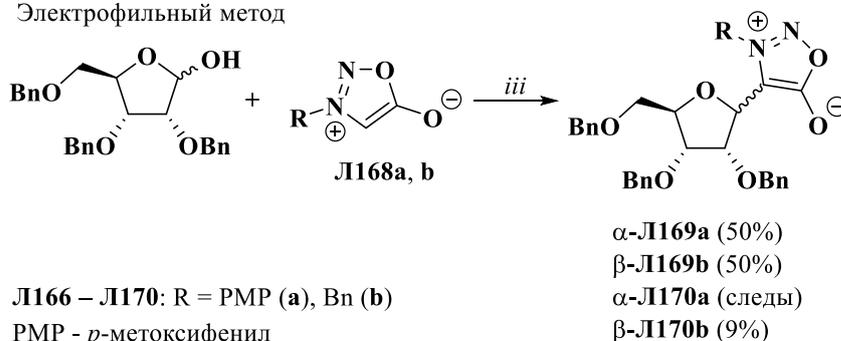
**Реагенты и условия:** *i.* 1) 2.6 F/моль, 0.5 мА/см<sup>2</sup>, **Л163а-с** (0.1 ммоль), RCO<sub>2</sub>H (50 ммоль, R – см. схему 51), 0°С; *ii.* (Het)Ar-H (5 экв.), ~20°С, (+)GC-Pt(-), MeNO<sub>2</sub>-LiClO<sub>4</sub> (1.0 M).

Довольно редкие С-нуклеозиды, с сидноновым фрагментом в качестве агликона, были получены в работе [71]. Было исследовано два подхода образования С-С связи: нуклеофильный и электрофильный (схема Л53). Отмечено, что электрофильное гликозилирование отличается высокими выходами и удобной методикой синтеза, однако для неё необходимо использовать только бензилзащищенные рибозиды. С другой стороны, нуклеофильный подход отличается высокой стереоселективностью и совместим с различными гликолактонами.

Нуклеофильный метод



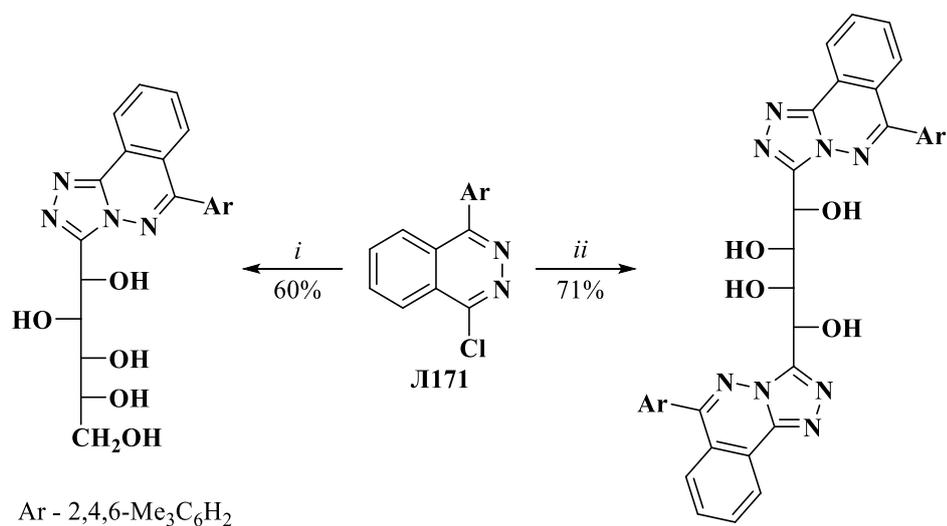
Электрофильный метод



### Схема Л53

**Реагенты и условия:** *i.* Pr<sup>i</sup>MgCl · LiCl, ТГФ, 0°C; *ii.* BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; *iii.* BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, кипячение.

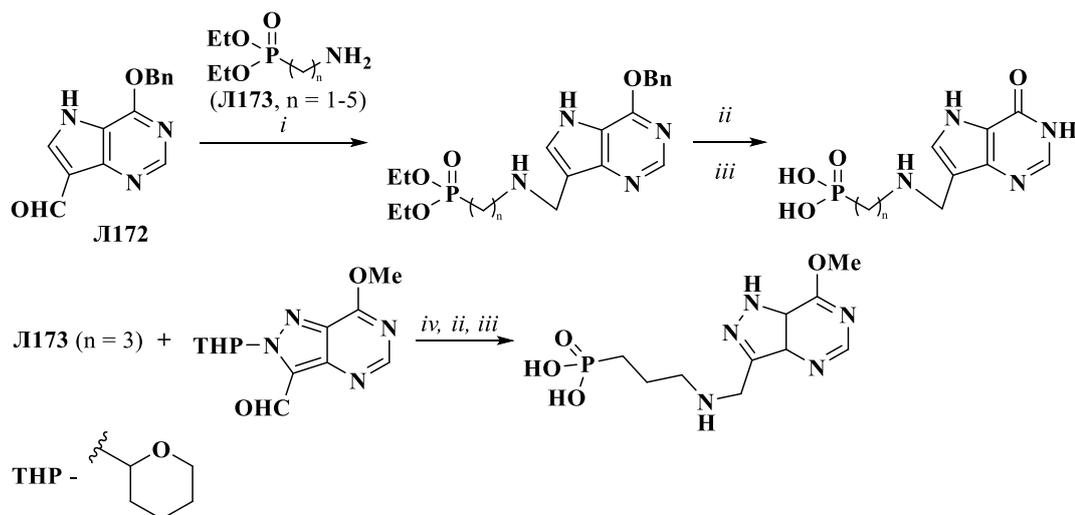
Ациклические С-нуклеозиды были получены с хорошими выходами в ходе присоединения хлорфталазина Л171 к гидразидам слизиной либо глюконовой кислот в результате каскадного замещения атома хлора и замыкания 1,2,4-триазольного цикла при кипячении в этаноле [72] (схема Л54).



**Схема Л154**

**Реагенты и условия:** *i.* гидразид глюконовой кислоты, EtOH, кипячение, 4 ч; *ii.* Дигидразид слизевой кислоты, EtOH (абс.), кипячение, 5 ч.

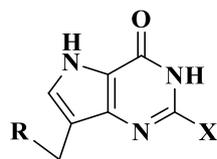
Простые ациклические фосфорилированные аза-С-нуклеозиды получены в работе [73] сочетанием альдегида **Л172** с аминофосфонатами **Л173** (схема Л155).



**Схема Л155**

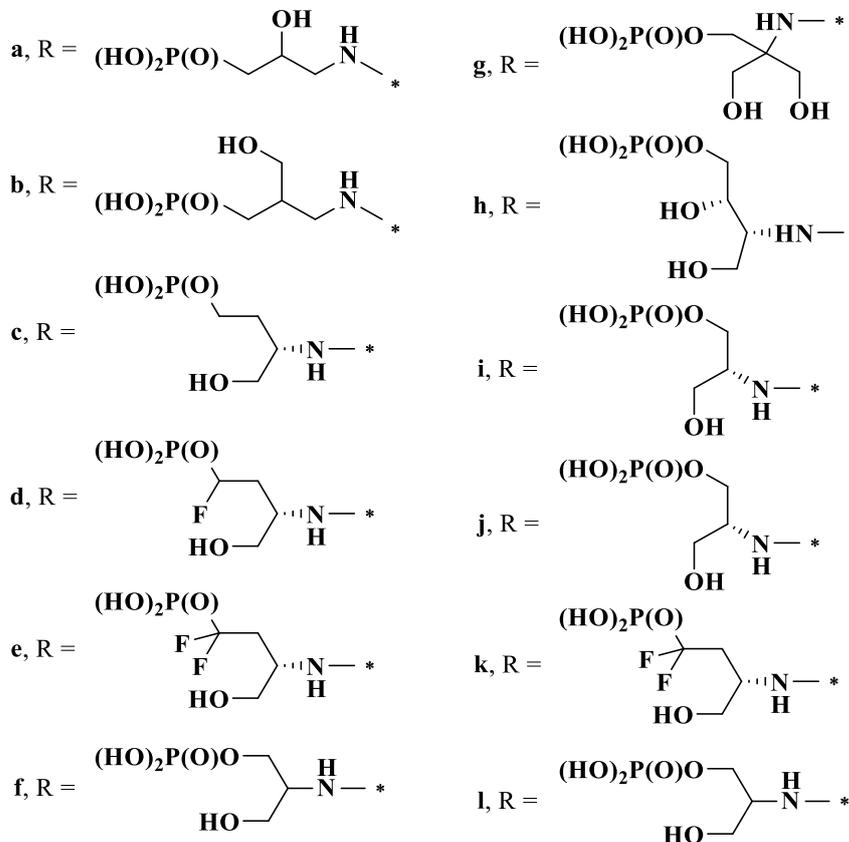
**Реагенты и условия:** *i.* NaBH<sub>4</sub>, EtOH; *ii.* 35% HCl, 60°C; *iii.* 48% NBr 90 °C; *iv.* 2-пиколинборан, MeOH.

Аминофосфонаты **Л173** получены из коммерчески-доступных фталамидов. При помощи восстановительного алкилирования с последующим удалением защитных групп были получены и другие производные **Л174а-л**.



Л174а-л

Л174: X = H (a-i), NH<sub>2</sub> (j, k), Cl (l)



Серия новых антра[1,2-*d*]имидазол-6,11-дионовых С-нуклеозидов Л176а-с синтезирована путем аннелирования имидазольного фрагмента в 1,2-диаминоантрахиноне Л175 с помощью различных углеводных и азауглеводных альдегидов [74] (схема Л56).

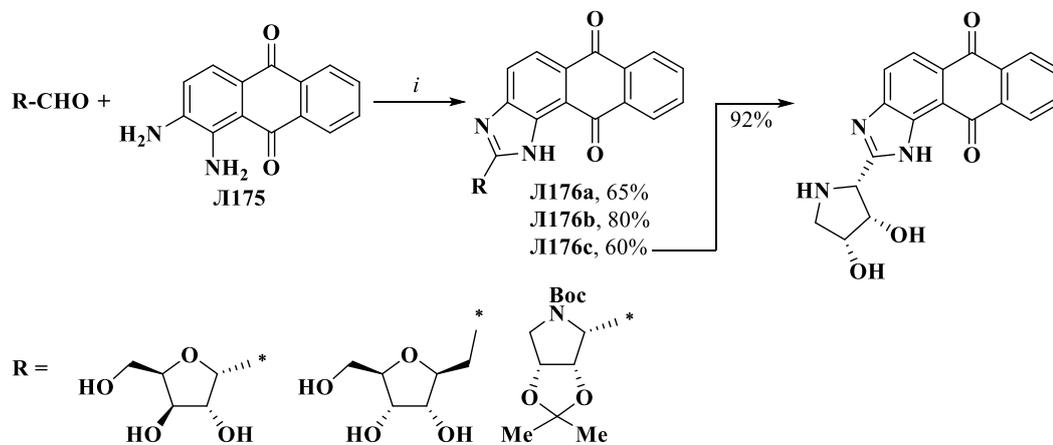
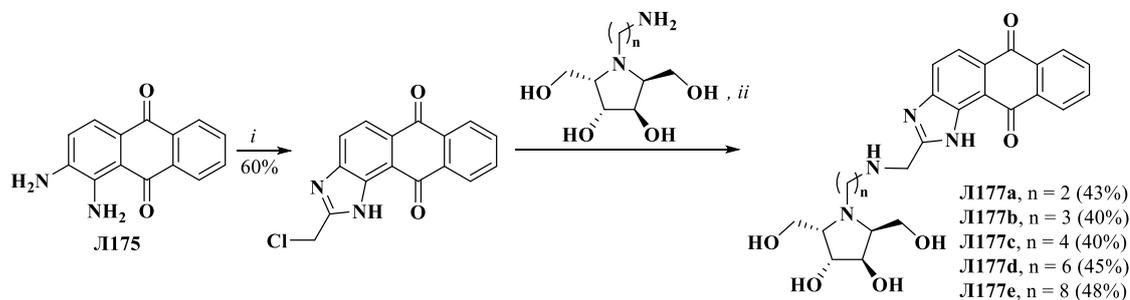


Схема Л56

Реагенты и условия: *i*. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ДМФА, ~20 °С, 5 ч; *ii*. HCl, 1,4-диоксан, 40°С, 5 ч.

Похожая стратегия была применена для получения соединений **Л177а-е**. Она заключалась в конденсации 1,2-диаминоантрахинона **Л175** с монохлоруксусной кислотой и последующим нуклеофильным замещением хлора *N*-алкиламинопроизводными азахлеводных остатков, однако выходы были не более 48% (схема Л57).



**Схема Л57**

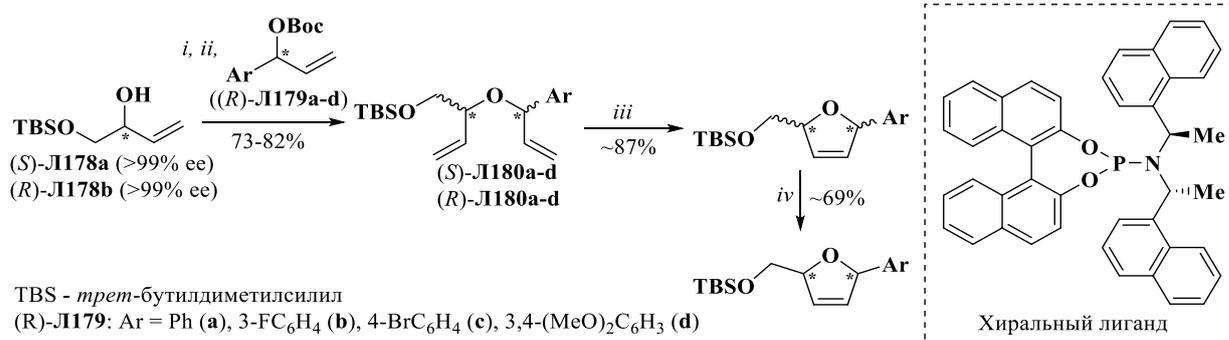
**Реагенты и условия:** *i.* ClCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, 90°C, 1 ч; *ii.* ДМФА, DIPEA, NaI, 70°C, 3 ч.

Представленные в данном блоке подходы, используемые для образования гликозидной связи между агликоном и остатком углевода, достаточно разнообразны и, в некоторых случаях, позволяют синтезировать целевые *C*-нуклеозиды с хорошими выходами и стереоселективностью. Однако с точки зрения универсальности и применимости к широкому кругу субстратов эти методы значительно уступают более классическим подходам, основанным на активации реагентами Гриньяра, или палладий-катализируемым превращениям.

## 1.2. Синтез *C*-нуклеозидов путём сборки (псевдо)углеводного фрагмента на агликоне

Следующей стратегией получения *C*-нуклеозидов является достройка углеводного фрагмента на готовом агликоне (Рис. Л1).

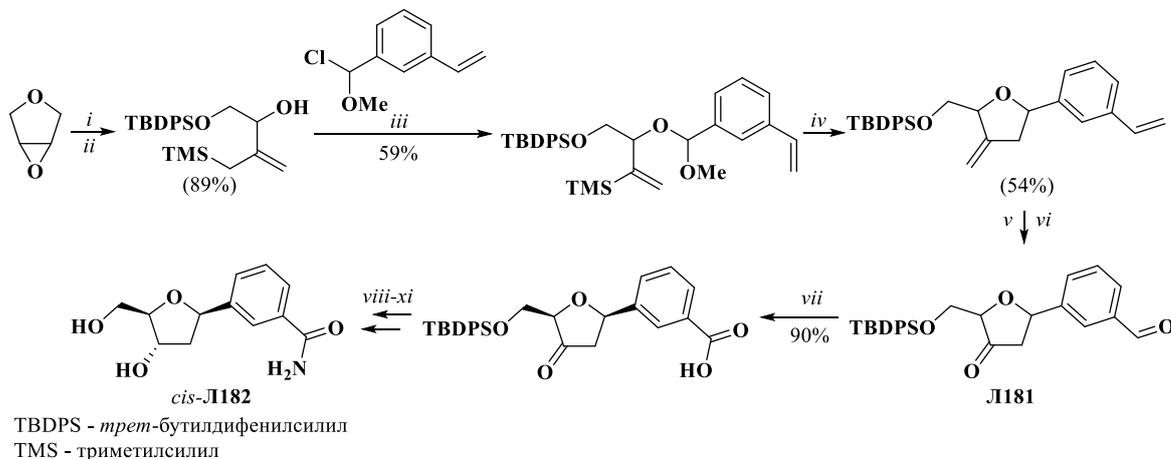
Например, катализируемое иридием(I) аллилирование энантиоочищенного алкоксида меди(I), полученного из (*S*)-**Л178а**, с помощью энантиоочищенных аллильных карбонатов (*R*)-**Л179а-д** было использовано для синтеза предшественников *C*-нуклеозидов (*S*)/(*R*)-**Л180а-д** [75] (схема Л58). Дальнейшая модификация соединений (*S*)/(*R*)-**Л180а-д** для получения псевдо-рибозидного остатка была проведена в стандартных условиях для подготовки к метатезису замыкания кольца. Несомненными достоинствами данного подхода являются стереоселективность образования целевых продуктов и значения их выходов (56-97%). Однако использование довольно редких и дорогостоящих реагентов делает данный подход малодоступным для широкого использования. Кроме того, остается открытым вопрос, насколько таким путём возможно получить *C*-нуклеозиды, содержащие в качестве агликона гетероциклы.



### Схема Л58

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi; *ii.* 1) CuI, 2) (R)-L179a-d, [(COD)IrCl]<sub>2</sub> (COD – 1,5-циклооктадиен), хиральный лиганд, ТГФ, –40 → 20°C, 16-20 ч; *iii.* (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh (1 мольн. %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кипячение, 3 ч; *iv.* Et<sub>3</sub>N · 3HF, ТГФ, ~20°C, 16 ч.

Новый синтетический подход (схема Л59) получения 2'-дезоксис-С-гликозидов, основанный на конструировании рибозидного фрагмента при готовом агликоне состоит из 11 стадий [76]. Полученная смесь *цис*- и *транс*- изомеров соединения L181 была разделена колоночной хроматографией, однако попытки превратить *транс*-изомер в *цис*-производное эпимеризацией были неудачны. Общий выход конечного продукта L182 составил 11.2%.



### Схема Л59

**Реагенты и условия:** *i.* TMSCH<sub>2</sub>Li, ТГФ, –78°C; *ii.* TBPDPSO, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20°C; *iii.* Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 → 20°C; *iv.* TMSNTf<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78°C (*цис* : *транс* = 1.3 : 1); *v.* O<sub>3</sub>; *vi.* PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 87% (после разделения изомеров колоночной хроматографией. Выход *цис*-изомера 50%); *vii.* NaClO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O; *viii.* SOCl<sub>2</sub>, PhMe; *ix.* NH<sub>4</sub>OH, 95% на две стадии; *x.* TsOH, ДМФА, 60°C; *xi.* NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, MeCN, 0°C.

Целевое соединение *цис*-L182 было испытано в отношении широкого спектра опухолевых клеточных линий. Несмотря на инкубацию при концентрации *цис*-L182 вплоть до 1 мкМ не было выявлено ингибирующей активности по сравнению с пустым образцом чистого ДМСО.

Стереоселективная конверсия углеводовных производных в С-гликозиды описана в работе [77]. Полученные ациклические гликозиды были модифицированы с целью достройки циклического рибозидного фрагмента с хорошим выходом и отличной диастереоселективностью (схема Л60). Авторы отметили, что данный метод достройки рибозидного остатка может быть применён к субстратам с высокой функционализацией и конформационными ограничениями.

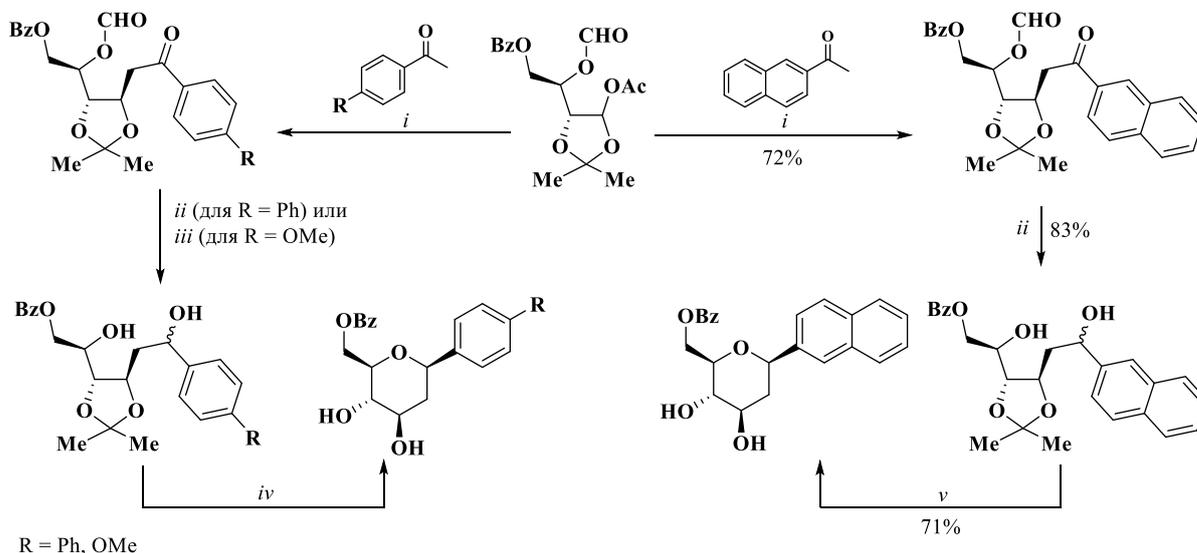
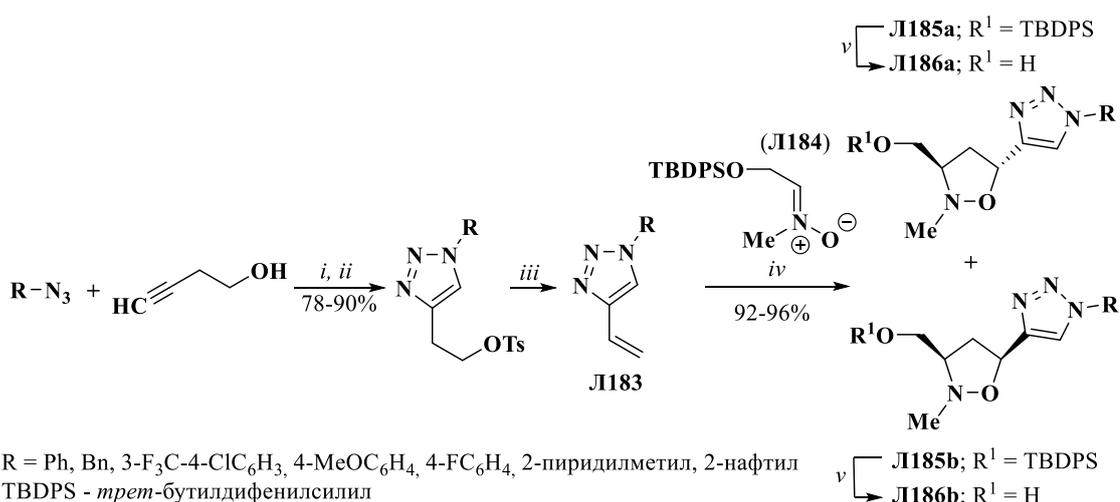


Схема Л60

**Реагенты и условия:** *i.* Et<sub>3</sub>N, TMSOTf, 0 °C, 67% (R = Ph), 73% (R = OMe); *ii.* NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 1 ч, 81% (R = Ph); *iii.* 1) NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, 94%; 2) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 1 ч, 92%; *iv.* TMSOTf, MeCN, -20 °C, 78% (R = Ph) или -40 °C, 95% (R = OMe); *v.* BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, MeNO<sub>2</sub>, -10 °C; *vi.* NaHCO<sub>3</sub>, MeOH.

Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения С-винилтриазолов **Л183** с С-[(*трет*-бутилдифенилсилил)окси]-*N*-метилнитроном **Л184** получены С-нуклеозиды **Л185а, б** с практически количественными выходами, однако в виде смеси *цис*- и *транс*- изомеров в соотношении от 1:1 до 1:1.3 в пользу *цис*-производных [78] (схема Л61). Авторы выдвигают предположение, что отсутствие *цис/транс* диастереоселективности можно объяснить, предположив, что *E*-эндо-атака диполярофила на нитрон, которая приводит к *цис*-аддуктам, эффективно конкурирует с *E*-экзо-атакой, предпочтительным путем реакции (стерический контроль), приводящим к *транс*-аддуктам, из-за вторичных орбитальных взаимодействий, оказываемых триазольным кольцом.

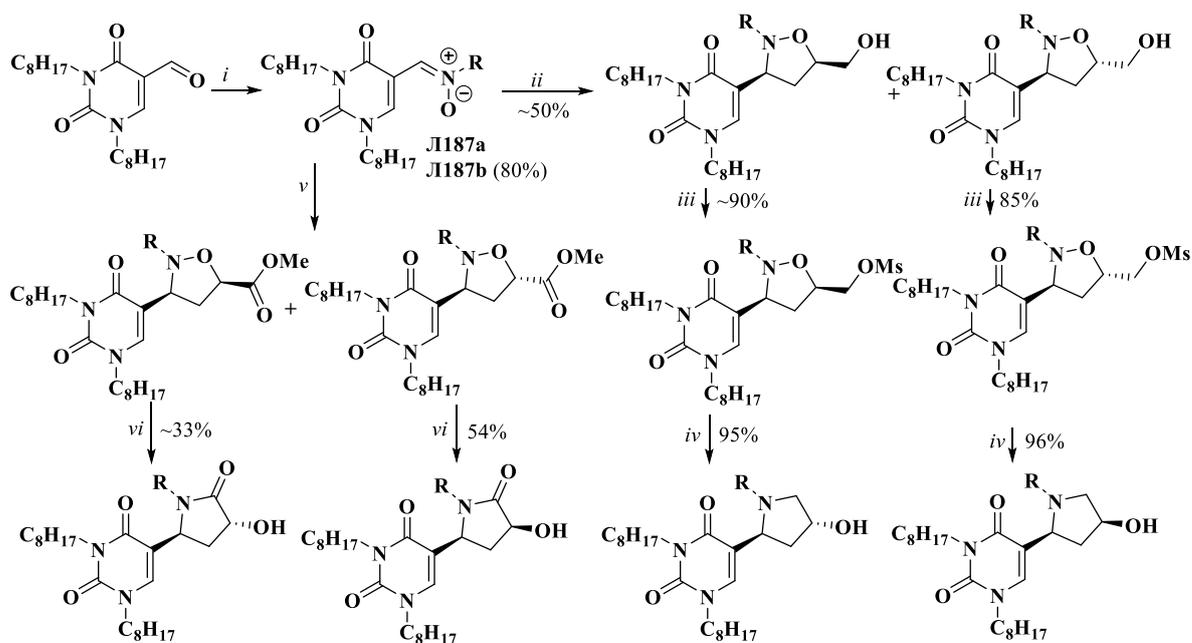


### Схема Л61

**Реагенты и условия:** *i.* CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, аскорбат натрия, Et<sub>3</sub>N, 4 ч, ~20°C; *ii.* TsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20°C, 12 ч; *iii.* *t*-BuOK, *t*-BuOH, 40°C, 12 ч. *iv.* CHCl<sub>3</sub>, микроволновое излучение (150 Вт), 80°C, 2 ч; *v.* Bu<sub>4</sub>NF, ТГФ, ~20°C, 4–5 ч, Σ = 93–96% *транс/цис* 1 : 1.3 или 1:1

Для соединений **Л186b**, содержащих фенильный и бензильный заместители R, наблюдался антипролиферативный эффект: эффект ингибирования роста достигает 50% в клетках HePG2 и HT-29 и увеличивается до 56% в клеточной линии Sh-Sy5y после 72 ч инкубирования при концентрации 100 мкМ.

1,3-Диполярным циклоприсоединением получены C-нуклеозидные аналоги псевдоуридина, соединённые с модифицированным пирролидином в качестве углеводного фрагмента [79]. Основная концепция получения целевого продукта состоит в построении углеводного остатка – аналога пирролидона на агликоне через нитроны **Л187a, b** (схема Л62). Стоит отметить хороший выход на большинстве химических стадий, однако, авторами не указаны выходы половины получаемых соединений. В целом, данный подход является удобным для построения пирролидинового кольца в положении 5 урацила. Применяя соответствующим образом замещённые нитроны и алкены, можно получить множество новых пирролидиновых аналогов псевдоуридина с различными заместителями и геометрией.

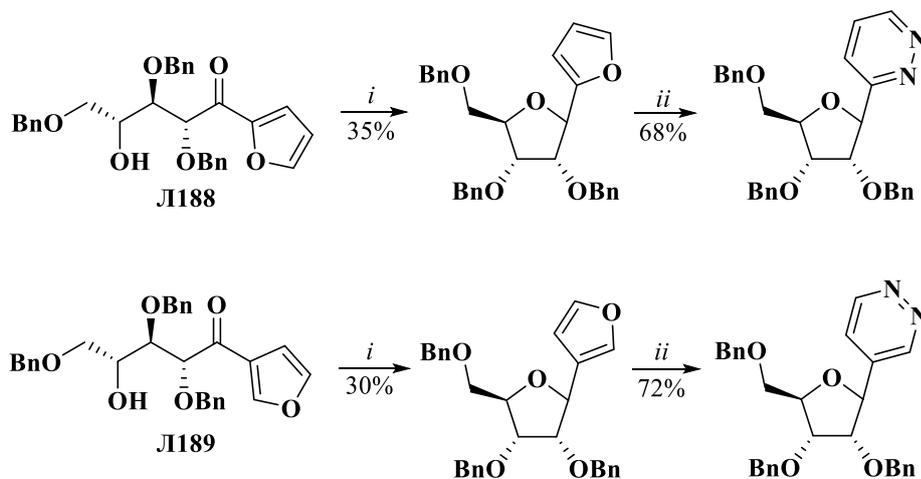


L187: R = Me (a), Bn (b)

### Схема Л62

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  или  $\text{BnNHOH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 24 ч; *ii.*  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$ , кипячение, 48 ч; *iii.*  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py}$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 12 ч; *iv.*  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 48 ч; *v.*  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , толуол,  $80^\circ\text{C}$ , 48 ч; *vi.*  $\text{H}_2$ , Ni-Ренея, MeOH,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 24 ч.

Однореакторный способ, заключающийся в замыкании рибозидного фрагмента из ациклического остатка в молекулах **L188** и **L189** с последующей трансформацией фуранового цикла в пиридазиновый, был предложен в работе [80] (схема Л63). Простая трехэтапная *one pot* методика позволяет стереоселективно получить новые С-нуклеозиды пиридазина, представляющие фармакологический интерес. Стоит, однако, отметить, что выход на стадии конструирования рибозидного фрагмента в данном подходе невысокий, 30–35%.



### Схема Л63

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , MeCN,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $-40 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ ,  $\sim 18$  ч; *ii.* 1)  $\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 90 мин; 2)  $\text{Et}_2\text{S}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 2 ч; 3)  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , ТГФ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 1 ч.

Синтез новых тиогликозидов и ациклических С-нуклеозидов [1,2,4]триазиновых и [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазиновых производных представлен в работе [81] (схема Л64). Стоит отметить хороший общий выход как для четырёхстадийного синтеза ациклических С-нуклеозидов, так и пятистадийного получения тиогликозидов, соответствующий  $40\pm 5\%$  и  $32\pm 5\%$ .

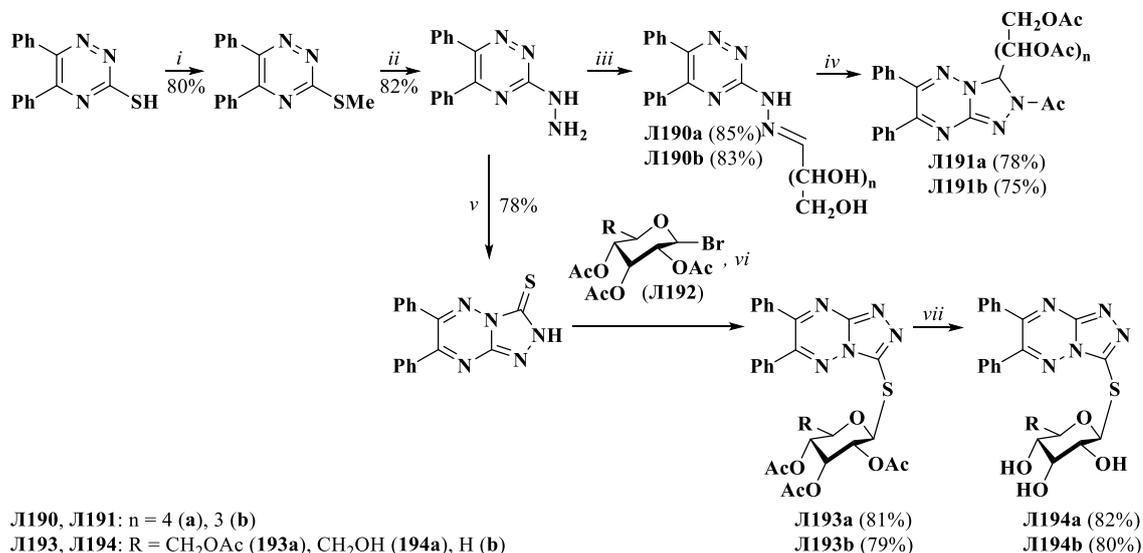


Схема Л64

**Реагенты и условия:** *i.* MeI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ацетон, ~20°C; *ii.* N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, EtOH, кипячение; *iii.* CHO(CHOH)<sub>*n*</sub>CH<sub>2</sub>OH, AcOH, EtOH, кипячение; *iv.* Ac<sub>2</sub>O, 90°C; *v.* CS<sub>2</sub>/KOH, EtOH, кипячение; *vi.* Л192, KOH, ацетон, ~20°C; *vii.* NH<sub>3</sub>/MeOH, 0°C.

Серия углеводных гидразонов Л196 была получена конденсацией соединения Л195 с эквимольными количествами пяти различных альдоз [82] (схема Л65). Последующими окислительной циклизацией гидразонов Л196 и ацилированием триазаолохиназолинов Л197 получены полиацетоксиалкил С-нуклеозиды Л198. Общий выход в рамках данного подхода колеблется от 20 до 60%.

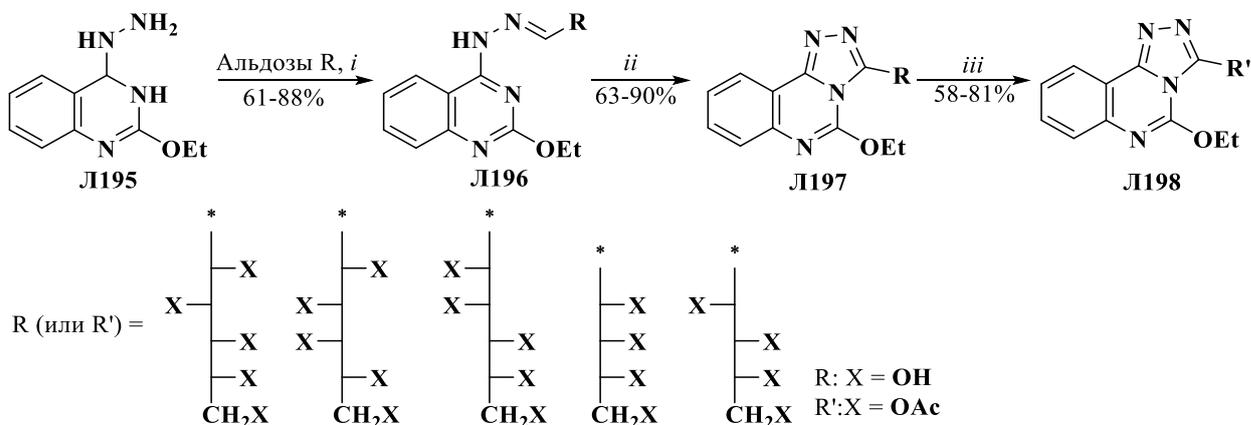


Схема Л65

**Реагенты и условия:** *i.* Альдозы, EtOH, AcOH; *ii.* FeCl<sub>3</sub>, EtOH; *iii.* Ac<sub>2</sub>O, Py.

Новые С-нуклеозидные аналоги хромен[2,3-*b*]пиридина и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хинолина получены взаимодействием **Л199** с альдозами в присутствии элементарного иода или построением ациклической части на основе гетероцикла **Л200** в 3 стадии (схема Л66) [83]. Данный подход является перспективным для получения С-нуклеозидов ввиду хороших выходов целевых продуктов, небольших синтетических последовательностей и доступных реактивов.

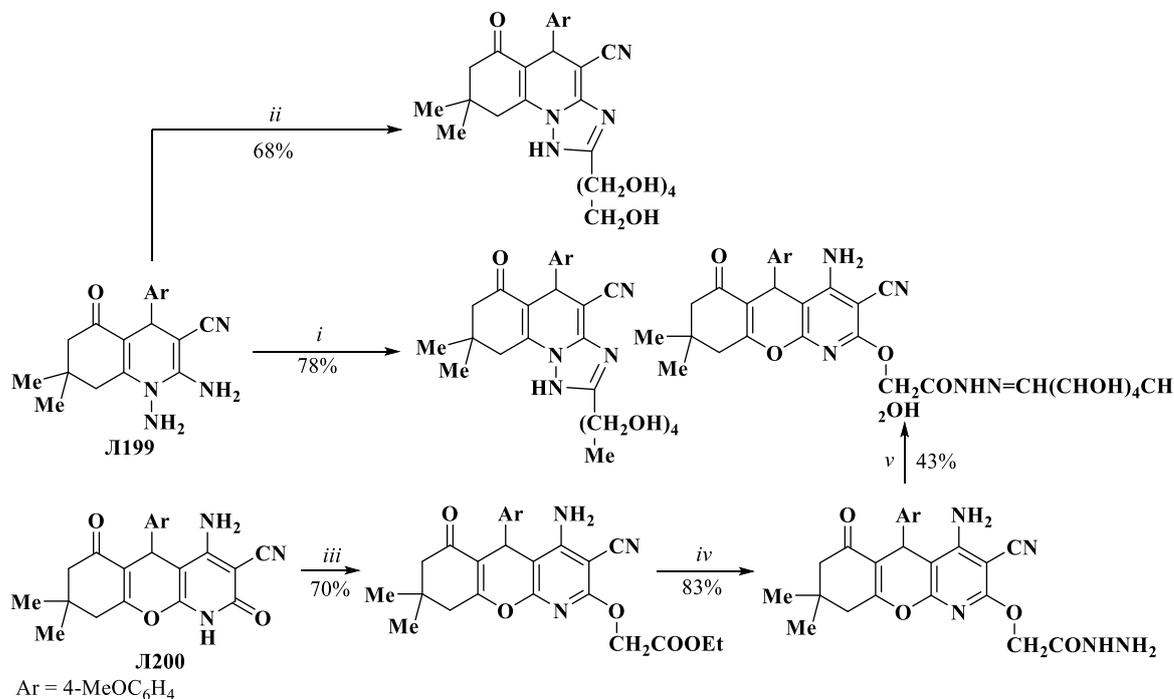


Схема Л66

**Реагенты и условия:** *i.* *L*-Рамноза, I<sub>2</sub>, AcOH (p-p); *ii.* *D*-Глюкоза, I<sub>2</sub>, AcOH (p-p); *iii.* ClCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et; *iv.* N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>; *v.* *D*-Глюкоза

Стратегия достройки углеводного фрагмента на готовом агликоне в основном применима для получения С-нуклеозидов, содержащих псевдорибозидный, зачастую ациклический, фрагмент. В роли же гетероциклического основания часто выступают простые ароматические производные без возможностей оптимизации структуры путем введения дополнительных функциональных групп. Напротив, получение молекул, содержащих в качестве агликона функционализированные пурины/пиримидины, а в роли остатка углевода рибозу/дезоксирибозу, с помощью данной стратегией лимитировано, что подтверждается меньшим числом публикаций, в сравнении с другими стратегиями построения С-нуклеозидного остова.

### 1.3. Синтез С-нуклеозидов методом достраивания агликона на сформированном карбогидратном фрагменте

Наконец, ещё один крупный блок публикаций, посвященных конструированию С-нуклеозидной системы, основан на последовательности превращений, позволяющих достроить агликон на уже готовом углеводном фрагменте, содержащем необходимые функциональные группы пригодные для циклоконденсации или циклоприсоединения (Рис. Л1с).

Так, С-нуклеозиды **Л202a, b** были получены с практически количественными выходами в результате реакции циклоприсоединения азидата натрия к нитрильной группе соответствующих защищенных рибозидов **Л201a, b** (схема Л67). Последующая ацилоксиметильная защита N-атома тетразольного фрагмента позволила выполнить фосфорилирование углеводного фрагмента с получением целевых соединений **Л203** и **Л204** в шесть стадий с общим выходом в 16% и 34%, соответственно [84].

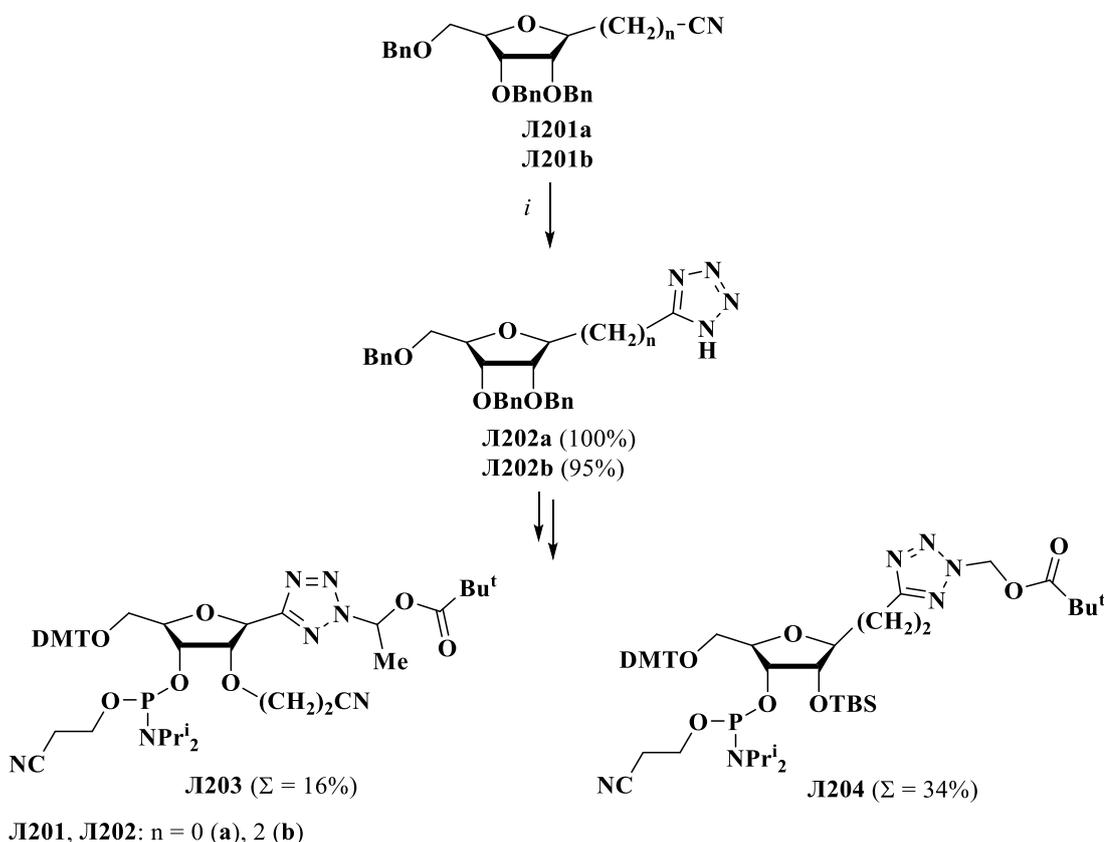
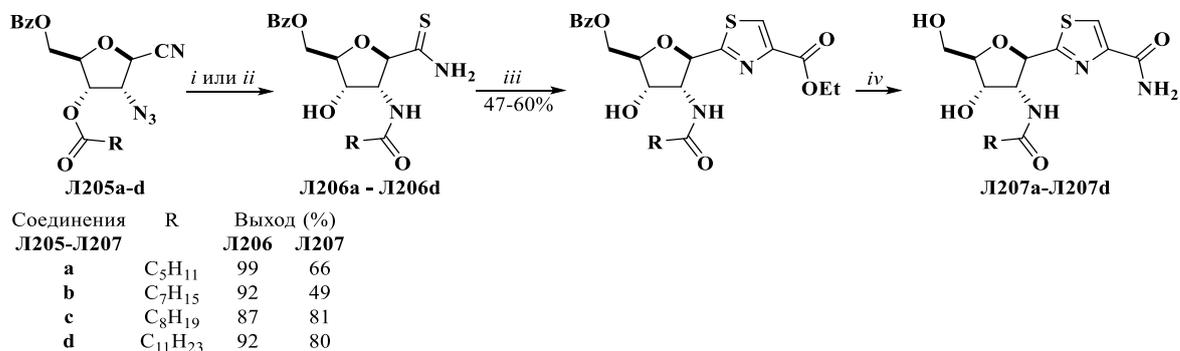


Схема Л67

**Реагенты и условия:**  $i$ . Для **Л201a**:  $NaN_3$ ,  $Et_3N$ , ДМФА,  $130^\circ C$ , 2 ч, для **Л201b**:  $NaN_3$ , ДМФА, микроволновое излучение,  $130^\circ C$ , 2ч.

Исходные рибозиды **Л205a-d**, полученные из D-глюкозы, были использованы для достройки агликона на основе нитрильного фрагмента с целью создания структурных аналогов тиазофурина **Л207a-d** [85] (схема Л68). Ключевые интермедиаты **Л206a-d** удаётся синтезировать в одnoreакторном процессе, состоящем из начального присоединения сероводорода к

нитрильной группе, за которым следует восстановление азида и одновременный *O*, *N*-ацильный сдвиг. Показано, что такой подход является универсальным для получения различных 2-амидо-D-рибофуранозилтиокарбоксамидов **Л206a-d**. Последние являются удобными предшественниками для конденсации тиазольного фрагмента при реакции с этилбромпируватом.

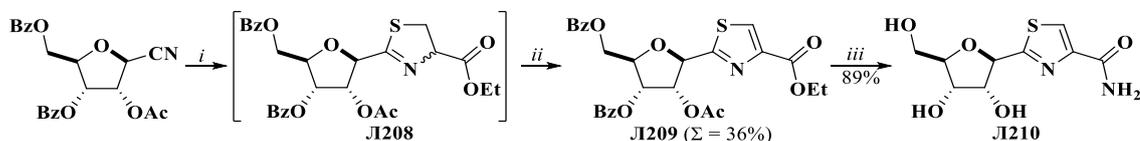


### Схема Л68

**Реагенты и условия:** *i.* H<sub>2</sub>S, Py, ~20°C; *ii.* H<sub>2</sub>S, DMAP, EtOH, ~20°C; *iii.* BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, EtOH, кипячение; *iv.* NH<sub>3</sub>, MeOH, ~20°C.

Соединения **Л207a-d** проявили мощную цитотоксическую активность *in vitro* против миелогенной лейкемии человека K562 со значениями IC<sub>50</sub> от 0.15 до 2.69 мкМ. Среди твердых опухолевых клеточных линий HT29 была чувствительна только к гетероциклу **Л207d**, в то время как клетки HeLa были чувствительны к соединениям **Л207a, b** и **Л207d**. В отношении клеток MCF-7 цитотоксичностью обладал только нуклеозид **Л207a**.

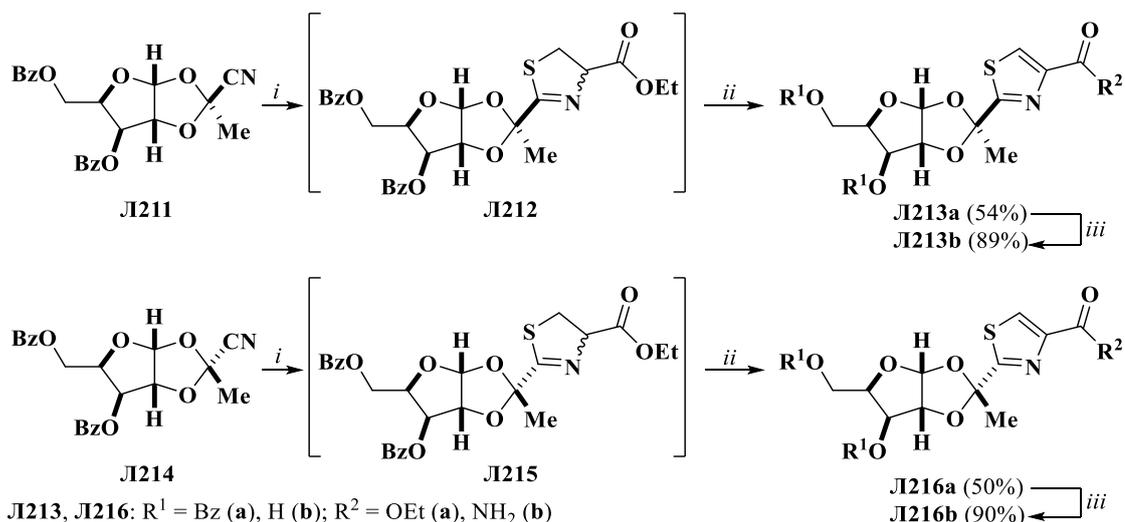
Схожая стратегия конструирования агликона на нитрильной группе рибозида была использована в работе [86] для синтеза 2-(β-D-ксилофуранозил)тиазол-4-карбоксамида **Л210** (схема Л69) и двух новых аналогов тиазофурина **Л213b**, **Л216b** с 5-гидродроксиметил-2-метилтетрагидро-фуру[2,3-*d*][1,3]диоксол-6-ольным фрагментом (схема Л70). Стоит отметить, что интермедиат **Л208** образуется в виде неразделяемой смеси C4-эпимеров и поэтому без выделения был подвергнут обработке бромтрихлорметаном и DBU с получением тиазола **Л209**.



### Схема Л69

**Реагенты и условия:** *i.* HSCH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, MeOH, ~20°C, 2 ч; *ii.* BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 ч, затем 4°C, 68 ч; *iii.* NH<sub>3</sub>, MeOH, ~20°C, 6 суток.

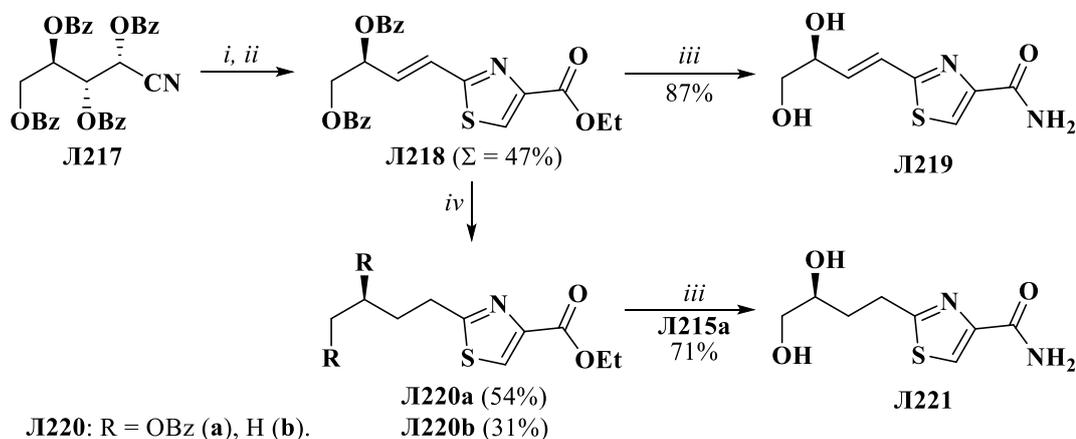
Аналогичная синтетическая методология (схема Л70) была применена для получения соединений **Л213b** и **Л216b**. При этом наблюдался несколько бóльший выход (50-54%), чем для соединения **Л209** (36%). Соединения **Л213b** и **Л216b** продемонстрировали субмикромольную активность в отношении четырех линий опухолевых клеток (K562, HL-60, Jurkat и HeLa).



### Схема Л70

**Реагенты и условия:** *i.* HSCH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, MeOH, ~20°C, 2 ч для Л211, 3.5 ч для Л214; *ii.* BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 ч, затем 4°C, 4 дня для Л212, 18 ч для Л215; *iii.* NH<sub>3</sub>, MeOH, ~20°C, 7 дней для Л213а, 6 дней для Л216а.

Впоследствии эта схема была использована и для синтеза ациклонуклеозидов – аналогов тиазофурина Л219 и Л221 (схема Л71). Исходное соединение Л217 авторами получено из D-арабинозы в 5 стадий, а ключевым синтетическим этапом стала его конденсация с гидрхлоридом этилового эфира цистеина с получением C-эпимера тиазолина, который обрабатывают DBU и бромтрихлорметаном с получением незамещённого тиазола Л218 [87].

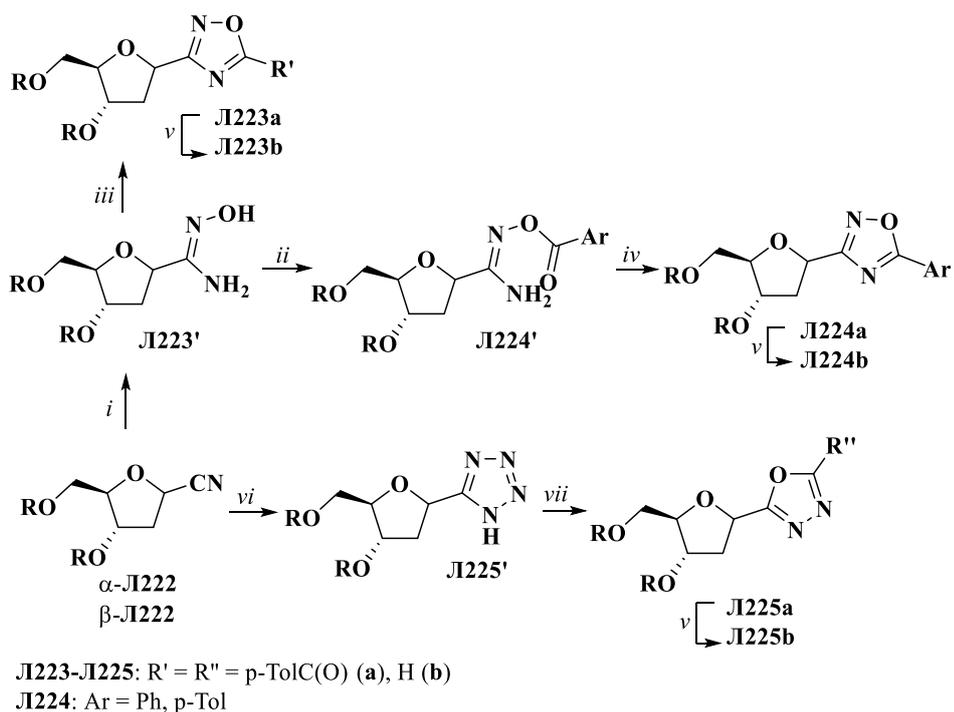


### Схема Л71

**Реагенты и условия:** *i.* HSCH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, MeOH, ~20°C, 2 ч; *ii.* BrCCl<sub>3</sub>, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C - 5 ч, затем 4°C - 17 дней, 47%; *iii.* NH<sub>3</sub>, MeOH, ~20°C, 6 суток для Л218, 16 дней для Л220а; *iv.* H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH, ~20°C, 72 ч.

Чистый α- или β-аномер гликозилцианида Л222 (синтез которого был налажен в больших количествах с выходом 93%) был использован в работе [88] для синтеза различных C-

нуклеозидов, содержащих в качестве агликона тетразол, 1,2,4-оксадиазол или 1,3,4-оксадиазол (схема Л72). Выходы на большинстве стадий составляют не менее 70-80%.



### Схема Л72

**Реагенты и условия:** *i.* NH<sub>2</sub>OH · HCl, DIPEA, EtOH, кипячение, 1 ч; *ii.* ArC(O)Cl, 1,4-диоксан, ~20°C, 16 ч; *iii.* CH(OMe)<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 110°C, 3 ч или (R'CO)<sub>2</sub>O, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 110°C или CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20°C, 5 ч; *iv.* KOH, ДМСО, ~20°C, 6 ч; *v.* NaOMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (3:2), ~20°C, 16 ч; *vi.* NaN<sub>3</sub>, Cu, CuSO<sub>4</sub>, ДМФА, 120°C, 16 ч; *vii.* (R''CO)<sub>2</sub>O, гидрохинон, кипячение, 1 ч или R''C(O)Cl, Py, 90°C, 2 ч;

Тетрагидрофуранилалкины Л226, Л228, Л230, Л232 были использованы для медь-катализируемого циклоприсоединения с различными фуранил- и адамантил-азидами в работе [89]. Стоит отметить, что при обработке стереоизомерных алкинов Л226, Л228, Л230 азидами, соответствующие 1,2,3-триазолсодержащие С-нуклеозиды Л227b, Л229a-c, Л231b,c были получены с выходами 58-75% (схема Л73).

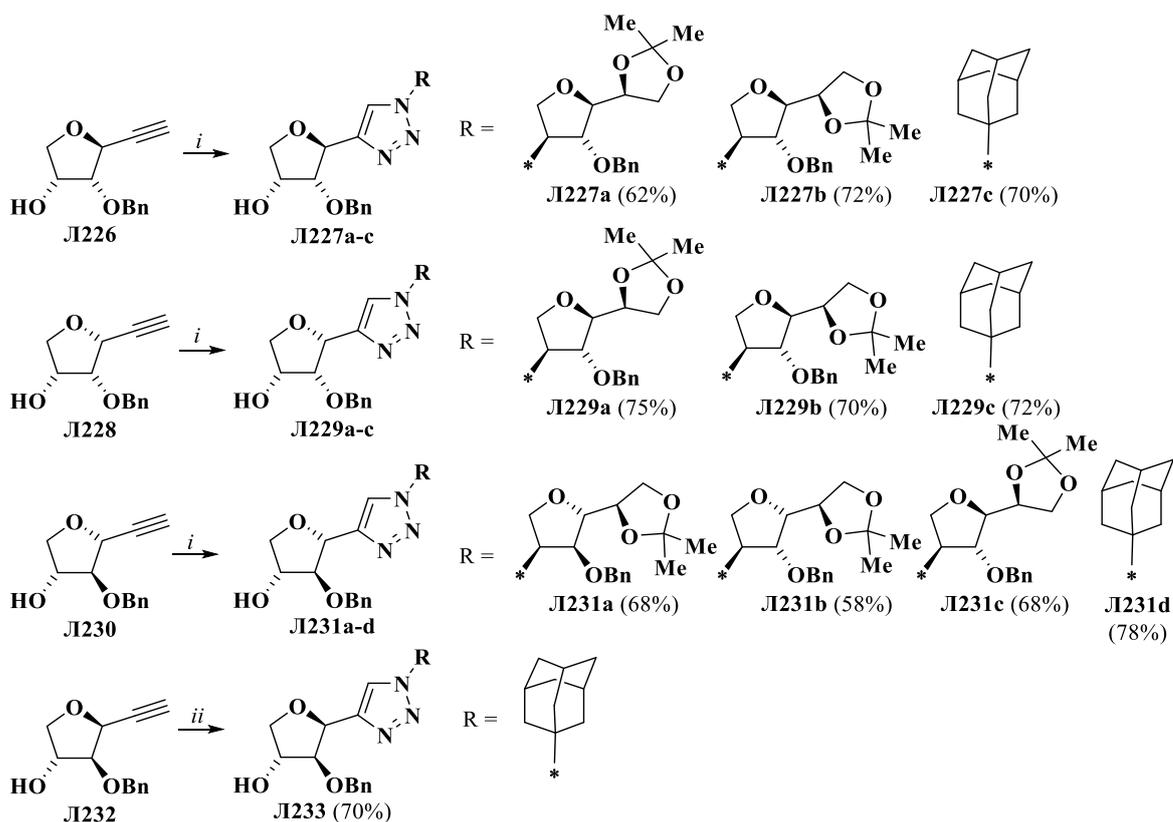


Схема 73

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{R-N}_3$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , (+)-L-аскорбат натрия,  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 6-8 ч; *ii.* адамантилазид,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , (+)-L-аскорбат натрия,  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 8 ч.

В публикации французских исследователей алкинил-производное **L236** было получено аналогичной реакцией Барбье [90] полностью защищённой рибозы **L235** и этилиодпропиолата **L234** (схема Л74). Далее, через циклоконденсацию Хьюсгена, аминолизом и снятием защиты было получено производное рибавирин SRO-91.

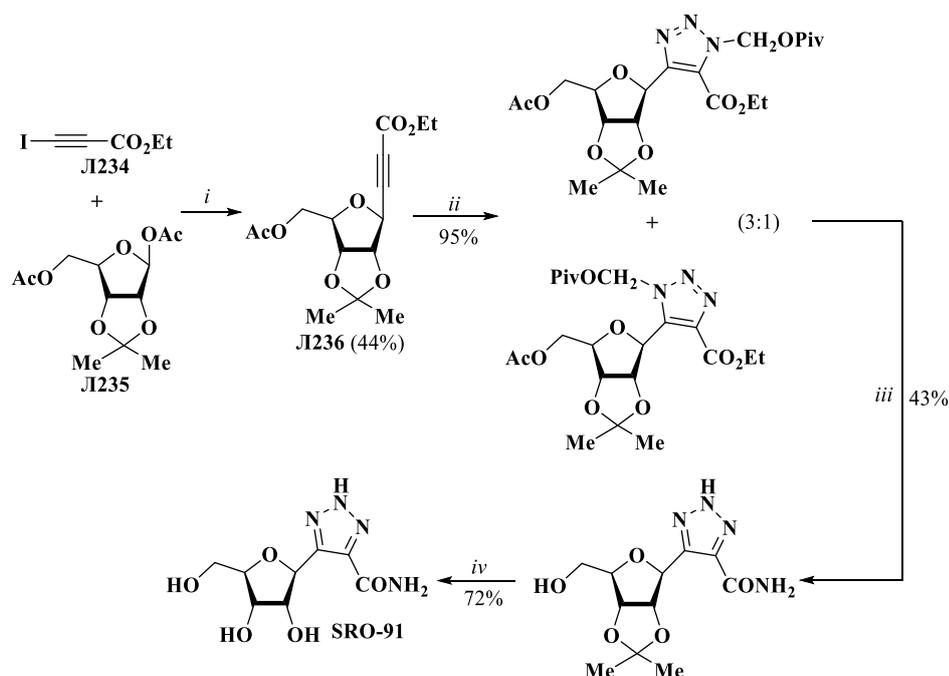


Схема Л74

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{In}^0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кипячение, 3 дня; *ii.*  $\text{PivOCH}_2\text{N}_3$ , толуол, кипячение, 24 ч; *iii.*  $\text{NH}_3$  (водн.), 1,4-диоксан, кипячение, 48 ч; *iv.* Dowex 50WX8,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , ~18 ч.

В другой работе ключевой интермедиат **J1237**, содержащий алкиновый фрагмент, был получен внутримолекулярной реакцией Николоса, катализируемой  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , с высокими выходами (схема Л75). Дальнейшее циклоприсоединение при катализе  $\text{Cu}^I$  также протекало с высокими выходами, приводя к серии триазолил С-нуклеозидов **J1238a-g** [91].

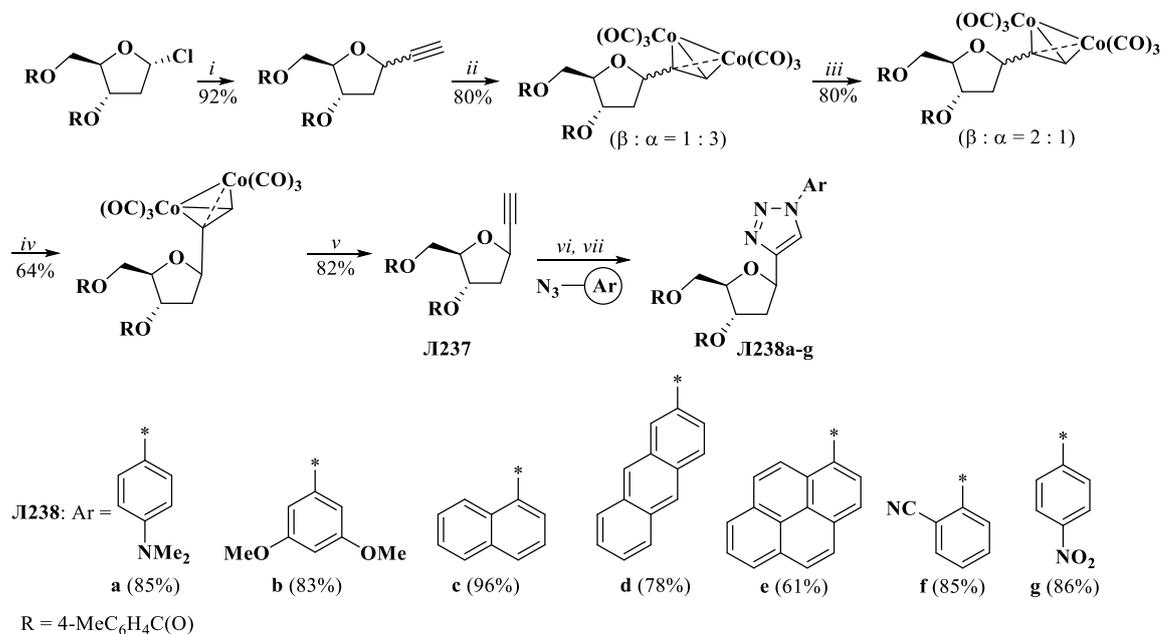
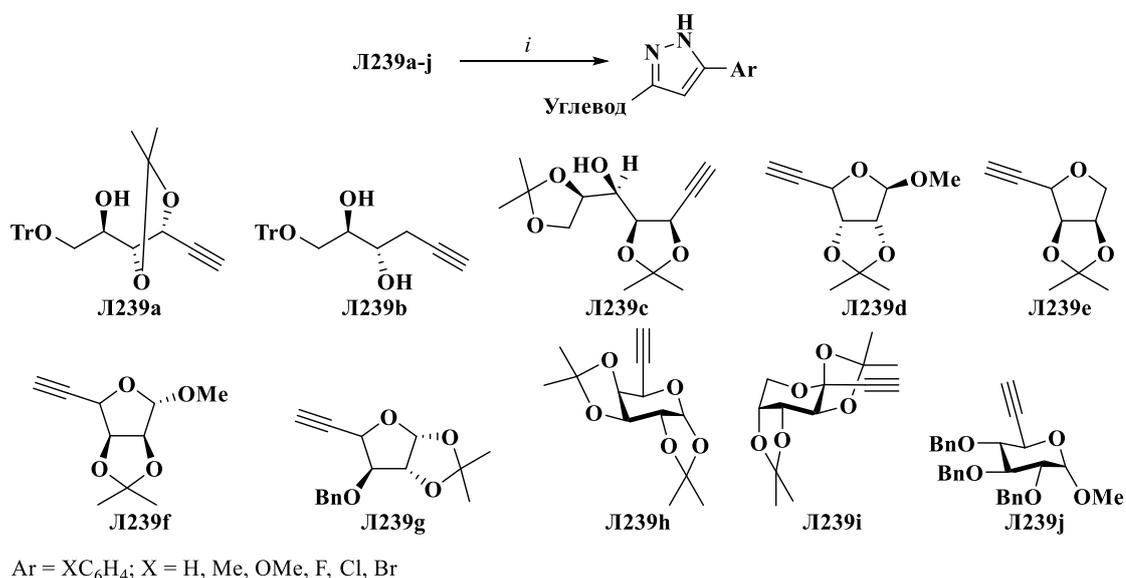


Схема Л75

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{HC}\equiv\text{CMgCl}$ , ТГФ,  $\text{rt}$ , 3 ч; *ii.*  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ ; *iii.*  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 ч, затем  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ ; *iv.* разделение колоночной хроматографией; *v.*  $\text{I}_2$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ ; *vi.* ТГФ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Ar-N}_3$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 30 мин; *vii.*  $\text{MeONa/MeOH}$ .

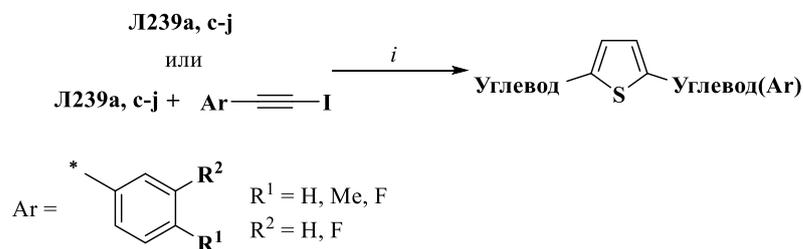
Однореакторный синтез С-нуклеозидов арилпиразолов, аналогов пиразофурина, был выполнен путём трехкомпонентной конденсации алкилнилсодержащих углеводных остатков, гидразин гидрата и бензоилхлоридов [92] (схема Л76). Авторы провели исследования по оптимизации условий, варьируя используемые катализатор, основание, растворитель и время протекания реакции. В оптимизированных условиях, с использованием каталитической системы  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  в качестве основания и ТГФ как растворителя удалось получить целевые продукты, содержащие рибозидные фрагменты Л239а-ж, с высокими выходами 70-90%.



**Схема Л76**

**Реагенты и условия:** *i.* 1)  $\text{ArC}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, 2)  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{EtOH}$ .

Разработанный метод в дальнейшем был модифицирован для получения серии С-нуклеозидов с тиофеном в качестве агликона с выходами 65-80% (Схема Л77) [93].

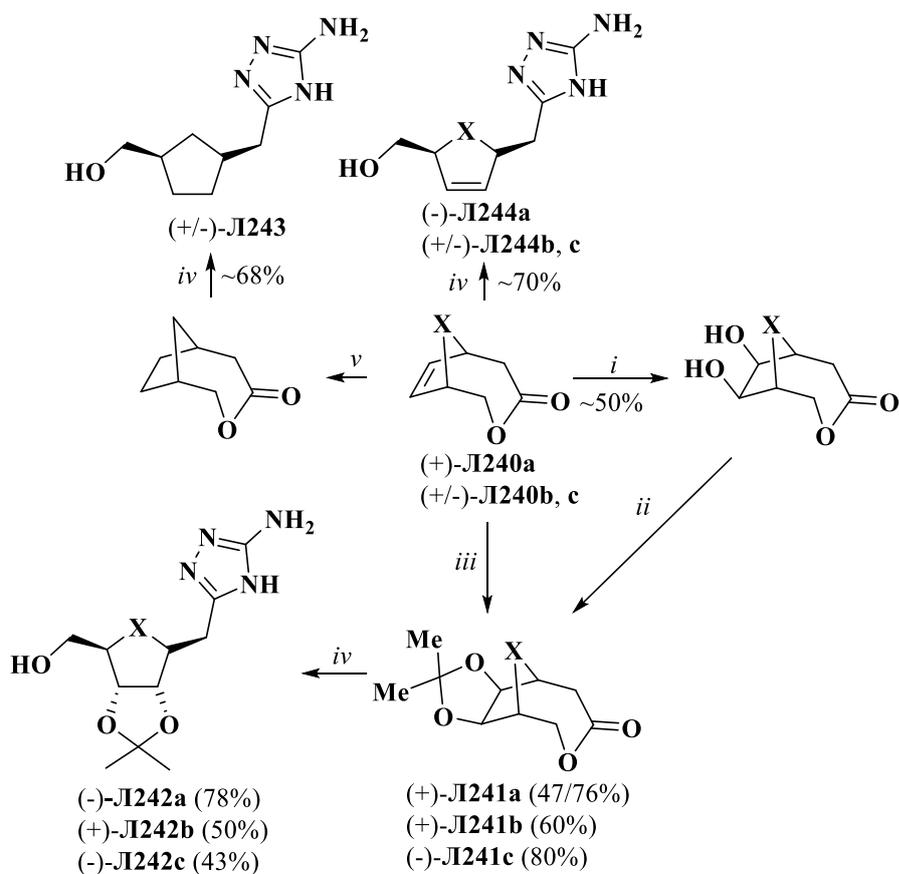


**Схема Л77**

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 2)  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$

Из бициклических лактонов (+)-Л240а и (±)-Л240б, с реакцией с аминугуанидина бикарбонатом в основных условиях были синтезированы С-нуклеозиды 3-аминотриазолов Л242-

**Л244** [94, 95] (схема Л78). Интермедиаты **Л241а-с** являются подходящими предшественниками для синтеза биологически активного соединения – шоудомицина и его углеродных аналогов.



Л240-Л242, Л244: X = O (а), CH<sub>2</sub> (b, с)

### Схема Л78

**Реагенты и условия:** *i.* NMO/OsO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*t*-BuOH, ~20°C; *ii.* 2-метоксипропен или 2,2-диметоксипропан, TsOH, ацетон, ~20°C; *iii.* NMO/OsO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*t*-BuOH, ~20°C, затем AlCl<sub>3</sub>, ацетон, ~20°C; *iv.* аминогуанидин бикарбонат, Ru, кипячение; *v.* H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOEt, ~20°C.

В другой работе [96] алкин **Л236** был использован для реализации циклоприсоединения, катализируемого In<sup>0</sup>, с бензилазидом. В полученных предшественниках С-нуклеозидов **Л245а, б** было выполнено удаление защитных фрагментов и модификация этоксикарбонильного фрагмента до амидного с целью синтеза целевых продуктов **Л246а, б** (схема Л79).

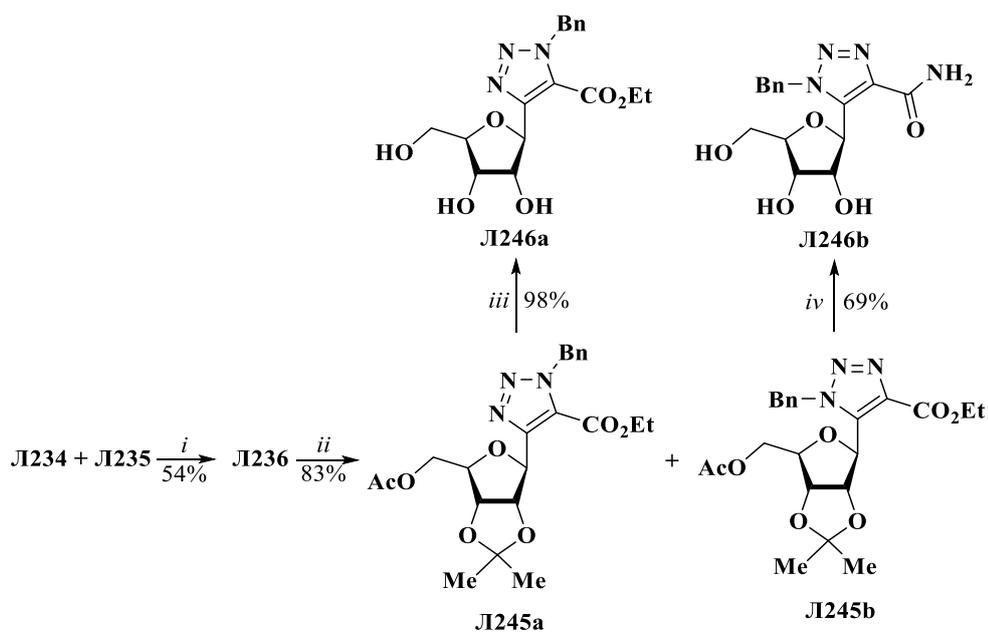
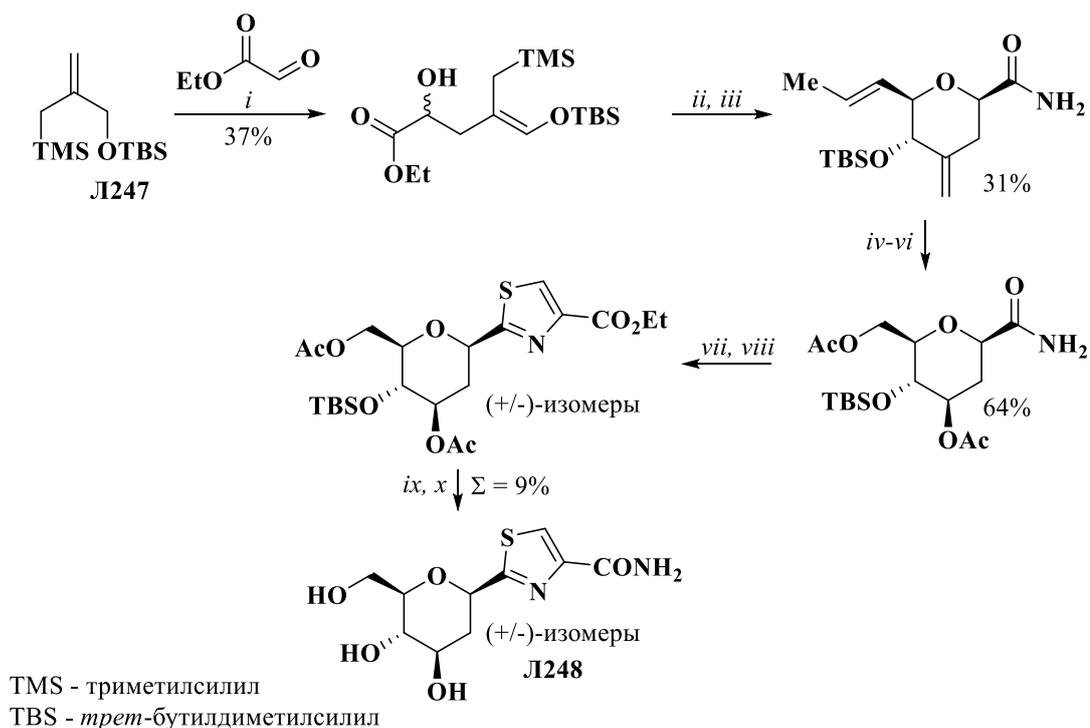


Схема Л79

**Реагенты и условия:** *i.* 1)  $\text{In}^0$ ,  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 6 ч, 2)  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , ацетон,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 5 ч; *ii.*  $\text{BnN}_3$ ,  $\text{PhMe}$ , кипячение, 24 ч; *iii.*  $\text{Dowex } 50 (\text{H}^+)$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 6 ч; *iv.* 1)  $\text{NH}_3$  (газ),  $\text{MeOH}$ ,  $-10^\circ\text{C}$ , 8ч (выход 83%), 2)  $\text{Dowex } (\text{H}^+)$ ,  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ .

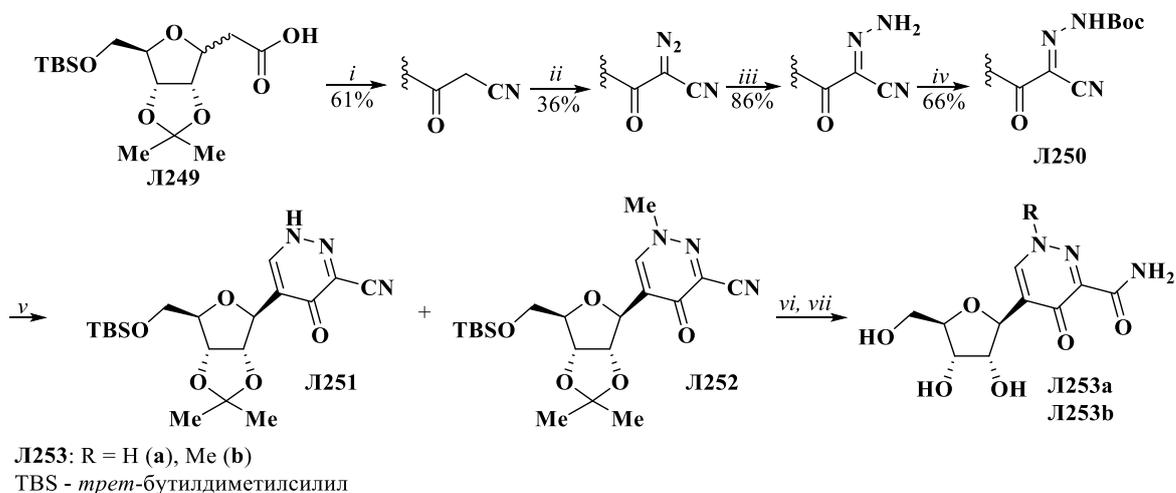
Тандемной внутримолекулярной циклизацией Сакураи был успешно получен С-гликозид **Л248** – структурный аналог тиазофурина [97] (схема Л80). Начиная с соединения **Л247** были получены и другие пиранозильные С-нуклеозиды. Однако выходы на каждой из синтетических стадий были низкие, что делает данный метод малоприменимым для получения широкого ряда производных С-нуклеозидов и С-гликозидов.



### Схема Л80

**Реагенты и условия:** *i.* Et<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *ii.* MeCH=CHCHO, BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *iii.* NH<sub>3</sub> (газ), MeOH; *iv.* O<sub>3</sub>, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем Me<sub>2</sub>S; *v.* NaBH<sub>4</sub>, MeOH; *vi.* Ac<sub>2</sub>O, Py; *vii.* P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, толуол; *viii.* BrCH<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et, 4 Å MS, EtOH (абс.); *ix.* Bu<sub>4</sub>NF /ТГФ; *x.* NH<sub>3</sub> (газ), MeOH.

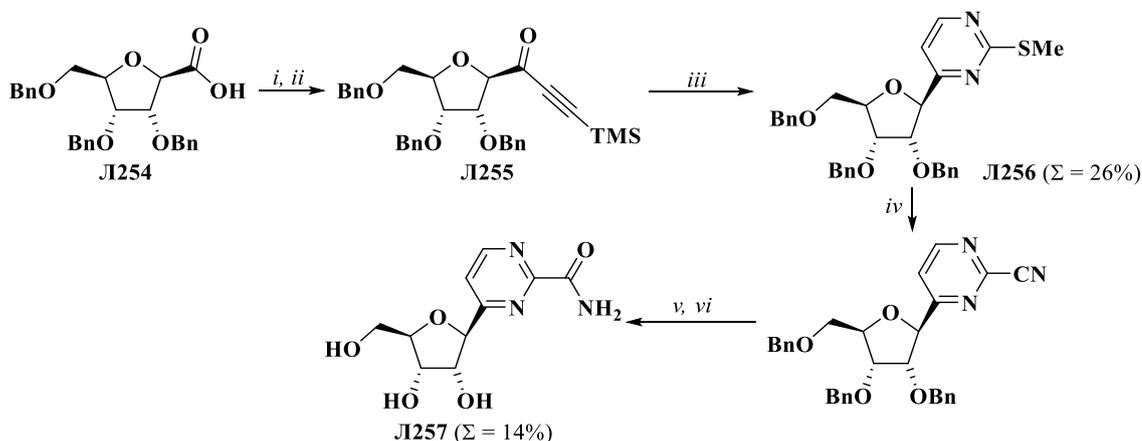
Последовательной сборкой агликонового фрагмента в 5 стадий на основе исходного соединения **Л249** получены С-нуклеозиды пиридазина **Л253а, б** (Схема Л81) [32]. При этом после реакции гидразона **Л250** с диметилфориамид-диметилацеталем получается ожидаемый пиридазин **Л251** и побочный **Л252**, который был выделен флеш хроматографией и превращён вместе с **Л251** в амиды и затем подвергнут десилилированию. Общий выход соединений **Л253а** и **Л253б** составляет 5.7% и 5.3%, соответственно.



### Схема Л81

**Реагенты и условия:** *i.* *n*-BuLi, MeCN; *ii.* TfN<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN; *iii.* PMe<sub>3</sub>, ТГФ, H<sub>2</sub>O; *iv.* Boc<sub>2</sub>O, Py; *v.* ДМФА-DMA, ТГФ, 12 ч; *vi.* Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, 83%; *vii.* 80% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 55% выход **Л253а** и 51% выход **Л253b**

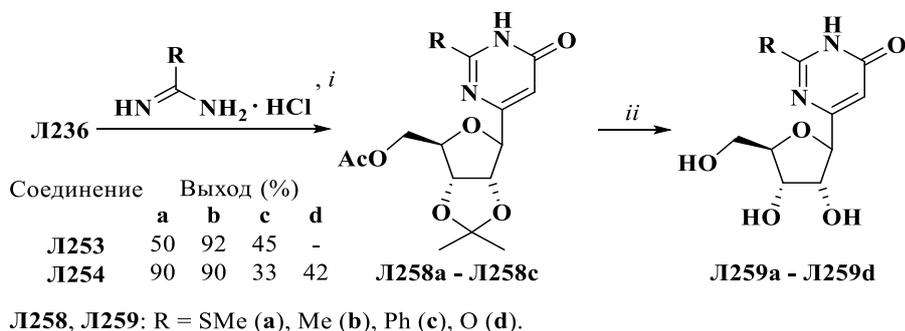
Авторы не ограничились использованием пиридазина в качестве агликона. Через амид Вейнреба получен С-нуклеозид **Л256**, содержащий в качестве агликона пиримидин (схема Л82). Общий выход целевого соединения **Л257** составил 3,5%.



**Схема Л82**

**Реагенты и условия:** *i.* NATU, DIPEA, MeONHMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8 ч, 82%; *ii.* Me<sub>3</sub>SiC≡CLi, ТГФ, -78°C, затем ~20°C, 3 ч; *iii.* MeO<sub>2</sub>C(S)NH<sub>2</sub> · HCl, MeCN, 80°C, 3 ч, Σ = 32%; *iv.* а) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 ч, 92%; б) KCN, ДМСО, ~18 ч, 63%; *v.* H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OH, MeOH, 1 ч, 57%; *vi.* BCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 4 ч, 41%.

В другой публикации [98] была проведена оптимизация конденсации различных амидинов и алкилтрибозидного производного **Л236**, в результате чего были получены предшественники С-нуклеозидов **Л258а-с**. Эти соединения были переведены в целевые производные **Л259а-d** путем удаления защиты с гидроксильных групп (схема Л83).



**Схема Л83**

**Реагенты и условия:** *i.* Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, H<sub>2</sub>O (0.5 мол%), 80°C, 4 ч; *ii.* MeOH-H<sub>2</sub>O (8 : 2), Dowex H<sup>+</sup>, 16 ч.

В серии работ [99-102] изучено получение карбоциклических С-нуклеозидов методом построения агликонового фрагмента на углеводном остове **Л260**. Получены фосфорилированные

C-нуклеозиды 9-дезааденозина и 7-оксо-7,9-дидезааденозина **Л261** и **Л262** [102] (схема Л84). Отмечалось, что ввиду многостадийности данного процесса и низких выходов, целевые продукты получают в крайне небольших количествах.

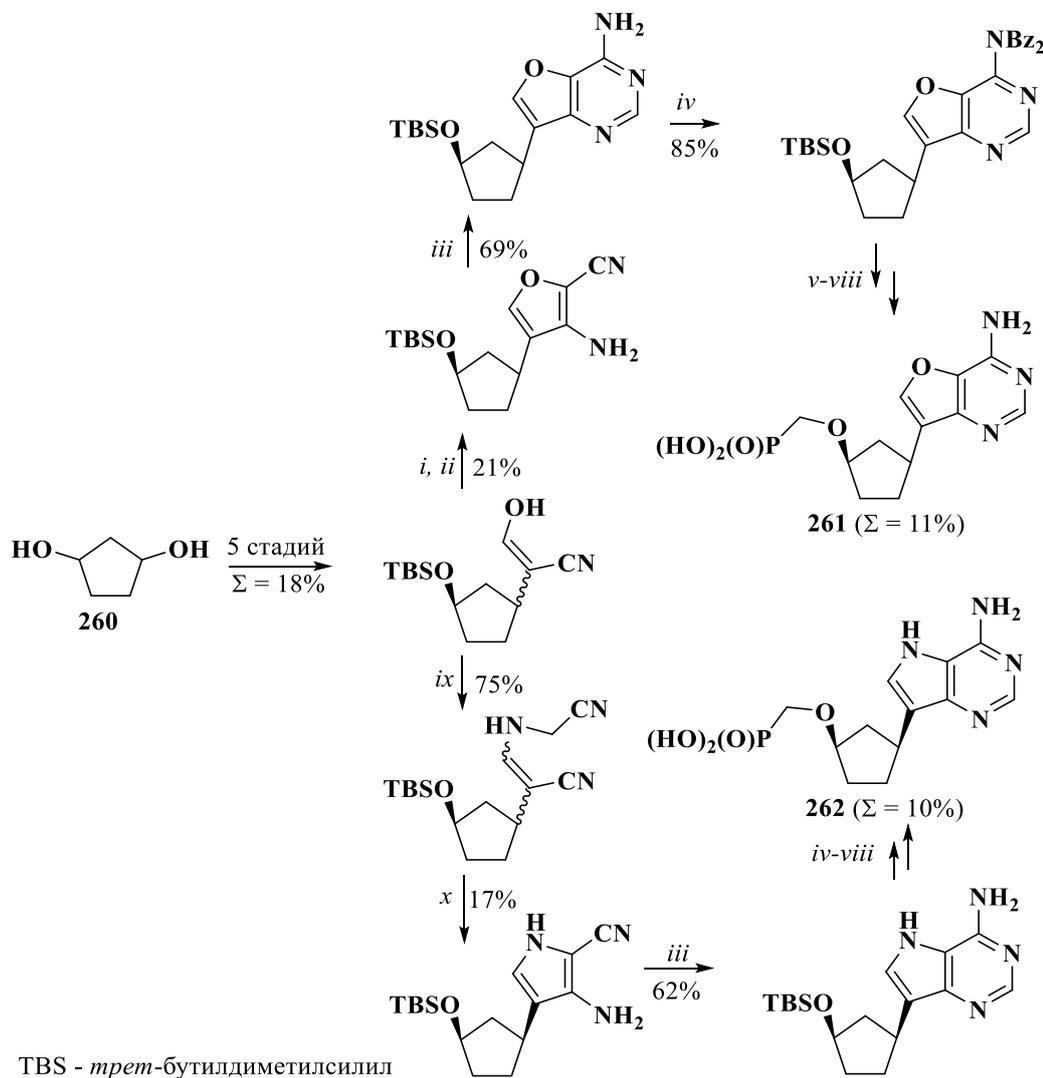


Схема Л84

**Реагенты и условия:** *i.* ClCH<sub>2</sub>CN, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА; *ii.* LDA, -70°C, ТГФ; *iii.* формаминацетат, EtOH; *iv.* BzCl, Py; *v.* Bu<sub>4</sub>NF, ТГФ; *vi.* (EtO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>OtF, *t*-BuOLi, ТГФ; *vii.* NH<sub>3</sub>, MeOH, ~20°C; *viii.* TMSBr, 2,6-лутидин, MeCN; *ix.* аминокетонитрил моносульфат, NaOAc, MeOH; *x.* 1) ClC(O)OEt, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 3) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH;

Дополняя серию биологически активных карбоциклических нуклеозидов, в работе [101] получен 9-дезааденин-5'-дезоксидеокси-6',6'-дифтор-карбоциклический C-нуклеозид **Л264**, который был превращен в фосфорилированное производное **Л265** (схема Л85). Несмотря на достаточно высокие выходы в данной цепочке превращений можно отметить, что исходное соединение **Л263** было получено авторами в 10 стадий с общим выходом в 15%, что снижает привлекательность данного подхода.

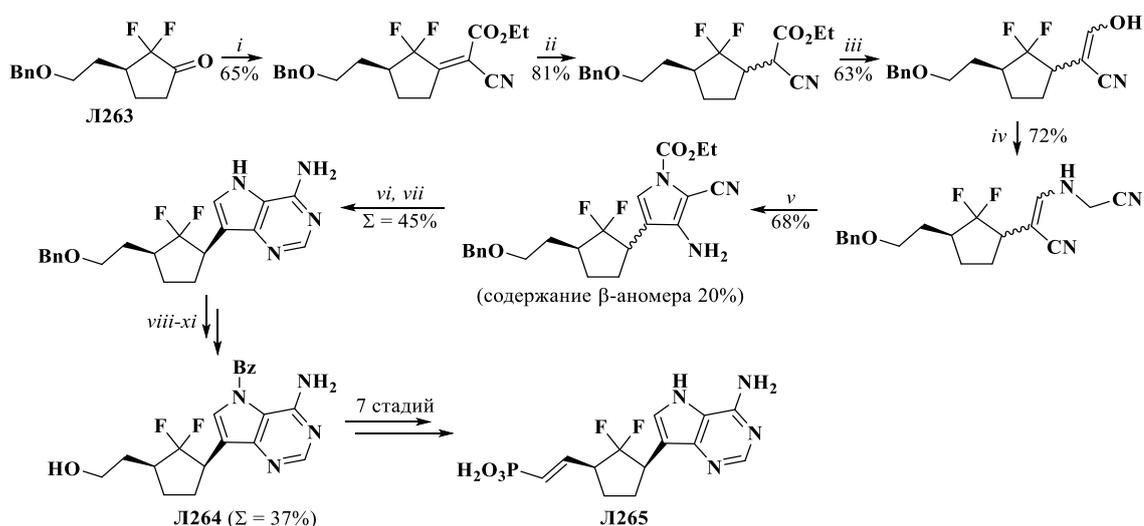


Схема Л85

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{NCCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , *t*-BuOK, EtOH; *ii.*  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH; *iii.* DIBAL-H, эфир; *iv.* аминоацетонитрил, NaOAc, MeOH; *v.* 1) этилхлорформиат, DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2) DBU; *vi.*  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH; *vii.* формаминацетат, EtOH; *viii.*  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *ix.* TBSCl, имидазол,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *x.* BzCl, Py; *xi.*  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , ТГФ

Тем не менее, разработанный метод был позднее модифицирован для получения других производных ряда С-нуклеозидов [100] (схема Л86). Исходный лактон Л261 был получен из 1,4-дигидрокси-2-бутена в 4 стадии с общим выходом 49%. На основе соединения Л160С в 8 стадий с общим выходом 7.2% карбоциклический С-нуклеозид 4-*N*-дибензилзамещённого диазааденозина Л267, который был позднее фосфорилирован до пролекарственных форм Л268-Л271.

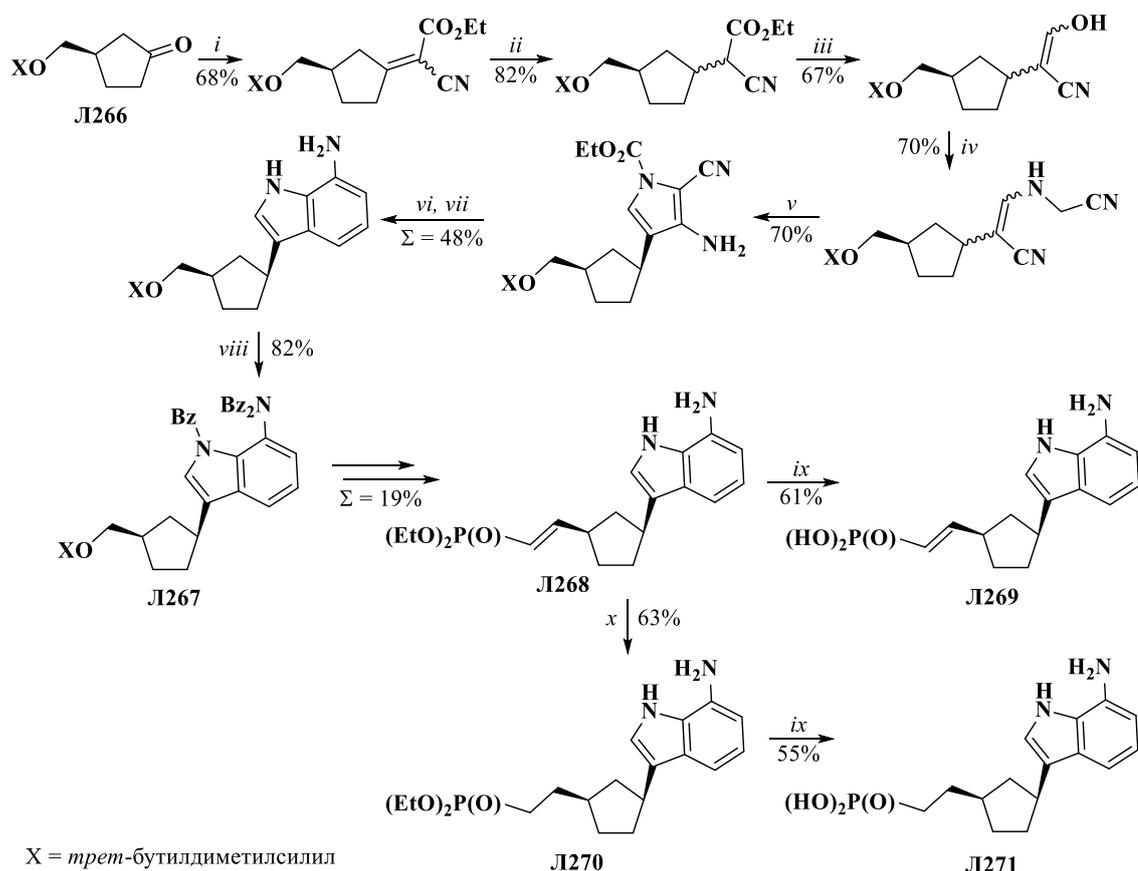


Схема 86

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{NCCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , *t*-BuOK, EtOH; *ii.*  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH; *iii.* DIBAL-H, эфир; *iv.* аминоацетонитрил, NaOAc, MeOH; *v.* 1) этилхлорформат, DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2) DBU; *vi.*  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH; *vii.* формамидинацетат, EtOH; *viii.*  $\text{BzCl}$ , Py; *ix.* TMSBr, 2,6-лутидин, MeCN; *x.* 10% Pd/C, циклогексан, MeOH.

Для получения 4'- $\text{CF}_3$ -модифицированного карбоциклического нуклеозида необходимо было получить интермедиат **L272**, который по аналогичной методике был превращён в нуклеозид **L273** за 7 стадий с общим выходом 1.7% [99] (схема Л87).

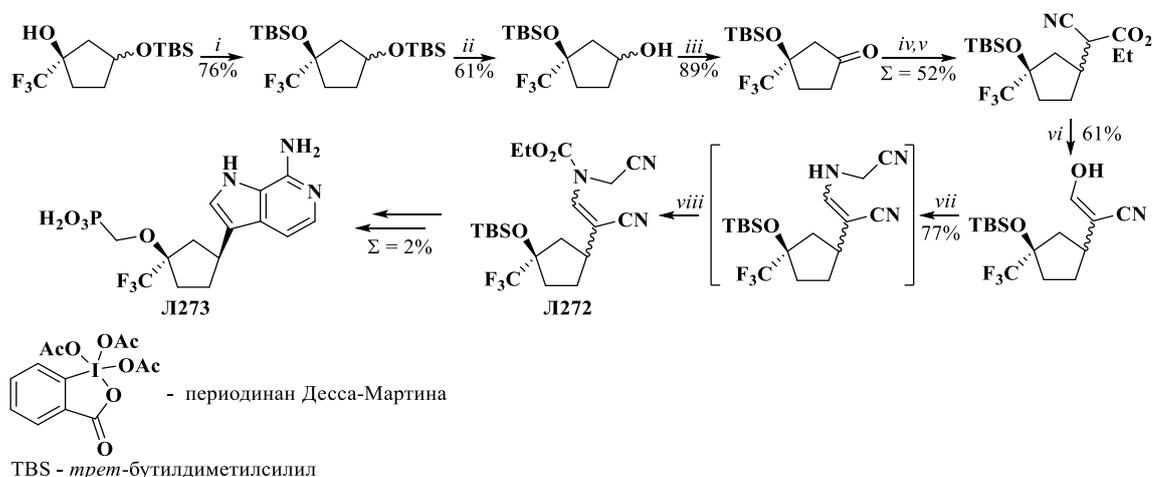
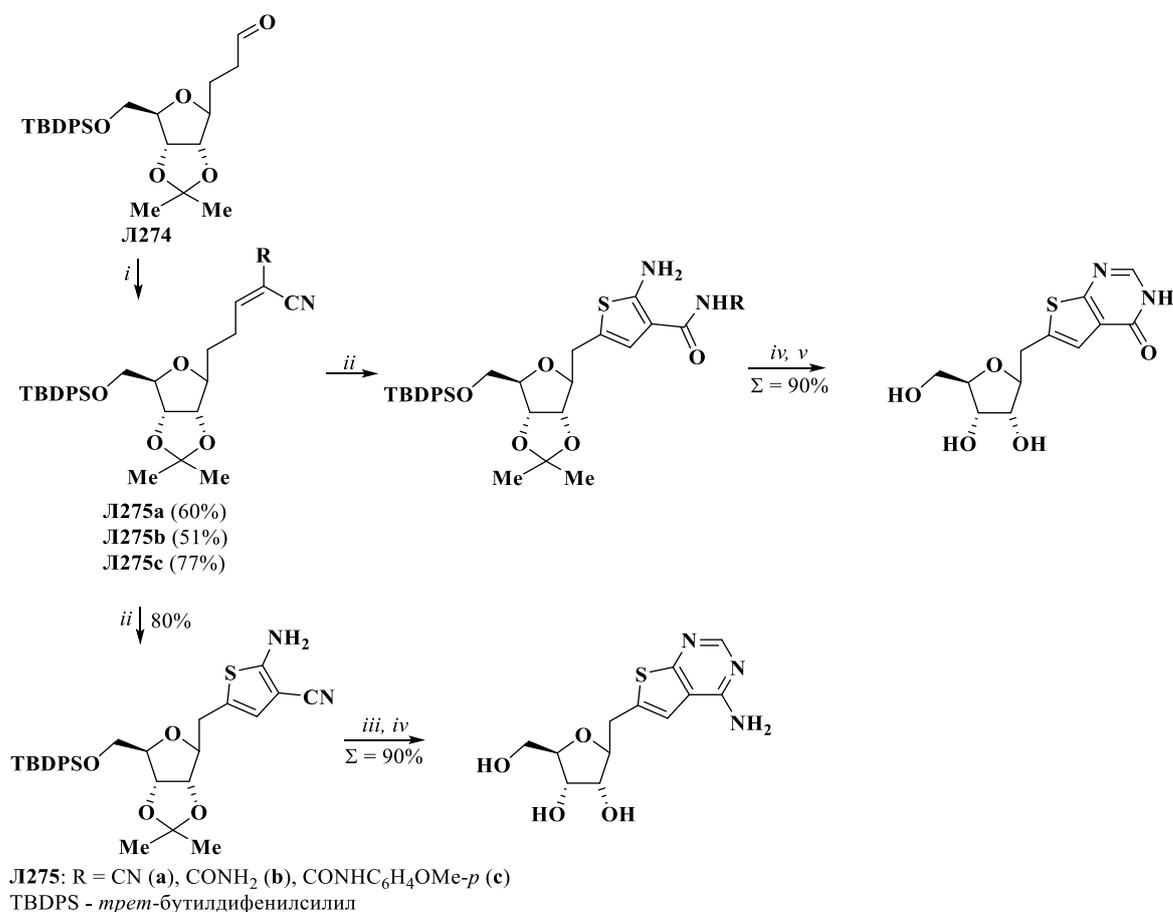


Схема Л87

**Реагенты и условия:** *i.* TBSOTf, 2,6-лутидин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *ii.* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O (9:1), 25°C; *iii.* периодинан Десса-Мартина, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; *iv.* NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, *t*-BuOK, EtOH; *v.* H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH; *vi.* DIBAL-H, эфир; *vii.* аминоацетонитрил моносульфат, NaOAc, MeOH; *viii.* этилхлорформиат, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Серия рибофуранозил- и 2-дезоксирибофуранозил-С-нуклеозидов была получена начиная с полностью защищённых рибозидных молекул **Л275а-с** на основе реакции боковой карбонильной группы с различными СН-активными соединениями [103] (схема Л88). Дальнейшая достройка агликонового фрагмента была реализована с помощью двух последовательных циклоконденсаций с высокими выходами (76-90%).

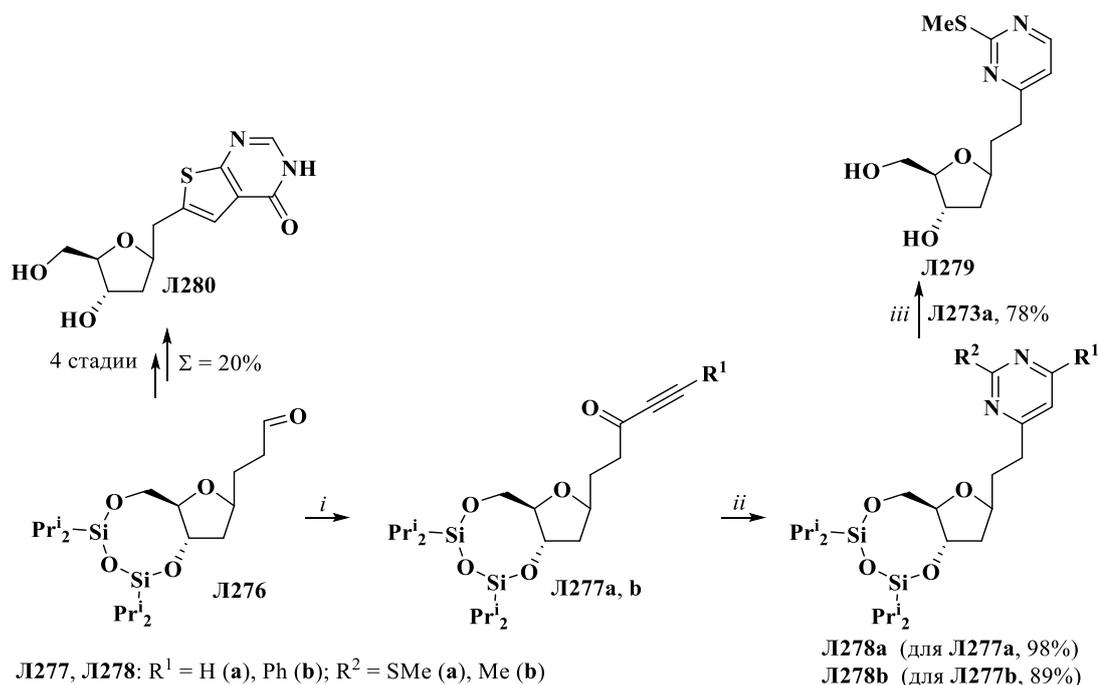


**Схема Л88**

**Реагенты и условия:** *i.* СН-кислотные соединения, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, толуол (сух.), кипячение, 2–16 ч; *ii.* S<sub>8</sub>, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, ~20°C, 2 ч (80% для **Л274b**, 76% для **Л274c**); *iii.* HC(OEt)<sub>3</sub>, кипячение 2 ч, затем EtOH/NH<sub>3</sub>, кипячение 2 ч; *iv.* 90% водн. CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ~20°C; *v.* HC(OEt)<sub>3</sub>, ДМФА (сух), кипячение, 7–10 ч.

Используя разработанную синтетическую схему, был получен тиенопиримидинон **Л280** из защищённого 2'-дезоксирибофуранозильного альдегида **Л276** в 4 стадии с общим выходом 20% (схема Л89). Через 2-дезоксаацетилкетоны **Л277а, б** получены пиримидины **Л278а, б**.

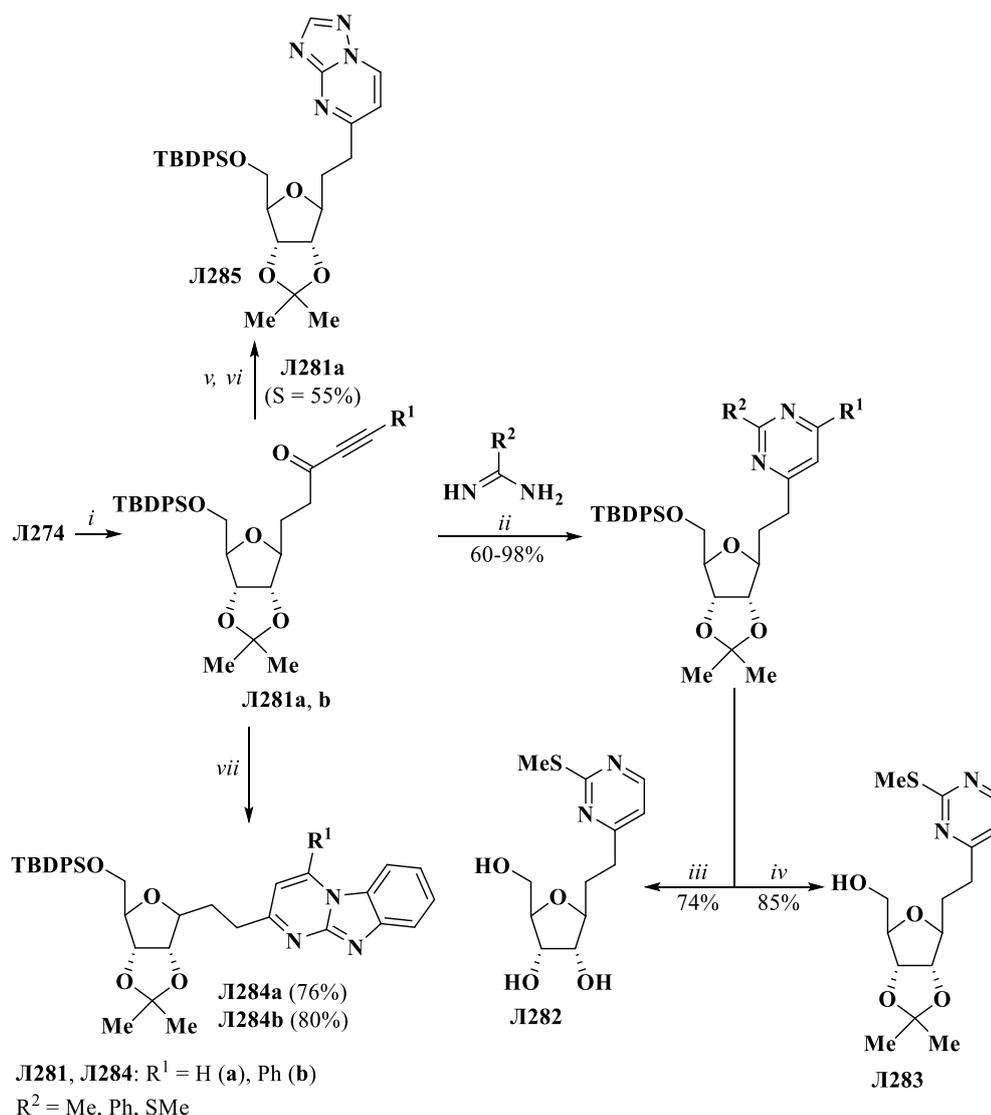
Снятие защиты с соединения **Л278а** при помощи  $\text{Bu}_4\text{NF}$  в 1,4-диоксане позволяет получить **Л279с** выходом 78%. Выход для соединений **Л277а, б** авторами в статье не указан.



### Схема Л89

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{EtMgBr}$  или  $\text{PhLi}$ , ТГФ (сух),  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 4 ч, затем окисление по Дессу–Мартину; *ii.* *S*-метилизотиомочевина сульфат (для Л277а) и ацетамидин хлорид (для Л277б),  $\text{H}_2\text{O}$  (кат.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{AcOEt}$ , кипячение, 3–24 ч; *iii.*  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , 1,4-диоксан,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 24 ч.

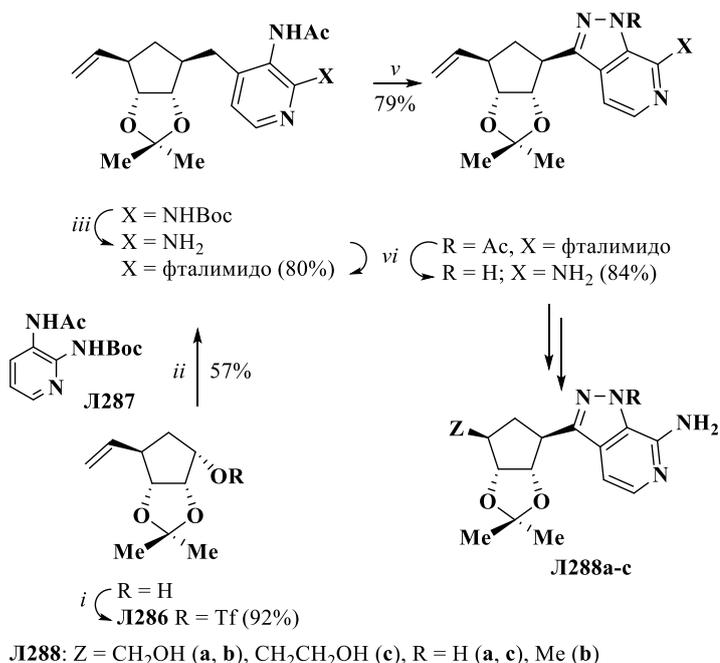
Соединение **Л274** также было использовано для синтеза алкильных интермедиатов **Л281а, б** через окисление по Дессу–Мартину (схема Л90). Эти продукты вводили в реакцию с различными диаминами, что приводило к *S*-нуклеозидам **Л282–Л285**, содержащим в качестве агликона пиримидиновый, триазолопиримидиновый и бензимидазопиримидиновый фрагменты.



### Схема Л90

**Реагенты и условия:** *i.* EtMgBr или PhMgBr, ТГФ (сух), rt, 4 ч, затем окисление по Дессу–Мартину; *ii.* ацетамидиний, бензамидиний или соли *S*-метилизотиомочевины, H<sub>2</sub>O (кат.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AcOEt, кипячение, 2-24 ч; *iii.* Bu<sub>4</sub>NF, 1,4-диоксан, ~20°C, 4 ч; *iv.* HCl (1M), EtOH, ~20°C, 12 ч. *v.* 4H-1,2,4-триазол-3-амин, EtOH (абс.), кипячение, 4 ч; *vi.* NaOMe/MeOH (1M), ~20°C, 1 ч; *vii.* 1H-бенз[*d*]имидазол-2-амин, EtOH (сух), кипячение, 2 ч, затем NaOMe/MeOH (1M), ~20°C, 1 ч.

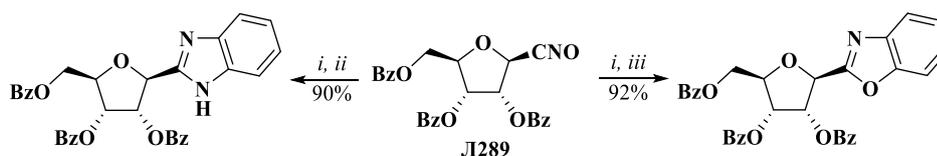
Был разработан эффективный синтез, отличающийся высокими выходами на каждой из стадий, различных карбоциклических производных формицина **1288a-c**, связанных с 3-дезааристеромицином [104] (схема Л91).



### Схема Л91

**Реагенты и условия:** *i.* Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 30 мин; *ii.* Л287, ТГФ, -78°C, затем *n*-BuLi с последующим добавлением Л286, ~20°C; *iii.* CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20 экв), 0 → 20°C, 5 ч; *iv.* фталевый ангидрид, толуол, 50°C, 1 день, Σ = 80%; *v.* KOAc, Ac<sub>2</sub>O, изоамилнитрит, бензол, кипячение; *vi.* NH<sub>3</sub>/MeOH, ~20°C, ~18 ч.

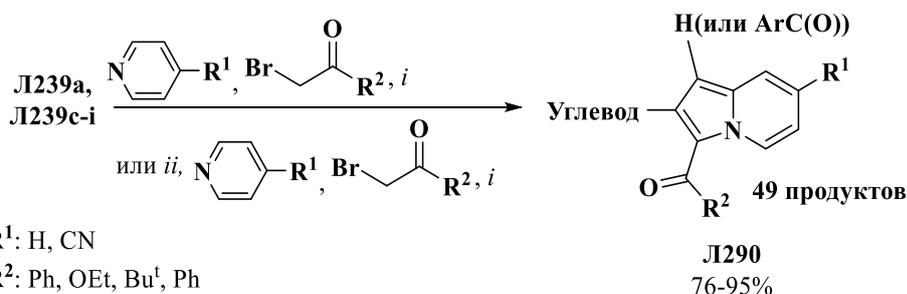
Оксид нитрила Л289 был получен из D-рибозы в 4 стадии с общим выходом 85% в работе [105] и использован для последующей сборки агликона с помощью реакций циклоприсоединения (схема Л92). Разработанный метод получения C-нуклеозидов бензазолов представляется перспективной альтернативой существующим путям получения фуранозилбензазолов ввиду малостадийности и хороших выходов.



### Схема Л92

**Реагенты и условия:** *i.* NCS, Py/CHCl<sub>3</sub>, 40°C; *ii.* 1,2-(H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, EtOH, кипячение, 5 ч; *iii.* 2-НО-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, EtOH, кипячение, 5 ч.

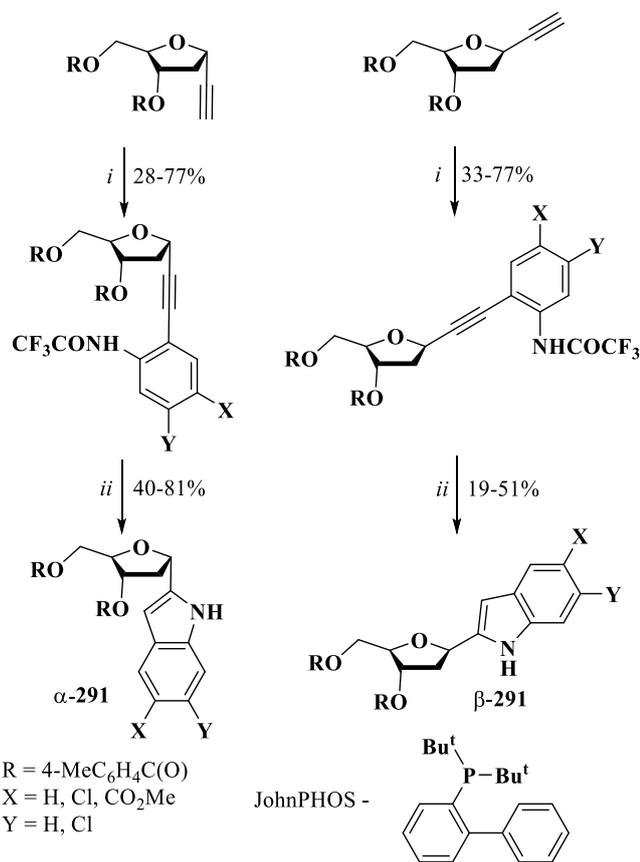
Описан [106] эффективный синтез новых C-нуклеозидов – аналогов индолизина через одnoreакторное трёхкомпонентное сочетание алкинов углеводных остатков Л239а, с-и пиридинов и α-бромкарбонильных соединений. Были оптимизированы условия процесса и показано, что наиболее эффективным является кипячение в течение двух часов в ТГФ в присутствии карбоната цезия. В таких условиях был получен широкий ряд производных Л290 с высокими выходами 76-95% (схема Л93).



### Схема Л93

**Реагенты и условия:** *i.* Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ТГФ, кипячение; *ii.* ArC(O)Cl, Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N.

Простой двухстадийный селективный метод [107] получения аномерно чистых α- и β-(индол-2-ил)дезоксирибозидных производных α-Л291 и β-Л291 основан на реакции Соногаширы 1α- и 1β-этинилдезоксирибозы и 2-галогеноанилинов с последующей Pd-катализируемой циклизацией в соответствующие индолилдезоксирибозиды (схема Л94). В перспективе, данный метод может быть распространён и на другие этинилсахариды.



### Схема Л94

**Реагенты и условия:** *i.* 2-галогеноанилины, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 70°C; *ii.* Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, JohnPHOS, MeCN, 120°C.

Методом построения агликонового фрагмента на углеводном остатке [108] получены С-нуклеозиды 5'-нораристеромицина, содержащие имидазо[1,2-*a*]пиразиновые фрагменты в качестве агликона (схема Л95). Отмечалось, что выходы практически на всех стадиях составляют

>75%, за исключением ключевого превращения, замыкания имидазольного кольца, где выход составил 42%.

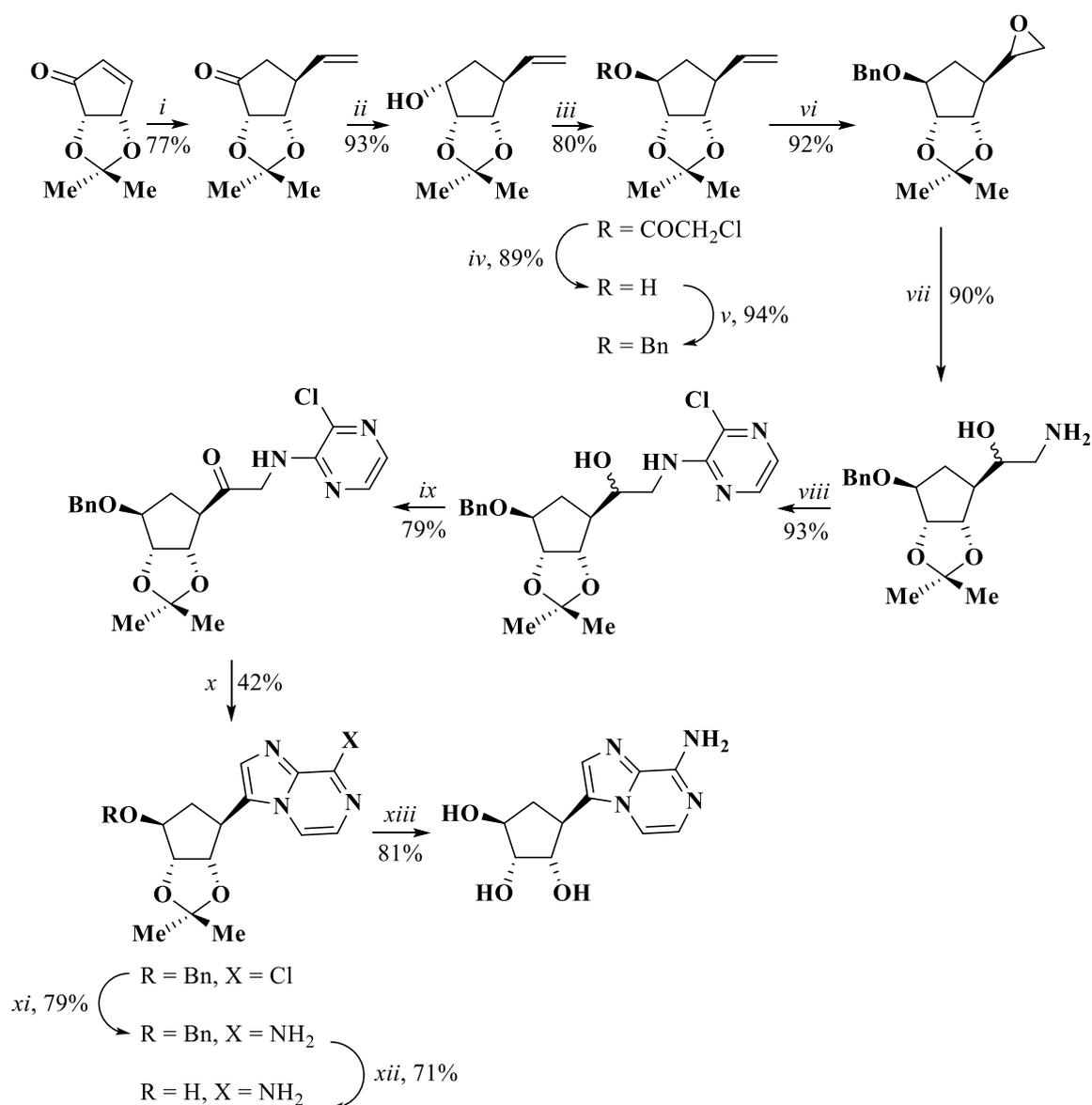


Схема Л195

**Реагенты и условия:** *i.*  $\text{CH}_2\text{CHMgBr}$ ,  $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{HMPA}$ ,  $\text{TGF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; *ii.*  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{TGF}$ ; *iii.*  $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{DIAD}$ ,  $\text{TGF}$ ; *iv.*  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *v.*  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{NaNH}$ ,  $\text{TGF}$ ; *vi.*  $\text{DMDO}$ ,  $\text{ацетон}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *vii.*  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; *viii.* 2,3-дихлорпирозин,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1,4-диоксан; *ix.*  $\text{DMCO}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; *x.*  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Ru}$ ,  $\text{толуол}$ ; *xi.*  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ; *xii.*  $\text{циклогексан}$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{кипячение}$ ; *xiii.*  $2\text{M HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ .

В другой публикации [44] были синтезированы перспективные С-нуклеозиды Л294 и Л295. Ввиду структурных особенностей молекул их получение требовало подбора индивидуальных синтетических путей. Соединение Л294 получено по методике, ранее использованной Patil [109]. Медленное прибавление пиррола к Л292 при низких температурах в присутствии  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  приводит к смеси аномеров пирроло-нуклеозидов Л293а, б (схема Л96).

Небольшое улучшение  $\beta$ -селективности достигнуто повышением температуры до  $-50^{\circ}\text{C}$  ( $\alpha/\beta = 1:2$  против  $1:1$  при  $-78^{\circ}\text{C}$ ), жертвуя выходом (60% против 80% при  $-78^{\circ}\text{C}$ ). Смесь  $\alpha/\beta$  изомеров **Л293а, б** была разделена флеш хроматографией,  $\alpha$ -изомер был превращён в желаемое  $\beta$ -производное обработкой  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Дальнейшая достройка триазинового фрагмента и снятие защитных групп с гидроксилон рибозидного фрагмента в две стадии привело к целевому С-нуклеозиду **Л294**.

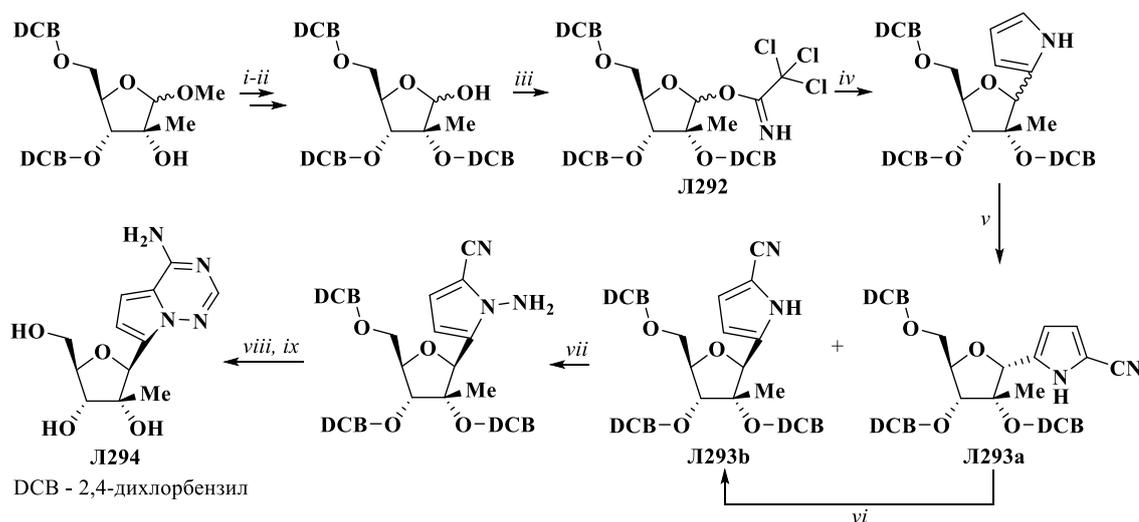


Схема Л96

**Реагенты и условия:** *i.* NaH, 2,4-дихлорбензилхлорид; *ii.*  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -water (9 : 1); *iii.*  $\text{Cl}_3\text{CCN}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ; *iv.* 1) 4 Å MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 ч,  $\sim 20^{\circ}\text{C}$ , 2) пиррол,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $-50^{\circ}\text{C}$  или  $-78^{\circ}\text{C}$ , 3)  $\text{NH}_3$  в MeOH,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; *v.*  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$ , MeCN/ДМФА,  $0^{\circ}\text{C}$ ; *vi.*  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кипячение; *vii.* 1) NaH, ТГФ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 2)  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{ONH}_2$ , ТГФ,  $0^{\circ}\text{C}$ ; *viii, ix.* формамидинацетат, DMA,  $140^{\circ}\text{C}$ , 1–2 ч; *ix.*  $\text{H}_2$ , Pd/C (10%),  $45^{\circ}\text{C}$ , 18 ч, NaOAc, MeOH, AcOH.

Применение конвергентной химии было безуспешно в случае синтеза пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазинового С-нуклеозида **Л295**. Линейный синтез типа построения агликона на углеводном фрагменте представлен на следующей схеме [44].

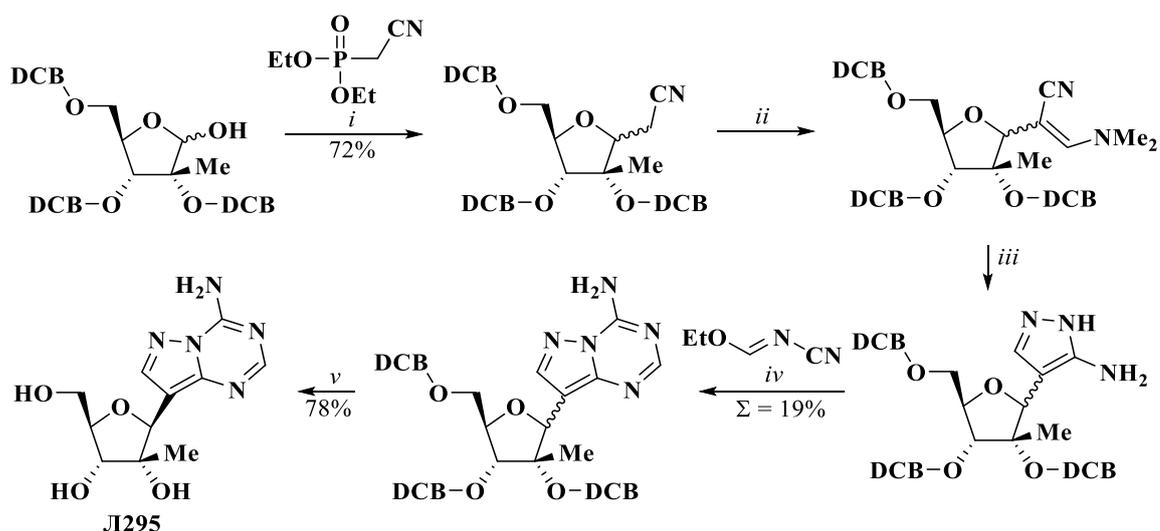


Схема Л97

**Реагенты и условия:** *i.* NaH, DME, 0 → 20°C; *ii.* *t*-BuOCH(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, ДМФА, 60°C, 15 ч.; *iii.* N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · HCl, EtOH, 105°C, 2 ч.; *iv.* этил-*N*-цианоформимидат, 85°C, толуол; *v.* H<sub>2</sub>, Pd/C (10%), MeOH, 45°C, 17 ч.

Можно отметить, что стратегия достройки агликона на углеводном фрагменте достаточно распространена при синтезе С-нуклеозидов различной природы. Преимуществами данного метода является возможность получения функционализированных гетероциклических агликонов, что важно при поиске соединений с заданной биологической активностью. Однако, значительно снижает привлекательность данной стратегии необходимость синтеза (псевдо)рибозидов, содержащих фрагменты, являющиеся основой для дальнейшей достройки агликона. Зачастую авторы работ отмечают, что получение таких предшественников связано с длинными синтетическими цепочками, сопровождающимися низкими выходами конечного углевода.

В проведённом литературном обзоре по современным методам получения С-нуклеозидов и родственных им структур наглядно показано, на сколько разнообразными могут быть подходы к синтезу целевых соединений. Причём каждый из методов имеет как существенные достоинства, так и недостатки. Но в итоге их можно разделить на три основные стратегии: прямое С-С сочетание заранее сформированных агликона и углеводного фрагмента, построение агликонового фрагмента на углеводном остатке и достройка углеводного фрагмента на агликоме. Наиболее распространённым и перспективным является подкласс первой стратегии, заключающийся в образовании С-С-связи между риболактоном и литиевым интермедиатом, образующимся в результате взаимодействия галогенсодержащего агликона с литийорганическим основанием. Дальнейшее взаимодействие получаемого карбаниона с риболактоном приводит к образованию С-нуклеозида. При этом в большинстве случаев активация галогенсодержащих гетероциклов проводится при помощи *n*-BuLi (реже – *t*-BuLi и LDA), количество которого в

разных публикациях варьируется от 1 до 3.5 экв., но чаще всего используется от 3 до 3.5 экв. Использование сильных литийорганических оснований накладывает ограничения на условия проведения реакции: необходимая температура реакционной массы должна быть не выше  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , обязательное использование и поддержание инертной атмосферы, а растворители должны быть тщательно подготовлены перед использованием (предварительная осушка и перегонка в инертной атмосфере). Чаще всего в качестве растворителя в данных реакциях используется ТГФ, однако есть примеры использования МТБЭ,  $\text{Et}_2\text{O}$  и толуола. Важными преимуществами такого метода являются малостадийность и хорошие выходы целевых продуктов. Также стоит отметить, что С-С-сочетание с использованием литийорганических реагентов используется для получения лекарственного препарата Ремдесивира.

Образование С-С-связи с применением палладий-катализируемых реакций также является довольно распространенным методом получения С-нуклеозидов. Несомненным плюсом данного подхода является большое разнообразие источников палладия, среди которых наиболее часто встречается  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Однако, данное разнообразие является, в некоторой степени, минусом данного подхода: несмотря на то, что в реакцию вводится до 0.2 экв. источника палладия, сами реагенты являются дорогостоящими из-за чего может быть довольно сложно охватить весь спектр данных реагентов при подборе условий проведения реакции. На основании изложенного материала также был выделен важный недостаток данного метода – низкие выходы в случае использования конденсированных гетероциклов в качестве агликонов для образования С-С-связи. Тем не менее, данный метод остаётся привлекательным с точки зрения получения С-нуклеозидов, которые не могут быть получены с применением подхода, основанного на использовании литийорганических реагентов.

Необходимо отметить, что в данном литературном обзоре в отдельный подраздел выделены нестандартные методы прямого С-С-сочетания. Несмотря на то, что каждый метод был сильно ограничен используемыми субстратами, в некоторых случаях были получены С-нуклеозиды с высокой стереоселективностью и хорошими выходами, что свидетельствует о высокой перспективности таких методов с возможностью в будущем потеснить наиболее распространённые подходы к получению гетероциклов класса С-нуклеозидов.

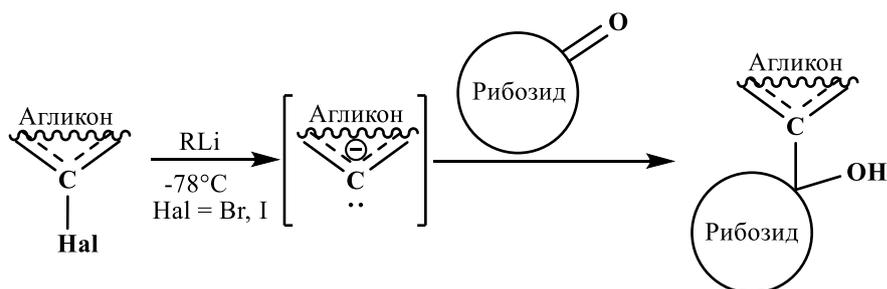
Получение С-нуклеозидов достройкой углеводного фрагмента на сформированном заранее агликоне также является одним из важных подходов для получения С-нуклеозидов. Однако, количество публикаций, в которых используется данный метод незначительно, по сравнению с методами, упомянутыми ранее. Возможно, низкая популярность данного способа получения С-нуклеозидов связана с тем, что в результате получают соединения, структура которых довольно сильно отличается от природных N-нуклеозидов, что может оказывать существенное влияние на их биологическую активность.

Ещё одна стратегия получения С-нуклеозидов – достраивание агликона на (псевдо)рибозидном фрагменте. Возможность варьирования заместителей в гетероциклической части молекулы является несомненным плюсом данного подхода, однако многостадийность «наращивания» агликона на (псевдо)рибозиде приводит к низкому выходу конечного продукта, в результате чего привлекательность данного метода существенно снижается, что сказывается на количестве публикаций, в которых его применяют.

3-Н и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины являются структурными аналогами используемого для получения противовирусного лекарственного препарата «Ремдесивир» 7-галогенпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина, однако в открытых литературных источниках не опубликовано исследований по их поведению в реакциях с литийорганическими соединениями. Потому изучение возможности протекания реакции обмена «галоген-литий» в ряду 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с последующим образованием С-С-связи с электрофилом является перспективной синтетической задачей, в результате которой могут быть получены ранее неизвестные С-нуклеозиды с потенциально высокой фармакологической активностью.

## Глава 2. 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины: синтез, свойства и противовирусная активность (Обсуждение результатов)

Литературный поиск показал, что для образования гликозидной связи «углерод-углерод» наиболее удобным и универсальным методом является *one pot* формирование карбаниона за счёт взаимодействия литийорганических реагентов с галогенсодержащим агликоном и дальнейшая реакция с (псевдо)рибозидами, содержащими кетогруппу (схема 1). Стоит отметить, что в литературе в качестве атома галогена для функционализации агликонов используются бром или иод, поскольку соответствующие хлор- или фтор-производные гораздо менее реакционноспособны при обработке литийорганическими реагентами.

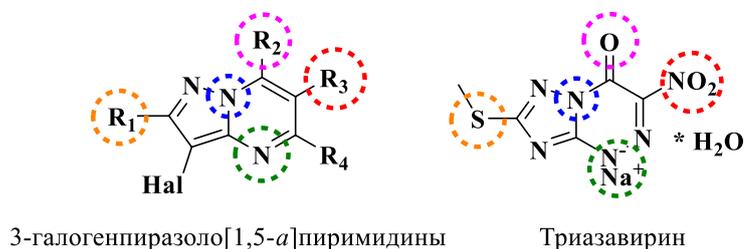


**Схема 1.** Подход к образованию C-C-связи на основе реакции обмена «галоген-литий»

Таким образом, одной из ключевых частей данной работы является разработка методов синтеза 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, как важных молекул для исследования возможностей образования гликозидной C-C связи в присутствии металлорганических агентов. Кроме того, изучение их строения и химических свойств в целом, а также исследование биологической активности полученных соединений остаётся важной частью исследования.

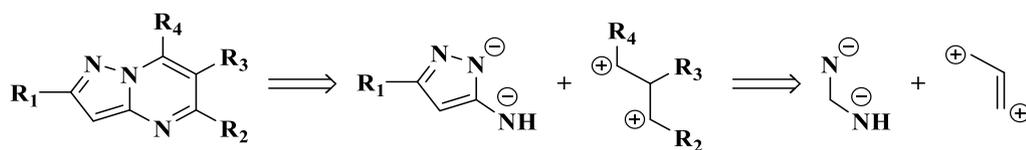
### 2.1. Разработка метода синтеза 3-иод- и 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

В соответствии с выделенными перспективными подходами к синтезу C-нуклеозидов, нами было предложено использовать в качестве субстратов 3-галогенпиразолоазины с мостиковым атомом азота, как структурные аналоги Триазавирина (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Структурные родственные элементы в молекулах 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и Триазавирина

Классическая ретросинтетическая схема получения подобных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов предполагает циклоконденсацию по принципу [3+3], в которой используются аминопиразолы и различные биелектрофильные синтетические эквиваленты (рисунок 2) [110].

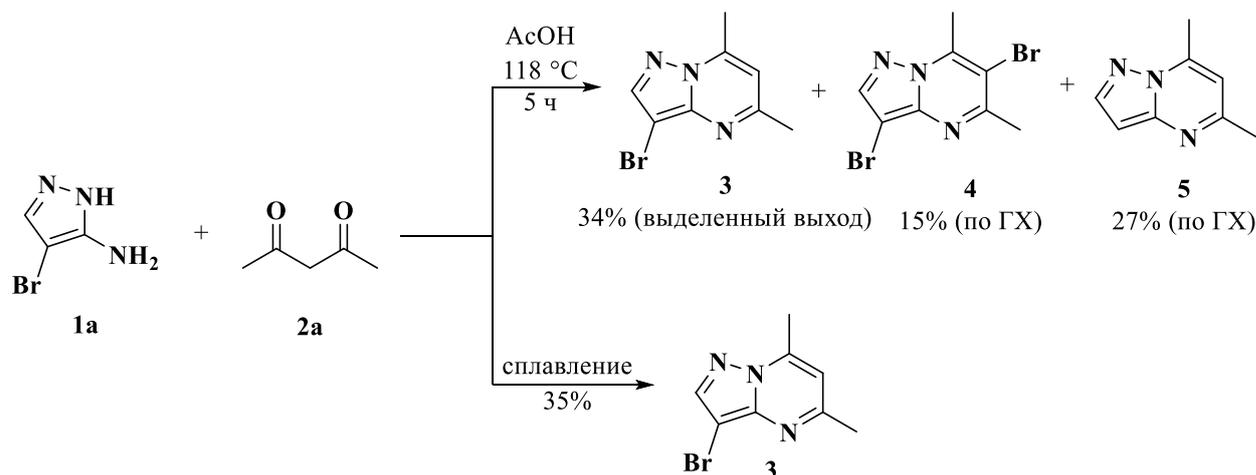


**Рисунок 2.** Ретросинтетическая схема получения пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

Для получения 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов можно выделить два варианта этой стратегии: использование в качестве исходных соединений галогенсодержащих аминопиразолов для циклоконденсации с биелектрофилами или предварительное построение бициклической системы с последующим введением атома галогена уже в пиразолопиримидин.

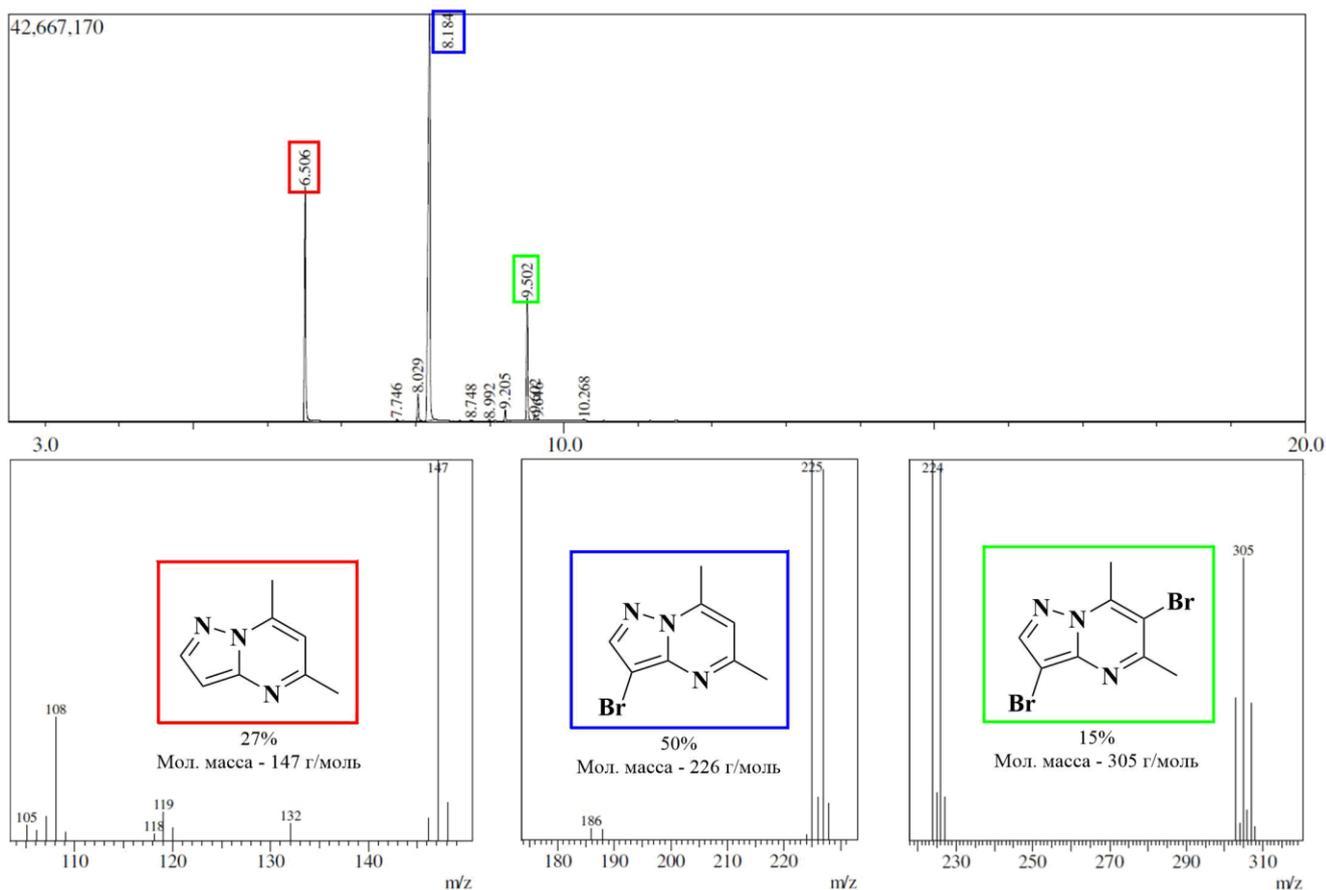
Возможности первого варианта были изучены на реакциях 4-галоген-2*H*-пиразол-3-аминов **1** и **11** с СН-активными соединениями и их производными.

Так, кипячением 3-амино-4-бромпиразола **1a** и ацетилацетона **2a** в AcOH в течение 5 часов с последующим упариванием растворителя и затиранием осадка в EtOH был выделен целевой продукт **3** с выходом 34% (схема 2).



**Схема 2.** Получение 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **3**

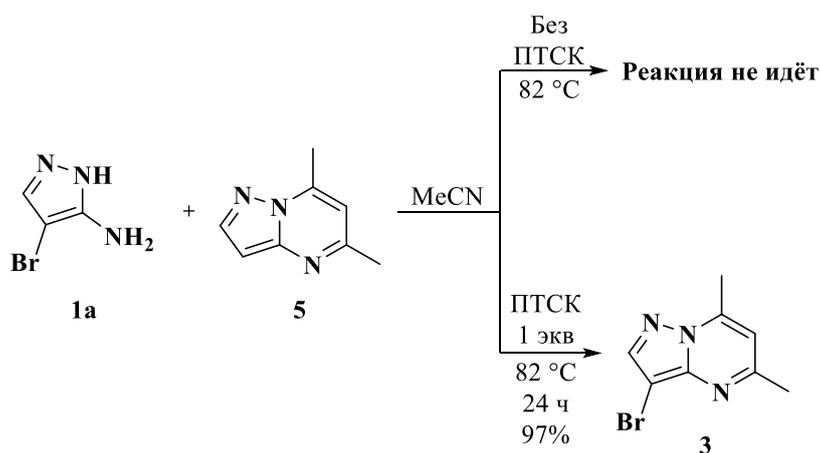
Последующим концентрированием спиртового фильтрата был получен остаток, который по данным газовой хроматографии и масс-спектрометрии содержит, помимо продукта реакции **3**, вещества с молекулярными массами 147 и 305, и временами удерживания 6.501 и 9.205 минут, соответственно (рисунок 3). Для соединения с молекулярной массой 305 в масс-спектре наблюдаются характерные изотопные пики  $M+2$  и  $M+4$ , интенсивности которых свидетельствуют о двух атомах брома в молекуле. На основе полученных данных нами предложены структуры побочных продуктов **4** и **5**. Путём сплавления 3-амино-4-бромпиразола **1a** с ацетилацетоном был получен целевой продукт **3** с выходом 35%.



**Рисунок 3.** ГХ-МС анализ образца спиртового фильтра после реакции получения соединения **3**

На основании полученных данных ГХ-МС было выдвинуто предположение, что в результате реакции одно из соединений может выступать как галогенирующий агент: либо исходный 3-амино-4-бромпиразол **1**, либо образующийся в результате циклоконденсации 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **3**, что приводит к образованию полигалогенированного гетероцикла **4** и дегалогенированного соединения **5**.

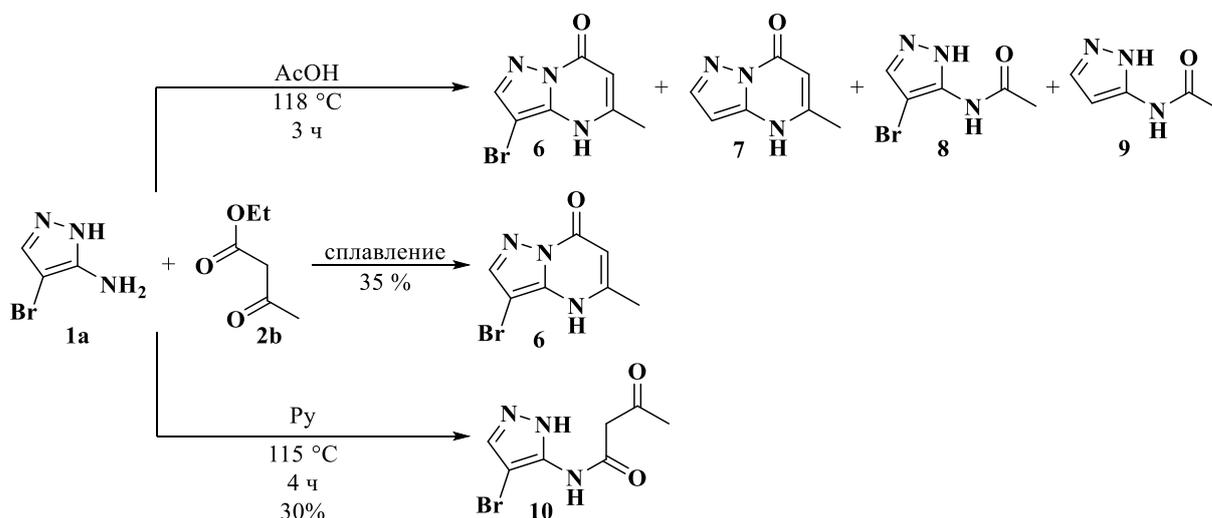
Для подтверждения данного предположения была проведена модельная реакция взаимодействия 4-бром-2*H*-пиразол-3-амин **1a** с 5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидином **5** [111] (схема 3). В качестве реакционной среды был выбран ацетонитрил, чтобы избежать возможной побочной реакции ацилирования пиразола **1a** уксусной кислотой. В результате кипячения реагентов в течение 10 ч образования продукта не наблюдалось (контроль реакции проводили при помощи тонкослойной хроматографии), однако после добавления одного эквивалента *para*-толуолсульфофосфорной кислоты с последующим кипячением в течение 24 ч был получен 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин с выходом 97%.



**Схема 3.** Исследование галогенирующих свойств 4-бром-2H-пиразол-3-амина **1a**

Таким образом, можно сделать вывод, что в среде ацетонитрила 3-амино-4-бромпиразол **1a** может выступать как бромлирующий агент. При этом для протекания реакции необходим кислотный катализ. Важно отметить, что галогенирование протекает селективно и продукт реакции **3** образуется в индивидуальном виде, без примесей побочного продукта 3,6-дибром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **4**, как в случае, когда реакция проводится в среде кипящей АсОН.

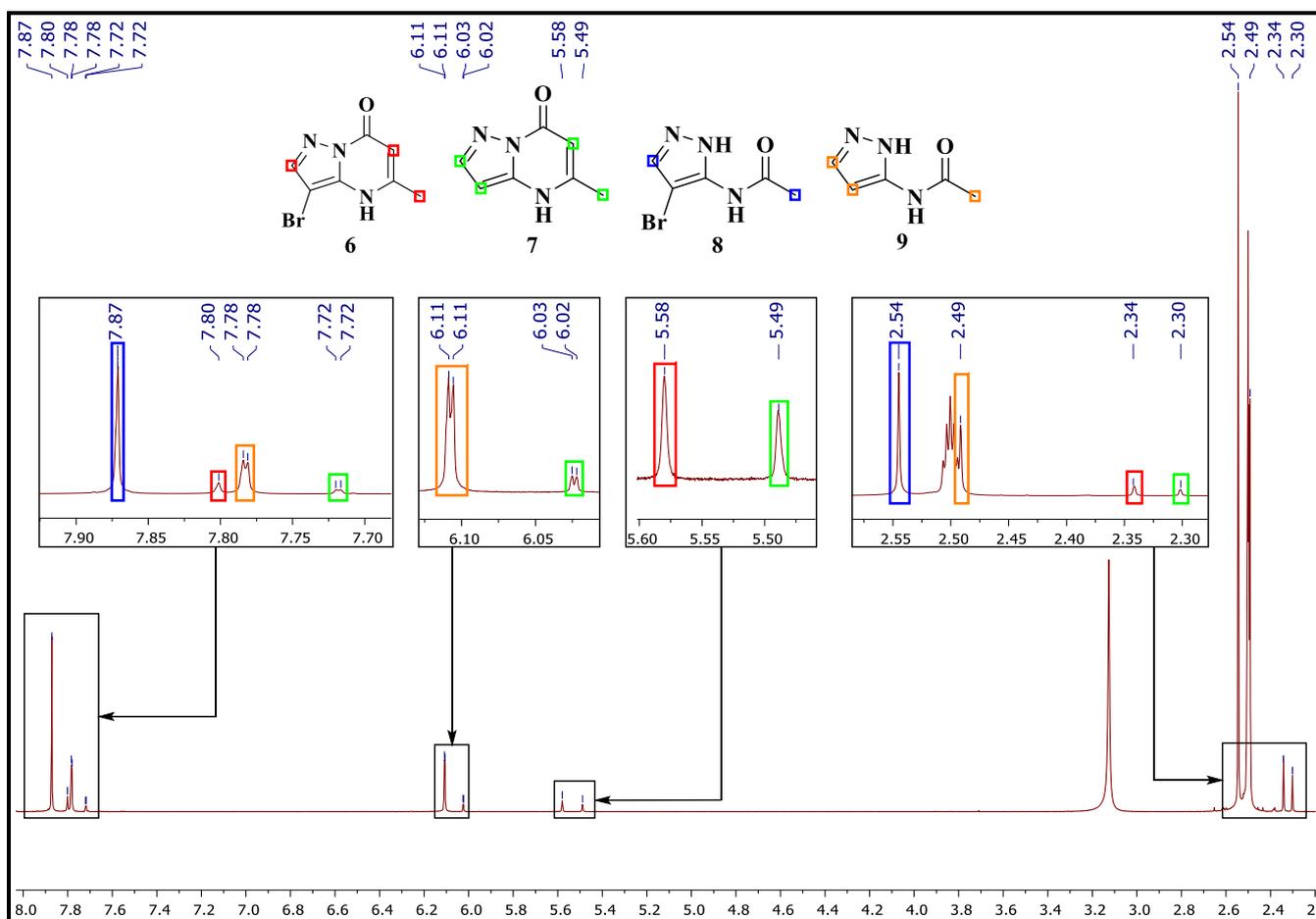
Сплавлением **1a** и этилового эфира ацетоуксусной кислоты **2b** получен 3-бром-5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **6** с выходом 35%. При проведении аналогичной реакции в среде АсОН при температуре кипения в течение 3 часов основным продуктом является N-(4-бром-1H-пиразол-5-ил)ацетамид **8** (схема 4).



**Схема 4.** Получение 3-бром-5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **6**

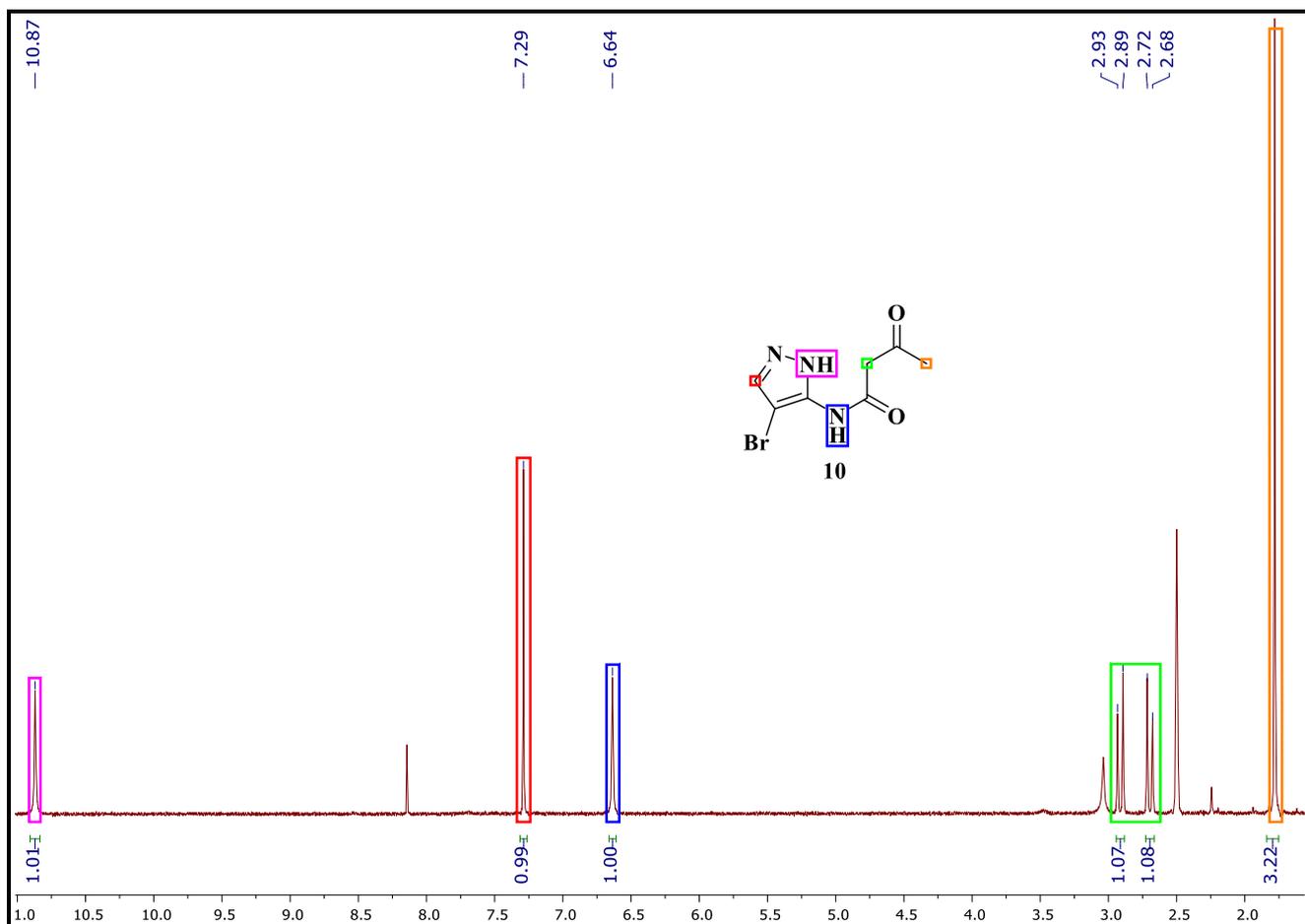
По данным  $^1\text{H}$  ЯМР исследования, в выделенном образце также присутствует продукт дебромирования и ацилирования исходного пиразола N-(1H-пиразол-5-ил)ацетамид **9** (дублеты в области  $\delta_{\text{H}}$  6.11 и  $\delta_{\text{H}}$  7.78 м.д., соответствующие резонансу атомов водорода при атомах С(4) и С(5)), 3-Н-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **7** (дублеты в области  $\delta_{\text{H}}$  7.72 и 6.02 м.д., а также

синглет в области  $\delta$  5.49 м.д., являющиеся сигналами атомов водорода при атомах C(2), C(3) и C(6)) и в незначительном количестве целевой продукт **6** (рисунок 4).



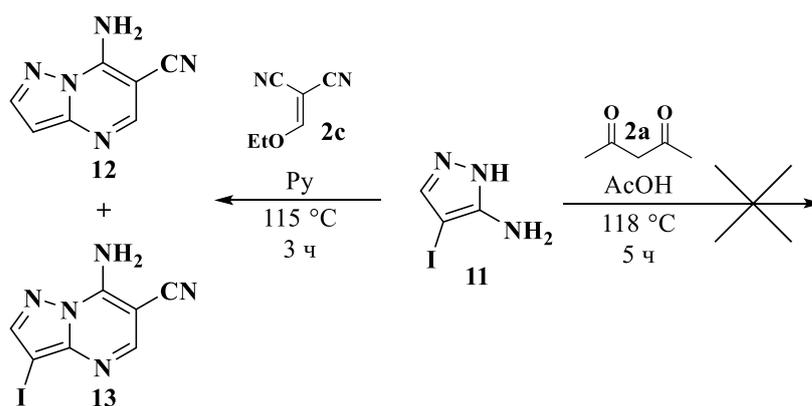
**Рисунок 4.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр образца, полученного после реакции со схемы **4** в среде AcOH

В результате замены растворителя на Ru и проведения реакции при кипячении в течение 4 часов образуется продукт **10**, структура которого подтверждена данными  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии (отсутствие характерных сигналов этоксикарбонильной группы, а также два дублета в области  $\delta = 2.68-2.93$  м.д, соответствующий резонансу атомов водорода метиленового фрагмента) (рисунок 5), газовой хроматографии и масс-спектрометрии (пик молекулярного иона с массой 246 и характерные для бромпроизводного изотопные сигналы).



**Рисунок 5.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр *N*-(4-бром-1*H*-пиразол-5-ил)-3-оксобутанамида **10**

Для получения 3-иодпиразолопиримидинов, по аналогии с вышеописанным подходом, был использован 4-иод-2*H*-пиразол-3-амин **11** (схема 5). Проведение циклоконденсации **11** с ацетилацетоном **2a** в AcOH при кипячении в течение 2 часов приводит к осмолению реакционной массы.



**Схема 5.** Циклоконденсация 4-иод-2*H*-пиразол-3-амина **11** с биелектрофилами **2a** и **2c**

В случае реакции с  $\text{EtOCH}(\text{CN})_2$  **2c** в Py при кипении удаётся выделить образец, содержащий целевой продукт **13** и 20% деиодированного 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **12**, для которого в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре наблюдаются характерные дублеты в области  $\delta = 6.48$  м.д. и 8.10 м.д (рисунок 6).

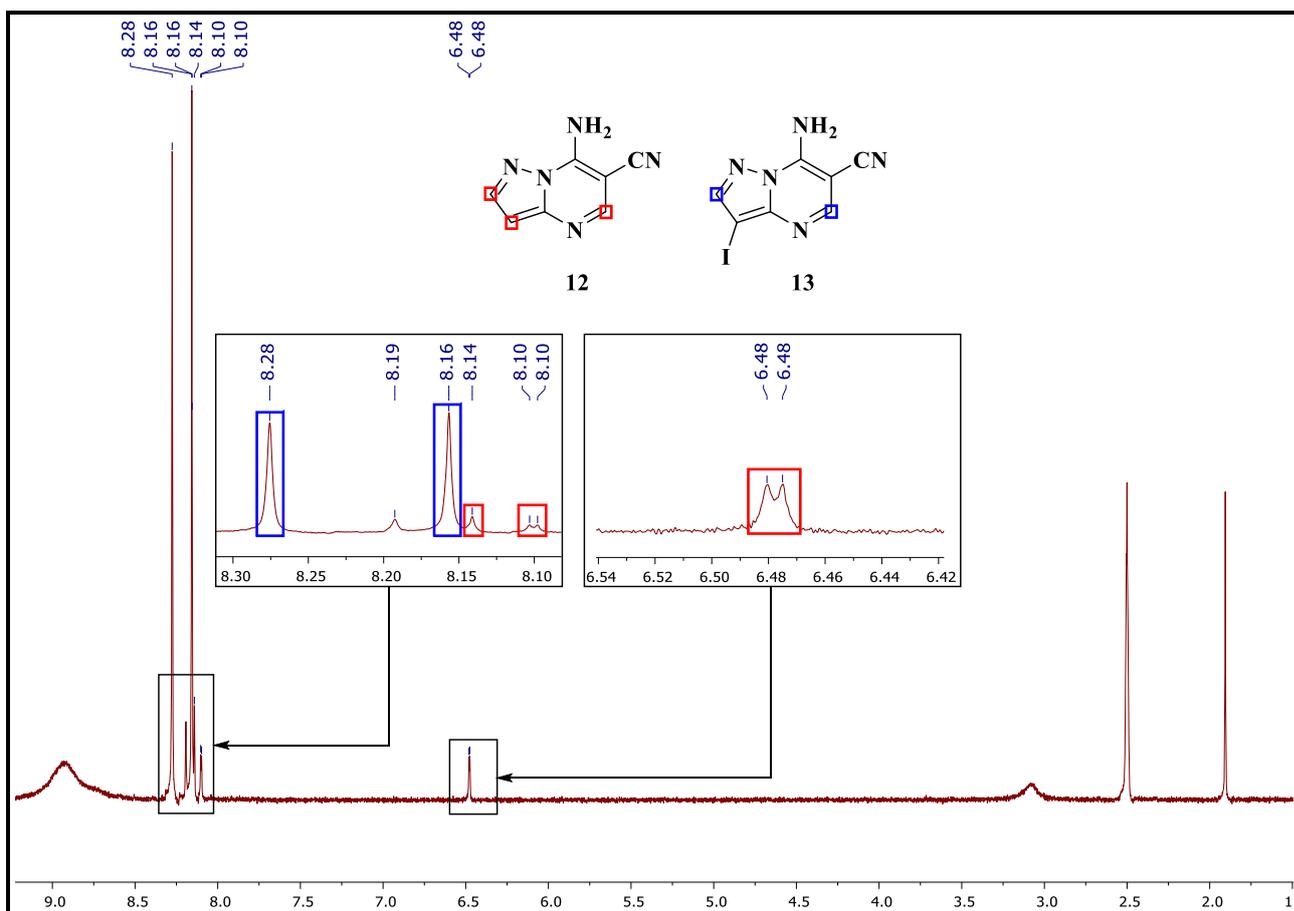
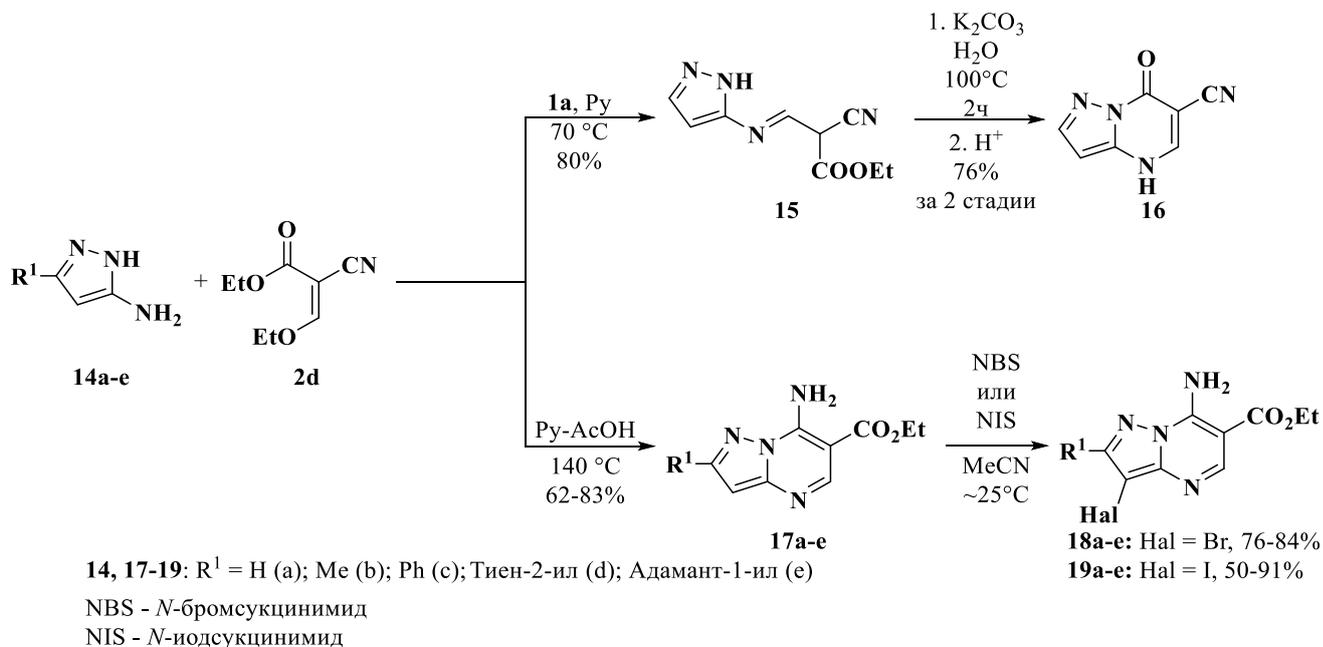


Рисунок 6. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр образца, полученного после реакции со схемы 5

Столкнувшись с вышеописанными сложностями получения 3-бром- и 3-иодпиразолопиримидинов нами была проведена модельная реакция галогенирования *N*-бромсукцинимидом и *N*-иодсукцинимидом этилового эфира 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **17a**, полученного циклоконденсацией 3-аминопиразола **14a** и  $\text{EtOCH}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{OEt}$  **2d** (схема 6). Из-за наличия в соединении **2d** нескольких электрофильных реакционных центров для получения гетероцикла **17a** потребовался подбор условий реакции. В ходе оптимизации было обнаружено, что для получения исключительно 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидина **17a**, реагенты необходимо кипятить в эквимольной смеси  $\text{Ru}-\text{AcOH}$ , при этом выход целевого соединения **17a** составил 83% (схема 6). В то же время пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил **16** *one pot* методом получить не удалось. В большинстве случаев были выделены образцы, содержащие побочные продукты реакции (помимо целевого продукта), основным из которых является пиразолопиримидин **17a**. Было обнаружено, что проведение реакции между пиразолом **14a** и  $\text{EtOCH}(\text{CN})\text{C}(\text{O})\text{OEt}$  **2d** в  $\text{Ru}$  при  $70^\circ\text{C}$  в течение 5 ч позволяет получить енамин **15** с отличным выходом, который был выделен в индивидуальном виде и охарактеризован. Проведение дальнейшей циклизации в щелочной среде позволяет получить целевой продукт **16** с общим выходом 76% за две стадии.

Дальнейшим галогенированием NBS и NIS в среде ацетонитрила при комнатной температуре были получены этиловые эфиры 7-амино-3-бром- и 3-йодпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **18a** и **19a** с общим выходом 66% и 63%, соответственно.

Хороший общий выход целевых продуктов и их химическая индивидуальность стали стимулом для дальнейшей наработки ряда ключевых структур с использованием данного подхода, в результате чего были получены пиразолопиримидины **18b-e** и **19b-e**.



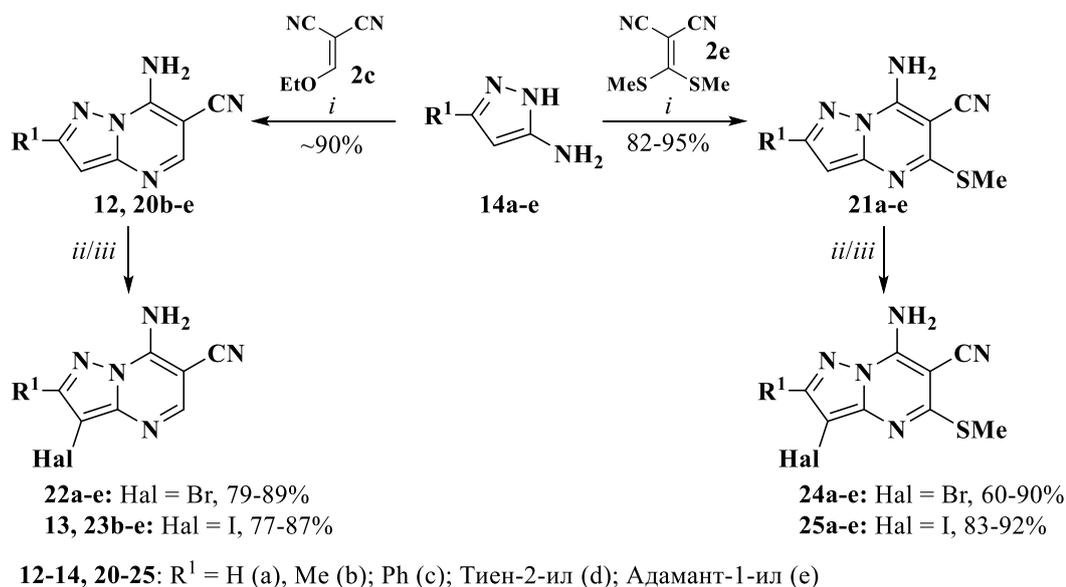
**Схема 6.** Получение 7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрила **16**, этиловых эфиров 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **17** и галогенирование последних

Галогенирование соединений **17a-e** протекает за 4-5 ч. при комнатной температуре без использования инертной атмосферы и предварительной подготовки растворителей с хорошими выходами (76-91%). Также стоит отметить простоту выделения продуктов галогенирования **17a-e** и **19a-e**, которая заключается в упаривании MeCN с последующим суспендированием остатка в воде (для удаления образующегося сукцинимиды) и фильтровании целевого продукта.

На основании полученных результатов было принято решение использовать последний метод для получения целевых 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, заключающийся во введении галогена в предварительно сконструированную бициклическую систему, путём циклоконденсации 3-амино-5-*R*-пиразолов с различными биелектрофильными молекулами. Использование такого подхода позволяет избежать образования нежелательных дегалогенированных или полигалогенированных производных, наряду с желаемым продуктом.

Соединения **12**, **20b-e** и **21a-e** получены реакциями пиразолов **14a-e** и производных метиленмалонитрила **2c** и **2e** (схема 7). В случае циклоконденсации пиразолов **14a-e** с этоксиметиленмалонитролом **2c** в среде Py только для соединения **20e** наблюдался выход ниже отличного и составил 61%, в остальных же случаях выход продуктов реакции варьировался от 85

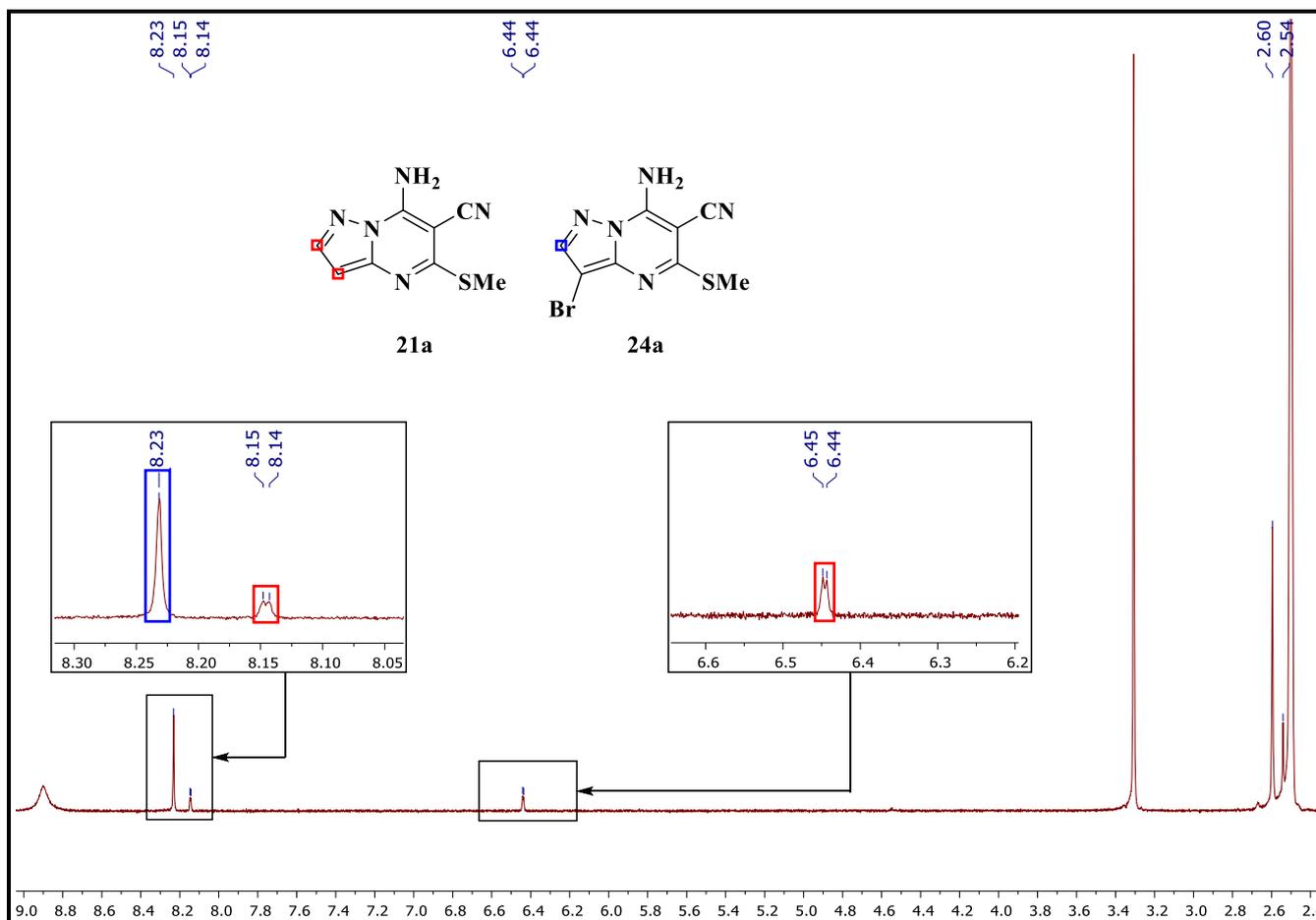
до 94%, при этом время реакции не превышало 3.5 ч. В то же время, время проведения реакции необходимое для образования соединений **21a-e** значительно отличалось. Так, для получения 2-фенил- и 2-(тиен-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **21c**, **21d** требуется непродолжительное кипячение реакционной массы в течение 1 ч, после чего продукты реакции были выделены с выходами 82% и 84%. Синтез соединений **21a**, **21b** занимает 6 ч и 8 ч, соответственно. При этом выход реакции несколько больше и составляет 95% и 91%.



**Схема 7.** Получение 7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **12**, **20b-e**, **21a-e** и их галогенирование

**Реагенты и условия:** *i.* Ру, 115 °С, 1-8 ч; *ii.* NBS, MeCN (Метод А, **22b, c, e** и **24b, c, e**) или ДМФА (Метод Б, **22a, d** и **24a, d**), 5 ч; *iii.* NIS, MeCN (Метод А, **13, 23b, c, e, 25a-c, e**) или ДМФА (Метод Б **23d, 25d**), 5 ч.

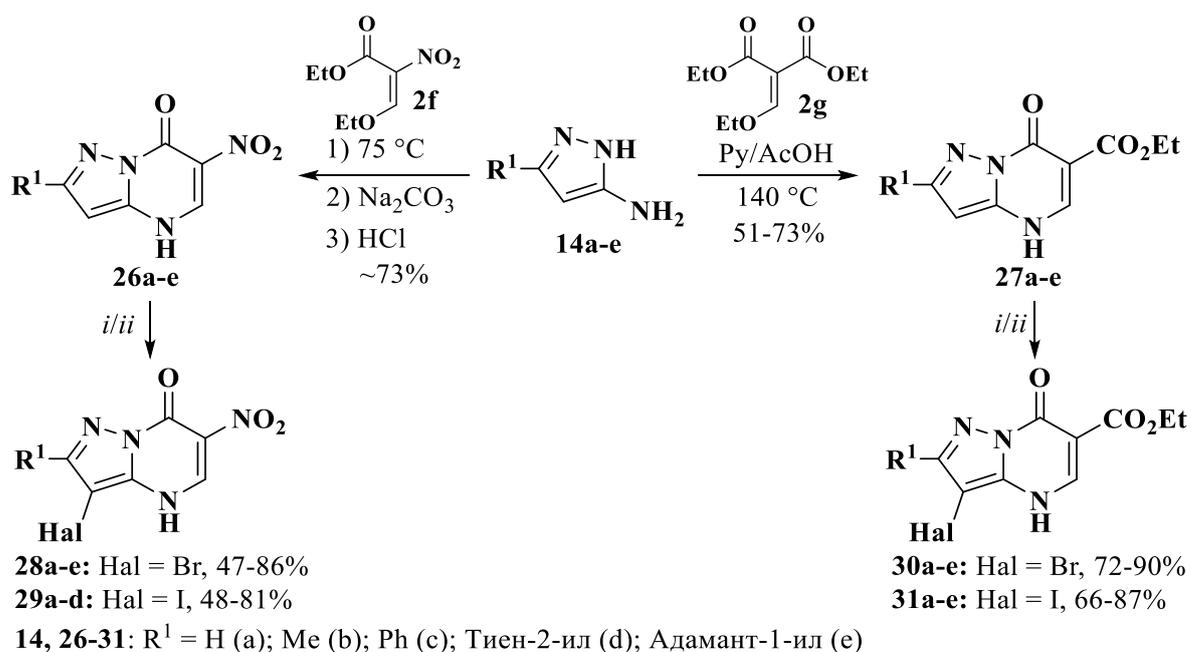
Было обнаружено, что галогенирование продуктов циклоконденсации **12**, **20b-e** и **21a-e** с помощью NIS или NBS не во всех случаях протекает полностью. Так, при получении гетероциклов **22a** и **24a** в MeCN при комнатной температуре выделены образцы, содержащие исходные соединения **12** и **21a**, для которых в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H зафиксированы характерные дублеты при δ<sub>н</sub> 6.30, 7.99 м.д. (для **12**, *J* = 2.1 Гц) и при δ<sub>н</sub> 6.45, 8.15 (для **21a**, *J* = 2.2 Гц), соответствующие резонансу протонов, связанных с атомами C(2) и C(3).



**Рисунок 7.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр образца, полученного после бромирования соединения **21a**

Подобный результат наблюдался и при иодировании соединения **20d**. Синглет при  $\delta_{\text{H}}$  6.84 м.д., а также дублирование сигналов протонов тиенильного фрагмента в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  указывает на смесь целевого продукта **23d** и исходного соединения **20d**; в случае бромирования гетероцикла **21d** возникает аналогичная проблема. Заменяв MeCN на ДМФА, удалось выделить целевые продукты **22a**, **22d**, **23d**, **24a**, **24d**, **25d** в индивидуальном виде с выходом 60-79%. После вышеуказанной замены растворителя на ДМФА выделение целевых продуктов удалось легко осуществить добавлением равного объёма воды к реакционной массе с последующим фильтрованием выпавшего осадка.

Соединения **26** и **27** были получены взаимодействием карбонилсодержащих производных **2f** и **2g** с 5-замещёнными пиразолил-3-аминами **14a-e** (схема 8).



**Схема 8.** Получение 6-нитро- и 6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **26a-e**, **27a-e** и их галогенирование

**Реагенты и условия:** *i.* NBS, MeCN (Метод А **28a, c, e**, **30a-e**) или ДМФА (Метод Б **28b, d**), 5 ч;  
*ii.* NIS, MeCN (Метод А **29a, b, e**, **31a-e**,) или ДМФА (Метод Б **29c, d**), 5 ч.

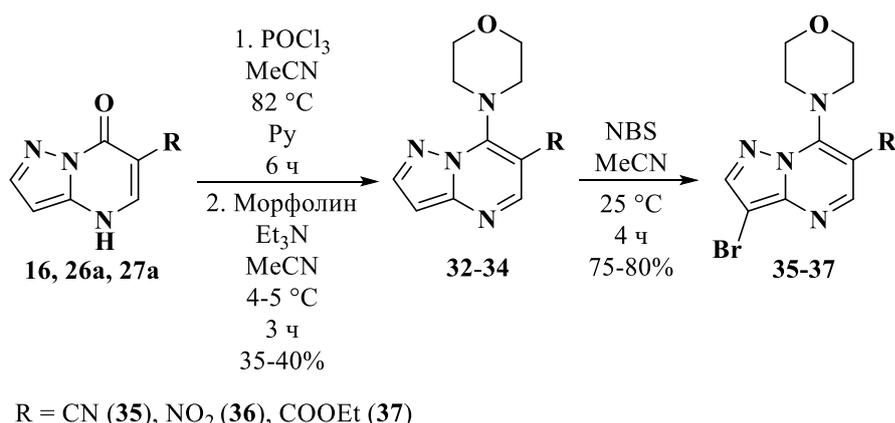
Синтез соединений **26** основан на двухстадийном *one pot* методе, заключающемся в предварительном получении енаминов сплавлением исходных реагентов при 75 °С и их последующей циклизации в основных условиях (водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) с получением натриевых солей 6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, которые были переведены в целевые продукты **26a-e** подкислением реакционной массы концентрированной соляной кислотой. Выход 6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **26a-d** составил ~ 73% и лишь 2-адамантилсодержащее производное **26e** получено с выходом 39%. Этиловые эфиры пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **27** были получены кипячением исходных реагентов в эквимоллярной смеси Py-АсОН с выходом от 51 до 73%. Снижение выхода целевых гетероциклов может быть связано с протеканием побочной реакции ацилирования исходных пиразолов.

После галогенирования этиловых эфиров 2-замещённых-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов карбоновой кислоты **27a-e** в MeCN с помощью NBS/NIS выделены образцы, не содержащие исходных соединений. Однако конверсия соединений **26b-d** в целевые продукты галогенирования вновь была не полной: в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н наблюдался характерный сигнал протона (δ<sub>н</sub> 6-7 м.д) пиразольного фрагмента. По аналогии с методикой получения бромпроизводных **22a**, **22d**, **23d**, **24a**, **24d** и **25d** MeCN был заменён на ДМФА, в результате чего были выделены целевые продукты **28b, d** и **29c, d** в индивидуальном виде. В случае иодирования **26e** (как в среде MeCN, так и в ДМФА) был выделен лишь исходный 6-нитро-2-(адамант-1-

ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он, что может быть связано с низкой растворимостью 2-(адамант-1-ил)-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **26e** в обоих растворителях.

Также были получены 3-галоген-7-морфолинпиразоло[1,5-*a*]пиримидины **35-37** с помощью последовательного хлордезоксигенирования и нуклеофильного замещения атома хлора на морфолин по разработанной ранее методике [112]. В качестве субстратов для хлордезоксигенирования были использованы гетероциклы, содержащие в С6-положении нитрогруппу, нитрильный или этоксикарбонильный фрагмент, как наиболее близкие структурные аналоги зарегистрированного противовирусного средства «Триазавирин» (схема 9).

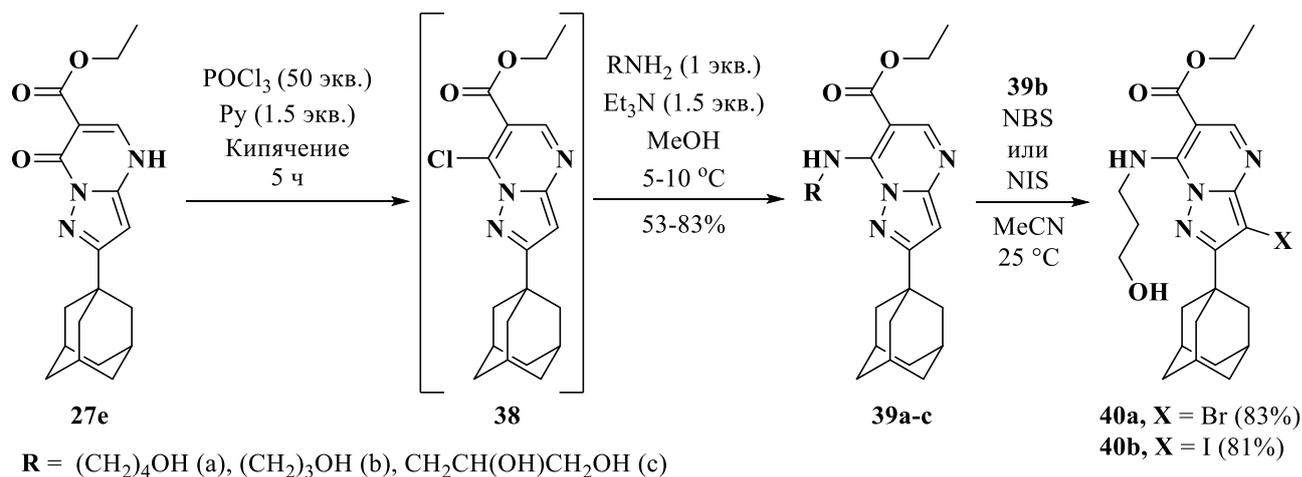
Для образования 7-хлорпроизводных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих в С6 положении нитро и карбонитрильный заместители, оказалось достаточным кипячения исходных гетероциклов **16** и **26a** в среде MeCN с 5 эквивалентами хлорокиси фосфора, в то же время для 6-этоксикарбонильного **27a** производного потребовалось 15 эквивалентов POCl<sub>3</sub>. В обоих случаях в реакцию вводится 2 эквивалента пиридина, который выступает в роли активатора. Важно отметить, что хлорпроизводные не удается выделить из реакционной массы из-за их чрезвычайно высокой реакционной способности, попытки выделения приводили к получению продуктов гидролиза, исходным гетероциклам **16**, **26a**, **27a**. Для получения желаемых алкиламинопиразолопиримидинов **32-34** соответствующие хлорпроизводных были обработаны *in situ* морфолином при 2-4 °С в присутствии Et<sub>3</sub>N для нейтрализации выделяющейся HCl. Общий выход гетероциклов **32-34** составил 35-40%. Последующее бромирование этих соединений в ацетонитриле с помощью NBS протекало гладко в результате чего общий выход пиразолопиримидинов **35-37** составил 25-35% (схема 5).



**Схема 9.** Получение пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **32-34** и их галогенирование

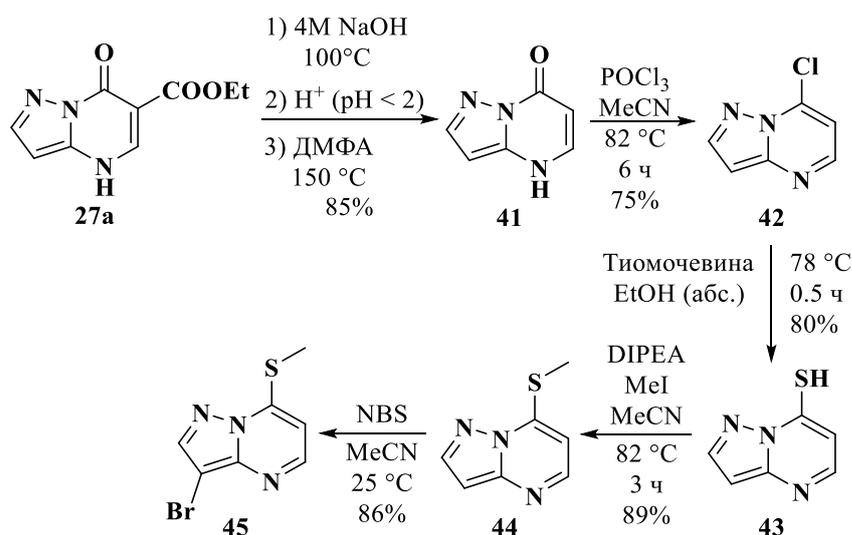
Проведение хлордезоксигенирования этилового эфира 2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он карбоновой кислоты **27e** по аналогичной методике (см. схему 9) приводит к получению смеси 7-хлорпроизводного **38** и исходного гетероцикла, с преобладанием последнего. С другой стороны, кипячение гетероцикла **27e** в POCl<sub>3</sub> с добавлением пиридина с последующей

обработкой образующейся 2-(адамант-1-ил)-7-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидин карбоновой кислоты *in situ* различными аминоспиртами в присутствии Et<sub>3</sub>N привело к выделению целевых структур **39a-c** с выходом 53-83% (схема 10). Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-7-((3-гидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **39b** был прогалогенирован при помощи NBS и NIS в среде MeCN с получением целевых структур **40a, b** с выходами 83% и 81%, соответственно.



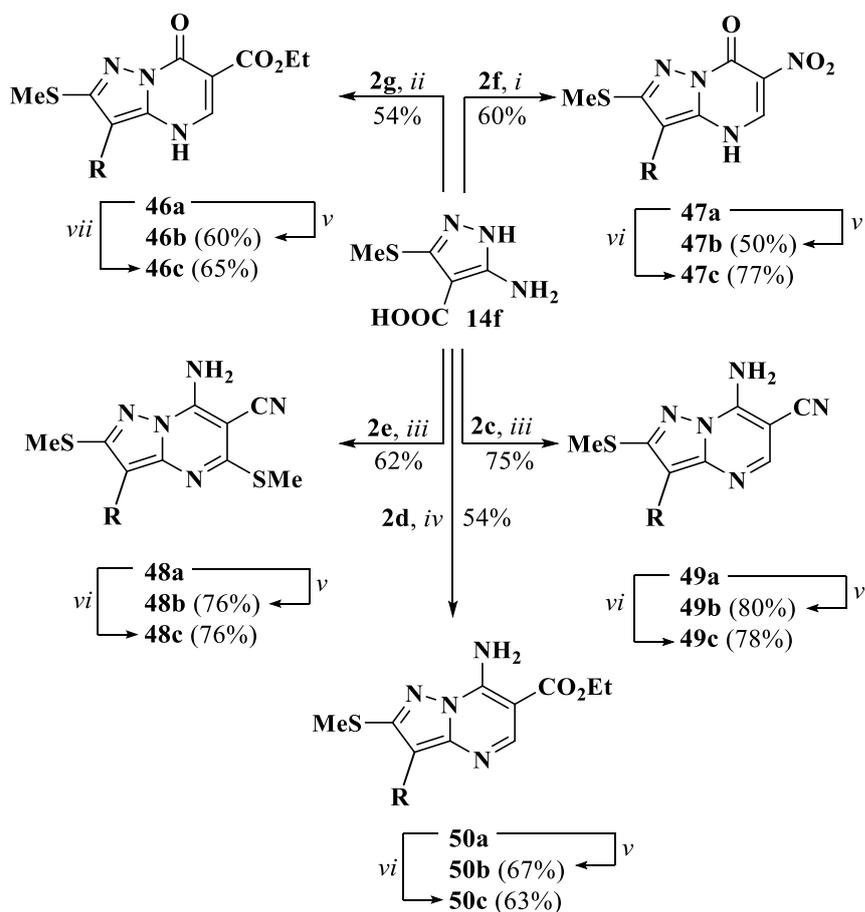
**Схема 10.** Получение этиловых эфиров 2-(адамант-1-ил)-7-(гидроксиалкиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **39a-c** и галогенирование соединения **39b**

3-Бром-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **45** был получен из соединения **27a** в 5 стадий (схема 11). Первоначально был проведён гидролиз сложноэфирной группы соединения **27a** с получением карбоновой кислоты [113], которая в среде ДМФА при 150 °С декарбоксилируется с образованием пиримидона **41**. Последовательным хлордезоксигенированием и реакцией нуклеофильного замещения получен 7-меркаптопиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**43**) [114]. Важно отметить, что в данном случае 7-хлорпроизводное **42** удалось выделить в чистом виде и охарактеризовать. Далее было проведено последовательное алкилирование йодистым метилом и бромирование при помощи NBS с получением целевого соединения **45**. Ранее было показано, что галогенирование C(3)- и C(6)-незамещённых пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов при помощи NBS может протекать не селективно с образованием смеси продуктов, состоящей из моно- и дигалогенированных соединений [115], однако в нашем случае, при обработке NBS, выделен лишь 3-бром-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**34**) с выходом 86%, при этом выход за 5 стадий составил 39%.



**Схема 11.** Получение 3-бром-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**45**)

Гетероциклы **46-50**, содержащие метилсульфанильный фрагмент при С(2)-атоме (аналогичный фрагменту в этом положении у Триазавирина), могут быть получены несколькими путями. Один из них подразумевает предварительный синтез 3-(метилсульфанил)пиразол-5-амина и его последующие циклоконденсации с биелектрофилами с получением целевых структур. Недостатком данного метода является то, что получаемый 3-(метилсульфанил)пиразол-5-амин не удаётся выделить в твёрдом виде из-за чего возникают сложности с его дальнейшим применением. Нами был разработан более оригинальный подход, основанный на реакциях циклоконденсации производных малонового эфира **2c-g** с 3-амино-5-(метилсульфанил)пиразол-4-карбоновой кислотой (**14f**). Оказалось, что в условиях реакции, при нагревании в различных растворителях, происходит *one pot* образование пиразолопиримидиновой системы и декарбоксилирование (схема 12). При этом выход целевых гетероциклов **35a-39a** составил 54-62%.



46-50: R = H (a), Br (b), I (c)

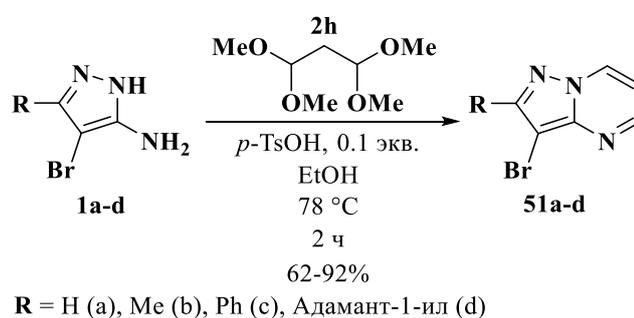
**Схема 12.** Получение 2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **46a-50a** и их галогенирование

**Реагенты и условия:** *i.* Py-АсОН, 140 °С, 5 ч; *ii.* АсОН, 118 °С, 7 ч; *iii.* Py, 115 °С, 5 ч; *iv.* Py-АсОН, 140 °С, 2 ч. *v.* NBS, MeCN, 5 ч; *vi.* NIS, MeCN, 5 ч; *vii.* NIS, ДМФА, 5 ч.

В дальнейшем полученные соединения **46a-50a** были прогалогенированы при комнатной температуре в ацетонитриле с помощью NIS или NBS. Единственный случай, когда конверсия исходного соединения в продукт реакции была неполной – иодирование производного **46a**, в этом случае целевой продукт **46c** был получен в ДМФА. В зависимости от заместителей в С6 и С7 положениях 2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов наблюдается разница в выходах продуктов бромирования. 3-Бром-2-(метилсульфанил)-6-нитро- и 6-этоксикарбонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **46b** и **47b** получены с выходом не превышающим 60%, при этом наихудший выход наблюдается для соединения **47b**, обладающего нитрогруппой. Введение в С7 положение электронодонорной аминогруппы позволило получить соединение **50b** с выходом 67%. Замена нитро- и карбэтоксигруппы в С6 положении на карбонитрильную, совместно с введением в С7 положение аминогруппы позволило значительно увеличить выход продуктов бромирования **48b** и **49b** вплоть до 80%. Аналогичной зависимости для продуктов иодирования для соединений данного ряда не наблюдается.

Важно отметить, что в ряду полученных 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов нами не было обнаружено зависимости легкости галогенирования от заместителей как в пиримидиновом фрагменте, так и от заместителей в С2-положении. В подавляющем большинстве случаев выход продуктов галогенирования варьировался от 60 до 80%, за исключением 3-галоген-2-фенил-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидинов – соединения **28с** и **29с** получены с выходами 47% и 48%, соответственно. Время реакции во всех случаях составило 5 ч.

3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины **51a-d** оказалось удобнее синтезировать, используя 4-бром-3-аминопиразолы **1a-d**. Кипячение в этаноле с тетраметоксипропаном **2h** в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты позволило получить гетероциклы **51a-d** с хорошими выходами (схема 13).



### Схема 13. Получение 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **51a-d**

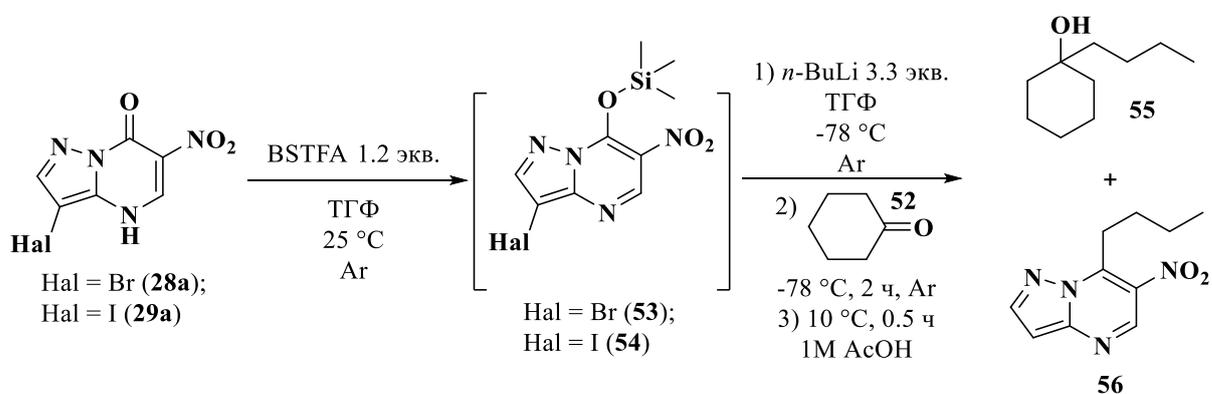
Вероятно, отсутствие дегалогенированных или полигалогенированных производных в случае гетероциклов **51a-d** объясняется довольно мягкими условиями их синтеза, требующими нагревания при умеренной температуре в течение непродолжительного времени.

С помощью указанных методов удалось наработать библиотеку различных 3-бром- и 3-иодпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, которые представляют интерес не только как субстраты для взаимодействия с (псевдо)рибонуклеотидами для получения С-нуклеозидов в присутствии металлоорганических реагентов, но и как самостоятельные перспективные соединения с потенциально высокой фармакологической активностью. Структура полученных гетероциклов была доказана с использованием всех современных физико-химических методов анализа:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

## 2.2. Изучение взаимодействия 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с (псевдо)рибонуклеотидами в присутствии металлоорганических реагентов

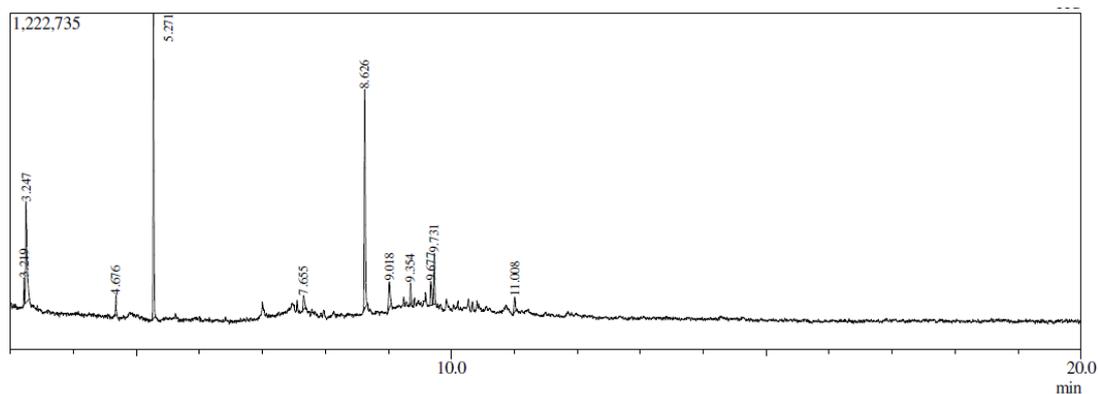
Наиболее привлекательными для синтеза новых С-нуклеозидов являются агликоны, содержащие нитрогруппу или её аналоги (карбонитрил, этоксикарбонил), как структурно-подобные Триазавирину. В качестве рибозидного фрагмента логично применять рибонуклеотиды, которые позволят получить наиболее близкие к Ремдесивиру структуры. С другой стороны, для разработки метода образования гликозидной С-С связи в ранее неисследованной с этой точки зрения азолазиновой системе с мостиковым атомом азота удобнее пользоваться доступными электрофилами. В качестве такой модельной молекулы для изучения способности 3-галогенпиразолопиримидинов образовывать С-С-связь в реакциях с *n*-BuLi был выбран циклогексанон **52**. Важными преимуществами данного соединения являются его доступность, простота дозирования, а также низкая гигроскопичность. Также немаловажным является то, что его достаточно легко сушить: перегнанный над MgSO<sub>4</sub> циклогексанон долго остаётся сухим при его хранении в закупоренной таре над MgSO<sub>4</sub>.

Тем не менее, один из первых экспериментов с использованием 3-иод-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **29a**, с предварительным силилированием N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамидом *in situ* и последующей обработкой *n*-BuLi при -78°C, для взаимодействия с циклогексаноном **52**, привел к получению сложной смеси соединений (схема 14 и рисунок 8).



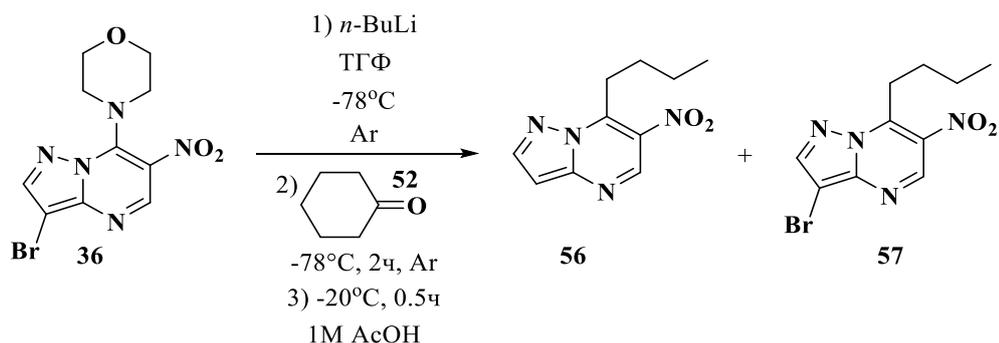
**Схема 14.** Взаимодействие 3-галоген-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **20a** и **21a** с циклогексаноном в присутствии *n*-BuLi

По данным ГХ-МС (рисунок 1) смесь содержала значительное количество 1-бутилциклогексанола **55** ( $t_{уд} = 5.271$  мин.,  $[M^+] - 156$ ) и деиодированный продукт нуклеофильного замещения по С7-положению **56** ( $t_{уд} = 8.626$  мин.,  $[M^+] - 220$ ). В случае реакции с 3-бром-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидином **28a** удалось выделить смесь, которая содержала в основном циклогексанон **52** и другие трудно идентифицируемые соединения.



**Рисунок 8.** Полученная методом ГХ-МС хроматограмма образца после реакции гетероцикла **29a** по схеме 14

В надежде избежать протекания реакции по С7-положению азолазиновой системы нами были использованы 7-морфолинпроизводные **35-37**, которые к тому же не требуют введения силильной защиты перед взаимодействием с *n*-BuLi, что также снижает вероятность протекания побочных процессов. Однако обработка раствора нитропроизводного **36** в ТГФ *n*-BuLi при  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением в реакционную массу циклогексанола **52** привела к получению смеси соединений (схема 15 и рисунок 9).

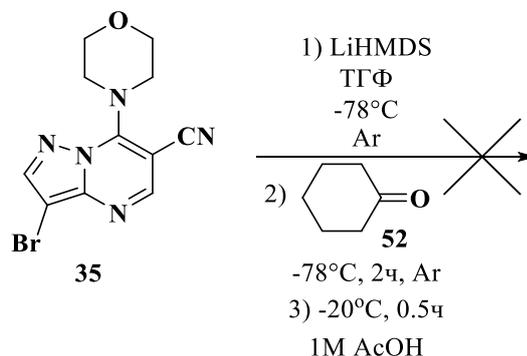


**Схема 15.** Взаимодействие 3-бром-7-(морфолин-4-ил)-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидина **36** с циклогексаноном в присутствии *n*-BuLi

По данным ГХ-МС (рисунок 9) показано, что смесь содержит 9 соединений, среди которых количественно преобладают, предположительно, дегалогенированный продукт нуклеофильного замещения морфолина **56** (27%),  $t_{\text{уд}} = 8.616$  мин. с  $[\text{M}^+]$  – 220 и аналогичный гетероцикл **57**, содержащий галоген (60%),  $t_{\text{уд}} = 9.948$  мин. с  $[\text{M}]^+$  и  $[\text{M}^{+2}]^+$  – 298 и 300. Стоит отметить, что циклогексанон **52** был взят в количестве 1 экв., *n*-BuLi – 1.2 экв. В случае увеличения количества *n*-BuLi до 3.3 экв. был выделен остаток, содержащий по данным ГХ-МС 53% 1-бутилциклогексанола **55** и 24% соединения **56**.

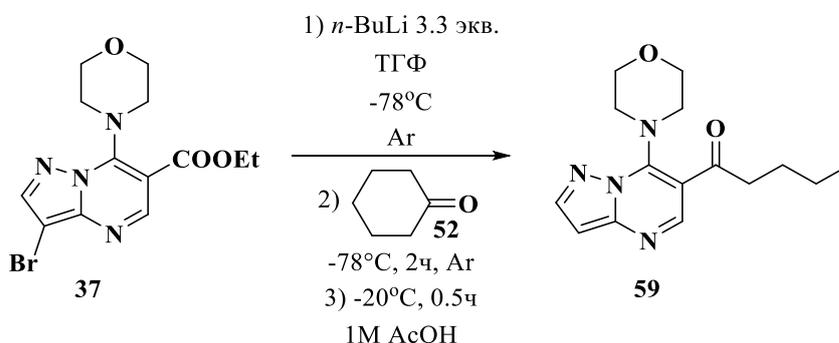


раствора соединения **35** в ТГФ LiHMDS в атмосфере аргона при  $-78^{\circ}\text{C}$ , последующее добавление циклогексанона **52** и соответствующая обработка реакционной массы для выделения продуктов, привели к получению лишь исходного гетероцикла **35** (схема 17).



**Схема 17.** Попытка образования С-С-связи соединения **35** с циклогексаноном **52** в присутствии LiHMDS

Попытка обработать 6-этоксикарбонильное производное **37** с помощью *n*-BuLi и последующее введение в реакцию циклогексанона **52** привела к получению (после разделения полученной смеси с помощью колоночной хроматографии) образца, содержащего по данным ГХ-МС 72% вещества **51** с пиком молекулярного иона  $[M]^+ = 288$ , при этом не наблюдалось масс-пиков, характерных для соединений, содержащих атом брома (схема 18).



**Схема 18.** Попытка образования С-С-связи соединения **37** с циклогексаноном в присутствии *n*-BuLi

В соответствии с данными  $^1\text{H}$  ЯМР и результатами масс-спектрометрии этому продукту была приписана структура 1-(7-морфолинопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)пентан-1-она (**59**) (Рисунок 10).

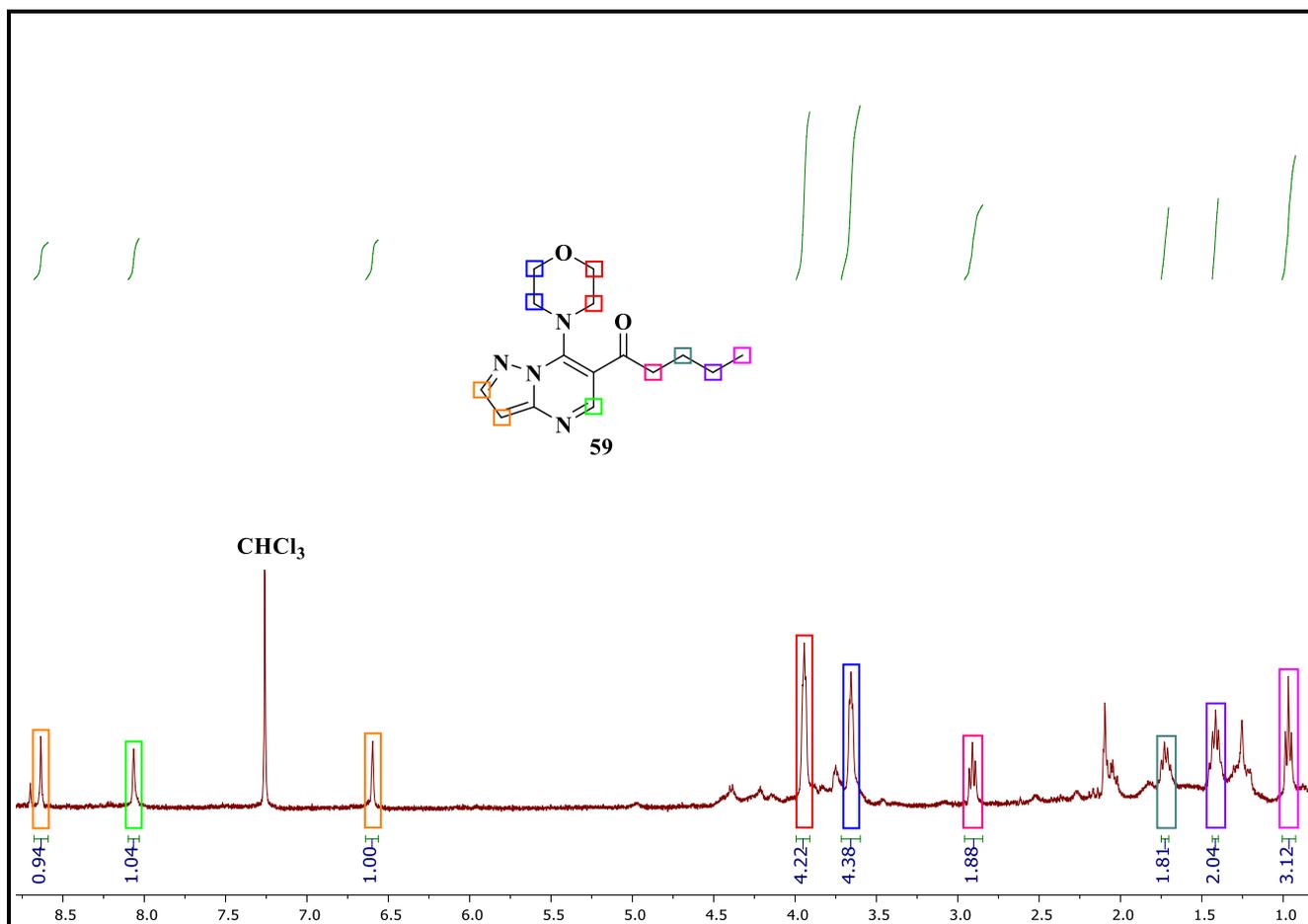


Рисунок 10. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **59**

Следующим субстратом для проведения реакции литирования был выбран 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **3** (схема 17). Предполагалось, что, будучи не активированным к реакциям нуклеофильного замещения электроноакцепторными заместителями в С6-положении, данное соединение будет напрямую вступать в реакцию обмена галоген-литий.

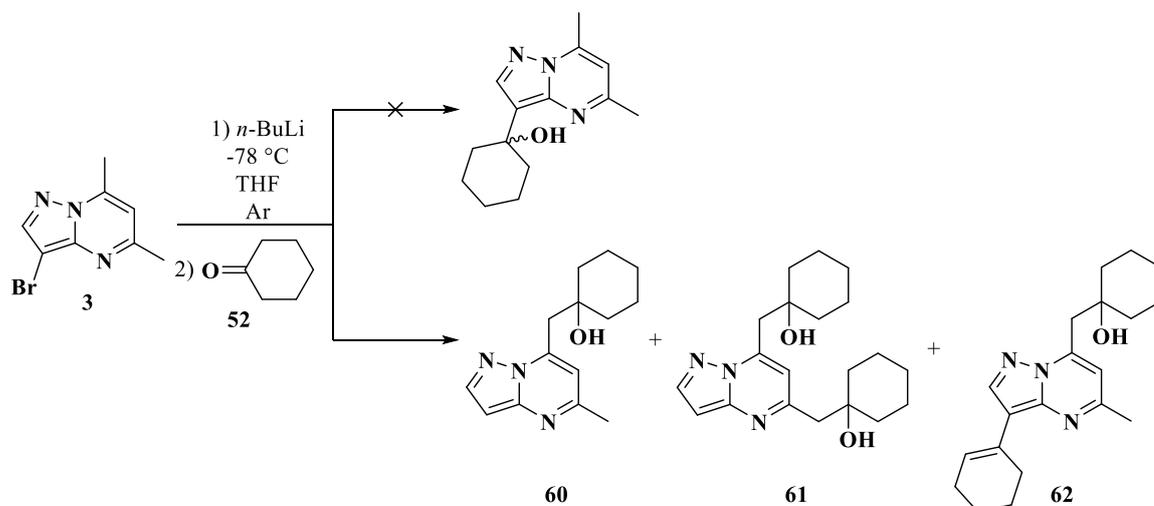
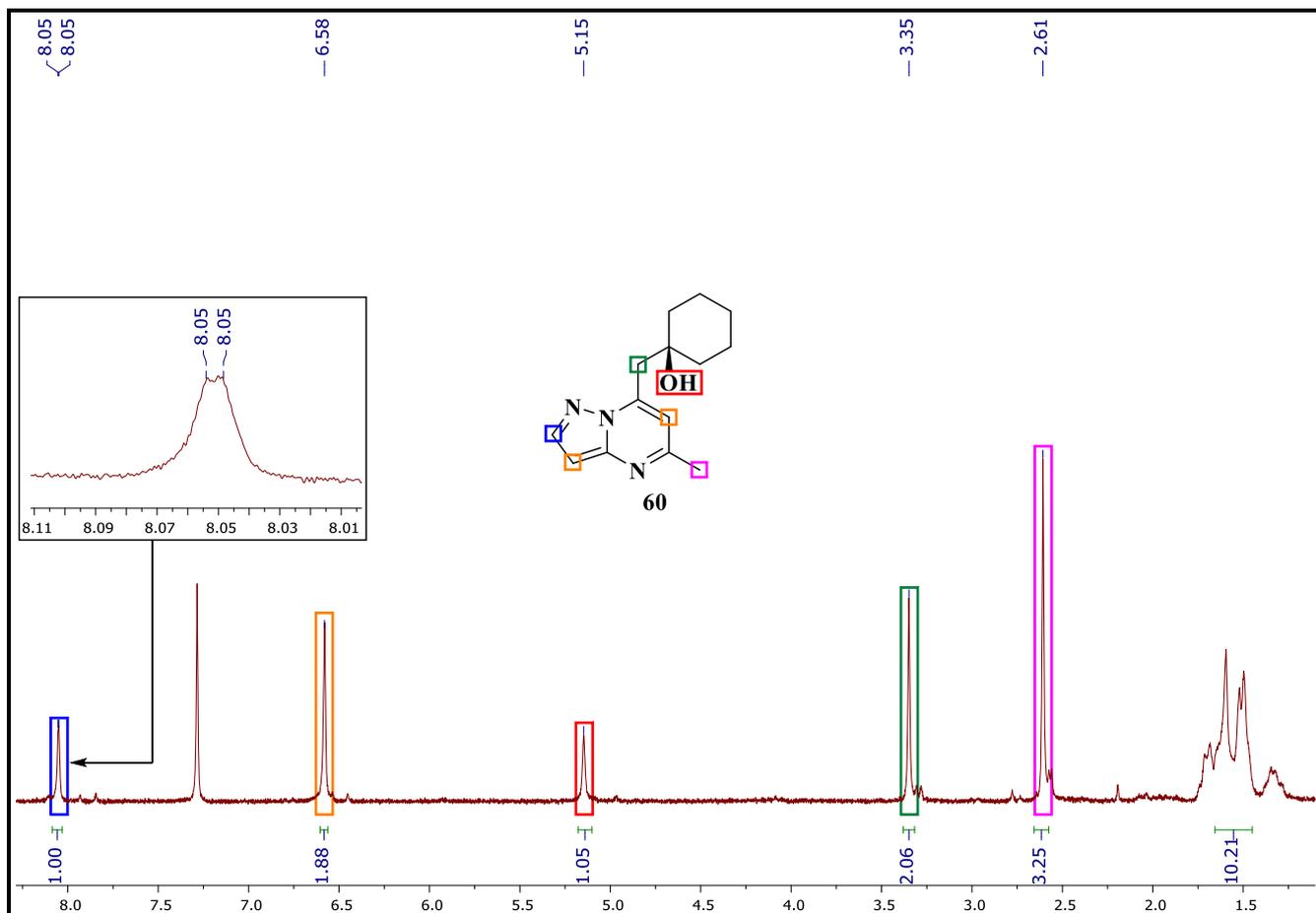


Схема 19. Продукты присоединения циклогексаонона к 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидину **3** в присутствии *n*-BuLi

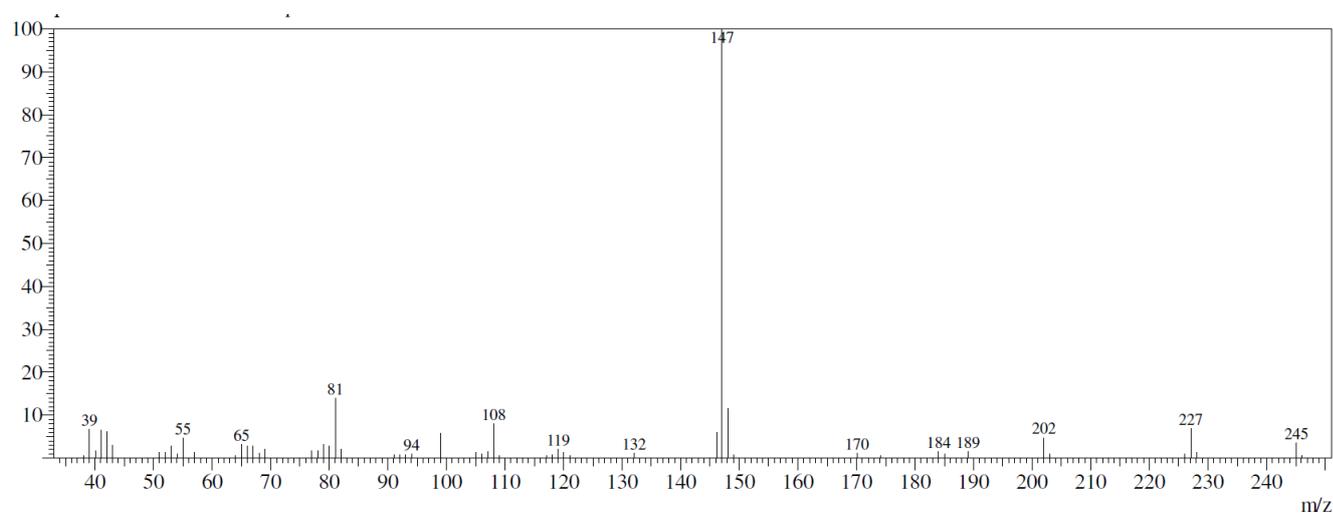
Первоначально реакция 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **3** с *n*-BuLi, с последующим добавлением циклогексанона **52**, была проведена со стандартным для данного типа превращений соотношением реагентов – 3.3 экв. *n*-BuLi и 1 экв. циклогексанона **52** (табл. 1, эксп. 1). Охлаждённый до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствор соединения **3** в атмосфере аргона (контроль температуры проводился непосредственно для реакционной массы при помощи внешней термопары) был обработан раствором *n*-BuLi, который вводился в реакционную массу по каплям, во избежание резкого скачка температуры. После выдержки при  $-78 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  к раствору тёмно-коричневого цвета добавлен по каплям раствор циклогексанона в сухом ТГФ. Добавление проводилось по аналогичной схеме добавления *n*-BuLi, не превышая температуры в  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакционную массу выдерживали при  $-78 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , после чего обработали раствором 1М AcOH и экстрагировали EtOAc с получением остатка из которого был выделен 1-((5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол (**60**) при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием Et<sub>2</sub>O в качестве элюента с выходом 52%.

Анализ полученного образца **60** с помощью <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии выявил характерный сигнал в области  $\delta = 8.05$  м.д., соответствующий резонансу атома водорода при C2 атоме, при этом он проявился в виде дублета. В случае записи спектра ЯМР <sup>1</sup>H соединения **60** в DCCl<sub>3</sub> сигнал протона, связанного с C3 атомом, накладывается на синглет, относящийся к резонансу протона при C6-атоме. Данная проблема решается записью спектра в DMSO-*d*<sub>6</sub>, где сигнал, соответствующий резонансу протона при C3 атоме углерода также проявляется в виде дублета с той же константой спин-спинового взаимодействия, что и у дублета для C2H-протона. Спин-спиновое взаимодействие данных протонов является свидетельством дегалогенирования исходного соединения **3**. Резонанс протонов метиленового фрагмента в положении C7 характеризуется синглетом при  $\delta = 3.35$  м.д. Синглеты в области  $\delta = 5.15$  м.д. и  $3.35$  м.д. являются сигналами протонов гидроксильного и C7CH<sub>2</sub> фрагментов, соответственно.



**Рисунок 11.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-((5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ола (**60**)

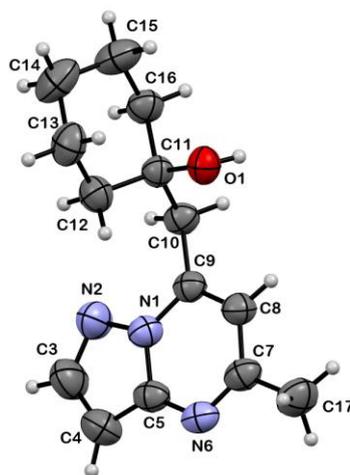
Отсутствие в полученном соединении атома брома также подтверждается результатами газовой хроматографии и масс-спектрометрии: отсутствие изотопного сигнала  $[\text{M} + 2]^+$ , характерного для монобромпроизводных. Также, доказательством образования структуры служит пик молекулярного иона  $[\text{M}]^+$  с молекулярной массой 245.



**Рисунок 12.** Масс-спектр соединения **60**

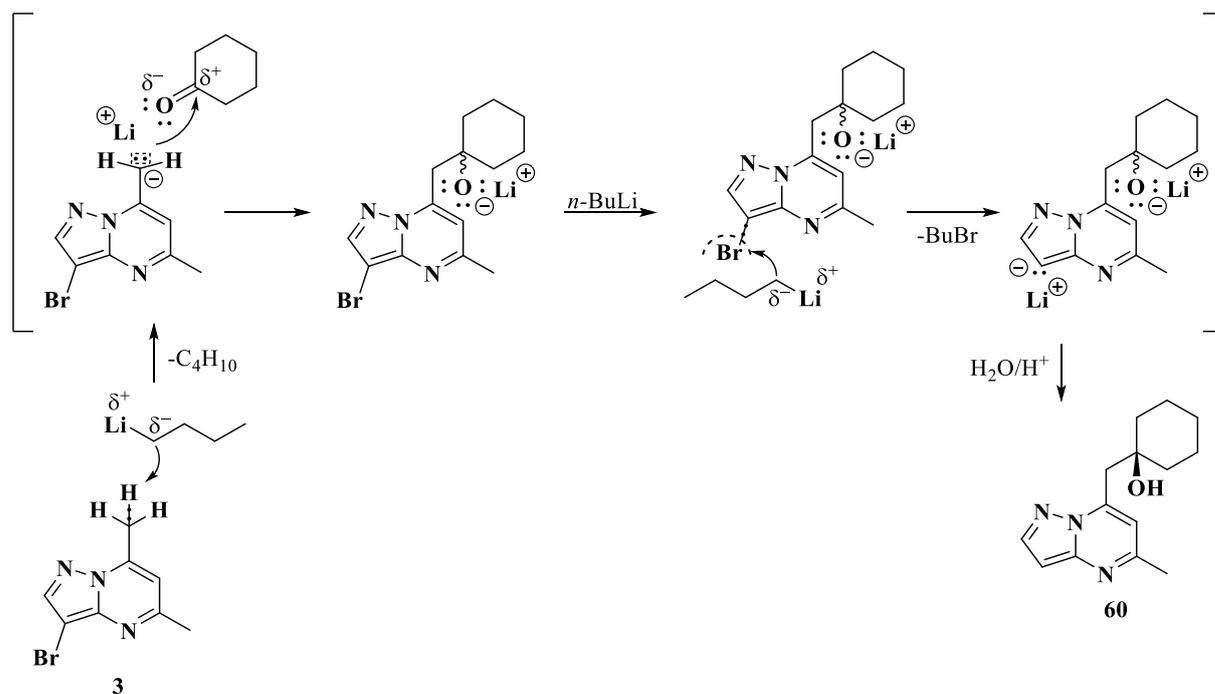
Финальным подтверждением структуры соединения **60** стал рентгеноструктурный анализ кристалла, полученного упариванием раствора соответствующего соединения в  $\text{CHCl}_3$  (рисунок 13).

Несмотря на неожиданное присоединение циклогексанона к метильной группе в  $C(7)$ -положении, согласно полученным результатам ЯМР  $^1\text{H}$ , ГХ-МС и рентгеноструктурного анализов, атом брома в выделенном продукте отсутствует, что говорит об образовании карбаниона в результате реакции обмена галоген-литий.



**Рисунок 13.** Строение молекулы 1-((5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ола (**60**) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Возможный механизм образования продукта **60** представлен на схеме 20. Можно предположить, что первоначально, путем депротонирования метильной группы в  $C(7)$ -положении 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина под действием  $n\text{-BuLi}$ , образуется 7-метилкарбанион, вступающий в реакцию нуклеофильного присоединения по карбонильной группе циклогексанона. После того, как весь циклогексанон прореагирует, происходит отщепление атома брома из-за присутствия избытка  $n\text{-BuLi}$  с образованием 3-литийкарбаниона. При последующем подкислении реакционной массы происходит обмен лития на протон с образованием структуры **60**.



**Схема 20.** Предполагаемый механизм образования соединения **60**

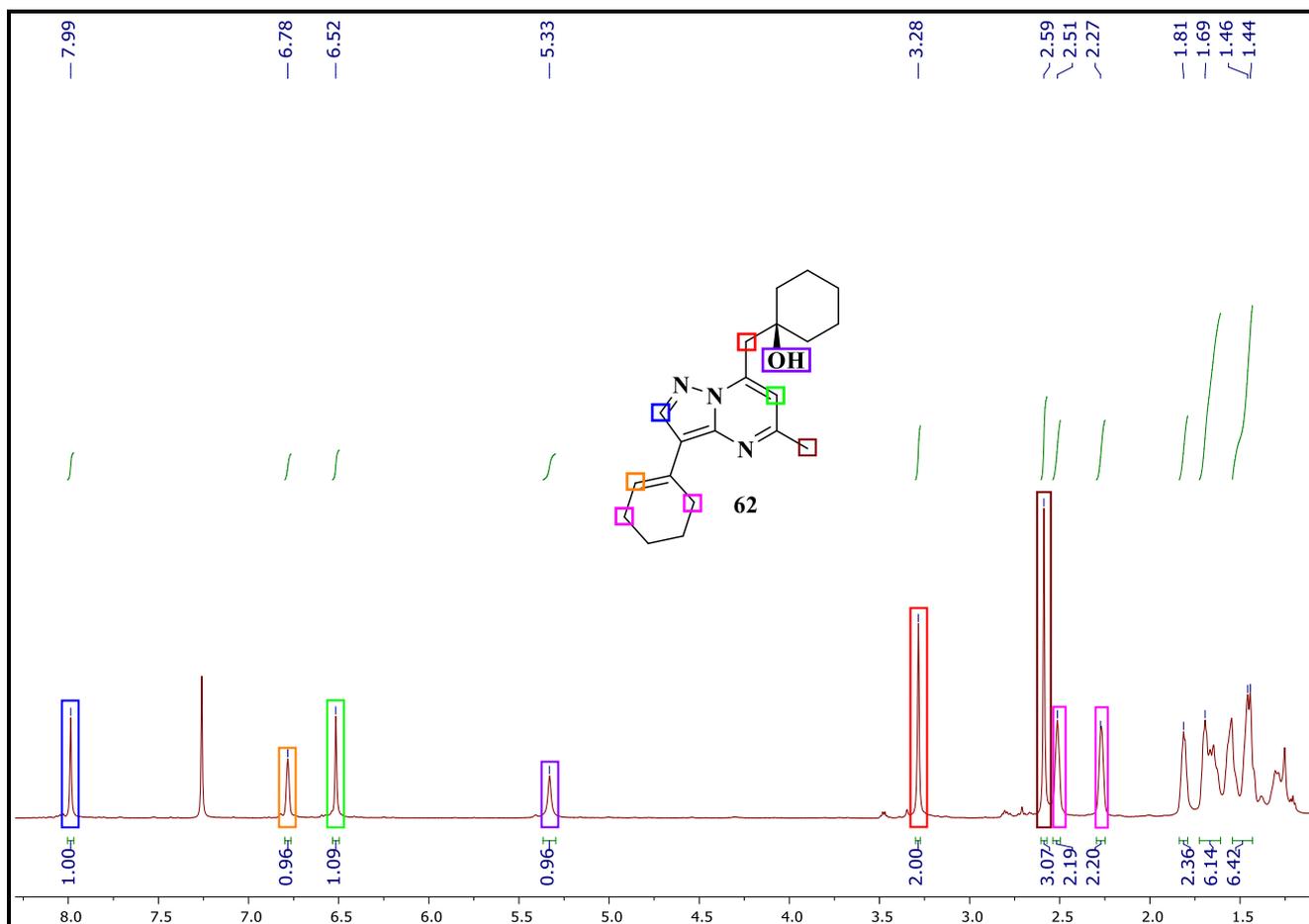
С целью получения желаемого продукта присоединения циклогексанона по С3 положению гетероциклической системы был проведён ряд экспериментов с варьированием параметров процесса. Полученные в результате реакции образцы (таблица 2, эксп. 2-6) были подвергнуты разделению методом колоночной хроматографии. Обнаружено, что в результате реакции соединения **3** в указанных условиях происходит присоединение циклогексанона по С7-метильному фрагменту, которое отмечалось и ранее (Схема 14), но также циклогексанон взаимодействует с С3 атомом углерода, образуя желаемую гликозидную С-С связь, однако, с элиминированием молекулы воды в результате чего, образуется фрагмент циклогексена в продукте **62** (Рисунок 7).

**Таблица 1.** Условия проведения реакции литиирования и электрофильного присоединения.

№	52, экв	<i>n</i> -BuLi, экв	Время выдержки после добавления <i>n</i> -BuLi, мин	Растворитель	Выход, %		
					60	61	62
1	1	3.3	15 <sup>a</sup>	ТГФ	52	-	-
2	1	3.3	15 <sup>b</sup>	ТГФ	33	-	5
3	1.2	3.3	15 <sup>a</sup>	ТГФ	79	10	0.5
4	1	3.3	10 <sup>a</sup>	Et <sub>2</sub> O	42	-	2
5	1	2	15 <sup>a</sup>	ТГФ	60	-	6
6	3	6	20 <sup>a</sup>	ТГФ	22	-	2

<sup>a</sup> – *n*-BuLi добавлен по каплям

<sup>b</sup> – *n*-BuLi добавлен одной порцией

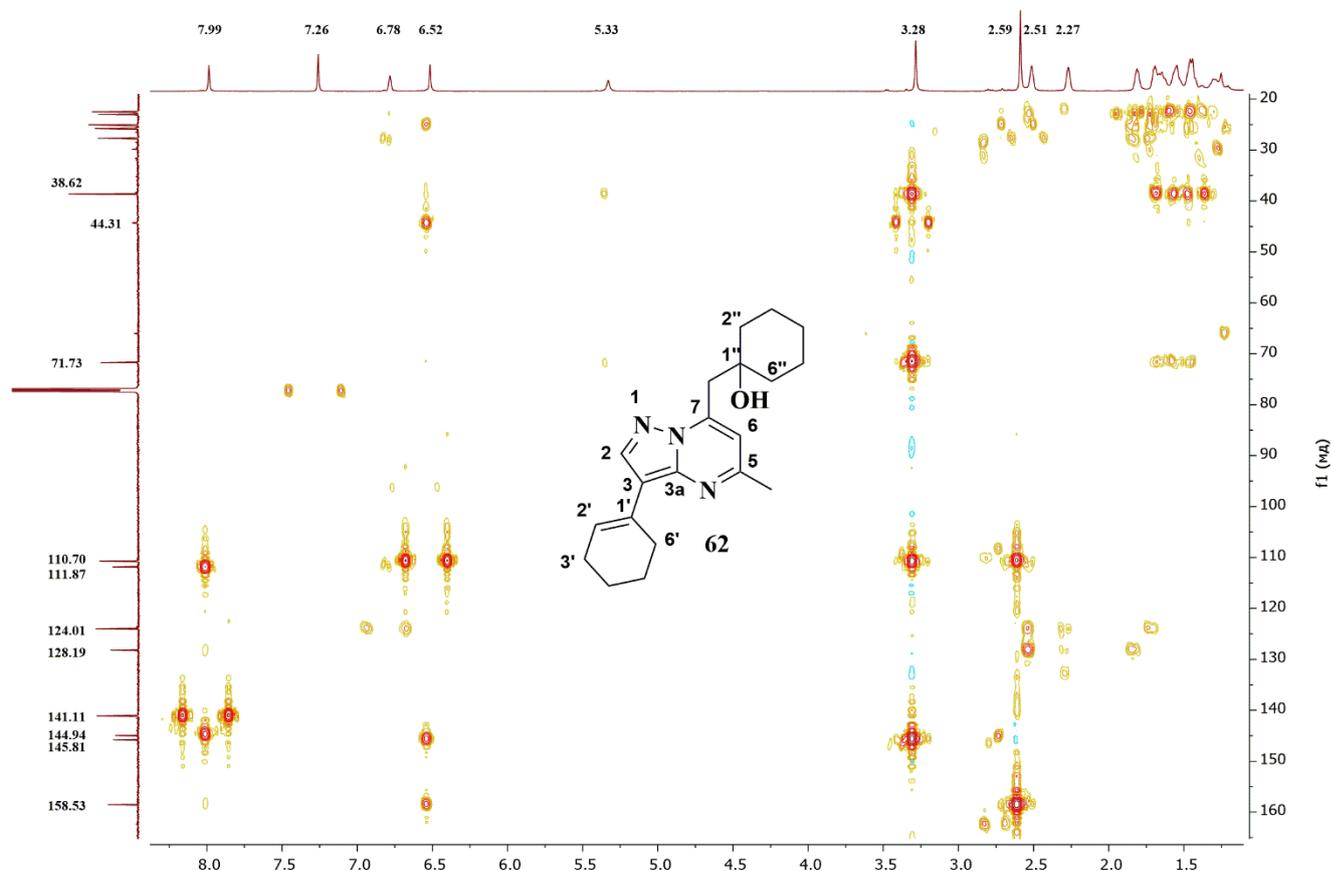


**Рисунок 14.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **62**

На рисунке 15 представлен спектр ЯМР 2D НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Подтверждением присоединения циклогексанонового фрагмента по С7-метильной группе служат кросс-пики протонного сигнала  $\text{C7CH}_2$  на  $\delta = 3.28$  м.д. с углеродными сигналами  $\text{C2}''$  и  $\text{C6}''$  на  $\delta = 38.62$  м.д. (одинаковый химический сдвиг), при  $\delta = 71.73$  м.д. – взаимодействие с атомом  $\text{C1}''$  и  $\delta = 145.81$  м.д. – взаимодействие с атомом С7. Также для сигнала протона гидроксильной группы ( $\delta = 5.33$  м.д.) наблюдается слабое взаимодействие с атомами  $\text{C1}''$ ,  $\text{C2}''$  и  $\text{C6}''$  ( $\delta = 71.73$  м.д. и  $\delta = 38.62$ , соответственно).

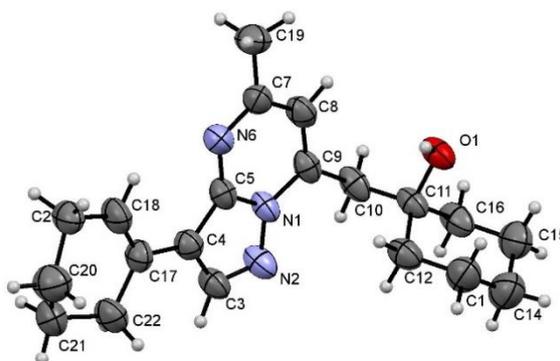
Доказательство наличия циклогексенового фрагмента в положении С3 удобнее всего начинать с сигнала протона  $\text{C2H}$  ( $\delta = 7.99$  м.д.), которому соответствует кросс-пик от прямого взаимодействия с углеродом С2 ( $\delta = 141.11$  м.д.). Для этого протона наблюдаются два интенсивных взаимодействия с углеродами С3 и С3а, резонирующими при  $\delta = 111.87$  м.д. и  $\delta = 144.94$  м.д.. Так же по спектру DEPT было определено, что атому  $\text{C2}'$  в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР соответствует сигнал при  $\delta = 124.01$  м.д., для которого на НМВС спектре наблюдается кросс-пик слабой интенсивности, возникающий от спин-спинового взаимодействия с протоном  $\text{C2}'\text{H}$ , резонирующим в виде синглета при  $\delta = 6.78$  м.д.. Для данного сигнала атома углерода ( $\text{C2}'$ )

присутствует кросс-пик с синглетом ( $\delta = 2.51$  м.д.) из протонного спектра, который соответствует резонансу атомов водорода при атоме C6' ( $\delta = 27.69$  м.д.).



**Рисунок 15.** Спектр ЯМР 2D НМВС  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  соединения **62**

Наконец, финальным доказательством получения *S*-нуклеозида **62** являются данные рентгеноструктурного анализа, собранные на кристаллическом образце, выделенном при упаривании раствора соединения **62** в  $\text{CHCl}_3$  (Рисунок 16).



**Рисунок 16.** Строение молекулы 1-((3-циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метилциклогексан-1-ола (**62**) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Нужно отметить, что в результате реакции с использованием 1.2 экв. циклогексанона (таблица 1, эксп. 3) помимо соединений **60** и **62** был выделен продукт присоединения циклогексанона по двум метильным группам при C5 и C7 атомах **61** (Рисунок 17).

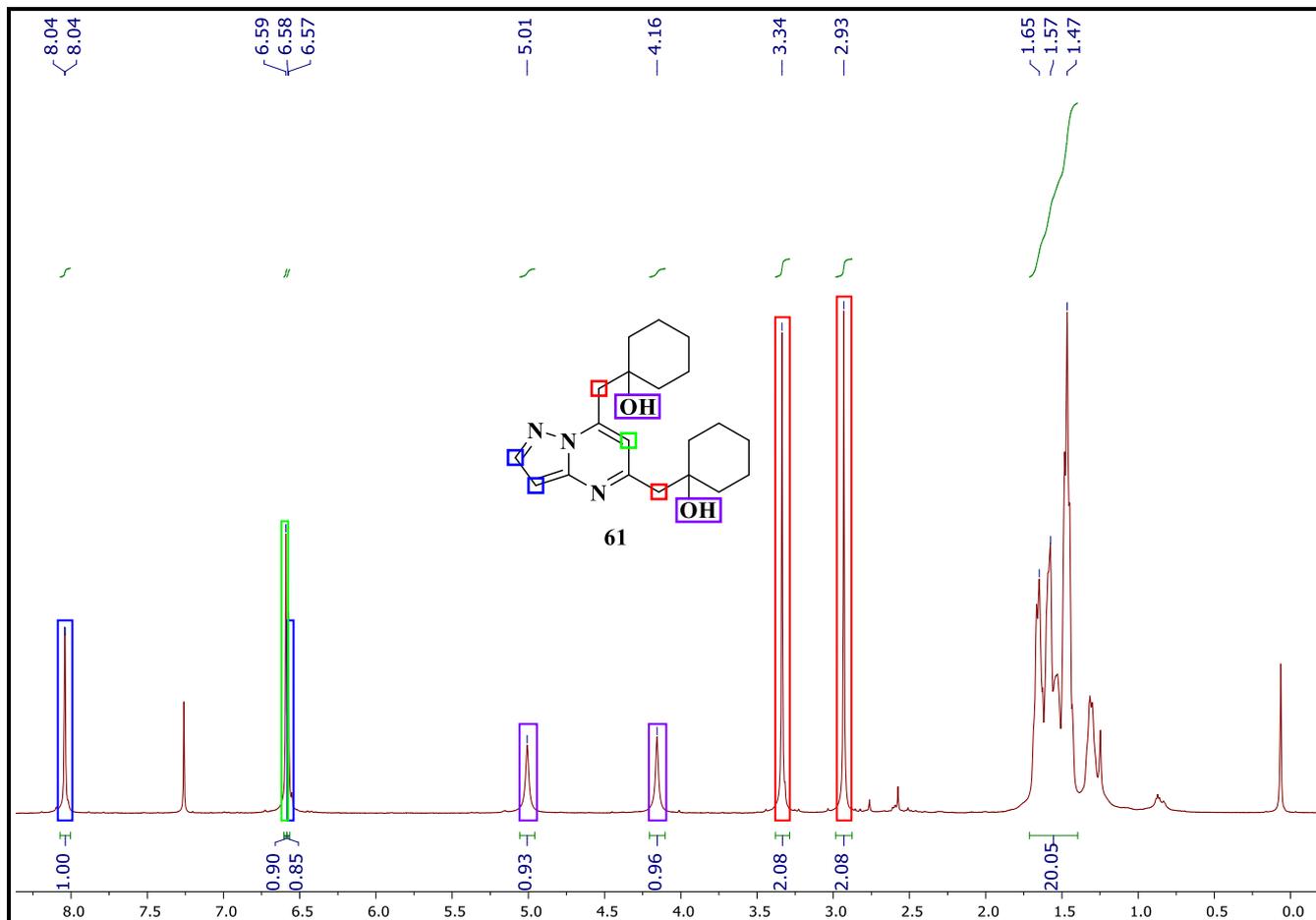


Рисунок 17. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **61**

Так же была изучена возможность образования карбаниона **64** из соединения **3** при обработке фениллитием **63**, однако в результате проведения такого эксперимента был выделен лишь исходный 5,7-диметил-3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (**3**) (схема 21).

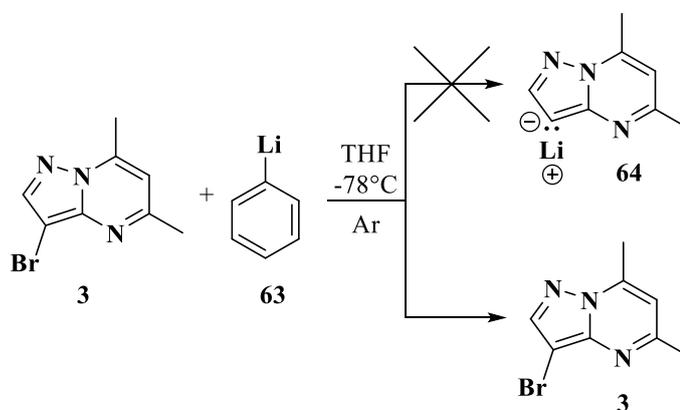
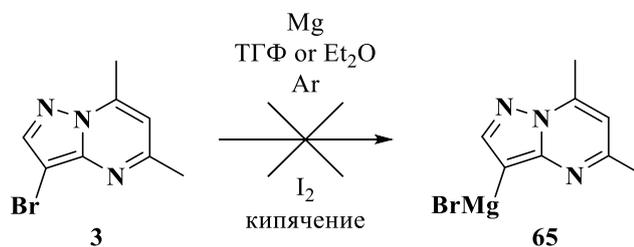


Схема 21. Изучение возможности образования карбаниона **64** на основе реакции обмена «галоген-литий» с использованием фениллития

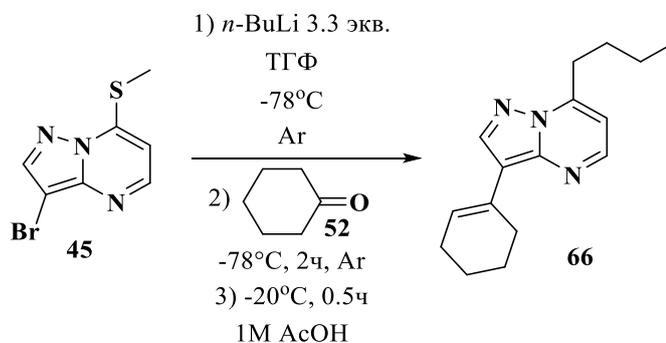
Другим известным методом генерации карбаниона является получение реактивов Гриньяра. Для этого нами было испробовано нагревание раствора соединения **3** в свежеперегнанном ТГФ/диэтиловом эфире в присутствии свежеполученной магниевой стружки под аргоном. Однако даже длительное кипячение или добавление каталитических количеств иода не привело к растворению магния и образованию металлоорганического соединения **66** (схема 22).



**Схема 22.** Попытка образования реактива Гриньяра на основе соединения **3**

Поскольку оказалось, что метильные группы, связанные с азолазиновой системой, обладают СН-кислотными свойствами, нами была исследована возможность протекания реакции обмена «галоген-литий» с последующим взаимодействием образующегося карбаниона с электрофильным центром циклогексанона на примере 3-бром-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидине (**45**) (схема 23). Гетероцикл **45** был обработан 3.3 экв. *n*-BuLi с последующим добавлением в реакционную массу циклогексанона с последующей обработкой реакционной массы и разделением полученных продуктов реакции.

Однако, после разделения полученного в результате реакции остатка колоночной хроматографией, было выделено соединение **66**. Несмотря на то, что метилсульфанильный заместитель оказался лабильным и под действием *n*-BuLi произошло нуклеофильное замещение данного фрагмента, также наблюдалось присоединения циклогексанона по С3 углеродному атому. В последующем происходит элиминирование молекулы воды, в результате чего образуется циклогексеновый фрагмент в соединении **66**.



**Схема 23.** Получение соединения **66** взаимодействием 3-бром-7-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **45** с циклогексаноном **52** в присутствии *n*-BuLi

Подробно изученная ранее ЯМР 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  корреляция соединения **62** (рисунок 15) служит отличным подспорьем для подтверждения наличия циклогексенового фрагмента в С3 положении соединения **66** (рисунок 18). Аналогично наблюдается синглет в сильном поле спектра со значением химического сдвига 6.72 м.д., соответствующий резонансу протона при С2' атоме. Резонансу протонов при С3' и С6' углеродных атомах соответствуют мультиплеты при 2.56 м.д. и 2.29 м.д.

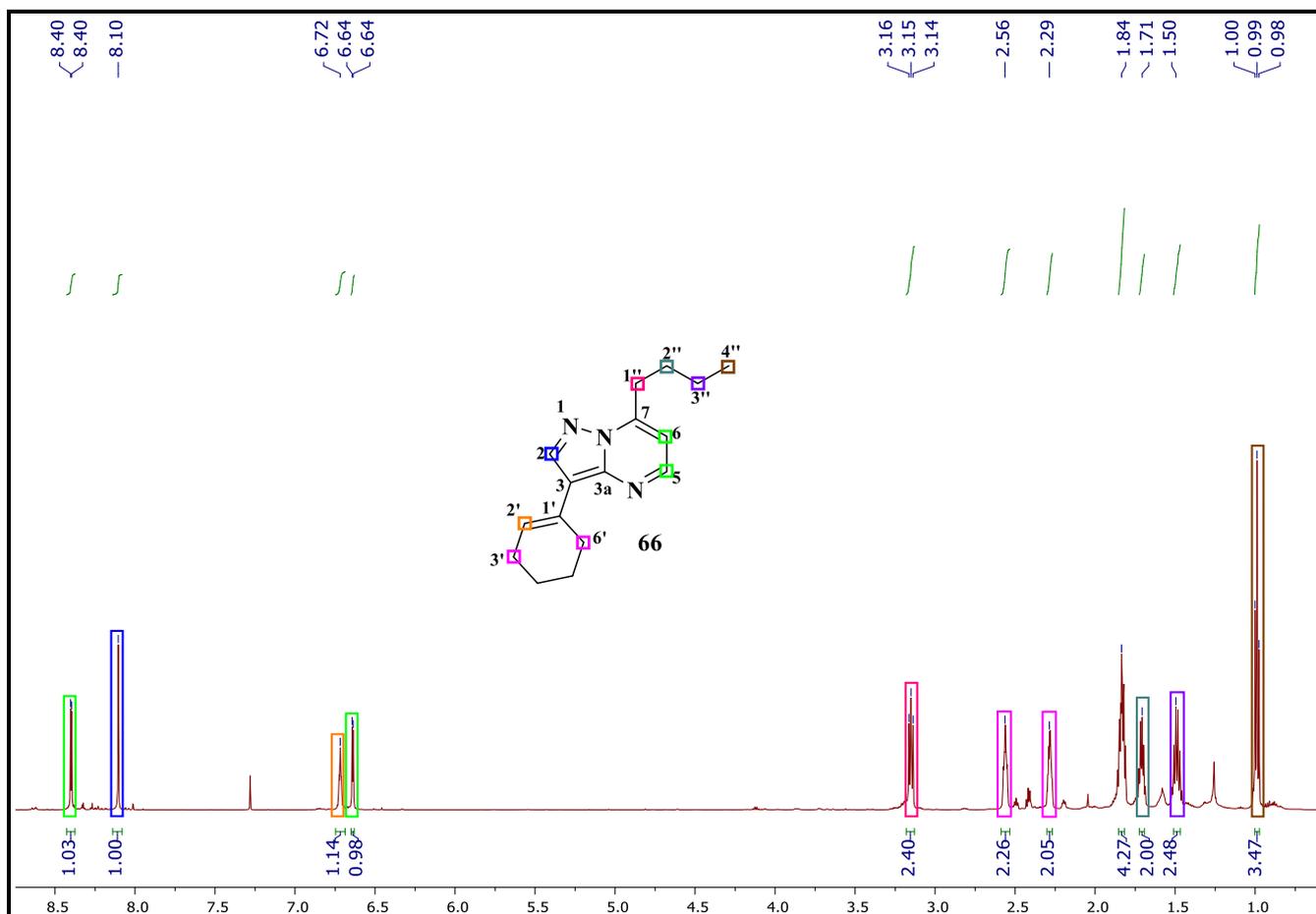


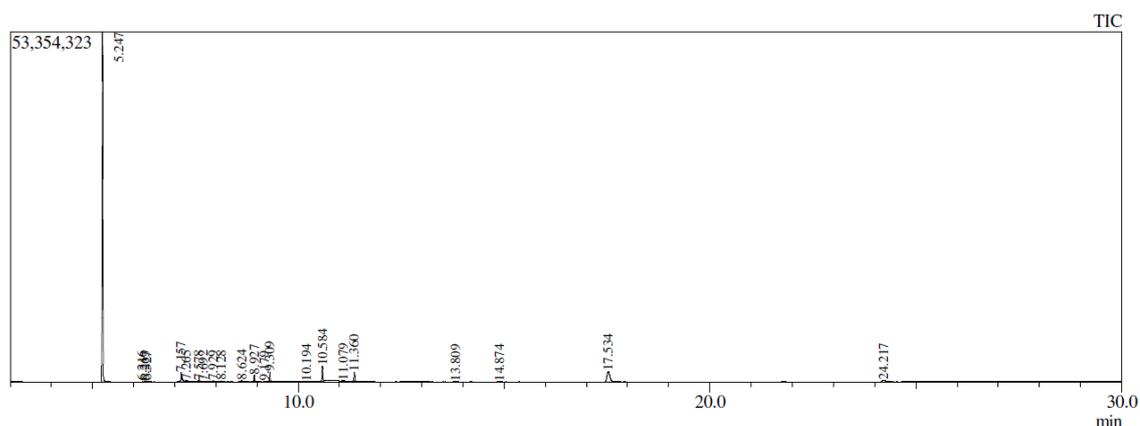
Рисунок 18. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **66**

После такой серии обескураживающих результатов, нами было принято решение использовать в данных превращениях 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **51a**, который не активирован к реакциям нуклеофильного замещения и не содержит ХН-активных заместителей (метильных групп, NH или OH фрагментов). Была проведена серия экспериментов, в которых варьировалось мольное соотношение с используемым кетоном и *n*-BuLi, а также время выдержки после добавления литирующего агента и температура проведения процесса. Результаты сведены в таблицу 2.

**Таблица 2.** Серия экспериментов по исследованию взаимодействия 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**51a**) с кетонами в присутствии *n*-BuLi

№	Ожидаемые продукты реакции						
	1	2	3	4	5	6	7
Кетон/лактон	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>58</b>	<b>58</b>
Кол-во кетона, экв	1	1	1	3.3	1.2	1	1.5
Кол-во <i>n</i> -BuLi, экв	3.3	3.3	3.3	3.3	2.2	3.3	3.3
Время выдержки, после добавления <i>n</i> -BuLi, мин	10	15	30	15	60	15	15
Температура проведения реакции, °C	-78	-100	-78	-78	-78	-78	-78

Однако результаты анализа полученных продуктов в реакциях с циклогексаноном **52** (№1-5, Таблица 2) с помощью ГХ-МС в каждом случае были почти идентичными – значительное преобладание 1-бутилциклогексанола **55** (>70-80%) и большое количество трудно идентифицируемых соединений в низкой концентрации (рисунок 19).

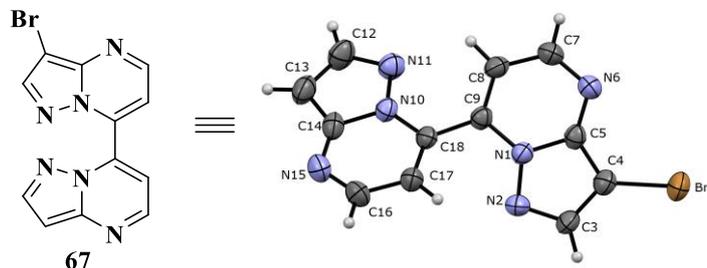


**Рисунок 19** Полученная методом ГХ-МС хроматограмма образца после реакции №3 (табл. 2)

На рисунке 19 представлена хроматограмма ГХ-МС образца после реакции №3 (Таблица 2). Пик с  $t_{уд} = 5.247$  мин соответствует молекулярному иону  $[M^+]$  – 156, который относится 1-бутилциклогексанолу **55**. В  $^1H$  ЯМР спектрах получаемых продуктов также наблюдалось значительное количество сигналов в сильном поле, которые соответствуют резонансу протонов циклогексанового фрагмента.

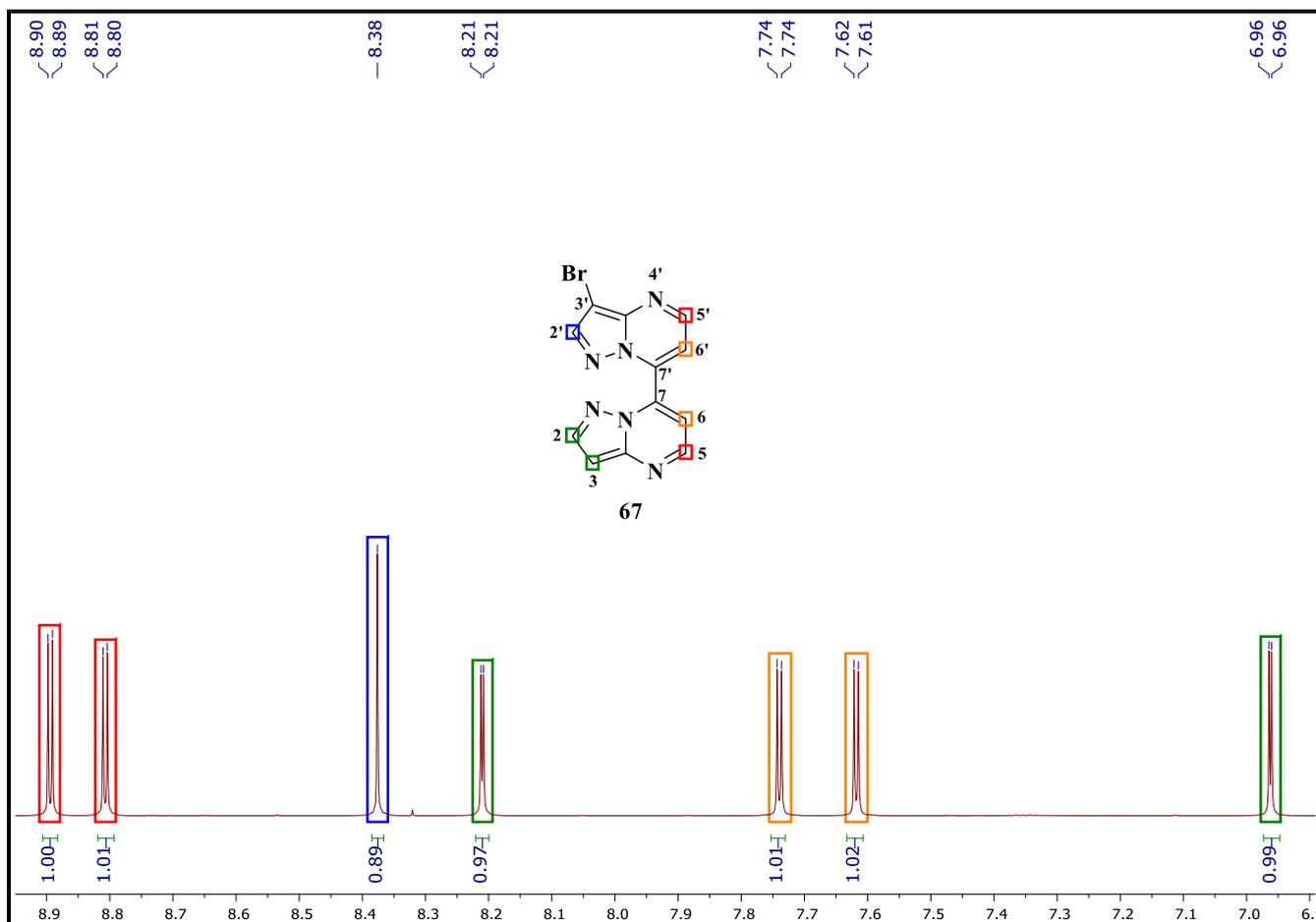
Замена циклогексанона **52** на рибонлактон **58** (№6, 7, таблица 2) тоже не привела к получению целевого С-нуклеозида – по данным ГХ-МС остаток после обработки реакционный

массы представлял собой смесь большого количества трудно идентифицируемых соединений с преобладанием дегалогенированного исходного соединения **51a**. После разделения колоночной хроматографией полученного остатка, помимо ранее упомянутого дегалогенированного гетероцикла, удалось выделить и охарактеризовать соединение **67** с выходом 5% (рисунок 20).



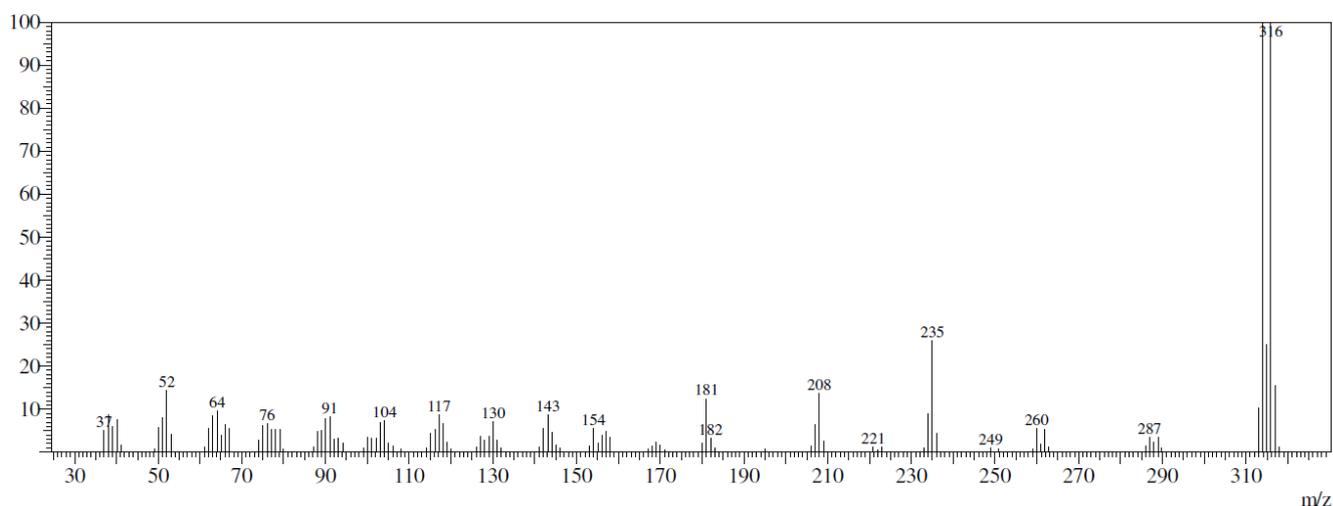
**Рисунок 20.** Строение молекулы 3-бром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидина (**67**) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Доказательством получения такого несимметричного соединения **67** является наличие трех пар дублетов и одного синглета в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР. Соответствующая симметричная система, содержащая два атома брома или без атомов галогена вовсе, была бы представлена на спектре двумя парами дублетов из-за магнитной эквивалентности протонов относительно плоскости симметрии. Наличие только одного атома брома в структуре соединения **67** также подтверждается дублетом при  $\delta = 6.96$  м.д. и родственного ему по значению константы спин-спинового взаимодействия дублетом при  $\delta = 8.21$  м.д., которые относятся к резонансу протонов при C2 и C3 атомах. Синглет с химическим сдвигом 8.38 м.д., который относится к резонансу протона при C2' атоме также свидетельствует в пользу описываемой структуры (рисунок 21).



**Рисунок 21.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3-бром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **67**

Полученный масс-спектр соединения **67** подтверждает приписанную данному соединению структуру (рисунок 22). Интенсивность изотопного пика  $[\text{M} + 2]^+$ , практически равна интенсивности пика молекулярного иона  $[\text{M}]^+$ , а также отсутствие в масс-спектре изотопных сигналов  $[\text{M} + 4]^+$ , свидетельствуют об одном атоме брома в молекуле.

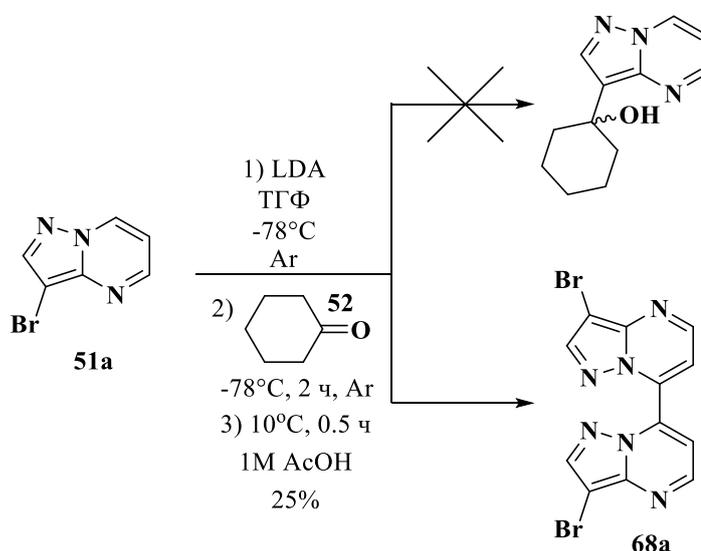


**Рисунок 22.** Масс-спектр 3-бром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **67**

Финальным подтверждение структуры соединения **67** стали данные рентгеноструктурного анализа, которые согласуются с другими физико-химическими методами анализа, описанными ранее (рисунок 20).

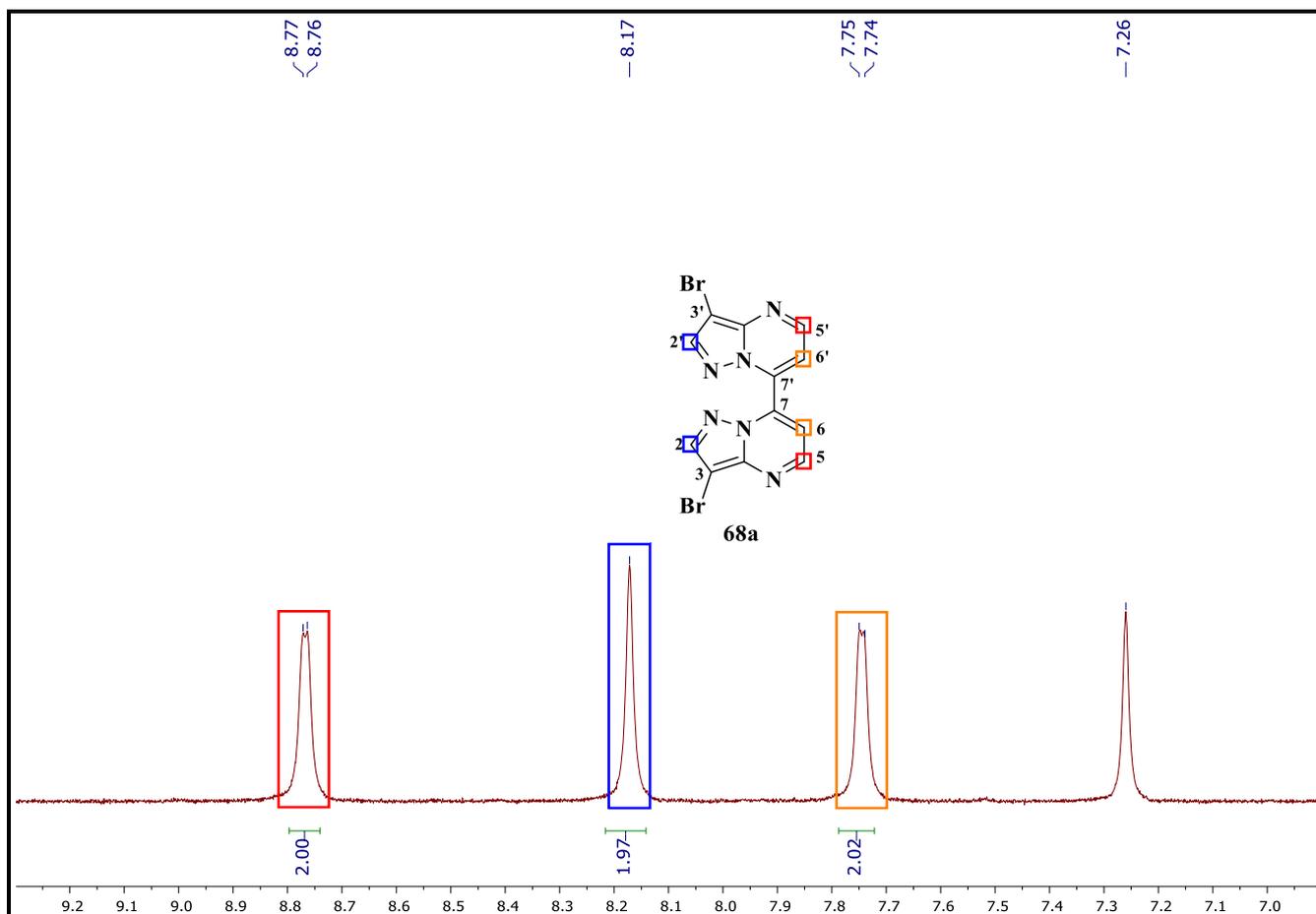
Увеличение количества рибнолактона **58** (№7, таблица 2) и разделение полученной смеси с помощью колоночной хроматографии также не позволило обнаружить желаемого продукта присоединения рибнолактона к агликону – основной фракцией после хроматографии оказался продукт дебромирования.

Для того, чтобы избежать нуклеофильного присоединения бутильного фрагмента к циклогексанону, была произведена замена литирующего агента на ненуклеофильный диизопропиламид лития (LDA) [118]. Проведение соответствующей реакции с субстратом **51a** (схема 24), последующая обработка реакционной массы и анализ полученного продукта позволили приписать ему структуру **68a**.



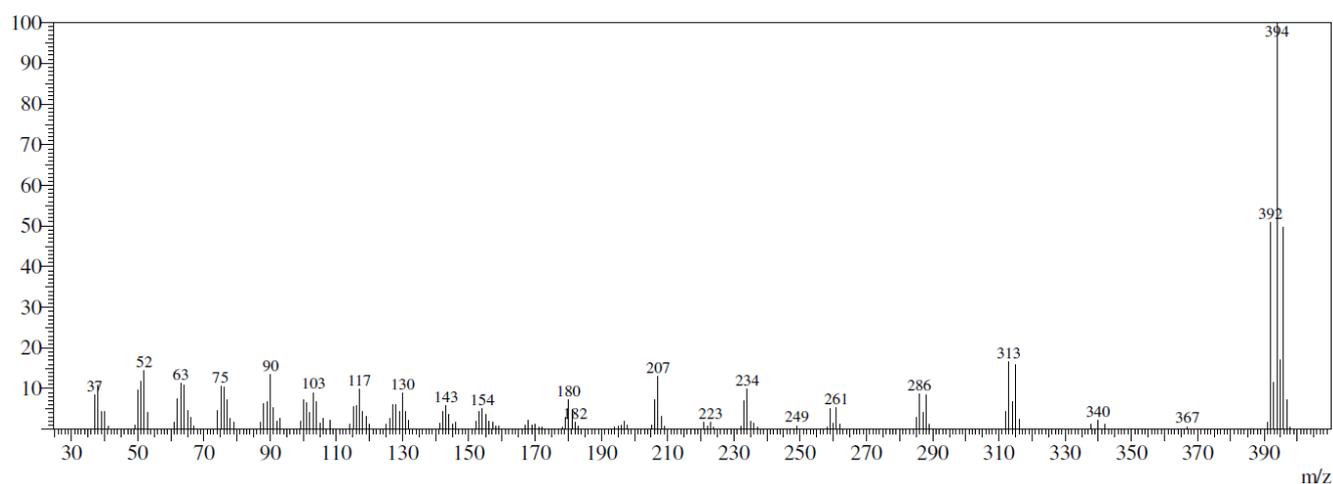
**Схема 24.** Попытка образования C-C-связи соединения **51a** с циклогексаноном в присутствии LDA

Вследствие возможности проведения плоскости симметрии, в отличие от соединения **67**, спиновая картина в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре образца **68a** значительно упрощается, что следует из возникающей магнитной эквивалентности протонов – присутствует лишь три сигнала (в отличие от соединения **67**, см. рисунок 21). Дублеты при  $\delta = 8.77$  м.д. и  $7.75$  м.д. относятся к резонансу протонов при C5, C5' и C6, C6' атомах, соответственно. Синглет с химическим сдвигом  $8.17$  м.д. принадлежит резонансу протонов при C2 и C2' атомах.



**Рисунок 23.** ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 3,3'-дибром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **68a**

В масс спектре соединения **68a** присутствует пик молекулярного иона  $[\text{M}]^+$ , с массой 392, а также два изотопных сигнала  $[\text{M} + 2]^+$  и  $[\text{M} + 4]^+$ , которые соотносятся по интенсивности как 1 : 2 : 1, что является свидетельством наличия двух атомов брома в предполагаемой структуре **68a**.



**Рисунок 24.** Масс-спектр 3,3'-дибром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидина **68a**

Возможный механизм образования соединения **68a** представлен на схеме 15. Предполагается, что первоначально происходит отщепление атома водорода при C7-атоме **43a** с образованием карбаниона, который реагирует по механизму  $\text{S}_{\text{N}}\text{H}$  с исходным 3-

бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидином **43a**. Подкисление реакционной массы при обработке 1M раствором AcOH приводит к NH-форме, которая ароматизуется под действием кислорода воздуха, приводя к конечному димеру **68a**.

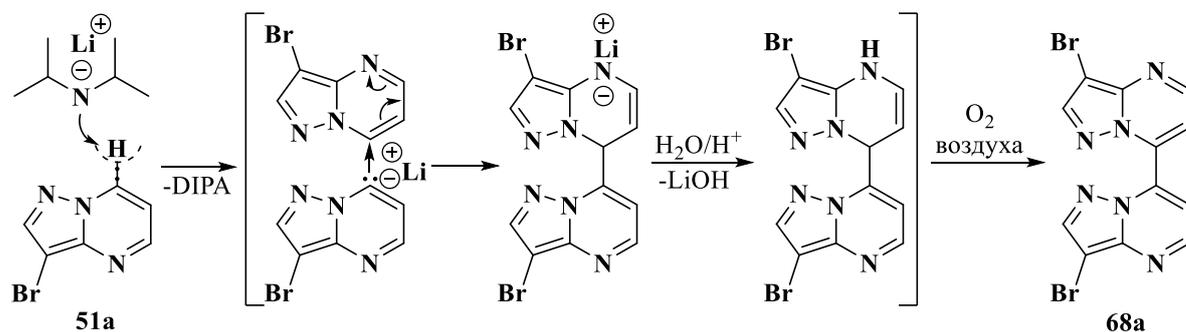


Схема 25. Предполагаемый механизм образования соединения **68a**

Проведена серия экспериментов с 2-замещёнными 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинами **51a-d**, с использованием LiHMDS в качестве основания. Было обнаружено, что обработка 3-бром-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **51d** LiHMDS в указанных условиях не приводит к образованию ожидаемой димерной структуры, а в результате реакции был выделен лишь исходный гетероцикл **51d**. Проведение аналогичной реакции с соединениями **43a-c** приводит к образованию димерных структур **53a-c** с умеренными выходами (схема 26). Стоит отметить, что для протекания данной реакции достаточно 0.5 экв. LiHMDS, что согласуется с предполагаемым механизмом (схема 25), и температуры в  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , при этом выход целевых соединений составлял не более 40%. Понижение температуры вплоть до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , использование LiHMDS в количестве до 1.5 экв. не повлияло на выход гетероциклов **68a-c**. Вероятно, адамантильное производное **51d**, в отличие от аналогов **51a-c**, не конвертируется в соответствующий димер из-за пространственных затруднений, создаваемых объемным адамантильным фрагментом.

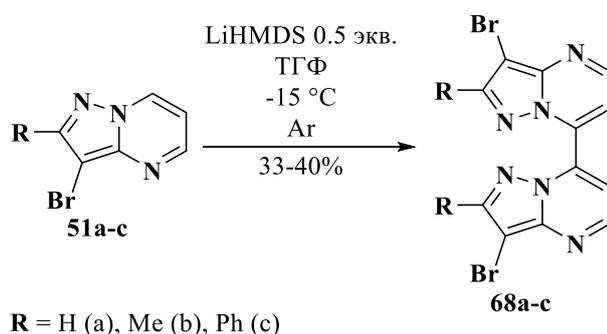


Схема 26. Получение димерных структур **68a-c** на основе 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **51a-c** в присутствии LiHMDS

В соответствии с выделенными в результате литературного обзора перспективными подходами к синтезу С-нуклеозидов, нами было предложено использовать в качестве субстратов 3-галогенпиразолоазины с мостиковым атомом азота, как аналоги Триазавирина. Разработана

схема синтеза таких гетероциклов, основанная на последовательности «построение бициклической системы-введение атома галогена». Альтернативная стратегия, включающая использование галогенсодержащих аминопиразолов для построения азолазинового каркаса, может использоваться не во всех случаях, поскольку при циклоконденсации с биелектрофильными синтонами часто наблюдается образование дегалогенированных, полигалогенированных и других побочных продуктов. С помощью первого подхода удалось получить обширную библиотеку различнозамещенных 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, которые могут быть использованы как прекурсоры к синтезу новых С-нуклеозидов. Также были обнаружены необычные галогенирующие свойства 4-бром-2*H*-пиразол-3-амина **1**, которые требуют дальнейшего пристального изучения, в частности, возможности селективного бромирования более сложных по химическому строению молекул.

Проведена масштабная серия экспериментов по исследованию реакционной способности полученных 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в реакциях с кетонами в присутствии различных металлоорганических реагентов. Было установлено, что азолазины с мостиковым атомом азота, содержащие атом галогена в азольном цикле, как уходящую группу для образования карбаниона, не реагируют с фениллитием, бис(триметилсилил)амидом лития и металлическим магнием. Наиболее распространенный литиирующий агент, *n*-BuLi, действует на соответствующие 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидины крайне неселективно, приводя зачастую к сложной смеси продуктов, которые трудно идентифицировать. Вероятно, такой эффект связан со склонностью азолазиновых систем с мостиковым атомом азота к раскрытию азольного или азинового фрагмента под действием оснований [119]. Тем не менее, было показано, что 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин имеет три реакционноспособных центра при взаимодействии с *n*-BuLi – C3-Br, C5-CH<sub>3</sub>, C7-CH<sub>3</sub>. Соответствующие карбанионы могут взаимодействовать с кетогруппой, что было продемонстрировано выделением продуктов присоединения циклогексанона по всем упомянутым фрагментам. При этом скорость взаимодействия образовавшихся карбанионов с кетогруппой меняется в следующем порядке C7-C<sup>(-)</sup>H<sub>2</sub> >> C5-C<sup>(-)</sup>H<sub>2</sub> ≈ C3<sup>(-)</sup>. Наконец, был выделен и охарактеризован целевой продукт, 1-((3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол, что впервые продемонстрировало принципиальную возможность образования гликозидной С-С связи при использовании азолазинов с мостиковым атомом азота, как структурных аналогов Тризавирин, в качестве агликона. Неожиданным продуктом реакции стал димер, который образовался при обработке 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидина диизопропиламидом лития в ТГФ при -78°C. С помощью ряда современных физико-химических методов анализа было доказано, что в результате реакции был получен 3,3'-дибромо-7,7'-дипиразоло[1,5-*a*]пиримидин, который образуется, вероятно, по механизму нуклеофильного ароматического замещения водорода.

Продemonстрировано, что данное превращение протекает и под действием LiHMDS с образованием димерных гетероароматических молекул, которые могут представлять интерес с точки зрения фото-физических свойств.

### 2.3. Исследование противовирусной активности 3-Н и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в отношении SARS-CoV-2

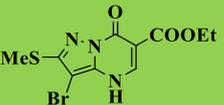
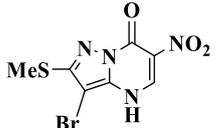
В данном разделе представлены результаты исследования биологической активности синтезированных соединений в отношении коронавируса SARS-CoV-2 в системах *in vivo* и *in vitro*. Проведение исследований на противовирусную активность обосновано структурным сродством полученных соединений с уже известными соединениями азолазинового ряда, обладающими противовирусной активностью (Триазавирин, Триазид), в том числе в отношении упомянутого вируса SARS-CoV-2 [120-122]. Обладая азолазиновым каркасом, исследуемые соединения также являются структурными аналогами пуриновых оснований, и потому могут выполнять роль антиметаболитов, нарушая репликационный цикл вируса.

#### 2.3.1. Противовирусная активность *in vitro*

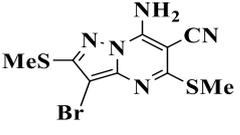
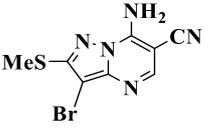
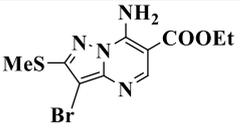
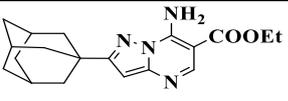
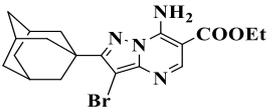
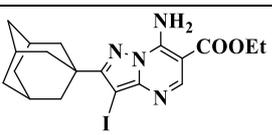
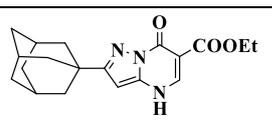
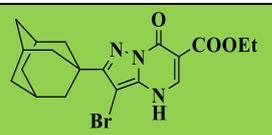
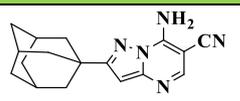
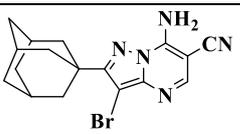
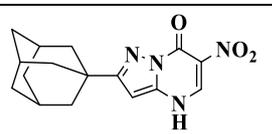
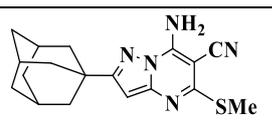
Было проведено *in vitro* исследование противовирусной активности полученных 3-галоген и 3Н-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в отношении двух штаммов коронавируса SARS-CoV-2 (штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 и nCov/Victoria/1/2020). Исследование проводилось в сотрудничестве с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (г. Новосибирск). В качестве референс-препарата использовали субстанцию Ремдесивира.

В отношении обоих штаммов вируса первоначально была проведена оценка цитотоксичности и противовирусной эффективности в режиме первичного скрининга. Исследование проводили колориметрическим методом путем определения оптической плотности (ОП) раствора красителя, поглощенного живыми клетками в монослое.

**Таблица 3.** Противовирусная активность в отношении вируса SARS-CoV-2 (штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020) для значения концентрации 50 мкМ

№	Шифр соед.	Структура	Токсичность		Противовирусная активность	
			Ср.знач. ОП	% сохранности монослоя	Ср.знач. ОП	% сохранности монослоя
1	2	3	4	5	6	7
1	<b>46b</b>		0,553	79,34	0,534	52,83
2	<b>47b</b>		0,805	115,45	0,306	30,22

Продолжение таблицы 3

3	<b>48b</b>		0,598	85,80	0,103	10,15
4	<b>49b</b>		0,822	117,98	0,099	9,79
5	<b>50b</b>		0,739	105,98	0,125	12,39
6	<b>17e</b>		0,683	97,94	0,187	18,49
7	<b>18e</b>		0,531	76,23	0,092	9,06
8	<b>19e</b>		0,500	71,78	0,098	9,72
9	<b>27e</b>		0,489	70,21	0,347	34,31
10	<b>30e</b>		0,635	91,10	0,940	92,93
11	<b>20e</b>		0,358	51,36	0,269	26,59
12	<b>22e</b>		0,413	59,25	0,101	9,99
13	<b>26e</b>		0,464	66,62	0,093	9,19
14	<b>21e</b>		0,664	95,31	0,115	11,34
	–	Ремдесивир	0,634	120,3	0,539	102,28

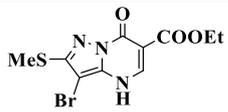
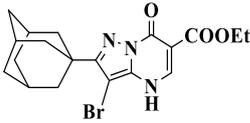
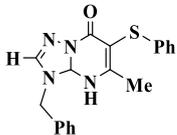
В ряду 2-(метилсульфанил)пирозоло[1,5-а]пиримидинов были исследованы соединения, содержащие атом брома при С3 атоме. Среди данных соединений (№1-5) наименьшей цитотоксичностью и наилучшей противовирусной активностью обладает этиловый эфир 3-бром-

2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **46b**. Замена 7-оксо заместителя на 7-аминогруппу (соед. **50b**, №5) приводит к существенному снижению противовирусной активности и умеренному приросту цитотоксичности. Аналогичный эффект наблюдается и при замене этоксикарбонильной группы на нитрогруппу в положении С6 (соед. **47b**, №2).

Среди 2-(адамантил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов также наблюдается существенный разброс в показателях противовирусной активности и цитотоксичности в зависимости от заместителей при С5, С6 и С7 углеродных атомах. В ряду этиловых эфиров 7-амино-3-Н(галоген)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот **17e-19e** (№6-8) происходит увеличение цитотоксичности и снижение противовирусной активности в зависимости от заместителя при С2 атоме – наилучшие результаты наблюдаются для соединения **17e**, содержащего атом водорода в этой позиции, а введение галогенов снижает противовирусную активность и повышает токсичность. Наихудшие показатели у соединения **19e**, имеющего атом иода в С(3) положении. Однако для этиловых эфиров 2-(адамантил)-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот **27e** и **30e** (№9, 10) наблюдается обратная зависимость. Введение атома брома в азолоазиновою систему позволило существенно снизить цитотоксичность и в 3 раза увеличить противовирусную активность. Важно отметить, что соединение **30e** (№10) является соединением-лидером среди протестированных в отношении штамма hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 вируса SARS-CoV-2 соединений.

Для соединений **30e** и **46b**, обладающих наилучшими показателями противовирусной активности и цитотоксичности, были проведены дополнительные исследования по «профилактической схеме», в которых испытуемые образцы были взяты в диапазоне концентраций 0,05÷1000 мкМ. 3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3*H*)-он, обладающий противовирусной активностью в отношении этого же штамма коронавируса, наиболее близок по структуре к соединениям **22e** и **35b** и потому был выбран в качестве прототипа [123].

**Таблица 4.** Данные о цитотоксичности и противовирусной активности соединений **30e**, **46b** и соединения-прототипа в отношении коронавируса SARS-CoV2, штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 в перевиваемой линии клеток *Vero*

№	Шифр соед.	Структура	TC <sub>50</sub> мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ	SI (TC <sub>50</sub> / IC <sub>50</sub> )
1	2	3	4	5	6
1	<b>46b</b>		906,0	≥1000	–
2	<b>30e</b>		365,35	41,47	8,81
3	Прототип		101,76	34,70	2,93

На основании расширенных исследований можно сделать вывод, что для соединения **46b** цитотоксическая доза ниже, чем та, при которой проявляется противовирусное действие. Несмотря на то, что данное соединение демонстрировало противовирусную активность в предварительных тестах, дальнейшее его исследование нецелесообразно из-за высокой токсичности.

Для соединения **30e** показатели цитотоксичности оказались существенно ниже, чем у прототипа (365,35 против 101,76), при этом по показателю противовирусной эффективности (IC<sub>50</sub>) данное соединение уступает незначительно. В результате, по показателю SI (индекс селективности) соединение **30e** превосходит прототип в 3 раза, потому дальнейшие исследования противовирусной активности данного соединения являются перспективными и многообещающими.

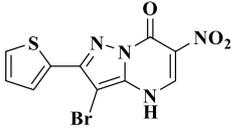
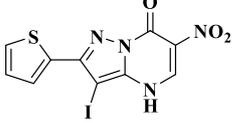
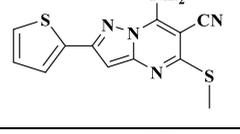
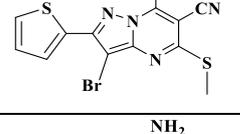
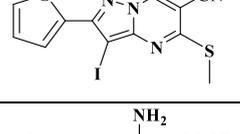
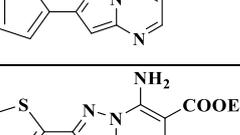
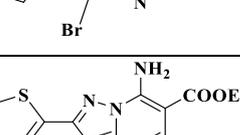
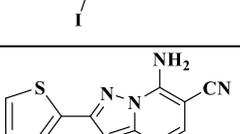
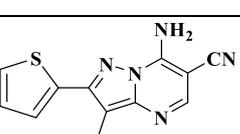
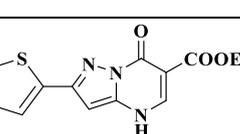
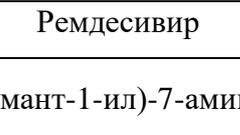
Также были проведены биологические исследования в отношении штамма nCov/Victoria/1/2020 коронавируса SARS-CoV-2 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-а]пиримидинов, обладающих адмантильным, фенильным и тиенильным заместителями при С2 атоме. Исследования проводились последовательно в следующих режимах: первичный скрининг, скрининг, лечебная схема и профилактическая схема.

Первоначально был проведён первичный скрининг на токсичность и противовирусную активность для выявления соединений, перспективных для дальнейшего изучения (таблица 5). Методика проведения экспериментов аналогична описанной для штамма hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020, основанная на измерении показателя оптической плотности (ОП).

**Таблица 5.** Первичный скрининг на противовирусную активность в отношении вируса SARS-CoV-2 (штамм nCov/Victoria/1/2020) для значения концентрации 50 мкМ

№	Шифр соед.	Структура	Токсичность		Противовирусная активность	
			Ср.знач. ОП	% сохранности монослоя	Ср.знач. ОП	% сохранности монослоя
1	2	3	4	5	6	7
1	17e		0,270	54,4	0,285	50,4
2	20e		0,588	113,0	0,084	0,7
3	39b		0,627	126,4	0,591	122,4
4	40a		0,360	72,6	0,717	152,1
5	40b		0,346	69,7	0,694	146,8
6	39a		0,458	92,3	0,456	90,7
7	39c		0,427	86,1	0,383	87,8
8	23c		0,401	77,1	0,292	66,0
9	31c		0,472	90,7	0,069	-2,8
10	19c		0,341	65,6	0,305	86,0
11	26d		0,737	141,7	0,069	-2,8

Продолжение таблицы 5

12	<b>28d</b>		0,612	117,7	0,077	-0,9
13	<b>29d</b>		0,621	119,3	0,097	3,7
14	<b>21d</b>		0,385	77,6	0,057	-3,4
15	<b>24d</b>		0,360	69,2	0,072	-2,1
16	<b>25d</b>		0,339	68,3	0,074	0,6
17	<b>17d</b>		0,456	91,9	0,075	0,8
18	<b>18d</b>		0,454	87,3	0,072	-2,0
19	<b>19d</b>		0,372	71,5	0,176	21,7
20	<b>20d</b>		0,249	50,3	0,063	-2,0
21	<b>22d</b>		0,436	83,8	0,098	3,9
22	<b>23d</b>		0,498	100,4	0,061	-2,5
23		Ремдесивир	0,379	76,5	0,537	109,7

Для 2-(адамант-1-ил)-7-аминопиразоло[1,5-*a*]пиримидинов оказалось важным наличие карбэтокси заместителя в С6 положении. Введение карбонитрильного заместителя в данное положение приводит к существенному снижению показателей противовирусной активности несмотря на то, что соединения становятся менее цитотоксичными (соед. №1 и №2, табл. 5).

Замена 7-аминогруппы в С7 положении на гидроксилалкиламиновые заместители приводит к существенному улучшению исследуемых параметров. Среди соединений **39a-c** (№ 3, 6 и 7, табл. 5) наилучшие показатели противовирусной активности и цитотоксичности обнаружены для этилового эфира 2-(адамант-1-ил)-7-((гидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **39a** (№3, табл. 5). С увеличением длины алкильного фрагмента и добавления гидроксильной группы к алкильному фрагменту увеличивается токсичность и снижается противовирусная активность в следующем порядке: бутан-4-ол (**39a**) > пропан-3-ол (**39b**) > пропан-2,3-диол (**39c**). Было обнаружено, что введение атома галогена (Br или I) в С3 положение соединения **39a** приводит как к увеличению противовирусной активности данных соединений, так и к увеличению их цитотоксичности. При этом наилучшие показатели противовирусной активности продемонстрировало соединения **40a**, выигрывающее по аналогичному параметру у препарата сравнения «Ремдесивира» (значение сохранности монослоя 152,1% против 109,7%) с аналогичным уровнем цитотоксичности (значение сохранности монослоя 72,6% против 76,5%). Остальные же соединения, представленные в таблице 5, оказались существенно менее активными в отношении штамма nCov/Victoria/1/2020 вируса SARS-CoV-2.

Среди 3-иод-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов наилучшие значения противовирусной активности оказались у соединения **19c** (№10). При этом наблюдается полное отсутствие противовирусного действия в случае замены 7-аминогруппы на 7-оксогруппу (соед. **31c**, №9).

В ряду 2-(тиен-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов практически не оказалось соединений, обладающих противовирусной активностью. В данном ряду можно выделить только соединение **19d** (№19), для которого процент сохранности монослоя в исследовании противовирусного действия составил 21,7%.

По результатам первичного скрининга были выбраны соединения, которые проявили ингибирующую активность при этом сохранность монослоя составляла не менее 50% по сравнению с контролем при визуальной оценке результатов и на основании показателя оптической плотности (ОП).

Следующим режимом исследования стал скрининг, проведённый по аналогичной первичному скринингу методике, но в четырех повторах, а также было сделано пять последовательных трехкратных разведения. Были определены 50% токсическая концентрация (CC<sub>50</sub>) и концентрации 50% ингибирования (IC<sub>50</sub>), рассчитан индекс селективности (SI) – отношение токсичности соединения и ингибирующей активности ( $SI = CC_{50} / IC_{50}$ ). Отбор перспективных соединений для дальнейшего изучения проводили при сохранности монослоя не менее 50% по сравнению с контролем на основании визуальной оценки результатов и показателя оптической плотности (ОП). В результате было выбрано шесть соединений, при исследовании которых были получены стабильные результаты наличия ингибирующей активности: **17e**, **39a-c**,

**40a, 40b**, для которых были проведены исследования ингибирующей активности при лечебной и профилактической схемах применения этих соединений в двух независимых повторах. Для каждого из этих соединений были определены IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub>, SI (таблица 6) Также были изучены влияние разных концентраций соединений на репродукцию вируса.

**Таблица 6.** Показатели полуингибирующей и полутоксической концентраций химических соединений при трех схемах исследования в отношении коронавируса SARS-CoV-2 (штамм nCov/Victoria/1/2020)

№	Шифр	Токсичность в CC <sub>50</sub> (µM)	Скрининг		Лечебная схема		Профилактическая схема	
			IC <sub>50</sub> (µM)	SI	IC <sub>50</sub> (µM)	SI	IC <sub>50</sub> (µM)	SI
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	<b>17e</b>	25,7± 6,1	5,4± 4,2	5,0± 2,9	1,9±0,3	9,8±5.0	5,3 ±1,3	4,9 ±2,6
2	<b>39b</b>	16,3±6,1	4,6± 2,9	4,7± 0,8	6,4± 3.7	3,4± 2.7	6,1± 2,7	2,9± 0,0
3	<b>40a</b>	13,6± 7,1	2,0± 1,2	10,6± 1,3	1,7	5,3	2,6± 0,1	3,6± 0,1
4	<b>40b</b>	11,7±4,2	2,4± 0,4	3,8± 0,1	4,8±2.2	3,4±0.7	2,5± 0,3	5,4± 0,9
5	Ремдесивир	Более 150	5,3± 4,1		8,6± 3,8		6,8 ±1,2	

На основании полученных данных цитотоксичности исследованных соединений можно сделать вывод, что введение атома галогена (Br и I) в С3 положение (соединения **39b, 40a, 40b**) не оказывает существенного влияния на значение CC<sub>50</sub>, которое, тем не менее, остаётся достаточно низким, что говорит о их высокой токсичности для культуры клеток *Vero E6* и является причиной относительно низких значений индекса селективности. Полученные значения ингибирующей концентрации исследованных соединения находятся в диапазоне от 9,6 до 1,7 µM, что сопоставимо с препаратом сравнения Ремдесивиром.

В результате изучения влияния разных концентраций на репродукцию вируса SARS-CoV-2 было определено, что противовирусная эффективность, в виде снижения инфекционного титра вируса *in vitro* на 2lg [124] и более по сравнению с контролем при профилактической схеме применения составляет для:

- **39b** при концентрации 5,6 µM;
- **40a** в диапазоне концентраций 1,9 – 5,6 µM 5,6
- **40b** в диапазоне концентраций 1,9 - 5,6 µM;

Для Ремдесивира (препарата сравнения) противовирусная эффективность в данном тесте находится в интервале от 1,8 до 16,67 µM.

При наличии относительно высокой противовирусной активности вышеперечисленных соединений значения индекса селективности не превышают значения 8,0 [125], за исключением показателей, полученных для **17e** при лечебной схеме и для **40a**, полученных при скрининге.

На следующем этапе исследования, требуется оценка токсичности соединений на животных (сирийские хомячки), после чего может быть принято решение о целесообразности проведения исследований по противовирусной эффективности на животных

### 2.3.2. Противовирусная активность *in vivo*

Для соединения-лидера **30e** проведено исследование противовирусной активности *in vivo* на модели сирийского хомячка. В эксперименте использованы сирийские хомячки мужского пола возрастом 4 мес. массой 90-100 г, разделённые на 2 группы: лечения и контроля. Для заражения был использован штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 коронавируса SARS-CoV-2.

Контроль клинического состояния проводили ежедневно, измеряя массу тела. На 4-е сутки после заражения животных выводили из эксперимента.

В результате проведенного исследования показано, что этиловый эфир 2-(адамantan-1-ил)-3-бром-7-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **30e**, обладает выраженным противовирусным действием в отношении коронавируса SARS-CoV-2. В частности, вирусная нагрузка в легких животных экспериментальной группы значимо ( $p < 0.05$ , Манн-Уитни) снизилась в 7,9 раз по сравнению с данным параметром в контрольной группе животных. Кроме того, продемонстрировано, что при использовании соединения заметно снижается тяжесть заболевания, что подтверждено достоверно меньшей потерей массы тела на протяжении всего эксперимента и значительно более низким значением массового коэффициента легких (меньшим повреждением тканей легких животных, исследованных гистологическими методами) по сравнению с контролем.

3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7(3H)-он (прототип) при внутрижелудочном введении обладает противовирусной активностью в отношении вируса SARS-CoV-2, снижает в 3,4 раза вирусную нагрузку только в тканях носовой полости на 4-е сутки после инфицирования.

## Глава 3. Экспериментальная часть

### Химическая часть

Все растворители и коммерчески доступные реагенты были использованы в том виде, в котором были получены, если не указано другое.

Одномерные и двумерные Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance II spectrometer (400 и 101 МГц, соответственно) и Bruker Avance NEO 600 (600 и 151 МГц, соответственно) при температуре 25 °С, внутренний стандарт ТМС. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц; мультиплетность обозначается как с (синглет), д (дублет), дд (дублет дублетов), т (триплет), к (квартет), уш. с (уширенный сигнал) и м (мультиплет).

Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 CHN.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254.

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО из ZnSe. Частоты поглощения приведены в  $\text{см}^{-1}$ .

Масс-спектры регистрировали на приборе «Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra» (ЭУ, 70 эВ).

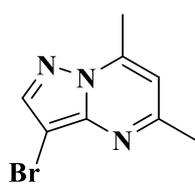
Колоночная хроматография выполнена с использованием силикагеля фирмы Alfa Aesar марки L14003 (0.032-0.063 мм; 230-450 mesh) на колонке со следующими параметрами: длина – 430 мм; ширина – 20 мм.

Температура плавления определялась на аппарате Stuart SMP3 при скорости нагрева 7 °С/мин.

Рентгеноструктурные данные получены на дифрактометре Xcalibur S CCD (графитный монохроматор,  $\omega/2\theta$ -сканирование, Mo K $\alpha$  излучение,  $\lambda=0.71073$  Å). Структуры соединений расшифрованы прямым методом с использованием программного обеспечения SHELXS-97.

Для получения соединений **56**, **60-63**, **67**, **68a-c** использовался ТГФ, осушенный кипячением над Na и NaN под аргоном с последующей отгонкой необходимого количества непосредственно перед реакцией. Все чувствительные к влаге реакции проведены в атмосфере аргона с использованием системы Шленка. Перед охлаждением реакционной массы до -78 °С и сразу же после охлаждения система трижды вакуумировалась и продувалась аргоном.

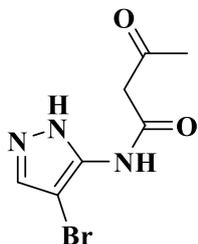
**3-Бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 3.** Смесь 0.001 моль (0.162 гр) 3-амино-4-



бромпиразола (**1g**) и 0.001 моль (0.102 мл) ацетилацетона нагревают при 110 °С в течение 2 ч. К реакционной массе, охлажденной до комнатной температуры, добавляют 5 мл *i*-PrOH, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 мл *i*-PrOH, сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 0.079 гр (35%), порошок бордового цвета, т. пл. 138-140 °С. Найдено (%): С, 42.17; Н, 3.42; N, 18.28.  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_3$ . Вычислено (%): С, 42.50; Н, 3.57; N, 18.59. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.09, 6.87 (оба с, по 1H, C(2)H, C(6)H); 2.69, 2.56 (оба с, по 3H, C(5)Me, C(7)Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,

ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 159.9, 145.9, 144.5, 143.6, 109.4, 81.8, 24.2, 15.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 225 [M]<sup>+</sup> (100), 227 [M + 2]<sup>+</sup> (99), 146 [M – Br + 1]<sup>+</sup> (35).

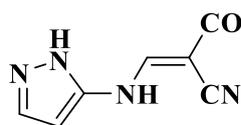
***N*-(4-Бром-1*H*-пиразол-5-ил)-3-оксобутанамид 10.** Колбу, содержащую раствор 0.001 моль



(0.162 г) пиразола **1a** и 0.001 моль (0.126 мл) ацетоуксусного эфира **2b** в 5 мл Py опускают в нагретую до 125 °С баню и кипятят в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме досуха. К полученному остатку добавляют 2 мл воды и при помощи 12М раствора HCl доводят до pH = 1. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и

сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 0.074 г (30%), порошок серого цвета, т. пл. 145-147 °С. Найдено (%): С, 34.24; Н, 3.36; N, 17.01. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): (%): С, 34.17; Н, 3.28; N, 17.08. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 10.98 (с, 1H, NH), 7.46 (с, 1H, C(3)H), 6.75 (с, 1H, NH), 3.12, 2.68 (оба д, по 1H, CH<sub>2</sub>, *J* = 16 Гц), 1.78 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 166.4, 138.8, 136.7, 82.7, 75.2, 45.2, 25.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 245 [M]<sup>+</sup> (10), 247 [M + 2]<sup>+</sup> (9), 161 [M – C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + 1]<sup>+</sup> (41).

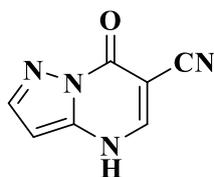
**Этиловый эфир 3-((1*H*-пиразол-5-ил)амино)-2-цианоакрилата 15.** Раствор 0.01 моль (0.83 г)



пиразола **1a** и 0.01 моль (1.69 г) EtOCHC(CN)CO<sub>2</sub>Et **2d** в 20 мл Py греют при 70 °С 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент EtOAc). Реакционную массу охлаждают до комнатной

температуры, летучие упаривают в вакууме досуха. Полученный осадок суспендируют в 15 мл воды, отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 1.85 г (90%), порошок белого цвета, т. пл. 184-186 °С. Найдено (%): С, 52.46; Н, 4.87; N, 27.36. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 52.42; Н, 4.89; N, 27.17. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 3315, 3256 (2NH), 2213 (C≡N), 1624 (C=O), 1254 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 12.59 (с, 1H, N(1)H), 11.04 (с, 1H, NHCHC(COOEt)(CN)), 8.51 (с, 1H, CHC(COOEt)(CN)), 7.68 (с, 1H, C(3)H), 6.06 (с, 1H, C(4)H), 4.22 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 1.26 (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 164.6, 151.5, 148.1, 130.5, 115.8, 94.4, 73.8, 60.3, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 206 [M]<sup>+</sup> (82), 160 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O – 1]<sup>+</sup> (100), 134 [M – M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O – CN – 1]<sup>+</sup> (36).

**7-Оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 16.** Раствор 0.01 моль (2.06 г) этилового



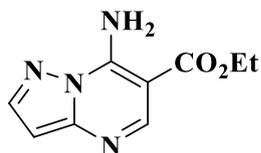
эфира 3-((1*H*-пиразол-5-ил)амино)-2-цианоакрилата **15**, 0.015 моль (2.07 г) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 50 мл воды кипятят 5 ч. Реакционную массу охлаждают до +5 °С, подкисляют при помощи 12М раствора соляной кислоты до pH = 1-2, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до

постоянной массы. Выход 1.34 г (84%), порошок белого цвета, т. пл. > 300 °С. Найдено (%): С,

52.44; Н, 2.62; N, 35.15.  $C_9H_{10}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 52.50; Н, 2.52; N, 34.99. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2237 ( $C\equiv N$ ), 1667 ( $C=O$ ), 1257 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.73 (с, 1Н, C(5)Н), 8.01, 6.38 (оба д, по 1Н, C(2)Н и C(3)Н,  $J = 2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 154.5, 147.0, 144.1, 140.7, 115.5, 92.3, 82.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 160  $[M]^+$  (100), 132  $[M - CN]^+$  (19).

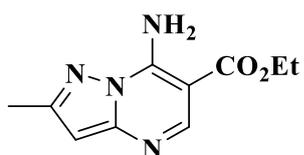
**Этиловые эфиры 7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот 17а-е, 50а.** Смесь 0.01 моль соответствующего аминоксазола **14а-f**, 0.01 моль (1,69 г)  $EtOCH_2C(CN)CO_2Et$ , 15 мл  $Py$  и 10 мл  $AcOH$  кипятят в течение 2-2.5 ч (конкретное время указано для каждой реакции). Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент  $EtOAc$ ). Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают 7 мл  $Pt^iOH$ , выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл  $Pt^iOH$ , сушат на воздухе до постоянной массы.

**Этиловый эфир 7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 17а.** Время реакции 2 ч. Выход 1.71 г (83%), порошок белого цвета, т. пл. 140-142 °С.



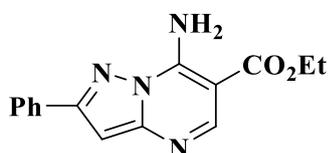
Найдено (%): С, 52.58; Н, 4.85; N, 27.32.  $C_9H_{10}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 52.42; Н, 4.89; N, 27.17. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3366 ( $NH_2$ ), 2971 ( $NH_2$ ), 1585 ( $C=O$ ), 1297 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.78 (с, 1Н,  $NH_2$ ), 8.61 (с, 1Н, C(5)Н), 8.45 (с, 1Н,  $NH_2$ ), 8.22, 6.56 (оба д, по 1Н, C(2)Н и C(3)Н,  $J = 2.4$  Гц), 4.33 (кв, 2Н,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.33 (т, 3Н,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.0, 150.2, 149.2, 149.0, 145.8, 97.0, 89.8, 60.4, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 206  $[M]^+$  (100), 178  $[M - CO]^+$  (20), 160  $[M - CO - H_2O]^+$  (91).

**Этиловый эфир 7-амино-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 17б.**



Время реакции 2.5 ч. Выход 1.76 г (80%), порошок белого цвета, т. пл. 193-195 °С. Найдено (%): С, 54.32; Н, 5.39; N, 25.31.  $C_{10}H_{12}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 54.54; Н, 5.49; N, 25.44. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3349 ( $NH_2$ ), 2918 ( $NH_2$ ), 1590 ( $C=O$ ), 1272 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.65 (с, 1Н,  $NH_2$ ), 8.55 (с, 1Н, C(5)Н), 8.35 (с, 1Н,  $NH_2$ ), 6.36 (с, 1Н, C(3)Н), 4.31 (кв, 2Н,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.41 (с, 3Н, Me), 1.32 (т, 3Н,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.9, 155.2, 149.9, 149.4, 148.5, 96.5, 89.4, 60.1, 14.1, 13.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 220  $[M]^+$  (100), 192  $[M - CO]^+$  (20), 174  $[M - CO - H_2O]^+$  (87).

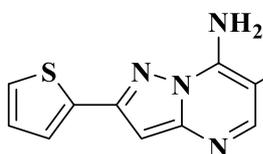
**Этиловый эфир 7-амино-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 17с.**



Время реакции 2 ч. Выход 2.31 г (82%), порошок белого цвета, т. пл. 218-220 °С. Найдено (%): С, 63.84; Н, 5.18; N, 20.01.  $C_{15}H_{14}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 63.82; Н, 5.00; N, 19.85. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3368 ( $NH_2$ ), 3125 ( $NH_2$ ), 1676 ( $C=O$ ), 1273 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.60 (с, 1Н, C(5)Н),

8.48 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.05-8.04 (м, 2H, Ph), 7.49-7.39 (м, 3H, Ph), 6.90 (с, 1H, C(3)H), 4.37 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 1.40 (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 165.8, 155.8, 150.3, 149.9, 148.8, 132.0, 129.0, 128.5, 126.2, 93.9, 90.1, 60.2, 14.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 282 [M]<sup>+</sup> (100), 254 [M – CO]<sup>+</sup> (14), 236 [M – CO – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (54).

**Этиловый эфир 7-амино-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



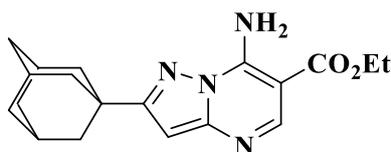
**17d.** Время реакции 2 ч. Выход 2.36 г (82%), порошок серого цвета,

т. пл. 226-228 °С. Найдено (%): С, 54.22; Н, 4.18; N, 19.25.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено (%): С, 54.16; Н, 4.20; N, 19.43. ИК спектр,

$\nu/\text{см}^{-1}$ : 3371 (NH<sub>2</sub>), 3074 (NH<sub>2</sub>), 1591 (C=O), 1275 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): δ = 8.59 (с, 1H, C(5)H), 8.46, 8.38 (оба с, по 1H, NH<sub>2</sub>), 7.67-7.66 (м, 1H, CH), 7.54-7.53 (м, 1H, CH), 7.16-7.14 (м, 1 H, CH), 6.80 (с, 1H, C(3)H), 4.36 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 1.40 (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 165.9, 151.6, 150.7, 149.9, 148.8, 135.0, 128.0, 127.7, 127.3, 93.9, 90.3, 60.4, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 288 [M]<sup>+</sup> (100), 260 [M – CO]<sup>+</sup> (10), 242 [M – CO – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (72)

**Этиловый эфир 7-амино-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



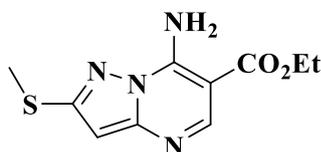
**кислоты 17е.** Время реакции 2 ч. Выход 2.11 г (62%), бесцветный

порошок, т. пл. 155-156 °С. Найдено (%): С, 67.93; Н, 7.16; N, 16.66.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 67.04; Н, 7.11; N, 16.46. ИК спектр,

$\nu/\text{см}^{-1}$ : 3458 (NH<sub>2</sub>), 3363 (NH<sub>2</sub>), 1594 (C=O), 1277 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.55 (с, 1H, C(5)H), 8.34 (д, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.42 (с, 1H, C(3)H), 4.31 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 2.05 (с, 3H, 3xCH), 2.00 (с, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.76 (с, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 1.33 (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 169.3, 167.2, 150.4, 149.4, 149.3, 94.1, 90.4, 60.9, 42.4, 36.9, 35.1, 28.7, 14.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 340 [M]<sup>+</sup> (100), 312 [M – CO]<sup>+</sup> (2), 295 [M – CO – H<sub>2</sub>O + 1]<sup>+</sup> (3), 266 [M – COOEt – 1]<sup>+</sup> (4).

**Этиловый эфир 7-амино-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



**кислоты 50а.** Время реакции 2 ч. Остаток после упаривания

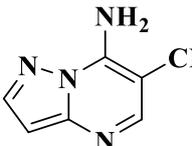
обрабатывали 5 мл 95% EtOH. Выход 2.10 г (42%), порошок желтого

цвета, т. пл. 156-160 °С. Найдено: С, 47.54; Н, 4.88; N, 22.29. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

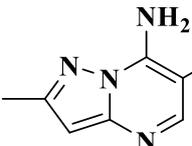
Вычислено (%): С, 47.61; Н, 4.79; N, 22.21. ИК спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3388 (NH<sub>2</sub>), 3195 (NH<sub>2</sub>), 1592 (C=O), 1276 (C–O); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.54 (с, 1H, C(5)H), 8.46 (с, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.38 (с, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.38 (с, 1H, C(3)H), 4.34 (кв, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 2.62 (с, 3H, SMe), 1.38 (т, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 166.0, 156.4, 150.7, 149.7, 148.1, 95.2, 89.8, 60.4, 14.2, 13.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 252 [M]<sup>+</sup> (100), 206 [M – OEt – H] (27), 178 [M – OEt – H – CO] (47).

**7-Аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы 12, 20b-e, 49a (общая методика).** Смесь 0.01 моль соответствующего аминопиразола **14a-f**, 0.01 моль (1.22 г) EtOCHN(CN)<sub>2</sub> **2c** и 50 мл Ру кипятят 1-11 ч (конкретное время указано для каждой реакции). Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент EtOAc). Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 10 мл воды (для **12, 20b, c, 49a**) или 10 мл MeOH (для **20d**), или 10 мл EtOAc (для **20e**). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды (**12, 20b, c, 49a**) или 10 мл MeOH (для **20d**), или EtOAc (для **20e**), сушат на воздухе до постоянной массы.

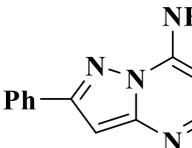
**7-Аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 12.** Время реакции 2 ч. Выход 1,43 г (90%),

 порошок светло-розового цвета, т. пл. 309-311 °С. Найдено (%): С, 52.71; Н, 3.34; N, 44.15. C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 52.83; Н, 3.17; N, 44.01. ИК спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3349 (NH<sub>2</sub>), 3303 (NH<sub>2</sub>), 2214 (C≡N); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.80 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.23 (с, 1H, C(5)H), 8.14, 6.51 (оба д. по 1H, C(2)H и C(3)H, J = 2.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 151.1, 150.1, 148.6, 145.8, 116.1, 97.6, 73.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 159 [M]<sup>+</sup> (100), 133 [M – CN]<sup>+</sup> (3).

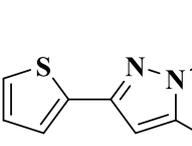
**7-Амино-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 20b.** Время реакции 1 ч. Выход

 1.63 г (94%), порошок коричневого цвета, т. пл. 261-263 °С. Найдено (%): С, 55.51; Н, 4.13; N, 40.30. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 55.48; Н, 4.07; N, 40.44. ИК спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 2217 (C≡N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.60 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.14 (с, 1H, C(5)H), 6.29 (с, 1H, C(3)H), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 155.4, 150.9, 149.4, 149.1, 116.2, 97.3, 72.7, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 173 [M]<sup>+</sup> (100), 146 [M – HCN]<sup>+</sup> (10).

**7-Амино-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 20c.** Время реакции 3.5 ч. Выход

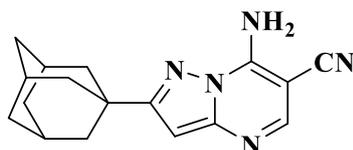
 2.00 г (85%), порошок серого цвета, т. пл. 301-302 °С. Найдено (%): С, 66.41; Н, 4.01; N, 30.03. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 66.37; Н, 3.86; N, 29.77. ИК спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3356 (NH<sub>2</sub>), 3227 (NH<sub>2</sub>), 2215 (C≡N); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.76 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.22 (с, 1H, C(5)H), 8.06-8.04 (м, 2H, Ph), 7.49-7.39 (м, 3H, Ph), 6.96 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 155.8, 151.3, 149.7, 149.6, 131.9, 129.4, 128.8, 126.4, 116.1, 94.6, 73.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 235 [M]<sup>+</sup> (100), 207 [M – CH=NH]<sup>+</sup> (2), 180 [M – HC=NH – HCN]<sup>+</sup> (2).

**7-Амино-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 20d.** Время реакции 1 ч.

 Выход 2.05 г (85%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 289-290 °С. Найдено (%): С, 54.65; Н, 3.08; N, 28.98. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 54.76; Н, 2.92; N, 29.03. ИК спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3340 (NH<sub>2</sub>), 3141 (NH<sub>2</sub>), 2222 (C≡N); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.66 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.21 (с, 1H,

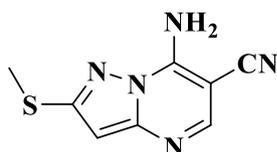
C(5H), 7.67-7.66 (м, 1H, CH), 7.55-7.53 (м, 1H, CH), 7.16-7.14 (м, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 151.6, 151.5, 149.5, 149.5, 134.8, 128.0, 127.8, 127.4, 116.0, 94.4, 73.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 241 [M]<sup>+</sup> (100), 214 [M – HCN]<sup>+</sup> (3).

**7-Амино-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 20е.** Время реакции 3.5



ч. Выход 1.79 г (61%), порошок бледно-жёлтого цвета, т. пл. 300-302 °С. Найдено (%): С, 69.63.65; Н, 6.50; N, 23.95. С<sub>17</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 69.60; Н, 6.53; N, 23.87. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 3360 (NH<sub>2</sub>), 3309 (NH<sub>2</sub>), 2226 (C≡N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 8.40 (уш с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.13 (с, 1H, C(5)H), 6.31 (с, 1H, C(3)H), 2.09 (с, 3H, 3xCH), 2.00 (с, 6H, 3xC<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.79 (с, 6H, 3xCH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 167.8, 150.6, 149.6, 148.6, 116.2, 93.6, 72.5, 41.6, 36.2, 34.3, 27.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 294 [M + 1]<sup>+</sup> (21), 293 [M]<sup>+</sup> (100), 278 [M + 1 – NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (2), 159 [M – Ad]<sup>+</sup> (3).

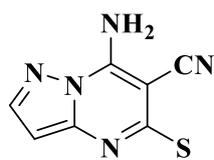
**7-Амино-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 49а.** Время реакции



11 ч. Выход 1.54 г (75%), порошок светло-жёлтого цвета, т. пл. 246-247 °С. Найдено (%): С, 46.99; Н, 3.32; N, 34.28. С<sub>8</sub>Н<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 46.82; Н, 3.44; N, 34.12. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 3339 (NH<sub>2</sub>), 3165 (NH<sub>2</sub>), 2219 (C≡N); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 8.82 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.27 (с, 1H, C(5)H), 6.56 (с, 1H, C(3)H), 2.60 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 156.5, 151.6, 149.4, 148.8, 116.1, 95.6, 73.1, 13.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 205 [M]<sup>+</sup> (70), 159 [M – SMe – H]<sup>+</sup> (100), 131 [M – SMe – H – CH=NH]<sup>+</sup> (12).

**7-Амино-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидины-6-карбонитрилы 21а-е, 48а (общая методика).** Смесь 0.01 моль соответствующего аминоктола **14а-f**, 0.01 моль (1.70 г) 2-(ди(метилтио)метил)малонитрила **2е** и 50 мл Ру кипятят 1-8 ч (конкретное время указано для каждой реакции). Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент EtOAc). Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме, к остатку добавляют 5 мл (воды (для **21с-е**), MeCN (для **21а,b**), EtOH (для **48а**)), выпавший осадок отфильтровывают, промывают (водой (для **21с-е**), MeCN (для **21а,b**), EtOH (для **48а**)), сушат на воздухе до постоянной массы.

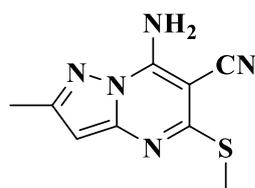
**7-Амино-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 21а.** Время реакции



6 ч. Выход 1.95 г (95%), порошок белого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 46.74; Н, 3.48; N, 34.11. С<sub>8</sub>Н<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S. Вычислено (%): С, 46.82; Н, 3.44; N, 34.12. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 3307 (NH<sub>2</sub>), 3174 (NH<sub>2</sub>), 2214 (C≡N); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 8.54 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.99, 6.30 (оба д. по 1H, C(2)H и C(3)H, *J* = 2.1 Гц), 2.56 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 160.6, 149.7,

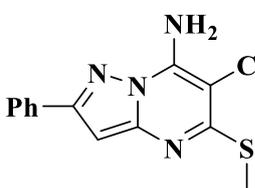
147.6, 145.9, 114.8, 96.1, 70.9, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 205  $[M]^+$  (100), 158  $[M - SMe]^+$  (22), 132  $[M - SMe - CN]^+$  (17).

**7-Амино-2-метил-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 21b.**



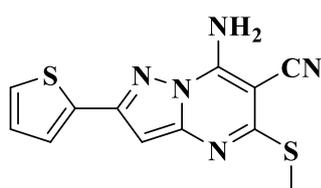
Время реакции 8 ч. Выход 2.00 г (91%), порошок белого цвета, т. пл. 276-280 °С. Найдено (%): С, 49.20; Н, 4.28; N, 31.76.  $C_9H_9N_5S$ . Вычислено (%): С, 49.30; Н, 4.14; N, 31.94. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3310 ( $NH_2$ ), 3176 ( $NH_2$ ), 2216 ( $C\equiv N$ ); Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.65 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 6.23 (с, 1H, C(3)H), 2.51 (с, 3H, SMe), 2.36 (с, 3H, C(2)Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 160.4, 155.4, 149.1, 148.0, 114.9, 96.0, 70.5, 14.3, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 219  $[M]^+$  (100), 172  $[M - SMe]^+$  (16), 146  $[M - SMe - CN]^+$  (9).

**7-Амино-5-(метилсульфанил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 21с.**



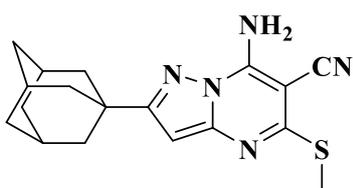
Время реакции 1 ч. Выход 2.50 г (89%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 242-243 °С. Найдено (%): С, 59.65; Н, 4.02; N, 24.77.  $C_{14}H_{11}N_5S$ . Вычислено (%): С, 59.77; Н, 3.94; N, 24.89. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3415 ( $NH_2$ ), 3296 ( $NH_2$ ), 2215 ( $C\equiv N$ ); Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.57 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.01-8.00 (м, 2H, Ph), 7.48-7.38 (м, 3H, Ph), 6.78 (с, 1H, C(3)H), 2.58 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 160.8, 155.8, 149.3, 148.5, 131.9, 129.4, 128.7, 126.3, 114.8, 93.2, 71.1, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 281  $[M]^+$  (100), 234  $[M - SMe]^+$  (6).

**7-Амино-2-(тиофен-2-ил)-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 21d.**



Время реакции 1 ч. Выход 2.35 г (82%), порошок желтого цвета, т. пл. 238-241 °С. Найдено (%): С, 50.10; Н, 3.28; N, 24.33.  $C_{12}H_9N_5S_2$ . Вычислено (%): С, 50.16; Н, 3.16; N, 24.37. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3433 ( $NH_2$ ), 3382 ( $NH_2$ ), 2213 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.51 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 7.63-7.62 (м, 1H, CH), 7.54-7.52 (м, 1H, CH), 7.15-7.13 (м, 1H, CH), 6.68 (с, 1H, C(3)H), 2.56 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.2, 151.5, 149.1, 148.5, 134.8, 128.0, 127.7, 127.4, 114.7, 93.1, 71.3, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 287  $[M]^+$  (100), 240  $[M - SMe]^+$  (4), 214  $[M - SMe - CN]^+$  (2).

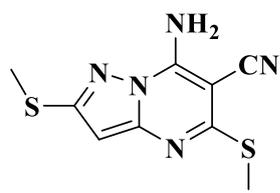
**7-Амино-2-(адамант-1-ил)-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 21е.**



Время реакции 3.5 ч. Выход 2.81 г (83%), бесцветный порошок, т. пл. 293-295 °С. Найдено (%): С, 63.75.10; Н, 3.22; N, 24.48.  $C_{18}H_{21}N_5S$ . Вычислено (%): С, 63.69; Н, 6.24; N, 20.63. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3441 ( $NH_2$ ), 3302 ( $NH_2$ ), 2213 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.54 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 6.33 (с, 1H, C(3)H), 2.51 (с, 3H, SMe), 2.04 (с, 3H, 3xCH), 1.97 (с, 6H, 3xC2C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.75 (с, 6H, 3xCH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.8,

160.0, 149.3, 147.6, 114.9, 92.5, 70.4, 41.6, 36.3, 34.3, 27.9, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 339  $[M]^+$  (100), 324  $[M - NH_2]^+$  (2), 279  $[M - NH_2 - SMe + 1]^+$  (1), 205  $[M - Ad]^+$  (2).

**7-Амино-2,5-ди(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 48а.** Время

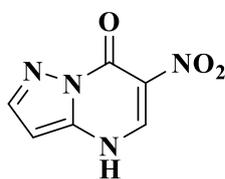


реакции 5 ч. Выход 1.56 г (62%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 227-230 °С. Найдено (%): С, 43.08; Н, 3.59; N, 27.91.  $C_9H_9N_5S_2$ . Вычислено (%): С, 43.01; Н, 3.61; N, 27.87. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3437 ( $NH_2$ ), 3285 ( $NH_2$ ), 2215 ( $C\equiv N$ ); Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.50 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 6.26 (с, 1H, C(3)H), 2.59 (с, 3H, SMe), 2.53 (с, 3H, SMe).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.3, 156.4, 148.4, 148.3, 114.8, 94.4, 70.7, 13.7, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 251  $[M]^+$  (100), 204  $[M - SMe]^+$  (72).

**6-Нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-оны 26а-с (общая методика).** Смесь 0.01 моль соответствующего аминопиразола **14а-с** и 0.01 моль (1.89 г)  $EtO_2CHC(NO_2)COOEt$  **2f** нагревают при 75 °С в течение 3 ч. К реакционной массе, охлажденной до комнатной температуры, добавляют 10 мл воды и 0.02 моль (10 мл) 2М раствора  $Na_2CO_3$  и нагревают при 75 °С в течение 1.5 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, подкисляют при помощи 12М раствора соляной кислоты до  $pH = 1-2$ , выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы.

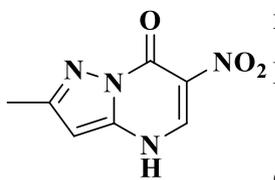
**6-Нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 26а.** Выход 1.3 г (73%), порошок светло-жёлтого



цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 40.20; Н, 2.15; N, 31.00.  $C_6H_4N_4O_3$ . Вычислено (%): С, 40.01; Н, 2.24; N, 31.11. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1715 ( $C=O$ ), 1575 ( $NO_2$ ), 1275 ( $NO_2$ ); Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.24 (с, 1H, C(5)H), 7.95, 6.39 (оба д. по 1H, C(2)H и C(3)H,  $J = 2.0$  Гц, 1H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 149.4, 144.5, 143.6, 140.4, 122.0, 93.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 180  $[M]^+$  (52), 150  $[M - NO]^+$  (2),  $[M - NO_2]^+$  (1).

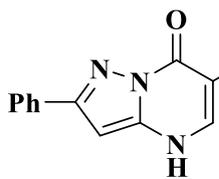
**2-Метил-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 26б.** Выход 1.5 г (74%), порошок жёлтого



цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 43.22; Н, 3.14; N, 28.90.  $C_7H_6N_4O_3$ . Вычислено (%): С, 43.31; Н, 3.12; N, 28.86. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1710 ( $C=O$ ), 1593 ( $NO_2$ ), 1295 ( $NO_2$ ); Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.16 (с, 1H, C(5)H), 6.21 (с, 1H, C(3)H), 2.35 (с, 3H, Me).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.8, 149.0, 143.3, 140.9, 121.9, 93.1, 14.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 194  $[M]^+$  (50), 147  $[M - NO_2 - H]^+$  (2).

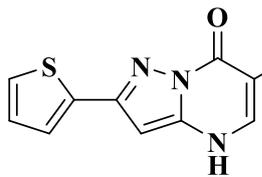
**6-Нитро-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 26с.** Выход 1.90 г (74%), порошок жёлтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 56.30; Н, 3.14; N, 21.85.  $C_{12}H_8N_4O_3$ .



Вычислено (%): С, 56.25; Н, 3.15; N, 21.87. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1699 (C=O), 1577 (NO<sub>2</sub>), 1289 (NO<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.23 (с, 1H, C(5)H), 8.02-8.00 (м, 2H, Ph), 7.51-7.42 (м, 3H, Ph), 6.91 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 154.5, 149.1, 143.3, 141.8, 131.6, 129.1, 128.6, 126.1, 122.2, 90.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 256 [M]<sup>+</sup> (90), 240 [M – O]<sup>+</sup> (13), 182 [M – NO<sub>2</sub> – CO]<sup>+</sup> (14).

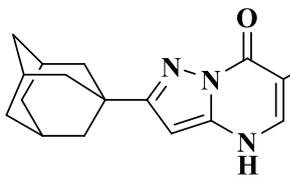
**6-Нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-оны 26d, е, 47а (общая методика).** Смесь 0.01 моль соответствующего аминопиразола **14d-f**, 0.01 моль (1.89 г) EtO<sub>2</sub>CC(NO<sub>2</sub>)CHOEt **2f**, 15 мл Ру и 10 мл АсОН кипятят в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 5 мл воды и подкисляют при помощи 12М раствора соляной кислоты до pH до 1-2. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы.

**6-Нитро-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 26d.** Выход 1.91 г (73%), порошок желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 45.79; Н, 2.28; N, 21.34.



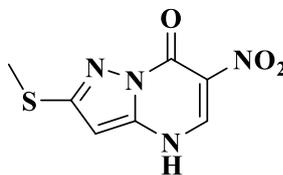
$C_{10}H_6N_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 45.80; Н, 2.31; N, 21.36. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1704 (C=O), 1583 (NO<sub>2</sub>), 1275 (NO<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.22 (с, 1H, C(5)H), 7.65-7.64 (м, 1H, CH), 7.55-7.54 (м, 1H, CH), 7.14-7.12 (м, 1H, CH), 6.73 (с, 1H, C(3)H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 150.3, 149.1, 143.8, 141.8, 134.7, 128.0, 127.7, 127.5, 122.3, 90.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 262 [M]<sup>+</sup> (100), 246 [M – O]<sup>+</sup> (16), 188 [M – NO<sub>2</sub> – CO]<sup>+</sup> (19).

**6-Нитро-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 26е.** Выход 1.25 г (39%), порошок бледно-жёлтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 61.05; Н, 5.93;



N, 17.85.  $C_{16}H_{18}N_4O_3$ . Вычислено (%): С, 61.14; Н, 5.77; N, 17.82. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1686 (C=O), 1606 (NO<sub>2</sub>), 1295 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.20 (с, 1H, C(5)H), 6.31 (с, 1H, C(3)H), 2.04 (с, 3H, 3xCH), 1.93 (с, 6H, 3xC<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.74 (с, 6H, 3xCH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 166.5, 149.8, 143.6, 141.0, 122.4, 90.0, 42.0, 36.6, 34.8, 28.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 314 [M]<sup>+</sup> (57), 298 [M – O]<sup>+</sup> (100).

**2-(Метилсульфанил)-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 47а.** Выход 1.02 г (45%), порошок коричневого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 37.06; Н, 2.84;

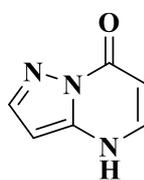


N, 24.83.  $C_7H_6N_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 37.17; Н, 2.67; N, 24.77. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1688 (C=O), 1577 (NO<sub>2</sub>), 1287 (NO<sub>2</sub>); Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.13 (с, 1H, C(5)H), 6.32 (с, 1H, C(3)H), 2.59 (с, 3H,

SMe). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 154.5, 148.4, 143.2, 141.6, 122.1, 91.7, 13.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 226  $[\text{M}]^+$  (30), 210  $[\text{M} - \text{O}]^+$  (5), 105  $[\text{M} - \text{NO}_2 - \text{CO} - \text{SMe}]^+$  (21).

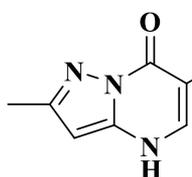
**Этиловые эфиры 7-оксо-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновых кислот 27а-е, 46а (общая методика).** Смесь 0.01 моль соответствующего аминопиразола **14а-f**, 0.01 моль (2.16 г)  $\text{EtOCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$  **2g** и 15 мл  $\text{AcOH}$  кипятят 1-4 ч (конкретное время указано отдельно для каждой реакции). Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент  $\text{EtOAc}$ ). Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы.

**Этиловый эфир 7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 27а.** Время реакции 2 ч. Выход 1.06 г (51%), порошок бледно-розового цвета, т. пл. 298-



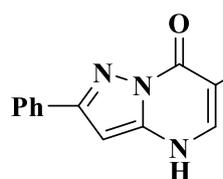
реакции 299 °С. Найдено (%): С, 52.14; Н, 4.25; N, 20.23.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 52.17; Н, 4.38; N, 20.28. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1699 (C=O), 1570 (C=O), 1285 (C-O); Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.97 (уш. с, 1H, NH), 8.53 (с, 1H, C(5)H), 7.83, 6.26 (оба д. по 1H, C(2)H и C(3)H,  $J = 1.9$  Гц), 4.27 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.34 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.6, 153.2, 145.3, 143.4, 140.5, 98.6, 91.3, 60.0, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 207  $[\text{M}]^+$  (32), 161  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (100).

**Этиловый эфир 2-метил-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 27б.**



Время реакции 4 ч. Выход 1.55 г (70%), порошок белого цвет, т. пл. 304-305 °С. Найдено (%): С, 54.07; Н, 4.95; N, 18.96.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 54.30; Н, 5.01; N, 19.00. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1739 (C=O), 1576 (C=O), 1288 (C-O); Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.92 (уш. с, 1H, NH), 8.52 (с, 1H, C(5)H), 6.13 (с, 1H, C(3)H), 4.22 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.30 (с, 3H, Me), 1.28 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.4, 152.5, 152.3, 144.4, 140.7, 98.6, 90.7, 59.6, 14.0, 13.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 221  $[\text{M}]^+$  (43), 175  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (100).

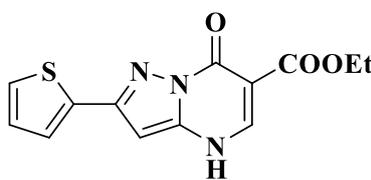
**Этиловый эфир 7-оксо-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 27с.**



Время реакции 3.5 ч. Выход 2.07 г (73%), порошок белого цвета, т. пл.  $>300$  °С. Найдено (%): С, 63.69; Н, 4.60; N, 14.72.  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 63.60; Н, 4.63; N, 14.83. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1699 (C=O), 1575 (C=O), 1295 (C-O); Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.07 (с, 1H, NH), 8.53 (с, 1H, C(5)H), 7.98-7.97 (м, 2H, Ph), 7.48-7.40 (м, 3H, Ph), 6.71 (с, 1H, C(3)H), 4.28 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.35 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

(101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 163.3, 153.5, 152.8, 144.8, 141.5, 131.9, 128.9, 128.6, 126.1, 99.1, 88.2, 59.8, 14.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 283 [M]<sup>+</sup> (49), 237 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]<sup>+</sup> (100).

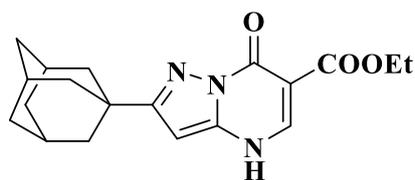
**Этиловый эфир 7-оксо-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



**27d.** Время реакции 4 ч. Выход 1.73 г (60%), порошок серого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 53.92; Н, 3.94; N, 14.50. С<sub>13</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>С. Вычислено (%): С, 53.97; Н, 3.83; N, 14.52. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 1702 (C=O), 1578 (C=O), 1295 (C–O); Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>,

δ, м.д., *J*/Гц): 13.00 (уш. с, 1Н, NH), 8.51 (с, 1Н, C(5)H), 7.60-7.59 (м, 1Н, CH), 7.51-7.50 (м, 1Н, CH), 7.13-7.11 (м, 1Н, CH), 6.59 (с, 1Н, C(3)H), 4.28 (кв, 2Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 1.35 (т, 3Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 163.3, 152.6, 149.2, 145.1, 141.6, 135.0, 127.8, 127.2, 126.9, 99.1, 88.0, 59.9, 14.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 289 [M]<sup>+</sup> (36), 243 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]<sup>+</sup> (100), 215 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH – CO]<sup>+</sup> (2).

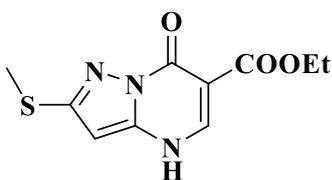
**Этиловый эфир 7-оксо-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



**27е.** Время реакции 2 ч. Выход: 1.78 г (52 %), бесцветный порошок, т. пл. 355-357 °С. Найдено (%): С 66.59, Н 6.83, N 12.25. С<sub>19</sub>Н<sub>23</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 66.84, Н 6.79, N 12.31. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 1704 (C=O), 1575 (C=O), 1297 (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400

МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 12.95 (с, 1Н, NH), 8.50 (с, 1Н, C(5)H), 6.17 (с, 1Н, C(3)H), 4.22 (кв, 2Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 2.04 (с, 3Н, 3хСН), 1.93 (с, 6Н, 3хС2С(СН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.75 (с, 6Н, 3хСН<sub>2</sub>), 1.28 (т, 3Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 163.2, 158.4, 152.4, 145.3, 139.7, 99.5, 74.1, 60.1, 39.4, 36.2, 35.6, 27.7, 14.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 341 [M]<sup>+</sup> (63), 295 [M – OEt – 1]<sup>+</sup> (100).

**Этиловый эфир 2-(метилсульфанил)-7-оксопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



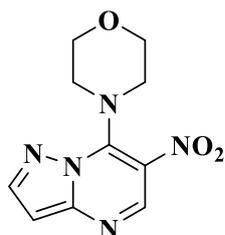
**кислоты 47а.** Время реакции 5 ч. Выход 1.37 г (54%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 286-287 °С. Найдено (%): С, 47.44; Н, 4.32; N, 16.64. С<sub>10</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>3</sub>С. Вычислено (%): С, 47.42; Н, 4.38; N, 16.59. ИК спектр, *v*/см<sup>-1</sup>: 1702 (C=O), 1574 (C=O), 1298 (C–O); Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц,

ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 13.31 (с, 1Н, NH), 8.44 (с, 1Н, C(5)H), 6.19 (с, 1Н, C(3)H), 4.26 (кв, 2Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц), 2.57 (с, 3Н, SMe), 1.34 (т, 3Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 163.9, 153.8, 152.7, 145.1, 142.2, 99.4, 90.4, 60.4, 14.7, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 253 [M]<sup>+</sup> (71), 207 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]<sup>+</sup> (100), 179 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH – CO]<sup>+</sup> (67).

**7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидины 35, 36 (общая методика).** К суспензии 0.01 моль соответствующего пиразоло[1,5-а]пиримидина (**16** или **26а**) в 60 мл сухого MeCN добавляют 4.67 мл (0.05 моль) POCl<sub>3</sub>. Полученную смесь нагревают до 70 °С, добавляют 1.61 мл (0.02 моль) Ру, после чего кипятят в течение 5.5 часов. Реакционную массу охлаждают до

комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме при 37 °С. К охлаждённому до 2-4 °С раствору полученного остатка в 100 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют последовательно 0.015 моль (2.09 мл)  $\text{Et}_3\text{N}$ , 0.015 моль (1.29 мл) морфолина. Реакционную массу перемешивают при охлаждении 1.5 ч, затем при ~25 °С 15 ч, после чего летучие упаривают в вакууме при 40 °С. К полученному остатку добавляют 15 мл воды, сформировавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды. Методика очистки приведена для каждого соединения отдельно.

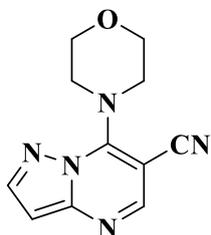
**7-(Морфолин-4-ил)-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин 35.** Методика очистки: полученный



осадок суспендируют в 15 мл  $\text{EtOAc}$ , отфильтровывают, после чего процедуру повторяют. К объединенным фильтратам добавляют 10 мл воды, органический слой отделяют, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , декантируют и упаривают в вакууме досуха с получением осадка целевого продукта. Выход 0.92 г (37%), порошок коричневого цвета, т. пл. 158-160 °С. Найдено (%): С, 48.22; Н, 4.53; N, 28.36.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 48.19; Н, 4.45; N, 28.10. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1561 ( $\text{NO}_2$ ), 1273 ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.88 (с, 1H, C(5)H), 8.35 и 6.76 (оба д, по 1H, C(2)H и C(3)H,  $J = 2.2$  Гц), 3.86 и 3.68 (оба т, по 4H,  $2 \times \text{CH}_2$  и  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $J = 4.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 150.4, 147.7, 147.1, 145.6, 122.8, 98.5, 66.2, 51.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 249  $[\text{M}]^+$  (100), 204  $[\text{M} - \text{NO}_2 + 1]^+$  (43), 119  $[\text{M} - \text{NO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8\text{NO} + 1]^+$  (52).

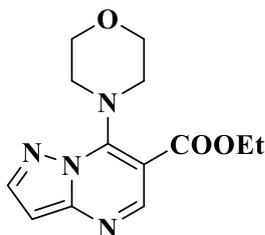
**7-(Морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 36.** Методика очистки:



полученный осадок кипятят в 15 мл  $\text{EtOAc}$ , отфильтровывают, суспендируют в 15 мл  $\text{CHCl}_3$ , кипятят и отфильтровывают. Объединенные фильтраты упаривают в вакууме досуха с получением осадка целевого продукта. Выход 0.62 г (27%), порошок коричневого цвета, т. пл. 175-177 °С. Найдено (%): С, 57.66; Н, 4.92; N, 30.55.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 57.63; Н, 4.84; N, 30.55. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ :

2209 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.42 (с, 1H, C(5)H), 8.28, 6.70 (оба д, по 1H, C(2)H и C(3)H,  $J = 2.4$  Гц), 3.99, 3.84 (оба т, по 4H,  $2 \times \text{CH}_2$  и  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $J = 4.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.0, 151.1, 150.3, 145.7, 117.3, 97.7, 79.9, 66.3, 50.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 229  $[\text{M}]^+$  (76), 144  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}]^+$  (96).

**Этиловый эфир 7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 37.** К



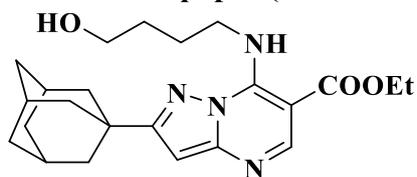
суспензии 0.01 моль (2.07 г) этилового эфира пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты **27a** в 60 мл сухого  $\text{MeCN}$  добавляют 0.15 моль (13.90 мл)  $\text{POCl}_3$ . Полученную смесь нагревают до 70 °С, добавляют 0.02 моль (1.61 мл)  $\text{Ru}$ , после чего кипятят в течение 5.5 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме при 37

°С. Охлаждённый до 2-4 °С раствор полученного остатка в 50 мл  $\text{CHCl}_3$  последовательно

промывают 10 мл 1М раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 10 мл воды, органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , декантируют и упаривают в вакууме досуха. К охлаждённому раствору полученного осадка в 20 мл  $\text{MeCN}$  добавляют последовательно 0.015 моль (2.09 мл)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 0.015 моль (1.29 мл) морфолина. Реакционную массу перемешивают при охлаждении 1 ч, затем при  $\sim 25^\circ\text{C}$  15 ч, после чего летучие упаривают в вакууме при  $40^\circ\text{C}$ . К полученному остатку добавляют 15 мл воды, сформировавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы. Дополнительное количество продукта может быть выделено из фильтрата экстракцией при помощи МТБЭ. Выход 2.10 г (74%), порошок бледно-жёлтого цвета, т. пл.  $126-128^\circ\text{C}$ . Найдено (%): С, 56.55; Н, 5.94; N, 20.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 56.51; Н, 5.84; N, 20.28. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 1594 (C=O), 1296 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.57 (с, 1Н, C(5)Н), 8.24 и 6.65 (оба д, по 1Н, C(2)Н и C(3)Н,  $J = 2.3$  Гц), 4.33 (кв, 2Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 3.82 и 3.64 (оба с, по 4Н,  $2\times\text{CH}_2$  и  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.34 (т, 3Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 64.3, 151.4, 150.8, 149.3, 145.4, 99.6, 96.8, 66.5, 61.0, 51.0, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 276  $[\text{M}]^+$  (100), 247  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$  (13), 231  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$  (46), 119  $[\text{M} - \text{COOEt} - \text{C}_4\text{H}_8\text{NO} + 1]^+$  (65).

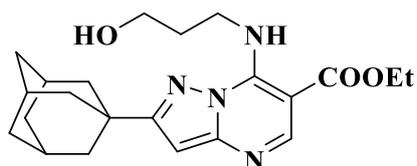
**Этиловые эфиры 2-(адамант-1-ил)-7-гидроксиалкиламинпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 39а-с (общая методика).** К суспензии 0.001 моль (0.341 г) этилового эфира 7-оксо-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты в 8 мл  $\text{POCl}_3$  добавляют 0.003 моль (0.242 мл)  $\text{Pu}$  и кипятят 6 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают в вакууме при  $37^\circ\text{C}$ . Охлаждённый до  $2-4^\circ\text{C}$  раствор полученного остатка в 20 мл  $\text{CHCl}_3$  последовательно промывают 10 мл 1М раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 10 мл воды, органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , после чего декантируют и по каплям прикапывают к смеси 0.0015 моль (0.209 мл)  $\text{Et}_3\text{N}$  и 0.001 соответствующего гидроксилалкиламина (3-амино-1-пропанол для п, 4-амино-1-бутанол для п, 3-амино-1,2-пропандиол для п) при  $5-6^\circ\text{C}$ . Реакционную массу перемешивают при комнатной температуры в течение 12 ч, после чего летучие упаривают в вакууме в маслянистый остаток, к которому добавляют 10 мл воды и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  (3 x 10 мл), органические слои объединяют, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , декантируют и упаривают в вакууме в маслянистый остаток, который со временем кристаллизуется. Методика очистки приведена для каждого соединения отдельно.

**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-7-((4-гидроксibuтил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 39а.** Методика очистки: полученный осадок был очищен флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ ;  $R_f - 0.6$  ( $\text{EtOAc}$ )). Выход 0.215 г (53%), порошок светло-желтого цвета, т. пл.  $138-140^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 66.99; Н 7.88 N 13.69  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 66.96; Н, 7.82; N, 13.58. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3206 (ОН),



2901 (NH), 1669 (C=O), 1279 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.62 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, C(5)H), 6.26 (с, 1H, C(3)H), 4.35 (уш. м, 4H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 3.73 (уш. кв, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 2.09 (с, 3H, 3xCH), 1.99 (с, 6H, 3x $\text{C}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.86 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (с, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.72 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 (т, 3H,  $\text{CH}_3$   $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.5, 167.3, 151.3, 150.2, 149.6, 92.3, 89.6, 60.5, 60.4, 45.5, 41.6, 39.5, 36.4, 34.3, 29.6, 27.9, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 412  $[\text{M}]^+$  (42), 340  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O} + 1]^+$  (100).

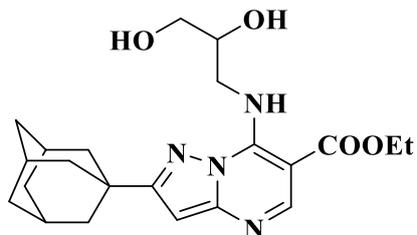
**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-7-((3-гидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 39b.** Методика очистки: Методика



очистки: полученный осадок был очищен флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ ;  $R_f - 0.1$  ( $\text{CHCl}_3$ )). Выход 0.230 г (58%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 140-141 °С.

Найдено, %: С 66.36; Н 7.65; N 14.11  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 66.31; Н, 7.59; N, 14.06. ИК спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2900 (NH), 1711 (C=O), 1277 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.67 (с, 1H, NH), 8.65 (с, 1H, C(5)H), 6.30 (с, 1H, C(3)H), 4.53 (дт, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J = 7.2, 5.6$  Гц), 4.43 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$   $J = 7.2$  Гц), 3.76 (уш. кв, 2H,  $\text{HOCH}_2$ ), 2.81 (уш. м, 1H, OH), 2.09 (с, 3H, 3xCH), 2.00 (м, 8H, 3x $\text{C}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (с, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.39 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.5, 167.2, 151.3, 150.2, 149.7, 92.3, 89.7, 60.4, 58.1, 43.0, 41.6, 39.5, 36.2, 34.3, 27.8, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 398  $[\text{M}]^+$  (100), 340  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O} + 1]^+$  (72).

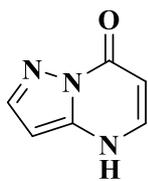
**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-7-((2,3-дигидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-**



**a]пиримидин-6-карбоновой кислоты 39c.** Методика очистки: полученный осадок суспендируют в MeCN (70 мл на 365 мг осадка), нагревают до кипения и проводят горячее фильтрование. Фильтрат охлаждают до 5-6 °С, осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного MeCN, сушат на

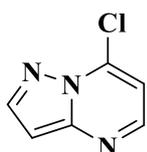
воздухе до постоянной массы. Выход 0.222 г (54%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. 191-192 °С. Найдено, %: С 63.81; Н 7.46; N 13.82  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 63.75; Н, 7.30; N, 13.52. ИК спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3238 (OH), 2906 (NH), 1696 (C=O), 1291 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.67 (с, 1H, NH), 8.47 (с, 1H, C(5)H), 6.20 (с, 1H, C(3)H), 4.39 (д, 1H,  $\text{CHOH}$ ,  $J = 5.2$  Гц), 4.64 (м, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 4.47 (т, 1H,  $\text{HCHOH}$ ,  $J = 5.6$  Гц), 4.32 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 4.13 (м, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 3.75 (м, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.43 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.08 (с, 3H, 3xCH), 1.97 (с, 6H, 3x $\text{C}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.79 (с, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.38 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 167.3, 167.1, 151.3, 150.3, 149.7, 92.3, 89.9, 63.3, 60.4, 46.7, 41.6, 39.5, 36.3, 34.3, 27.9, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 414  $[\text{M}]^+$  (10), 340  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2 + 1]^+$  (30).

**Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он 41.** Раствор 0.01 моль (2.07 г) этилового эфира 7-



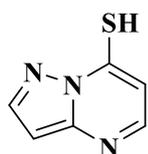
оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **27a** в 50 мл 4М раствора NaOH кипятят 4 ч, после чего охлаждают до +5 °С и подкисляют при помощи 12М раствора соляной кислоты до pH = 1-2, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды. Полученный осадок суспендируют в 30 мл ДМФА и греют при 150 °С 3 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды и сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 1.15 г (85%), порошок розового цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 53.41; Н, 3.92; N, 31.48. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено (%): С, 53.33; Н, 3.73; N, 31.10. ИК спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 1679 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 12.28 (уш. с, 1H, NH), 7.79 (д, 1H, C(5)H, J = 7.2 Гц), 7.77 (д, 1H, C(2)H, J = 2 Гц), 6.11 (д, 1H, C(3)H, J = 2 Гц), 5.64 (д, 1H, C(6)H, J = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 156.6, 142.7, 141.8, 139.4, 95.3, 89.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 135 [M]<sup>+</sup> (100).

**7-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 42.** К суспензии 0.01 моль (1.35 г) пиразоло[1,5-



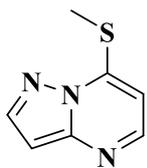
*a*]пиримидин-7-она **41** в 60 мл сухого MeCN добавляют 0.05 моль (4.67 мл) POCl<sub>3</sub>. Полученную смесь кипятят 4.5 ч, охлаждают до комнатной температуры и упаривают летучие в вакууме при 40 °С. Полученный остаток растворяют в 50 мл CHCl<sub>3</sub>, добавляют 20 мл воды, водный слой отделяют, экстрагируют CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 мл). Органические слои объединяют, промывают последовательно порциями по 30 мл 1М раствором NaHCO<sub>3</sub> и 30 мл H<sub>2</sub>O, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантируют и упаривают досуха под вакуумом с получением осадка целевого продукта. Выход 0.614 г (40%), порошок желтого цвета, т. пл. 102-104 °С. Найдено (%): С, 46.82; Н, 2.78; N, 27.41. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 46.93; Н, 2.63; N, 27.36. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.38, 6.97 (оба д, по 1H, C(5)H и C(6)H, J = 4.4 Гц), 8.23, 6.82 (оба д, по 1H, C(2)H и C(3)H, J = 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 150.1, 148.3, 145.6, 139.1, 108.1, 98.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 153 [M]<sup>+</sup> (88), 154 [M + 1]<sup>+</sup> (8), 155 [M + 2]<sup>+</sup> (28), 118 [M - Cl]<sup>+</sup> (100).

**Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-тиол 43.** Суспензию 0.01 моль (1.54 г) 7-хлорпиразоло[1,5-



*a*]пиримидина **42** и 0.01 моль (0.76 г) тиомочевины в 60 мл EtOH<sub>абс</sub> кипятят 30 минут, после чего охлаждают до 2-4 °С. Осадок отфильтровывают, промывают 3-4 мл EtOH, сушат на воздухе до постоянной массы. Выход 1.21 г (80%), порошок бледно-желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 47.59; Н, 3.41; N, 27.86. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S. Вычислено (%): С, 47.67; Н, 3.33; N, 27.79. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 13.35 (уш. с, 1H, SH), 8.11, 6.40 (оба д, по 1H, C(2)H и C(3)H, J = 2 Гц), 7.80, 6.74 (оба д, по 1H, C(5)H и C(6)H, J = 6.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 179.5, 144.3, 137.9, 132.3, 111.0, 89.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 151 [M]<sup>+</sup> (100).

**7-(Метилтио)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин 44.** К суспензии 0.01 моль (1.51 г) пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-тиола **43** добавляют последовательно 0.01 моль (1.73 мл) DIPEA и 0.01 моль (0.62 мл) MeI. Реакционную массу кипятят при 80 °С 2 ч, после чего добавляют ещё 0.01 моль (0.62 мл) MeI и кипятят 1 час. Летучие упаривают досуха под вакуумом при 50 °С. К полученному остатку добавляют 50 мл воды и 50 мл



EtOAc, водный слой отделяют, экстрагируют EtOAc (4 x 50 мл). Органические слои объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантируют и упаривают досуха под вакуумом с получением осадка целевого продукта. Выход 1.47 г (89%), порошок светло-коричневого цвета, т. пл. 96-98 °С. Найдено (%): С, 50.74; Н, 4.33; N, 25.52. С<sub>7</sub>Н<sub>7</sub>Н<sub>3</sub>С. Вычислено (%): С, 50.89; Н, 4.27; N, 25.43. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.33 (д, 1Н, С(5)Н, J = 4.8 Гц), 8.15 (д, 1Н, С(2)Н, J = 2.4 Гц), 6.67 (д, 1Н, С(3)Н, J = 2.4 Гц), 6.56 (д, 1Н, С(6)Н, J = 4.8 Гц), 2.63 (с, 3Н, SMe). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 150.9, 148.3, 147.5, 144.7, 102.3, 96.9, 13.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 165 [M]<sup>+</sup> (100), 150 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1), 119 [M – SMe]<sup>+</sup> (21).

**3-Бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидины 51а и 51с (общая методика).** Раствор 5 ммоль соответствующего 3-амино-4-бромпиразола, 5 ммоль (0.82 мл) 1,1,3,3-тетраметоксипропана **2h** и 0.5 ммоль (0.095 г) ПТСК моногидрата в EtOH (96%) кипятят (2 ч для **51а** и 4.5 ч для **51с**). Контроль за ходом реакции осуществляют при помощи ТСХ (элюент EtOAc). Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, летучие упаривают досуха под вакуумом. Полученный осадок суспендируют в 10 мл воды, отфильтровывают, промывают 5 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы.

**3-Бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 51а.** Выход 0.89 г (90%), порошок желтого цвета. т. пл. 151-153 °С. Найдено (%): С, 36.31; Н, 2.19; N, 21.38. С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 36.39; Н, 2.04; N, 21.22. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.66 (дд, 1Н, С(7)Н, J = 7.2, 1.6 Гц), 8.57 (дд, 1Н, С(5)Н, J = 4.0, 1.6 Гц), 8.18 (с, 1Н, С(2)Н), 6.88 (дд, 1Н, С(6)Н, J = 4.0, 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 150.2, 145.4, 145.1, 135.7, 108.6, 84.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 197 [M]<sup>+</sup> (100), 199 [M + 2]<sup>+</sup> (98), 118 [M – Br + 1]<sup>+</sup> (39).



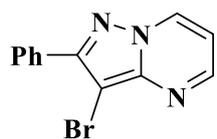
**3-Бром-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин 51b.** Раствор 5 ммоль (0.88 г) 3-амино-4-бром-5-метилпиразола **1b**, 5 ммоль (0.82 мл) 1,1,3,3-тетраметоксипропана **2h** и 0.5 ммоль (0.095 г) ПТСК моногидрата в EtOH (96%) кипятят 5.5 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, упаривают летучие досуха под вакуумом.



Раствор полученного остатка в воде экстрагирую CHCl<sub>3</sub> (4 x 5 мл), органические слои объединяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантируют и упаривают досуха под вакуумом. К остатку добавляют 10 мл МТБЭ, полученный раствор охлаждают до 2-4 °С, сформировавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха под вакуумом с получением осадка целевого

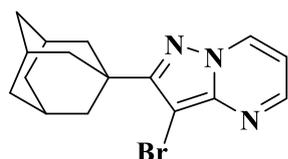
продукта. Выход 0.70 г (66%), порошок желтого цвета, т. пл. 70-72 °С. Найдено (%): С, 39.51; Н, 2.93; N, 19.95.  $C_7H_6BrN_3$ . Вычислено (%): С, 39.65; Н, 2.85; N, 19.82. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.55 (дд, 1H, C(7)H,  $J = 7.2, 1.6$  Гц), 8.50 (дд, 1H, C(5)H,  $J = 4.0, 1.6$  Гц), 6.80 (дд, 1H, C(6)H,  $J = 4.0, 7.2$  Гц), 2.52 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.9, 149.9, 145.9, 135.1, 107.9, 84.8, 13.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 211  $[M]^+$  (100), 213  $[M + 2]^+$  (99), 132  $[M - Br + 1]^+$  (78).

**3-Бром-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин 51с.** Выход 90%, порошок светло-коричневого



цвета, т. пл. 83-85 °С. Найдено (%): С, 52.55; Н, 2.99; N, 15.47.  $C_{12}H_8BrN_3$ . Вычислено (%): С, 52.58; Н, 2.94; N, 15.33. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.65 (дд, 1H, C(7)H,  $J = 6.8, 1.6$  Гц), 8.55 (дд, 1H, C(5)H,  $J = 4.0, 1.6$  Гц), 8.10-8.06 (м, 2H, Ph), 7.54-7.44 (м, 3H, Ph), 6.87 (дд, 1H, C(6)H,  $J = 6.8, 4.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.5, 150.1, 146.8, 135.3, 131.7, 129.5, 128.7, 128.5, 108.9, 83.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 273  $[M]^+$  (100), 275  $[M + 2]^+$  (98), 193  $[M - Br]^+$  (15).

**3-Бром-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин 51d.** Раствор 5 ммоль (1.48 г) 3-амино-4-

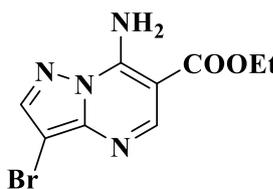


бром-5-(адамант-1-ил)пиразола, 5 ммоль (0.82 мл) 1,1,3,3-тетраметоксипропана (**41**) и 0.5 ммоль (0.095 г) ПТСК моногидрата в EtOH (96%) кипятят 4.5 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 5 мл EtOH, сушат на

воздухе до постоянной массы. Выход 1.03 г (62%), порошок бежевого цвета, т. пл. 216-218 °С. Найдено (%): С, 57.79; Н, 5.51; N, 12.84.  $C_{16}H_{18}BrN_3$ . Вычислено (%): С, 57.84; Н, 5.46; N, 12.65. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.57 (дд, 1H, C(7)H,  $J = 7.2, 1.6$  Гц), 8.49 (дд, 1H, C(5)H,  $J = 4.0, 1.6$  Гц), 6.78 (дд, 1H, C(6)H,  $J = 7.2, 1.6$  Гц), 2.26 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.13 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.82 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.9, 149.9, 146.5, 135.2, 107.9, 81.9, 40.1, 36.9, 36.3, 28.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 331  $[M]^+$  (100), 333  $[M + 2]^+$  (98), 252  $[M - Br + 1]^+$  (15).

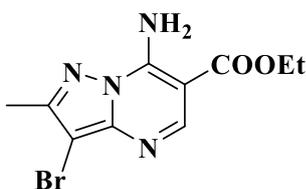
**3-Галогенпиразоло[1,5-а]пиримидины 13, 18а-е, 19а-е, 22b, с, е, 23b, с, е, 24b, с, е, 25а-с, е, 28а, с, е, 29а, b, 30а-е, 31а-е, 35-37, 40а, b, 45, 46b, 47b, с, 48b, с, 49b, с, 49b, с, 50b, с, (общая методика).** Смесь 0.001 моль соответствующего пиразоло[1,5-а]пиримидина, 0.001 моль NBS (для 18а-е, 22b, с, е, 24b, с, е, 28а, с, е, 30а-е, 35-37, 40а, 45, 46b, 47b, 48b, 49b, 50b), либо NIS (для 19а-е, 13, 23b, с, е, 25а-с, е, 29а, b, е, 31а-е, 40b, 47с, 48с, 49с, 50с) и 10 мл MeCN перемешивают 5 часов при комнатной температуре. MeCN упаривают в вакууме досуха, остаток суспендируют в воде, отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе до постоянной массы.

**Этиловый эфир 7-амино-3-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 18a.**



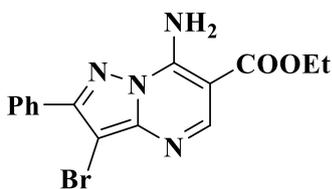
Выход 0.23 г (80%), порошок белого цвета, т. пл. 271-273 °С. Найдено (%): С, 37.81; Н, 3.25; N, 19.60.  $C_9H_9BrN_4O_2$ . Вычислено (%): С, 37.92; Н, 3.18; N, 19.65. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2973 ( $NH_2$ ), 1576 ( $C=O$ ), 1269 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.87 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.65 (с, 1H, C(5)H), 8.54 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.22 (с, 1H, C(2)H), 4.37 (кв,  $CH_2CH_3$ , 2 H,  $J = 7.2$  Гц), 1.39 (т,  $CH_2CH_3$ , 3H,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.6, 151.2, 149.2, 145.6, 145.4, 90.7, 83.6, 60.4, 14.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 284  $[M]^+$  (52), 286  $[M + 2]^+$  (53), 256  $[M - CO]^+$  (13), 238  $[M - C_2H_5OH]^+$  (36).

**Этиловый эфир 7-амино-3-бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 18b.**



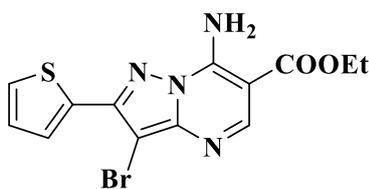
Выход 0.24 г (79%), порошок белого цвета, т. пл. 251-253 °С. Найдено (%): С, 40.33; Н, 3.98; N, 19.02.  $C_{10}H_{11}BrN_4O_2$ . Вычислено (%): С, 40.15; Н, 3.71; N, 18.73. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3411 ( $NH_2$ ), 2988 ( $NH_2$ ), 1594 ( $C=O$ ), 1271 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.89 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.62 (с, 1H, C(5)H), 8.49 (с, 1H,  $NH_2$ ), 4.33 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.41 (с, 3H, Me), 1.33 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.6, 153.2, 150.9, 148.6, 145.8, 90.5, 84.4, 60.3, 14.0, 12.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 298  $[M]^+$  (44), 300  $[M + 2]^+$  (42), 270  $[M - CO]^+$  (13), 252  $[M - C_2H_5OH]^+$  (31), 173  $[M - C_2H_5OH - Br + 1]^+$  (10), 145  $[M - CO - C_2H_5OH - Br + 1]^+$  (25).

**Этиловый эфир 7-амино-3-бром-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 18c.**



Выход 0.30 г (82%), порошок белого цвета, т. пл. 218-220 °С. Найдено (%): С, 49.72; Н, 3.68; N, 15.49.  $C_{15}H_{13}BrN_4O_2$ . Вычислено (%): С, 49.88; Н, 3.63; N, 15.51. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3444 ( $NH_2$ ), 3333 ( $NH_2$ ), 1586 ( $C=O$ ), 1269 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.80 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.68 (с, 1H, C(5)H), 8.58 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.07-8.06 (м, 2H, Ph), 7.55-7.48 (м, 3H, Ph), 4.39 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.41 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.69, 152.58, 151.43, 148.98, 146.94, 131.15, 129.53, 128.56, 128.07, 91.29, 82.65, 60.60, 14.19; Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 360  $[M]^+$  (100), 362  $[M + 2]^+$  (99), 332  $[M - CO]^+$  (20), 314  $[M - C_2H_5OH]^+$  (42), 207  $[M - CO - C_2H_5OH - Br + 1]^+$  (8).

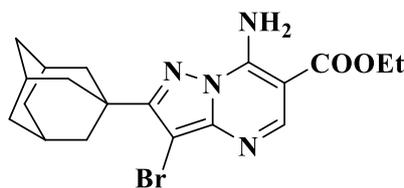
**Этиловый эфир 7-амино-3-бром-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 18d.**



Выход 0.31 г (84%), порошок белого цвета, т. пл. 240-244 °С. Найдено (%): С, 42.48; Н, 3.07; N, 15.31.  $C_{13}H_{11}BrN_4O_2S$ . Вычислено (%): С, 42.52; Н, 3.02; N, 15.26. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3388 ( $NH_2$ ), 3268 ( $NH_2$ ), 1582 ( $C=O$ ), 1273 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.66 (с, 1H, C(5)H), 8.63 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.58 (с, 1H,  $NH_2$ ), 7.99-7.98 (м, 1H,

CH), 7.65-7.64 (м, 1H, CH), 7.22-7.20 (м, 1H, CH), 4.38 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.41 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.5, 151.4, 148.6, 148.0, 146.9, 132.7, 128.3, 127.7, 127.7, 91.4, 81.7, 60.5, 14.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 366  $[\text{M}]^+$  (90), 368  $[\text{M} + 2]^+$  (100), 338  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (17), 320  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (46), 213  $[\text{M} - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{Br} + 1]^+$  (14).

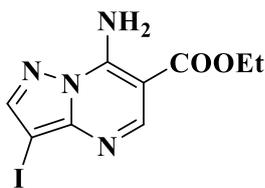
**Этиловый эфир 7-амино-3-бром-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



**кислоты 18e.** Выход 0.32 г (77%), порошок бежевого цвета, т. пл. 175-177 °С. Найдено (%): С, 54.40; Н, 5.61; N, 13.48.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 54.42; Н, 5.53; N, 13.36. ИК,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3350 ( $\text{NH}_2$ ), 3294 ( $\text{NH}_2$ ), 1581 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1285 ( $\text{C}-\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ):

8.59 (с, 1H, C(5)H), 8.49 (с, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 8.21 (с, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 4.36 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.22 (с, 6H,  $3 \times \text{C}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.11 (с, 3H,  $3 \times \text{CH}$ ), 1.80 (с, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ), 1.39 (т, 3H,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.8, 161.0, 151.1, 148.9, 146.6, 90.5, 81.5, 60.5, 36.2, 35.8, 27.7, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 418  $[\text{M}]^+$  (100), 420  $[\text{M} + 2]^+$  (95), 390  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (4), 373  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$  (3), 339  $[\text{M} - \text{Br}]^+$  (6).

**Этиловый эфир 7-амино-3-иодпиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой кислоты 19a.**

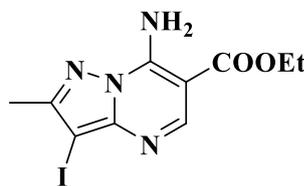


Выход 0.25 г (76%), порошок белого цвета, т. пл. 242-243 °С. Найдено (%): С, 32.48; Н, 2.75; N, 16.83.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{IN}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 32.55; Н, 2.73; N, 16.87.

ИК спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3359 ( $\text{NH}_2$ ), 2970 ( $\text{NH}_2$ ), 1596 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1273 ( $\text{C}-\text{O}$ ). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.92 (с, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 8.66 (с, 1H, C(5)H), 8.54 (с, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 8.33 (с, 1H, C(2)H), 4.34 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.34 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.8, 151.4, 149.5, 149.2, 148.4, 90.6, 60.6, 51.6, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 332  $[\text{M}]^+$  (80), 304  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (17), 286  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (44), 205  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (8), 131  $[\text{M} - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{I}]^+$  (38).

**Этиловый эфир 7-амино-3-иод-2-метилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой кислоты**

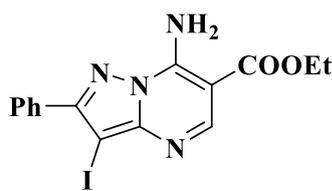


**19b.** Выход 0.26 г (76%), порошок белого цвета, т. пл. 230-232 °С. Найдено (%): С, 34.65; Н, 3.22; N, 16.10.  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): С, 34.70; Н,

3.20; N, 16.19. ИК спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3366 ( $\text{NH}_2$ ), 3096 ( $\text{NH}_2$ ), 1587 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1272 ( $\text{C}-\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.59 (с, 1H,

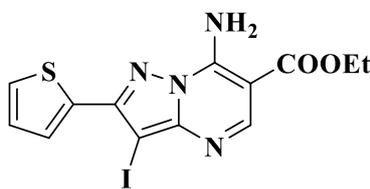
C(5)H), 8.57, 8.44 (оба с, по 1H,  $\text{NH}_2$ ), 4.36 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.45 (с 3H, Me), 1.40 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.9, 156.5, 151.2, 148.9, 148.8, 90.6, 60.5, 54.8, 14.8, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 346  $[\text{M}]^+$  (100), 318  $[\text{M} - \text{CO}]^+$  (15), 300  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (43), 145  $[\text{M} - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{I}]^+$  (28).

**Этиловый эфир 7-амино-3-иод-2-фенилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой кислоты**



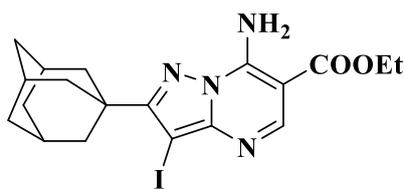
**19c.** Выход 0.37 г (90%), порошок белого цвета, т. пл. 186-188 °С. Найдено (%): С, 44.10; Н, 3.25; N, 13.84.  $C_{15}H_{13}IN_4O_2$ . Вычислено (%): С, 44.14; Н, 3.21; N, 13.73. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3411 ( $NH_2$ ), 3288 ( $NH_2$ ), 1571 ( $C=O$ ), 1263 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.75 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.67 (с, 1H, C(5)H), 8.54 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.02-8.00 (м, 2H, Ph), 7.54-7.48 (м, 3H, Ph), 4.39 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.41 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.7, 155.7, 151.5, 149.8, 149.0, 132.2, 129.3, 128.5, 128.4, 91.2, 60.6, 52.3, 14.2; Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 408  $[M]^+$  (100), 380  $[M - CO]^+$  (15), 362  $[M - C_2H_5OH]^+$  (28), 207  $[M - CO - C_2H_5OH - I]^+$  (5).

**Этиловый эфир 7-амино-3-иод-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой**



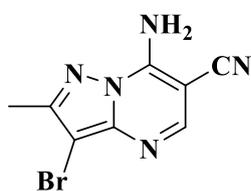
**кислоты 19d.** Выход 0.38 г (91%), порошок белого цвета, т. пл. 212-213 °С. Найдено (%): С, 37.71; Н, 2.65; N, 13.42.  $C_{13}H_{11}IN_4O_2S$ . Вычислено (%): С, 37.70; Н, 2.68; N, 13.53. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3411 ( $NH_2$ ), 3289 ( $NH_2$ ), 1580 ( $C=O$ ), 1273 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.65 (с, 1H, CH), 8.56 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.05-8.04 (м, 1H, CH), 7.63-7.62 (м, 1H, C(5)H), 7.22-7.20 (м, 1H, CH), 4.38 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.41 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.7, 151.6, 150.8, 150.0, 148.7, 134.0, 128.4, 127.8, 127.7, 91.4, 60.6, 51.5, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 414  $[M]^+$  (100), 386  $[M - CO]^+$  (12), 368  $[M - C_2H_5OH]^+$  (24), 213  $[M - CO - C_2H_5OH - I]^+$  (8).

**Этиловый эфир 7-амино-3-иод-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой**



**кислоты 19e.** Выход 0.23 г (50%), порошок белого цвета, т. пл. 140-142 °С. Найдено (%): С, 37.71; Н, 2.65; N, 13.42.  $C_{13}H_{11}IN_4O_2S$ . Вычислено (%): С, 48.94; Н, 4.97; N, 12.01. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3341 ( $NH_2$ ), 3310 ( $NH_2$ ), 1578 ( $C=O$ ), 1305 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.58 (с, 1H, C(5)H), 8.47 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.16 (с, 1H,  $NH_2$ ), 4.36 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.25 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.12 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.80 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ), 1.40 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.8, 162.5, 151.1, 149.2, 148.8, 90.5, 60.4, 48.9, 36.2, 35.9, 27.8, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 466  $[M]^+$  (100), 438  $[M - CO]^+$  (4), 421  $[M - C_2H_5O]^+$  (2), 311  $[M - CO - I]^+$  (3).

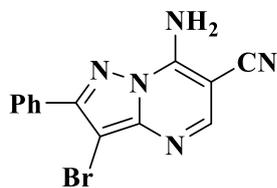
**7-Амино-3-бром-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 22b.** Выход 0.21 г (85%),



порошок коричневого цвета, т. пл.  $>300$  °С. Найдено (%): С, 38.39; Н, 2.46; N, 27.88.  $C_8H_6BrN_5$ . Вычислено (%): С, 38.12; Н, 2.40; N, 27.78. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3361 ( $NH_2$ ), 3174 ( $NH_2$ ), 2220 ( $C \equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.02 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.34 (с, 1H, C(5)H), 2.41 (с, 3H, Me). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.4, 152.2, 149.5, 145.6, 115.8, 85.2, 74.0, 13.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 251  $[\text{M}]^+$  (100), 253  $[\text{M} + 2]^+$  (97), 172  $[\text{M} - \text{Br} + 1]^+$  (66), 146  $[\text{M} - \text{Br} - \text{CN} + 1]^+$  (73).

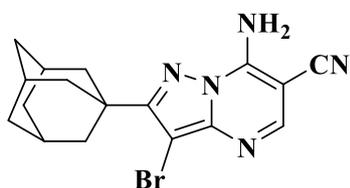
**7-Амино-3-бром-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 22с.** Выход 0.25 г (79%),



порошок светло-желтого цвета, т. пл. 310-314 °С. Найдено (%): С, 49.65; Н, 2.63; N, 22.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrN}_5$ . Вычислено (%): С, 49.70; Н, 2.57; N, 22.29. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3326 ( $\text{NH}_2$ ), 3223 ( $\text{NH}_2$ ), 2219 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.02 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.33 (с, 1H, C(5)H), 8.07-

8.06 (м, 2H, Ph), 7.54-7.48 (м, 3H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.5, 152.5, 149.8, 146.6, 131.0, 129.6, 128.6, 128.1, 115.7, 83.2, 74.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 313  $[\text{M}]^+$  (100), 315  $[\text{M} + 2]^+$  (93), 234  $[\text{M} - \text{Br} + 1]^+$  (13), 207  $[\text{M} - \text{Br} - \text{CN}]^+$  (4).

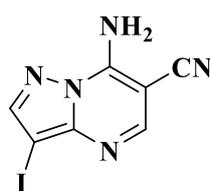
**7-Амино-3-бром-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 22е.** Выход 0.32



г (87%), порошок бежевого цвета, т. пл. 285-287 °С. Найдено (%): С, 54.83; Н, 4.92; N, 18.98.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_5$ . Вычислено (%): С, 54.85; Н, 4.87; N, 18.81. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3299 ( $\text{NH}_2$ ), 3225 ( $\text{NH}_2$ ), 2228 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.89 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.33

(с, 1H, C(5)H), 2.18 (с, 6H,  $3 \times \text{C}2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 2.07 (с, 3H,  $3 \times \text{CH}$ ), 1.76 (с, 6H,  $3 \times \text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.0, 152.0, 149.6, 146.1, 115.8, 82.0, 73.7, 36.2, 35.7, 27.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 371  $[\text{M}]^+$  (100), 373  $[\text{M} + 2]^+$  (99), 292  $[\text{M} - \text{Br} + 1]^+$  (7), 266  $[\text{M} - \text{Br} - \text{CN} + 1]^+$  (6).

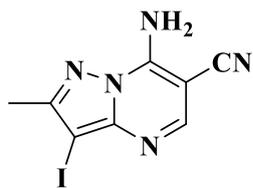
**7-Амино-3-иодпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 13.** Выход 0.24 г (83%), порошок



серого цвета, т. пл.  $>300$  °С. Найдено (%): С, 29.45; Н, 1.44; N, 24.53.  $\text{C}_7\text{H}_4\text{IN}_5$ . Вычислено (%): С, 29.50; Н, 1.41; N, 24.57. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2234 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 9.06 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.38, 8.33 (оба с, по 1H, C(2)H и C(5)H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.3,

150.0, 149.5, 148.0, 115.8, 74.0, 52.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 285  $[\text{M}]^+$  (100), 158  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (71), 131  $[\text{M} - \text{I} - \text{HCN}]^+$  (36).

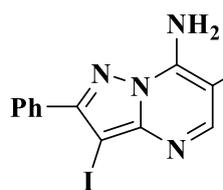
**7-Амино-3-иод-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрил 23б.** Выход 0.23 г (77%),



порошок коричневого цвета, т. пл. 298-300 °С. Найдено (%): С, 32.00; Н, 2.14; N, 23.43.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{IN}_5$ . Вычислено (%): С, 32.13; Н, 2.02; N, 23.42. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3313 ( $\text{NH}_2$ ), 3137 ( $\text{NH}_2$ ), 2221 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.97 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.33 (с, 1H, C(5)H), 2.41 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 157.0, 152.6, 150.0, 149.0, 116.0, 116.4, 74.4, 56.0, 15.3.

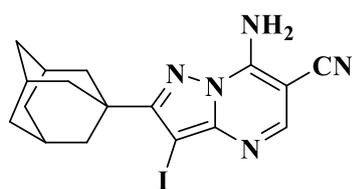
Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 299  $[\text{M}]^+$  (100), 172  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (40), 146  $[\text{M} - \text{I} - \text{CN}]^+$  (43).

**7-Амино-3-иод-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 23с.** Выход 0.31 г (87%),



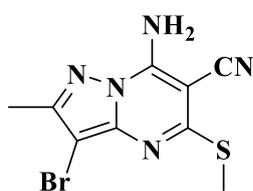
порошок светло-серого цвета, т. пл. 260-262 °С. Найдено (%): С, 43.11; Н, 2.38; N, 19.14.  $C_{13}H_8IN_5$ . Вычислено (%): С, 43.24; Н, 2.23; N, 19.39. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3405 ( $NH_2$ ), 3382 ( $NH_2$ ), 2217 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.95 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.32 (с, 1H, C(5)H), 8.02-8.01 (м, 2H, Ph), 7.54-7.48 (м, 3H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 155.6, 152.3, 149.8, 149.4, 132.0, 129.4, 128.5, 128.4, 115.8, 74.6, 53.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 361 [ $M$ ] $^+$  (100), 234 [ $M - I$ ] $^+$  (12), 207 [ $M - I - HCN$ ] $^+$  (2).

**7-Амино-3-иод-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 23е.** Выход 0.36 г



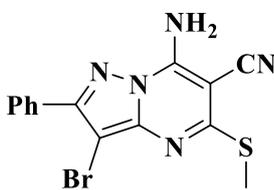
(85%), порошок бежевого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 48;65; Н, 4.46; N, 16.88.  $C_{17}H_{18}IN_5$ . Вычислено (%): С, 48.70; Н, 4.33; N, 16.70. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3422 ( $NH_2$ ), 3298 ( $NH_2$ ), 2227 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.64 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.24 (с, 1H, C(5)H), 2.23 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.11 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.80 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.5, 152.1, 149.6, 148.8, 116.0, 73.7, 49.6, 39.6, 36.2, 35.9, 27.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 419 [ $M$ ] $^+$  (100), 292 [ $M - I$ ] $^+$  (2).

**7-Амино-3-бром-2-метил-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил**



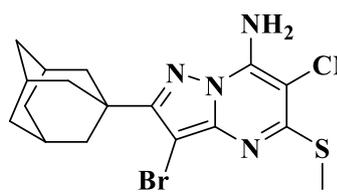
**24б.** Выход 0.26 г (86%), порошок белого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 36.50; Н, 2.86; Br, 26.54; N, 23.80.  $C_9H_8BrN_5S$ . Вычислено (%): С, 36.26; Н, 2.70; Br, 26.80; N, 23.49. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3310 ( $NH_2$ ), 3174 ( $NH_2$ ), 2220 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.63 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 2.61 (с, 3H, SMe), 2.40 (с, 3H, C(2)Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.0, 153.3, 149.2, 144.6, 114.6, 83.6, 71.6, 13.0, 12.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 297 [ $M$ ] $^+$  (97), 299 [ $M + 2$ ] $^+$  (100), 271 [ $M - CN$ ] $^+$  (1), 250 [ $M - SMe$ ] $^+$  (8) 218 [ $M - Br + 1$ ] $^+$  (58).

**7-Амино-3-бром-5-(метилсульфанил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил**



**24с.** Выход 0.32 (89%), порошок серого цвета, т. пл. 264-266 °С. Найдено (%): С, 46.53; Н, 2.61; N, 19.32.  $C_{14}H_{10}BrN_5S$ . Вычислено (%): С, 46.68; Н, 2.80; N, 19.44. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3425 ( $NH_2$ ), 3291 ( $NH_2$ ), 2218 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.83 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.06-8.05 (м, 2H, Ph), 7.53-7.47 (м, 3H, Ph), 2.65 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.4, 152.4, 149.4, 145.5, 131.0, 129.6, 128.6, 128.0, 114.4, 81.6, 72.3, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 359 [ $M$ ] $^+$  (97), 361 [ $M + 2$ ] $^+$  (100), 280 [ $M - Br + 1$ ] $^+$  (52), 247 [ $M - Br - HS + 1$ ] $^+$  (17).

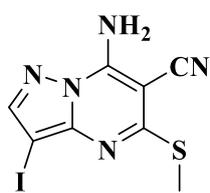
**7-Амино-2-(адамант-1-ил)-3-бром-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-**



**карбонитрил 24e.** Выход 0.33 г (80%), порошок белого цвета, т. пл.

>300 °С. Найдено (%): С, 51.64; Н, 4.95; N, 16.84.  $C_{18}H_{20}BrN_5S$ .  
Вычислено (%): С, 51.68; Н, 4.82; N, 16.74. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3380  
( $NH_2$ ), 3299 ( $NH_2$ ), 2213 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  
м.д.,  $J/Гц$ ): 8.76 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 2.57 (с, 3H, SMe), 2.16 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.07 (с, 3H,  $3 \times CH$ ),  
1.76 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.9, 160.9, 149.3, 145.1, 114.7,  
80.6, 71.4, 39.7, 36.2, 35.7, 27.7, 12.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 417 [ $M$ ] $^+$  (94), 419 [ $M$   
+ 2] $^+$  (100), 338 [ $M - Br + 1$ ] $^+$  (8).

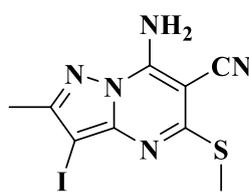
**7-Амино-3-иод-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 25a.** Выход



0.28 г (84%), порошок белого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 28.84; Н, 2.00;

N, 21.38.  $C_8H_6IN_5S$ . Вычислено (%): С, 29.02; Н, 1.83; N, 21.15. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ :  
3307 ( $NH_2$ ), 3252 ( $NH_2$ ), 2216 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  
 $J/Гц$ ): 8.77 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.08 (с, 1H, C(2)H), 2.63 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$   
(101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.0, 149.7, 149.4, 147.0, 114.5, 71.7, 50.5, 12.4. Масс-спектр (ЭУ,  
70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 331 [ $M$ ] $^+$  (100), 284 [ $M - CH_2=SH$ ] $^+$  (7), 204 [ $M - I$ ] $^+$  (33).

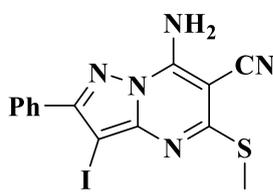
**7-Амино-3-иод-2-метил-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 25b.**



Выход 0.31 г (90%), порошок белого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено: С, 31.38;

Н, 2.24; N, 20.20.  $C_8H_6IN_5S$ . Вычислено (%): С, 31.32; Н, 2.34; N, 20.29. ИК  
спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3309 ( $NH_2$ ), 3175 ( $NH_2$ ), 2222 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  
ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.59 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 2.62 (с, 3H, SMe), 2.40 (с, 3H,  
C(2)Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 161.8, 156.3, 149.2, 147.4, 114.6, 71.5, 53.8,  
14.7, 12.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 345 [ $M$ ] $^+$  (100), 298 [ $M - CH_2=SH$ ] $^+$  (5), 218 [ $M$   
- I] $^+$  (33).

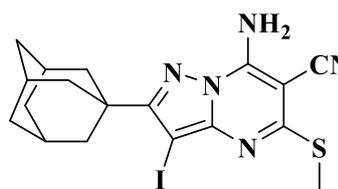
**7-Амино-3-иод-5-(метилсульфанил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 25c.**



Выход 0.37 г (92%), порошок светло-серого цвета, т. пл. 276-278 °С; Найдено

(%): С, 41.20; Н, 2.56; N, 17.15.  $C_{14}H_{10}IN_5S$ . Вычислено (%): С, 41.29; Н, 2.48;  
N, 17.20. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3426 ( $NH_2$ ), 3291 ( $NH_2$ ), 2218 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  
 $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.79 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.01-7.99 (м, 2H,  
Ph), 7.53-7.47 (м, 3H, Ph), 2.66 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.2,  
155.4, 149.4, 148.2, 132.0, 129.4, 128.4, 114.5, 72.2, 51.2, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$   
(%)): 407 [ $M$ ] $^+$  (100), 280 [ $M - I$ ] $^+$  (26).

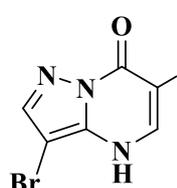
### 7-Амино-2-(адамант-1-ил)-3-иод-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-



карбонитрил **25e**. Выход 0.15 г (33%), порошок белого цвета, т. пл.

>300 °С. Найдено (%): С, 46.42; Н, 4.56; N, 15.08.  $C_{14}H_{10}IN_5S$ .  
Вычислено (%): С, 46.46; Н, 4.33; N, 15.05. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3444  
( $NH_2$ ), 3300 ( $NH_2$ ), 2216 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  
м.д.,  $J/Гц$ ): 8.35 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 2.58 (с, 3H, SMe), 2.20 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.07 (с, 3H,  $3 \times CH$ ),  
1.75 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.4, 161.7, 149.3, 147.7, 114.7,  
71.4, 48.1, 36.3, 35.9, 27.8, 12.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 465 [ $M$ ] $^+$  (100), 338 [ $M - I$ ] $^+$  (3).

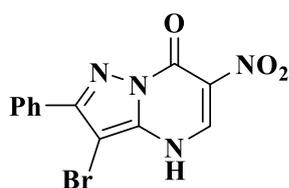
**3-Бром-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 28a**. Выход 0.24 г (86%), порошок темно-



желтого цвета, т. пл. 241-243 °С. Найдено (%): С, 27.64; Н, 1.20; N, 21.52.

$C_6H_3BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 27.82; Н, 1.17; N, 21.63. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1720  
( $NO_2$ ), 1589 ( $C=O$ ), 1341 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  
 $J/Гц$ ): 9.02 (с, 1H, C(5)H), 7.99 (с, 1H, C(2)H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО-  
 $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 149.2, 145.0, 144.3, 140.3, 122.2, 79.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 258 [ $M$ ] $^+$   
(18), 260 [ $M + 2$ ] $^+$  (17), 132 [ $M - NO_2 - Br$ ] $^+$  (1).

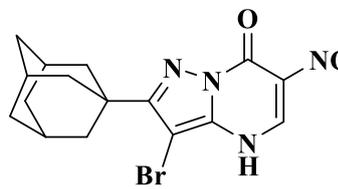
**3-Бром-6-нитро-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 28с**. Выход 0.16 г (47%), порошок



светло-желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 42.86; Н, 2.24; N,

16.68.  $C_{12}H_7BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 43.01; Н, 2.11; N, 16.72. ИК спектр,  
 $\nu/cm^{-1}$ : 1671 ( $C=O$ ), 1575 ( $NO_2$ ), 1296 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  
ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.01 (с, 1H, C(5)H), 7.98-7.96 (м, 2H, Ph), 7.53-7.47  
(м, 3H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 151.4, 149.2, 145.2, 142.0, 131.0, 129.5,  
128.7, 127.8, 122.5, 78.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 334 [ $M$ ] $^+$  (57), 336 [ $M + 2$ ] $^+$  (55),  
227 [ $M - Br - CO + 1$ ] $^+$  (9).

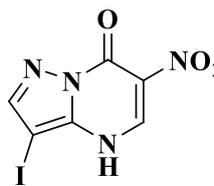
**3-(Адамант-1-ил)-3-бром-6-нитро-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 28e**. Выход 0.25 г



(63%), порошок желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 48.72;

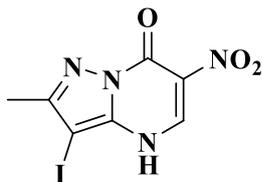
Н, 4.44; N, 14.31.  $C_{16}H_{17}BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 48.87; Н, 4.36; N,  
14.25. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1691 ( $C=O$ ), 1588 ( $NO_2$ ), 1281 ( $NO_2$ ). Спектр  
ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.87 (с, 1H, C(5)H), 2.15 (с,  
6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.07 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.74 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  
 $\delta$ , м.д.): 160.8, 149.0, 144.4, 144.0, 128.3, 122.1, 44.0, 39.6, 35.9, 27.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$   
( $I_{отн}$  (%)): 392 [ $M$ ] $^+$  (5), 394 [ $M + 2$ ] $^+$  (5), 375 [ $M - OH$ ] $^+$  (100), 377 [ $M - OH + 2$ ] $^+$  (99).

**3-Иод-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он 29а.** Выход 0.21 г (67%), порошок желтого



цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 23.52; Н, 1.04; N, 18.34.  $C_6H_3IN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 23.55; Н, 0.99; N, 18.31. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1708 (C=O), 1583 ( $NO_2$ ), 1317 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.93 (с, 1H, C(5)H), 7.99 (с, 1H, C(2)H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 149.1, 148.5, 144.6, 142.8, 122.1, 46.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 306  $[M]^+$  (63), 179  $[M - I]^+$  (2).

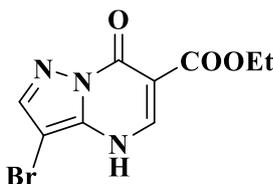
**3-Иод-2-метил-6-нитропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он 29б.** Выход 0.26 г (81%), порошок



желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 26.15; Н, 1.63; N, 17.48.  $C_7H_5IN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 26.27; Н, 1.57; N, 17.51. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1708 (C=O), 1582 ( $NO_2$ ), 1323 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.93 (с, 1H, C(5)H), 2.35 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО-

$d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 155.1, 148.7, 144.2, 143.1, 122.3, 49.8, 14.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 320  $[M]^+$  (54), 165  $[M - I - CO]^+$  (3).

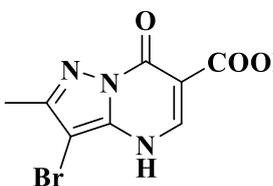
**Этиловый эфир 3-бром-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты 30а.** Выход



0.21 г (72%), порошок розового цвета, т. пл. 275-277 °С. Найдено (%): С, 37.81; Н, 2.72; N, 14.73.  $C_9H_8BrN_3O_3$ . Вычислено (%): С, 37.79; Н, 2.82; N, 14.69. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1704 ( $NO_2$ ), 1582 (C=O), 1322 ( $NO_2$ ), 1278 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.30 (с, 1H, NH), 8.38,

7.88 (оба с, по 1H, C(5)H и C(2)H), 4.29 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.36 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.3, 152.5, 145.7, 143.4, 138.8, 99.4, 76.4, 60.2, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 285  $[M]^+$  (17), 287  $[M + 2]^+$  (18), 239  $[M - C_2H_5OH]^+$  (9), 132  $[M - Br - C_2H_5OH - CO + 1]^+$  (13).

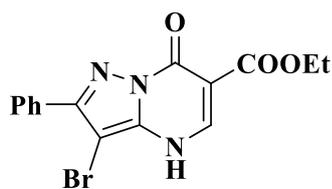
**Этиловый эфир 3-бром-2-метил-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



**30б.** Выход 0.28 г (89%), порошок светло-коричневого цвета, т. пл. 294-296 °С. Найдено (%): С, 40.22; Н, 3.52; N, 14.02.  $C_{10}H_{10}BrN_3O_3$ . Вычислено (%): С, 40.02; Н, 3.36; N, 14.00. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1706 (C=O), 1587 (C=O), 1276 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.22 (уш. с, 1H, NH), 8.33 (с, 1H, C(5)H), 4.27 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.32 (с, 3H, Me), 1.34 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,

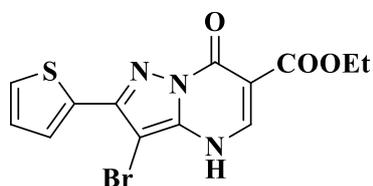
$J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.3, 152.1, 150.9, 145.1, 99.5, 77.4, 60.2, 14.3, 12.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 299  $[M]^+$  (39), 301  $[M + 2]^+$  (35), 255  $[M - C_2H_5OH + 2]^+$  (96), 253  $[M - C_2H_5OH]^+$  (99), 146  $[M - C_2H_5OH - Br - CO + 1]^+$  (19).

**Этиловый эфир 3-бром-7-оксо-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



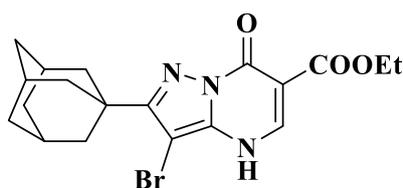
**30c.** Выход 0.36 г (90%), порошок белого цвета, т. пл. 290 °С. Найдено (%): С, 49.62; Н, 3.51; N, 11.51.  $C_{15}H_{12}BrN_3O_3$ . Вычислено (%): С, 49.74; Н, 3.34; N, 11.60. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1707 (C=O), 1579 (C=O), 1288 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.35 (с, 1H, NH), 8.40 (с, 1H, C(5)H), 7.97-7.95 (м, 2H, Ph), 7.53-7.47 (м, 3H, Ph), 4.30 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.37 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 152.4, 150.6, 145.5, 140.2, 130.9, 129.4, 128.7, 127.8, 99.9, 75.5, 60.2, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 361  $[M]^+$  (70), 363  $[M + 2]^+$  (66), 317  $[M - C_2H_5OH + 2]^+$  (97), 315  $[M - C_2H_5OH]^+$  (100), 208  $[M - C_2H_5OH - Br - CO + 1]^+$  (16).

**Этиловый эфир 3-бром-7-оксо-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 30d.**



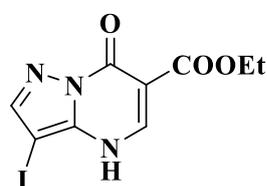
**30d.** Выход 0.32 г (87%), порошок желтого цвета, т. пл. 288-289 °С. Найдено (%): С, 42.38; Н, 2.73; N, 11.44.  $C_{13}H_{10}BrN_3O_3S$ . Вычислено (%): С, 42.41; Н, 2.74; N, 11.41. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1722 (C=O), 1590 (C=O), 1272 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.39 (уш. с, 1H, NH), 8.39 (с, 1H, C(5)H), 7.89-7.88 (м, 1H, CH), 7.63-7.62 (м, 1H, CH), 7.21-7.18 (м, 1H, CH), 4.30 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.37 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 160.1, 152.1, 146.0, 145.4, 140.2, 132.9, 128.3, 128.0, 127.4, 100.1, 74.7, 60.2, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 367  $[M]^+$  (52), 369  $[M + 2]^+$  (50), 323  $[M - C_2H_5OH + 2]^+$  (100), 321  $[M - C_2H_5OH]^+$  (94), 214  $[M - C_2H_5OH - Br - CO + 1]^+$  (24).

**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-3-бром-7-оксопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 30e.**



**30e.** Выход 0.41 г (97%), порошок белого цвета, т. пл. 297-299 °С. Найдено (%): С 54.38, Н 5.19, N 10.31.  $C_{19}H_{22}BrN_3O_3$ . Вычислено (%): С, 54.30; Н, 5.28; N, 10.00. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1736 (C=O), 1591 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.08 (уш. с, 1H, NH), 8.31 (с, 1H, C(5)H), 4.26 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.13 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.09 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.73 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ), 1.33 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 158.4, 152.4, 145.3, 139.7, 99.5, 74.1, 60.1, 39.4, 36.2, 35.6, 27.7, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 419  $[M]^+$  (60), 421  $[M + 2]^+$  (61), 375  $[M - C_2H_5OH + 2]^+$  (55), 373  $[M - C_2H_5OH]^+$  (56), 294  $[M - C_2H_5OH - Br + 1]^+$  (100).

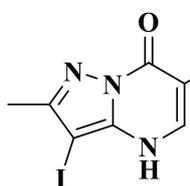
**Этиловый эфир 3-иод-7-оксопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты 31a.**



0.27 г (82%), порошок белого цвета, т. пл. 282-284 °С. Найдено (%): С, 32.31; Н, 2.48; N, 12.60.  $C_9H_8IN_3O_3$ . Вычислено (%): С, 32.45; Н, 2.42; N, 12.62. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1704 (C=O), 1576 (C=O), 1275 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.22 (уш. с, 1H, NH), 8.37, 8.00 (оба с, по 1H, C(5)H

и C(2)H), 4.24 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.28 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.3, 152.5, 147.5, 145.5, 141.8, 99.2, 60.2, 43.2, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 333  $[\text{M}]^+$  (37), 287  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (65), 206  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (3), 132  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{I} - \text{CO}]^+$  (7).

**Этиловый эфир 3-иод-2-метил-7-оксопирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



**31b.** Выход 0.23 г (66%), порошок белого цвета, т. пл. 281-282 °С. Найдено

(%): С, 34.62; Н, 2.88; N, 12.16.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С, 34.60; Н,

2.90; N, 12.11. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1707 (C=O), 1585 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

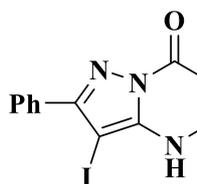
(400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.07 (уш. с, 1H, NH), 8.32 (с, 1H,

C(5)H), 4.23 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.28 (с, 3H, Me), 1.28 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.3, 154.0, 152.3, 145.1, 142.3, 99.4, 60.1, 46.3, 14.3. Масс-

спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 347  $[\text{M}]^+$  (30), 301  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (57), 220  $[\text{M} - \text{I}]^+$  (2).

**Этиловый эфир 3-иод-7-оксо-2-фенилпирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**



**31c.** Выход 0.34 г (83%). порошок серого цвета, т. пл. 303-308 °С.

Найдено (%): С, 44.12; Н, 3.08; N, 10.34.  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_3$ . Вычислено (%): С,

44.03; Н, 2.96; N, 10.27. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1705 (C=O), 1584 (C=O), 1283

(C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.05 (уш. с,

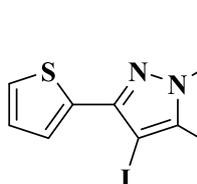
1H, NH), 8.37 (с, 1H, C(5)H), 7.92-7.89 (м, 2H, Ph), 7.52-7.46 (м, 3H, Ph), 4.29 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J =$

7.2 Гц), 1.36 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2,

153.7, 152.5, 145.5, 131.9, 129.2, 128.5, 128.3, 99.8, 60.2, 43.8, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$

( $I_{\text{отн}}$  (%)): 409  $[\text{M}]^+$  (100), 363  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (99), 208  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{I} - \text{CO}]^+$  (8).

**Этиловый эфир 3-иод-7-оксо-2-(тиофен-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



**кислоты 31d.** Выход 0.36 г (87%), порошок белого цвета, т. пл. 288-

290 °С. Найдено (%): С, 37.54; Н, 2.55; N, 10.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_3\text{S}$ .

Вычислено (%): С, 37.61; Н, 2.43; N, 10.12. ИК спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1700

(C=O), 1578 (C=O), 1286 (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,

$\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.07 (уш. с, 1H, NH), 8.35 (с, 1H, C(5)H), 7.94-7.93 (м, 1H, CH), 7.61-7.60 (м, 1H,

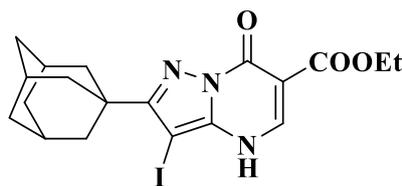
CH), 7.20-7.18 (м, 1H, CH), 4.29 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.35 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 152.3, 148.7, 145.5, 143.7, 134.0, 128.1, 127.8,

127.3, 99.9, 60.2, 42.9, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 415  $[\text{M}]^+$  (77), 369  $[\text{M} -$

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$  (100), 214  $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{I} - \text{CO}]^+$  (13).

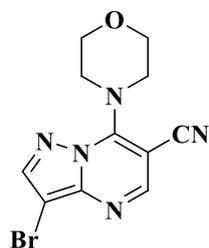
**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-3-иод-7-оксопиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**



**кислоты 31e.** Выход 0.35 г (75%), порошок бежевого цвета, т. пл.

>300 °С. Найдено (%): С, 48.87; Н, 4.81; N, 9.15.  $C_{19}H_{22}IN_3O_3$ .  
Вычислено (%): С, 48.83; Н, 4.75; N, 8.99. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1719  
(C=O), 1580 (C=O), 1283 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО-  
 $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 12.66 (уш. с, 1H, NH), 8.28 (с, 1H, C(5)H), 4.27 (кв, 2 H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.18  
(с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.11 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 1.78 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ), 1.34 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц).  
Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.3, 159.8, 152.5, 145.2, 142.8, 99.3, 60.1, 40.3,  
40.1, 36.2, 35.8, 27.8, 14.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 467  $[M]^+$  (100), 421  $[M -$   
 $C_2H_5OH]^+$  (71), 294  $[M - C_2H_5OH - I]^+$  (63).

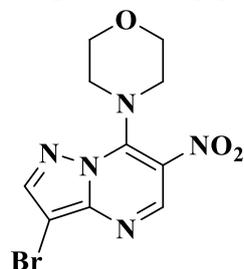
**3-Бром-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 35.** Выход 0.25 г (81%),



порошок коричневого цвета, т. пл. 175-177 °С. Найдено (%): С, 42.84; Н, 3.36;

N, 22.94.  $C_{10}H_{10}BrN_5O$ . Вычислено (%): С, 42.88; Н, 3.27; N, 22.73. ИК спектр,  
 $\nu/cm^{-1}$ : 2210 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.50, 8.43  
(оба с, по 1H, C(5)H и C(2)H), 3.97, 3.83 (оба с, по 4H,  $2 \times CH_2$  и  $2 \times CH_2$ ). Спектр  
ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 153.2, 151.2, 146.8, 145.2, 117.0, 85.0, 81.0,  
66.3, 50.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 307  $[M]^+$  (100), 309  $[M + 2]^+$  (99), 228  $[M - Br +$   
 $1]^+$  (41), 222  $[M - C_4H_8NO + 1]^+$  (52).

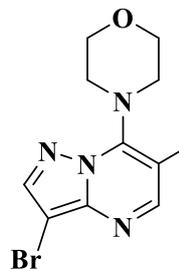
**3-Бром-7-(морфолин-4-ил)-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин 36.** Выход 0.28 г (85%),



порошок коричневого цвета, т. пл. 198-200 °С. Найдено (%): С, 36.54; Н, 3.22;

N, 21.49.  $C_{10}H_{10}BrN_5O_3$ . Вычислено (%): С, 36.60; Н, 3.07; N, 21.34. ИК спектр,  
 $\nu/cm^{-1}$ : 1636 (C=O), 1564 (NO<sub>2</sub>), 1275 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО-  
 $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.95, 8.50 (оба с, по 1H, C(5)H и C(2)H), 3.85, 3.67 (оба с, по  
4H,  $2 \times CH_2$  и  $2 \times CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 148.9,  
146.8, 146.5, 145.7, 123.4, 85.7, 66.2, 51.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 327  $[M]^+$  (100),  
329  $[M + 2]^+$  (98), 282  $[M - NO_2 + 1]^+$  (27), 201  $[M - NO_2 - Br]^+$  (29).

**Этиловый эфир 3-бром-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой**

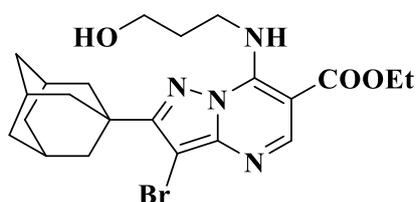


**кислоты 37.** Выход 0.32 г (91%), порошок белого цвета, т. пл. 164-166 °С.

Найдено (%): С, 44.12; Н, 4.38; N, 15.72.  $C_{13}H_{15}BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С,  
43.96; Н, 4.26; N, 15.77. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1703 (C=O), 1590 (C=O), 1288 (C–  
O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.64, 8.39 (оба с, по  
1H, C(5)H и C(2)H), 4.34 (кв, 2 H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 3.81, 3.62 (оба с, по  
4H,  $2 \times CH_2$  и  $2 \times CH_2$ ), 1.34 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,  
м.д.): 164.0, 152.6, 149.4, 147.2, 144.9, 100.4, 83.8, 66.5, 61.1, 51.2, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),

$m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 354  $[M]^+$  (99), 356  $[M + 2]^+$  (100), 325  $[M - C_2H_5]^+$  (18), 239  $[M - C_2H_5 - C_4H_8NO]^+$  (7).

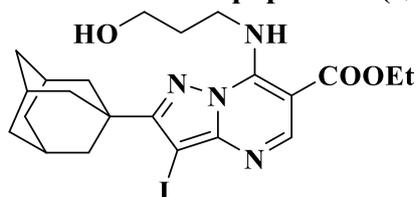
**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-3-бром-7-((3-гидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-**



**a]пиримидин-6-карбоновой кислоты 40а.** Выход 0.40 г (83%),

порошок светло-желтого цвета, т. пл. 165-167 °С. Найдено (%): С, 55.42; Н, 6.34; N, 11.61.  $C_{22}H_{29}BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 55.35; Н, 6.12; N, 11.74. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3263 (ОН), 2934 (NH), 1673 (C=O), 1287 (C-O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.77 (с, 1H, NH), 8.70 (с, 1H, C(5)H), 4.51 (дт, 2H,  $NCH_2$ ,  $J = 7.2, 5.6$  Гц), 4.35 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 3.80 (т, 2H,  $OCH_2$ ,  $J = 6.0$  Гц), 2.21 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.12 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 2.01 (м, 2H,  $CH_2$ ), 1.81 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ), 1.39 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (151 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.9, 160.6, 151.4, 149.5, 148.4, 90.9, 91.3, 60.7, 58.0, 43.2, 40.1, 39.5, 36.2, 35.7, 27.7, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 476  $[M]^+$  (100), 478  $[M + 2]^+$  (99), 418  $[M - C_3H_7O + 1]^+$  (50).

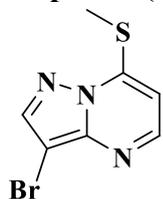
**Этиловый эфир 2-(адамант-1-ил)-3-иод-7-((3-гидроксипропил)амино)пиразоло[1,5-**



**a]пиримидин-6-карбоновой кислоты 40б.** Выход 0.42 г (81%),

порошок светло-оранжевого цвета, т. пл. 161-163 °С. Найдено (%): С, 50.46; Н, 5.69; N, 10.60.  $C_{22}H_{29}IN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 50.39; Н, 5.57; N, 10.68. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2900 (NH), 1711 (C=O), 1277 (C-O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.75 (с, 1H, NH), 8.72 (с, 1H, C(5)H), 4.50 (дт, 2H,  $NCH_2$ ,  $J = 7.2, 5.6$  Гц), 4.35 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 3.80 (т, 2H,  $OCH_2$ ,  $J = 6.0$  Гц), 2.24 (с, 6H,  $3 \times C_2C(CH_2)_3$ ), 2.12 (с, 3H,  $3 \times CH$ ), 2.01 (м, 2H,  $CH_2$ ), 1.81 (с, 6H,  $3 \times CH_2$ ), 1.38 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (151 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 166.9, 162.1, 151.5, 151.1, 149.5, 91.0, 90.5, 60.6, 58.0, 48.9, 43.2, 39.5, 36.2, 35.8, 27.8, 14.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 524  $[M]^+$  (100), 466  $[M - C_3H_7O + 1]^+$  (30).

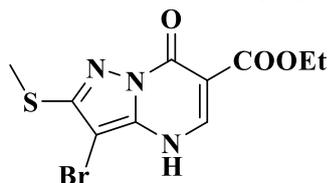
**3-Бром-7-(метилтио)пиразоло[1,5-a]пиримидин 45.** Выход 0.22 г (89%), порошок светло-



коричневого цвета, т. пл. 132-134 °С. Найдено (%): С, 34.48; Н, 2.56; N, 17.41.

$C_7H_6BrN_3S$ . Вычислено (%): С, 34.44; Н, 2.48; N, 17.21. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.38 (д, 1H, C(5)H,  $J = 4.8$  Гц), 8.13 (с, 1H, C(2)H), 6.62 (д, 1H, C(6)H,  $J = 4.8$  Гц), 2.63 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 151.9, 148.4, 145.0, 144.4, 103.0, 84.3, 13.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 243  $[M]^+$  (100), 245  $[M + 2]^+$  (99), 210  $[M - SH]^+$  (21), 164  $[M - Br + 1]^+$  (66).

**Этиловый эфир 3-бром-2-(метилсульфанил)-7-оксопирозоло[1,5-а]пиримидин-6-**



**карбоновой кислоты 46b.** Выход 0.20 г (60%), порошок серого цвета, т.

пл. 261-263 °С. Найдено (%): С, 34.11; Н, 3.09; N, 12.54.  $C_{10}H_{10}BrN_3O_3S$ .

Вычислено (%): С, 36.16; Н, 3.03; N, 12.65. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1721 (C=O),

1585 (C=O) 1290 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,

$J/\Gamma$ ): 13.33 (уш. с, 1H, NH), 8.32 (с, 1H, C(5)H), 4.27 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.62 (с, 3H,

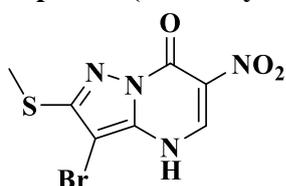
SMe), 1.34 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 151.9,

151.6, 145.3, 140.1, 99.7, 76.1, 60.2, 14.2, 13.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 331  $[M]^+$

(15), 333  $[M + 2]^+$  (15), 287  $[M - C_2H_5OH + 2]^+$  (39), 285  $[M - C_2H_5OH]^+$  (24), 206  $[M - C_2H_5OH -$

$Br + 1]^+$  (26).

**3-Бром-2-(метилсульфанил)-6-нитропирозоло[1,5-а]пиримидин-7-он 47b.** Выход 0.15 г



(50%), порошок коричневого цвета, т. пл. >239-241 °С. Найдено (%): С,

27.35; Н, 1.76; N, 18.31  $C_7H_5BrN_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 27.56; Н, 1.65; N,

18.36. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1676 (C=O), 1581 ( $NO_2$ ), 1295 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР

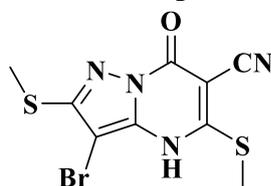
$^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.97 (с, 1H, C(5)H), 2.64 (с, 3H, SMe).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.7, 148.3, 145.0, 141.8, 122.2, 79.2, 13.2. Масс-

спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 304  $[M]^+$  (9), 306  $[M + 2]^+$  (10), 226  $[M - Br + 2]^+$  (2), 151  $[M - Br$

$- CO - SMe + 2]^+$  (4).

**7-Амино-3-бром-2,5-(диметилсульфанил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 48b.**



Выход 0.25 г (76%), порошок серого цвета, т. пл. 248-250 °С. Найдено (%):

С, 32.86; Н, 2.31; N, 21.19.  $C_9H_8BrN_5S_2$ . Вычислено (%): С, 32.74; Н, 2.44; N,

21.21. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3422 ( $NH_2$ ), 3293 ( $NH_2$ ), 2217 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР

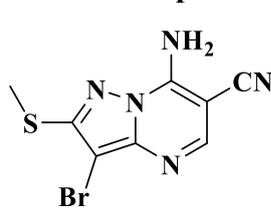
$^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.67 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 2.65, 2.60 (оба с,

по 3H, 2xSMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 154.7, 149.0, 145.5, 115.1,

82.2, 71.9, 13.4, 12.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 329  $[M]^+$  (92), 331  $[M + 2]^+$  (100), 284

$[M - SMe + 2]^+$  (88), 282  $[M - SMe]^+$  (86), 203  $[M - SMe - Br + 1]^+$  (39).

**7-Амино-3-бром-2-(метилсульфанил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 49b.** Выход



0.23 г (80%), порошок светло-жёлтого цвета, т. пл. 265-267 °С. Найдено (%):

С, 33.71; Н, 2.25; N, 24.59.  $C_8H_6BrN_5S$ . Вычислено (%): С, 33.82; Н, 2.13; N,

24.65. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3417 ( $NH_2$ ), 3398 ( $NH_2$ ), 2214 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР

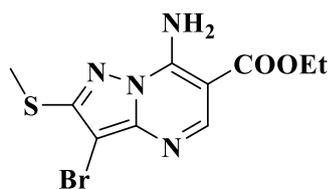
$^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 8.85 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.25 (с, 1H,

C(5)H), 2.67 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 154.4, 152.7, 148.9, 146.2,

115.8, 83.2, 73.0, 13.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 283  $[M]^+$  (100), 285  $[M + 2]^+$  (99),

238  $[M - SMe + 2]^+$  (50), 236  $[M - SMe]^+$  (49), 204  $[M - Br + 1]^+$  (35), 177  $[M - Br - CN]^+$  (32).

**Этиловый эфир 7-амино-3-бром-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-**



**карбоновой кислоты 50b.** Выход 0.22 г (67%), порошок розового цвета,

т. пл. 197-200 °С. Найдено (%): С, 36.34; Н, 3.46; N, 17.00.  $C_{10}H_{11}BrN_4O_2S$ .

Вычислено (%): С, 36.27; Н, 3.35; N, 16.92. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3290 ( $NH_2$ ),

1592 ( $C=O$ ), 1275 ( $C-O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,

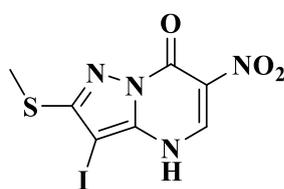
$J/Гц$ ): 8.60 (с, 1H, C(5)H), 8.53 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 4.36 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.69 (с, 3H,

SMe), 1.40 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.7, 154.2,

151.6, 148.2, 146.6, 90.6, 82.8, 60.6, 14.2, 13.1; Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 330 [ $M$ ] $^+$

(48), 332 [ $M + 2$ ] $^+$  (47), 284 [ $M - C_2H_5OH$ ] $^+$  (7), 205 [ $M - C_2H_5OH - Br + 1$ ] $^+$  (16).

**3-Иод-2-(метилсульфанил)-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 47с.** Выход 0.27 г (77%),



порошок желтого цвета, т. пл. 280-282 °С. Найдено (%): С, 23.59; Н, 1.62; N,

15.84.  $C_7H_5IN_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 23.88; Н, 1.43; N, 15.91. ИК спектр,

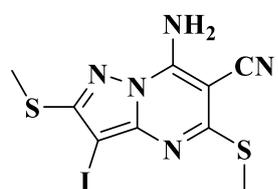
$\nu/cm^{-1}$ : 1676 ( $C=O$ ), 1580 ( $NO_2$ ), 1291 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,

ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.93 (с, 1H, C(5)H), 2.56 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР

$^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 156.4, 148.1, 144.3, 144.0, 122.2, 47.9, 13.7. Масс-спектр (ЭУ, 70

эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 352 [ $M$ ] $^+$  (16), 306 [ $M - NO_2$ ] $^+$  (2), 226 [ $M - I + H$ ] $^+$  (5).

**7-Амино-3-иод-2,5-(диметилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 48с.**



Выход 0.29 г (76%), порошок светло-розового цвета, т. пл. 269-271 °С.

Найдено (%): С, 28.72; Н, 2.23; N, 18.64.  $C_9H_8IN_5S_2$ . Вычислено (%): С, 28.66;

Н, 2.14; N, 18.57. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3442 ( $NH_2$ ), 3294 ( $NH_2$ ), 2216 ( $C\equiv N$ ).

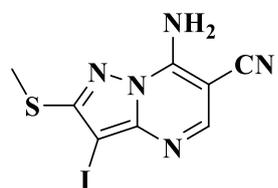
Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.59 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ),

2.64, 2.61 (оба с, по 3H, 2xSMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.0, 158.1, 149.0,

148.4, 115.1, 71.8, 51.8, 13.8, 12.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 377 [ $M$ ] $^+$  (100), 330 [ $M$

$- CH_2=SH$ ] $^+$  (56), 203 [ $M - CH_2=SH - I$ ] $^+$  (43), 176 [ $M - CH_2=SH - I - HCN$ ] $^+$  (10).

**7-Амино-3-иод-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 49с.** Выход



0.26 г (78%), порошок светло-жёлтого цвета, т. пл. 262-265 °С; Найдено (%):

С, 28.88; Н, 2.02; N, 21.24.  $C_8H_6IN_5S$ . Вычислено (%): С, 29.02; Н, 1.83; N,

21.15. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3319 ( $NH_2$ ), 3168 ( $NH_2$ ), 2221 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР

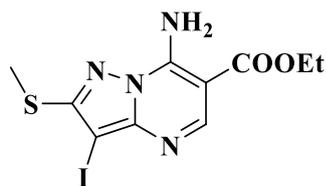
$^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.78 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.24 (с, 1H,

C(5)H), 2.66 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 157.8, 152.7, 149.1, 148.9,

115.9, 73.9, 52.9, 13.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 331 [ $M$ ] $^+$  (100), 284 [ $M - CH_2=SH$ ] $^+$

(45), 204 [ $M - I$ ] $^+$  (8).

Этиловый эфир 7-амино-3-иод-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-

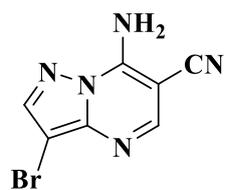


карбоновой кислоты **50c**. Выход 0.24 г (63%), порошок светло-коричневого цвета, т. пл. 194-196 °С. Найдено (%): С, 31.82; Н, 2.84; N, 14.86.  $C_{10}H_{11}IN_4O_2S$ . Вычислено (%): С, 31.76; Н, 2.93; N, 14.81. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3388 ( $NH_2$ ), 3193 ( $NH_2$ ), 1583 ( $C=O$ ), 1272 ( $C-O$ ). Спектр

ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.59 (с, 1H, CH), 8.49 (с, 1H,  $NH_2$ ), 8.43 (с, 1H,  $NH_2$ ), 4.36 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.68 (с, 3H, SMe), 1.39 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 165.7, 157.7, 151.6, 149.5, 148.1, 90.5, 60.5, 52.3, 14.2, 13.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 378  $[M]^+$  (100), 331  $[M - CH_2=SH]^+$  (23), 251  $[M - I]^+$  (3), 205  $[M - I - C_2H_5OH]^+$  (14).

**3-Галогенпиразоло[1,5-а]пиримидины 22a, d, 23d, 24a, d, 25d, 28b, d, 29c, d, 46c (общая методика)**. Смесь 0.001 моль соответствующего азолопиримидина, 0.001 моль NBS (для **22a, d, 24a, d, 28b, d**) или NIS (**23d, 25d, 29c, d, 46c**) и 10 мл ДМФА перемешивают 5 ч при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3 мл воды, сушат на воздухе до постоянной массы.

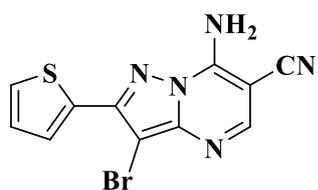
**7-Амино-3-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 22a**. Выход 0.21 г (89%), порошок



серого цвета, т. пл. > 300 °С. Найдено (%): С, 35.51; Н, 1.60; N, 29.29.  $C_7H_4BrN_5$ . Вычислено (%): С, 35.32; Н, 1.69; N, 29.42. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3018 ( $NH_2$ ), 2223

( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 9.02 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.31, 8.24 (оба с, по 1H, C(5)H и C(2)H). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.3, 150.2, 145.5, 145.3, 115.8, 84.4, 74.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 237  $[M]^+$  (98), 239  $[M + 2]^+$  (95), 158  $[M - Br + 1]^+$  (35), 131  $[M - Br - CN]^+$  (100).

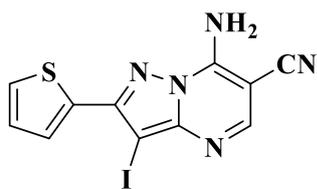
**7-Амино-3-бром-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 22d**. Выход 0.27



г (84%), порошок светло-желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 41.15; Н, 2.02; N, 21.96.  $C_{11}H_6BrN_5S$ . Вычислено (%): С, 41.27; Н, 1.89; N,

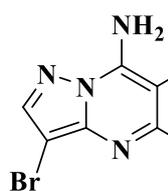
21.87. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3425 ( $NH_2$ ), 2960 ( $NH_2$ ), 2215 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.94 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.32 (с, 1H, C(5)H), 7.99-7.98 (м, 1H, CH), 7.66-7.65 (м, 1H, CH), 7.22-7.20 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.6, 149.5, 148.0, 146.7, 132.7, 128.8, 128.0, 127.9, 115.6, 82.4, 74.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 319  $[M]^+$  (100), 321  $[M + 2]^+$  (99), 240  $[M - Br + 1]^+$  (37), 213  $[M - Br - CN]^+$  (6).

**7-Амино-3-иод-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 23d.** Выход 0.29 г



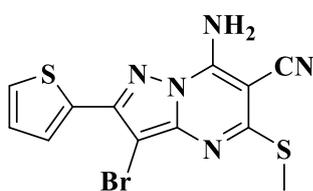
(80%), порошок серого цвета, т. пл. 280-282 °С. Найдено (%): С, 35;64; Н, 1.88; N, 19.10.  $C_{11}H_6IN_5S$ . Вычислено (%): С, 35.98; Н, 1.65; N, 19.07. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3409 ( $NH_2$ ), 3080 ( $NH_2$ ), 2213 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.89 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.31 (с, 1H, C(5)H), 8.05-8.04 (м, 1H, CH), 7.65-7.63 (м, 1H, CH), 7.22-7.20 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.6, 150.8, 149.6, 149.5, 133.8, 128.6, 127.9, 127.7, 115.7, 74.8, 52.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 367  $[M]^+$  (100), 240  $[M - I]^+$  (70), 207  $[M - I - HS]^+$  (5).

**7-Амино-3-бром-5-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил 24a.** Выход



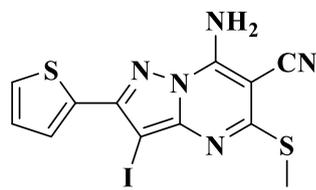
0.25 г (87%), порошок белого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 33.80; Н, 2.20; N, 24.73.  $C_8H_6BrN_5S$ . Вычислено (%): С, 33.82; Н, 2.13; N, 24.65. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3310 ( $NH_2$ ), 3177 ( $NH_2$ ), 2217 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.77 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.07 (с, 1H, C(2)H), 2.62 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.2, 149.7, 145.5, 144.3, 114.5, 82.7, 71.8, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 283  $[M]^+$  (98), 285  $[M + 2]^+$  (100), 204  $[M - Br + 1]^+$  (75), 177  $[M - Br - CN]^+$  (25).

**7-Амино-3-бром-5-(метилсульфанил)-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-**



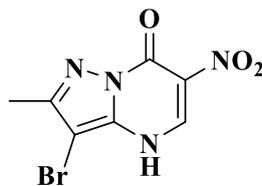
**карбонитрил 24d.** Выход 0.22 г (60%), порошок серого цвета, т. пл. 267-268 °С. Найдено (%): С, 39.34; Н, 2.25; N, 19.22.  $C_{10}H_{10}BrN_3O_3S$ . Вычислено (%): С, 39.35; Н, 2.20; N, 19.12. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3419 ( $NH_2$ ), 3298 ( $NH_2$ ), 2214 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.86 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 7.97-7.96 (м, 1H, CH), 7.74-7.72 (м, 1H, CH), 7.25-7.23 (м, 1H, CH), 2.63 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.6, 149.1, 147.9, 145.6, 132.8, 128.6, 127.9, 127.8, 114.4, 80.8, 72.5, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 365  $[M]^+$  (92), 367  $[M + 2]^+$  (100), 286  $[M - Br + 1]^+$  (50), 253  $[M - Br - CN]^+$  (21).

**7-Амино-3-иод-5-(метилсульфанил)-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-**



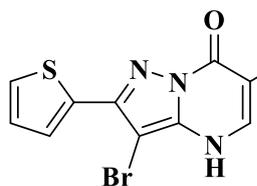
**карбонитрил 25d.** Выход 0.34 г (83%), порошок серого цвета, т. пл. 279-281 °С. Найдено (%): С, 34.69; Н, 2.21; N, 17.17  $C_{12}H_8IN_5S_2$ . Вычислено (%): С, 34.88; Н, 1.95; N, 16.95. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3424 ( $NH_2$ ), 3294 ( $NH_2$ ), 2216 ( $C\equiv N$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.17 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.03-8.02 (м, 1H, CH), 7.63-7.61 (м, 1H, CH), 7.21-7.19 (м, 1H, CH), 2.66 (с, 3H, SMe). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMCO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 162.4, 150.6, 149.1, 148.4, 133.9, 128.4, 127.8, 127.7, 114.5, 72.4, 50.3, 12.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 413  $[M]^+$  (100), 286  $[M - I]^+$  (28), 253  $[M - I - HS]^+$  (16).

**3-Бром-2-метил-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 28b.** Выход 0.20 г (74%), порошок



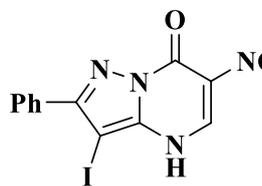
желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 31.02; Н, 2.10; N, 20.48.  $C_7H_5BrN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 30.79; Н, 1.85; N, 20.52. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1664 (C=O), 1580 (NO<sub>2</sub>), 1284 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.97 (с, 1H, C(5)H), 2.30 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 151.9, 148.7, 144.3, 139.8, 122.3, 80.4, 12.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 272 [M]<sup>+</sup> (26), 274 [M + 2]<sup>+</sup> (26), 242 [M – NO]<sup>+</sup> (1), 198 [M – NO<sub>2</sub> – CO]<sup>+</sup> (6), 146 [M – NO<sub>2</sub> – Br]<sup>+</sup> (10).

**3-Бром-6-нитро-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 28d.** Выход 0.19 г (57%),



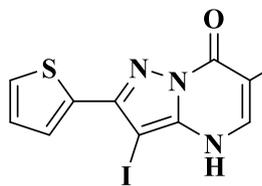
порошок тёмно-жёлтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 35.18; Н, 1.55; N, 16.39.  $C_{10}H_5BrN_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 35.21; Н, 1.48; N, 16.42. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1697 (C=O), 1582 (NO<sub>2</sub>), 1318 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 9.01 (с, 1H, C(5)H), 7.88-7.87 (м, 1H, CH), 7.74-7.73 (м, 1H, CH), 7.24-7.22 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 149.0, 146.8, 145.4, 142.5, 133.1, 128.3, 128.0, 127.4, 122.5, 78.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 340 [M]<sup>+</sup> (40), 342 [M + 2]<sup>+</sup> (37), 266 [M – NO<sub>2</sub> – CO]<sup>+</sup> (6), 233 [M – CO – Br + 1]<sup>+</sup> (4), 200 [M – CO – Br – HS + 1]<sup>+</sup> (11).

**3-Иод-6-нитро-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 29с.** Выход 0.18 г (48%), порошок



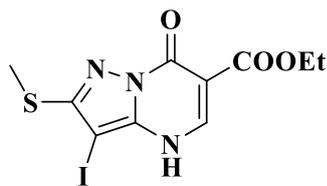
желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 37.62; Н, 2.01; N, 14.59.  $C_{12}H_7IN_4O_3$ . Вычислено (%): С, 37.72; Н, 1.85; N, 14.66. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1670 (C=O), 1574 (NO<sub>2</sub>), 1317 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.97 (с, 1H, C(5)H), 7.93-7.91 (м, 2H, Ph), 7.53-7.47 (м, 3H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 154.5, 149.1, 144.9, 144.8, 132.0, 129.3, 128.5, 128.3, 122.4, 47.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 382 [M]<sup>+</sup> (90), 255 [M – I]<sup>+</sup> (27), 210 [M – I – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (2).

**3-Иод-6-нитро-2-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-он 29d.** Выход 0.24 г (63%),



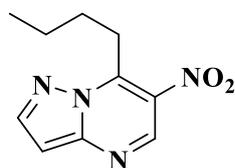
порошок желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 30.85; Н, 1.34; N, 14.39.  $C_{10}H_5IN_4O_3S$ . Вычислено (%): С, 30.95; Н, 1.30; N, 14.44. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1707 (C=O), 1582 (NO<sub>2</sub>), 1324 (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 8.93 (с, 1H, C(5)H), 7.97-7.96 (м, 1H, CH), 7.59-7.58 (м, 1H, CH), 7.19 – 7.17 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 149.5, 149.1, 145.9, 145.5, 134.2, 128.1, 127.9, 127.3, 122.3, 47.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 388 [M]<sup>+</sup> (40), 261 [M – I]<sup>+</sup> (45), 342 [M – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (3).

Этиловый эфир 3-иод-7-оксо-2-(метилсульфанил)пиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-карбоновой кислоты **46с**. Выход 0.25 г (65%), порошок светло-серого



цвета, т. пл. 266-268 °С. Найдено (%): С, 31.52; Н, 2.86; N, 11.00.  $C_{10}H_{10}IN_3O_3S$ . Вычислено (%): С, 31.68; Н, 2.66; N, 11.08. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1703 (C=O), 1583 (C=O), 1292 (C–O). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 13.00 (уш. с, 1H, NH), 8.28 (с, 1H, C(5)H), 4.27 (кв, 2H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 2.61 (с, 3H, SMe), 1.34 (т, 3H,  $CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.2, 155.3, 151.6, 145.1, 143.2, 99.5, 60.1, 44.5, 14.2, 13.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 379  $[M]^+$  (28), 333  $[M - C_2H_5OH]^+$  (26), 206  $[M - C_2H_5OH - I]^+$  (24).

**7-Бутил-6-нитропиразоло[1,5-а]пиримидин 56**. К охлаждённому до -78 °С раствору 1 ммоль



(0.33 г) соединения **36** в 10 мл ТГФ вносят по каплям 3.3 ммоль (1.32 мл) *n*-BuLi (2.5М раствор в гексане) через септу так, чтобы температура реакционной массы не превышала -76 °С. После выдерживания реакционной массы в интервале температур от -78 до -76 °С течение 10 минут, через септу добавляют по каплям раствор 1 ммоль (0.418 гр) рибонолактона **58** в 3 мл ТГФ. Выдерживают реакционную массу при -78 °С 2ч., после чего убирают охлаждающую баню и к нагретой до +5 °С реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл 1М раствора AcOH и оставляют перемешиваться на 10 минут. Водный слой отделяют, экстрагируют EtOAc (3 × 10 мл), органические слои объединяют, промывают последовательно 20 мл воды, 20 мл 1М раствора  $NaHCO_3$ , 20 мл насыщенного раствора NaCl и сушат над  $MgSO_4$ . Органический слой декантируют и упаривают досуха под вакуумом. Полученный маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc/гексан 1 : 10;  $R_f - 0.39$ ). Выход 0.022 г (10%), масло тёмно-коричневого цвета. Найдено (%): С, 54.66; Н, 5.52; N, 25.38.  $C_{10}H_{12}N_4O_2$ . Вычислено (%): С, 54.54; Н, 5.49; N, 25.44. ИК спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1594 ( $NO_2$ ), 1250 ( $NO_2$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.11 (с, 1H, C(5)H), 8.34, 6.85 (оба д, по 1H, C(2)H и C(3)H,  $J = 2.2$  Гц), 3.74-3.70 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.88-1.82 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.66-1.52 (м, 2H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.02 (т, 3H,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DCCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 151.5, 148.9, 148.4, 144.9, 99.7, 29.7, 28.9, 27.9, 23.1, 13.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 220  $[M]^+$  (11), 205  $[M - CH_3]^+$  (11), 191  $[M - C_2H_5]^+$  (15), 178  $[M - C_3H_7]^+$  (45), 133  $[M - C_3H_7 - NO_2 + 2]$  (100).

**1-((5-Метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол (60), 1,1'-**

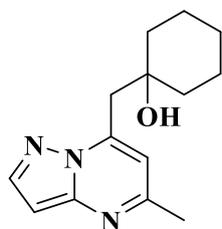
**(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диилбис(метилен))бис(циклогексан-1-ол) (61), 1-((3-**

**циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол**

**(62)**. К охлаждённому до -78 °С раствору 1 ммоль (0.226 г) соединения **3** в 10 мл ТГФ вносят по каплям 3.3 ммоль (1.32 мл) *n*-BuLi (2.5М раствор в гексане) через септу так, чтобы температура

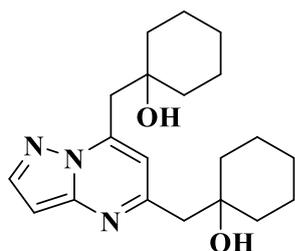
реакционной массы не превышала  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После выдерживания реакционной массы в интервале температур от  $-78$  до  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$  течение 20 минут, через септу добавляют по каплям 1,2 ммоль (0.124 мл) циклогексанона, растворенного в 2 мл ТГФ. Реакционную массу выдерживают при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  2ч., после чего убирают охлаждающую баню и к нагретой до  $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$  реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл 1М раствора AcOH и оставляют перемешиваться на 10 минут. Водный слой отделяют, экстрагируют EtOAc ( $3 \times 10$  мл), органические слои объединяют, промывают последовательно 20 мл воды, 20 мл 1М раствора  $\text{NaHCO}_3$ , 20 мл насыщенного раствора NaCl и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Органический слой декантируют и упаривают досуха под вакуумом. Полученный остаток очищают флеш хроматографией на силикагеле, первоначально выделяя соединение **60** с использованием  $\text{Et}_2\text{O}$  в качестве элюента, затем соединения **61** и **62** при помощи смеси растворителей  $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$  9 : 2. Выход указан отдельно для каждого соединения.

**1-((5-Метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол 60.** Выход 0.19 г (79%),



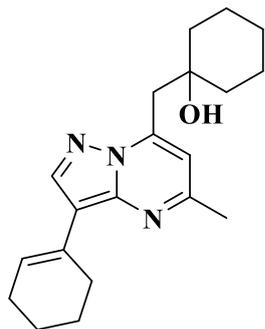
порошок светло-коричневого цвета, т. пл.  $88-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ;  $R_f - 0.59$ ). Найдено (%): C, 68.50; H, 7.89; N, 17.05.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено (%): C, 68.54; H, 7.81; N, 17.13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.03 (д, 1H, C(2)H,  $J = 2.3$  Гц), 6.56 (с, 2H, C(3)H и C(6)H), 5.12 (с, 1H, OH), 3.32 (с, 2H, C(7)CH<sub>2</sub>), 2.58 (с, 3H, C(5)Me), 1.60-1.43 (м, 10H, циклогексил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 159.0, 149.1, 146.0, 144.1, 110.7, 96.1, 71.8, 44.1, 38.6, 25.7, 24.7, 22.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 245 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (4), 227 [ $\text{M} - \text{OH} + 1$ ]<sup>+</sup> (7), 147 [ $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]<sup>+</sup> (100).

**1,1'-(Пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7-диилбис(метилен))бис(циклогексан-1-ол) 61.** Выход



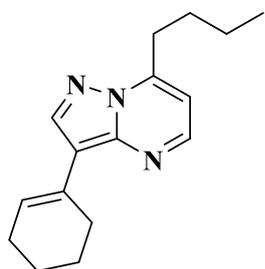
0.034 г (10%), порошок светло-коричневого цвета, т. пл.  $88-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$  9 : 2;  $R_f - 0.61$ ). Найдено (%): C, 69.90; H, 8.59; N, 12.22.  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 69.94; H, 8.51; N, 12.23. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.04, 6.58 (оба д, по 1H, C(2)H, C(3)H,  $J = 2.4$  Гц), 6.56 (с, 1H, C(5)H), 5.01 (с, 1H, OH), 4.16 (с, 1H, OH), 3.34 (с, 2H, C(7)CH<sub>2</sub>), 2.93 (с, 2H, C(5)CH<sub>2</sub>), 1.70-1.43 (м, 20H, бисциклогексил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 160.1, 148.4, 146.3, 144.2, 111.7, 96.4, 38.5, 37.9, 25.8, 25.6, 22.4, 22.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 343 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (3), 245 [ $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]<sup>+</sup> (50), 147 [ $\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ ]<sup>+</sup> (100).

**1-((3-Циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)метил)циклогексан-1-ол** **62**.



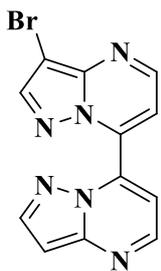
Выход 0.020 г (6%), порошок жёлтого цвета, т. пл. 144-146°C (CHCl<sub>3</sub>/MeCN 9 : 2; *R<sub>f</sub>* – 0.86). Найдено (%): 73.78; Н, 8.39; N, 12.75. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено (%): С, 73.81; Н, 8.36; N, 12.91. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 7.99, 6.78 (оба с, по 1H, C(2)H, C'(2)H), 6.52, 5.33 (оба с, по 1H, C(5)H, OH), 3.28 (с, 2H, C(7)-CH<sub>2</sub>), 2.59 (с, 3H, C(5)Me), 2.51, 2.27 (оба с, по 2H, C'(3)H<sub>2</sub>, C'(6)H<sub>2</sub>), 1.72-1.42 (м, 14H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 158.5, 145.8, 144.9, 141.1, 128.2, 124.0, 111.9, 110.7, 71.7, 44.3, 38.6, 27.7, 25.8, 25.8, 25.0, 23.0, 22.5, 22.5, 1.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 325 [M]<sup>+</sup> (55), 227 [M – C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O]<sup>+</sup> (100).

**7-Бутил-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин** **66**.



К охлаждённому до -80 °С раствору 1 ммоль (0.244 г) соединения **45** в 10 мл ТГФ вносят по каплям 3.3 ммоль (1.32 мл) *n*-BuLi (2.5М раствор в гексане) через септу так, чтобы температура реакционной массы не превышала -76 °С. После выдерживания реакционной массы в интервале температур от -78 до -76 °С течение 20 минут, через септу добавляют по каплям 1 ммоль (0.103 мл) циклогексанона, растворенного в 2 мл ТГФ. Реакционную массу выдерживают при -78 °С 2ч., после чего убирают охлаждающую баню и к нагревшейся до +5 °С реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл 1М раствора AcOH и оставили перемешиваться на 10 минут. Водный слой отделяют, экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл), органические слои объединяют, промывают последовательно 20 мл воды, 20 мл 1М раствора NaHCO<sub>3</sub>, 20 мл насыщенного раствора NaCl и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Органический слой декантируют и упаривают досуха под вакуумом. Полученный остаток очищают флеш хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>/гексан 1 : 1; *R<sub>f</sub>* – 0.62). Выход 0.038 г (15%), масло коричневого цвета. Найдено (%): 75.33; Н, 8.35; N, 16.57. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 75.26; Н, 8.29; N, 16.46. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 8.38 (д, 1H, C(2)H, *J* = 4.2 Гц), 8.08, 6.70 (оба с, по 1H, C(2)H, C(2')H), 6.62 (д, 1H, C(5)H, *J* = 4.2 Гц), 3.15-3.11 (м, 2H, C(1'')H<sub>2</sub>), 2.56-2.52, 2.28-2.40 (оба м, по 2H, C(3')H<sub>2</sub>, C(6')H<sub>2</sub>), 1.81 (м, 4H, C(4')H<sub>2</sub>, C(5')H<sub>2</sub>), 1.70-1.67, 1.50-1.44 (оба м, по 2H, C(2'')H<sub>2</sub>, C(3'')H<sub>2</sub>), 0.97 (т, 3H, C(4'')H<sub>3</sub>, *J* = 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DCCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 149.95, 148.05, 144.81, 141.43, 128.30, 124.08, 112.68, 106.06, 30.16, 27.91, 27.83, 25.74, 23.03, 22.58, 22.42, 13.90. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 255 [M]<sup>+</sup> (100), 240 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (12), 226 [M – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (41).

**3-Бром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидин 67.** К охлаждённому до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 1 ммоль (0.20

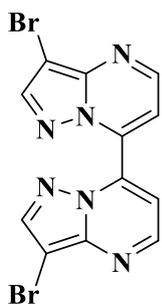


г) соединения **51a** в 10 мл ТГФ вносят по каплям 3.3 ммоль (1.32 мл) *n*-BuLi (2.5M раствор в гексане) через септу так, чтобы температура реакционной массы не превышала  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После выдерживания реакционной массы в интервале температур от  $-78$  до  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$  течение 10 минут, через септу добавляют по каплям раствор 1 ммоль (0.418 г) рибонолактона **58** в 3 мл ТГФ. Выдерживают реакционную массу при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  2ч., после чего убирают охлаждающую баню и к

нагревшейся до  $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$  реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл 1M раствора AcOH и оставляют перемешиваться на 10 минут. Водный слой отделяют, экстрагируют EtOAc ( $3 \times 10$  мл), органические слои объединяют, промывают последовательно по 20 мл водой, 1M раствором  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным раствором NaCl и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Органический слой декантируют и упаривают досуха под вакуумом. Полученный маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ ;  $R_f - 0.33$ ). Выход 0.016 г (5%), порошок жёлтого цвета, т. пл.  $240-242\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Найдено (%): C, 45.65; H, 2.38; N, 26.79.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrN}_6$ . Вычислено (%): C, 45.74; H, 2.24; N, 26.67. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.89, 8.80 (оба д, по 1H, C(5')H и C(6')H,  $J = 4.2$  Гц), 8.37 (с, 1H, C(2')H), 8.20 (д, 1H, C(2)H,  $J = 2.4$  Гц), 7.73 (д, 1H, C(5)H,  $J = 4.2$  Гц), 7.61 (д, 1H, C(6)H,  $J = 4.2$  Гц), 6.95 (д, 1H, C(3)H,  $J = 2.4$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 150.8, 149.3, 148.4, 145.0, 144.9, 144.4, 137.3, 135.8, 111.2, 110.4, 97.4, 84.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 314  $[\text{M}]^+$  (99), 316  $[\text{M} + 2]^+$  (100), 235  $[\text{M} - \text{Br} + 1]^+$  (26).

**3,3'-Дибром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидины 68a-с (общая методика).** К охлаждённому до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 1 ммоль соответствующего 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **51a-с** в 10 мл ТГФ вносят по каплям 0.5 ммоль (0.5 мл) LiHMDS (1M раствор в ТГФ) через септу так, чтоб температура не превышала  $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После выдерживания реакционной массы при охлаждении в течение 10 минут убирают охлаждающую баню и выдерживают реакционную массу при комнатной температуре 12 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 5 мл ТГФ.

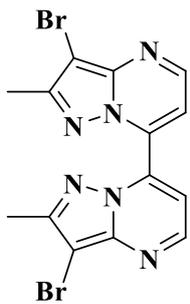
**3,3'-Дибром-7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидин 68a.** Выход 0.11 г (30%), порошок желтого



цвета, т. пл.  $277-279\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Найдено (%): C, 36.52; H, 1.55; N, 21.28.  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_6$ . Вычислено (%): C, 36.58; H, 1.53; N, 21.33. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.77 (д, 2H, C(5)H и C(5')H,  $J = 4.2$  Гц), 8.17 (с, 2H, C(2)H и C(2')H), 7.74 (д, 2H, C(6)H и C(6')H,  $J = 4.2$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DCCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\delta$  149.3, 146.4, 145.1, 136.1, 111.1, 86.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 392  $[\text{M}]^+$  (51), 394  $[\text{M} + 2]^+$  (100), 396  $[\text{M} + 4]^+$  (50), 313  $[\text{M} - \text{Br} + 1]^+$  (17), 234  $[\text{M} - \text{Br} - \text{Br} + 2]^+$

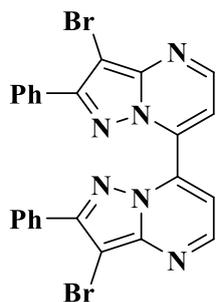
(10).

**3,3'-Дибром-2,2'-диметил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиримидин 68b.** Выход 0.17 г (39%), порошок



желтого цвета, т. пл. >300 °С. Найдено (%): С, 39.81; Н, 2.42; N, 19.98.  $C_{14}H_{10}Br_2N_6$ . Вычислено (%): С, 39.84; Н, 2.39; N, 19.91. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.81 (д, 2H, C(5)H и C(5')H,  $J = 4.2$  Гц), 7.59 (д, 2H, C(6)H и C(6')H,  $J = 4.2$  Гц), 2.34 (с, 6H, C(2)Me и C(2')Me). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 152.69, 150.45, 145.48, 136.00, 110.75, 84.91, 12.93. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 420  $[M]^+$  (50), 422  $[M + 2]^+$  (100), 424  $[M + 4]^+$  (52), 341  $[M - Br + 1]^+$  (12), 261  $[M - Br - Br]^+$  (9).

**3,3'-Дибром-2,2'-дифенил-7,7'-бипиразоло[1,5-а]пиримидин 68c.** Выход 0.180 г (33%),



порошок желтого цвета, т. пл. 278-280 °С. Найдено (%): С, 52.85; Н, 2.44; N, 15.55.  $C_{24}H_{14}Br_2N_6$ . Вычислено (%): С, 52.77; Н, 2.58; N, 15.39. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.93 (д, 2H, C(5)H и C(5')H,  $J = 4.2$  Гц), 7.89 (д, 2H, C(6)H и C(6')H,  $J = 4.2$  Гц), 7.85 (д, 4H, Ph,  $J = 7.2$  Гц), 7.50-7.44 (м, 6H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 151.84, 150.77, 146.51, 135.84, 130.95, 129.51, 128.74, 128.08, 112.17, 83.33. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 544  $[M]^+$  (51), 548  $[M + 4]^+$  (49), 546  $[M + 2]^+$  (100), 465  $[M - Br + 1]^+$  (7), 385  $[M - Br - Br]^+$  (9).

## Исследование фармакологической активности

### Исследование противовирусной активности и цитотоксичности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 штамма hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 *in vitro*

Исследование *in vitro* противовирусной активности проведено в отношении вируса SARS-CoV-2. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентрации 10 мг/мл (исходный раствор) и хранили при -20 °С. В исследовании был использован штамм hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020 коронавируса SARS - CoV-2 высоко гомологичный вирусному изоляту, выделенному в начале пандемии в г. Ухань (КНР).

#### Клеточные культуры

Клетки *Vero E6* (эпителиальные из почки Африканской зеленой мартышки, коллекционный шифр 221, полученная из «Коллекции культур клеток» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). Клетки выращивали в модифицированной среде Дульбеко (DMEM) с 10% эмбриональной сыворотки телят, 1% смесью антибиотиков и антимикотиков и 1% глутамина (Gibco, Life Technologies, UK). в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37 °С. В качестве поддерживающей среды при культивировании вируса использовали ту же среду, но с 2 % эмбриональной сыворотки.

#### Изучение цитотоксичности и противовирусной активности по «лечебно-профилактической схеме»

Для изучения токсичности исследуемых веществ в лунки 96-луночных планшетов с клетками *Vero E6* вносили по 0,1 мл каждого образца с концентрацией 50 мкМ (по 3 лунки на каждое соединение). В лунки с клеточным контролем вносили по 0,1 мл поддерживающей среды DMEM. Далее планшеты инкубировали в течение 2 сут. при 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>.

Для изучения противовирусной активности исследуемых веществ в лунки 96-луночных планшетов с клетками *Vero E6* вносили по 0,1 мл каждого образца с концентрацией 50 мкМ (по 3 лунки на каждое соединение) и инкубировали в течение 2 ч при 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>. Затем производили инфицирование монослоя вирусосодержащей жидкостью (ВСЖ) в дозе 100 ТЦИД<sub>50</sub> в объеме 0,1 мл. Спустя 1 ч адсорбции (при 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>) ВСЖ удаляли и повторно вносили исследуемые соединения в той же концентрации (50 мкМ) в объеме 0,1 мл. В лунки с контролем вируса по той же схеме вместо исследуемых образцов вносили по 0,1 мл поддерживающей среды DMEM.

Через 3-е суток инкубирования в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37 °С планшеты с монослоем клеток просматривали под инвертированным микроскопом, чтобы убедиться в том, что в лунках с контролем вируса ЦПД достигало 85 - 100%. Далее культуральную среду удаляли и в каждую лунку планшета вносили витальный (прижизненный) краситель МТТ в объеме 0,75 мл с концентрацией 1 мг/мл, растворенный в ФСБ-Д (фосфатно-солевом буфере Дульбекко).

Планшеты инкубировали в течение 90 мин при 37 °С. Супернатант удаляли и кристаллы тетразолия растворяли в 0,1 мл ДМСО в течение 10 мин. Далее, на многофункциональном спектрофотометре в 96-луночных планшетах при длине волны 450 нм измеряли ОП, которая является показателем количества жизнеспособных клеток в монослое, сохраненных при ЦПД вируса или токсического действия исследуемого соединения.

Оценку влияния токсического или цитопатического действия на монослой клеток производили с использованием программного приложения Microsoft Excel. Относительную степень сохранности монослоя клеток рассчитывали по формуле:

$$\text{Сохранность монослоя (\%)} = \frac{\text{среднее значение ОП опыта}}{\text{среднее значение ОП контроля клеток}} \times 100\%.$$

Если данный показатель при использовании какого-либо соединения превышал значение 50%, то активность данного соединения была изучена в диапазоне концентраций 0,05÷1000 мкМ (профилактическая схема).

#### Изучение цитотоксичности и противовирусной активности по «профилактической схеме»

Клетки *Vero* высевали в 96-луночные планшеты ( $2 \times 10^4$  клеток на лунку) и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С до образования конфлюэнтного монослоя. Затем среду удаляли из лунок и заменяли 200 мкл свежей среды, содержащей соединение в диапазоне концентраций от 1 до 100 мкМ, и инкубировали в течение 2 ч. Далее среду удаляли из лунок и заменяли свежей средой, содержащей вирус в концентрации, создающей множественность заражения клеток 0,1 (на 10 клеток один инфекционный вирус). После 1-часовой инкубации среду заменяли свежей средой, содержащей соединение в ранее указанных концентрациях, и инкубировали в течение 72 - 96 часов при 37 °С до появления цитопатического действия (ЦПД) вируса на монослой клеток в лунках с контролем вируса (не содержащих ингибитор).

В лунках с интактным монослоем клеток *Vero* (контроль жизнеспособности клеток), в которые не вносили вирус, поддерживающая среда содержала ДМСО, в концентрации соответствующей таковой при разведении соединения.

Количество жизнеспособных клеток (защищенных от ЦПД вируса соединением) определяли с помощью реагента 3-(4,5-диметилтиазол-2-Ил)-2,5-дифенил-2Н-tetrazoliumbromide (метод МТТ). В основе теста лежит реакция превращения бледно-желтого 3-(4,5-диметилтиазолин-2)-2,5 дифенилтетразолий бромида (Sigma-Aldrich, USA) в формазан фиолетового цвета под действием фермента сукцинатдегидрогеназы.

Для этого к супернатанту клеток добавляли раствор МТТ (50 мкл, 5 мг/мл). Планшет инкубировали в течение 90 мин при 37 °С. Супернатант полностью удаляли, а клетки

фиксируют 4% - м раствором формальдегида в течение 30 мин. Кристаллы тетразолия растворяли в 1 мл 96 % этанола в течение 10 мин и добавляли в лунки планшета.

На многофункциональном спектрофотометре xMark (Bio-Rad, USA) измеряли значения оптической плотности (экстинкцию) в 96-луночных планшетах при длине волны 450 нм. В качестве контроля интактного монослоя клеток использовали лунки, не зараженные вирусом.

Эффективность ингибирования вирусной репродукции изучаемым соединением определяли по формуле:

$$\text{Ингибирование, \%} = \frac{100 - (ОП_{\text{опыт}} - ОП_{\text{кл. контроль}})}{(ОП_{\text{вир. контроль}} - ОП_{\text{кл. контроль}})}$$

где ОП – оптическая плотность.

По показателям ОП рассчитывали 50 %-ю токсическую концентрацию (TC<sub>50</sub>) и 50 %-ю ингибирующую (эффективную) концентрацию (IC<sub>50</sub>) соединения при помощи компьютерной программы SoftMaxPro-4.0. На основании этих показателей рассчитывали индекс селективности (SI) исследуемого образца:

$$SI = TC_{50} / IC_{50}.$$

где TC<sub>50</sub> – это концентрация вещества, при которой разрушаются (теряют жизнеспособность) 50 % клеток в неинфицированном монослое;

IC<sub>50</sub> – это концентрация вещества, при которой не разрушаются (остаются жизнеспособными) 50 % клеток в инфицированном монослое.

На каждое разведение соединения использовали по 3 лунки планшета, по которым определяли среднее значение.

### **Исследование противовирусной активности и цитотоксичности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 штамма nCov/Victoria/1/2020 *in vitro***

#### Клеточные культуры

Исследование проведено на культуре клеток Vero E6, суточный монослой в 96-луночных культуральных планшетах (Eppendorf, Германия) конfluenceностью не менее 90%, ростовая среда ДМЕМ (Биолот) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, (Биолот)). Поддерживающая среда – ИглаМЕМ («Биолот») с добавлением 1% эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, (Биолот)).

#### Вирус

Коронавирус SARS-CoV-2 штамм nCov/Victoria/1/2020, 5 пассаж в культуре клеток Vero E6. Штамм вируса был получен из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ БВ «Вектор» Роспотребнадзора. Рабочая доза вируса 100 ТЦД<sub>50</sub>/лунку.

Навески соединений были растворены в ДМСО до концентрации 50 мМ.

Изучение цитотоксичности и противовирусной активности методом «первичного скрининга»

На монослой культуры клеток наносили разведения соединений начиная с концентрации 150 мМ в двух повторах (были приготовлены четыре последовательные трехкратные разведения каждого из соединений), затем вносили поддерживающую среду без вируса (для определения токсической концентрации соединений) и жидкость содержащую вирус в дозе 100 ТЦД<sub>50</sub> (для определения ингибирующей активности соединений). Культуральные планшеты инкубировали при 37°C в течение 3 суток, затем окрашивали МТТ (1 мг/мл). Учет результатов проводили на планшетном анализаторе (ThermoScientificMultiskanFC). Были выбраны соединения, которые проявили ингибирующую активность при этом сохранность монослоя – не менее 50% по сравнению с контролем при визуальной оценке результатов и на основании показателя оптической плотности (ОП).

Изучение цитотоксичности и противовирусной активности методом «скрининга»

Соединения, которые проявили ингибирующую активность, были исследованы в режиме скрининга как было описано ранее, но в четырех повторах, а также было сделано пять последовательных трехкратных разведений. Для соединений показавших низкую токсичность были использована начальная концентрация 1350 мМ, обработку данных осуществляли при помощи программы SOFTmax PRO 4.0 с использованием 4-х параметрического метода анализа. Были определены 50% токсическая концентрация (CC<sub>50</sub>) и концентрации 50% ингибирования (IC<sub>50</sub>), рассчитан индекс селективности (SI) – отношение токсичности соединения и ингибирующей активности ( $SI = CC_{50} / IC_{50}$ ). Отбор перспективных соединений для дальнейшего изучения проводили при сохранности монослоя не менее 50% по сравнению с контролем на основании визуальной оценки результатов и показателя оптической плотности (ОП). Противовирусную активность (ПВА) рассчитывали для эффективной концентрации каждого соединения и выражали как процент (%) на который ОП инфицированных клеток, обработанных препаратом (ОП<sub>и</sub>), отличается от среднего ОП неинфицированных клеток при той же концентрации препарата (ОП<sub>н</sub>):  $\%ПВА = 100 * (ОП_{и\ обработанных\ препаратом} - ОП_{и\ необработанных\ препаратом}) / (ОП_{н\ обработанных\ препаратом} - ОП_{и\ необработанных\ препаратом})$ .

Изучение цитотоксичности и противовирусной активности по «лечебной схеме»

Монослой культуры клеток инфицировали вирусом в дозе 100 ТЦД<sub>50</sub>/лунку, через 2 часа экспозиции культуру клеток трехкратно промывали, затем наносили разведения соединений. Далее, как было описано для испытаний методом «скрининга».

Изучение цитотоксичности и противовирусной активности по «лечебно-профилактической схеме»

Проведена 2 ч инкубация культуры клеток с препаратом, затем 1 ч адсорбции вируса, удаление инокулята, внесение препарата. Далее, как было описано для испытаний методом «скрининга».

При оценке результатов при лечебной и профилактической схемах протективным эффектом считали сохранность монослоя не менее 50 % при сравнении с оптической плотностью контроля клеток на основании показателя ОП.

#### Изучение влияния разных концентраций соединений на репродукцию вируса

Был произведён отбор пробы культуральной жидкости из планшетов, на которых проводили реакцию, через 3 суток после инфицирования. Затем их титровали на монослой культуры клеток Vero E6. Через 1 час экспозиции монослой трехкратно промывали культуральной средой ИглаМЕМ с добавлением антибиотиков, затем добавляли поддерживающую среду. Культуральные планшеты инкубировали в течение 4 суток, затем окрашивали раствором генцианвиолета. Положительным считали результат при наличии ЦПД при визуальном осмотре. Оценку противовирусной активности соединений в отношении коронавируса SARS-CoV-2 проводили по степени ингибирования редукции вируса. Для расчета вирусной редукции использовали формулу:  $R = (lg_{10}A_0) - (lg_{10}A_n)$ , где  $A_0$  – титр вируса/0,1мл в образце культуральной жидкости после инфицирования культуры клеток не обработанных химическим соединением,  $A_n$  – титр вируса/0,1мл в образце культуральной жидкости после инфицирования культуры клеток обработанных химическим соединением. Химическим соединением, обладающим ингибирующим эффектом, считали соединение, подавляющее размножение вируса в культуре клеток на  $1,7-2,0 lg_{10}$  [124, 125].

#### **Исследование противовирусной активности в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vivo***

Исследование *in vivo* противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2 проведено на модели сирийского хомячка. В эксперименте использованы сирийские хомячки мужского пола возрастом 4 мес. массой 90-100 г, разделённые на 2 группы: лечения (n=6) и контроля (n=6). Для заражения использован вирус hCoV-19/Russia/Vologda-171613-1208/2020, высоко гомологичный референс-штамму Wuhan-Hu-1. Инфицирующая доза при интраназальном введении составила 50 ИД<sub>50</sub>.

Исследуемое соединение для внутрижелудочного введения суспендировали в водном р-ре метил целлюлозы 0,75%, до концентрации 90 мг/мл. Суточная доза вводимого вещества составила 900 мг/кг. Животным суспензию вводили внутрижелудочно по 0,5 мл через зонд 18G 2 раза в день, в течение 4 суток, начиная первое введение за 2 часа перед заражением, затем через 2 часа после заражения, далее в течение 3-х суток каждые 12 часов. Группа контроля вместо

исследуемого соединения получала 0,75% р-р метилцеллюлозы по аналогичной с группой лечения схеме.

Контроль клинического состояния проводили ежедневно, измеряя массу тела. На 4-е сутки после заражения животных выводили из эксперимента. В тканях легких и носовой полости вирусную нагрузку измеряли методом ОТ-ПЦР реального времени, инфекционный титр на культуре клеток *Vero*.

Вирусная нагрузка в лёгких животных оценивалась по статистическому критерию Манна-Уитни.

**Таблица 5.** Данные рентгеноструктурного анализа для соединения **52, 54, 56**

Структура	<b>52</b>	<b>54</b>	<b>56</b>
Растворитель	CHCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>
Брутто-формула	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>6</sub> Br	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O
Молекулярная масса	315.13	245.33	325.46
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	P-1	P2 <sub>1</sub> /c	P-1
a/Å	7.7131(10)	11.6207(7)	5.5570(6)
b/Å	8.4425(9)	12.0292(5)	9.8973(12)
c/Å	9.9524(11)	9.6456(5)	16.510(2)
α/град	80.892(9)	90	91.197(11)
β/град	88.921(10)	98.546(5)	94.447(10)
γ/град	63.799(11)	90	101.296(10)
V/Å <sup>3</sup>	573.20(13)	1333.34(12)	887.16(19)
Z	2	4	2
d <sub>выч</sub> /г см <sup>-3</sup>	1.826	1.222	1.2183
μ/см <sup>-1</sup>	0.358	0.079	0.076
Область сканирования (θ), °	7.014 < θ < 61.526	4.902 < θ < 62.486	4.8 < θ < 52.74
Количество измеренных отражения (R <sub>int</sub> )	7148 (R <sub>int</sub> = 0.0804)	3625 (R <sub>int</sub> = 0.0288)	5638(R <sub>int</sub> =0.0321)
Количество отражения с I ≥ 2σ(I)	3142	3625	3285
Число уточняемых параметров, R <sub>1</sub> (I ≥ 2σ(I))	173	168	242
wR <sub>2</sub> (по всем отражениям)	0.2026	0.1860	0.3231

## Заключение

При выполнении диссертационной работы получены следующие результаты:

1) На основании проведённого литературного обзора современных подходов к синтезу С-нуклеозидов показано, что наиболее распространённым и перспективным является метод прямого образования гликозидной связи «углерод-углерод» между предварительно функционализированными агликоном и углеводом. При этом самый распространённый вариант реализации этого метода – использование галогенсодержащих агликонов, которые активируют металлоорганическими реагентами и вводят в реакцию с (псевдо)углеводами, содержащими электрофильный фрагмент;

2) Разработан универсальный метод синтеза широкого ряда 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, основанный на последовательности «циклоконденсация-галогенирование» по ретросинтетической схеме [3+3]. Показано, что такая последовательность более эффективна, нежели циклоконденсация галогенсодержащих аминопиразолов с биелектрофилами, в результате которой образуются побочные, дегалогенированные и полигалогенированные, продукты и, как следствие, существенно снижается выход целевого гетероцикла;

3) Исследована возможность замещения атома галогена в полученных 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинах с образованием соответствующего карбаниона под действием *n*-BuLi, LDA, LiHMDS и PhLi с целью дальнейшего взаимодействия с кетонами;

4) Показано, что взаимодействие 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с кетонами в присутствии *n*-BuLi зачастую приводит к неожиданным продуктам нуклеофильного замещения по пиримидиновому кольцу или по функциональным группам в этом кольце с параллельным дегалогенированием пиразольного цикла, однако, без образования желаемой С-С гликозидной связи с кетоном. С помощью оптимизации условий процесса удалось продемонстрировать, что возможно образование новой С-С гликозидной связи между пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновым агликоном и кетоном в присутствии *n*-BuLi, однако, данный процесс протекает медленнее, чем побочные реакции по пиримидиновому циклу;

5) Обнаружен ряд необычных, ранее не описанных, превращений, основанных на СН-кислотности метильных фрагментов в 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидине в присутствии *n*-BuLi, при этом показано, что С7-метильная группа более активна, чем С5-метильный фрагмент;

6) Показана склонность 2-*R*-3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии LDA, LiHMDS или *n*-BuLi вступать в реакцию димеризации по С7-Н-положению в соответствии с механизмом нуклеофильного замещения водорода (S<sub>N</sub>H);

7) Исследована противовирусная активность и цитотоксичность некоторых синтезированных гетероциклов ряда 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в системах *in*

*vitro* и *in vivo* в отношении вируса SARS-CoV-2. Проанализированы полученные результаты биологических испытаний и сделаны выводы по соотношению «структура-активность». Для соединения-лидера этилового эфира 2-(адамант-1-ил)-3-бром-7-оксопиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты подготовлена и отправлена заявка на получение патента РФ (Регистрационный номер 2024121106).

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшее развитие темы может быть связано с расширенными исследованиями 3-Н- и 3-галоген-2-(адамант-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, нацеленными на поиск соединений с высокой фармакологической активностью не только в отношении коронавирусной инфекции, но и других социально значимых и опасных заболеваний. Такой поиск может быть построен на выявленных в рамках данной диссертации закономерностях «структура-активность». Немаловажным является более детальное изучение региоселективности взаимодействия литийорганических реагентов с 3-Н- и 3-галогенпиразоло[1,5-*a*]пиримидинами. В результате оптимизации условий реакции и варьирования электрофильных реагентов могут быть получены С-нуклеозиды пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда с высокими выходами и потенциально высокой фармакологической активностью. Обнаруженные необычные превращения в ряду пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии литийорганических реагентов также требуют пристального изучения. Изучение механизма реакции образования димерных структур при помощи современных физико-химических методов анализа, а также варьирования электрофильных реагентов в реакциях с 3-бром-5,7-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидином может привести к открытию новых методов функционализации пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с получением ранее неизвестных, и потому, крайне привлекательных структур с потенциально интересными химическими и фармакологическими свойствами. Обнаруженный метод синтеза 7,7'-бипиразоло[1,5-*a*]пиримидинов открывает путь к получению систем с потенциально интересными фото-физическими свойствами, в том числе, пуш-пульного типа.

## Список сокращений и условных обозначений

Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил
bpy	2,2'-бипиридин
BSA	Бис(триметилсилил)ацетамид
BSTFA	N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид
COD	1,5-циклооктадиен
COVID	Коронавирусная инфекция
DBU	Диазабициклоундецен
DIBAL-H	Гидрид диизобутилалюминия
DIPA	Диизопропиламин
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMDO	Диметилдиоксиран
DME	Диметиловый эфир
DMT	4,4'-диметокситритил
DMTCl	4,4'-диметокситритил хлорид
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
Fmoc	Фторенилметоксикарбонил
Hal	Галоген
HATU	Азабензотриазолтетраметилуроний гексафторфосфат
Het	Гетарил
LDA	Диизопропиламид лития
LED	Светоизлучающий диод
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MCPBA	<i>мета</i> -Хлорпербензойная кислота
MDCK	Клетки собачьей почки Мадин-Дарби
MS	Молекулярные сита
MsCl	Метансульфонилхлорид
MsOH	Метансульфокислота
Nap	2-нафтилметил
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллитий
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NIS	<i>N</i> -иодсукцинимид
NMO	<i>N</i> -метилморфолин- <i>N</i> -оксид
NpsCl	2-нитробензолсульфенил хлорид
Piv	Пивалоил
PriA	Фосфорибозил-изомераза
Py	Пиридин
RdRp	РНК-зависимые РНК-полимеразы
ROESY	Rotating frame ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
SARS-CoV	Коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом
SI	Индекс селективности
TBDPS	<i>tert</i> -Бутилдифенилсилил
TBSCl	<i>tert</i> -Бутилдиметилсилил хлорид
TFOs	триплекс-формирование олигонуклеотидов
TMSCl	Триметилхлорсилан
TMSCN	Триметилсилилцианид
TMSOTf	Триметилсилилтрифторметансульфонат
TsCl	Тозилхлорид
ВГС	Вирус гепатита С
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГХ-МС	Газовая хромато-масс-спектрометрия
DMCO	Диметилсульфоксид
DMФА	Диметилформамид
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИК	Инфракрасный
ЛП	Лекарственный препарат
MTБЭ	<i>tert</i> -Бутилметилловый эфир
РНК	Рибонуклеиновая кислота
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТГФ	Тетрагидрофуран
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

## Список литературы

1. De Clercq, E. Milestones in the Discovery of Antiviral Agents: Nucleosides and Nucleotides / E. De Clercq // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – Vol. 2, № 7. – P. 535–548.
2. Niu, G. Nucleoside Antibiotics: Biosynthesis, Regulation, and Biotechnology / G. Niu, H. Tan // *Trends Microbiol.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 110–119.
3. Purine Derivatives with Antituberculosis Activity / D. A. Gruzdev et al. // *Russ. Chem. Rev.* – 2018. – Vol. 87. – № 6. – P. 604–618.
4. Development of New Antituberculosis Drugs among of 1,3- and 1,4-Diazines. Highlights and Perspectives / E. V. Verbitskiy et al. // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – Vol. 68. – № 12. – P. 2172–2189.
5. De Clercq, E. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years / E. De Clercq, G. Li // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 695–747.
6. Peasley, K. A. Nucleoside Analogue of 2, 4-Difluoropyridine Has Potential as an Antiretroviral Agent with Multiple and Unique Mechanisms of Action, and May Be Effective against the HIV Organism / K. A. Pasley // *Med. Hypotheses.* – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 408–414.
7. Simons, C. Nucleoside Mimetics : Their Chemistry and Biological Properties / C. Simons. – London : CRC Press, 2000. – P. 200.
8. Advances in the Development of Nucleoside and Nucleotide Analogues for Cancer and Viral Diseases / L. P. Jordheim et al. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2013. – Vol. 126. – № 12. – P. 447–464.
9. Matyugina, E.S. Synthesis and Biological Activity of Aza and Deaza Analogues of Purine Nucleosides / E. S. Matyugina S. N. Kochetkov, A. L. Khandzhinskaya // *Russ. Chem. Rev.* – 2021. – Vol. 90. – № 11. – P. 1454–1491.
10. Synthesis of Carbocyclic Nucleosides / L. Agrofoglio et al. // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50. – № 36. P. 10611–10670.
11. Marquez, V.E. Carbocyclic Nucleosides. / V. E. Marquez, M. I. Lim // *Med. Res. Rev.* – 1986. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–40.
12. Rodríguez, J. New Progresses in the Enantioselective Synthesis and Biological Properties of Carbocyclic Nucleosides / J. Rodríguez, M. Comin // *Mini-Reviews Med. Chem.* – 2005. – Vol. 3. – № 2. P. 95–114.
13. Wójtowicz-Rajchel, H. Synthesis and Applications of Fluorinated Nucleoside Analogues / H. Wójtowicz-Rajchel // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – Vol. 143. – P. 11–48.
14. Stockbridge, R.B. The Rate of Spontaneous Cleavage of the Glycosidic Bond of Adenosine / R. B. Stockbridge, G. K. Schroeder, R. Wolfenden // *Bioorg. Chem.* – 2010. – Vol. 38. – № 5. – P. 224–228.

15. Temburnikar, K. Recent Advances in Synthetic Approaches for Medicinal Chemistry of C-Nucleosides / K. Temburnikar, K. L. Seley-Radtke // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 14. – P. 772–785.
16. Ramasamy, K.S. New Synthetic Methodology for Tiazofurin. / K. S. Ramasamy, R. Bandaru, D. A. Averett // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – № 18. – P. 5849–5851.
17. Trost, B.M. A Versatile Enantioselective Strategy toward L-C-Nucleosides: A Total Synthesis of L-Showdomycin / B. M. Trost, L. S. Kallander // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – № 15. – P. 5427–5435.
18. Zhou, J. A Model Study to Carbocyclic Formycin A and B Analogues / J. Zhou, M. Yang, S. W. Schneller // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – № 44. – P. 8233–8234.
19. Synthesis and Antiviral Activity of 5'-Deoxyprazofurin / X. Chen et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36. – № 23. – P. 3727–3730.
20. Therapeutic Efficacy of the Small Molecule GS-5734 against Ebola Virus in Rhesus Monkeys / T. K. Warren et al. // *Nat.* – 2016. – Vol. 531. – P. 381–385.
21. Hashemian, S. M. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19 / S. M. Hashemian, T. Farhadi, A. A. Velayati // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2020. – Vol. 14. – P. 3215–3222.
22. Legraverend, M. Recent Advances in the Synthesis of Purine Derivatives and Their Precursors / M. Legraverend // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64. – № 37. – P. 8585–8603.
23. Boryski, J. Transglycosylation Reactions of Purine Nucleosides. A Review. / J. Boryski // *Nucleosides and Nucleotides.* – 1996. – Vol. 15. – № 1-3. – P. 771–791.
24. Synthesis of Benzene and Pyridine 2'-C-Methyl-C-Ribonucleosides and -Nucleotides / A. Tokarenko et al. // *European J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 36. – P. 7962–7983.
25. Wojciechowski, F. 2-Pyrenyl-DNA: Synthesis, Pairing, and Fluorescence Properties / F. Wojciechowski, J. Lietard, C. J. Leumann // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – № 20. – P. 5176–5179.
26. Kubelka, T. Synthesis of Substituted Benzyl Homo-C-Ribonucleosides and -Nucleotides as Carba Analogues of Phosphoribosylanthranilate / T. Kubelka, L. Slavětínská, M. Hocek // *European J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012. – № 26. – P. 4969–4981.
27. Improved Synthesis of Mercapto C-Nucleoside Possessing p-Phenyl Thiol as Base Using a Lithiated Coupling Reaction / A. Hatano et al. // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71. – № 7. – P. 1095–1100.
28. Weinberger, M. Synthesis of a Benzophenone-Nucleoside as Potential Triplet Energy and Charge Donor in Nucleic / M. Weinberger, H. A. Wagenknecht // *Synthesis (Stuttg).* – 2012. – Vol. 44. – P. 648–652.

29. Koszytkowska-Stawińska, M. Synthesis of 1-Pyrroline 1-Oxides Analogous to Pseudouridine / M. Koszytkowska-Stawińska, E. Mironiuk-Puchalska, W. Sas // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – № 16. – P. 1866–1870.
30. 2'-Aminoethoxy-2-Amino-3-Methylpyridine in Triplex-Forming Oligonucleotides: High Affinity, Selectivity and Resistance to Enzymatic Degradation / C. Lou et al. // *Chem. – A Eur. J.* – 2011. – Vol. 17. – № 52. – P. 14851–14856.
31. A General and Enantioselective Approach to Pentoses: A Rapid Synthesis of PSI-6130, the Nucleoside Core of Sofosbuvir / M. Peifer et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136. – № 16. – P. 5900–5903.
32. Synthesis and Anti-Influenza Activity of Pyridine, Pyridazine, and Pyrimidine C-Nucleosides as Favipiravir (T-705) Analogues / G. Wang et al. // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – № 10. – P. 4611–4624.
33. Diastereoselective Flexible Synthesis of Carbocyclic C-Nucleosides / L. Maier et al. // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – № 7. – P. 3382–3402.
34. Practical Synthesis of 1'-Substituted Tubercidin C-Nucleoside Analogs / S. E. Metobo et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – № 5. – P. 484–486.
35. Synthesis and Antiviral Activity of a Series of 1'-Substituted 4-Aza-7,9-Dideazaadenosine C-Nucleosides / A. Cho et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – № 8. – P. 2705–2707.
36. Synthesis and Characterization of 2'-C-Me Branched C-Nucleosides as HCV Polymerase Inhibitors / A. Cho et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – № 12. – P. 4127–4132.
37. Discovery of the First C -Nucleoside HCV Polymerase Inhibitor (GS-6620) with Demonstrated Antiviral Response in HCV Infected Patients / A. Cho et al. // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – № 5. – P. 1812–1825.
38. Discovery of a 2'-Fluoro-2'-C-Methyl C-Nucleotide HCV Polymerase Inhibitor and a Phosphoramidate Prodrug with Favorable Properties / T. A. Kirschberg et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27. – № 8. – P. 1840–1847.
39. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][Triazin-4-Amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses / D. Siegel et al. // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60. – № 5. – P. 1648–1661.
40. Development of a Large-Scale Cyanation Process Using Continuous Flow Chemistry En Route to the Synthesis of Remdesivir / T. Vieira et al. // *Org. Process Res. Dev.* – 2020. – Vol. 24. – № 10. – P. 2113–2121.
41. Патент США WO2011035250 A1. МПК C 07 H 19/23. Processes and intermediates for the preparation of 1'-substituted carba-nucleoside analogs / Butler T., Cho A., Graetz B. R., Kim C.

- U., Metobo S. E., Saunders O. L., Waltman A. W., Xu J., Zhang L. – № 61/244,299; заявл. 20.09.2010; опубл. 24.03.2011
42. Патент США WO 2009132123 A1. МПК C 07 D 487/00. 1'-Substituted carba-nucleoside analogs for antiviral treatment / Butler T., Cho A., Kim C. U., Parrish J., Saunders O. L., Zhang L. – № 61/139,449; заявл. 22.04.2009; опубл. 28.01.2010
  43. Improvement of the C-Glycosylation Step for the Synthesis of Remdesivir / F. Xue et al. // *Org. Process Res. Dev.* – 2020. – Vol. 24. – № 9. – P. 1772–1777.
  44. Discovery and Synthesis of C-Nucleosides as Potential New Anti-HCV Agents / A. G. Draffan et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 5. – № 6. – P. 679–684.
  45. Efficient Syntheses of alpha- and beta-C-Nucleosides and the Origin of Anomeric Selectivity / T. Liu et al. // *Org. Chem. Front.* – 2018. – Vol. 5. – № 12. – P. 1992–1999.
  46. Synthesis and Biological Evaluation of Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]Triazine C-Nucleosides with a Ribose, 2'-Deoxyribose, and 2',3'-Dideoxyribose Sugar Moiety / Q. Li et al. // *ChemMedChem.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 97–104.
  47. Xylo-C-Nucleosides with a Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]Triazin-4-Amine Heterocyclic Base: Synthesis and Antiproliferative Properties / P. Nie et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 29. – № 12. – P. 1450–1453.
  48. Nie, P. Synthesis of a Threosyl-C-Nucleoside Phosphonate / P. Nie, E. Groaz, P. Herdewijn // *European J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 2019. – № 39. – P. 6666–6672.
  49. Synthesis of Transition State Analogue Inhibitors for Purine Nucleoside Phosphorylase and N-Riboside Hydrolases / G. B. Evans et al. // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56. – № 19. – P. 3053–3062.
  50. Practical Synthesis of Immucillins BCX-1777 and BCX-4430 / M. Zhang et al. // *Org. Chem. Front.* – 2020. – Vol. 7. – № 22. – P. 3675–3680.
  51. Syntheses of Nucleosides with a 1',2'-β-Lactam Moiety as Potential Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase / Q. Dang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – № 40. – P. 5576–5579.
  52. Syntheses of 1',2'-Cyclopentyl Nucleosides as Potential Antiviral Agents / Q. Dang et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55. – № 36. – P. 5092–5095.
  53. Anti-Norovirus Activity of C7-Modified 4-Amino-Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]Triazine C-Nucleosides / Q. Li et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 195. – P. 112198.
  54. Minuth, M. Improved Synthesis of a Salicylic Aldehyde C-Nucleoside for Metallo Base Pairs via Heck Reaction / M. Minuth, W. Frey, C. Richert // *Synlett.* – 2014. – Vol. 25. – № 10. – P. 1438–1442.
  55. Kölmel, D. K. Efficient Synthesis of Fluorescent Alkynyl C-Nucleosides via Sonogashira

- Coupling for the Preparation of DNA-Based Polyfluorophores / D. K. Kölmel, L. J. Barandun, E. T. Kool // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – № 27. – P. 6407–6412.
56. Glaser, C. Beiträge Zur Kenntniss Des Acetylnylbenzols / C. Glaser // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* – 1869. – Vol. 2. – № 1. – P. 422–424.
57. Glaser, C. Untersuchungen Über Einige Derivate Der Zimmtsäure / C. Glaser // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1870. – Vol. 154. – № 2. – P. 137–171.
58. Facile Synthesis of Novel Benzoylthiophene C-Nucleoside Analogues via Coupling of Sugar Alkynes, Aroyl Chlorides, and 1,4-Dithiane-2,5-Diol / Y. Luo et al. // *Synthesis (Stuttg).* – 2020. – Vol. 52. – № 9. – P. 1435–1443.
59. Sato, K. Synthesis of 2-Amino-4-Fluoropyridine-C-Nucleoside Phosphoramidite for Incorporation into Oligonucleotides / K. Sato, A. Matsuda // *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* – 2019. – Vol. 77.
60. Synthesis of 6-Substituted 2(1H)-Pyridon-3-yl C-2'-Deoxyribonucleosides / H. Chapuis et al. // *European J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012. – № 9. – P. 1759–1767.
61. Synthesis of 2,6-Disubstituted Pyridin-3-yl C-2'-Deoxyribonucleosides through Chemoselective Transformations of Bromo-Chloropyridine C-Nucleosides / T. Kubelka et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. – № 28. – P. 4702–4718.
62. Kubelka, T. General Regioselective Approach to 2,4-Disubstituted Pyrimidin-5-yl C-2'-Deoxyribonucleosides / T. Kubelka, L. Slavtínská, M. A. Hocek // *Synthesis (Stuttg).* – 2012. – Vol. 44. – № 6. – P. 953–965.
63. Dengale, R. A. Metal-Dependent Nucleobase Recognition by Picolinamide / R. A. Dengale, S. R. Thopate, T. Lönnberg // *Chempluschem.* – 2016. – Vol. 81. – № 9. – P. 978–984.
64. Synthetic Approaches for the Preparation of Phosphoramidate Prodrugs of 2'-Deoxypseudoisocytidine / M. Serpi et al. // *ChemistryOpen.* – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 424–436.
65. Chiba, J. Synthesis of Nonnatural Oligonucleotides Made Exclusively of Alkynyl C-Nucleosides with Nonnatural Bases / J. Chiba, M. Inouye // *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* – 2015. – Vol. 61. – P. 4.62.1-4.62.22.
66. Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazine C-Nucleoside as Deoxyadenosine Analogue: Synthesis, Pairing, and Resistance to Hydrolysis / M. Lefoix et al. // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – № 7. – P. 3221–3227.
67. Synthesis of 4-Aminophthalimide and 2,4-Diaminopyrimidine C-Nucleosides as Isosteric Fluorescent DNA Base Substitutes / M. Weinberger et al. // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – № 6. – P. 2589–2599.
68. Highly Stereoselective Synthesis of Aryl/Heteroaryl-C-Nucleosides via the Merger of

- Photoredox and Nickel Catalysis / Y. Ma et al. // Chem. Commun. – 2019. – Vol. 55. – № 97. – P. 14657–14660.
69. Straightforward and Versatile FeCl<sub>3</sub> Catalyzed Friedel–Crafts C-Glycosylation Process. Application to the Synthesis of New Functionalized C-Nucleosides / H. Tachallait et al. // New J. Chem. – 2019. – Vol. 43. – № 14. – P. 5551–5558.
70. Electrochemical Synthesis of Imino-C-Nucleosides by «Reactivity Switching» methodology for *in situ* generated glycoside donors / K. Okamoto et al. // European J. Org. Chem. – 2021. – Vol. 2021. – № 17. – P. 2479–2484.
71. Bouton, J. Sydnone Ribosides as a Platform for the Synthesis of Pyrazole C-Nucleosides: A Unified Synthesis of Formycin B and Pyrazofurin / J. Bouton, S. Van Calenbergh, J. Hullaert // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – № 23. – P. 9287–9291.
72. El-Hashash M. A. A. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Annelated Phthalazine Derivatives and Acyclo C-Nucleosides from 1-Chloro-4-(2,4,6-Trimethylphenyl) Phthalazine Precursor / M. A. A. El-Hashash, A. Y. Soliman, I. E. Elshamy // Turk. J. Chem. – 2012. – Vol. 36. – № 3. – P. 347-366.
73. Acyclic Phosph(on)Ate Inhibitors of Plasmodium Falciparum Hypoxanthine-Guanine-Xanthine Phosphoribosyltransferase / K. Clinch et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – № 17. – P. 5629–5646.
74. Synthesis of Novel Sugar or Azasugar Modified Anthra[1,2-d] Imidazole-6,11-Dione Derivatives and Biological Evaluation / Q. Wang et al. // Carbohydr. Res. – 2018. – Vol. 460. – P. 29–33.
75. A Modular Approach to Aryl-C-Ribonucleosides via the Allylic Substitution and Ring-Closing Metathesis Sequence. A Stereocontrolled Synthesis of All Four  $\alpha$ -/ $\beta$ - and D-/L-C-Nucleoside Stereoisomers / J. Štambaský et al. // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. – № 19. – P. 7781–7803.
76. Novel Synthetic Route to the C-Nucleoside, 2-Deoxy Benzamide Riboside / R. R. Midtkandal et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22. – № 16. – P. 5204–5207.
77. Miguélez, J. Stereoselective Conversion of Sugar Derivatives into C-Nucleosides / J. Miguélez, V. R. Batchu, A. Boto // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77. – № 17. – P. 7652–7658.
78. Synthesis and Biological Properties of 5-(1H-1,2,3-Triazol-4-yl)Isoxazolidines: A New Class of C-Nucleosides / S. V. Giofrè et al. // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – № 4. – P. 5260-5275.
79. Coutouli-Argyropoulou, E. 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach to Pyrrolidine Analogues of C-Nucleosides Related to Pseudouridine / E. Coutouli-Argyropoulou, S. Trakossas // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – № 10. – P. 1915–1923.
80. A One-Pot Approach to Novel Pyridazine C-Nucleosides / F. Cermola et al. // Mol. – 2021. – Vol. 26. – № 8. – P. 2341.

81. El-Sayed, W.A. Synthesis and Antitumor Activity of New 1,2,4-Triazine and [1,2,4]Triazolo[4,3-b][1,2,4]Triazine Derivatives and Their Thioglycoside and Acyclic C-Nucleoside Analogs / W. A. El-Sayed, I. F. Nassar, A. A. H. Abdel-Rahman // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 48. – № 1. – P. 135–143.
82. Reactivity of 2-Ethoxyquinazolin-4-yl Hydrazine and Its Use in Synthesis of Novel Quinazoline Derivatives of Antimicrobial Activity / M. A. El-Hashash et al. // *Glob. J. Health Sci.* – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 174–183.
83. Ghoneim, A. A. Synthesis of Some New Chromeno[2,3-b]Pyridine and [1,2,4]Triazolo[1,5-a]Quinoline Nucleoside Analogues with Expected Biological Activity / A. A. Ghoneim, A. F. El-Farargy // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 12. – № 1. – P. 13–20.
84. Synthesis of Novel Tetrazole C5-Linked C0- and C2-Ribonucleoside Phosphoramidites Using MePOM and POM Groups for Probing RNA Catalysis / S. Harusawa et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – № 44. – P. 5891–5894.
85. Antitumour Tiazofurin Analogues Embedded with an Amide Moiety at the C-2' Position / M. Popsavin // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – № 36. – P. 6847–6858.
86. Synthesis and in Vitro Antitumour Screening of 2-( $\beta$ -D-Xylofuranosyl)Thiazole-4-Carboxamide and Two Novel Tiazofurin Analogues with Substituted Tetrahydrofurodioxol Moiety as a Sugar Mimic / M. Popsavin et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – № 21. – P. 6700–6704.
87. 2-Substituted Thiazole-4-Carboxamide Derivatives as Tiazofurin Mimics: Synthesis and *in Vitro* Antitumour Activity / M. Popsavin et al. // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – № 14. – P. 2343–2350.
88. An Efficient Synthesis Tetrazole and Oxadiazole Analogues of Novel 2'-Deoxy-C-Nucleosides and Their Antitumor Activity / S. Penjarla et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30. – № 24. – P. 127612.
89. Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofuranyl 1,2,3-Triazolyl C-Nucleoside Analogues by “click” Chemistry and Investigation of Their Biological Activity / P.V. Reddy et al. // *Arkivoc.* – 2014. – Vol. 4. – P. 170–182.
90. Synthesis and Antitumor Activities Investigation of a C-Nucleoside Analogue of Ribavirin / N. Sabat et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 188. – P. 112009.
91. Bag, S.S. Triazolyl C-Nucleosides via the Intermediacy of  $\beta$ -1'-Ethyne-2'-Deoxyribose Derived from a Nicholas Reaction: Synthesis, Photophysical Properties and Interaction with BSA / S. S. Bag, S. K. Das // *Tetrahedron.* – 2019. – Vol. 75. – № 22. – P. 3024–3037.
92. One-Pot Synthesis of Aryl Pyrazole C-Nucleoside Analogs of Pyrazofurin from Sugar Alkynes / H. Liu et al. // *European J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – № 11. – P. 1443–1449.

93. Concise Synthesis of Thiophene C-Nucleoside Analogues Bearing Sugar Residues and Aromatic Residues through Dimerization and Sulfur Heterocyclization of Sugar Alkynes and Substituted Iodoethynylbenzene / X. Zhou et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – № 9. – P. 1800–1805.
94. Enantiocomplementary Access to Carba-Analogs of C-Nucleoside Derivatives by Recombinant Baeyer–Villiger Monooxygenases / D. A. Bianchi et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – № 9. – P. 2718–2720.
95. Synthesis of Tetrahydrofuran-Based Natural Products and Their Carba Analogs via Stereoselective Enzyme Mediated Baeyer–Villiger Oxidation / F. Rudroff et al. // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72. – № 46. – P. 7212–7221.
96. Synthesis of C-Ribosyl-1,2,3-Triazolyl Carboxamides / C. Solarte et al. // *Synthesis (Stuttg).* – 2017. – Vol. 49. – № 9. – P. 1993–2002.
97. Facile Access to New C-Glycosides and C-Glycoside Scaffolds Incorporating Functionalised Aromatic Moieties / P. Redpath et al. // *Carbohydr. Res.* – 2015. – Vol. 402. – P. 25–34.
98. Synthesis of C-Pyrimidyl Nucleosides Starting from Alkynyl Ribofuranosides / G. Legrave et al. // *Carbohydr. Res.* – 2018. – Vol. 462. – P. 50–55.
99. Kim, S. Synthesis of Novel 4'-Trifluoromethyl-5'-Norcarbocyclic C -Nucleoside Phosphonic Acids as Potent Anti-Leukemic Agents / S. Kim, J. H. Hong // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 2015. – Vol. 34. – № 12. – P. 848–865.
100. Kim, E. Synthesis and Potent Anti-Leukemic Activity of Novel 5'-Deoxycarbocyclic C-Nucleoside Phosphonic Acids / E. Kim, J. H. Hong // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 2015. – Vol. 34. – № 11. – P. 737–752.
101. Kim, S. Synthesis and Biological Evaluation of 9-Deazaadenine 5'-Deoxy-6',6'-Difluoro-Carbocyclic C -Nucleoside Phosphonic Acid Derivatives / S. Kim, J. H. Hong // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 2015. – Vol. 34. – № 10. – P. 708–728.
102. Synthesis and Potent Anti-Leukemic Activity of Novel 5'-Norcarbocyclic C-Nucleoside Phosphonic Acids / S. Kim et al. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 35. – № 12. – P. 3502-3508.
103. A Versatile Approach to Novel Homo-C-Nucleosides Based on Aldehydes and Acetylenic Ketones Derived from Ribo- and 2-Deoxyribofuranose C-Glycosides / H. Waechtler et al. // *Arkivoc.* – 2012. – Vol. 2012. – № 3. – P. 110-133.
104. Carbocyclic 4-Deazaformycins / Y. Zhang et al. // *Synthesis (Stuttg).* – 2012. – Vol. 44. – № 5. – P. 723–730.
105. Smellie, I. A. S. Synthesis of  $\beta$ -D-Ribofuranosylbenzazoles Using Nitrile Oxide Addition Chemistry / I. A. S. Smellie, R. M. Paton // *Arkivoc.* – 2012. – Vol. 2012. – № 9. – P. 49–61.

106. Efficient Synthesis of Novel Indolizine C-Nucleoside Analogues via Coupling of Sugar Alkynes, Pyridines and  $\alpha$ -Bromo Carbonyl Compounds in One Pot / M. Kong et al. // *Carbohydr. Res.* – 2021. – Vol. 505. – P. 108337.
107. Modular synthesis of 1- $\alpha$ - and 1- $\beta$ -(indol-2-yl)-2'-deoxyribose C-nucleosides / D. Neas et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – № 17. – P. 5934–5937.
108. Ye, W. 5'-Noraristeromycin C-Nucleosides Based on Imidazo[1,2-a]Pyrazine / W. Ye, S. W. Schneller // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2014. – Vol. 47. – № 2. – P. 228–234.
109. Patil, S.A. 4-aza-7,9-dideazaadenosine, a new cytotoxic synthetic C-nucleoside analogue of adenosine / S. A. Patil, B. A. Otter, R. S. Klein // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35. – № 30. – P. 5339–5342.
110. Rusinov, V.L. Biologically active azolo-1,2,4-triazines and azolopyrimidines / V.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // *Russian Chemical Bulletin.* – 2018. – Vol. 67. – № 4. – P. 573-599.
111. 3-Halo-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, a nonbenzodiazepinoid class of antianxiety agents devoid of potentiation of central nervous system depressant effects of ethanol or barbiturates / W. E. Kirkpatrick et al. // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – № 3. – P. 386-393
112. 8-Alkyl[1,2,4]Triazolo[5,1-*b*]Purines / K. V. Savateev et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 50. – № 6. – P. 880-887.
113. Novel Hinge-Binding Motifs for Janus Kinase 3 Inhibitors: A Comprehensive Structure–Activity Relationship Study on Tofacitinib Bioisosteres / M. Gehringer et al. // *ChemMedChem.* – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. 2516-2527.
114. Synthesis and antischistosomal activity of certain pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K. Senga et al. // *J. Med. Chem.* – 1981. – Vol. 24. – № 5. – P. 610-613.
115. Halogenation of Pyrazolo[1,5-*a*]Pyrimidines with NXS / T. Sang et al. // *Polycyclic Aromat. Compd.* – 2023. – Vol. 43. – № 9. – P. 8037-8047.
116. Mukhin, E. M. Approaches to the synthesis of heterocyclic C-nucleosides / E. M. Mukhin, K. V. Savateev, V. L. Rusinov // *Russian Chemical Bulletin.* – 2023. – Vol. 72. – № 2. – P. 425-481
117. Wu, G. Organolithium Reagents in Pharmaceutical Asymmetric Processes / G. Wu, M. Huang // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106. – № 7. – P. 2596-2616.
118. Lithium Diisopropylamide / W. I. Iwema Bakker et al. // *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.* – 2004. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/047084289X.rl101.pub2>
119. Nucleophilic Ring-Opening of the Azole and Azine Moieties in 6-Nitro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ones / E. N. Ulomsky et al. // *ChemInform.* – 2010. – Vol. 32. – № 46.
120. Патент РФ RU 2 294 936 C1. МПК С 07 D 487/04. Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-

- 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-она, дигидрад, обладающая противовирусной активностью / Чупахин О. Н., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чарушин В. Н., Петров А. Ю., Киселев О. И. – № 2005120250/04; заявл. 29.06.2005; опубл. 10.03.2007.
121. Патент РФ RU 2 529 487 C1. МПК С 07 D 487/04. 5-метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинид l-аргининия моногидрат / Чупахин О. Н., Чарушин В. Н., Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Котовская С. К., Киселев О. И., Деева Э. Г., Саватеев К. В., Борисов С. С. – № 2013116765/04; заявл. 15.04.2013; опубл. 27.09.2014.
122. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial / X. Wu et al. // Engineering. – 2020. – Vol. 6. – № 10. – P. 1185-1191.
123. Патент РФ RU 2 808 622 C1. МПК С 07 D 487/04. 3-Бензил-5-метил-6-(фенилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7(3H)-он, обладающий противовирусной активностью в отношении коронавируса SARS-CoV2 / Акулов А. А., Котовская С. К., Силаева А. И., Вараксин М. В., Руусинов В. Л., Чарушин В. Н., Пьянков О. В., Шиповалов А. В., Кудров Г. А., Зайковская А. В., Скарнович М. О., Филиппова Е. И. – № 2022134461; заявл. 26.12.2022; опубл. 30.11.2023.
124. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев, под ред Р. У. Хабриева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
125. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Р. У. Хабриев, под ред. Р. У. Миронова и др. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.