

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

На правах рукописи

Федотов Виктор Владимирович

БЕНЗИМИДАЗОПИРИМИДИНЫ И БЕНЗИМИДАЗО(АЗА)ПУРИНЫ.
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук,
доцент, Уломский Евгений Нарциссович

Екатеринбург – 2021

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Полиазотистые конденсированные азаарены. Синтез и перспективы их использования (Литературный обзор).....	9
1.1. Взаимодействие аминобензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами.....	10
1.2. Построение бензимидазопиримидиновой структуры методом мультикомпонентных реакций	29
1.3. Биологическая активность производных бензимидазопиримидинов	43
Глава 2. Синтез производных бензимидазопиримидинов и полициклических пуринов на их основе (Обсуждение результатов).....	55
2.1. Разработка методов синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2- <i>a</i>]пиримидинов-4-онов	55
2.2. Исследование реакции алкилирования 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2- <i>a</i>]пиримидинов-4-онов	60
2.3. Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазпиримидинов	64
2.3.1. Хлордезоксигенирование 3-нитробензимидазпиримидинов	64
2.3.2. Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе 2-алкиламино-3-нитробензимидазпиримидинов	65
2.4. Разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов	74
2.4.1. Синтез и нитрование 4-аминобензимидазопиримидинов	74
2.4.2. Получение 3,4-диминобензимидазопиримидинов на основе вицинальных азоаминов ..	77
2.5. Разработка методов синтеза бензимидазоазапуринов	82
2.6. Функционализация бензимидазоазапуринов по методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода.....	89
2.7. Исследование фотофизических свойств бензимидазоазапуринов	91
2.8. Биологическая активность производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов	96
2.8.1. Исследование ингибирующей активности в отношении СК2 киназы	96

2.8.2. Исследование антикоагулянтной активности синтезированных гетероциклов.....	97
2.8.3. Противовирусная активность бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов.....	98
Глава 3. Экспериментальная часть	101
Заключение	137
Список сокращений и условных обозначений	139
Список литературы	140

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Гетероциклические соединения, их создание, превращения и использование являются одним из важнейших объектов органической химии, как науки о материалах. В свою очередь, азотистые гетероциклы представляют собой как исторически, так и по настоящее время наиболее существенный класс соединений, с которыми живая материя и человечество непосредственно связаны с начала своего существования. Азотистые гетероциклы не однородны по своей природе и их многообразие, если не бесконечно, то очень велико. Особое место в этом комплексе веществ занимают азолы, азины, в качестве самостоятельных соединений с полифункциональным потенциалом и их конденсированные комбинации – азолоазины – структурные аналоги природных пуринов.

Возможность объединения нескольких актуальных гетероциклических фрагментов в одной молекуле позволяет создавать структурное разнообразие сочетаний важных систем, необходимых для поиска фактических полезных свойств малых молекул. В этом аспекте перспективным представляется создание «химерных» структур на основе гетероциклов, зарекомендовавших себя в качестве молекул с полезными свойствами. Актуальность такого подхода заключается в возможности объединения свойств отдельных частей молекулы, их положительного преобразования для выявления новых свойств к практическому применению.

С этой точки зрения, одним из перспективных классов гетероциклических систем, являются бензимидазопиримидины, объединяющие в себе актуальные скаффолды бензимидазол, пиримидин и азолопиримидин. Актуальность таких структур обоснована их широкой представительностью среди природных соединений, их структурных аналогов среди соединений с полезной биологической активностью, а также возможностью применения данных структур в качестве эффективных люминофоров в фото- и электроактивных материалах. Возможности структурной модификации бензимидазопиримидинов не исчерпаны, в частности, разработка методов синтеза малоизученных 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидинов является актуальной задачей. Интерес к таким бензимидазопиримидинам помимо самостоятельной значимости обусловлен возможностью их использования в качестве основы для создания новых гетероциклических («химерных») систем. Одним из примеров таких беспрецедентных сочетаний на основе бензимидазолов являются бензимидазопиримидины и бензимидазопурины, синтез которых является нетривиальной задачей, требующей комплексного подхода и объединения различных методологий для построения гетероциклической системы. При этом отсутствие бензимидазопуриновых структур в литературных источниках помимо синтетической привлекательности открывает широкие возможности для исследования их свойств для практического использования.

Целью работы является разработка методов синтеза конденсированных полициклических структур ряда бензимидазопиримидинов и бензимидазапуринов, исследование их строения, свойств, потенциалов последующих структурных модификаций и перспектив практического применения.

Для достижения поставленной цели необходимо решение следующих основных задач:

- Разработать методы синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидинов и исследовать реакции *N*-алкилирования полученных производных;
- Создать синтетическую стратегию для построения линейных бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазопиримидинов;
- Разработать методы получения ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов;
- Осуществить поиск путей дальнейшей функционализации, исследовать фотофизические и биологические свойства бензимидазопиримидиновых бензимидазопуриновых структур.

Научная новизна и теоретическая значимость:

- Разработаны методы синтеза 3-галоген-(фтор, хлор, бром, иод) и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и детально исследовано *N*-алкилирование полученных гетероциклов;
- Предложена оригинальная *one-pot* синтетическая стратегия получения линейных бензимидазопуринов на основе 2-алкиламино-3-нитробензимидазопиримидинов;
- Разработаны эффективные подходы к синтезу ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов на основе бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов, содержащих вицинальный азоаминовый фрагмент;
- Разработан подход прямой CН-функционализации бензимидазоазапуринов по методологии нуклеофильного замещения водорода (S_NH);
- Впервые исследованы фотофизические свойства производных бензимидазопуринов и, показано, что синтезированные структуры обладают интенсивной люминесценцией;
- Исследованы противовирусные, антикоагулянтные свойства и способность к ингибированию кazeинкиназы типа 2 производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов.

Практическая значимость работы

Разработаны препаративные методы синтеза 3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и исследованы реакции *N*-алкилирования синтезированных структур. Полученные результаты представляют интерес с точки зрения

создания неприродных нуклеозидов на основе бензимидазопиримидинов, в аспекте структурного сродства с существующими лекарственными препаратами нуклеозидного ряда. Более того, синтезированные бензимидазопиримидины являются, перспективной основой для создания новых структур с потенциальной практической применимостью.

Разработаны методы конструирования линейных и ангулярных бензимидазопуринов в качестве химерных структур, сочетающих актуальные гетероциклические структурные элементы.

Синтезированные новые полициклические системы проявляют люминесцентные свойства и биологическую активность, что открывает новые возможности для их практического использования в области медицины и химии материалов.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе выполнения настоящей работы проводился анализ литературных данных по теме исследования и целенаправленный органический синтез с использованием современных синтетических методологий. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, элементный анализ) и спектральных данных (спектры ЯМР, включая двумерные корреляционные спектры). Для ряда соединений строение доказано методом рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- Разработка методов синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов и исследование реакции алкилирования;
- Разработка методов синтеза линейных бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазпиримидинов;
- Разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов и бензимидазоазапуринов на основе бензимидазпиримидинов, содержащих вицинальный азоаминовый фрагмент;
- Исследование фотофизических свойств бензимидазоазапуринов;
- Изучение биологической активности синтезированных гетероциклов.

Личный вклад соискателя. Вклад автора состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных, постановке целей и задач исследования, планировании и проведении синтетических работ. Соискатель принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

Степень достоверности 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.

Апробация результатов. Основные результаты были представлены на конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения» (Красновидово, 2019 г.), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019 г.), III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019 г.), IV Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020 г.), Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020 г.), первая Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool 2021» (Новосибирск, Академгородок, 2021 г.).

Публикации. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 5 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 152 странице, 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 86 схем, 29 таблиц, 19 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 140 наименований.

Благодарность. Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ, в частности, академику РАН О.Н. Чупахину, чл.-корр. РАН В.Л. Русинову и научному руководителю д.х.н, проф. Е.Н. Уломскому за научное руководство и неоценимую помощь в проведении исследований и подготовке работы, к.х.н. С.К. Котовской и к.х.н. К.В. Саватееву 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 экспериментов ЯМР, д.х.н, проф Н.П. Бельской и аспиранту А.К. Елтышеву кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, за проведение фотофизических исследований, сотрудникам ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» под руководством с.н.с. лаборатории экспериментальной вирусологии, д.б.н. В.В. Зарубаева и сотрудникам ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» под руководством академика РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасова за проведение биологических испытаний, а также группе рентгеноструктурного анализа ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений" (руководитель группы к.х.н. П.А. Слепухин) за проведение рентгеноструктурного анализа.

Результаты получены в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № FEUZ-2020-0058, Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-33-90161 «Аспиранты») и Российского научного фонда (проект 21-13-00304).

Глава 1. Полиазотистые конденсированные азаарены. Синтез и перспективы их использования (Литературный обзор)

Азотсодержащие гетероциклические соединения являются основой многих природных и синтетических биологически активных веществ, а также обладают целым рядом других полезных свойств [1]. Более двух третей известных и применяемых лекарственных средств содержат в своей структуре гетероциклические и, прежде всего, азотсодержащие фрагменты. В течение последних десятилетий в химии азагетероциклов уделялось значительное внимание благодаря их широкому спектру биологической активности и различным терапевтическим применениям в медицине.

Среди азотистых гетероциклов широкое применение в настоящее время находят производные, содержащие бензимидазольный скелет, являющиеся биоизостерными аналогами азотистых оснований нуклеиновых кислот [2]. Некоторые наиболее распространённые препараты на основе бензимидазола приведены на Рисунке 1.1.

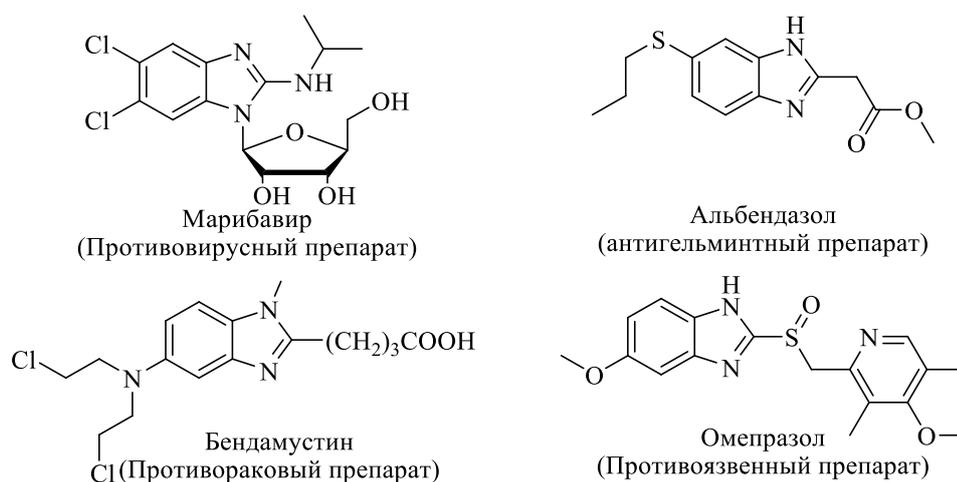


Рисунок 1.1 Фармацевтические препараты на основе бензимидазола

В настоящее время известно, что многочисленные соединения, содержащие бензимидазольные фрагменты, проявляют различные виды биологической активности, включая анальгетическую [3], антибактериальную [4], противораковую [5, 6], противогрибковую [7], анти-ВИЧ [8], противовоспалительную [9], противомаларийную [10], антимикробную [11], антиоксидантную активность [12], а также противотуберкулезное [13] и разнообразное противовирусное действие [14].

Среди методов структурной модификации бензимидазольного скелета особый интерес и самостоятельную значимость представляет подход, заключающийся в создании полициклических конденсированных аналогов с участием пяти- и шестичленных структур. Среди большого числа полициклических производных бензимидазолов значимый интерес представляют бензимидазо[1,2-*a*]пиримидины, имеющие структурное сходство как с бензимидазолами, так и с азоло[1,5-*a*]пиримидинами, которые также зарекомендовали себя в

качестве структур с актуальными биологическими свойствами, включая противовирусное [15], антибактериальное [16], противосептическое [17], противораковое [18] и антигликурующее [19] действие. Кроме того, аннелированные бензимидазолы, обладающие сопряженной планарной структурой, проявляют актуальные фотофизические свойства и находят применение в оптоэлектронике, в качестве люминофоров и флуоресцентных красителей в текстильных и полимерных материалах [20]. В дополнение к этому, бензимидазо[1,2-*a*]пиримидины представляют интерес в аспекте дальнейших модификаций при создании макроциклических производных, включая, в частности, пуринобензимидазолы, не встречающиеся в литературе.

В настоящем обзоре рассматриваются и обсуждаются литературные данные (за последние 10 лет) об основных методах построения и возможностях практического применения производных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов. Повышенный интерес к таким гетероциклическим системам связан с перспективами появления уникальных свойств (биологически-активных, фотофизических, структурных и др.), обусловленных практической значимостью входящих в состав бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов скаффолдов – бензимидазола и азоло[1,5-*a*]пиримидина.

Для получения целевых гетероциклических систем такого типа в настоящее время активно используются две основные синтетические стратегии:

- Взаимодействие аминобензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами
- Построение бензимидазопиримидиновой структуры методом мультикомпонентных реакций

1.1. Взаимодействие аминобензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами

Один из подходов к построению бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов и родственных полициклических производных основан на аннелировании замещенных бензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами, природой которых определяются условия проведения реакции.

Наиболее общим и широко используемым примером бифункциональных синтетических эквивалентов являются производные ненасыщенных карбонильных соединений.

Коллективом авторов из Египта описан синтез производных бензимидазопиримидина **Л3**, содержащего пиразольный заместитель во 2 положении (Схема 1.1а). Показано, что взаимодействие 2-аминобензимидазола **Л1** с производным ненасыщенных кетонов **Л2** в этаноле при основном катализе приводит к получению целевого соединения с хорошими выходами 71% [21].

Еще одной близкой иллюстрацией взаимодействия 2-аминобензимидазолов с α,β -

ненасыщенными карбонильными соединениями послужила публикация [22]. В представленной работе описывается получение бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л5a-t** с помощью высокоактивного катализатора многоразового использования на основе гетерогенных слоистых двойных гидроксидов (РАА-*g*-LDH) на полиакриловом носителе (Таблица 1.1). Проведение реакции в отсутствие растворителя позволило получать конечные продукты **Л5a-t** с выходами более 87% (Схема 1.1b).

Таблица 1.1 - Производные бенз[4,5]имидазо[1,2*a*]пиримидинов **Л5a-t**

№	R ₁	R	Время, мин	Выход, %
Л5a	H	4-CH-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	20	92
Л5b	H	3-OMe-C ₆ H ₄	22	89
Л5c	H	4-Cl-C ₆ H ₄	22	90
Л5d	H	4-Me-C ₆ H ₄	28	91
Л5e	H	4-F- C ₆ H ₄	24	90
Л5f	H	3-4-5-OMe-C ₆ H ₂	29	91
Л5g	H	4-OEt- C ₆ H ₄	20	92
Л5h	H	3-NO ₂ - C ₆ H ₄	25	85
Л5i	H	3-Br- C ₆ H ₄	29	89
Л5j	3-OMe	3-Me- C ₆ H ₄	28	91
Л5k	3-Me	2-Me- C ₆ H ₄	24	91
Л5l	4-Me	3-F- C ₆ H ₄	28	89
Л5m	4-Me	4-Me- C ₆ H ₄	23	90
Л5n	4-Br	2-F- C ₆ H ₄	29	91
Л5o	4-Me	4-CH-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	22	92
Л5p	4-Me	3-4-5-OMe - C ₆ H ₂	25	89
Л5q	4-Me	4-Br- C ₆ H ₄	29	88
Л5r	4-F	2-Cl- C ₆ H ₄	26	87
Л5s	4-F	4-F- C ₆ H ₄	25	89
Л5t	4-Br	3-Me- C ₆ H ₄	27	87

В более поздних публикациях [23, 24] авторы описывают реакцию с родственными этил-3-циннамоил-5-метил-1-фенил-1*H*-пиразолами (**Л6a,b** и **Л8a-d**) в этаноле с уксусной кислотой в качестве катализатора. Однако, в отличие от вышеописанного подхода авторы указывают на образование 4-пиразоллил-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л7a,b** и **Л9a-d** (Схема 1.1c).

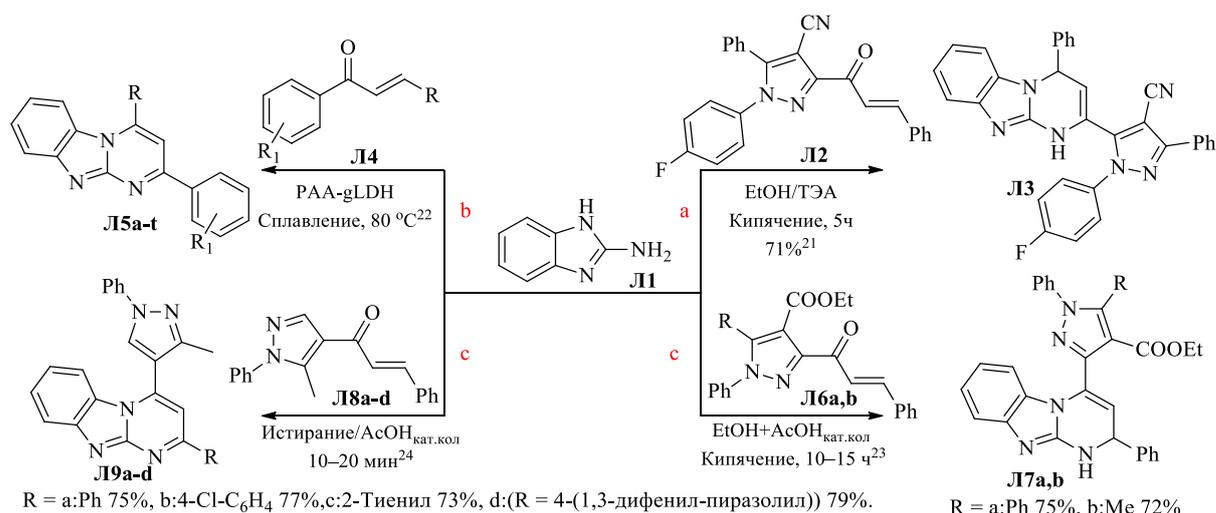


Схема 1.1а-с

Фотохимическая конденсация 2-аминобензимидазола **Л1** и 3,4-дигидронафталин-1-она (**Л10**) в присутствии КОН/ДМФА продемонстрирована на схеме 1.2. Было установлено, что наиболее подходящей длиной волны для протекания реакции в течение 2 часов и с выходом 96 % является излучение в области 312 нм [25].

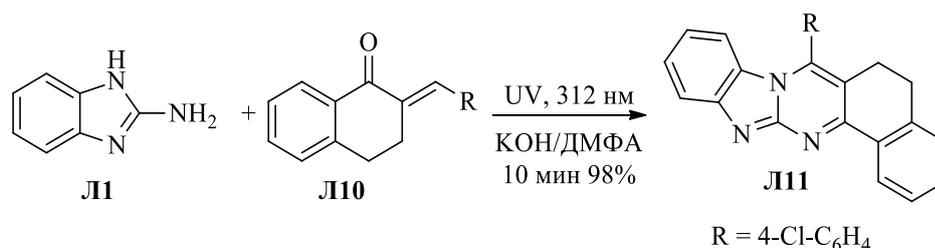


Схема 1.2

Приведенные примеры указывают на важность подбора условий при построении бензимидазопиримидиновой молекулярной структуры.

В 2014 году Гао с коллегами разработали подход к синтезу Трейсера Т808 и соответствующего ему предшественника мезилата Т808Р, необходимыми при выявлении болезни Альцгеймера [26]. Разработанный прием включает взаимодействие 2-аминобензимидазола **Л1** с трихлорпроизводным 4-этоксипутан-2-она **Л12**. Последующий гидролиз трихлорметильной группы в соединении **Л13** приводит к образованию 2-гидроксибензимидазо[1,2-а]пиримидина (**Л14**), бромдезоксигенирование которого и дальнейшее нуклеофильное замещение 2-(пиперидин-4-ил)этанолом (**Л16**) приводит к получению **Л17**. Обработка бензимидазопиримидина **Л17** *N,N*-диэтилтрифторсульфамином (DAST) и с метансульфонилхлоридом (MsCl) приводила к эталонному стандарту **Л18** с выходом 51% и предшественнику мезилата **Л19** с выходом 75%, соответственно (Схема 1.3).

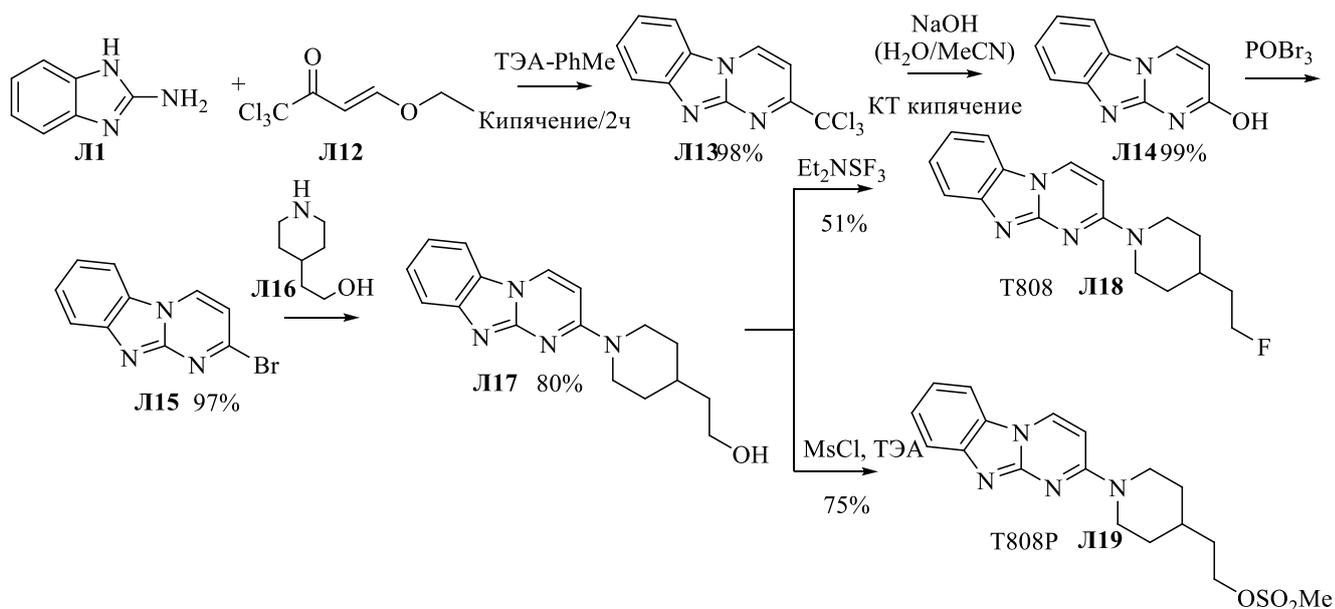


Схема 1.3

Ряд патентных исследований посвящен синтезу и выявлению свойств производных **Л15** в отношении нейродегенеративных заболеваний [27-29].

Важными представителями ненасыщенных карбонильных соединений для построения бензимидазопиримидиновой системы являются β -енаминовые производные кетонов. Египетские авторы сообщают о применении енаминонитрилов **Л20** и **Л22** в региоселективном синтезе производных бензимидазопиримидинов **Л21**, **Л23**. Использование пиридина в качестве растворителя позволяет получать целевые продукты с хорошими выходами (Схема 1.4) [30].

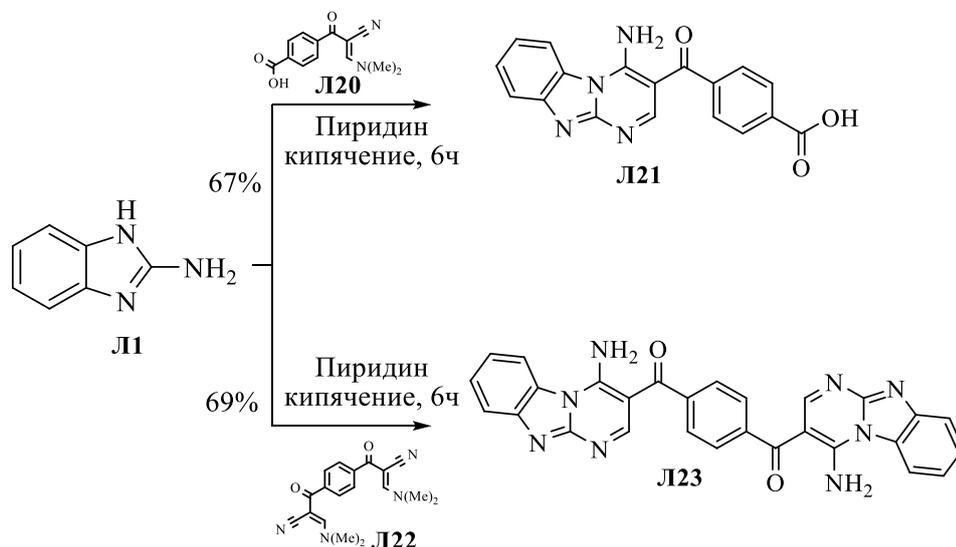
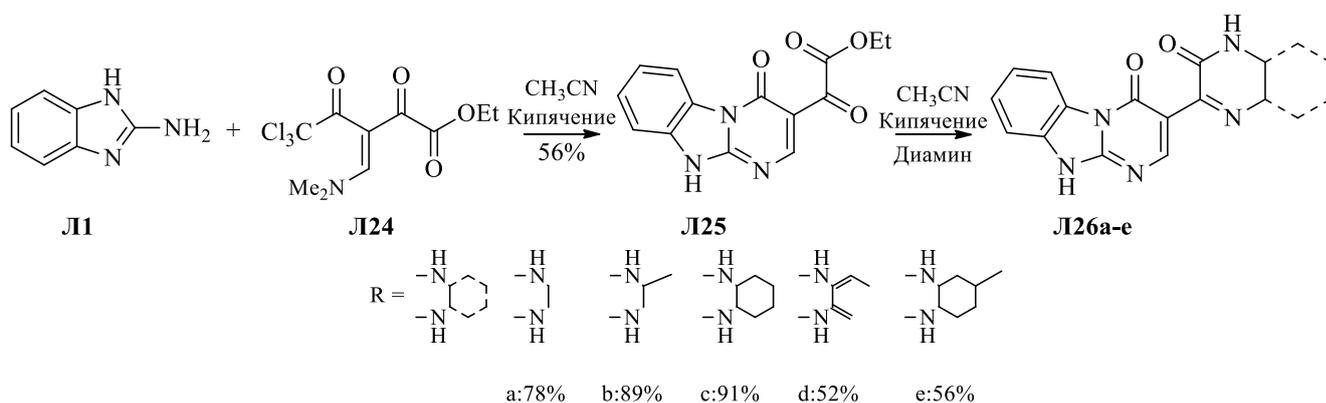
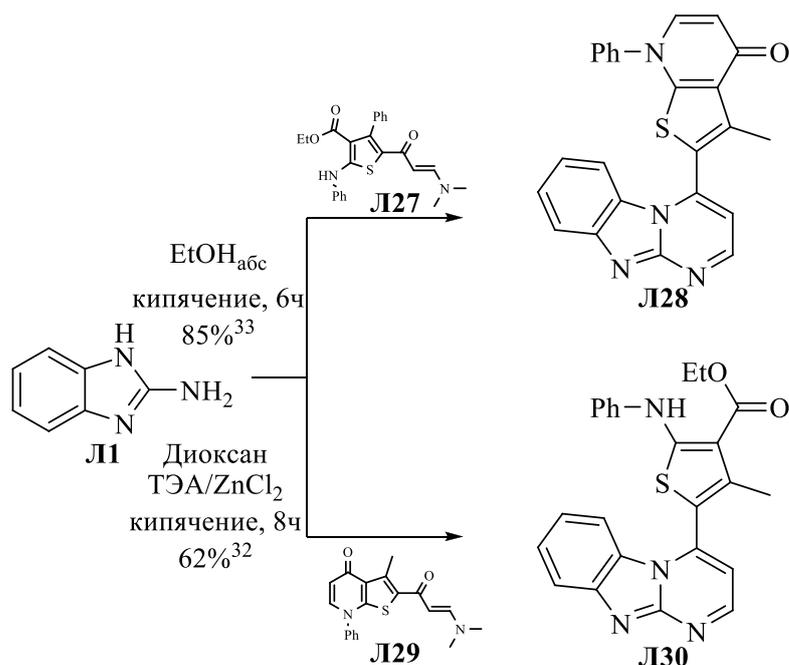


Схема 1.4

Бразильскими исследователями описана реакция циклоконденсации β -енаминодикетона **Л24** и 2-аминобензимидазола **Л1** сопровождающаяся образованием глиоксалиевого производного бензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **Л25** [31]. Реакция характеризуется с хорошими выходами продуктов. Полученный глиоксالات бензимидазопиримидина действием ряда 1,2-диаминов превращен в пиазины и хинаксалины **Л26а-е** (Схема 1.5).



Представлены также результаты по получению бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов, содержащих тиофеновый **128** и тиено[2,3-*b*]пиридиновый **130** фрагменты (Схема 1.6) [32, 33]. Интерес к тиофенсодержащим производным обоснован широким представительством этого структурного фрагмента в таких важных биологически активных соединениях, как витамин Н, ксантопапин А и прочее.



Еще один вариант взаимодействия **11** с β -енаминами продемонстрирован египетскими исследователями. Процесс протекает в условиях кипячения в среде пиридина с образованием бензимидазопиримидина **132**, имеющего в составе молекулы актуальный в представлениях медицинской химии пиридазиновый фрагмент (препараты апрессин, непрессол) (Схема 1.7) [34].

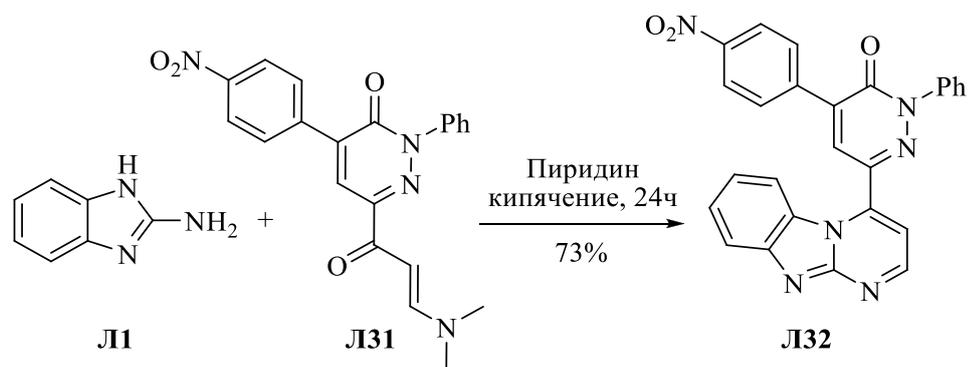


Схема 1.7

Приведенные в работе подходы с использованием енаминокетонов свидетельствуют о большом потенциале этих реагентов в качестве строительных блоков при создании бензимидазопиримидинового scaффолда.

Использование α,β -ненасыщенных альдегидов для построения бензимидазопиримидинового scaффолда проиллюстрировали Чо с соавторами. Коллектив авторов показал, что β -бром- α,β -ненасыщенные альдегиды Л33 вступают во взаимодействие с 2-аминобензимидазолом Л1 с образованием бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов Л34а-*j* (Схема 1.8) [35].

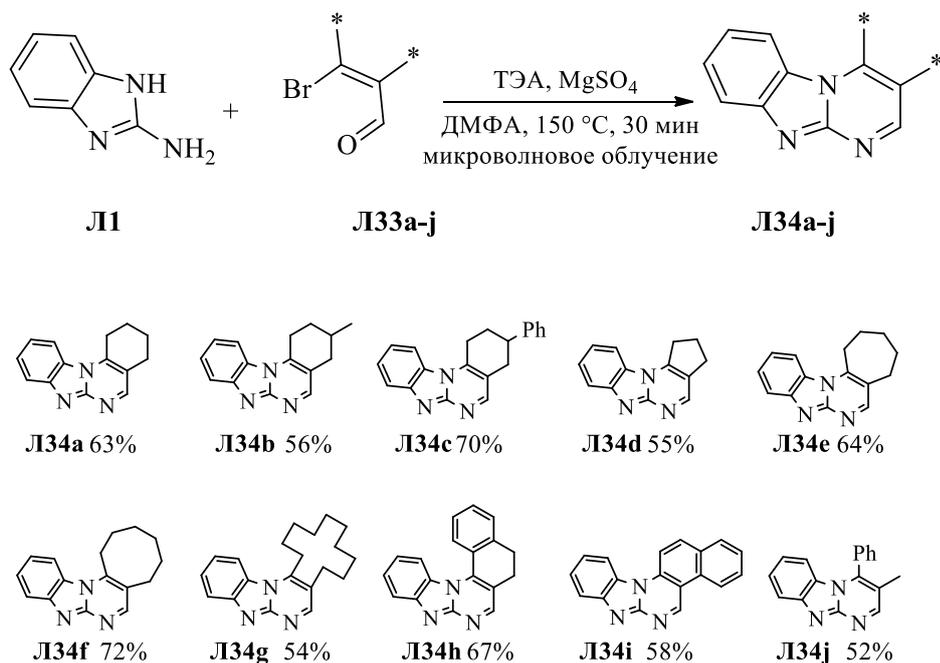
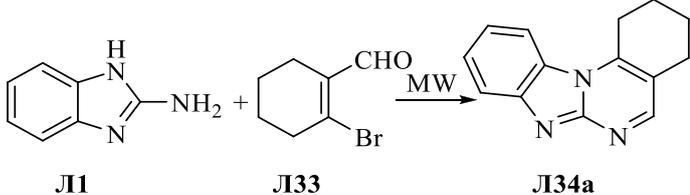


Схема 1.8

Оптимизация условий синтеза (Таблица 1.2) показала, что оптимальным является использование ДМФА в качестве растворителя при микроволновом облучении в присутствии триэтиламина и сульфата магния.

Таблица 1.2 - Оптимизация процесса получения бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л34 а-ж**

				
№	Основание	Примесь	Растворитель	Выход (%)
1	K ₂ CO ₃		ДМФА	42
2	-		ДМФА	8
3	K ₂ CO ₃		ДМФА	45
4	Cs ₂ CO ₃		ДМФА	28
5	NaOtBu		ДМФА	31
6	K ₃ PO ₄		ДМФА	37
7	Et ₃ N		ДМФА	50
8	Et₃N	MgSO₄	ДМФА	63
9	Et ₃ N	MS 4A	ДМФА	49
10	-	MgSO ₄	ДМФА	30
11	Et ₃ N	MgSO ₄	ДМСО	43
12	Et ₃ N	MgSO ₄	1,4-диоксан	0
13	Et ₃ N	MgSO ₄	ДМФА	62
14	Et ₃ N	MgSO ₄	ДМФА	43

Разработанный подход представляет новый и эффективный способ синтеза гибридной структуры бензимидазопиримидинов из легкодоступных β -бром- α,β -ненасыщенных альдегидов.

Производные альдегидов **Л35** также были успешно применены в синтезе ряда конденсированных пентациклических хроменобензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л36а-f** [36]. По сообщению авторов публикации, реакция проводилась в условиях сонохимической активации, что обеспечило высокие выходы (до 88%), а также позволило значительно сократить время реакции до 10 минут. Кроме того, исследовано алкилирование разработанных структур, а также их взаимодействие с тиокарбонowymi кислотами (Схема 1.9).

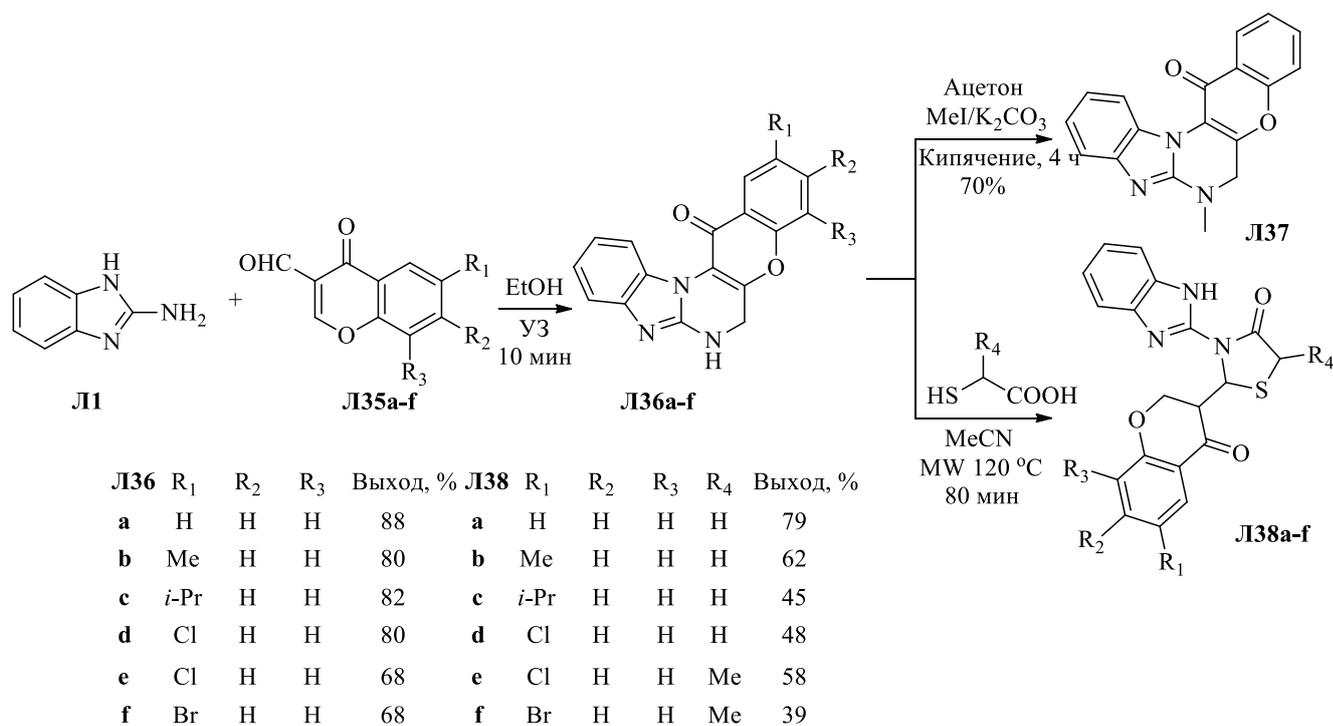


Схема 1.9

Существенным преимуществом описанного подхода является то, что во всех реакциях хромоновый фрагмент молекулы остается интактным, поскольку раскрытие кольца является ограничивающим фактором во многих реакциях с участием хромонов.

Нестабильность хромонового фрагмента убедительно представлено в публикации 2015 года. Так, взаимодействие хромонкарбонитрила (Л39) с 2-минобензимидазолом Л1 протекает через γ -раскрытие пиранового кольца с последующим циклоприсоединением к нитрильной группе и образованием бензимидазопиримидиновой структуры Л40. Конденсация успешно осуществлена в кипящем этаноле в течение 30 минут с выходом 74% (Схема 1.10) [37].

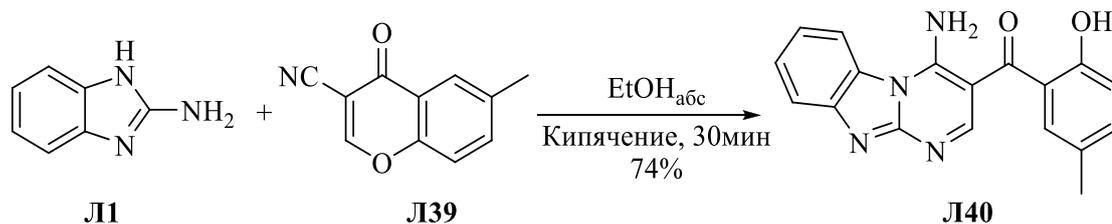
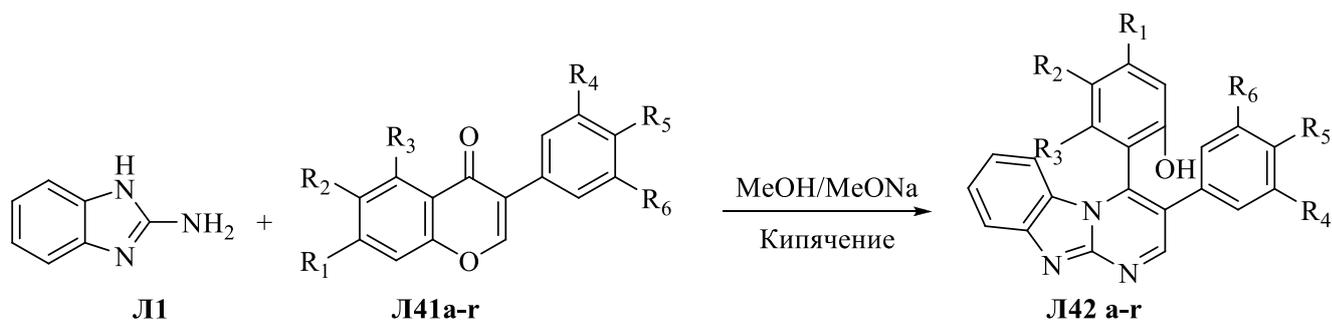


Схема 1.10

В дополнение, Чанг с коллегами сообщают о разработанном методе конструирования конденсированных производных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов Л42a-r путем циклоконденсации 2-аминобензимидазолов Л1 с изофлавоном Л41a-r в метаноле в присутствии 3 экв. метоксида натрия [38]. Процесс также сопровождается раскрытием пиранового цикла с последующей циклоконденсацией. Использование разработанной синтетической стратегии позволяет получать производные бензимидазопиримидинов Л42a-r с высокими выходами (Схема 1.11).



Л42	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Выход,%	Л42	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Выход,%
a	O <i>i</i> Pr	H	H	H	H	H	88	j	OE <i>t</i>	H	H	H	OMe	H	93
b	OH	H	H	H	H	H	74	k	OBz	H	H	H	OMe	H	91
c	OMe	H	H	H	H	H	89	l	OH	H	H	<i>i</i> Pr	OH	<i>i</i> Pr	77
d	OH	H	H	H	OH	H	71	m	OE <i>t</i>	H	H	<i>i</i> Pr	OE <i>t</i>	<i>i</i> Pr	95
e	OMe	H	H	H	OMe	H	90	n	OMe	H	OMe	H	OMe	H	90
f	OMe	H	H	H	OH	H	86	o	OMe	H	OH	H	OMe	H	72
g	OH	H	H	H	OMe	H	83	p	OMe	H	OH	H	OH	H	68
h	<i>v</i> Bu	H	H	H	OMe	H	92	q	OMe	OMe	OMe	H	OMe	H	89
i	OBz	H	H	H	OBz	H	92	r	OMe	H	Me	H	H	H	93

Схема 1.11

Еще один пример построения бензимидазопиримидиновой системы посредством конденсации аминобензимидазола с ненасыщенными карбонильными соединениями продемонстрирован в работе, авторами которой синтезирован ряд 4-(фенил)-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л44a-d** циклизацией метилциннаматов **Л43a-d** с 2-аминобензимидазолом **Л1** и K₂CO₃ в ДМФА (Схема 1.12) [39].

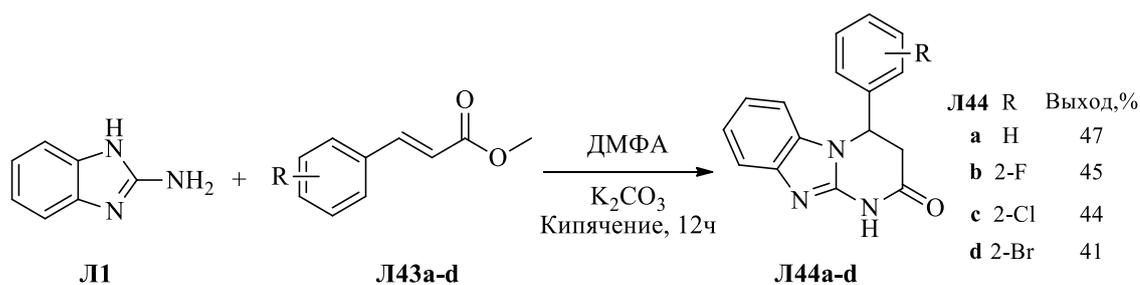


Схема 1.12

Коллектив исследователей указывает на региоселективность процесса и постулирует образование лишь 4-фенилзамещенных бензимидазопиримидинов.

Ненасыщенные карбонильные соединения не ограничиваются производными, содержащими этиленовый фрагмент. Нетривиальный метод построения бензимидазопиримидинового фрагмента предложили авторы из Франции. Ими разработан простой и удобный метод региоселективного синтеза фторированных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л46** конденсацией этила 4,4,4-трифторбут-2-иноата **Л45** с 2-

аминобензимидазолом **Л1**. Полученные таким образом бензимидазо[1,2-*a*]пиримидиноны в дальнейшем использованы для получения ряда новых 2-амино и 2-меркапто-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л47**, **Л48a,b** (Схема 1.13) [40]. Кроме того, соединения **Л47**, **Л48** актуальны в качестве участников дальнейших функциональных превращений.

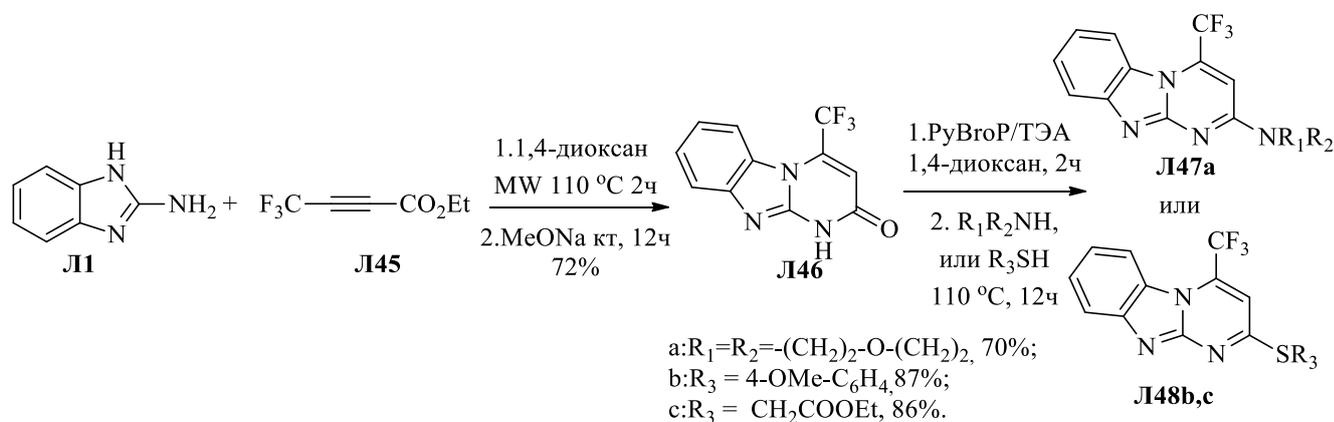


Схема 1.13

Таким образом, благодаря большому разнообразию компонент для конденсации с участием 2-аминобензимидазола, а также существованию эффективных каталитических систем создание бензимидазопиримидинов на основе α,β -ненасыщенных карбонильных соединений является эффективным методом.

Важными субстратами с точки зрения формирования пиримидинового фрагмента в структуре конденсированных бензимидазопиримидинов являются моно- и дикарбонильные соединения, а также их производные. Фанг с коллегами разработали эффективный, не катализируемый металлами метод синтеза производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хиназолинов **Л51a-c**, **Л52a-f**, включающий стадию *ipso*-замещения галогена в арилкарбонильных соединениях (Схема 1.14) [41].

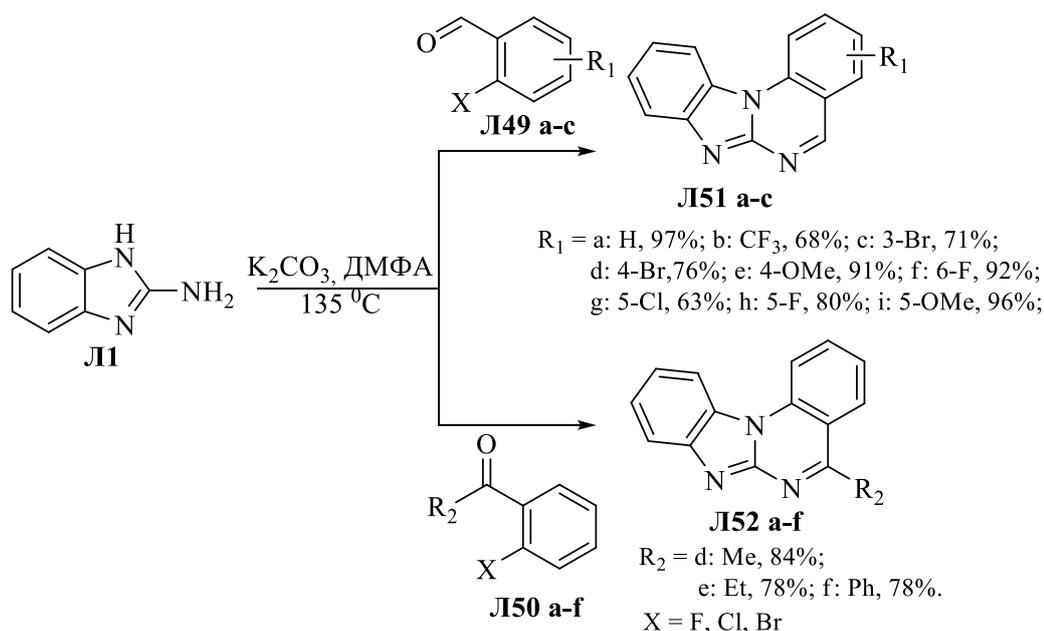


Схема 1.14

Так, производные 2-фтор-, 2-хлор-, 2-бром- и 2-нитрозамещенные арилальдегидов **Л49а-с** и кетонов **Л50а-f** оказываются весьма реакционноспособными в данного рода превращениях, что позволяет осуществлять процесс с выходом целевых продуктов более 80 %.

Авторами работы проведены детальные исследования по оптимизации условий реакции. Было установлено, что наилучшими условиями протекания процесса является проведение реакции в ДМФА и K_2CO_3 при температуре 135 °С.

Группой исследователей из Индии предложен трехстадийный синтез бензимидазопиримидо-конденсированных акридинов **Л55а-m** [42]. На первой стадии осуществляется синтез производного циклогексанона **Л53** из (2-амино-5-хлорфенил)(фенил)метанона (**Л52**) и циклогексан-1,3-диона в условиях катализа серной кислотой при 150°С в течение 6 часов. Вторым этапом является альдольно-кетоновая конденсация **Л53** с ароматическими альдегидами, продукты которой, представляющие собой α,β -ненасыщенные акридоны **Л54а-m**, вводятся во взаимодействие с 2-аминобензимидазолом **Л1**, катализируемую гидроксидом калия. Такая схема синтеза позволила исследователям получить 2-хлор-16-фенил-6,7-дигидробензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]пиримидо[4,5-*a*]акридины **Л55а-m** с выходом 82-95% (Схема 1.15).

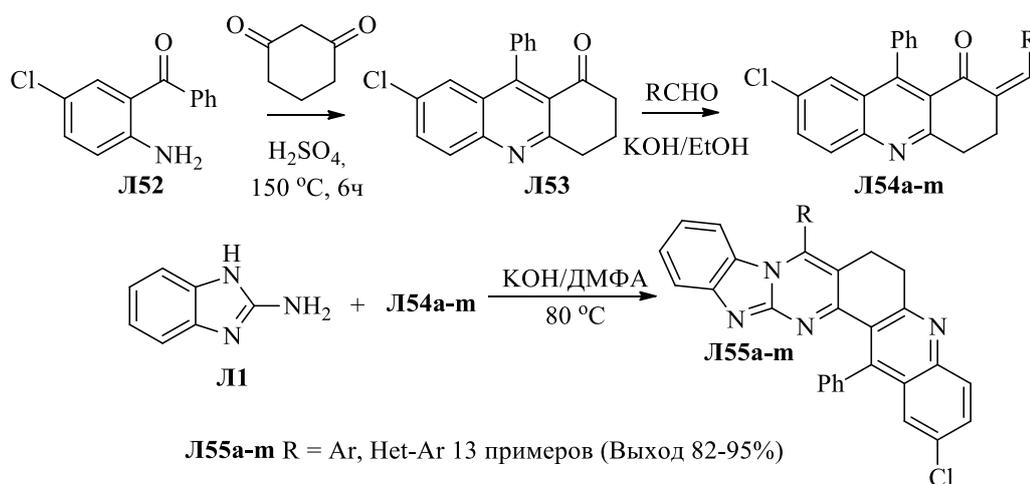
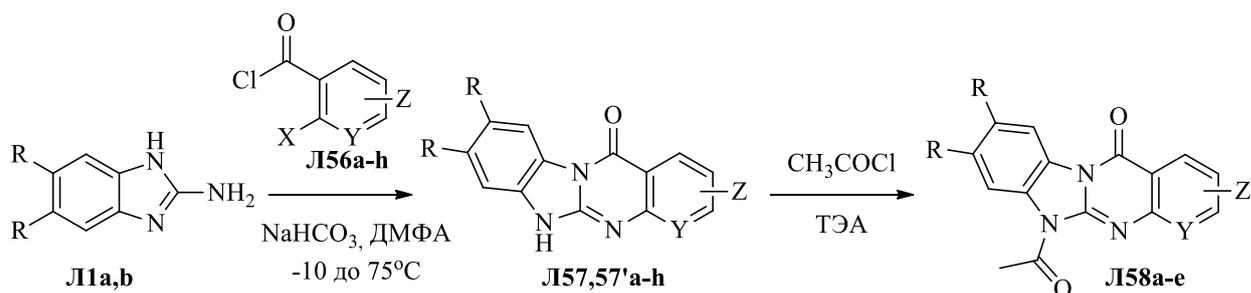


Схема 1.15

Проиллюстрировано использование производных карбоновых кислот в синтезе бензимидазопиримидинов [43, 44]. Гнанасекаран с соавторами разработали способ получения ряда бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12-онов и бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-онов **Л57,57'а-h** по реакции 2-аминобензимидазолов **Л1а,b** с 2-галогенароилхлоридами **Л56а-h**, **Л58**. Так, обработка 2-аминобензимидазолов **Л1а,b** хлорангидридом кислоты в присутствии $NaHCO_3$ в ДМФА при 10 °С приводит к ацилированию атома азота имидазольного кольца. При последующем нагревании реакционной массы до 75 °С протекает внутримолекулярный $SNAr$ процесс, сопровождающийся формированием пиримидинового цикла. Выходы продуктов реакции составляют 76–98%. Установлено, что в

условиях реакции ацилирования для полученных соединений наблюдается образование исключительно *N*-6 изомера. (Схема 1.16).



1: a: R = H; b: R = Me

L157/57'	R	X	Y	Z	Выход, %	L158	R	X	Y	Z	Выход, %
a	H/Me	F	CH	2-NO ₂	88/91	a	H	F	CH	2-NO ₂	94
b	H/Me	F	CH	H	87/83	b	H	F	CH	2-F	96
c	H/Me	F	CH	2-F	86/87	c	H	F	CH	3-Me	92
d	H/Me	F	CH	1-F	93/95	d	Me	F	CH	2-F	88
e	H/Me	F	CH	1,2,3-F	96/98	e	Me	F	CH	1-F	93
f	H/Me	F	CH	3-Me	76/80						
g	H/Me	F	CH	3-Br	78/84						
h	H/Me	Cl	N	H	90/95						

Схема 1.16

Производные галетерона, содержащие бензимидазопиримидиновые фрагменты, успешно синтезированы по реакции 2-аминобензимидазола **L1a-c** с ацетатом 16-дегидропрегненолона (**L159**). Целевые галетероновые производные были получены с хорошими выходами в условиях кипячения в среде сухого ацетонитрила в присутствии ПТСК (Схема 1.17) [45].

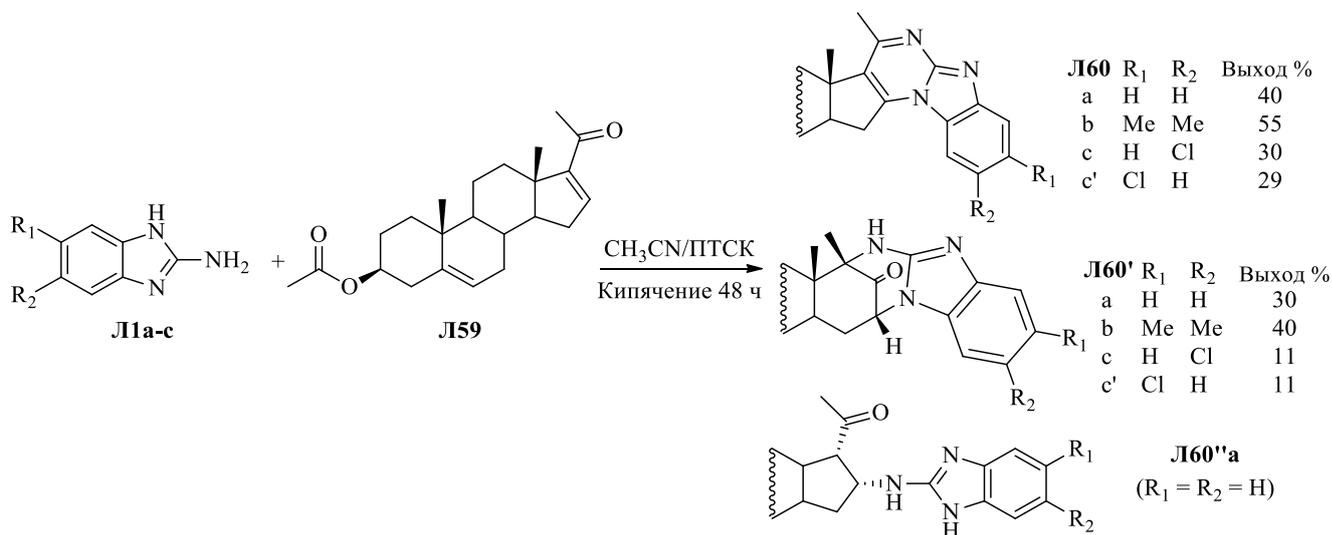


Схема 1.17

Соединение **L60'a** удалось выделить путем понижения температуры реакции и замены апротонного ацетонитрила этанолом.

В более ранней публикации также исследовано взаимодействие 2-аминобензимидазола **Л1** с ацетатом 16-дегидропрегненолона (**Л59**). Установлено, что реакция при основном катализе также протекает с образованием двух изомеров **Л61a,b** (Схема 1.18) [46].

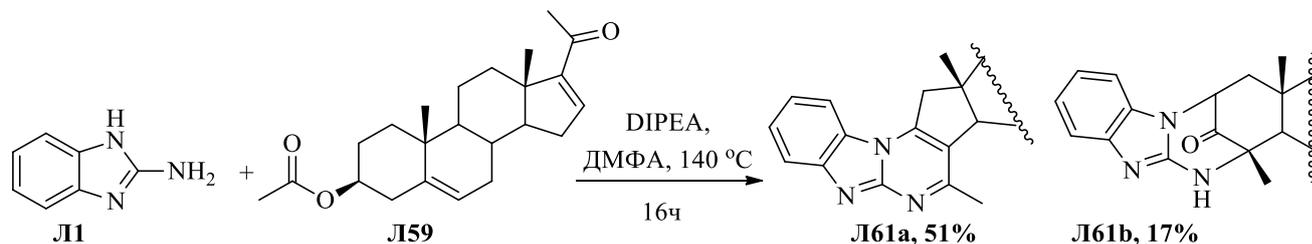


Схема 1.18

Демонстрация использования 1,3-дикарбонильных соединений в построении бензимидазопиримидинового цикла представлена в работе 2019 года. Исследователями разработан простой и эффективный способ синтеза производных 2-*RF*-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбальдегидов **Л63a,b**, исходя из диметилацетала 3-(полифторацетил)пирувальдегида **Л62a,b** и 2-аминобензимидазола **Л1** с выходами до 86 % (Схема 1.19) [47].

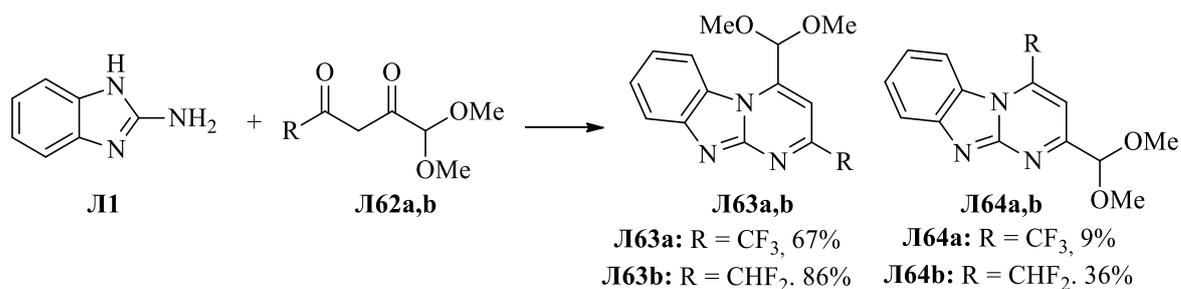


Схема 1.19

Как отмечают авторы, введение фторированных заместителей в молекулу бензимидазопиримидина является эффективным приемом для изменения физических и химических свойств, а также биологической активности данного класса соединений. Следует отметить, что реакция протекает с 98% селективностью в отношении образования 2-CF₃-замещенных ацеталей бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбальдегидов **Л63a,b** в системе ацетонитрил/3 экв. триэтилбората. Кроме того, фиксируется образование незначительных количеств 4-CF₃-замещенных продуктов **Л64a,b**.

Конг с коллегами успешно синтезировали ряд производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л66a-l** по хемоселективной реакции 2-аминобензимидазолов **Л1** с 3-этоксциклобутанонами **Л65** при катализе кислотой Льюиса BF₃(OEt₂). Исследователями установлено, что при использовании моногалогензамещенных 2-аминобензимидазолов **Л1** наблюдается образование региоизомерных продуктов (аналогично Схеме 1.19, по данным ЯМР ¹H), в то же время, в случае незамещенных и 5-метил-аминобензимидазолов процесс протекает региоселективно. Кроме того, отмечается, что разработанный подход может быть легко масштабирован без потери выхода целевых продуктов (Схема 1.20) [48].

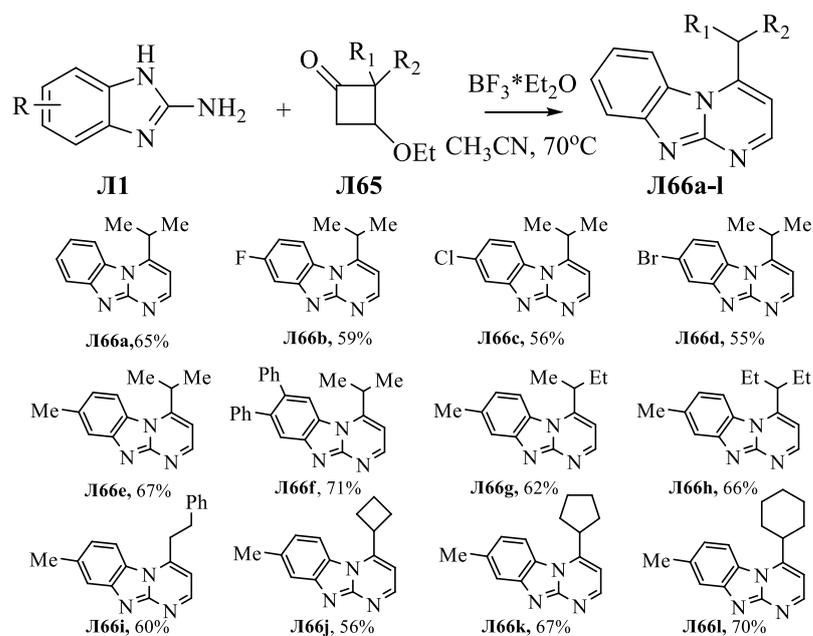
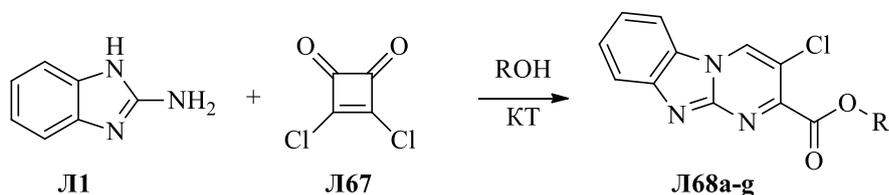


Схема 1.20

Приведенный подход к построению бензимидазопиримидиновой структуры с использованием циклических кетонов является не единственным примером использования подобного рода карбонильных соединений. Так группой китайских авторов использован хлорангидрид сквараиновой (квадратной) кислоты (**L67**) в синтезе ряда алкил-2-хлорбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов **L68a-g** (Схема 1.21) [49].



L68a-g: R = a:Me, 52%; b:Et, 46%; c:Pr, 41; d:*i*-Pr, следы; e:*n*-Bu, 38%; f:*t*-Bu, следы; g:Bz, 35%.

Схема 1.21

Примечательным фактом исследования является то, что реакция протекает в различных спиртах с образованием соответствующих алкилпроизводных бензимидазопиримидин-карбоксилатов **L68a-g**, в то время как в апротонных растворителях (CH₃CN, ТГФ и ДМФА) реакционная масса осмолялась и исследователям не удалось выделить индивидуальные продукты реакции из-за крайней нестабильности производного квадратной кислоты и образующихся полупродуктов.

Другим важным синтоном для построения пиримидинового цикла в ряду 1,3-дикарбонильных соединений являются кетоэфиры и их производные. Был разработан метод синтеза широкого ряда производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов-4-онов **L70** путем циклоконденсации β-кетоэфиров **L69** с 2-аминобензимидазолом **L1** в условиях микроволновой активации [50].

Стоит отметить высокие выходы продуктов (74-94%), а также незначительное время реакции (3 минуты). Кроме того, на основе полученных соединений синтезирован ряд производных, имеющих в составе молекулы метиленкумариновый фрагмент **Л71** (Схема 1.22).

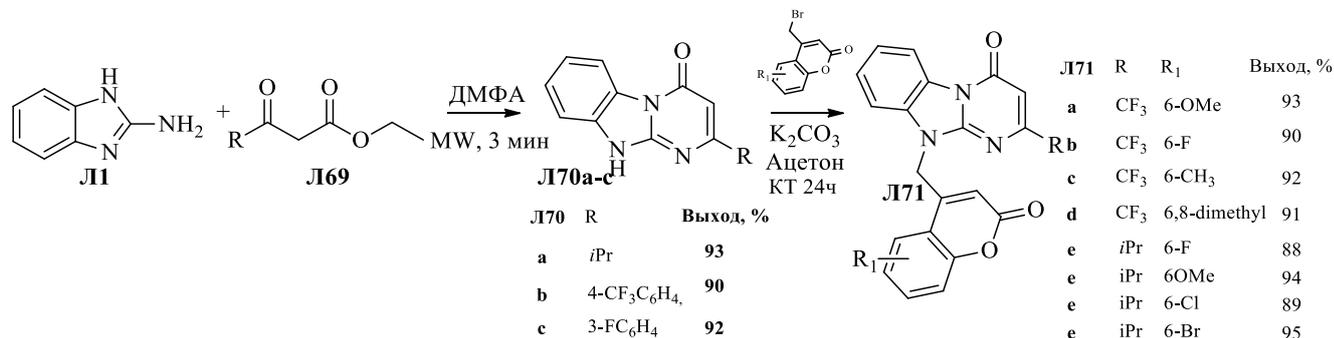


Схема 1.22

В дополнение к вышеописанному подходу группой авторов в 2015 году опубликованы данные по конденсации различных β-кетоефиров с 2-амино-5,6-диметил-аминобензимидазолом **Л1b** [51]. Реакцию проводили в условиях кипячения в этаноле, и во всех случаях удалось добиться хороших выходов (Схема 1.23).

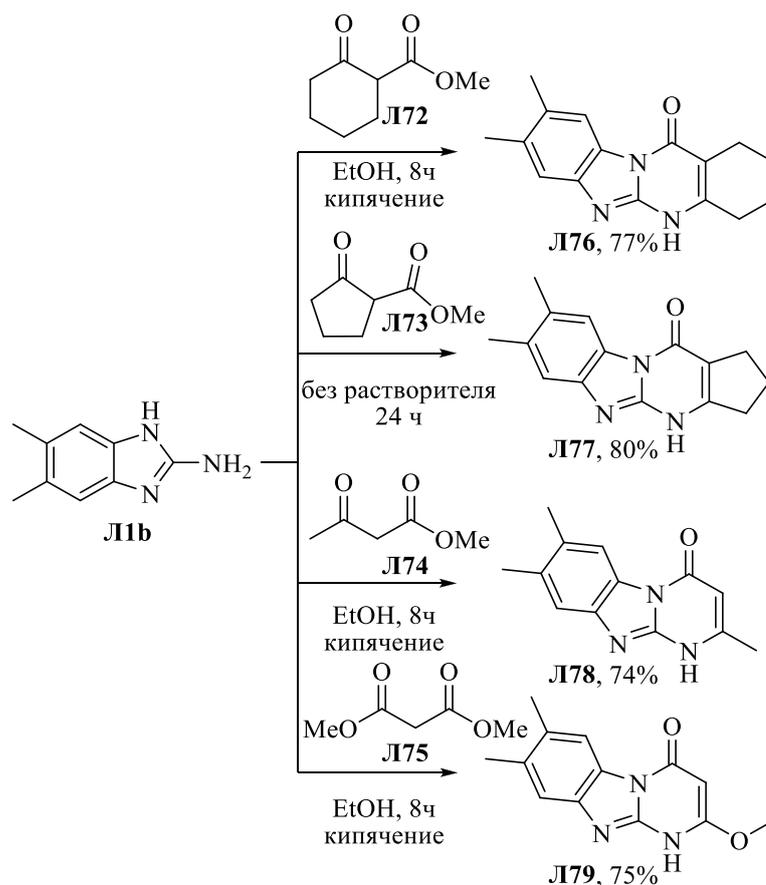


Схема 1.23

Единственным недостатком данного метода является длительное время проведения синтеза (8-24 ч), в сравнении с вышеописанными условиями.

Стоит отметить, что в обоих случаях описано образование бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов-4-онов, однако можно предположить и образование бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов-2-онов.

Подтверждением этого является публикация, в которой сообщается о синтезе 1,4-диметил-2-оксо-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **Л81**. Кроме того, в исследовании приведены подробные данные по характеристике кристалла (**Л81**) с помощью рентгеновской и кристаллографической техники (Схема 1.24) [52].

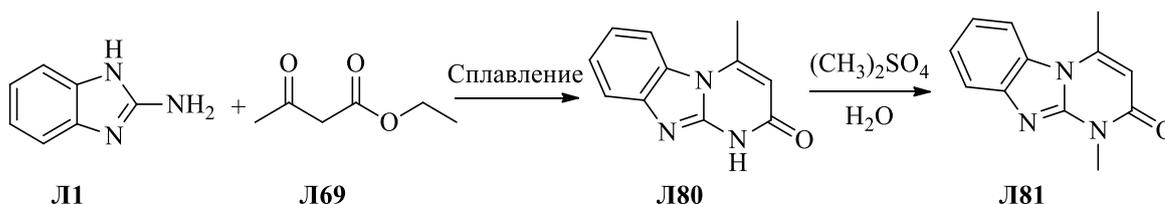


Схема 1.24

Пример использования эфиров двухосновных кислот описан коллективом авторов из Италии, который заключается в многостадийном синтезе новых 10-замещенных-2-(1-пиперазинил)-бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов **Л86а-о** с использованием малонового эфира (**Л75**) [53]. Стратегия синтеза включала первоначальное алкилирование 2-аминобензимидазола **Л1**, конденсацию полученных продуктов с малоновым эфиром в среде этилата натрия, хлордезоксигенирование полученных бензимидазопиримидин-2,4-дионов **Л83а-о** и нуклеофильное *ipso*-замещение галогена на пиперазиновый остаток **Л85** (Схема 1.25).

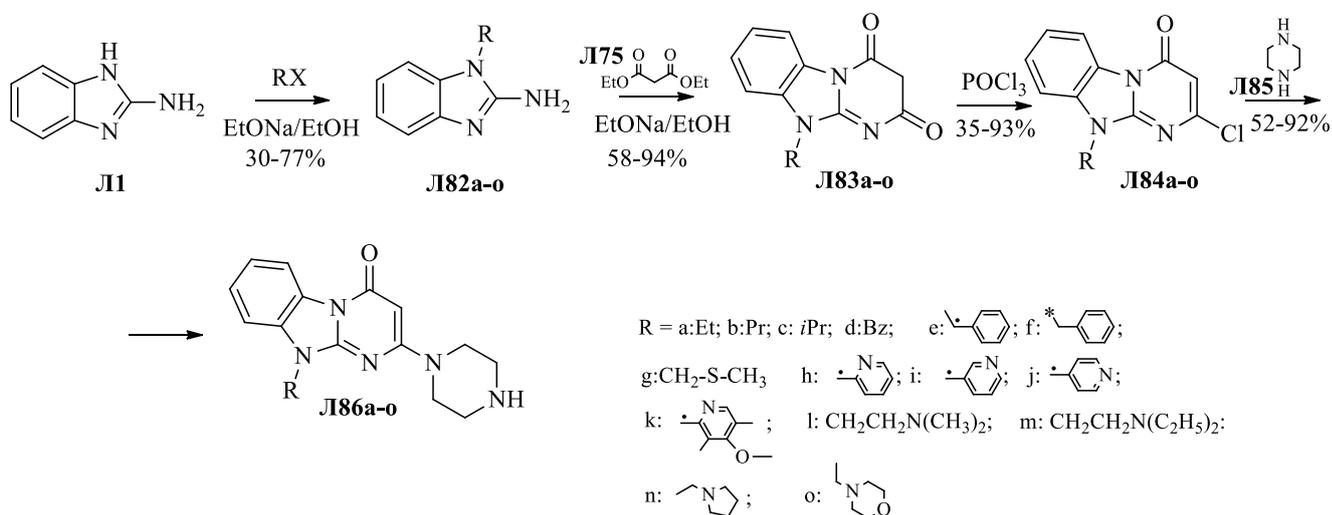


Схема 1.25

Производные кетоэфиров также широко применяются в синтезе пиримидинового фрагмента. В публикации 2011 года представлены результаты по синтезу новых 3-бензимидазолил-бензимидазопиримидинов **Л89а-г** в условиях межфазного катализа бензилтриэтиламмонийхлоридом (ВТЕАС) (Схема 1.26) [54].

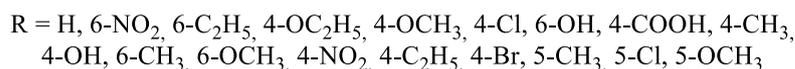
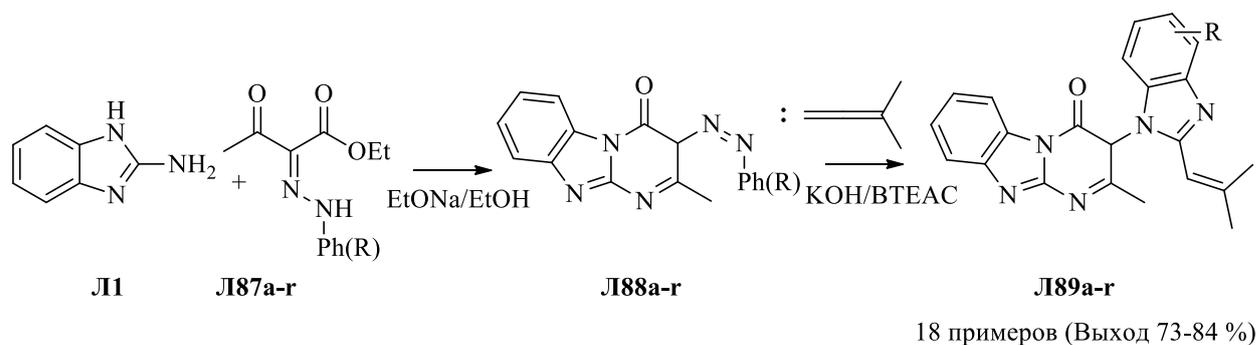


Схема 1.26

Отдельного внимания заслуживают производные бифункциональных соединений, содержащих активную метиленовую группу, которые широко применяются в синтезе производных бензимидазопиримидинов. Работа исследователей из Польши посвящена исследованию взаимодействия 2-диэтоксифосфорил-3-метоксиакрилата (**Л90**) с азагетероциклами, включая 2-аминобензимидазол **Л1**. Показано, что проведение реакции в ксилоле при 140°C в течение 30 ч приводит к получению конечного бензоимидазопиримидинона **Л91** [55]. Относительно мягкие условия, в которых образуется пиримидинон **Л91**, по сравнению с другими рассматриваемыми гетероциклами ясно отражают большую нуклеофильность атома азота бензимидазола, которая способствует внутримолекулярному *N*-ацилированию (Схема 1.27).

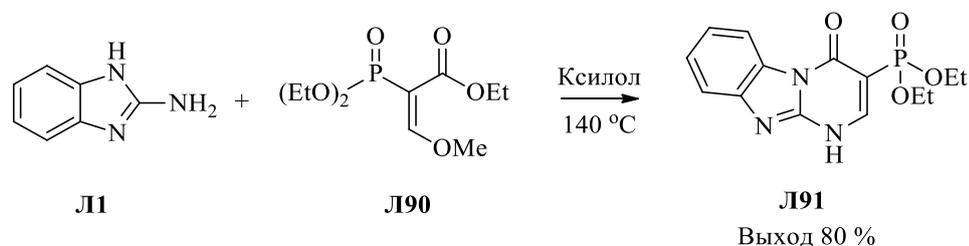


Схема 1.27

Публикация российских исследователей является еще одной демонстрацией использования α -этоксиметиленовых производных кетозэфиров. Авторы сообщают о региональном синтезе полифторалкильных производных бензимидазопиримидинов **Л93-Л96**, а также пути протекания процесса в зависимости от фторалкильного заместителя (Схема 1.28) [56].

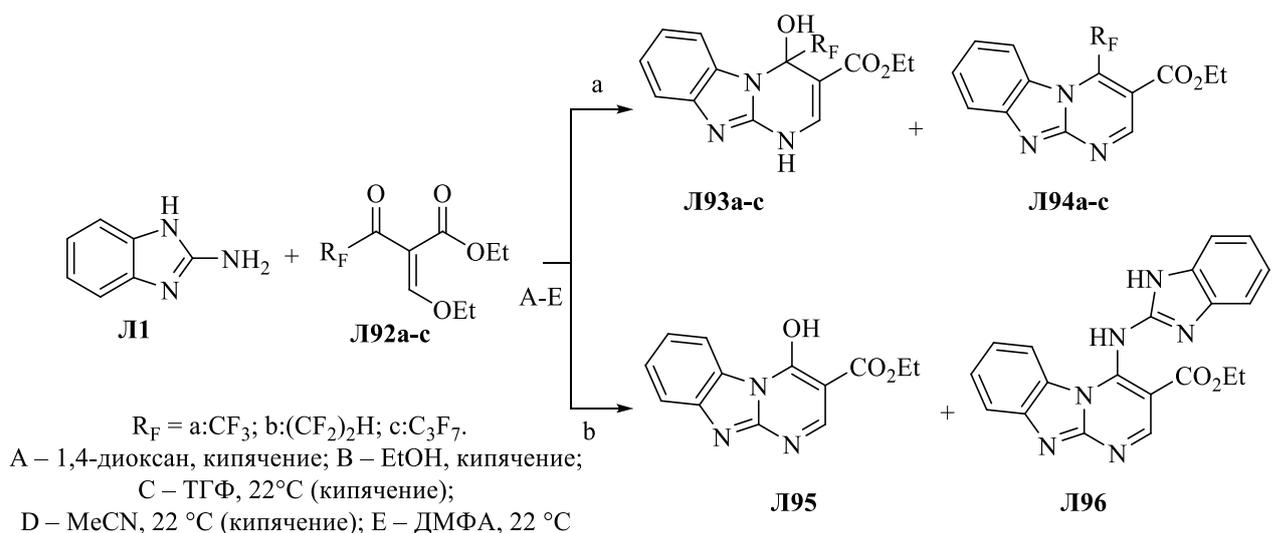


Схема 1.28

В недавнем исследовании сообщается о применении 2-метилсульфонил-3-этоксиякрилонитрила **L97** в синтезе новых аминометилсульфонилпиримидинов. В частности, был синтезирован 4-амино-3-(метилсульфонил)бензимидазо[1,2-а]пиримидин **L98** взаимодействием **L1** и **L97** в 1,4-диоксане в присутствии триэтиламина (Схема 1.29) [57].

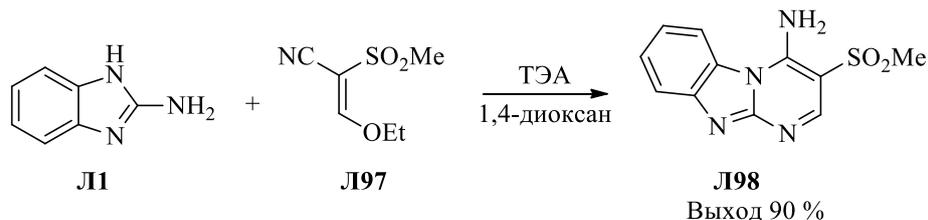


Схема 1.29

Вонг с коллегами представили цикл работ по синтезу бензимидазопиримидинов по реакции 2-аминобензимидазолов **L1** с ацетатами, спиртами и аминами Бэйлиса–Хиллмана **L126**, **L128**, **L130** [58-60]. Методы, представленные авторами, предполагают варьирование условий, катализаторов и компонентов реакции (Схема 1.30).

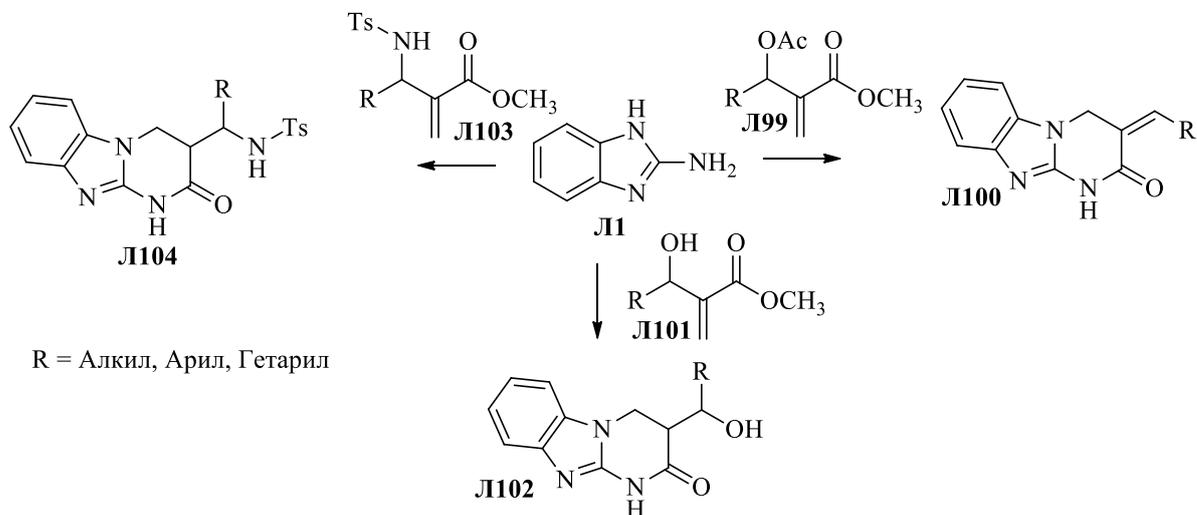
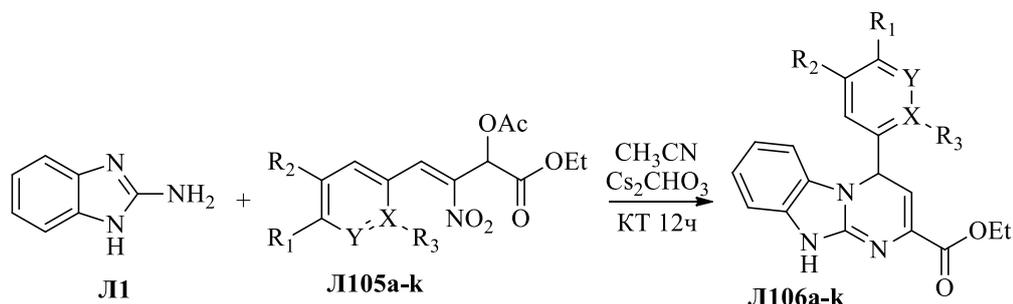


Схема 1.30

Изменив катализатор и растворитель, коллектив индийских исследователей получили производные бензимидазопиримидина **Л106а-к** реакцией ацетатов Морита-Бейлиса-Хиллмана (МБХ) **Л105а-к** и 2-аминобензимидазола (**Л1**) (схема 1.31) [61].



Л106а) $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H, Y = CH, X = C$: 82%

Л106б) $R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = H, Y = CH, X = C$: 80%

Л106с) $R_1 = CH_3, R_2 = H, R_3 = H, Y = CH, X = C$: 77%

Л106д) $R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = F, Y = CH, X = C$: 68%

Л106е) $R_1 = Br, R_2 = H, R_3 = Cl, Y = CH, X = C$: 70%

Л106ф) $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = -, Y = CH, X = N$: 70%

Л106г) $R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = F, Y = N, X = C$: 67%

Л106h) $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, Y = CH, X = C$: 73%

Л106i) $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F, Y = CH, X = C$: 60%

Л106j) $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = NO_2, Y = CH, X = C$: 51%

Л106к) $R_1 = H, R_2 = CF_3, R_3 = H, Y = CH, X = C$: 72%

Схема 1.31

Еще одним подходом для построения полициклических производных бензимидазопиримидинов является синтез гексациклического производного **Л108**, продемонстрированный в публикации 2014 года [62]. Данное соединение получено путём аннелирования 2-аминобензимидазола **Л1** и пиримидобензотиазола **Л107** (схема 1.32). Большое внимание в приведенном исследовании авторы уделили изучению механизма и региоселективности процесса.

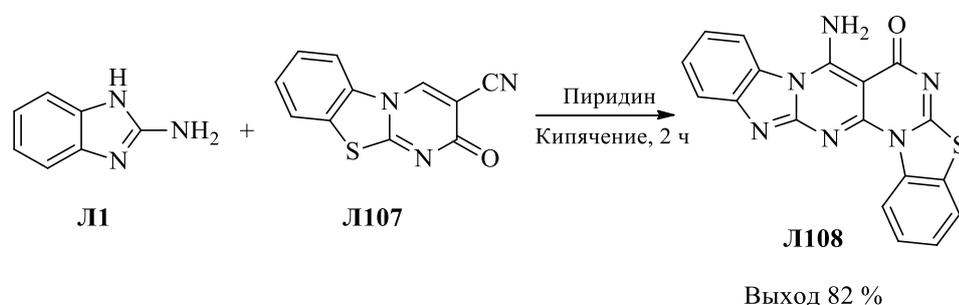
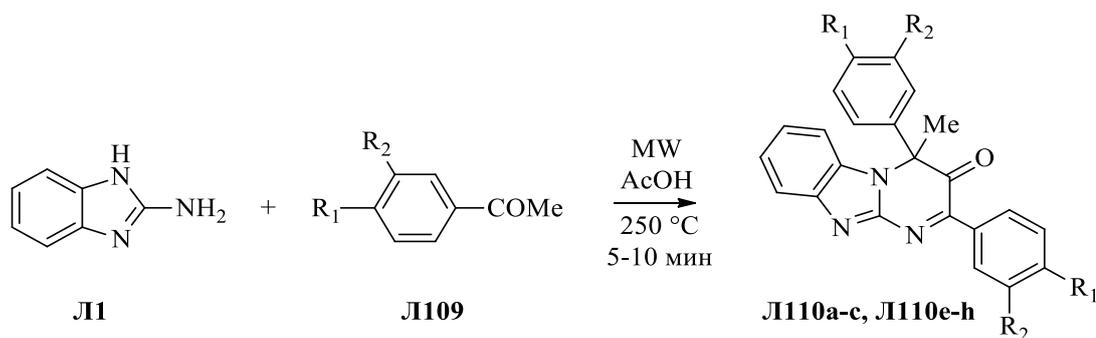


Схема 1.32

Как было упомянуто ранее, реакции, катализируемые микроволновым излучением, являются довольно распространенными и актуальными в процессах конденсации, протекающих с отщеплением низкомолекулярных соединений (вода, спирты и др.). Придерживаясь такого подхода, разработал метод синтеза производных бензимидазопиримидинов **Л110а-с** и **Л110е-ф** на основе 2-аминобензимидазола **Л1** (схема 1.33) [63].



Л110	R ₁	R ₂	Выход, %	Л110	R ₁	R ₂	Выход, %
a	H	H	81	f	H	OMe	92
b	Me	H	72	g	Br	H	93
c	H	Me	86	h	H	Br	88
e	OMe	H	70				

Схема 1.33

Таким образом, методы построения бензимидазопиримидинового скаффолда на основе бифункциональных синтетических эквивалентов разработаны в целом достаточно подробно, хотя нельзя сказать, что они полностью исчерпаны.

1.2. Построение бензимидазопиримидиновой структуры методом мультикомпонентных реакций

Среди методов построения азолопиримидинового фрагмента особое место занимают мультикомпонентные реакции (МКР). Благодаря своей простоте в применении и широким возможностям варьирования всех компонентов, МКР открывают оригинальные синтетические пути для создания новых труднодоступных гетероциклических молекулярных структур. В литературе примеры использования МКР для синтеза бензимидазопиримидинов представлены трехкомпонентными реакциями, основными компонентами которых являются производные бензимидазолов и альдегидов. Третий компонент является лабильным и, зачастую, представляет собой СН-активную составляющую. В этом аспекте данный раздел литературного обзора систематизирован по варьированию третьего компонента МКР.

Разработка новых каталитических систем и определение их эффективности в мультикомпонентных реакциях является целью большого числа исследований, связанных с развитием методологии МКР [64-79]. Применение новых катализаторов и их систем позволяет упростить процедуру получения целевого продукта, повысить селективность процесса, снизить его стоимость и сделать менее экологически вредным за счет использования нетоксичных растворителей. Последнее условие имеет особое значение для использования метода в фармацевтической промышленности, когда на первый план в качестве критериев оценки возможности его технологического применения выходят экологичность производства и чистота получаемого лекарственного соединения.

В исследованиях [64-84] представлен синтез производных бензимидазохинолинонов **Л113** путем трехкомпонентной реакции 2-аминобензимидазола **Л1**, производных ароматических альдегидов **Л111** и димедонов **Л112** (Схема 1.34). При всей однообразности применяемой синтетической схемы в представленных публикациях особое внимание уделено разработке и исследованию различных каталитических систем.

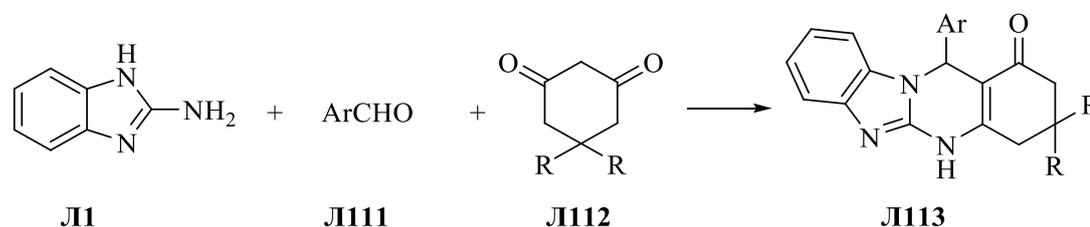


Схема 1.34

Коллектив иранских авторов описывает применение сульфаминовой кислоты в качестве многократного зеленого катализатора в условиях нагревания в ацетонитриле для синтеза производных **Л113** (Таблица 1.3) [64].

Таблица 1.3 - $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ -катализируемая трехкомпонентная реакция 2-аминобензимидазола **Л1** для получения производных **Л113**

№	Ar	R	Время реакции, мин	Выход, %
1	Ph	Me	15	94
2	4-Cl-Ph	Me	15	90
3	4-Br-Ph	Me	15	90
4	4-MeO-Ph	Me	18	90
5	4-HO-Ph	Me	20	90
6	4-NO ₂ -Ph	Me	18	95

Авторы отмечают, что использование сульфаминовой кислоты в качестве катализатора дает определенные преимущества, в том числе удобность применения, простоту выделения и хорошие выходы продуктов, а также возможность его повторного использования.

Для синтеза производных **Л113** исследователи разработали каталитические системы, представляющие собой нано-частицы оксида железа с нанесенным на него:

- кремнезем, содержащим концевые сульфогруппы ($-\text{SO}_3\text{H}$) [65];
- *L*-пролиновые фрагменты [66];
- хитозановые структуры [67];
- крахмал с *n*-бутил сульфогруппой (SO_3H) [68];
- диоксид титана, функционализированный сульфогруппами ($-\text{SO}_3\text{H}$) [69];

- медь-координированную систему [70].

Среди преимуществ данных катализаторов отмечается высокая эффективность (выходы производных **Л113** более 90 %), возможность повторного использования и соответствие принципам зеленой химии. Кроме того, одной из главных особенностей данных каталитических систем является их магнитоактивность, что позволяет отделять катализатор от реакционной массы при помощи внешнего магнита.

Еще одной группой катализаторов, используемых для осуществления мультикомпонентной реакции, приведенной на Схеме 1.34, являются ионные жидкости (Схема 1.35) [71-75].

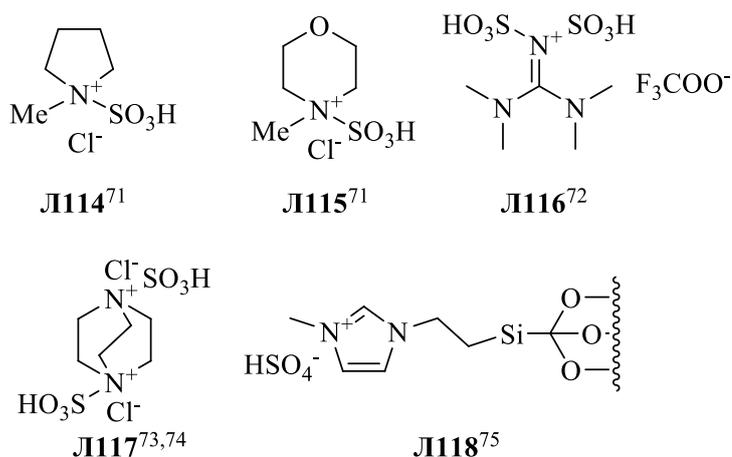


Схема 1.35

Среди преимуществ рассмотренных катализаторов отмечается их дешевизна, легкость в получении и высокая стабильность. Кроме того, в исследованиях акцентируется возможность рециклизации катализаторов без потери их активности. В дополнение стоит отметить, что значительное сокращение времени реакции и высокие выходы производных **Л113** делают эти катализаторы привлекательными для многих других исследований в области синтеза разнообразных азотистых гетероциклов и имеют недоказанный, но предполагаемо общий характер.

Серия исследований была посвящена применению кислотных катализаторов в синтезе производных **Л113** [76-79]. Среди катализаторов представлены поли(винилпирролидония)гидросульфат [76], C₄(DABCO-SO₃H)₂4Cl [77], 94 ПТСК [78], а также уксусная кислота [79]. Среди преимуществ использования данной серии катализаторов приводятся высокие выходы продуктов реакции, простота в применении и экологичность процесса.

К основным задачам по оптимизации условий проведения любого синтетического процесса наряду с увеличением выхода целевого продукта относится уменьшение времени его протекания. Для интенсификации многих реакций в органической химии используют

микроволновое излучение. С этой точки зрения, осуществление процесса, представленного на схеме 1.34, в условиях микроволнового излучения, без растворителя и катализаторов [80], а также при катализе трифлатом скандия [81] представляет большую синтетическую значимость.

В работе 2016 года описан синтез производных **Л113** с использованием глубокого эвтектического растворителя, представляющего собой смесь холинхлорида и глицерина (Схема 1.36) [82].

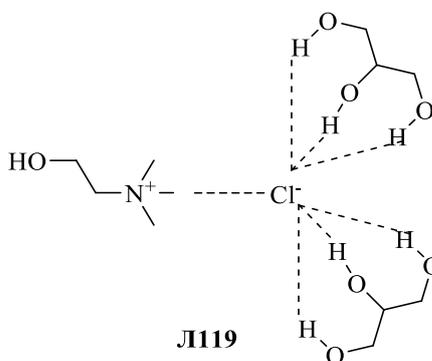


Схема 1.36

Наряду с высокими выходами, быстротой протекания и мягкими условиями реакции главным преимуществом исследованного растворителя является его биоразлагаемость.

Был представлен синтез ряда новых конденсированных тетрациклических бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]тиопирано[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **Л122a-m** при участии, в качестве СН-активной компоненты, тиопроизводного **Л121** [83]. Процесс осуществлялся в условиях нагревания компонентов в среде уксусной кислоты при 50 °С в течении 8-10 часов (Схема 1.37).

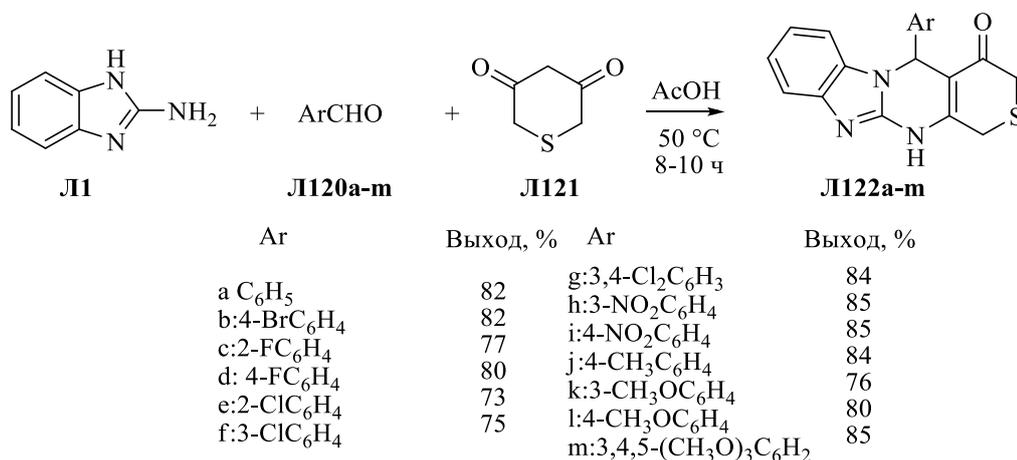


Схема 1.37

Другой интересный пример продемонстрирован в работе египетских исследователей и представляет собой способ получения поли(тетрагидробензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-1-ов **Л125**, катализируемый наночастицами оксида цинка путем мультикомпонентной конденсации 2-аминобензимидазола **Л1**, поли(альдегида) **Л123** и димедона **Л124** в ДМФА при микроволновом излучении (Схема 1.38) [84].

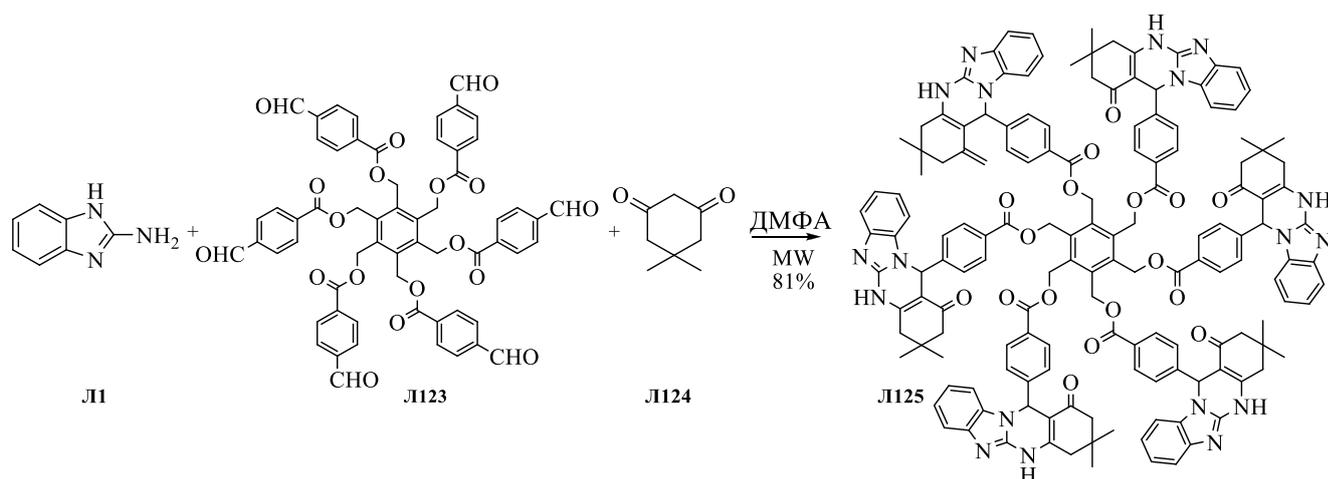
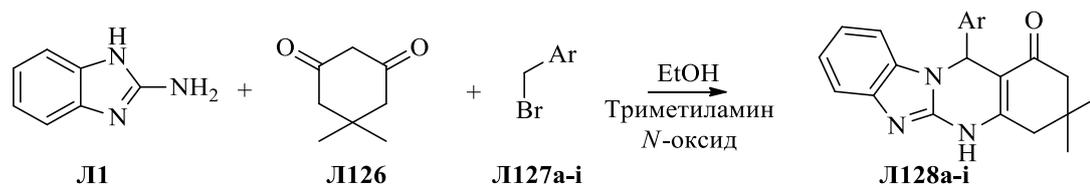


Схема 1.38

Нетривиальный метод построения бензимидазохинолинооной структуры представлен в публикации 2016 года [85]. Отличие данного подхода от вышеприведенных заключается в том, что вместо ароматического альдегида используются производные бензилгалогенидов **1127a-i**, которые подвергаются окислению *N*-оксидом триметиламина. (Схема 1.39).



1128	Ar	Выход, %	1128	Ar	Выход, %
a	3-CN-C ₆ H ₄	94	f	3,5-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	88
c	4-Cl-C ₆ H ₄	92	g	2,4,6-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	88
d	Ph	90	h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	96
e	4-Br-C ₆ H ₄	92	i	4-OH-C ₆ H ₄	96

Схема 1.39

Большое число исследований посвящено мультикомпонентным реакциям с малонитрилом, кетозэфирами и их различными производными. Синтез, обсуждаемый в данных публикациях, можно представить в общем виде (Схема 1.40) [86-103].

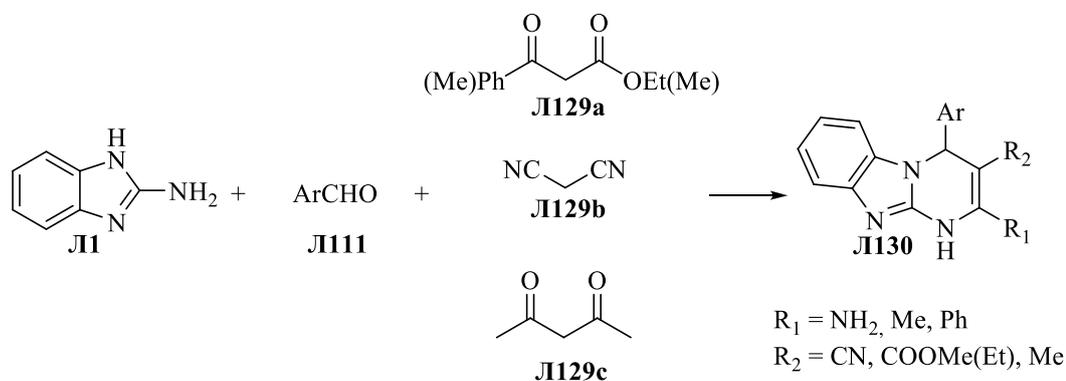


Схема 1.40

В цикле работ исследуются мультикомпонентные реакции малононитрила **Л129b**, 2-аминобензимидазола **Л1** и ароматических альдегидов **Л111** [86-89]. Были использованы квасцы [86] в качестве катализатора конденсации, в то же время успешно применяют ПТСК [87], а мексиканскими исследователями синтез осуществлен путем кипячения компонентов в воде [88]. В дополнении к этому сообщается об успешном использовании поли(винилпирролидоний) перхлората {[PVPН]ClO₄} в качестве высокоэффективного катализатора при получении производных 1,4-дигидробензо[4,5]имидазоло[1,2-*a*]пиримидинов-3-карбонитрилов **Л130** (R₁=NH₂, R₂=CN) [89].

Изучена селективность процесса МКР 2-аминобензимидазола **Л1**, ароматических альдегидов **Л131a-f**, циануксусного эфира (**Л132**) и малононитрила (**Л129b**) (Схема 1.41) [91,92].

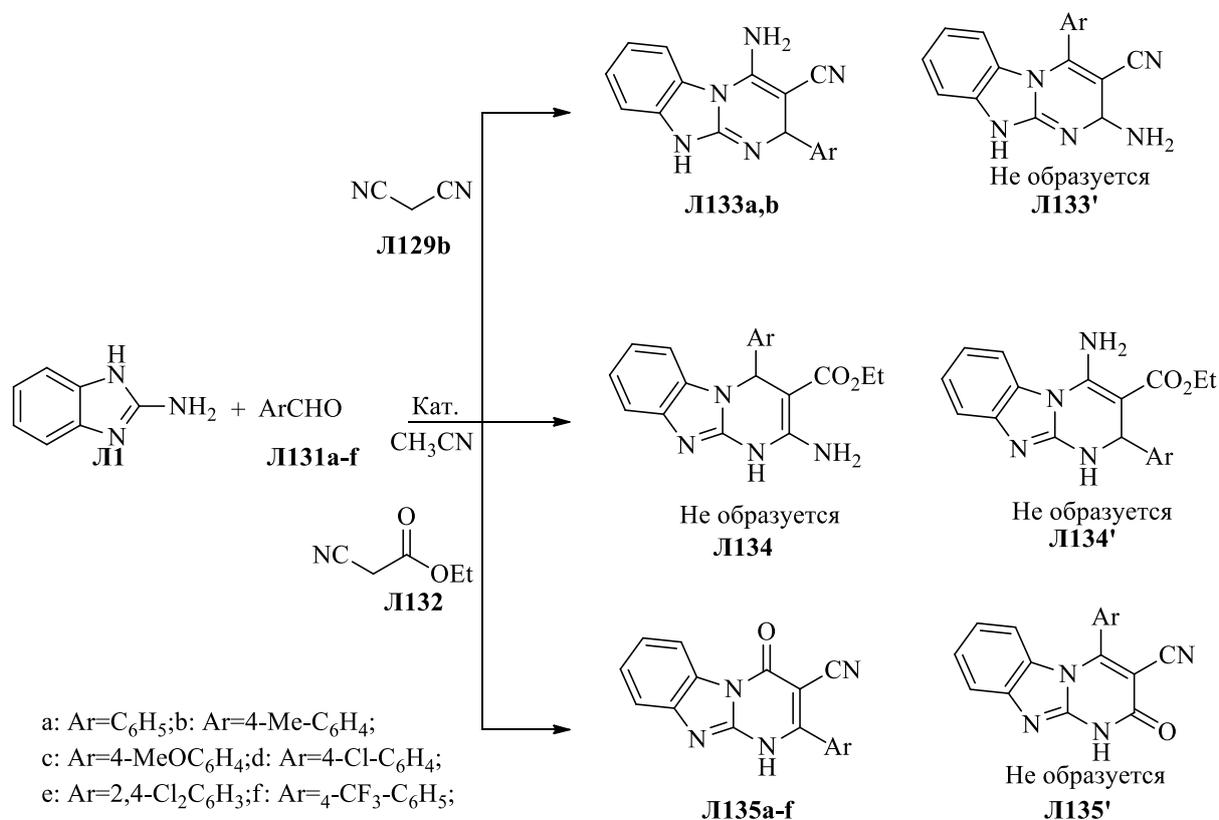
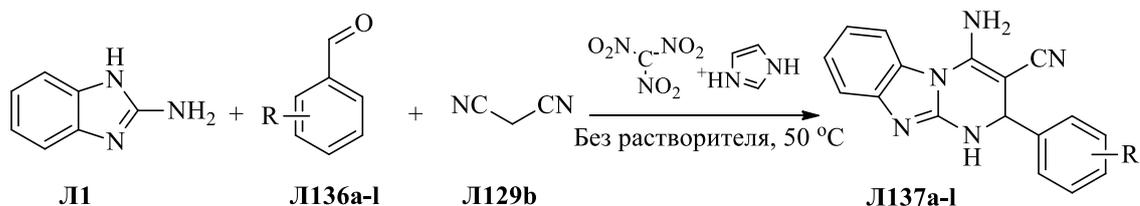


Схема 41

В ряде работ в качестве катализаторов конденсации были исследованы соединения, проявляющие основные свойства: ацетат натрия, триэтиламин и оксид магния. Показано, что их использование обеспечивает высокие выходы и чистоту продуктов. Кроме того, отмечается, что в данном случае реакция протекает селективно с образованием продуктов **Л133a,b** и **Л135a-f**.

Еще одним примером мультикомпонентной реакции с использованием малононитрила **Л129b** служит работа 2011 года [93]. Примечательно, что в разработанном подходе в качестве катализатора реакции используется наноструктурная ионная жидкость, представляющая собой соль имидазола и тринитрометана [НИМI]C(NO₂)₃ (Схема 1.42).



Л137 R	Выход, %	Л137 R	Выход, %
a:H	91	g:3-Br	94
b:2-MeO	89	h:4-F	90
c:3-MeO	88	i:2-F	91
d:4-Cl	93	j:4-NO ₂	90
e:2-Cl	91	k:3-NO ₂	91
f:2,3-Cl ₂	91	l:4-CN	89

Схема 1.42

Как отмечают авторы, использование данного катализатора значительно уменьшает время реакции, повышает выходы бензимидазопиримидинов, а также позволяет проводить процесс в соответствии с принципами зеленой химии.

Кетоэфир и дикетон являются важными субстратами с точки зрения построения бензимидазопиримидинового скаффолда. Подтверждением этому является большое число публикаций [94-103]. В исследованиях настоящая синтетическая стратегия получения бензимидазопиримидинов соответствует подходу, приведенному на схеме 1.34. Актуальность исследований заключается в демонстрации широких возможностей различных катализаторов и их систем в мультикомпонентных реакциях.

Был представлен синтез 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов Л142а-у с использованием ионных жидкостей Л140, Л141 в качестве катализаторов и в отсутствие растворителя (Схема 1.43) [94, 95].

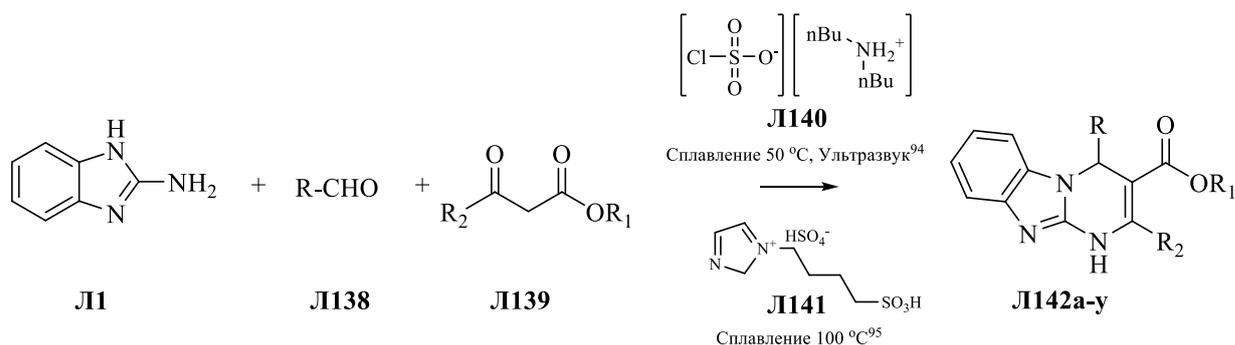


Схема 1.43

Авторы отмечают, что при использовании данных катализаторов конденсация протекает гладко с широким спектром субстратов, а продукты получены с хорошим или отличным выходами (Таблица 1.4). Кроме того, дешевизна катализаторов и возможность их повторного использования плюс простота выделения продукта являются основными преимуществами разработанных методов.

Таблица 1.4 - Производные 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов Л142а-у

№	R	R ₁	R ₂	Выход, %
Л142а	4-F-C ₆ H ₄	Et	C ₆ H ₅	95
Л142b	4-Cl-C ₆ H ₄	Et	C ₆ H ₅	92
Л142c	3-Cl-C ₆ H ₄	Et	C ₆ H ₅	91
Л142d	CH ₃ CH ₂	C(CH ₃) ₃	CH ₃	90
Л142e	CH ₃ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	CH ₃	92
Л142f	C ₄ H ₃ S	C(CH ₃) ₃	CH ₃	89
Л142g	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	CH ₃	94
Л142h	4-Me-C ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	CH ₃	95
Л142i	3-Cl-C ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	CH ₃	91
Л142j	4-CN-C ₆ H ₄	Et	CH ₃	93
Л142k	4-OMe-C ₆ H ₄	Et	CH ₃	92
Л142l	C ₇ H ₅ O ₂	Et	CH ₃	89
Л142m	4-OEt-C ₆ H ₄	Et	CH ₃	93
Л142n	2-5-Me-C ₆ H ₃	Et	CH ₃	91
Л142o	2-4-F ₂ -C ₆ H ₃	Et	CH ₃	90
Л142p	2-F-5-Br-C ₆ H ₃	Et	CH ₃	89
Л142q	C ₆ H ₁₁	Et	CH ₃	92
Л142r	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	Et	CH ₃	89
Л142s	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	Me	CH ₃	91
Л142t	C ₆ H ₁₁	Me	CH ₃	90
Л142u	2-4-F ₂ -C ₆ H ₃	Me	CH ₃	91
Л142v	4-CN-C ₆ H ₃	Me	CH ₃	92
Л142w	C ₇ H ₅ O ₂	Me	CH ₃	88
Л142x	2-F-5-Br-C ₆ H ₃	Me	CH ₃	90
Л142y	2-5-Me-C ₆ H ₃	Me	CH ₃	91

В ряде работ для получения бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов исследована каталитическая активность некоторых природных соединений, таких как *L*—пролин [96], тиамин гидрохлорид [97] и лимонная кислота [98]. Наряду со всеми преимуществами органокатализаторов, описанные методики осуществляются в водных средах, что расширяет область МКР. В то же время, эффективность катализаторов, широкий ряд применяемых субстратов, мягкие условия реакции значительно расширяют возможности для синтеза актуальных производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов.

Простой и эффективный способ синтеза производных бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л146а-п** (Таблица 1.5) с использованием *N,N'*-дихлорбис(2,4,6-трихлорфенил)мочевины (СС-2) **Л145** продемонстрировали индийские исследователи (Схема 1.44) [99].

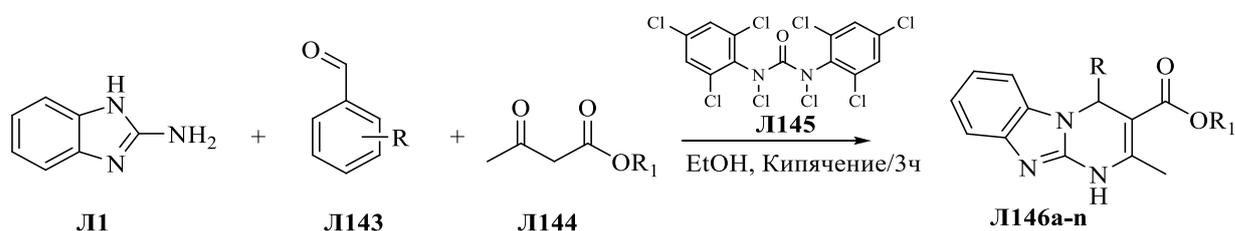


Схема 1.44

Основное преимущество метода заключается в том, что в ходе реакции он превращается в нерастворимую 1,3-бис(2,4,6-трихлорфенил)мочевину, которая может быть легко отделена простой фильтрацией и снова преобразована в СС-2 путем обработки $\text{AcOH}/\text{Cl}_2/\text{NaOH}$.

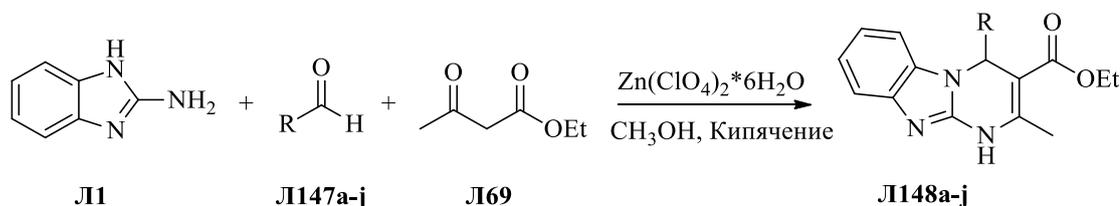
Таблица 1.5 - Производные 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилатов **Л146а-п**

№	R	R ₁	Выход, %
Л146а	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	82
Л146б	4-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78
Л146с	4- C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	76
Л146д	4-Me ₂ CH	C ₂ H ₅	72
Л146е	4-F	C ₂ H ₅	68
Л146ф	4-NO ₂	C ₂ H ₅	70
Л146г	3- NO ₂	CH ₃	68
Л146h	4-OH	C ₂ H ₅	71
Л146i	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	75

Продолжение таблицы 1.5

Л146j	3-ОН	C ₂ H ₅	66
Л146k	4-Me ₂ N	C ₂ H ₅	65
Л146l	4-CF ₃	C ₂ H ₅	58
Л146m	3,4,5-(OMe) ₃	CH ₃	55
Л146n	Индол	CH ₃	55

Индийские исследователи в 2014 году изучили влияние перхлората цинка (Zn(ClO₄)₂·6H₂O) на мультикомпонентную реакцию альдегидов Л147a-j, этилацетоацетата (Л69) и 2-аминобензимидазола Л1 в синтезе ряда производных бенз[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидинов Л148a-j (Схема 1.45) [100]. Авторы отмечают высокие выходы продуктов реакции, однако, в случае использования альдегидов, содержащих ОН- группу в положении 2 или 4 фенильного кольца, наблюдается снижение выхода целевых продуктов.



Л148	R	Выход, %	Л148	R	Выход, %
a:	2-Пиридил;	73	f:	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ ;	72
b:	3-Пиридил;	72	g:	2-НО-C ₆ H ₄ ;	65
c:	4-Пиридил;	70	h:	4-НО-C ₆ H ₄ ;	64
d:	2-Тиенил;	71	i:	4-(Me ₂ N)-C ₆ H ₄ ;	71
e:	2-Пирролил;	72	j:	2-НО-1-Нафтил	75

Схема 45

Еще одной каталитической системой, применяемой в синтезе бенз[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидинов, является фосфорная кислота, нанесённая на оксид алюминия (H₃PO₄-Al₂O₃) [101]. Преимуществами данной каталитической системы является возможность ее повторного использования без потери эффективности, а также проведение реакции в условиях отсутствия растворителя. В дополнении к вышеописанному подходу коллектив авторов из Ирана сообщил об использовании в качестве катализаторов мультикомпонентной реакции *N,N,N',N'*-тетрабромбензол-1,3-дисульфонамида (ТВВДА) Л149 и поли(*N*-бром-*N*-этилбензол-1,3-дисульфонамида) (РВВБС) Л150 (Схема 1.46). Катализаторы также позволяют проводить реакцию без растворителя [102].

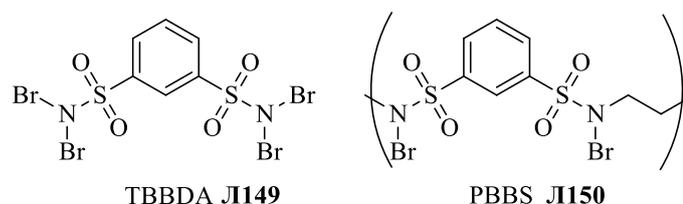


Схема 1.46

Был разработан метод синтеза новых антагонистов аденозиновых рецепторов A₂B. Среди синтезированных структур наиболее значимыми, с точки зрения их активности, оказались бензимидазопиримидиновые производные **Л153a-h**, которые синтезируются путем МКР альдегидов **Л151**, кетоэфиров (**Л152**) и 2-аминобензимидазола **Л1** [103]. Оптимизация синтеза показала, что синергетическое использование хлоруксусной кислоты (в качестве катализатора) и микроволнового облучения приводит к значительному увеличению выхода этих соединений (Схема 1.47).

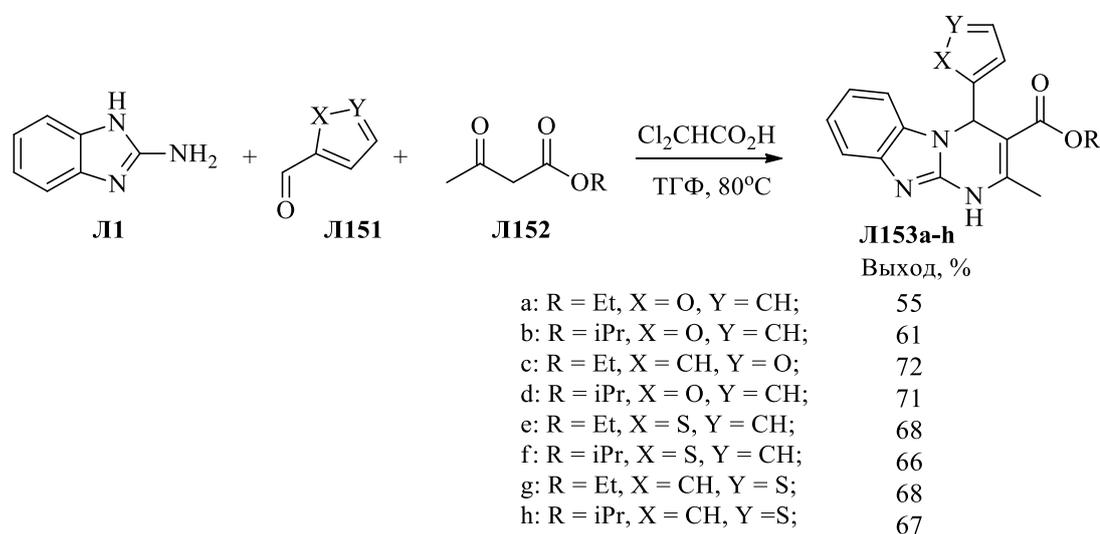
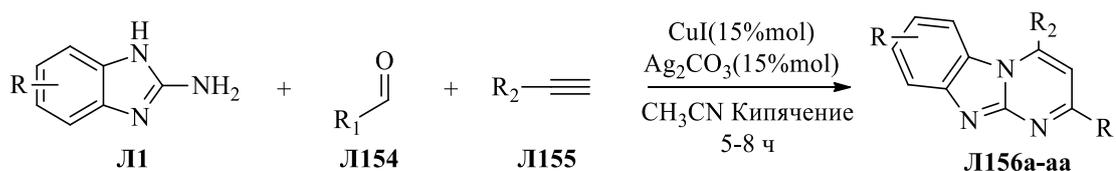


Схема 1.47

Среди других субстратов, применяемых в мульткомпонентных реакциях, интерес представляют производные терминальных алкинов [104-106]. Так, описывается региоселективный синтез бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л156a-aa** по реакции 2-аминобензимидазола **Л1**, альдегидов **Л154** и алкинов **Л155**. Реакцию проводят в кипящем ацетонитриле, применяя в качестве катализатора систему, состоящую из меди и серебра (Схема 1.48) [104].



27 примеров (Выход 60-72%)

Схема 1.48

Частным примером использования производных алкинов в синтезе бензимидазопиримидинов являются работы китайских исследователей [107, 108]. Авторами разработан подход к синтезу дизамещенных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л159а-о** с помощью мультикомпонентной реакций бензимидазола **Л1**, альдегидов **Л157** и алкинкарбоновыми кислотами **Л158** в присутствии каталитического количества CuI и K₂CO₃ (Схема 1.49).

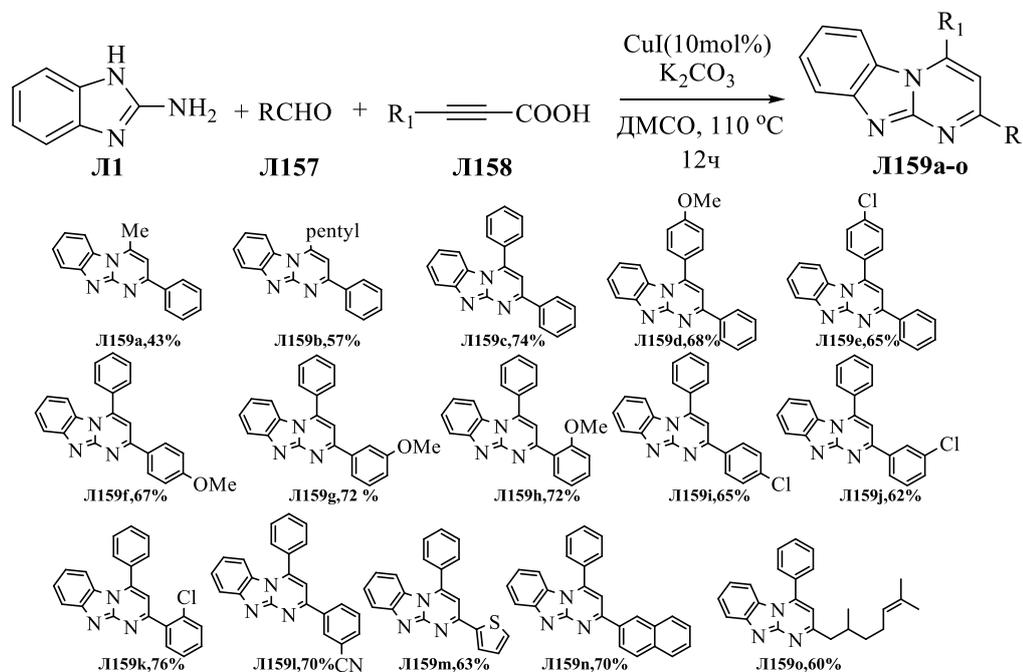
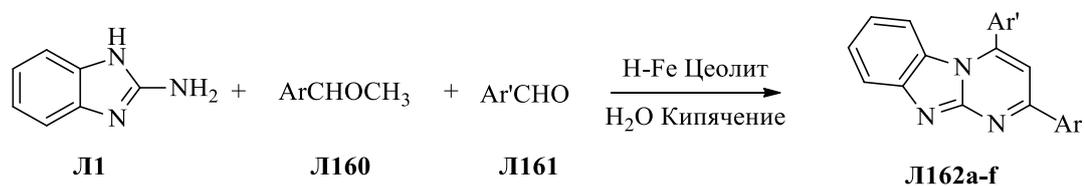


Схема 1.49

Мультикомпонентная конденсация между ацетофеноном **Л160**, аминобензимидазолом **Л1** и ароматическими альдегидами **Л161** осуществлена Хассанин и Фаргали в 2015 году [109]. Реакцию проводили в воде в присутствии H-ферриеритного цеолита в течение короткого времени 8–15 мин. Разработанный метод позволил получить новую серию бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л162а-ф** с хорошими выходами (Схема 1.50).



Ar'/Ar	Выход, %
a:4-F-C ₆ H ₄ /4-F-C ₆ H ₄	85
b:4-Br-C ₆ H ₄ /4-F-C ₆ H ₄	85
c:4-Me-C ₆ H ₄ /4-F-C ₆ H ₄	88
d:4-MeO-C ₆ H ₄ /4-F-C ₆ H ₄	87
e:4-F-C ₆ H ₄ /3,4-MeO-C ₆ H ₄	81
f:4-F-C ₆ H ₄ /3,4,5-MeO-C ₆ H ₄	80

Схема 1.50

Китайские исследователи продемонстрировали возможности использования 1-бензил-3-метилимидазолия тетрафторбората ($[bmim]BF_4$) как эффективного катализатора в трехкомпонентном синтезе производных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л191а-о** (Схема 1.51) [110].

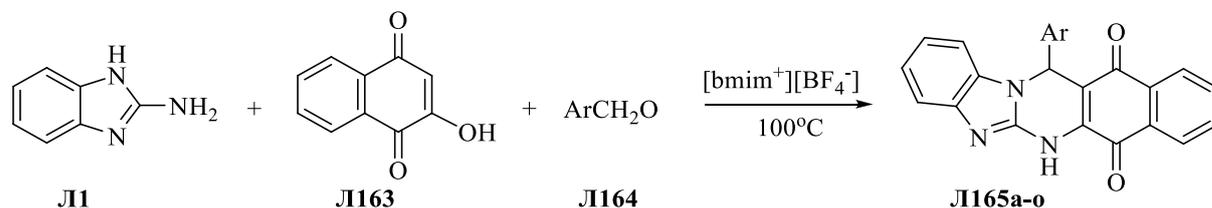


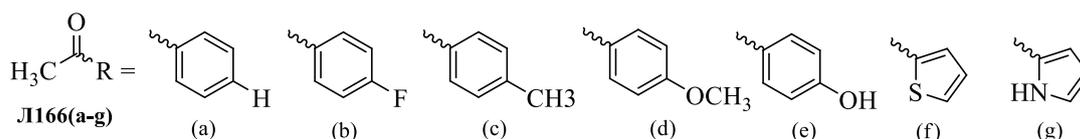
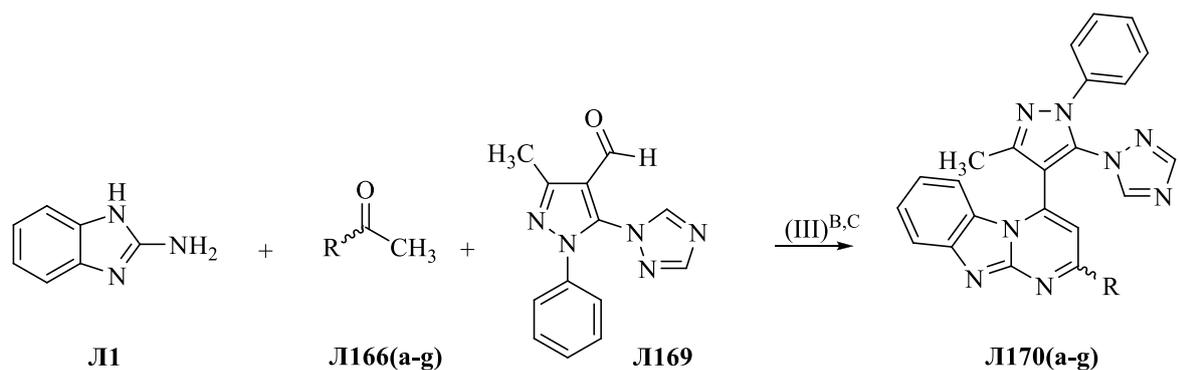
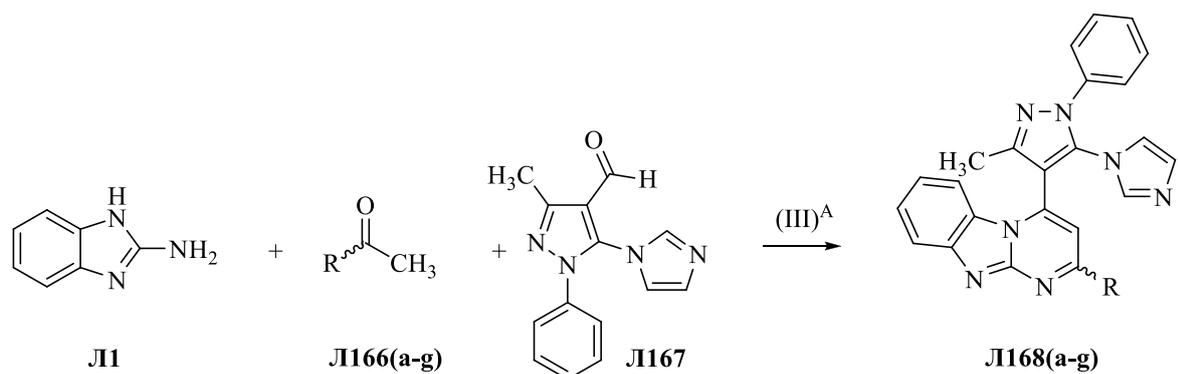
Схема 1.51

При подборе условий установлено, что проведение реакции в отсутствии растворителя при 100 °С позволяет добиваться лучших выходов (Таблица 1.6).

Таблица 1.6 - Производные бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л165а-о**

Продукт	R	Время реакции, мин	Выход, %
Л165а	4-Cl-C ₆ H ₄	11	83
Л165б	3-F-C ₆ H ₄	11	83
Л165с	3-НО-C ₆ H ₄	12	85
Л165д	4-F-C ₆ H ₄	12	86
Л165е	3-Cl-C ₆ H ₄	11	86
Л165ф	3-Cl-C ₆ H ₄	12	86
Л165г	2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃	12	85
Л165г	4-Br-C ₆ H ₄	12	85
Л165и	2-Br-C ₆ H ₄	12	84
Л165j	2-Cl-C ₆ H ₄	14	82
Л165к	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	11	86
Л165л	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	12	84
Л165м	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	14	83
Л165н	2,3-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	13	85
Л165о	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	14	86

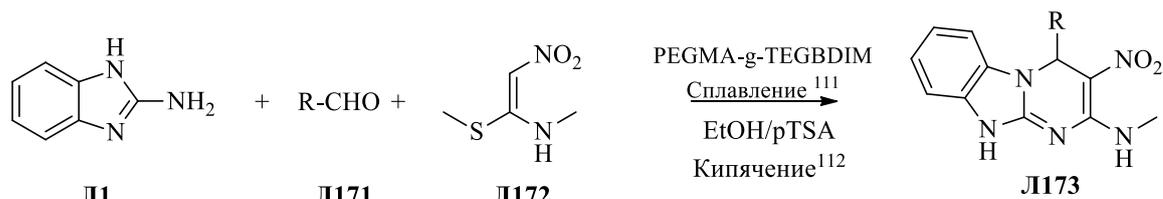
Как было упомянуто ранее, микроволновое излучение, в большинстве случаев, оказывает положительный эффект на протекание МКР. Так, в одном из исследований, это использовано для получения производных бензимидазопиримидина (Схема 1.52). Выходы соединений **Л168** составили от 60 до 93%, соединений ряда **Л170** от 67 до 92% [110].



A (one pot, одношаговая процедура) - EtOH : H₂O, KOH, 340 W/15-20 мин;
 B и C (one pot, двухшаговая процедура): (i) H₂O : EtOH/KOH, к.т., 10 мин;
 B (ii) 340 W, 10-15 мин; C(ii) 28 ч кипячение.

Схема 1.52

Еще один пример построения бензимидазопириимидиновой структуры **Л173** в условиях МКР продемонстрирован в недавних работах. В качестве компонентов реакции авторы использовали 2-аминобензимидазол **Л1**, ароматические альдегиды **Л171** и (*E*)-*N*-метил-1-(метилтио)-2-нитроэтиленамин **Л172** [111, 112]. В работе 2017 года процесс осуществляют путем сплавления компонентов в присутствии новой ионной жидкости на основе дикатиона имидазолия, привитого на полиэтиленгликоль-метакрилатную основу (PEGMA-g-TEGBDIM) [111]. В то же время южнокорейскими исследователями сообщается о проведении реакции при кипячении в спирте и ПТСК в качестве катализатора (Схема 1.53) [112].



22 примера (Выход 87-91%)

Схема 1.53

Особенность описанного подхода заключается в возможности получения нитропроизводных бензимидазопиримидинов **Л173**. Известно, что нитроазолопиримидины и их производные обладают полезной биологической активностью [18, 112-117]. Кроме того, наличие такого важного структурного фрагмента, как нитрогруппы, представляется перспективным с точки зрения дальнейших превращений, например, при создании полициклических пуриноподобных структур.

1.3. Биологическая активность производных бензимидазопиримидинов

Ниже приведены некоторые примеры биологически активных производных бензимидазопиримидинов. Авторами работы [23] соединения **Л7a,b** исследованы на противомикробную и противогрибковую активность *in vitro* в отношении двух видов грибов, а именно *Aspergillus niger* и *Syncephalastrum racemosum* и четырех видов бактерий: грамположительных *Staphylococcus aureus* (SA), *Enterococcus faecalis* (EF) и грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (PA) и *Klebsiella pneumoniae* (KP) (Таблица 1.7).

Таблица 1.7 - Активность соединений **Л7a** и **Л7b**

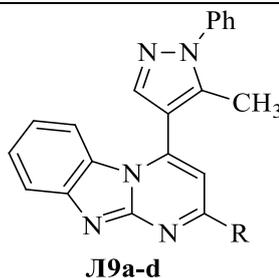
Микроорганизм	Л7a (R = Ph)	Л7b (R = Me)	ЛС сравнения, (5 мг/мл)
G ⁺ бактерии			Ампициллин
SA	17.3±0.63	19.3±1.2	23.8±1.2
EF	–	–	27.4±0.72
G ⁻ бактерии			Ципрофлоксацин
KP	17.4±0.58	19.2±0.58	25.3±1.2
PA	–	–	23.4±0.63

Соединения **Л7a,b** не продемонстрировали противогрибковой активности. Противомикробная активность оказалась ниже, чем у ЛС сравнения.

Для бензимидазопиримидинов **Л9a-d** проведено исследование антибактериальной активности в отношении грамм-положительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* и грамм-отрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (Таблица 1.8) [24].

Таблица 1.8 - *In vitro* антибактериальная активность тестируемых соединений, выраженная в виде диаметра зоны ингибирования (мм), как среднее значение \pm стандартное отклонение

Соединение	Грамм-положительные бактерии		Грамм-отрицательные бактерии	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Л9а (R = Ph)	16.7 \pm 0.3	16.4 \pm 0.3	10.4 \pm 0.3	8.1 \pm 0.3
Л9б (R = 4-Cl-C ₆ H ₄)	18.5 \pm 0.3	13.7 \pm 0.3	9.4 \pm 0.3	6.8 \pm 0.3
Л9с (R = 2-тиенил)	18.5 \pm 0.5	20.4 \pm 0.6	15.5 \pm 0.3	18.4 \pm 0.2
Л9д (R = 4-(1,3-дифенил-пиразолил))	24.1 \pm 0.3	20.2 \pm 0.4	19.0 \pm 0.3	20.3 \pm 0.3
Пенициллин G	26.2 \pm 0.3	24.6 \pm 0.3	–	–
Стрептомицин	–	–	26.7 \pm 0.5	20.6 \pm 0.8



Из приведенных данных видно, что соединение **Л9д** проявило наилучшую активность в отношении как грамм-положительных, так и грамм-отрицательных бактерий, находясь по численным значениям зоны ингибирования, близким к ЛС сравнения.

Еще две бензимидазопиримидиновые структуры **Л21**, **Л23** были представлены в работе 2017 года [30]. Исследована *in vitro* их антипролиферативная активность в отношении клеточной линии MCF-7. В то время, как соединение **Л23** продемонстрировало хорошую активность, производное бензойной кислоты **Л21** оказалось малоактивным. Значения IC₅₀ 18.2 и 41, соответственно.

Кроме того, исследована противомикробная активность на грамм-положительных бактериях *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* и грамм-отрицательных бактериях *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*.

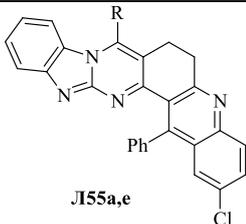
По отношению к ЛС сравнения соединения **Л21** и **Л23** проявили умеренную активность. (Таблица 1.9).

Таблица 1.9 - Противомикробная активность соединений **Л21** и **Л23**, выраженная в мм диаметра ингибирующей зоны

Соединение	Грамм-положительные бактерии		Грамм-отрицательные бактерии	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>
Л21	18.7±0.25	16.2±0.58	–	17.3±0.44
Л23	16.2±0.44	13.9±0.19	–	15.8±0.19
Амфотерицин В	25.4±0.1	28.7±0.2	19.7±0.2	23.7±0.1

Были представлены *in vitro* исследования широкого круга бензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов **Л55a-m** на антибактериальную активность в отношении *S. aureus*, *B. Subtilis* и *V. parahaemolyticus*, *P. Mirabilis*, используя в качестве стандарта антибактериальное средство широкого спектра действия Хлорамфеникол. По результатам *in vitro* исследования авторы статьи выделяют соединения **Л55e** и **Л55h**, как кандидатов для дальнейших биологических испытаний (Таблица 1.10) [42].

Таблица 1.10 - Антибактериальная активность *in vitro* синтезированных соединений [МИК, мкг/мл]

Соединение	 Л55a,e			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. Subtilis</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	<i>P. Mirabilis</i>
Л55e (R = Ph)	95.5	55.5	10.0	110.5
Л55h (R = 4-Cl-C ₆ H ₄)	73.5	32.5	8.5	85.5
Хлорамфеникол	3.21	1.71	3.01	2.12

Синтезированные производные галетерона, содержащие бензимидазопиримидиновый фрагмент, исследовали на антипролиферативную активность. Значения GI₅₀ полученной

активности для соединений **Л60а-с'**, **Л60'а-с'** и **Л60''а** лежат в среднем микромолярном диапазоне (Таблица 1.11) [45].

Таблица 1.11 - Антипролиферативная активность соединений ряда **Л60**, **Л60'** и соединения **Л60''а**.

Соединение	GI ₅₀ (μM)			
	22Rv1-ARE14	C4-2	VCaP	PC3
Л60а (R ₁ = H, R ₂ = H)	7.2 ± 1.5	22.5 ± 2.3	>50	>50
Л60б (R ₁ = Me, R ₂ = Me)	40.0 ± 10.0	36.5 ± 0.2	>50	>50
Л60с (R ₁ = H, R ₂ = Cl)	29.9 ± 3.1	24.4 ± 1.6	>50	>50
Л60с' (R ₁ = Cl, R ₂ = H)	>50	>50	>50	>50
Л60'а (R ₁ = H, R ₂ = H)	5.4 ± 0.3	18.0 ± 2.1	>50	>50
Л60'б (R ₁ = Me, R ₂ = Me)	7.4 ± 0.6	>50	н.т	>50
Л60'с (R ₁ = Cl, R ₂ = H)	>50	>50	н.т	>50
Л60''а (R ₁ = H, R ₂ = H)	6.2 ± 0.7	11.9 ± 0.1	20.3 ± 1.6	29.5 ± 7.8
Галегерон	37.8 ± 0.7	>40 (74.3)	>40 (57.2)	37.7 ± 1.7
Энзалутамид	>40 (84.0)	>40 (91.5)	>40 (61.2)	>40 (74.0)

Антибактериальную активность производных бензимидазопиримидинов **Л70**, **Л71** также исследована в работе [50] (Схема 1.56).

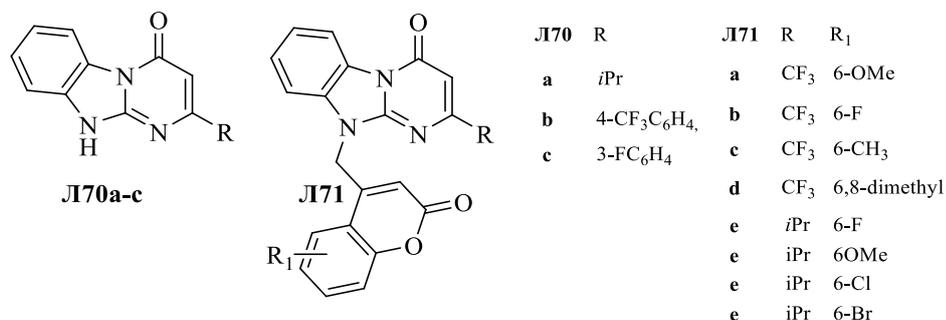


Схема 1.54

Авторы работы оценивали активность в сравнении с ципрофлоксацином (2 мкг/мл МИК для грамм-положительных бактерий и 1 мкг/мл для грамм-отрицательных). Все соединения проявили превосходящую ципрофлоксацин антибактериальную активность в отношении *E. faecalis* с МИК от 0.2 до 0.8 мкг/мл.

Противогрибковую активность оценивали в сравнении с флуканозолом (МИК 16 мкг/мл для *C. albicans* и 8 мкг/мл для *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *F. oxysporum* и *P. chrysogenum*). Соединения **Л70f** и **Л70g** оказались высокоактивными против *A. fumigatus* и *A. flavus* с МИК 0.2 мкг/мл. Соединения **Л70b**, **Л70d**, **Л70e**, **Л70g**, **Л70h** проявили отличную активность против *F. oxysporum* с МИК 0.2 мкг/мл.

Цитотоксичность оценивали в сравнении с 5-фторурацилом (88% мёртвых клеток при концентрации 100 мкг/мл) на раковых клетках *Dalton's Ascitic Lymphoma*. Соединения **Л70b**, **Л70d**, **Л70f**, **Л70g**, **Л71b**, **Л71d**, **Л71e** и **Л71g** оказались высокоактивными (> 70%) в отношении данных клеток.

Было проведено исследование соединений **Л76-79** на противомикробную и противогрибковую активности (Схема 1.55) [51].

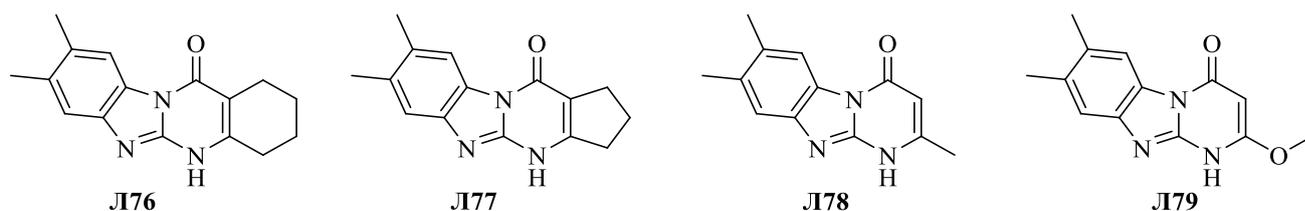
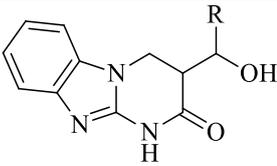


Схема 1.55

Наиболее широкий спектр противомикробной активности проявило соединение **77**. Все соединения проявили противогрибковую активность. Наилучшие показатели у соединений **76** и **77** в отношении *aspergillus flavus*; у соединения **79** в отношении *fusarium oxysporum* и у соединения **78** в отношении *aspergillus ochraceus*.

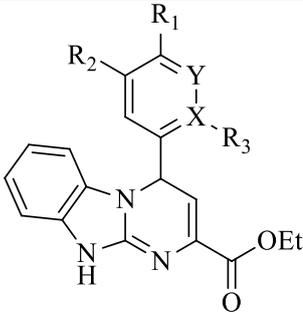
Примером изучения пестицидной активности в ряду бензимидазопиримидинов **Л102a-i** является работа [58]. Наиболее активными в отношении *P. xylostella* оказались производные **Л102a**, **Л102b**, **Л102c** и **Л102i** с % летальности при концентрации 100 мг/мл 80, 70, 90 и 80, соответственно. При концентрации 500 мг/мл летальность ранее упомянутых соединений в отношении *T. cinnabarinus* составила 100 % (Таблица 1.12).

Таблица 1.12 - Токсичность соединений **Л102а-с** и **Л102i** по отношению к *T. cinnabarinus* и *P. xylostella*

 Л102а-с,i		
Соединение	Летальность <i>T. cinnabarinus</i> (%) ^a	Летальность <i>P. xylostella</i> (%) ^b
Л102а (R = 4-Cl-C ₆ H ₄)	100	80
Л102б (R = 4-F-C ₆ H ₄)	100	70
Л102с (R = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	100	90
Л102i (R = 2-фурил)	100	80

Для разработанных структур **Л106а-к** провели *in vitro* исследование ингибирования ацетилхолинэстеразы. Результаты представлены в сравнении с ЛС, применяемыми для тех же целей (Таблица 1.13) [61].

Таблица 1.13 - Профиль ингибирования ацетилхолинэстеразы *in vitro* целевыми соединениями

 Л106а-е,g,h-j		
Соединение	% ингибирования при 208 нМ	IC ₅₀ + SD
Л106а (R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = H, Y = CH, X = C)	53	70.78±10.01
Л106б (R ₁ = Br, R ₂ = H, R ₃ = H, Y = CH, X = C)	70	52.64±1.07
Л106с (R ₁ = Me, R ₂ = H, R ₃ = H, Y = CH, X = C)	62	91.8±3.6
Л106д (R ₁ = Me, R ₂ = Br, R ₃ = F, Y = CH, X = C)	76	46.86±1.16

Продолжение таблицы 1.13

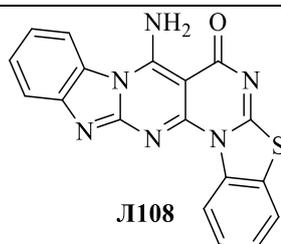
Л106е (R ₁ = Br, R ₂ = H, R ₃ = Cl, Y = CH, X = C)	74	42.52±5.17
Л106г (R ₁ = H, R ₂ = Br, R ₃ = F, Y = N, X = C)	69	71.48±5.04
Л106h (R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = H, Y = CH, X = C)	61	67.32±4.94
Л106i (R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = F, Y = CH, X = C)	67	52.58±15.65
Л106j (R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = NO ₂ , Y = CH, X = C)	65	68.4±7.94
Такрин	66	551.58±19.17
Галантамин	–	360±101

Соединения **Л106d** и **Л106е** показали наилучший результат среди других полученных соединений и значительно более высокую ингибирующую эффективность при более низких значениях IC₅₀ в сравнении с такрином и галантамином.

Еще одной иллюстрацией противогрибковой и противомикробной активности в ряду бензимидазопиримидинов является работа [62]. Соединение **Л135** исследовано в отношении грамм-положительных, грамм-отрицательных бактерий, а также в отношении грибов *G. candidum* и *A. fumigatus* (Таблица 1.14).

Таблица 1.14 - Минимальные ингибирующие концентрации соединения **Л108** и ЛС сравнения

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл.					
	Бактерии				Грибки	
	Грамм-положительные		Грамм-отрицательные			
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>G. candidum</i>	<i>A. fumigatus</i>
Л108	100	100	100	12.5	25	50
ЛС сравнения:						
Стрептомицин	3.125	3.125	6.25	6.25	–	–
Хлорамфеникол	6.25	6.25	6.25	6.25	–	–
Трифлюкан	–	–	–	–	3.125	3.125

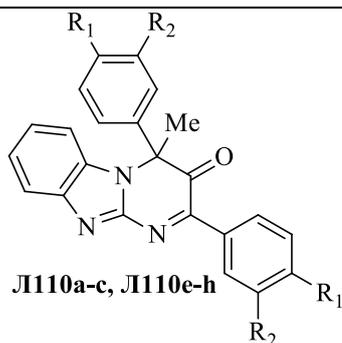


Соединение **Л108** проявило как противомикробную, так и противогрибковую активности, однако значения минимальной ингибирующей концентрации намного выше, чем у ЛС сравнения.

Исследовательский коллектив из Греции синтезировали ряд производных бензимидазопиримидинов **Л110а-с** и **Л110е-н** и протестировали *in vitro* на антиоксидантную активность (Таблица 1.15) [63].

Таблица 1.15 - % взаимодействия с DPPH; *in vitro* % перекисного окисления липидов (AAPH); *in vitro* % ингибирования липоксигеназы сои (LOX % ингиб.)

Соединение	С logP	DPPH % 0.05 mM		AAPH % ингибирования		LOX % ингибирования	
		20 мин.	60 мин.	0.01 mM	0.1 mM	0.01 mM	0.1 mM
		Л110а (R ₁ = H, R ₂ = H)	5.03	2	1	11	100
Л110б (R ₁ = Me, R ₂ = H)	6.03	–	–	8	80	–	40
Л110с (R ₁ = H, R ₂ = Me)	6.03	4	5	35	84	–	19
Л110е (R ₁ = OMe, R ₂ = H)	4.87	3	2	3	100	–	–
Л110ф (R ₁ = H, R ₂ = OMe)	6.45	2	2	33	97	–	–
Л110г (R ₁ = Br, R ₂ = H)	6.75	3	2	9	78	51	61
Л110н (R ₁ = H, R ₂ = Br)	6.56	–	3	51	88	–	12
NDGA	3.92	81	83	–	–	40	84
ВНТ	5.43	31	60	–	–	–	–
Тролокс	3.09	–	–	–	63	–	–



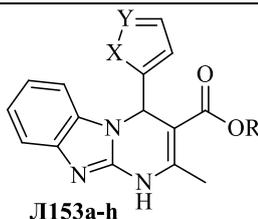
Исследования проводились по двум направлениям: а) взаимодействие с DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразиле и б) взаимодействие с водным раствором азо-соединения AAPH (2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид). В качестве объектов сравнения были выбраны такие известные антиоксидантные агенты, как нордигидрогваяретовая кислота (NDGA), ионол (ВНТ) и тролокс.

По результатам исследования наиболее эффективным соединением, обладающим антиоксидантной активностью в отношении перекисного окисления, оказалось **Л110а**, в то же время производные **Л110е** и **Л110ф** продемонстрировали умеренную активность.

Для соединений **Л153а-г** изучено в условиях *in vitro*, сродство к человеческим аденозиновым рецепторам A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃, экспрессированных в трансфицированных клетках HeLa (hA_{2A}) и HEK-293 (hA_{2B}) (Таблица 1.16) [103].

Таблица 1.16 - Полученные значения прочности связывания бензимидазопиримидинов **Л1530а-г** с человеческими аденозиновыми рецепторами

Соединение	K_i (нМ) или % при μМ			
	<i>hA₁</i>	<i>hA_{2A}</i>	<i>hA_{2B}</i>	<i>hA₃</i>
Л153а (R= Et, X = O, Y = CH)	5%	14%	12.03±0.7	1%
Л153б (R= <i>i</i> -Pr, X = O, Y = CH)	20%	25%	3.49±0.2	2%
Л153с (R= Et, X = CH, Y = O)	7%	11%	20.60±1.1	1%
Л153д (R= <i>i</i> -Pr, X = O, Y = CH)	12%	22%	11.40±0.5	2%
Л153е (R= Et, X = S, Y = CH)	8%	16%	484.6±3	1%
Л153ф (R= <i>i</i> -Pr, X = S, Y = CH)	1%	17%	371.2±	3%
Л153г (R= Et, X = CH, Y = S)	3%	10%	29.71±1.2	2%
Л153г (R= <i>i</i> -Pr, X = O, Y = CH)	11%	3%	29.34±1.1	21%
[³H]DPCPX	2.20±0.2	157±2.9	73.24±1.4	1722±11
[³H]ZM241385	683±4.1	1.9±0.1	65.7±1.1	863±4.0



Наряду с трициклическими соединениями в данной работе также рассматривались моноциклические 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны, бициклические пирролопиримидиноны и фуropyримидиндионы. Бензимидазопиримидины, в частности соединения **Л153a-d** и **Л153g-h**, продемонстрировали наилучшее сродство к hA₂VAR ($K_i \leq 25$ нМ).

Авторским коллективом из Индии осуществлен синтез производных бензимидазопиримидинов **Л168a-g**, **Л170a-g** (Схема 1.56), и полученные соединения исследованы в условиях *in vitro* на противомикробную (Таблица 1.17), противомаларийную (Таблица 1.18) и противотуберкулёзную (Таблица 1.19) виды активности [110].

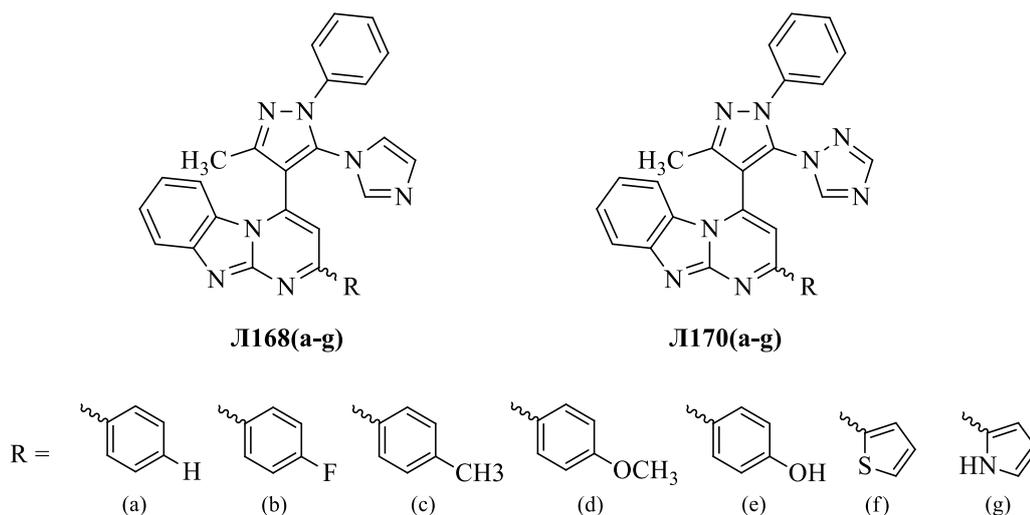


Схема 1.56

Большинство из протестированных на противомикробную активность соединений продемонстрировали превосходный потенциал в отношении *S. typhi*, *S. pneumonia*, *B. subtilis* и *C. tetani* в сравнении с ампицилином – ЛС сравнения. Соединения **Л168c**, **Л168g**, **Л168f** и **Л168g** (МИК 100 мкг/мл) проявили большую активность, чем ампицилин (МИК 250 мкг/мл) и равную - ципрофлоксацину (МИК 100 мкг/мл).

По данным противогрибкового скрининга *in vitro* (Таблица 1.17) соединение **Л170b** проявило активность в отношении *C. Albicans* (МИК 100 мкг/мл), эквивалентную нистатину, и вместе с ним соединение **Л170f** оказалось высокоактивным (МИК 250 мкг/мл) по сравнению с гризеофульвином (МИК 500 мкг/мл). Активность в отношении *T. Rubrum* соединений **Л170b**, **Л170d**, **Л170e**, **Л170b**, **Л170e** и **Л170f** оказалась равной нистатину и гризеофульвину (МИК 500 мкг/мл).

При скрининге на противотуберкулёзную активность целевых соединений обнаружено, что соединения **Л170b**, **Л170b** и **Л170e** обладают самой высокой эффективностью с процентом ингибирования 91, 94 и 90, соответственно. Остальные соединения показали слабое ингибирование роста *M. tuberculosis*.

Таблица 1.17 - *In vitro* противотуберкулёзная активность (% ингибирования) соединений в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (при концентрации 250 мкг мл⁻¹)

Соединение	% ингибирования
Л168a (R = Ph)	61
Л168b (R = 4-F-C ₆ H ₄)	91
Л168c (R = 4-Me-C ₆ H ₄)	78
Л168d (R = 4-OMe-C ₆ H ₄)	64
Л168e (R = 4-OH-C ₆ H ₄)	83
Л168f (R = 2-тиенил)	65
Л168g (R = 2-пирролил)	61
Л170c (R = 4-Me-C ₆ H ₄)	62
Л170d (R = 4-OMe-C ₆ H ₄)	85
Л170e (R = 4-OH-C ₆ H ₄)	90
Л170f (R = 2-тиенил)	74
Л170g (R = 2-пирролил)	73
Рифампицин	98
Изониазид	99

Соединения **Л168a**, **Л168b**, **Л168g**, **Л168b**, **Л168e** и **Л168g** показали наилучшую активность против штамма *P. falciparum* по сравнению с хинином (IC₅₀ 0.268) с полученными значениями в диапазоне 0.030-0.092. Авторы выделяют соединения **Л168b**, **Л170b** и **Л170e** как перспективный новый класс противомикробных, противотуберкулёзных и противомаларийных средств в будущем (Таблица 1.18).

Таблица 1.18 - *In vitro* противомаларийная активность соединений в отношении штамма *P. falciparum*

Соединение	IC ₅₀ (мкг/мл)	Соединение	IC ₅₀ (мкг/мл)
Л168a (R = Ph)	0.051	Л170c (R = 4-Me-C ₆ H ₄)	1.50
Л168b (R = 4-F-C ₆ H ₄)	0.030	Л170d (R = 4-OMe-C ₆ H ₄)	1.45
Л168c (R = 4-Me-C ₆ H ₄)	1.84	Л170e (R = 4-OH-C ₆ H ₄)	0.054
Л168d (R = 4-OMe-C ₆ H ₄)	1.52	Л170f (R = 2-тиенил)	0.83
Л168e (R = 4-OH-C ₆ H ₄)	1.19	Л170g (R = 2-пирролил)	0.092
Л168f (R = 2-тиенил)	1,75	Хлорохин	0.020
Л168g (R = 2-пирролил)	0.079	Хинин	0.268

Анализ литературных данных продемонстрировал огромный потенциал использования синтонного и мультикомпонентного подходов при синтезе бензимидазопиримидинов.

Исследования полученных соединений на биологическую активность демонстрируют широкий спектр их биологической активности и показатели, сравнимые с существующими актуальными на рынке лекарственными препаратами. С другой стороны, в литературе мало представлены работы, посвященные исследованию фотофизических свойств бензимидазопиримидиновых систем, что, в свою очередь, является важным направлением использования новых гетероциклических веществ. Кроме того, остаются мало исследованы возможности дальнейшей трансформации бензимидазопиримидинов, например, с целью создания полициклических систем на их основе. Таким образом, бензимидазопиримидины являются отличными объектами в поиске средств с высоким профилем биологической активности, представляют интерес с точки зрения исследования их фотофизических свойств и заслуживают самого серьезного внимания в дальнейших исследованиях их структурных модификаций.

Глава 2. Синтез производных бензимидазопиримидинов и полициклических пуринов на их основе (Обсуждение результатов)

В литературном обзоре продемонстрировано, что производные бензимидазопиримидинов обладают большим потенциалом применения в качестве соединений с широким профилем биологической активности, а также материалов, применяемых в оптоэлектронике, в качестве люминофоров и флуоресцентных красителей в текстильных и полимерных материалах. Однако, при анализе литературных данных установлено, что содержатся лишь единичные упоминания о подходах к синтезу галоген- и нитросодержащих бензимидазопиримидинов и их свойства не исследованы. Тем не менее, данные бензимидазопиримидины могут быть перспективными предшественниками к синтезу нового класса поликонденсированных структур ряда бензимидазопуринов, которые являются гибридом важнейших скаффолдов с точки зрения полезной биологической активности.

Таким образом, целью данной работы является разработка методов синтеза новых галоген- и нитропроизводных бензимидазопиримидинов, а также разработка методов синтеза нового класса производных пуринов – бензимидазопуринов. Кроме того, изучение строения, возможностей дальнейшей функционализации и аспектов практического применения новых синтезированных соединений является важной частью исследования.

Для реализации поставленной цели исследования намечено разработать методы синтеза галоген- и нитропроизводных бензимидазопиримидинов, исследовать алкилирование синтезированных производных. Кроме того, для реализации цели исследования требовалось разработать подходы к синтезу нового класса производных бензимидазопуринов и их азааналогов, а также изучить их свойства.

2.1. Разработка методов синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов-4-онов

При анализе литературных данных показано, что ранее не были представлены примеры синтеза 3-галоген- и 3-нитропроизводных бензимидазопиримидинов. В то же время такие структуры представляют самостоятельный интерес в качестве структурных аналогов противовирусного препарата «Марибавир», сконструированных на основе бензимидазола.

На основании этого нами предложена синтетическая схема получения 2-метил-3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-(1*H*)-онов, с целью дальнейшей функционализации и исследования их свойств. Известно, что при нагревании 2-аминобензимидазола **1a** с ацетоуксусным эфиром в полифосфорной кислоте или этаноле образуется 2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он **4a**. Нами установлено, что соединение **4a** и его дифторзамещённый аналог **4b** легко образуются при проведении реакции в кипящем пиридине с выходами выше 80%. Использование фторацетоацетата (**3**) в реакции с 2-аминобензимидазолами

1a,b в этих же условиях позволило получить 2-метил-3-фторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-(1*H*)-оны **5a,b** с выходами 78% и 71%, соответственно (Схема 2.1).



Схема 2.1. Получение бензимидазопиримидинов **4a,b** и **5a,b**

Строение фторпроизводных **4a,b-5a,b** установлено на основании данных спектроскопии ЯМР и элементного анализа. В спектре ЯМР ¹⁹F присутствует один резонансный пик, свидетельствующий о наличии атома фтора в молекулярной структуре **5a** (δ -168.2 м. д.). Спектры ЯМР ¹³C также подтверждают присутствие одного атома фтора в бензимидазопиримидиноне **5a**. Так, резонансные сигналы четырёх углеродных атомов пиримидинового фрагмента (C-2,3,4 и CH₃) проявляются в спектре ЯМР ¹³C в виде дублетов, обусловленных спин-спиновым взаимодействием с атомом фтора (δ , м. д. / *J*, Гц соответственно: 126.2/26.0, 139.9/228.8, 151.9/28.1, 17.4/4.0). Кроме того, в спектре ЯМР ¹H сигнал метильной группы представляет собой дублет (δ 2.30 м. д., *J* = 3.7 Гц), что также подтверждает присутствие атома фтора в пиримидиновом фрагменте (Рисунок 2.1.).

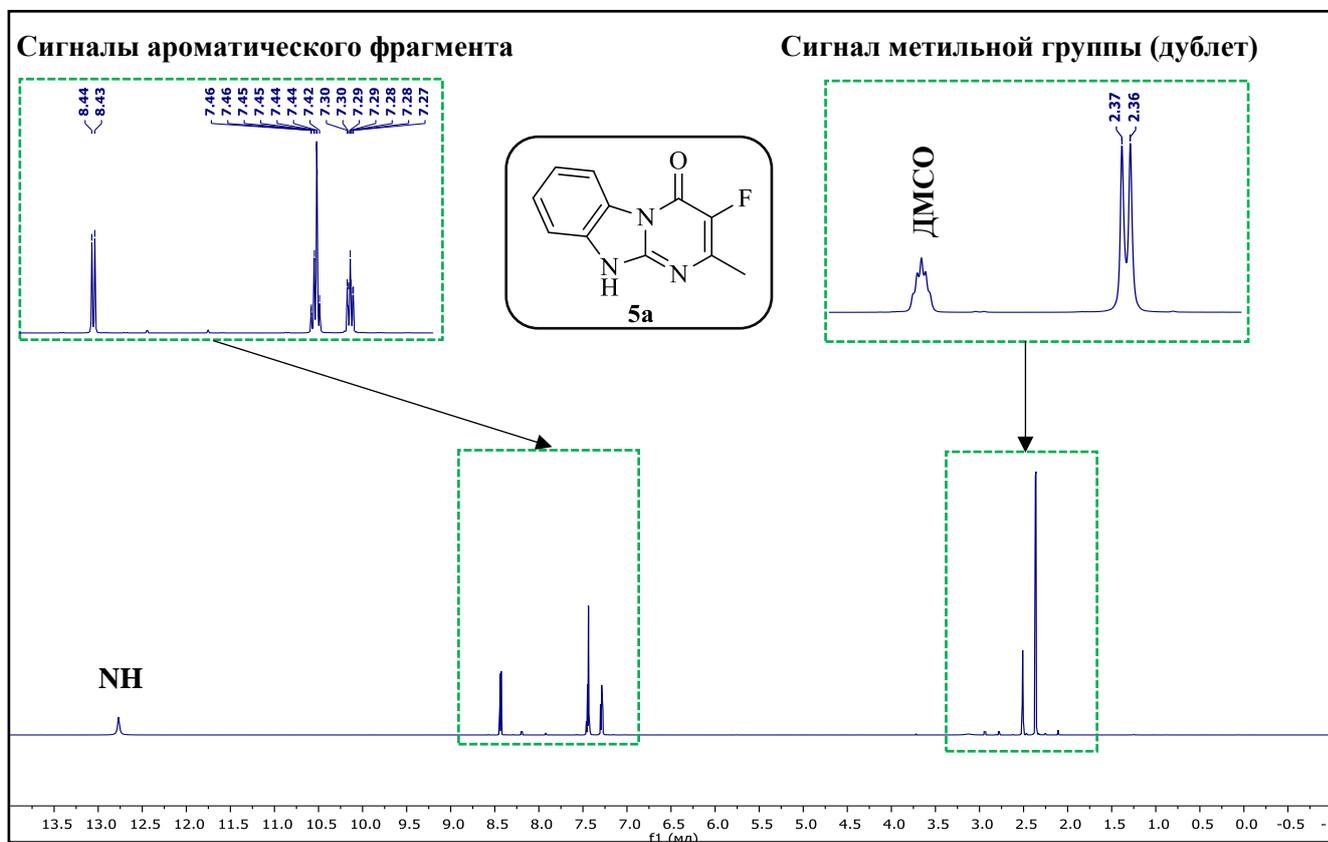


Рисунок 2.1. ЯМР ¹H спектр производного **5a**

Для синтеза других 3-галогенопроизводных 2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов, содержащих в пиримидиновом цикле атомы хлора, брома и йода, разработаны индивидуальные способы получения. Так, хлорпроизводное **6a** получено с выходом 59% действием хлората калия в соляной кислоте на бензимидазопиримидинон **4a** (Схема 2.2). Описанный в литературе метод синтеза соединения **6a** конденсацией 2-аминобензимидазола (**1a**) с этил-2-хлорацетоацетатом в метаноле [118] вполне эффективен (препаративный выход составляет 88%), однако, хлорацетоуксусный эфир способен вступать в побочные реакции алкилирования аминоазолов, поэтому разработанный нами метод представляется общим для синтеза хлорозоло[1,5-*a*]пиримидинонов.

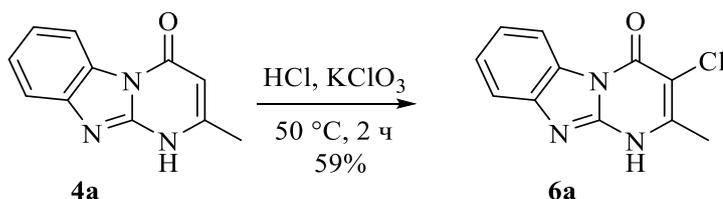


Схема 2.2. Хлорирование производного **6a**

Синтез 3-бром-2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов **7a,b** осуществлён действием брома в трифторуксусной кислоте на бензимидазопиримидин-4(1*H*)-оны **4a,b** (Схема 2.3). В спектрах ЯМР ^1H бромпроизводных **7a** присутствуют один трёхпротонный синглет при 2.47–2.49 м. д. и мультиплеты при 7.34–8.38 м. д., соответствующие резонансу протонов метильной группы и бензольного фрагмента. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **7a** представлен резонансными сигналами атома углерода метильной группы при 25.9 м. д., а также сигналами десяти атомов углерода гетероциклической системы в области 89.7–161.3 м. д.

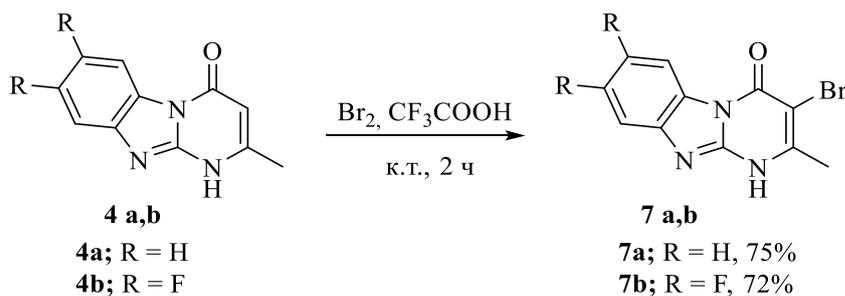


Схема 2.3. Бромирование производных **7a,b**

Наконец, синтез иодпроизводного **8a** осуществлён с выходом 69 % действием водного раствора иодохлора на бензимидазопиримидинон **4a** (Схема 2.4). Общей особенностью спектральной картины для галогенопроизводных **5-8** является увеличение значения химического сдвига сигнала метильной группы в спектрах ЯМР ^1H от фторпроизводного **5a** (2.30 м. д.) к иодпроизводному **8a** (2.57 м. д.).

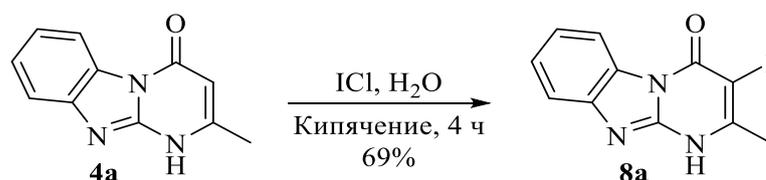


Схема 2.4. Йодирование производного **8a**

Синтез 3-нитропроизводных бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-онов **10a-c** осуществлен взаимодействием 2-аминобензимидазолов **1a-c** с этил-2-нитро-3-этоксиакрилатом (**9**) (Схема 2.5).

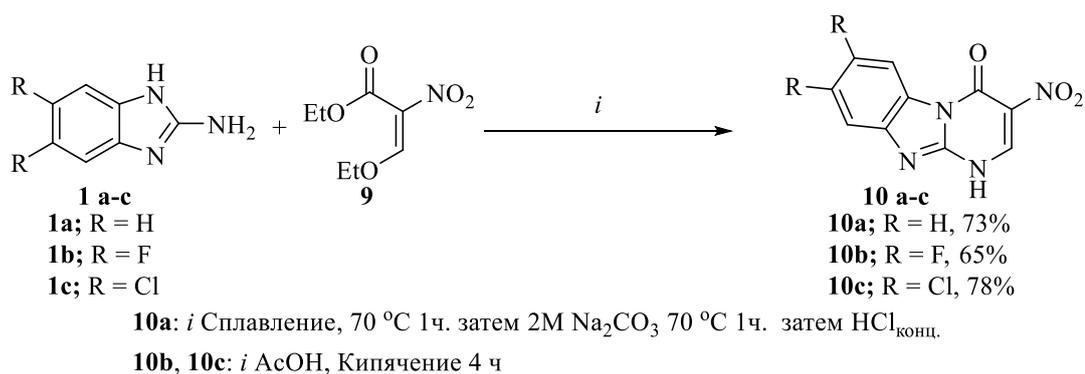


Схема 2.5. Получение бензимидазопиримидинов **10a-c**

Условия циклоконденсации оптимизированы в зависимости от заместителя R. Для 2-аминобензимидазола (**1a**) (R = H) наилучшим синтетическим приемом оказалось сплавление компонентов **1a** и **9** с последующей обработкой 2М раствором Na₂CO₃ при 70 °С. Выход продукта **10a** при этом составил 73%. Для галогензамещенных 2-аминобензимидазолов **10b, 10c** (R = F, Cl) этот способ оказался непродуктивным, так как в щелочных условиях атом галогена подвергается гидролитическому замещению. При этом получается смесь продуктов не только циклизации, но и гидролиза галогенпроизводных. Для получения соединений **10b, 10c** пришлось искать другие условия целевого превращения. Для циклоконденсации 2-аминобензимидазолов с β-кетозэфирами описан универсальный способ синтеза, заключающийся в кипячении реагентов в ДМФА [119, 120]. Однако, для дигалогензамещенных 2-аминобензимидазолов **1b,c** этот способ оказался непродуктивным, поскольку выходы продуктов были ниже удовлетворительных (30–40%). Нами разработан способ синтеза, исключаяющий нуклеофильное замещение галогена, заключающийся в кипячении реагентов в уксусной кислоте. При этом время реакции составило 4 ч, а выходы соединений **10b, 10c** – 65% и 78%, соответственно. Строение синтезированных соединений установлено на основании ИК спектров, спектров ЯМР ¹H, ¹³C и элементного анализа.

В спектре ЯМР ¹H соединения **10a** присутствуют мультиплетные сигналы протонов бензольного фрагмента в области 7.46–8.46 м. д, а также сигнал протона Н-2 при 9.11 м. д.

Ароматический фрагмент соединения **10c** представлен в спектре ЯМР ^1H двумя синглетами при 7.89 и 8.54 м. д. Химические сдвиги протонов Н-2 хлорсодержащего соединения **10c** и соединения **10a** отличаются незначительно и составляют 9.16 и 9.11 м. д., соответственно. Дифторзамещенный ароматический фрагмент бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она **10b** представлен в спектре ЯМР ^1H двумя дублетами дублетов протонов Н-6 и Н-9 при 8.41 и 7.79 м. д., соответственно (Рисунок 2.2).

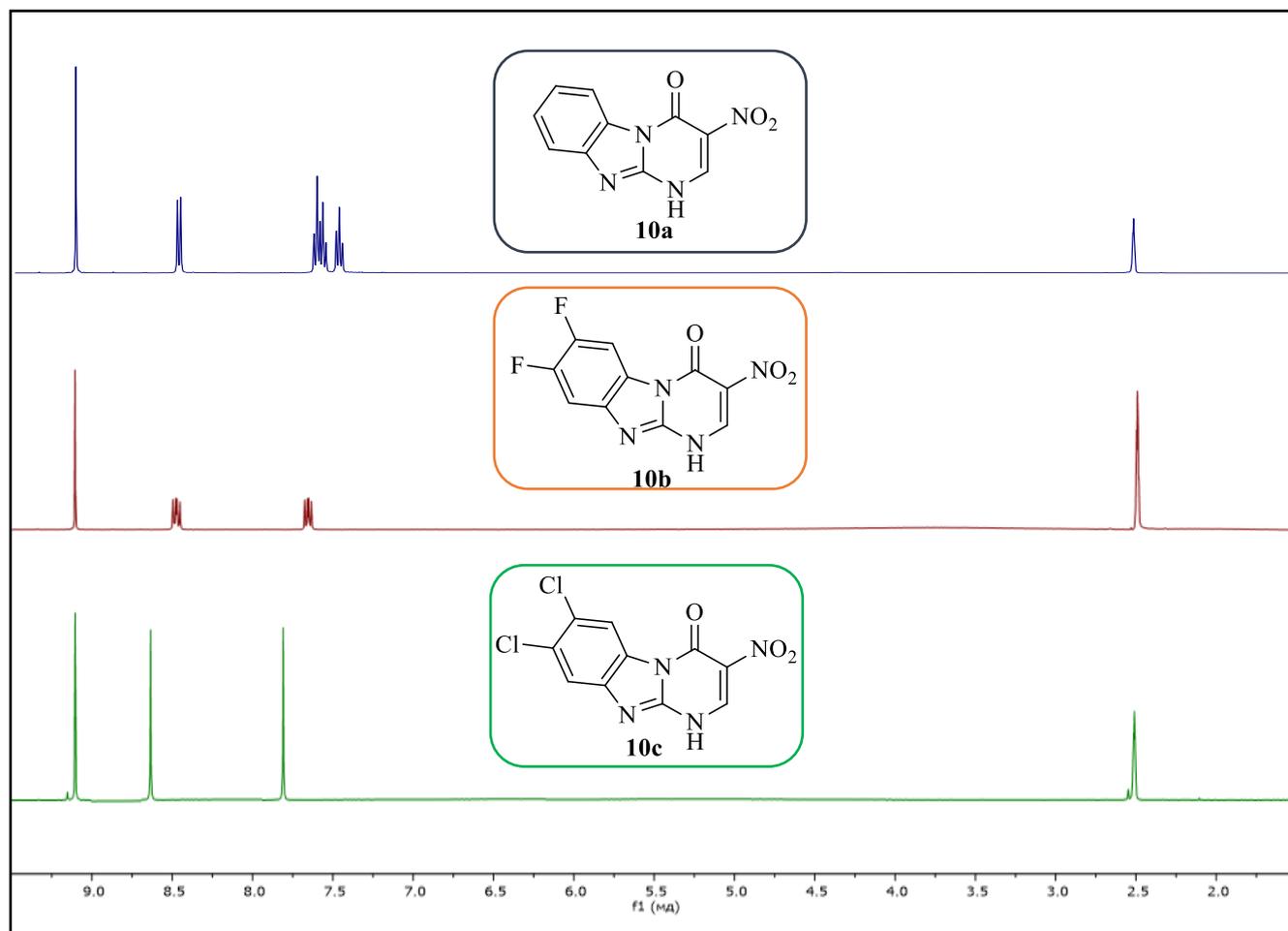


Рисунок 2.2. ЯМР ^1H спектры производных **10a-c**

ИК спектры соединений **10a** представлены характерными полосами поглощения карбонильной группы при 1698–1709 cm^{-1} , полосами, соответствующими колебаниям нитрофрагмента при 1529–1533 и 1314–1365 cm^{-1} , а в спектрах соединений **10b**, **10c** – также полосами поглощения связей C–F и C–Cl при 1294 и 1100 cm^{-1} , соответственно.

Таким образом разработаны методы синтеза 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов, в качестве структурных аналогов «Маривавира». Установлены оптимальные условия циклизации в зависимости от заместителей в бензимидазольном фрагменте.

2.2. Исследование реакции алкилирования 3-галоген- и 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов-4-онов

Синтезированные ранее 3-замещенные бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-оны проявляют свойства NH-кислот, образуя стабильные соли при действии оснований, что в свою очередь, дает возможность осуществить реакцию алкилирования. Такой подход представляет интерес в качестве модельной реакции с точки зрения возможности получения производных противовирусного препарата «Маривавир».

Литературные данные однозначно указывают на то, что алкилирование бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов алкилгалогенидами протекает исключительно или преимущественно по имидазольному атому *N*-10. [119, 120]

В отличие от описанных в литературе прецедентов было установлено, что алкилирование 3-галогенбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов **5a**, **6a**, **7a,b** и **8a** метилиодидом протекает с образованием двух региоизомеров **15a**, **16a**, **17a,b**, **18a** и **19a**, **20a**, **21a,b**, **22a**. При этом продукты *N*-10 алкилирования являются основными (Схема 2.6).

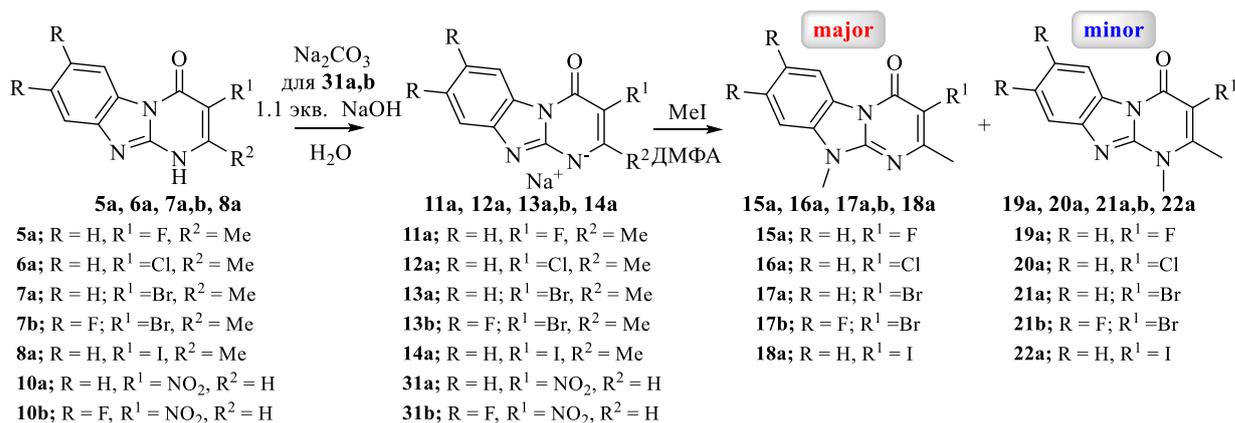


Схема 2.6. Получение натриевых солей и алкилирование галогенпроизводных **5a**, **6a**, **7a,b** **8a**

Стоит отметить, что природа галогена, расположенного в азиновом фрагменте, не оказывает влияние на соотношение продуктов *N*-алкилирования.

В свою очередь, установлено, что при алкилировании производных **10a-c** основными продуктами являются 1-алкил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-оны **23-26a-c** (Схема 2.7).

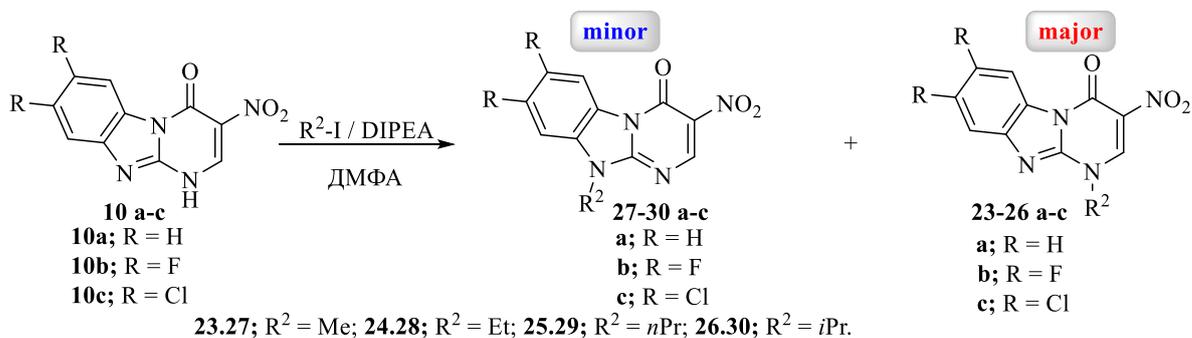


Схема 2.7. Алкилирование 3-нитробензимидазопиримидинов **10a-c**

Стоит отметить, что в случае с 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онами в качестве основания использовался диизопропилэтиламин, который обеспечивал лучшую растворимость образующейся соли и лучшие выходы продуктов алкилирования.

Это несоответствие объясняется, по всей вероятности, наличием в положении С-2 заместителя, что создает пространственные затруднения для протекания алкилирования по положению N-1. При исчезновении пространственных затруднений продукт алкилирования по положению N-1 оказывается преобладающим.

Соотношение региоизомеров незначительно зависит от природы алкилиодида. В случае алкилирования метил-, этил- или *n*-пропилиодидом соотношение продуктов **23-25а-с**: **27-29а-с** составляет 1:0.7 (установлено на основании спектров ЯМР ¹H). В реакции с 2-иодпропаном соотношение региоизомеров **26а-с**: **30а-с** составляет 1:0.5. О роли структуры алкилирующего агента свидетельствует увеличение времени реакции алкилирования при возрастании объема заместителя R² (Me < Et < *n*-Pr < *i*-Pr) (Таблица 2.1). Так, метилирование бензимидазопиримидина **23а** метилиодидом протекает очень быстро, и нам не удалось зафиксировать время полупревращения, которое составляет меньше 5 мин. Более объемные алкилиодиды реагируют значительно медленнее. Галогенсодержащие бензимидазо[1,2-*a*]пиримидины **23b,c** вступают в реакцию алкилирования медленнее, причем хлорпроизводное **23с** реагирует медленнее, чем фторпроизводное **23b** (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Соотношение содержания исходных соединений и продуктов (D) в реакциях алкилирования соединений **10а-с** в зависимости от времени реакции*

Реакция	Время, мин							
	10	30	60	90	180	360	720	1440
10а +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
10а +Et-I	50.00	5.56	1.96	1.22	1.00	-	-	-
10а + <i>n</i> Pr-I	100.00	25.00	5.55	3.45	1.31	1.00	-	-
10а + <i>i</i> Pr-I	100.00	-	-	-	-	4.00	2.00	1.00
10b +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
10b +Et-I	15.00	6.66	2.27	1.30	1.00	-	-	-
10b + <i>n</i> Pr-I	25.00	10.00	5.55	5.50	1.50	1.00	-	-
10с +Me-I	1.00	-	-	-	-	-	-	-
10с +Et-I	50.00	15.00	11.11	7.69	1.33	1.00	-	-
10с + <i>n</i> Pr-I	100.00	20.00	15.00	11.70	5.55	5.30	2.75	1.00

* Значения вычислены по формуле $D = n3 / (nN1 + nN10)$, где *n3*, *nN1* и *nN10* – относительные интегральные интенсивности сигналов протона Н-2 исходного соединения **10**, 1-алкилпроизводного **23-26** и 10-алкил- производного **27-30** в спектрах ЯМР ¹H реакционных смесей. Значение D = 1.00 соответствует времени полупревращения.

Время полупревращения в реакциях этилирования соединений **10a-c** составляет 180, 180 и 360 мин, соответственно. Взаимодействие бензимидазопиримидина **10a** с 2-иодпропаном достигает полупревращения в течение 1 сут (Таблица 2.1). Для фтор- и хлорпроизводных **10b,c** время полупревращения в реакции с 2-иодпропаном составляет более 5 сут (данные в таблице не приведены).

Таким образом, присутствие галогенов в бензольном цикле понижает реакционную способность бензимидазопиримидин-4-онов **10b,c** в реакции алкилирования. Следует отметить, что соотношение региоизомерных продуктов алкилирования соединений **10a-c** постоянно для метил-, этил- и н-пропильных производных, а для изопропильных производных преобладание продукта замещения по атому N-1 оказывается более выраженным.

Строение всех продуктов алкилирования установлено на основании данных спектров ЯМР, в том числе с использованием корреляционных методов ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC, а также по данным ИК спектров и элементного анализа.

В спектре ^1H - ^{13}C HMBC 3-нитро-10-этилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (**28a**) однозначно установлено положение атомов углерода C-2 (155.7 м. д.), метиленовой (37.9 м. д.) и метильной (13.3 м. д.) групп, имеющих кросс-пики с соответствующими протонами. В спектре ^1H - ^{13}C HSQC присутствуют корреляционные пики протонов NCH₂ (4.50 м. д.) с ближайшими атомами углерода C-10a (148.8 м. д.) и C-9a (130.6 м. д.). При этом атом C-9 (116.3 м. д.) дает кросс-пики с протонами H-9 (8.56 м. д.) и H-8 (7.68 м. д.). Таким образом, методом исключения удалось установить положение сигналов протонов H-6 (7.95 м. д.) и H-7 (7.56 м. д.) в спектре ЯМР ^1H и атомов углерода C-6 (111.4 м. д.) и C-7 (124.3 м. д.) в спектре ЯМР ^{13}C . Наличие в спектре ^1H - ^{13}C HSQC кросс-пииков с протоном H-2 (9.20 м. д.) позволило установить положение сигналов атомов C-3 (126.6 м. д.) и C-4 (151.7 м. д.). Таким образом, сигнал при 125.9 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C , имеющий единственный кросс-пик с атомом C-6 (111.4 м. д.), принадлежит атому C-5a.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C 3-нитро-1-этилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она (**24a**) осуществлено на основании следующих данных корреляционного спектра ^1H - ^{13}C HMBC (Рисунок 4). Протоны группы NCH₂ (4.48 м. д.) имеют кросс-пики с атомами углерода C-2 (151.4 м. д.) и C-10a (144.8 м. д.). Отнесение остальных сигналов, принадлежащих атомам C и H гетероцикла, не удалось провести столь же достоверно, как для региоизомера **28a**. Однако, если допустить, что дублет при 8.39 м. д. принадлежит атому H-9 (по аналогии с соответствующим сигналом в спектре ЯМР ^1H региоизомера **28a** при 8.56 м. д.), то все остальные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C удастся отнести с высокой степенью достоверности (Рисунок 2.4).

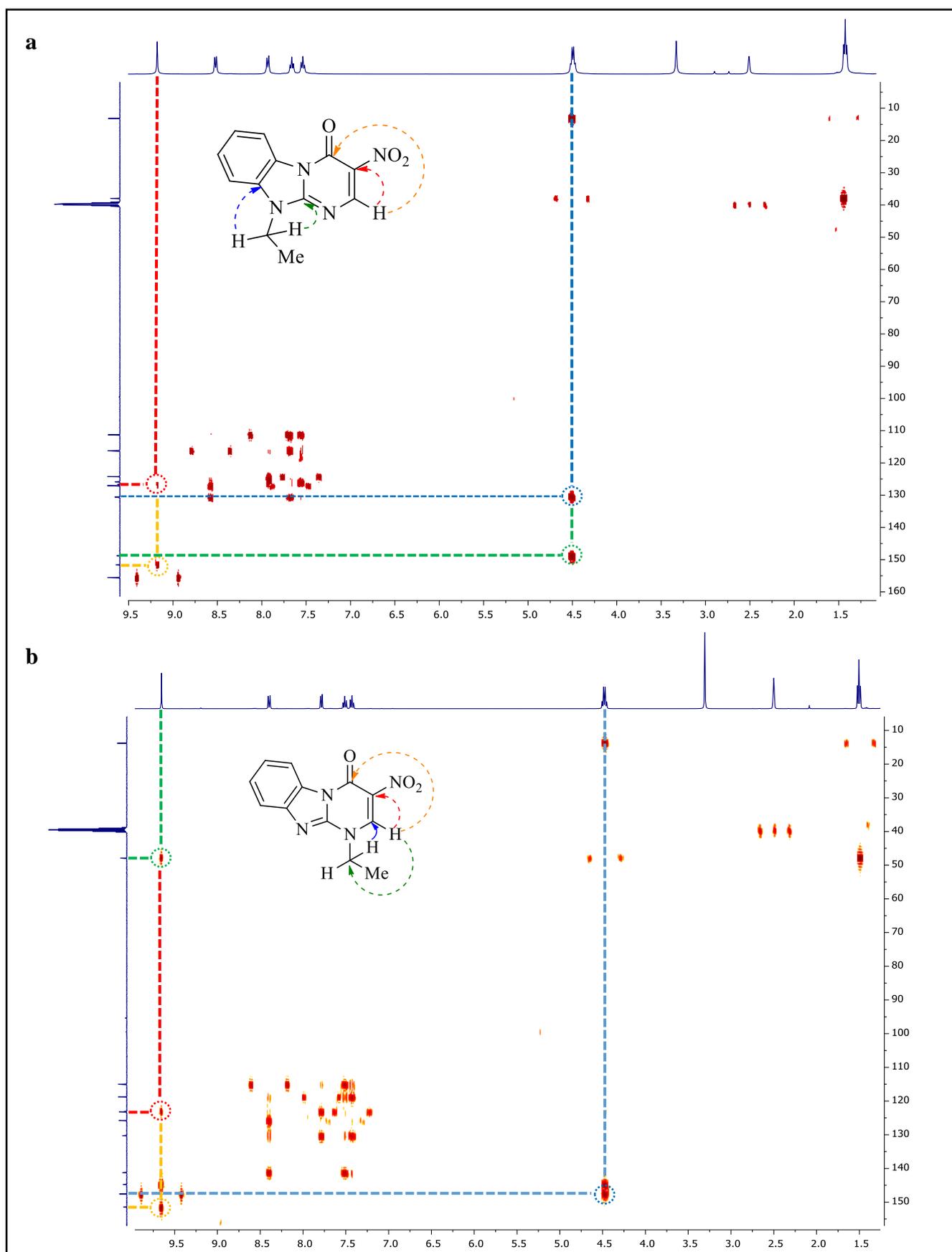


Рисунок 2.4. Ключевые взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **24a** (a) и **28a** (b)

Методами корреляций ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC также подтверждено строение соединений **17b**, **21b**, **23-26a-c** и **27-30a-c**.

Установлено, что характерным спектральным признаком всех полученных продуктов алкилирования по атому N-1, соединений **23-26a-c**, является нахождение однопротонного синглета атома Н-2 в области 9.40– 9.70 м. д. в спектрах ЯМР ^1H , в то время как в спектрах региоизомеров **27-30a-c** соответствующий сигнал находится в области 9.18–9.23 м. д.

Структура 10-алкилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа кристаллов соединений **17b** и **28a** (Рисунок 2.5).

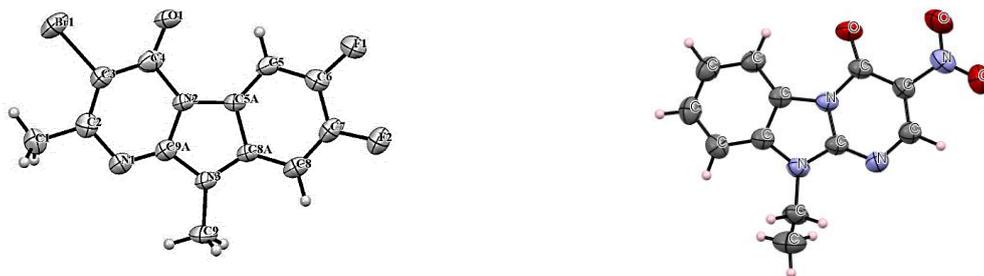


Рисунок 2.5. Молекулярные структуры соединений **17b** и **28a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таким образом, исследовано алкилирование синтезированных 3-замещенных бензимидазопиримидинов. В ходе исследования установлено, что процесс протекает с образованием двух региоизомеров. Причем соотношение образующихся региоизомеров зависит от заместителя во втором положении пиримидинового цикла и не зависит от заместителей в других положениях гетероциклической структуры. Кроме того, структура региоизомеров однозначно установлена на основании корреляционных спектров ЯМР, а также на основании данных рентгеноструктурного анализа. Для изучения биологических свойств, синтезированных гетероциклов, получены солевые формы 3-замещенных бензимидазопиримидинов с целью повышения их водорастворимости и улучшения их биодоступности.

2.3. Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе 3-нитробензимидазопиримидинов

2.3.1. Хлордезоксигенирование 3-нитробензимидазопиримидинов

Нитробензимидазопиримидины, помимо самостоятельной значимости, данные структуры могут быть перспективными предшественниками в синтезе нового класса поликонденсированных структур ряда бензимидазопуринов, которые являются гибридом важнейших скаффолдов с точки зрения полезной биологической активности.

В качестве первого этапа создания универсального подхода к получению бензимидазопуринов предпринято их хлордезоксигенирование на примере 3-

нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она **10a**. В литературе описан пример использования хлорокиси фосфора (POCl₃) для хлордезоксигенирования для 3-незамещенных бензимидазопиримидинов [121]. Нами использован этот подход в отношении 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-онов. Однако реализация этого подхода не приводила к желаемым продуктам **32** (Схема 2.9).

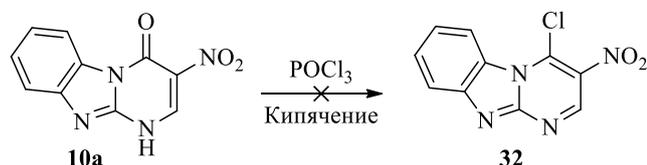


Схема 2.9. Попытка хлордезоксигенирование 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидина **10a**

Проведение хлордезоксигенирования в присутствии активаторов, в роли которых выступают пиридин или третичные ароматические амины (*N,N*-диметил-*N,N*-диэтиланилин) также не приводило к целевому 3-нитро-4-хлорбензимидазопиримидину **32** (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Хлордезоксигенирование бензимидазопиримидина^a **10a**

№	Хлордезоксигенирующий агент	Растворитель	Активатор	Выход, %
1	POCl ₃	-	-	-
2	POCl ₃	-	<i>N,N</i> -диметиланилин	-
3	POCl ₃	Ацетонитрил	<i>N,N</i> -диметиланилин	-
4	POCl ₃	Ацетонитрил	<i>N,N</i> -диэтиланилин	-
5	POCl ₃	Ацетонитрил	Пиридин	-
6	SOCl ₂	-	-	-

a – кипячение в течение 5 часов на масляной бане

Можно предположить, что в процессе реакции образуется высокореакционное хлорпроизводное **32**, которое в процессе выделения подвергается гидролизу с образованием исходного 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-она.

Таким образом, получение аминопроизводных 3-нитробензимидазопиримидинов не удалось осуществить и пришлось искать иные пути получения целевых бензимидазопуринов.

2.3.2. Разработка методов синтеза бензимидазопуринов на основе

2-алкиламино-3-нитробензимидазопиримидинов

При анализе литературных данных обнаружены перспективные объекты для дальнейшей модификации - *N*-алкил-3-нитро-4-арил-4,10-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-амины **IV** [111,112]. Предложенные структуры являются прямыми предшественниками линейных бензимидазопуринов. Поскольку восстановление нитрогруппы и последующее аннелирование имидазольного цикла приводит к целевым структурам.

Для реализации синтетической стратегии в качестве подхода для получения производных **IV** нами выбран прием, основанный на мультикомпонентной реакции (МКР) 2-аминобензимидазолов **I**, ароматических альдегидов **II** и *N*-алкил-1-(метилтио)-2-нитроэтилен-1-аминов **III**. (Схема 2.10).

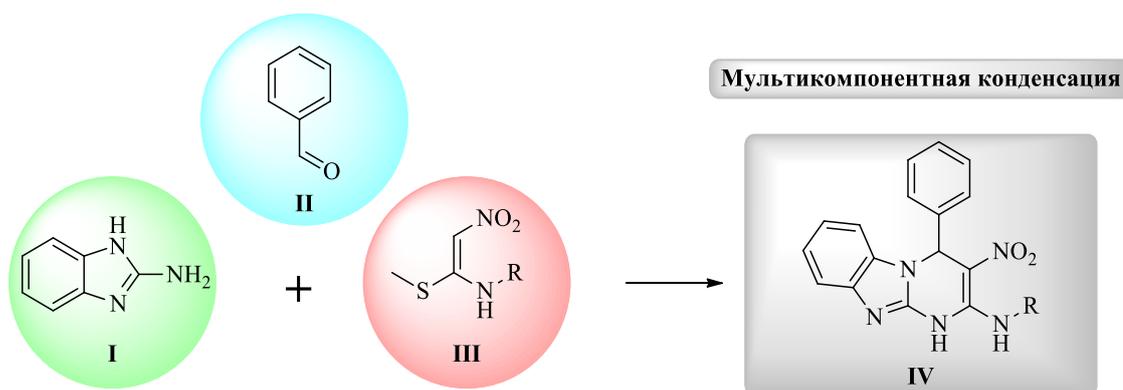


Схема 2.10. Стратегия синтеза *N*-алкил-1-метилтио-2-нитроэтилен-1-аминов

Стоит отметить, что в приведённом подходе реагенты **I** и **II** являются коммерчески доступными, в отличие от *N*-алкил-1-метилтио-2-нитроэтилен-1-аминов (**III**), для получения которых в литературе предложен метод [122], заключающийся в 24-часовом кипячении реагентов в ацетонитриле (выход 88 %). Нами показано, что для получения соединения **35b** (выход 88%) и ранее описанного **35a** (выход 86%) оказывается достаточным двух- и четырехчасового кипячения реакционной массы, соответственно (Схема 2.11).

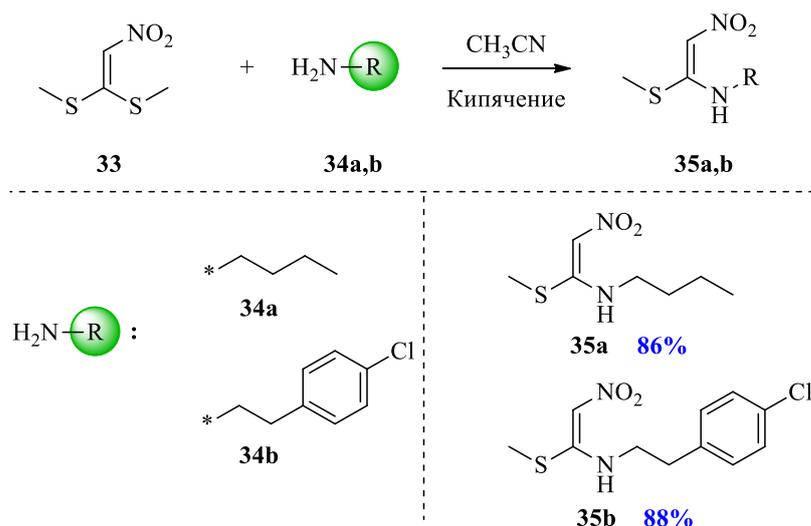


Схема 2.11. Получение ключевых реагентов **35a,b**

Молекулярное строение производного **35b** установлено на основании спектроскопии ЯМР, элементного анализа и данных рентгеноструктурного анализа. В спектрах ЯМР ^1H производного **35b** присутствуют один трёхпротонный синглет при 2.40 м. д., а также двухпротонный триплет и мультиплет при 2.93 и 3.60 м. д., соответствующие резонансу протонов метильной группы и этильного фрагмента. Кроме того, в спектре присутствуют протоны ароматического фрагмента (7.14-7.28 м.д.), характерный синглет этиленового фрагмента (6.53 м. д.) и резонансный пик в области 10.53 м. д, соответствующий фрагменту NH. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **35b** представлен резонансными сигналами атомов углерода метильной и этильной группы группы при 14.4 и 34.9-45.8 м. д., соответственно, а также слабопольными сигналами ароматического и этиленового фрагмента (Рисунок 2.6).

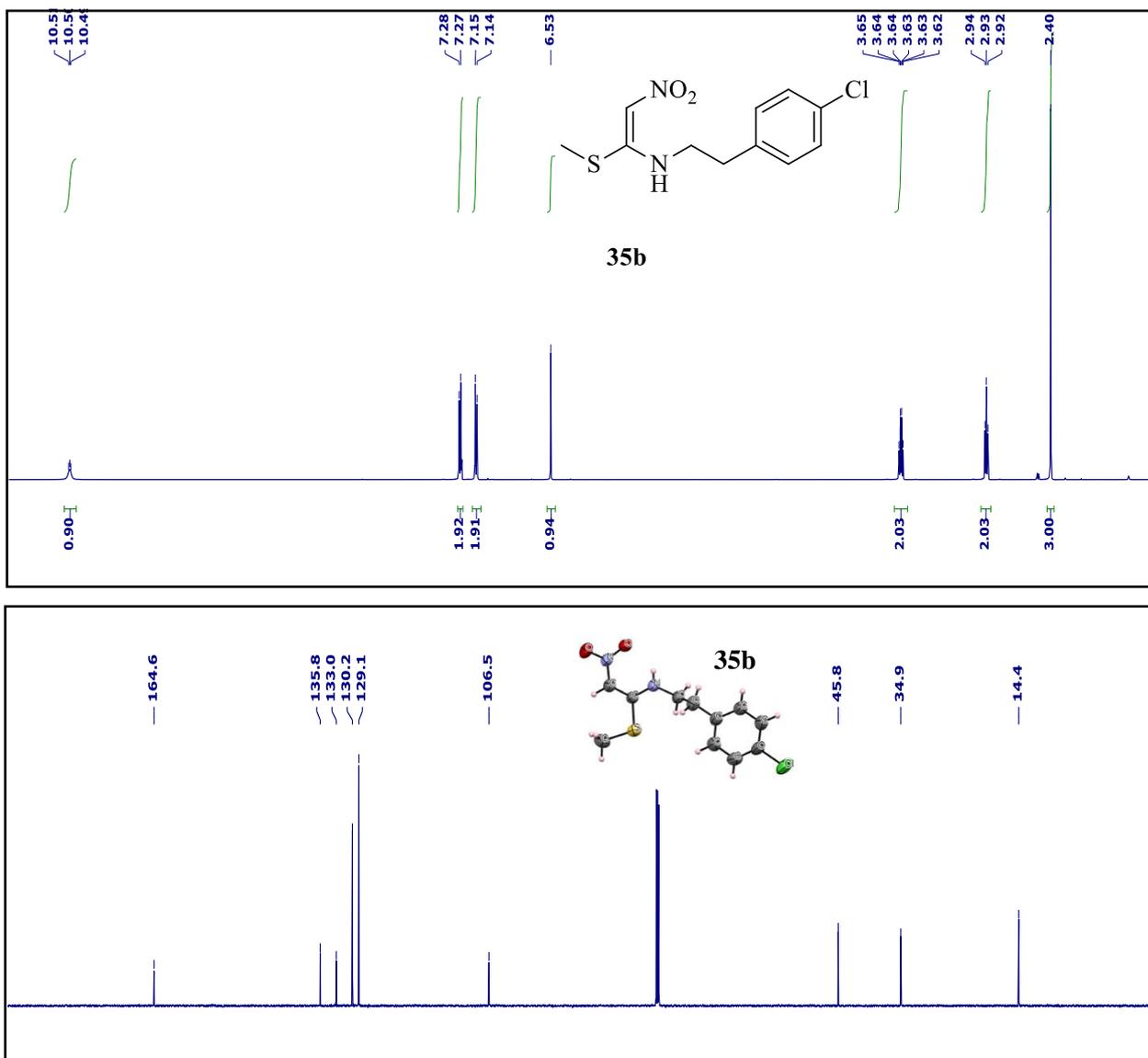
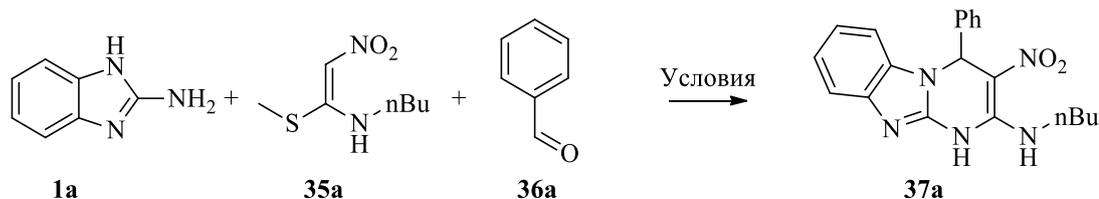


Рисунок 2.6. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и молекулярная структура производного **35b**

Следующим этапом в реализации стратегии получения бензимидазопуринов стал синтез 2-*N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов (**IV**) - ключевых полупродуктов для дальнейших превращений. Поиск оптимальных условий протекания процесса получения **37a** выполнен модельной реакцией 2-аминобензимидазола **1a**, *N*-бутил-1-метилтио-2-нитроэтиленнамина **35a** и бензальдегида **36a**. (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Оптимизация условий реакции получения производного **37a**^a



№	Катализатор, моль %	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход %
1	ПТСК, 10	EtOH	Кипячение	3	30
2	BF ₃ ·EtO ₂ , 10	EtOH	Кипячение	3	33
3	МВ	EtOH	100	0,33	40
4	ПТСК, 10	н-BuOH	Кипячение	3	35
5	BF ₃ ·EtO ₂ , 10	н-BuOH	Кипячение	3	37
6	МВ	н-BuOH	100	0,33	20
7	-	АсОН	Кипячение	3	-
8	-	Пиридин:АсОН (1:1 моль)	Кипячение	3	52
9	-	-	80	2	25
10	[BMIM]·BF ₄ , 5	н-BuOH	Кипячение	3	56
11	[BMIM]·BF₄, 10	н-BuOH	Кипячение	3	70
12	[BMIM]·BF ₄ , 20	н-BuOH	Кипячение	3	70

^aРеакция 2-аминобензимидазола **1a** (0.5 ммоль), *N*-бутил-1-метилтио-2-нитроэтиленамином **35a** (0.5 ммоль) и бензальдегида **36a** (0.5 ммоль)

Модельный эксперимент (Таблица 2.3, № 1), проведен в соответствии с описанием [112]. Однако, после 3-х часов нагревания в описанных условиях нам удалось выделить продукт **37a** с выходом 30 %. Далее нами предприняты попытки осуществить МКР под действием катализатора, проявляющего свойства кислоты Льюиса. Замена кислоты Бренстеда-Лоури (*p*-TSA) на кислоту Льюиса (BF₃·Et₂O) не приводило к существенному изменению выхода желаемого продукта (Таблица 2.3, № 2). Стоит отметить, что при использовании микроволнового излучения выход продукта значительно снижается (Таблица 2.3, № 3). Лучших результатов удалось достичь при использовании *n*-BuOH в качестве растворителя (Таблица 2.3, № 4, 5), однако, повышение выхода, по всей видимости, связано лишь с увеличением константы скорости реакции. В то же время сохраняется тенденция снижения выхода при использовании микроволнового излучения (Таблица 2.3, № 6). Проведение реакции в уксусной кислоте не приводило к образованию желаемого продукта (Таблица 2.3, № 8). С другой стороны, использование в качестве растворителя эквимольного соотношения Ру:АсОН позволило достичь выхода 52% (Таблица 2.3, № 9). Проведение реакции в отсутствии растворителя при 80 °С в течение 2 часов приводило к образованию целевого продукта с выходом 25 % (Таблица 2.3, № 10).

Использование в качестве катализатора ионной жидкости ([BMIM]·BF₄) позволило увеличить выход ключевого продукта до 55 % (Таблица 2.3, № 11). Увеличение количества катализатора до 10 мольных процентов позволило получать ключевой продукт с выходом 70 %

(Таблица 2.3, № 13). Дальнейшее повышение количества ([BMIM]·BF₄) до 20 мольных процентов не приводило к увеличению выхода желаемого продукта.

Таким образом, в процессе оптимизации условий протекания процесса установлено, что наилучшими универсальными условиями является проведение процесса в бутиловом спирте при использовании ионной жидкости BMIM·BF₄ в качестве катализатора с получением желаемого продукта с выходом 70%. Показано, что такая каталитическая система позволяет варьировать заместители как в бензимидазольном фрагменте, так и при аминогруппе или фенильном остатке без снижения выхода целевого продукта **37a**. Универсальность разработанного метода подтверждена при синтезе ряда *N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов **37a-n** (Схема 2.12).

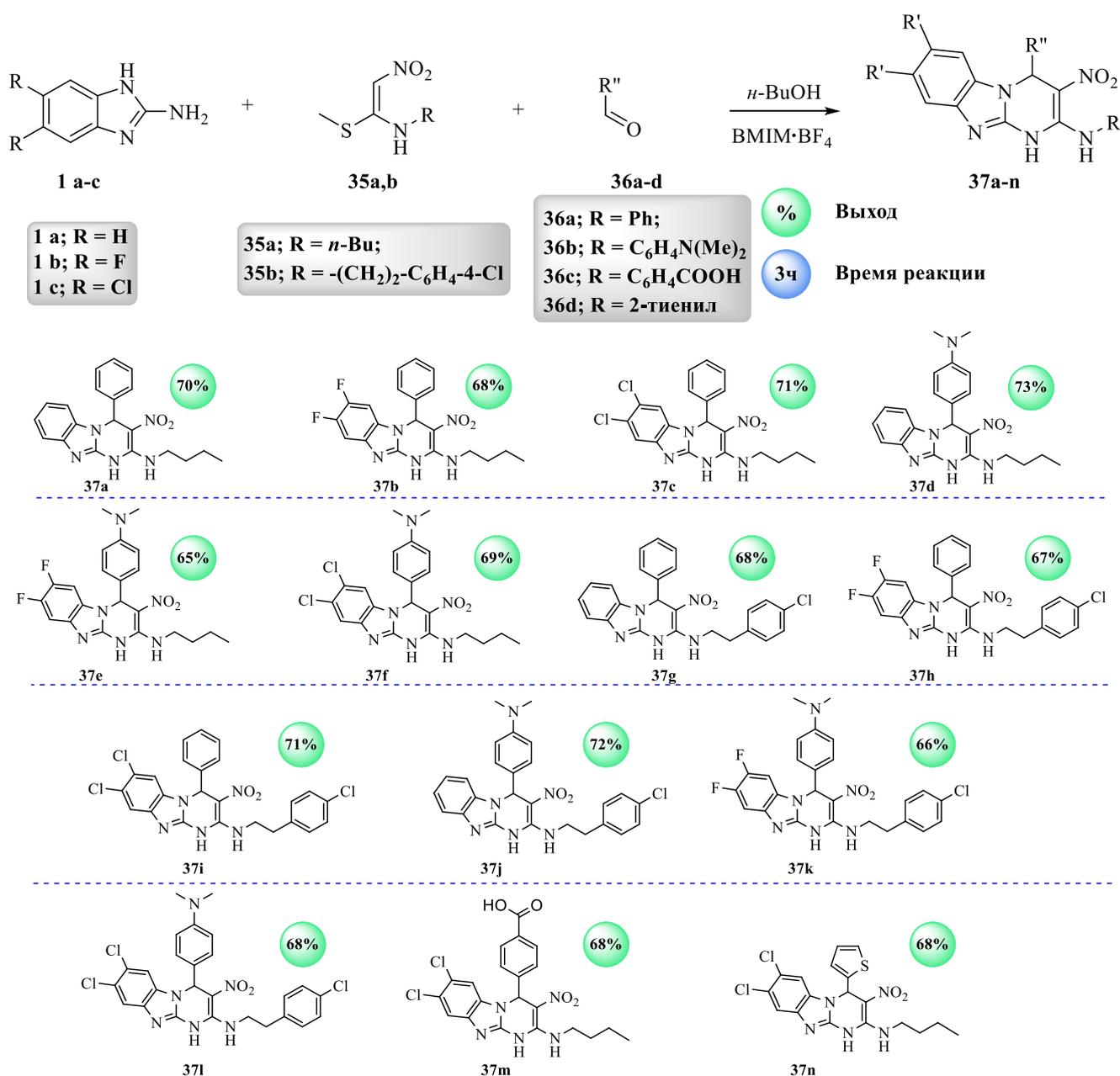


Схема 2.12. Производные 2-*N*-алкил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-аминов (**37a-n**)

Структуры всех синтезированных производных установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и результатов элементного анализа.

Спектры ЯМР производных **37a-n** представлены набором сигналов протонов, соответствующих ароматическим и алифатическим фрагментам. Характерной особенностью ЯМР ^1H спектров является наличие резонансного пика в области 6.50 м. д., соответствующего протону Н-4 пиримидинового фрагмента, который наблюдается во всем ряду производных **37a-n**. Кроме того, в спектрах производных бензимидазопиримидинов **37a-n** присутствует однопротонный триплет аминогруппы (10.50 м. д.), а также уширенный резонансный пик в области 13.00 м. д., соответствующий фрагменту NH гетероциклической системы (Рисунок 2.7).

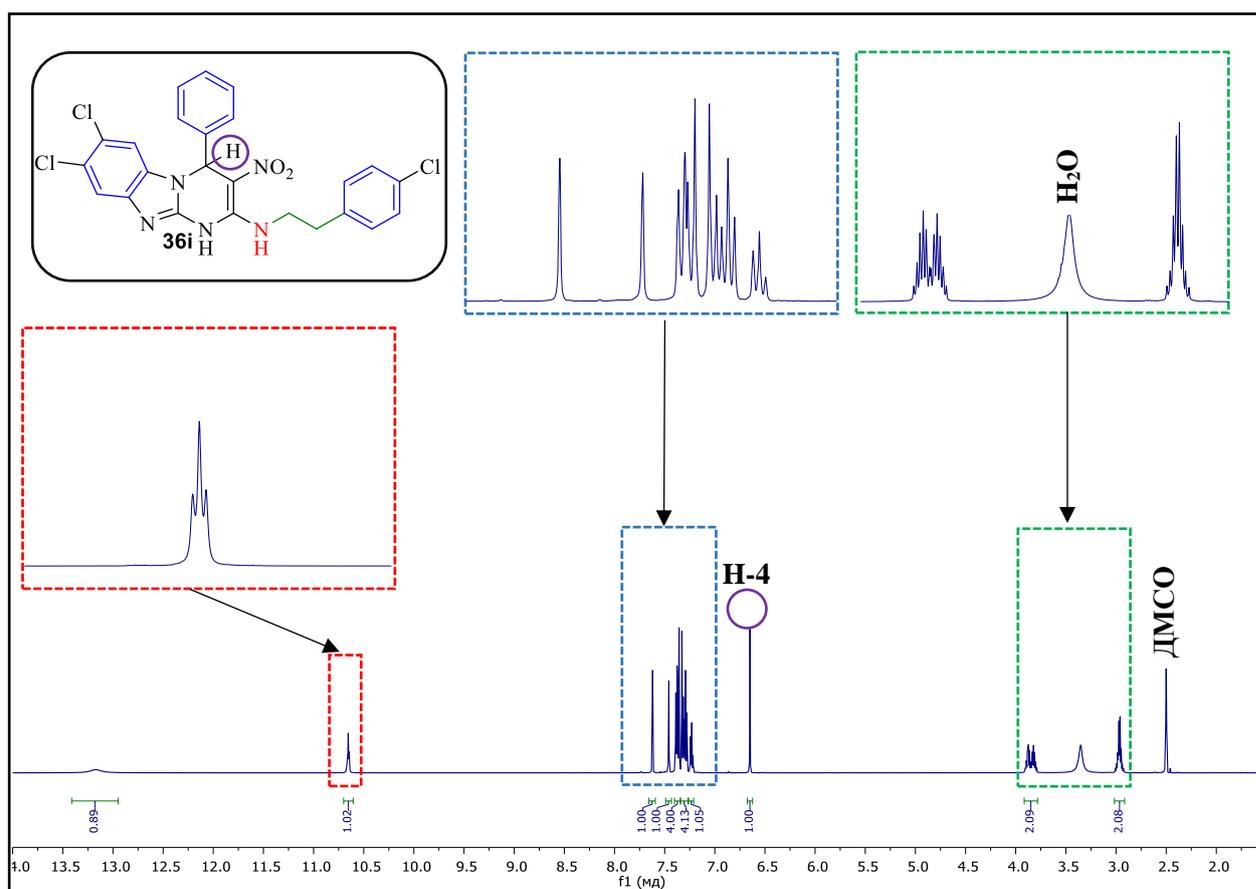


Рисунок 2.7. Спектр ЯМР ^1H производного **37i**

Таким образом, синтезирован ряд дигидропроизводных, необходимых для дальнейшей структурной модификации.

Следующим этапом исследования стала разработка методов синтеза полициклических конденсированных производных пурина на основе субстратов **37a-l**. Одним из традиционных методов синтеза пуринов является достройка имидазольного фрагмента по типу [4+1] (синтез Траубе) [123] в молекуле *орто*-диамина. В связи с этим, соединения **37a-l** нами выбраны в качестве стартовых объектов в синтезе соответствующих *орто*-диаминов и, как следствие, целевых пуриновых производных.

Обнаружено, что использование дитионита натрия в качестве восстановителя не приводит к целевым диаминам, а в результате выделены исходные соединения **37a-1**. Каталитическое гидрирование [124] при использовании различных растворяющих сред (ДМФА, CH_3COOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 2 \text{ экв. HCl}$) даже при повышенном давлении водорода (до 15 бар) и нагревании (до 100°C) также оказалось неэффективным, поскольку и в этом случае мы получали исходные структуры. В то же время, восстановление нитрогруппы в соединениях **37a-1** железной или цинковой пылью в присутствии триэтилортоформиата в уксусной кислоте сопровождается образованием вицинальных диаминов, ароматизацией пиримидинового цикла и аннелированием имидазольного фрагмента, что приводит к образованию целевых тетрациклических бензимидазопуринов **38a-1** с выходами более 75 % (Схема 2.13).

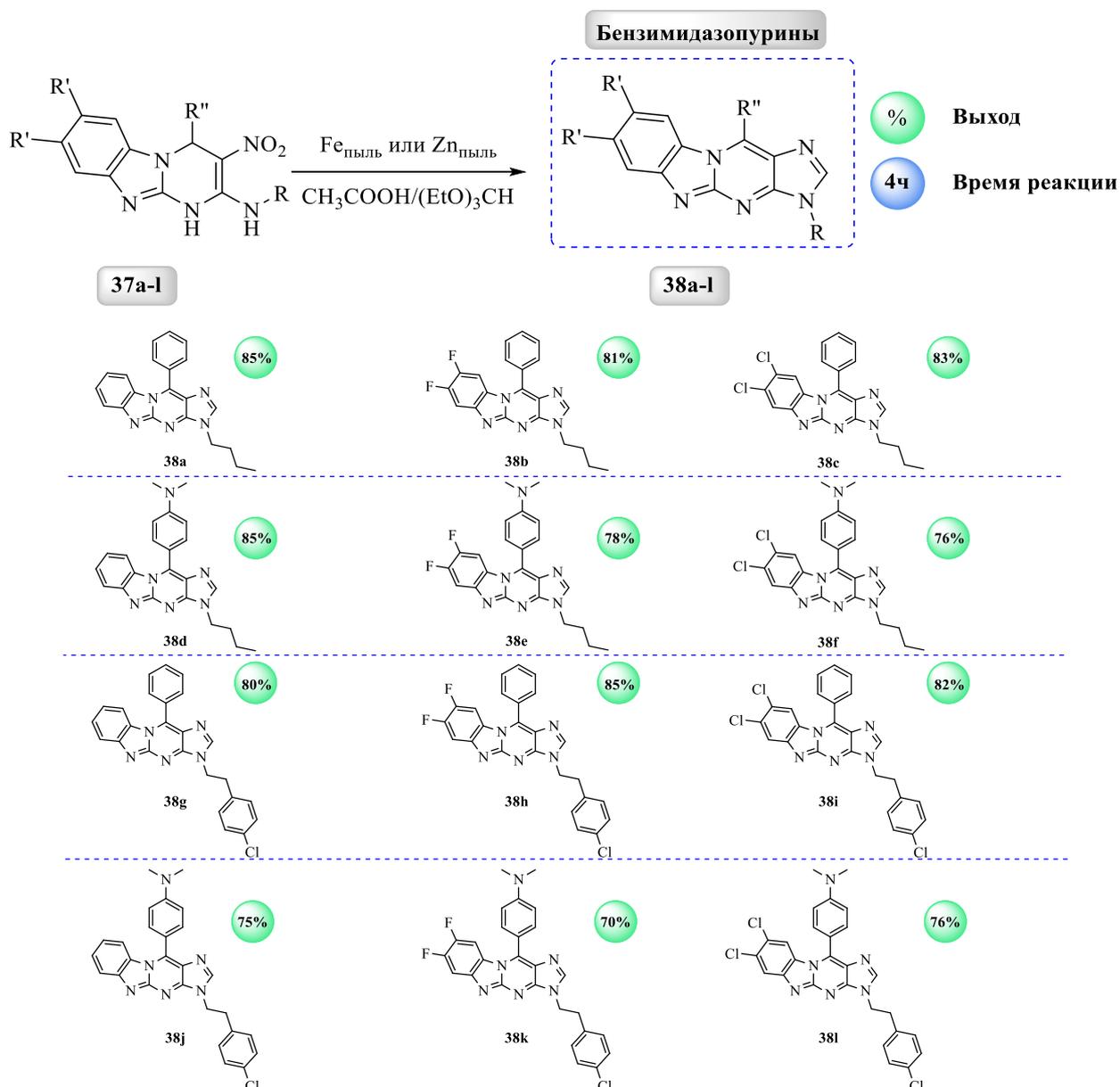


Схема 2.13. Производные бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пуринов (**38a-1**)

При использовании цинка в уксусной кислоте с триэтилортоформиатом бензимидазопурины **38a-1** также получены с соизмеримым выходом (75-85 %). Таким образом,

восстановление нитроаминов **37a-1** металлами в кислой среде оказывается более продуктивным, чем гетерогенное гидрирование, что является необычным. Подтверждением возможности протекания процесса является сообщение о склонности нитропроизводных пиримидинов к ароматизации в восстановительных условиях [124], что нами реализовано в ряду соединений **37a-1**. Структура пуриновых производных **38a-1** установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, результатов элементного, а также данных рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.8).

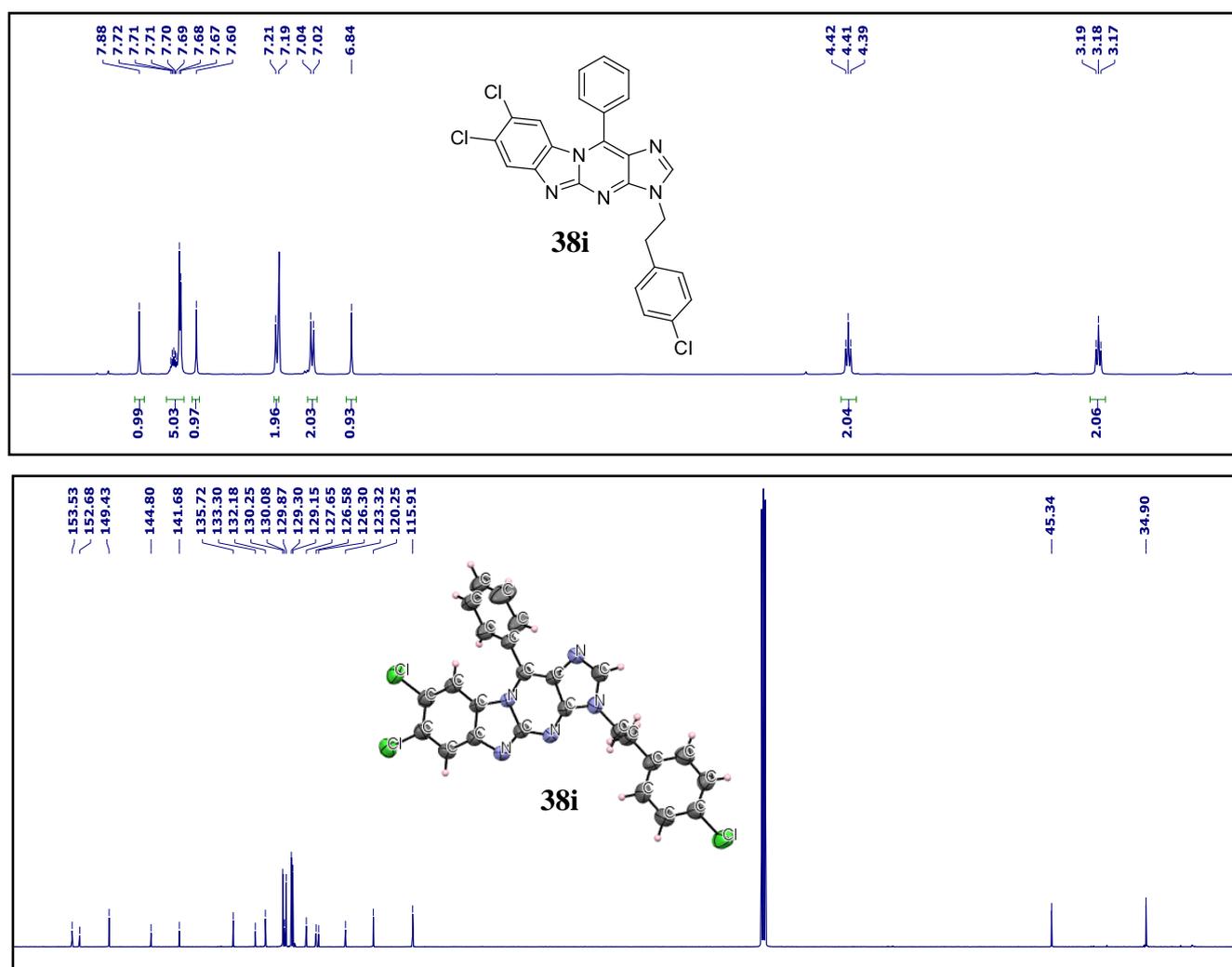


Рисунок 2.8. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и молекулярная структура производного **38i**

В спектрах ^1H ЯМР бензимидазопуринов **38a-1** наблюдается исчезновение протона Н-4, характерного для пиримидинового фрагмента в ряду соединений **37**, а также триплета алкиламиногруппы. Эта трансформация указывает на ароматизацию и аннелирование структуры **37**. В то же время появляется характерный резонансный пик протона Н-2, соответствующий имидазольному фрагменту. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H с высокой степенью достоверности удается соотнести сигналы ароматических и алкильных фрагментов.

Разработанный подход имеет следующие характеристики: исключается выделение диаминов и реализуется *one-pot* процесс. Еще одним важным преимуществом метода является

получение исключительно 9-алкилпуринов, тогда как традиционное алкилирование обычно связано с образованием региоизомеров, необходимостью их разделения и снижением выхода целевых продуктов [125]. Все эти особенности позволяют рассматривать разработанную стратегию синтеза нового класса полициклических производных пуринового ряда с точки зрения атом-экономных синтетических подходов с минимальным количеством стадий (PASE) [126].

Два возможных пути образования бензимидазопуриновой системы представлены на схеме 2.14. Можно предположить, что восстановление нитрогруппы протекает через стадию образования гидросиламина, затем следует ароматизация пиримидинового фрагмента и достройка имидазольного цикла по Траубе (Путь 1, Схема 2.14). Альтернативный путь протекания процесса включает стадии формилирования, восстановления, ароматизации и дальнейшую внутримолекулярную циклоконденсацию (Путь 2, Схема 2.14).

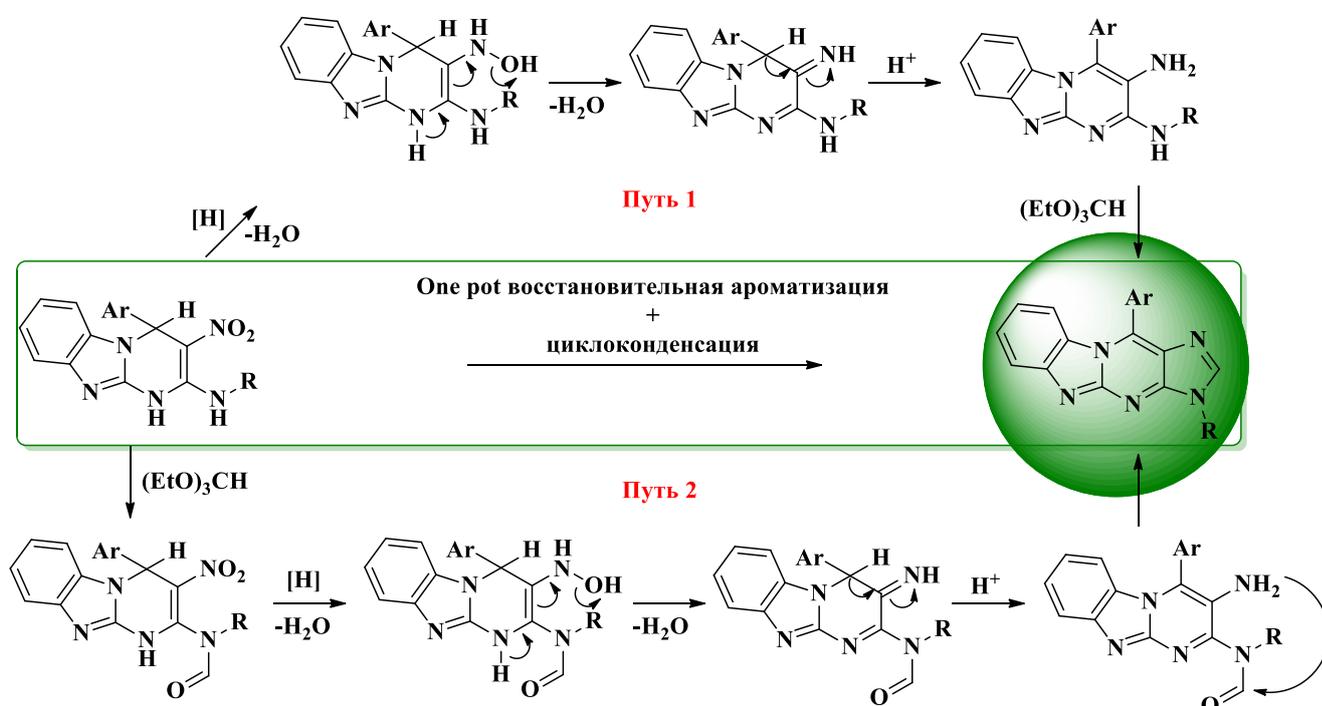


Схема 2.14. Предполагаемый механизм образования бензимидазопурина

Таким образом, на основе 3-нитропроизводных бензимидазопиримидинов **37a-l** разработан метод синтеза бензимидазопуринов **38a-l** путем последовательных превращений, включая мультикомпонентную конденсацию, восстановительную автоароматизацию и аннелирование имидазольного фрагмента. Полученные таким методом конвергентные бензимидазопурины объединяют актуальные в медицинской химии скаффолды - бензимидазол и пурин. Разработанная методология представляет собой новый PASE-подход к созданию полициклических гетероароматических систем. Применение и развитие этой синтетической стратегии будет полезно в развитии эффективных методов получения структур с полезными свойствами.

2.4. Разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуринов

2.4.1. Синтез и нитрование 4-аминобензимидазопиримидинов

Как было показано ранее, создание линейных бензимидазопуринов является актуальной задачей с точки зрения создания гибридных систем, объединяющих важные скаффолды в медицинской химии. В этом аспекте представляется перспективным разработка методов синтеза ангулярных бензимидазопуриновых систем, не имеющих прецедентов в мировой литературе. С точки зрения получения рассматриваемых структур привлекательным представляется стратегия синтеза, заключающаяся в хлордезоксигенировании 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов, последующим ипсо-замещением галогена на соответствующий амин, восстановлении нитрогруппы и аннелировании имидазольного фрагмента. Однако, ранее нами установлено, что не удастся осуществить хлордезоксигенирование 3-нитробензимидазопиримидинов. Другим перспективным подходом представляется использование синтонного подхода для получения структур, содержащих аминогруппу в целевой гетероциклической системе. Однако, выбор синтетических эквивалентов, которые позволяют получить аминогруппу, связанную с азолоазиновым остовом, невелик. При этом показано, что подобный структурный фрагмент вносит значительный вклад в формирование сродства к аденозиновым рецепторам, взаимодействие с которыми является возможным механизмом формирования противосептического действия соединений азолоазинового ряда [127]. С этой точки зрения использование 3-морфолиноакрилонитрила представляется перспективным синтетическим эквивалентом для построения соответствующих бензимидазопиримидинов, содержащих первичный аминофрагмент.

Для получения 3-морфолиноакрилонитрила **42** использован описанный в литературе метод, заключающийся в тройной конденсации циануксусной кислоты **39** с соответствующим амином и триэтилортоформиатом **41** [128]. Использование морфолина **40** в качестве компонента данной конденсации было сочтено наиболее предпочтительным, поскольку позволяет получать продукт с более высоким выходом (85%) в сравнении с пиперидином (60%) или диэтиламином (55%) (Схема 2.15).

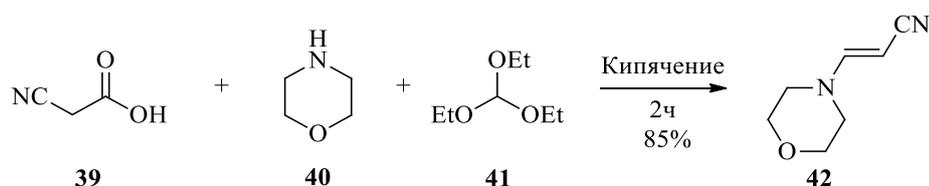


Схема 2.15. Получение 3-морфолиноакрилонитрила **42**

Дальнейшее взаимодействие полученного 3-морфолиноакрилонитрила **42** с различнозамещенными 2-аминобензимидазолами **1a-c** выполнено в соответствии со схемой 2.16.

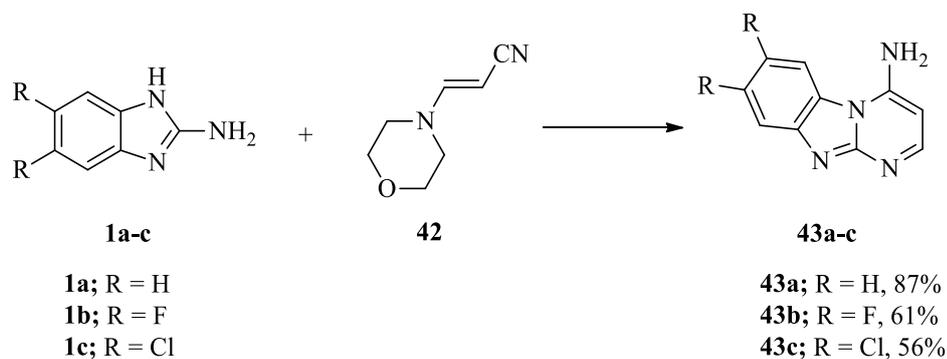


Схема 2.16. Синтез 4-нитробензимидазопиримидинов **43a-c**

В качестве модельной структуры для поиска оптимальных условий проведения циклоконденсации использованы 2-аминобензимидазол **1a** и 3-морфолиноакрилонитрил **42** (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Оптимизация условий циклизации^a

№	Растворитель	Время, ч ^b	Выход, %
1	EtOH	2, 3, 4, 5	32, 35, 35, 35
2	CH ₃ CN	2, 3, 4, 5	31, 33, 34, 34
3	DMFA	2, 3, 4, 5	35, 40, 40, 40
4	Пиридин	2, 3, 4, 5	47, 54, 55, 55
5	Пиридин-AcOH^c	2, 3, 4, 5	82, 85, 87, 87

^aУсловия реакции: **1a** (0,10 ммоль) и **42** (0,10 ммоль); ^bнагрев на масляной бане;

^cЭквимольное соотношение 1/1.

Первоначально использован метод сплавления компонентов **1a** и **42** в течение двух часов, как наиболее соответствующий условиям зеленой химии. Однако, полученный после выделения осадок оказался по данным ЯМР ¹H спектроскопии смесью исходного 2-аминобензимидазола **1a** и продукта конденсации **43a** в соотношении 1:1. Увеличение времени нагревания реакционной массы при сплавлении реагентов не привело к повышению степени конверсии. Использование этанола и ацетонитрила в качестве реакционной среды для проведения процесса привело к получению целевого бензимидазопиримидина **43a** в индивидуальном виде по данным ЯМР ¹H спектроскопии, однако, с невысоким выходом (30-35%). При этом более длительная выдержка при кипении позволила увеличить выход незначительно (Таблица 2.4, № 1, 2). Применение более высококипящего растворителя диметилформамида и нагревание реакционной массы в течение от двух до пяти часов дало выход бензимидазопиримидина **43a** в диапазоне 30-40%. Стоит отметить, что при нагревании исходных реагентов в пиридине в течение двух часов удалось выделить гетероцикл **43a** с выходом 55%, в то время как более длительная выдержка реакционной массы при кипении не привела к значительному повышению выхода (Таблица 2.4, № 4). Вероятно, подобный эффект при использовании пиридина можно объяснить слабыми основными свойствами последнего, которые могут катализировать процесс конденсации. С этой точки зрения перспективным представляется использование эквимольной смеси пиридин-

уксусная кислота, которая может выступать в роли аналога, т.н. «ионных жидкостей», при этом основные свойства пиридина и кислые свойства уксусной кислоты также благоприятствуют протеканию реакций конденсации. Оказалось, что кипячение 3-морфолиноакрилонитрила **42** и **1a** в указанной смеси в течение двух часов приводит к получению целевого продукта **43a** с выходом 75%, а дальнейшее увеличение времени нагревания до четырех часов позволяет увеличить выход до 87% (Таблица 2.4, № 5). Использование эквимольной смеси пиридина и уксусной кислоты для других 2-аминобензимидазолов **43b** и **43c** также привело к получению соответствующих бензимидазопиримидинов с хорошим выходом (61 % и 56 %, соответственно).

Структура полученных бензимидазопиримидинов **43a-c** установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и данных элементного анализа. Стоит отметить, что в спектре ЯМР ^1H гетероциклов **43a-c** неизменно присутствуют два характеристичных дублета с константой спин-спинового взаимодействия $J = 4.0$ Гц в области $\delta = 6,17-6,24$ м.д. и $\delta = 8,22-8,25$ м.д., соответствующие ароматическим протонам пиримидинового цикла. В свою очередь, протоны первичной аминогруппы проявляются в виде уширенного синглета в области $\delta = 7,92-8,06$ м.д.

Присутствие первичной аминогруппы подтверждено также результатами инфракрасной спектроскопии, поскольку в соответствующих спектрах присутствует уширенная полоса невысокой интенсивности в области $3000-3100\text{ см}^{-1}$.

Стоит отметить, что в спектрах ЯМР ^{13}C бензимидазопиримидинов **43a,c** ядра углерода бензольного фрагмента резонируют в области $\delta = 114-129$ м.д. в виде синглетов, в то время как в соединении **43b** соответствующие атомы углерода, связанные с фтором, представлены в виде дублетов дублетов ($\delta = 143-150$ м.д.), а ядра C6 и C9 резонируют в виде дублетов в области $\delta = 103-105$ м.д.

Синтезированные 4-аминобензимидазопиримидины **43a-c** являются предшественниками вицинальных диаминопроизводных **B**, которые можно получить нитрованием и последующим восстановлением производных **A**. Вицинальные диаминопроизводные **B** в свою очередь дают возможность синтеза ангулярных бензимидазопуринов **C** в соответствии со схемой 2.17.

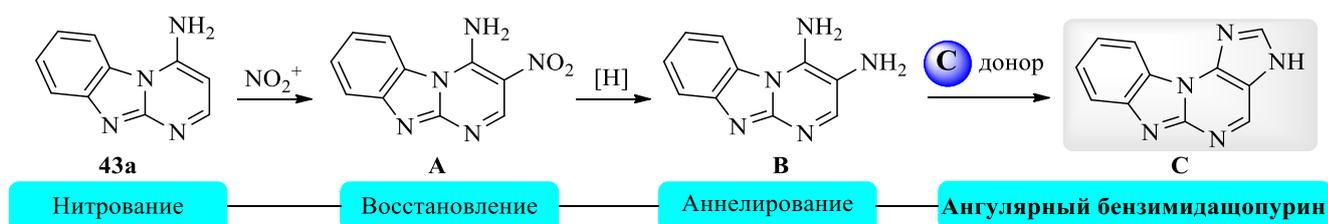


Схема 2.17. Стратегия синтеза ангулярных бензимидазопуринов

Для реализации разработанной стратегии предприняты попытки нитрования 4-аминобензимидазопиримидина **43a** смесью азотной и серной кислот, причем азотная кислота использована в количестве 1.05 молярного избытка в отношении нитруемого соединения **43a**.

Однако, данный подход оказался не применим для исследуемых объектов поскольку свободные положения бензольного фрагмента также подвергаются нитрованию в указанных условиях и в процессе образуется смесь различных бензимидазопиримидинов (Схема 2.18).

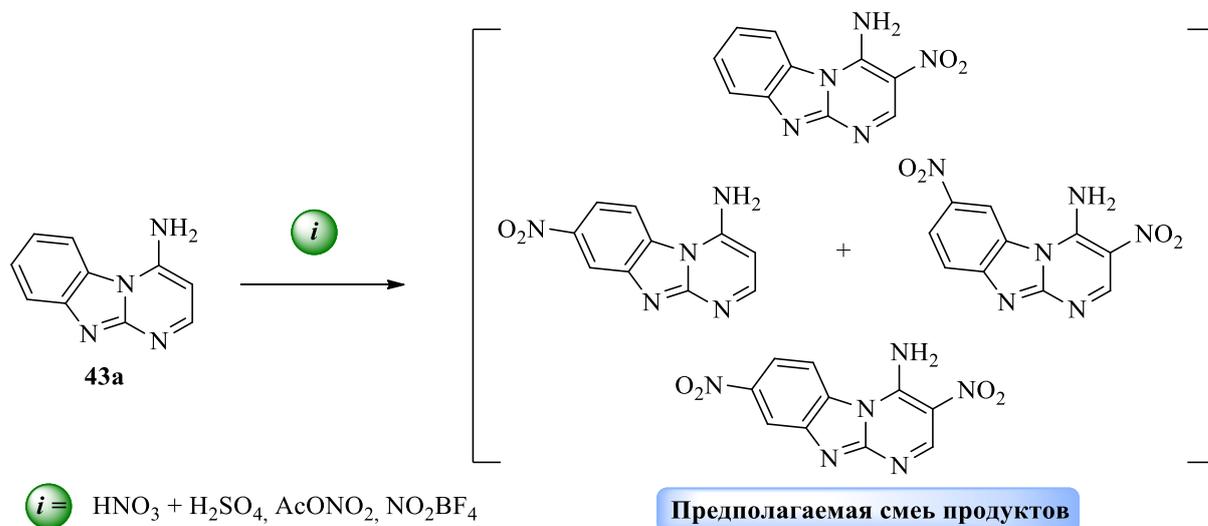


Схема 2.18. Нитрование 4-аминобензимидазопиримидина **43a**

Использование других нитрующих агентов (ацетилнитрат, тетрафторборат нитрония) также приводило к образованию смеси продуктов нитрования и не позволяло получать желаемый продукт. Для реализации синтеза ангулярных бензимидазопуринов пришлось искать альтернативные подходы.

Таким образом, разработан и оптимизирован подход к синтезу перспективных бензимидазопиримидинов, содержащих первичную аминогруппу, с использованием реакции циклоконденсации доступных 2-аминобензимидазолов и 3-морфолиноакрилонитрила в эквимольной смеси пиридина и уксусной кислоты в качестве реакционной среды. Кроме того, исследовано нитрование синтезированных объектов, в результате которого установлено, что процесс протекает неселективно с образованием смеси нитропроизводных бензимидазопиримидинов.

2.4.2. Получение 3,4-диминобензимидазопиримидинов на основе вицинальных азоаминов

В литературном обзоре (глава 2) показано, что использование 1,4-бинуциофильных синтетических эквивалентов является рациональным подходом для построения бензимидазопиримидиновой системы. Однако, анализ литературных источников показал, что отсутствуют синтетические эквиваленты, позволяющие получать вицинальные диаминопроизводные бензимидазопиримидины. В этом аспекте перспективным представляется использование 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрилов **A**, содержащих азогруппу как скрытый аналог аминофрагмента, который можно получить методом восстановительного расщепления (Схема 2.19).

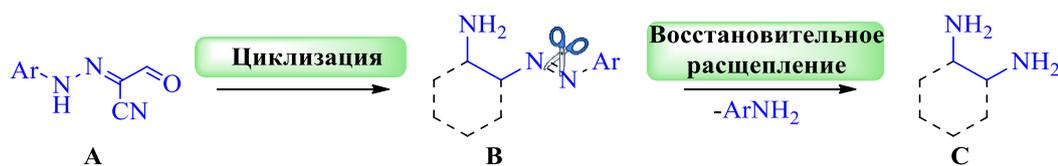


Схема 2.19. Стратегия синтеза вицинальных диаминопроизводных

В литературе предложен метод азосочетания 3-морфолиноакрилонитрила (**42**) с хлоридом фенилдиазония **44**, приводящий к желаемому 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрилу **45** с выходом 58% [129]. Умеренные выходы в реакции объясняются образованием в процессе реакции побочного продукта - формазана **46** (Схема 2.20).

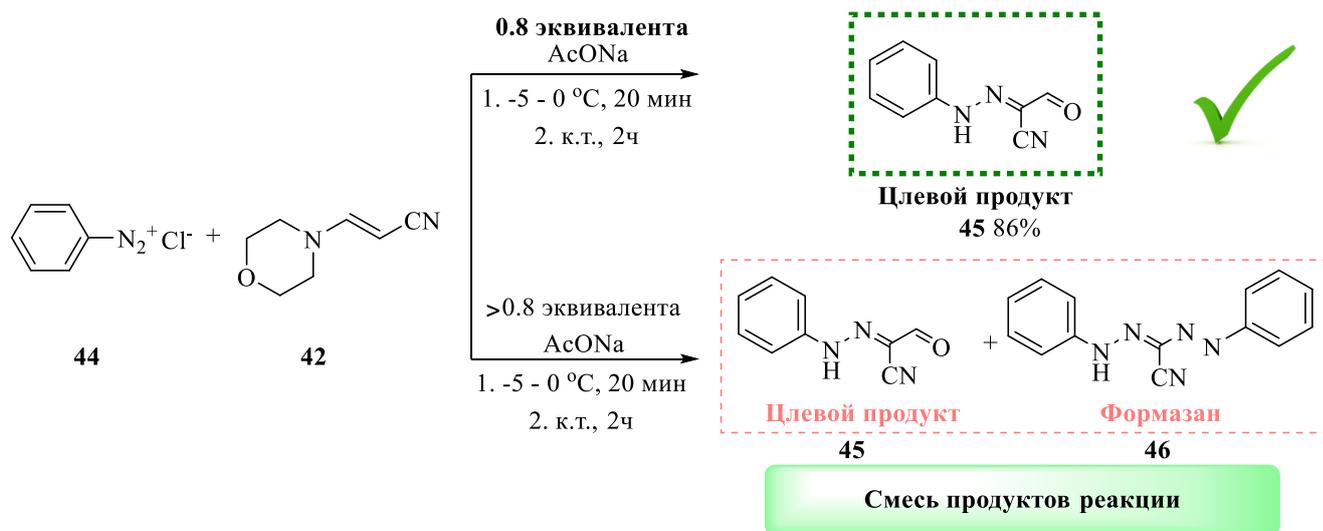


Схема 2.20. Получение 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45**

Нами установлено, что уменьшение количества ацетата натрия до 0,8 эквивалентов благоприятно сказывается на выходе целевого 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45**, позволяя получать его с выходом 86%. По всей видимости, образованию побочного формазанового производного **46** способствует избыток основания (AcONa), которое благоприятствует присоединению второй молекулы фенилдиазония на одной из стадий протекания процесса.

Предлагаемый механизм образования 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45** показан на схеме 2.21. Первоначально электрофильный атом азота диазониевой соли **44** присоединяется к нуклеофильному центру 3-морфолиноакрилонитрила **42** с образованием интермедиата **D**. На следующем этапе к интермедиату **D** присоединяется вода с образованием структуры **B** с последующей миграцией протона и отщеплением хлорида морфолиния с образованием 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрила **45**.

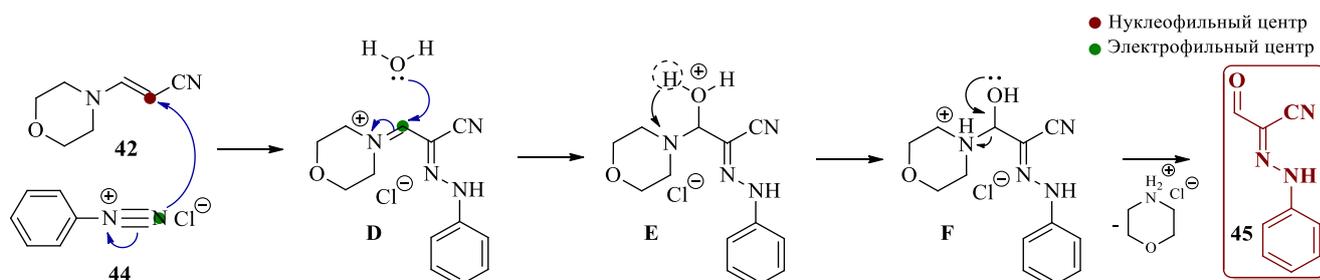
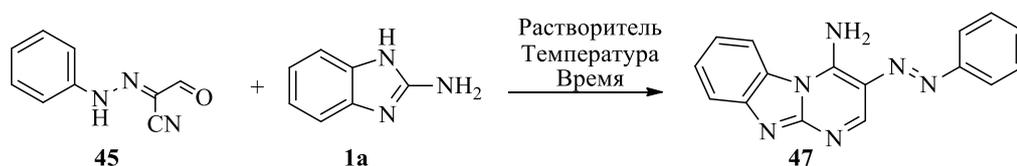


Схема 2.21. Предполагаемый механизм образования 3-оксо-2-фенилгидразопропионитрила **45**

В соответствии со схемой 2.19 3-оксо-2-фенилгидразопропионитрил **45** является ключевым компонентом для реализации синтетической стратегии получения вицинальных азоаминов **B** для последующего получения 3,4-диаминобензимидазопиримидинов **C** методом восстановительного расщепления. Поэтому на следующем этапе нами были оптимизированы условия циклизации 3-оксо-2-фенилгидразопропионитрила **45** с 2-аминобензимидазолом **1a**, результаты подставлены в таблице 2.4.

Таблица 2.5 - Оптимизация условий реакции для бензимидазопиримидина **47^a**



№	Растворитель	Температура, °C ^b	Время, ч	Выход, %
1	Сплавление	140	6.0	67
2	BMIM·BF ₄	140	6.0	70
3	EtOH	78	6.0	11
4	<i>i</i> -PrOH	82	6.0	17
5	<i>n</i> -BuOH	117	6.0	10
6	DMF	153	6.0	50
7	AcOH	118	6.0	34
8	Py	115	6.0	68
9	Py/AcOH ^c	140	6.0	90
10	Py/AcOH ^c	140	7.0	90
11	Py/AcOH^c	140	5.0	90
12	Py/AcOH ^c	140	4.0	84

^aУсловия реакции: **45** (0,10 ммоль) и **1a** (0,10 ммоль); ^bнагрев на масляной бане; ^cЭквимольное соотношение 1/1.

Данные таблицы 2.5. показывают, что сплавление компонентов **1a** и **45** в эквимольном соотношении дает бензимидазопиримидин **47** с выходом 67% (Таблица 2.5, № 1). Использование ионной жидкости (BMIM·BF₄) не привело к значительному увеличению выхода целевого продукта (Таблица 2.5, № 2). Кипячение компонентов в EtOH, *i*-PrOH или *n*-BuOH в течение 6 часов привело к образованию целевого производного **47** с низкими выходами (Таблица 2.5, № 3, 4, 5). Выход ключевого соединения **47** составил 50% после 6 часов нагревания в ДМФА (Таблица

6, № 6). Наилучшие выходы получены, когда в качестве растворителя использовалась эквимольная смесь пиридин/уксусная кислота [130], а оптимальное время кипячения составляло 5 часов (Таблица 2.5, № 9-12).

Структура производного **47** подтверждена методами ядерно-магнитного резонанса ^1H и ^{13}C , элементного анализа и инфракрасной спектроскопии.

Следующим этапом в реализации стратегии, приведенной на схеме 2.19, стал гидрогенолиз азосвязи соединения **47**. Ранее сообщалось о применении метода восстановительной деструкции азосвязи в ряду азолазинов действием молекулярного водорода на палладиевом катализаторе [131]. Приведенная стратегия была реализована в отношении бензимидазопиримидина **47**. Нами установлено, что при нагревании производного **47** в ДМФА при $100\text{ }^\circ\text{C}$ на палладиевом катализаторе (Pd/C) в атмосфере водорода и давлении 10 бар (Схема 2.22) образуется 3,4-диаминобензимидазопиримидин **48**.

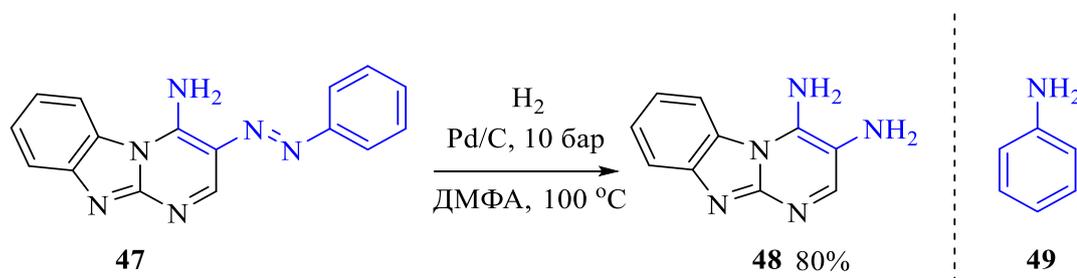


Схема 2.22. Получение 3,4-диаминобензимидазопиримидина **48**

Найденные условия позволяют получать продукт с хорошим выходом (80%), в то же время понижение температуры и давления приводит к неполной конверсии исходного бензимидазопиримидина **47**. Следует отметить, что анилин **49** выделяется как единственный побочный продукт, который легко удалить из реакционной смеси затирированием хлороформом. Структура полученного диамина **48** установлена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии и данных элементного анализа.

На заключительном этапе нами получены ангулярные бензимидазопурины на основе диамина **48** и различных ортоэфиров. Было установлено, что нагревание диамина **48** и ортоформиата **41** (3 экв.) в среде уксусной кислоты протекает с образованием целевого бензимидазопурина с хорошим выходом (81%). Общий характер подхода был продемонстрирован при использовании и других ортоэфиров (триэтилортоацетат **50a** и триэтилортопропионат **50b**) (Схема 2.23).

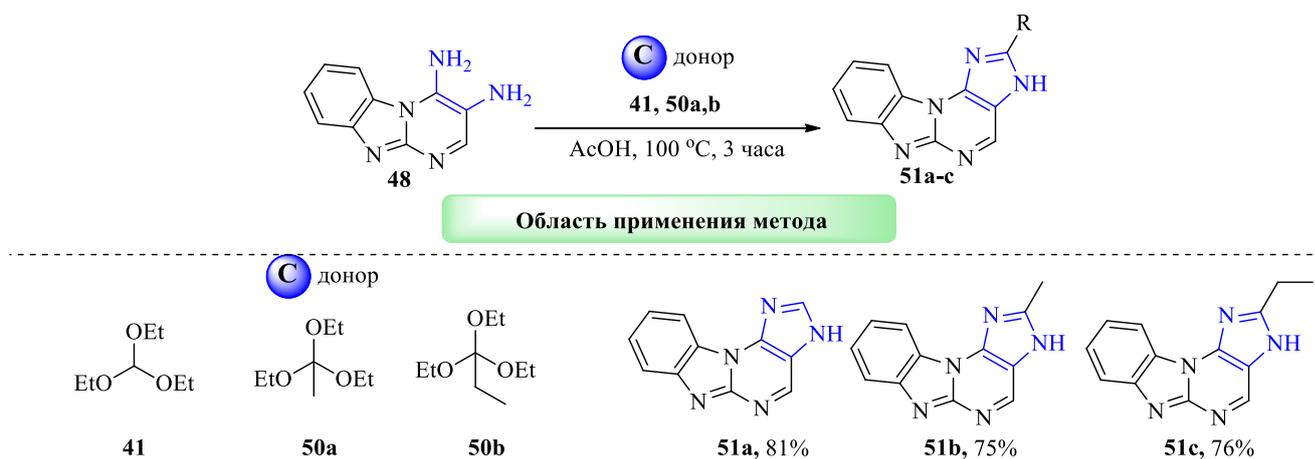


Схема 2.23. Получение ангулярных бензимидазопуринов **51a-c**

Структура полученных соединений установлена на основании стандартного набора физико-химических методов анализа (ЯМР, ИК, элементный анализ). Стоит отметить, что в спектрах ЯМР ^1H бензимидазопуринов **51a-c** наблюдается уширение резонансных пиков пиридинового и имидазольного фрагментов. Однако, эта закономерность исчезает при добавлении в ячейку ЯМР дейтерированной уксусной кислоты. По всей видимости, это связано с реализацией дейтерообмена соответствующих протонов с атомами азота гетероциклической матрицы (Рисунок 2.9).

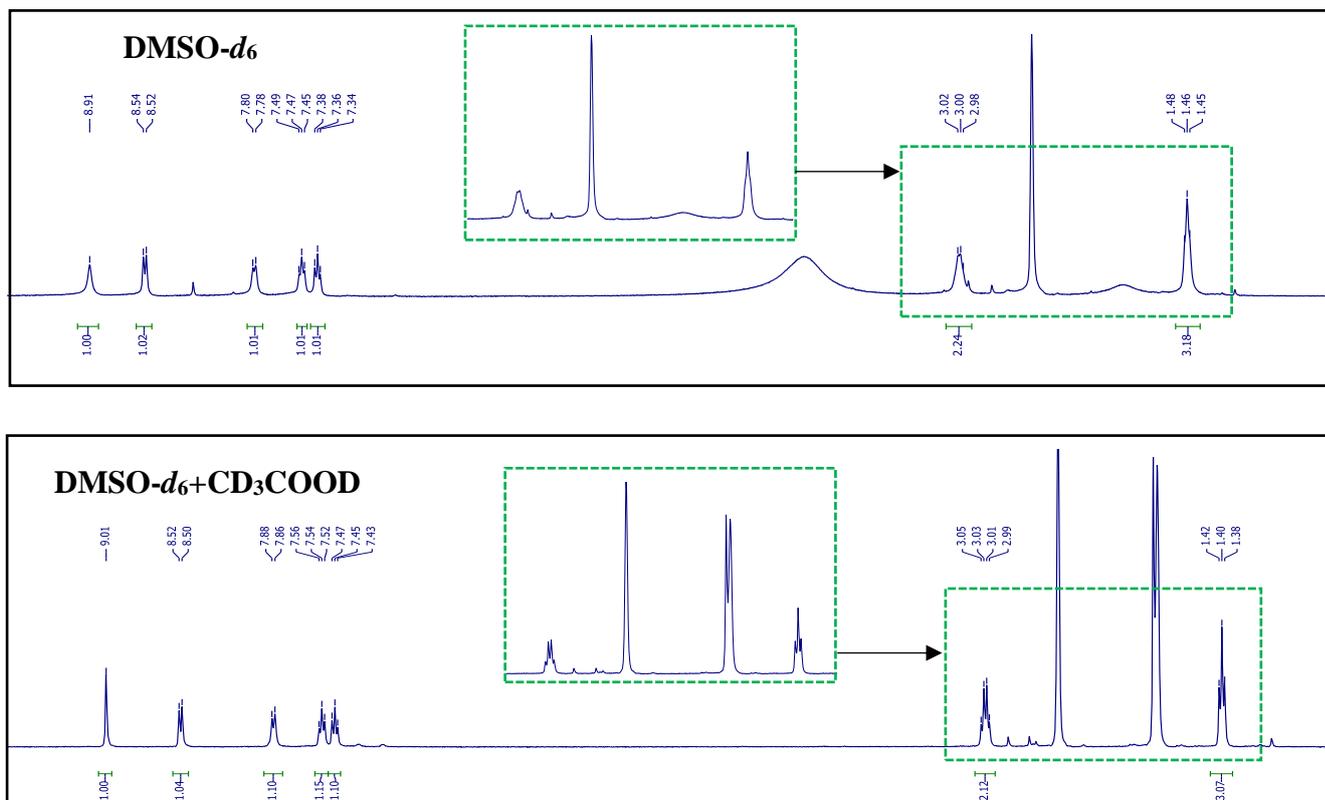


Рисунок 2.9. ЯМР ^1H спектр производного **51c** в DMSO- d_6 и DMSO- d_6 +CD $_3$ COOD

Таким образом, разработан метод синтеза вицинальных диаминов методом восстановительной деструкции азосвязи. Неоспоримым преимуществом метода является возможность применения в отношении субстратов, чувствительных к нитрованию, которое

традиционно применяется для введения нитрогруппы с последующей конвертацией в аминфрагмент. Кроме того, на основании полученного диамина и различных ортоэфиров продемонстрирована возможность создания ангуярных бензимидазопуринов. Область применения разработанного подхода не ограничивается бензимидазопуринами и такая синтетическая стратегия может быть использована для создания библиотек аннелированных производных пуринов.

2.5. Разработка методов синтеза бензимидазоазапуринов

Среди широкого разнообразия пуриновых производных отдельного внимания заслуживают изоморфные аналоги природных пуринов – 8-азапурины, проявляющие полезную биологическую [132, 133] и актуальную фотофизическую активность [134, 135]. Особенности структуры 8-азапуринов обеспечивают возможность их участие вместо пуриновых оснований в многочисленных ферментативных процессах, а также открывает возможность использования в качестве флуоресцентных зондов в энзимологии [136] (Рисунок 2.10).

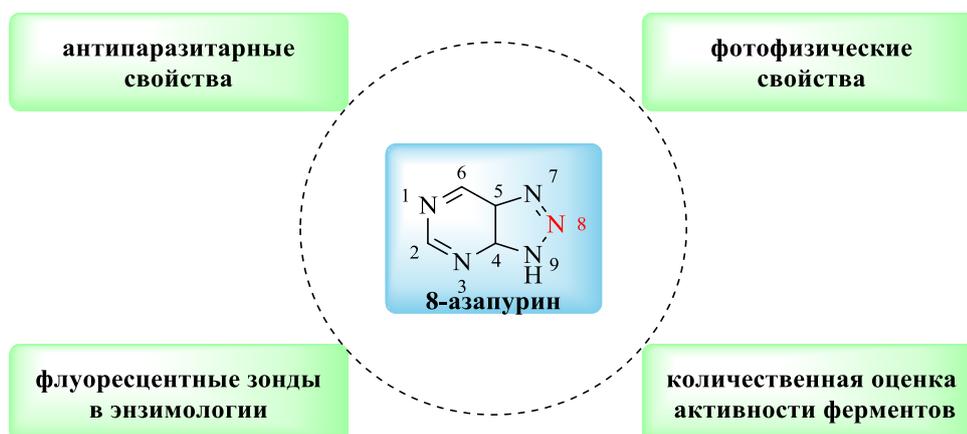


Рисунок 2.10. Возможности применения 8-азапуринов

Анализ литературных данных показал, что отсутствуют примеры создания производных 8-азапуринов на основе бензимидазопиримидинов. В то же время, дизайн и синтез полициклических аннелированных бензимидазоазапуринов может приводить к новым молекулам с актуальными фотофизическими и биологическими свойствами.

Для создания бензимидазоазапуриновой гетероциклической системы нами предложена синтетическая схема, которая включает циклоконденсацию доступных аминоконденсатов **I** и 3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрилов **II** с последующей внутримолекулярной окислительной циклизацией азоаминов **III** с получением целевых бензимидазоазапуринов (бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов) **IV** (Схема 2.24).

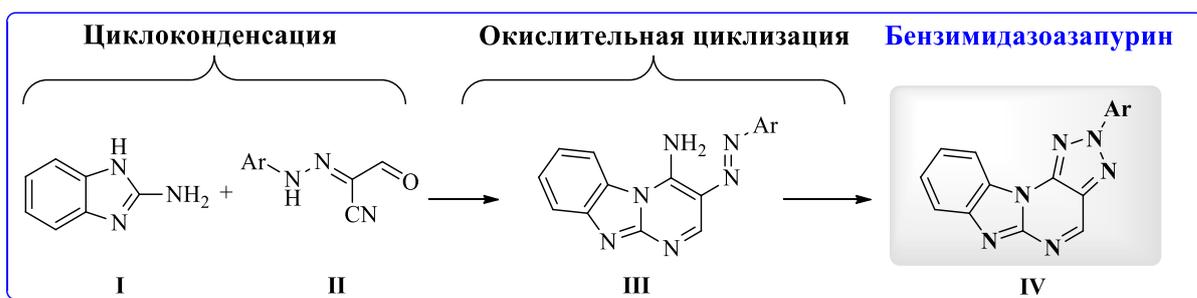


Схема 2.24. Стратегия синтеза бензимидазоапуринов

В качестве стартовых объектов для создания бензимидазоапуринов выбраны 3-оксо-2-арилгидразонопропионитрилы **45a-e**, которые синтезированы по ранее разработанной методике с хорошими выходами 80-86% (Схема 2.25).

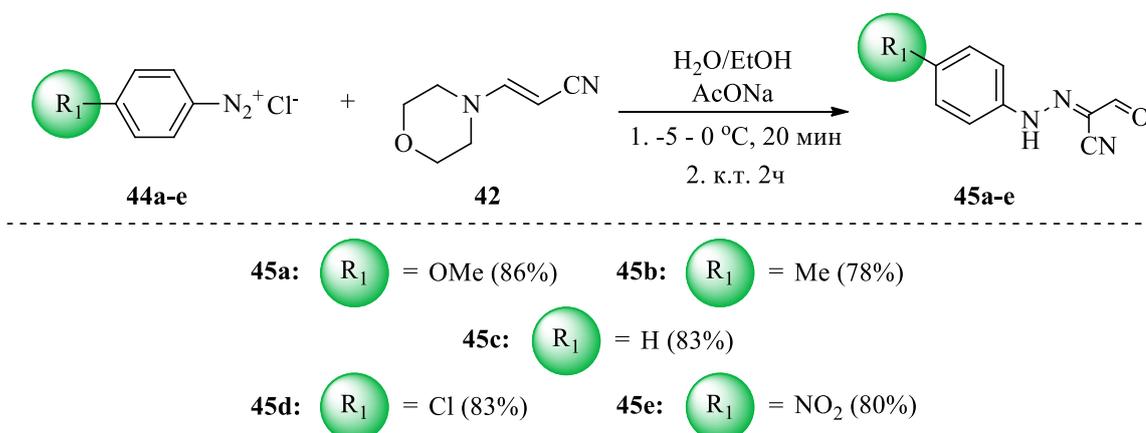


Схема 2.25. Получение производных 3-оксо-2-арилгидразоно-пропионитрилов **45a-e**

Структура полученных производных **45a-e** подтверждена на основании данных ЯМР, ИК и данных элементного анализа. Стоит отметить, что на основании данных ЯМР ¹H спектров установлено, что производные **45a-e** находятся в форме гидразона, поскольку во всем ряду наблюдаются характерные сигналы протонов, соответствующие NH-фрагменту гидразона (12.72 м.д.) (Рисунок 2.11).

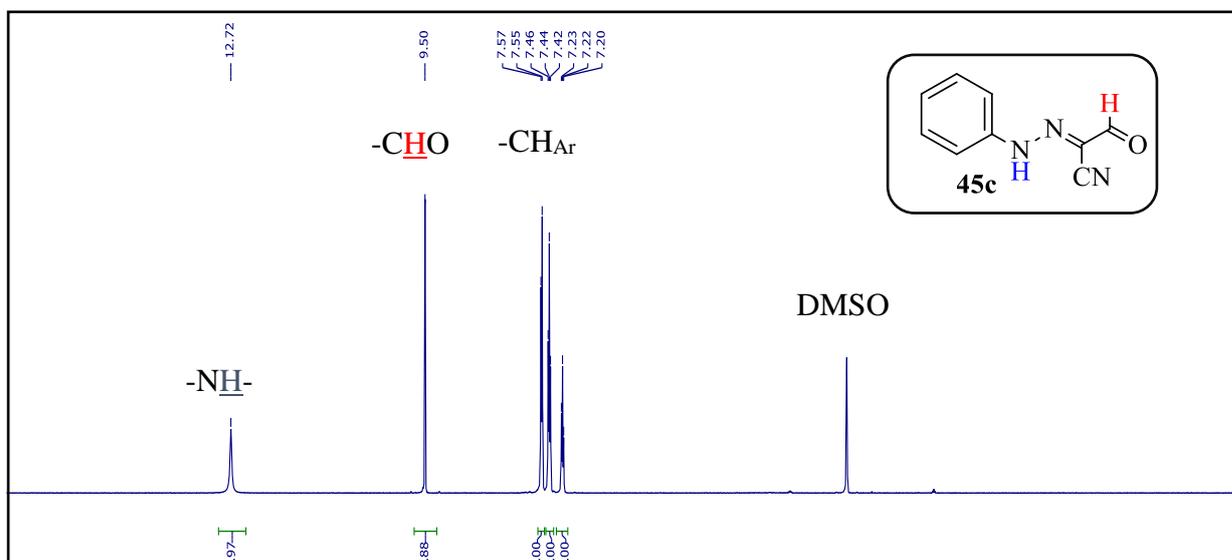


Рисунок 2.11. ЯМР ¹H спектр производного **45c**

На следующем этапе нами синтезирован ряд вицинальных азоаминов в качестве ключевых компонентов для создания бензимидазоазапуринов. Целевую конденсацию 2-аминобензимидазолов **1a,b** и гидразонов **45a-e** осуществляли по ранее оптимизированной методике (Схема 2.26).

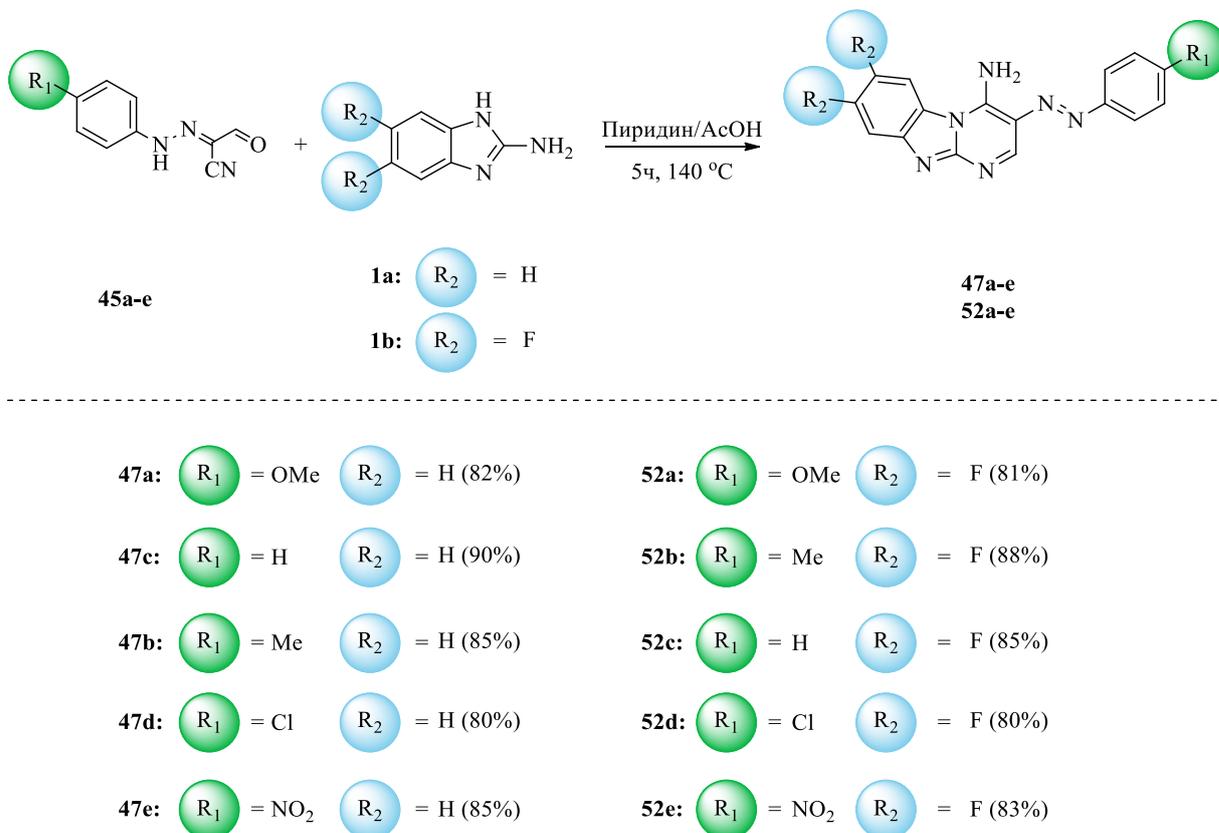


Схема 2.26. Получение бензимидазопиримидинов **47a-e** и **52a-e**

При оптимальных условиях реакции получен ряд соединений **47a-e** и **52a-e** с выходами 80-90%. Все бензимидазопиримидины **47a-e** и **52a-e** были получены с сопоставимыми выходами, что свидетельствует о незначительном влиянии заместителей в 2-аминобензимидазолах **1a,b** и гидразонах **45a-e**. Более того, продукты **47a-e** и **52a-e** выделены в чистом виде путем простой фильтрации реакционной смеси после охлаждения до комнатной температуры, что является значительным преимуществом метода.

Структура полученных аминов **47a-e** и **52a-e** подтверждена методами ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C , элементного анализа и инфракрасной (ИК) спектроскопии. Из-за низкой растворимости соединений **47a-e** и **52a-e** для записи спектров ЯМР ^1H и ^{13}C в качестве растворителя использовали смесь $\text{CDCl}_3\text{-CF}_3\text{COOD}$ ($v/v = 10/1$).

В ЯМР ^1H спектре полученных бензимидазопиримидинов **47a-e** и **52a-e** неизменно присутствует однопротонный синглет ($\delta = 9.20\text{-}9.34$ м.д.), соответствующий резонансу протона пиримидинового фрагмента, а также сигналы ароматического фрагмента. Кроме того, стоит

отметить, что в спектрах ^1H , ^{13}C соединений **52a-e** наблюдается характерная мультиплетность резонансных пиков, обусловленная влиянием атомов фтора (Рисунок 2.12).

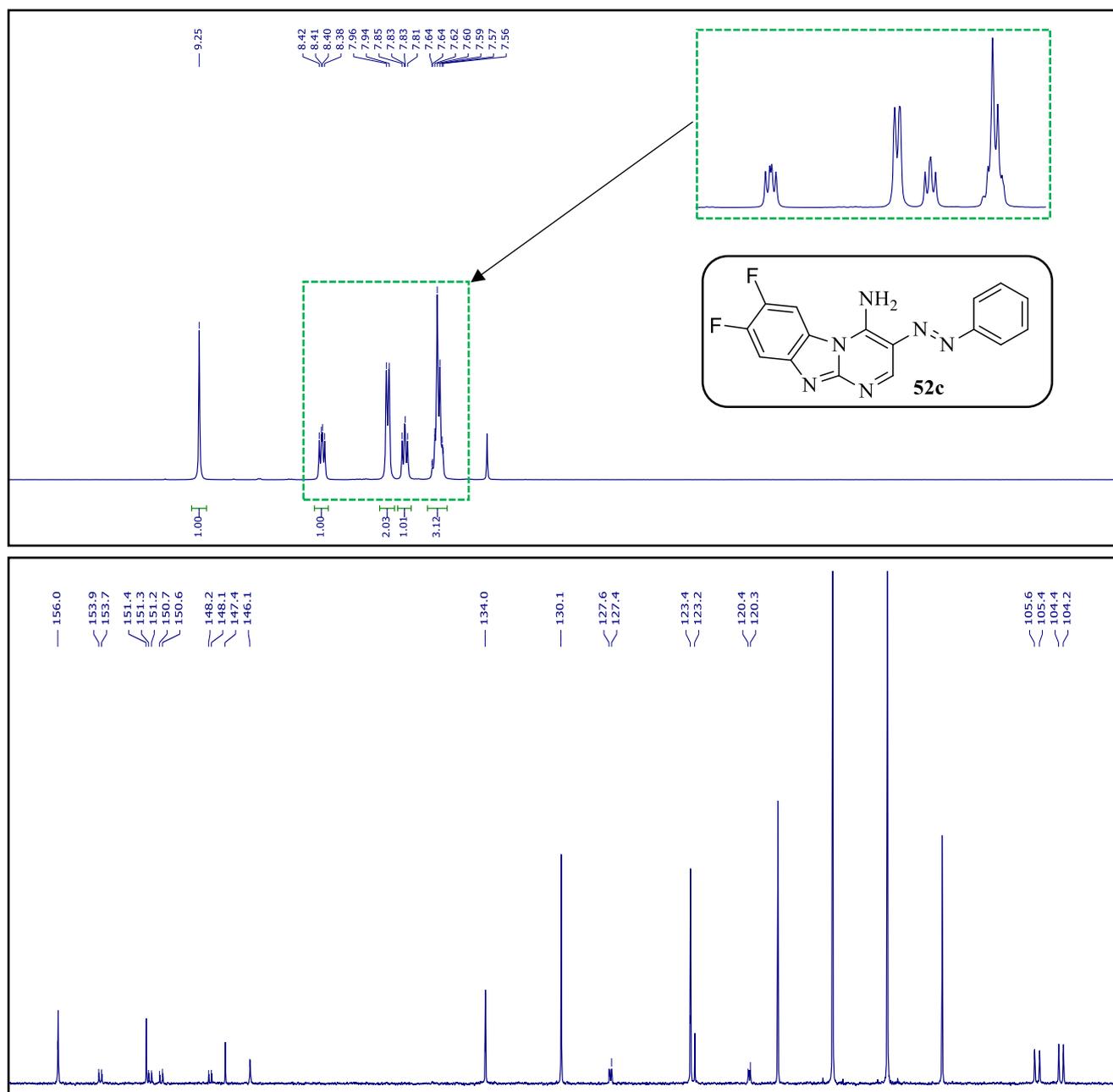
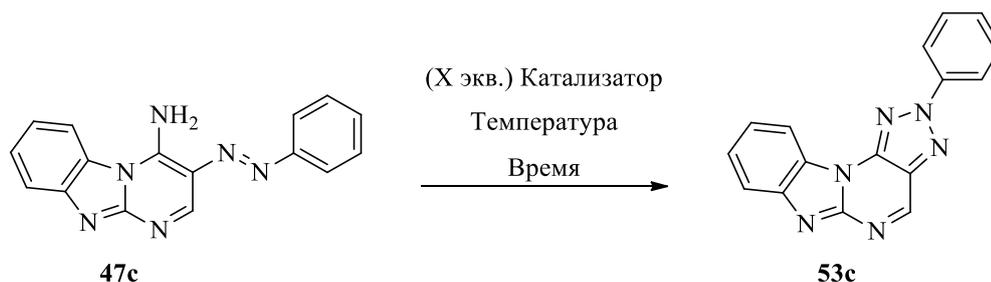


Рисунок 2.12. ЯМР ^1H и ^{13}C спектры бензимидазопириимидина **52c**

Используя ряд синтезированных азоаминов **47a-e** и **52a-e**, нами разработан метод аннелирования триазольного цикла с целью построения бензимидазоазапуриновой системы. Синтез бензимидазо-8-азапуринов осуществлен методом внутримолекулярной окислительной циклизации в соответствии со стратегией, приведенной на схеме 2.24. Бензимидазопириимидин **47c** использован в качестве модельного соединения для установления оптимальных условий реакции аннелирования 1,2,3-триазольного кольца. Результаты представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Оптимизация условий реакции окислительной циклизации^a



№	Растворитель	Катализатор	X, экв.	T, °C	Время, ч	Выход, % ^b
1	AcOH	PIDA	1.0	118	24.0	Следы ^c
2	AcOH	PIDA	2.0	118	24.0	Следы ^c
3	AcOH	DDQ	1.0	118	24.0	Следы ^c
4	AcOH	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	82	4.5	-
5	CH ₃ CN	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	82	4.5	30
6	DMF	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	100	4.5	50
7	THF	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	66	4.5	20
8	DMSO	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	100	4.5	Следы ^c
9	Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	100	4.5	55
10	Пиридин	CuCl	1.0	100	4.5	Следы ^c
11	Пиридин	CuSO ₄ ·5H ₂ O	1.0	100	4.5	35
12	THF/Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.0	70	4.5	40
13	Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1.5	100	4.5	67
14	Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	2.0	100	4.5	75
15	Пиридин	Cu(OAc)₂·H₂O	2.5	100	4.5	84
16	Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	2.5	100	6.0	85
17 ^d	Пиридин	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	2.5	100	4.5	84

^aУсловия реакции: **47c** (0,10 ммоль) и X количество катализатора; ^d выход реакции; ^c в соответствии с ТСХ; ^dэксперименты с барботажем воздуха

Установлено, что использование Cu(OAc)₂·H₂O обеспечивает более высокие выходы по сравнению с CuSO₄·5H₂O (Таблица 2.6, № 9, 11). С другой стороны, использование PIDA, DDQ и CuCl в качестве катализатора приводило к образованию следовых количеств желаемого продукта **53c** (Таблица 2.6, № 1,2,3,10). Кроме того, установлено, что пиридин был оптимальным растворителем для окислительной циклизации (Таблица 2.6, № 9). В то же время молярное соотношение катализатор-субстрат должно составлять 2.5 к 1 в молярном соотношении для увеличения выхода **53c**. Таким образом, на основании проведенной оптимизации установлены следующие оптимальные параметры: катализатор Cu(OAc)₂·H₂O (2.5 экв.), пиридин в качестве растворителя, температура процесса 100 °C. Следует отметить, что выходы конечного продукта **53c** были сопоставимы в экспериментах с барботированием кислородом воздуха и простыми атмосферными условиями (Таблица 2.6, № 17).

На основании проведенной оптимизации нами предложен механизм образования бензимидазоазопуринов (Схема 2.27).

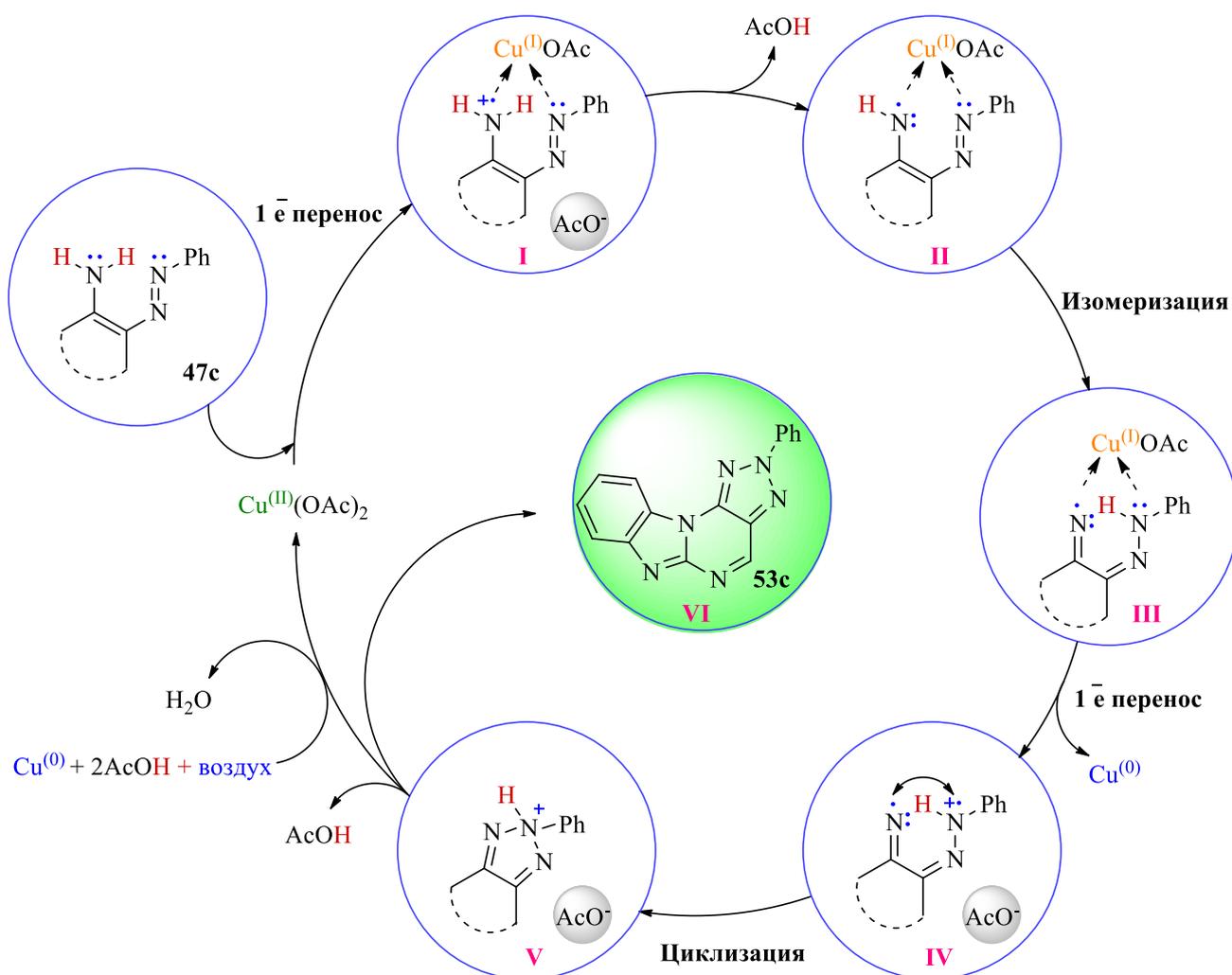
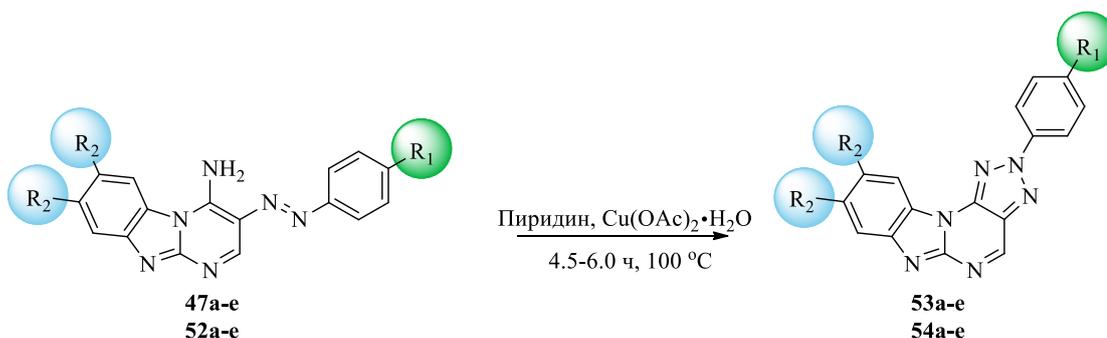


Схема 2.27. Предполагаемый механизм реакции образования 1,2,3-триазольного цикла бензимидазоазаурина **53c**

Первоначально азоамин **47c** превращается в катион-радикал **I** посредством одноэлектронного переноса на $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Промежуточный комплекс **I** затем превращается в **II** за счет отщепления AcOH (уксусной кислоты). Изомеризация катионного комплекса **II** приводит к образованию промежуточной структуры **III**, которая, в свою очередь, образует бирадикал **IV** за счет восстановительного отщепления элементарной меди посредством одноэлектронного переноса. Циклизация структуры **IV** приводит к образованию циклического интермедиата **V** с последующим отщеплением AcOH , что приводит к формированию целевого гетероцикла **53c**. Восстановленные частицы элементарной меди (0) могут повторно окислены воздухом для регенерации активных частиц меди (**II**), что завершает каталитический цикл. На схеме 2.27 изображен один из возможных путей окислительной циклизации азоаминных гетероциклов под действием солей меди. С равной долей вероятности можно предположить и другие каталитические пути этого процесса.

Используя оптимальные условия проведения процесса, нами синтезирован ряд производных бензимидазоазауринов **53a-e** и **54a-e** с выходами 73-84 % (Схема 2.28).



53a:	$\text{R}_1 = \text{OMe}$	$\text{R}_2 = \text{H}$	(73%)	54a:	$\text{R}_1 = \text{OMe}$	$\text{R}_2 = \text{F}$	(81%)
53b:	$\text{R}_1 = \text{Me}$	$\text{R}_2 = \text{H}$	(83%)	54b:	$\text{R}_1 = \text{Me}$	$\text{R}_2 = \text{F}$	(76%)
53c:	$\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{H}$	(84%)	54c:	$\text{R}_1 = \text{H}$	$\text{R}_2 = \text{F}$	(78%)
53d:	$\text{R}_1 = \text{Cl}$	$\text{R}_2 = \text{H}$	(78%)	54d:	$\text{R}_1 = \text{Cl}$	$\text{R}_2 = \text{F}$	(80%)
53e:	$\text{R}_1 = \text{NO}_2$	$\text{R}_2 = \text{H}$	(79%)	54e:	$\text{R}_1 = \text{NO}_2$	$\text{R}_2 = \text{F}$	(76%)

Схема 2.28. Получение бензимидазоазапуринов **53a-e** и **54a-e**

Все бензимидазоазапуринны **53a-e** и **54a-e** получены с сопоставимыми выходами, что свидетельствует о незначительном влиянии заместителей на ход процесса. Однако, для полной окислительной циклизации при получении дифторпроизводных **54a-e** требовалось нагревание в течение 6 ч. Структура целевых молекул **53a-e** и **54a-e** установлена с помощью данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и элементного анализа.

В ЯМР ^1H спектре полученных бензимидазоазапуринов **53a-e** и **54a-e** присутствуют мультиплеты ароматических фрагментов. Кроме того, стоит отметить, что в спектрах ЯМР ^1H соединений **53a-e** и **54a-e** однопротонный синглет, соответствующий резонансу протона пиридинового фрагмента, находится в более слабом поле в сравнении с соответствующими сигналами в спектрах продуктов **47a-e** и **52a-e** (Рисунок 2.13).

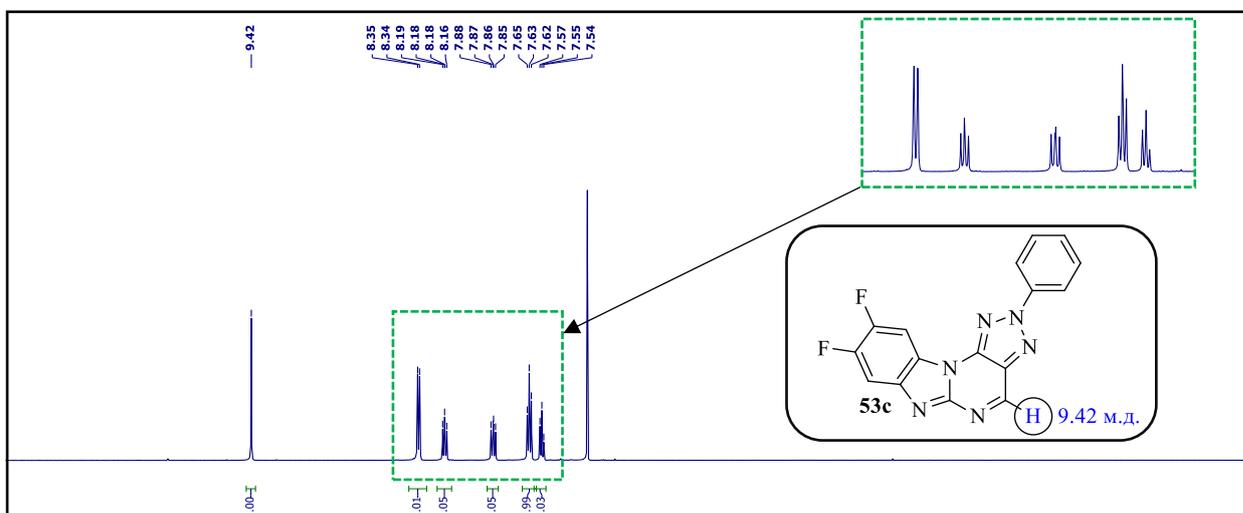


Рисунок 2.13. ЯМР ^1H спектр бензимидазоазапурина **53c**

Таким образом, предложена высокоэффективная стратегия синтеза нового класса поликонденсированных систем на основе 8-азапуринов. Детальное исследование процесса окислительной внутримолекулярной циклизации позволило установить оптимальные условия и синтезировать ряд бензимидазоазапуринов с отличными выходами. Разработанный синтетический подход имеет привлекательные особенности, такие как простота осуществления процесса, использование легкодоступных исходных материалов и структурное разнообразие получаемых продуктов. Более того, этот подход является эффективным синтетическим инструментом для создания библиотек новых полициклических производных 8-азапуринов.

2.6. Функционализация бензимидазоазапуринов по методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода

Для демонстрации особенностей химических свойств, синтезированных производных бензимидазоазапуринов разработана общая схема синтеза, характерная для конденсированных пиримидинов, способных вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами. Показано, что при перемешивании бензимидазоазапурина **53b** с различными C-нуклеофилами **55a-e** в CF_3COOH происходит образование устойчивых σ^{H} -аддуктов в солевой форме **53b'**. Окисление полученных σ^{H} -аддуктов действием $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (4 экв.) в среде водного раствора KOH (4 экв.) протекает с образованием $\text{S}_\text{N}\text{H}$ продуктов **56a-e** (Схема 2.29).

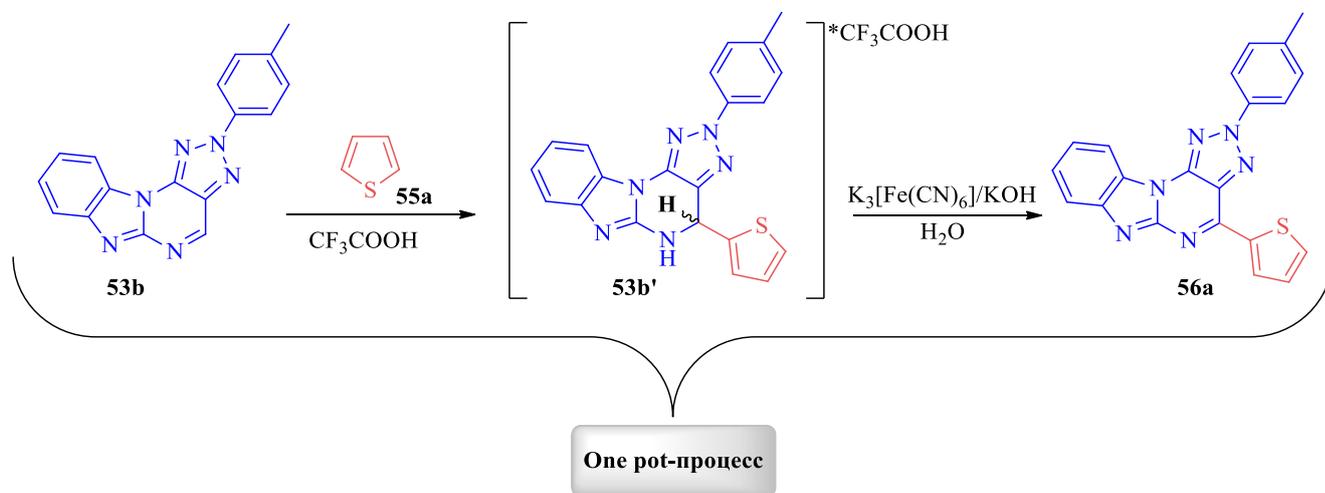


Схема 2.29. $\text{S}_\text{N}\text{H}$ -функционализация бензимидазоазапурина **53b**

Следует отметить, что нуклеофильное замещение водорода проведено без выделения промежуточных σ^{H} -аддуктов (*one-pot*). Такой подход позволяет получать продукты функционализации с лучшим выходом, что является неоспоримым преимуществом разработанного процесса.

Структуры полученных соединений установлены на основании традиционного набора данных физико-химических методов структурных исследований (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопия, элементный анализ).

При сравнении ЯМР ^1H спектров бензимидазоазапурина **53b** и продукта окисления **56a** наблюдается исчезновение резонансного пика пириимидинового протона в продукте окисления. Кроме того, в спектре соединения **56a** наблюдаются резонансные пики, соответствующие тиофеновому фрагменту, что является дополнительным подтверждением протекания нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_\text{N}\text{H}$). На рисунке 2.14 представлены ЯМР ^1H спектры гетероциклов **53b** и **56a**, на которых можно легко наблюдать отличительные характеристики рассматриваемых структур, а также все сигналы ядер водорода, необходимые для подтверждения предлагаемой структуры **56a**.

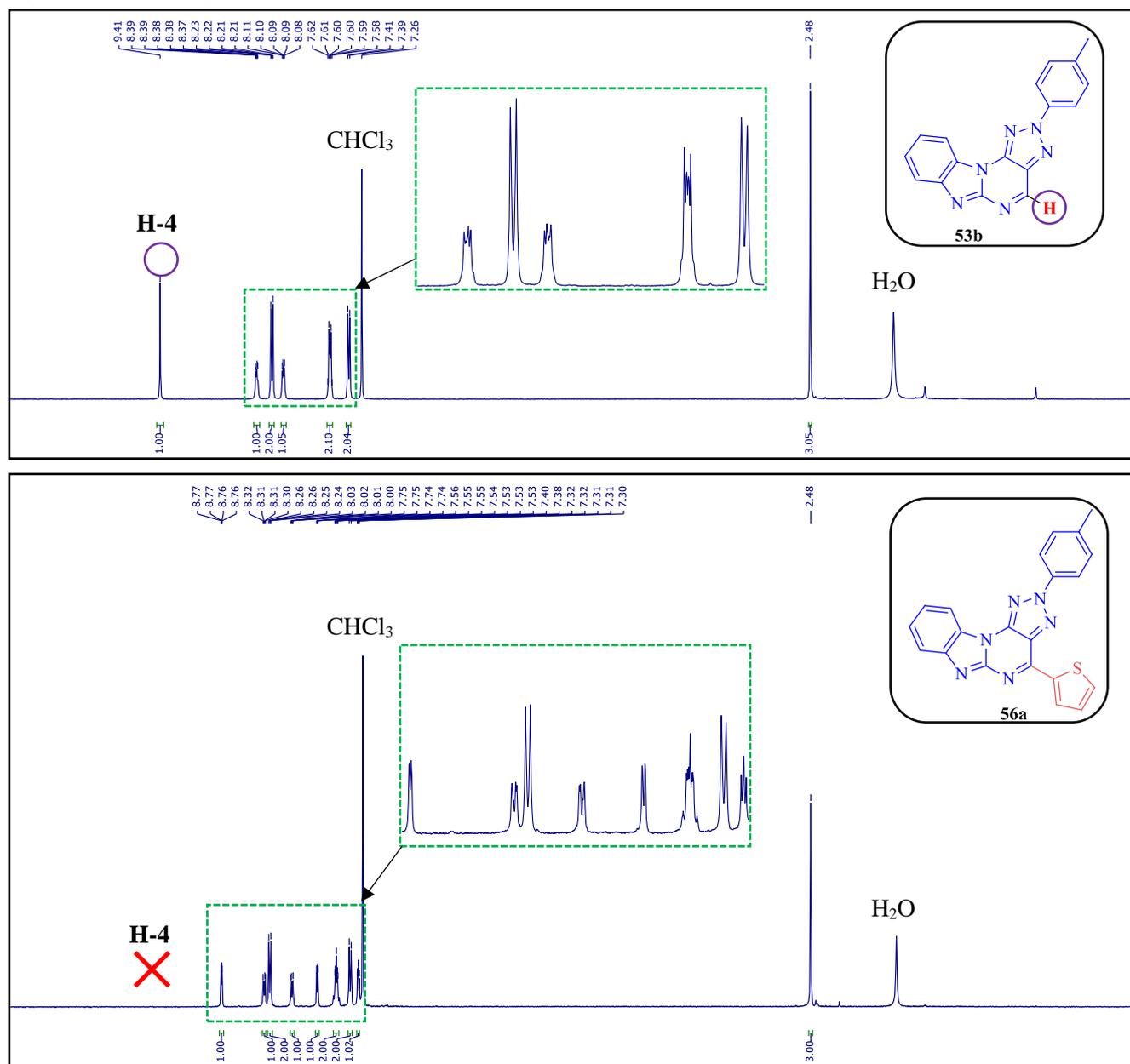


Рисунок 2.14. Сравнительная характеристика ЯМР ^1H спектров производных **53b** и **56a**

Используя приведенные условия, нами осуществлена CH -функционализация бензимидазоазапурина **53b** с различными C -нуклеофилами. Превращение проводилось без выделения промежуточных σ^H -аддуктов (Схема 2.30).

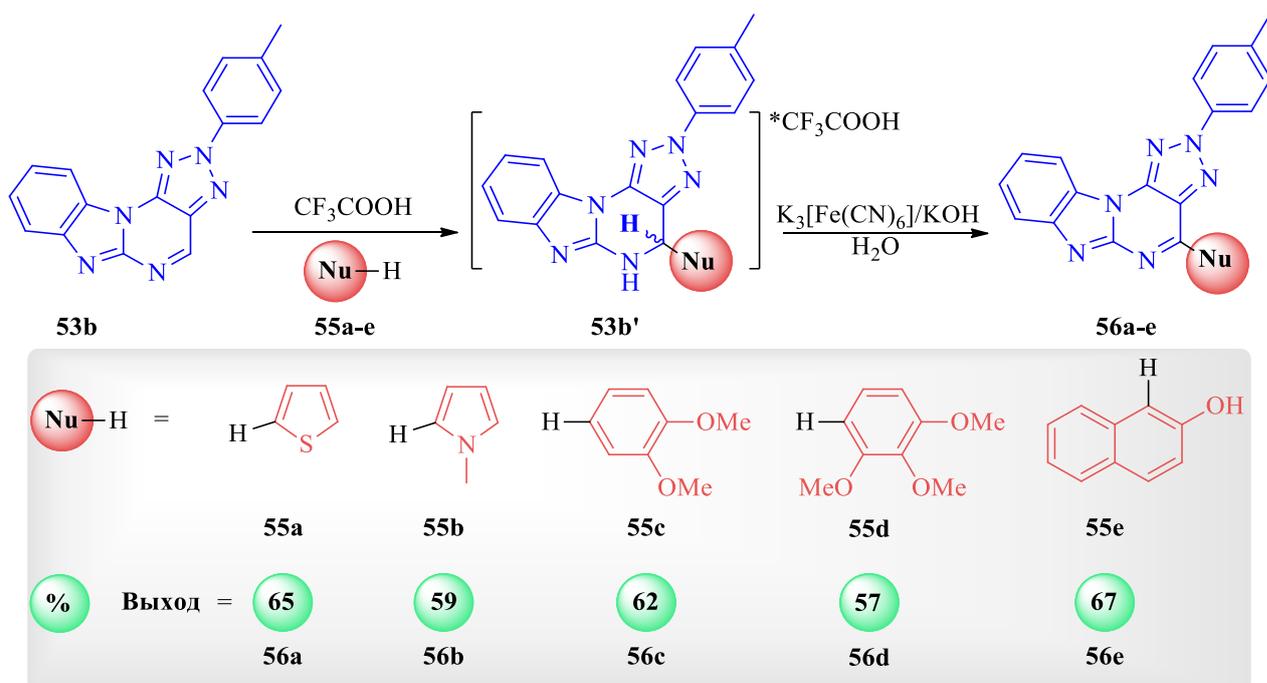


Схема 2.30. CН-функционализации бензимидазоазапурина **53b** различными C-нуклеофилами

Разработанный подход позволяет получать продукты функционализации **56a-e** с хорошими выходами (57-67%). Простота в осуществлении и возможность широкого варьирования нуклеофильных агентов является неоспоримым преимуществом данного подхода. Кроме того, использование CН-функционализации, как прогрессивной методологии, позволяет получать библиотеки бензимидазоазапуринов с актуальными заместителями с точки зрения биологической активности и флуоресцентных свойств.

2.7. Исследование фотофизических свойств бензимидазоазапуринов

Проведены детальные исследования фотофизических свойств, синтезированных бензимидазоазапуринов **53a-e** и **54a-e**. Бензимидазоазапурины **53a-e** и **54a-e** продемонстрировали хорошую растворимость в $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , Их растворы имеют зеленую и желтовато-зеленую эмиссию (Рисунки 2.15 и 2.16). Спектры поглощения и излучения соединений **53a-e** и **54a-e** регистрировали в $CHCl_3$, и их фотофизические параметры представлены в таблице 2.7.

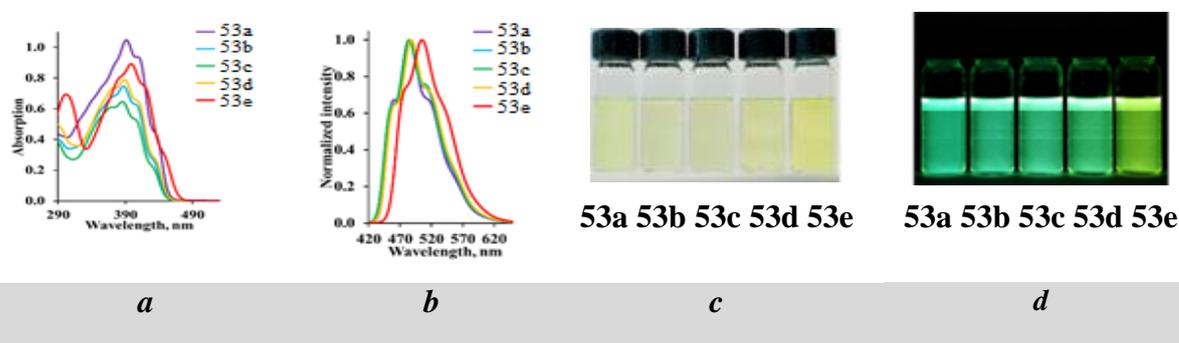


Рисунок 2.15. Спектры поглощения (a) и флуоресценции (b) **53a-e** в $CHCl_3$. Для измерений поглощения и для спектров флуоресценции $c = 5 \times 10^{-5}$ М. Фотографии растворов **53a-e** в $CHCl_3$ при дневном свете (c) и при облучении УФ-лампой на 365 нм (d).

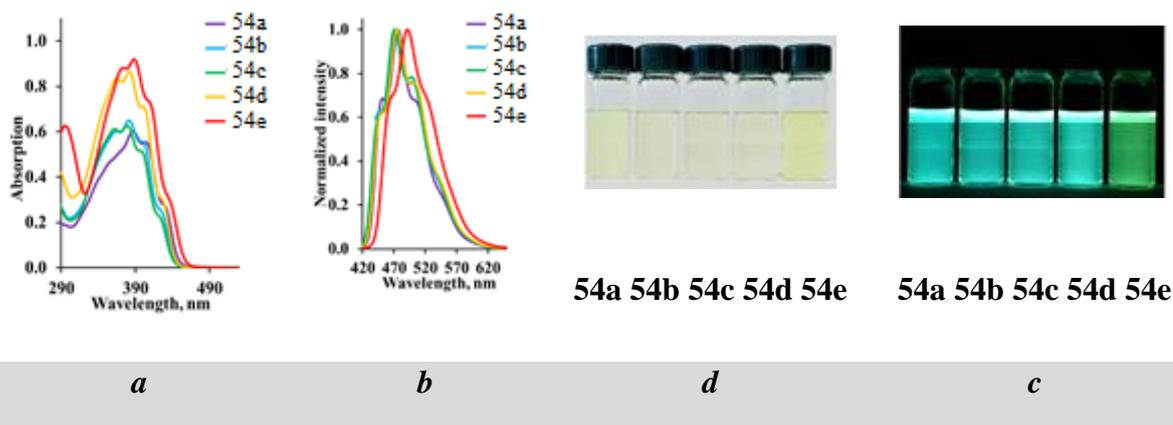


Рисунок 2.16. Спектры поглощения (a) и флуоресценции (b) **54a-e** в CHCl_3 . Для измерений поглощения и для спектров флуоресценции $c = 5 \times 10^{-5}$ М. Фотографии растворов **54a-e** в CHCl_3 при дневном свете (c) и при облучении УФ-лампой на 365 нм (d).

Таблица 2.7 - Фотофизические свойства **53a-e** и **54a-e** в хлороформе при комнатной температуре ($c = 5 \times 10^{-5}$ М для поглощения и для спектров флуоресценции)

№	Соединение	$\lambda_{\text{abs},1}$, $\lambda_{\text{abs},2}$, $\lambda_{\text{abs},3}$, нм	ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{em} , нм	Сдвиг Стокса, nm/cm^{-1}	Квантовый выход ^c
1	53a	391 ^a , 408	20700, 18600	460, 486 ^b , 515	95/4999	0.51
2	53b	372, 387 ^a , 403	13700, 15000, 12600	458, 484 ^b , 511	97/5179	0.58
3	53c	370, 386 ^a , 403	12000, 12700, 10600	457, 484 ^b , 512	98/5246	0.60
4	53d	375, 388 ^a , 406	14800, 15900, 10800	461, 488 ^b , 516	100/5281	0.56
5	53e	383, 399 ^a , 416	16200, 17900, 15200	479, 505 ^b , 537	106/5261	0.45
6	54a	387 ^a , 404	11800, 10800	451, 476 ^b , 504	89/4831	0.32
7	54b	367, 381 ^a , 398	11900, 12900, 11000	448, 472 ^b , 499	91/5060	0.37
8	54c	362, 379 ^a , 396	11900, 12200, 10100	446, 471 ^b , 448	92/5154	0.33
9	54d	364, 382 ^a , 400	16500, 17100, 14100	450, 474 ^b , 502	92/5081	0.38
10	54e	375, 390 ^a , 409	17500, 18200, 14600	466, 491 ^b , 520	101/5274	0.24

a – Самый высокий пик максимумов поглощения. *b* - Самый высокий пик максимумов эмиссии. *c* - Абсолютный квантовый выход, измеренный методом интегральной сферы.

Установлено, что длины волн максимумов поглощения **53a-e** и **54a-e** находятся в диапазоне 386–399 и 379–390 нм, соответственно, и демонстрируют расщепления, характерные для полициклических структур. Природа заместителя R₁ незначительно влияет на положения максимумов поглощения соединений **53a-e** и **54a-e**. В то же время введение в бензимидазоазапуриновую систему двух атомов фтора **54a-e** приводило к смещению максимумов поглощения в синий цвет (7-9 нм) по сравнению с соответствующим производными **53a-e**. Максимумы эмиссии находятся в области 486–505 нм (для **53a-e**) и 471–491 нм (для **54a-e**). Они смещаются в красную область для соединений **53e** и **54e**, содержащих сильный электроноакцепторный заместитель (R = NO₂). Значение квантовых выходов достаточно велико и изменяется случайным образом без какой-либо видимой тенденции в зависимости от электронной природы заместителей.

Изучены спектры поглощения и флуоресценции производных **53e** и **54e** в различных растворителях. Результаты исследований приведены в таблице 2.8 и проиллюстрированы на рисунке 2.17. В целом, значения максимумов поглощения **53e** и **54e** не зависели от природы растворителя. Исключением был ацетонитрил, в котором наблюдалось синее смещение максимумов на 19 и 28 нм соответственно, по сравнению с неполярным толуолом. Незначительное изменение максимумов поглощения и испускания в зависимости от полярности растворителя указывает на небольшую разницу в дипольном моменте в основном и возбужденном состояниях. В менее полярных растворителях, таких как толуол, 1,4-диоксан, хлороформ и ТГФ, спектры поглощения и испускания производных **53e** и **54e** демонстрируют колебательные переходы, которые становились бесструктурными с увеличением полярности растворителя.

Таблица 2.8 - Фотофизические свойства **53e** и **54e** в различных растворителях при комнатной температуре

№	Соединение	Растворитель	λ_{abs} , нм	ϵ , М ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{em} , нм	Сдвиг Стокса, нм/см ⁻¹	Квантовый выход ^c
1	53e	Толуол	372, 400 ^a , 420	15900, 20800, 14200	475, 503 ^b , 535	103/5119	0.54
2		1,4-Диоксан	382, 397 ^a , 414	18900, 21000, 17920	478, 503b ^c , 533	106/5308	0.46
3		CHCl ₃	383, 399 ^a , 416	16200, 17900, 15200	479, 505 ^b , 537	106/5261	0.45
4		ТГФ	381, 395 ^a , 412	14000, 15500, 14300	506	111/5554	0.63

Продолжение таблицы 2.8.

5	54e	ДМФА	395	20000	519	124/6049	0.02
6		Ацетонитрил	378	12300	494	116/6212	0.01
7		ДМСО	397	19700	515	118/5771	<0.0001
8		Толуол	371, 391 ^a , 409	21400, 20500, 16600	469, 492 ^b , 520	101/5250	0.35
9		1,4-Диоксан	375, 388 ^a , 406	19700, 20800, 17100	469, 495 ^b , 523	107/5571	0.47
10		CHCl ₃	375, 390 ^a , 409	17500, 18200, 14600	466, 491 ^b , 520	101/5274	0.24
11		ТГФ	373, 386 ^a	19900, 21000	497	111/5786	0.41
12		ДМФА	386	27600	507	121/6183	0.03
13		Ацетонитрил	363	27000	498	135/7468	0.03
14		ДМСО	389	21500	507	120/5983	<0.0001

a – Самый высокий пик максимумов поглощения. *b* - Самый высокий пик максимумов эмиссии. *c* - Абсолютный квантовый выход, измеренный методом интегральной сферы.

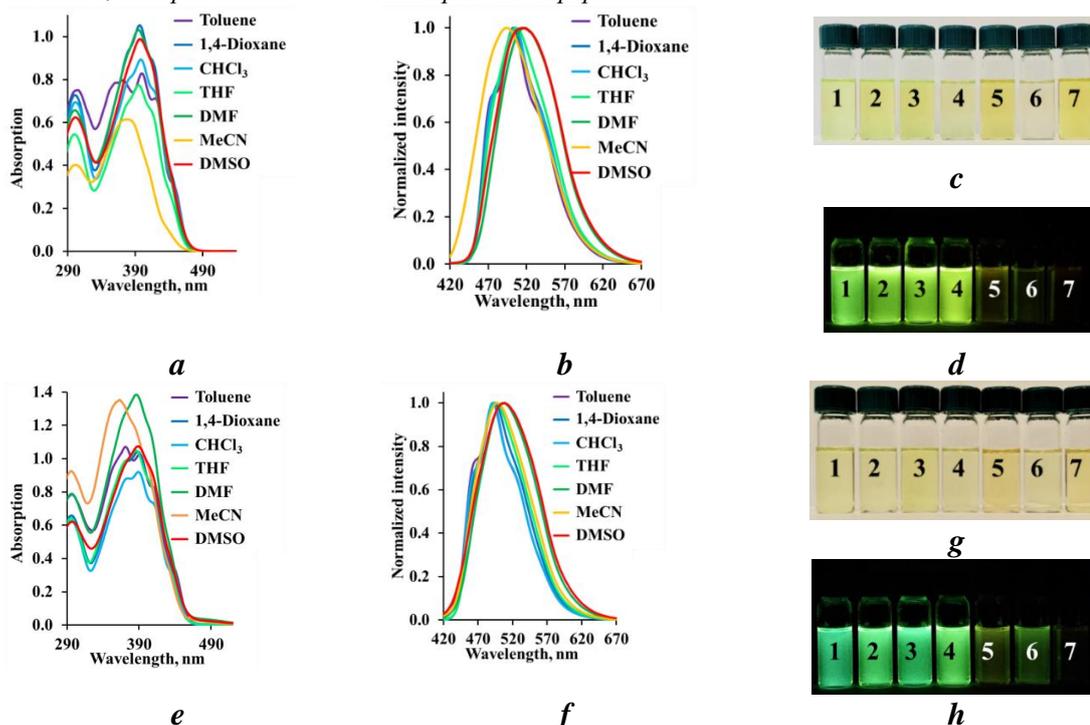


Рисунок 2.17. Спектры поглощения (*a,e*) и испускания (*b,f*) соединений **53e** (*a,b*) и **54e** (*e,f*) в различных растворителях при комнатной температуре ($c = 5 \times 10^{-5}$ М). Фотографии растворов соединений **53e** (*c,d*) и **54e** (*g,h*) (1 – 1,4-Диоксан, 2 – CHCl₃, 3 – ДМФА, 4 – Ацетонитрил, 5 – ДМСО) при дневном свете (*c,g*) и (*d,h*) при облучении УФ-лампой на 365 нм

Максимумы поглощения показывают небольшое красное смещение (1-5 нм) при увеличении полярности растворителя. Однако максимумы испускания более чувствительны к полярности растворителя (13-15 нм). Напротив, оба типа исследованных соединений демонстрируют синий сдвиг максимумов эмиссии в ацетонитриле. Стоксов сдвиг увеличился в

полярных растворителях на 21 и 34 нм для **53e** и **54e** соответственно. Это наблюдение подтверждает эффект ВПЗ для соединений **53e** и **54e** и может быть вызван увеличением полярности молекулы при поглощении и возбуждении в полярных растворителях. Наивысшие значения квантовых выходов наблюдаются в ТГФ для **53e** и **54e**. Напротив, полярные растворители вызвали тушение излучения, и поэтому квантовый выход не удается определить в ДМСО.

Проведены фотофизические исследования соединений **53a-e** и **54a-e** в твердом состоянии. На фотографиях порошков бензимидазоазапуринов **53a-e** и **54a-e** видно изменение люминесценции от светло-зеленого до желтого цвета. Результаты экспериментальных измерений показаны на рисунке 2.18 и в таблице 2.9. Для твердого состояния не удалось точно определить общие тенденции, как для поглощения и эмиссии в растворах. Синий сдвиг максимумов эмиссии наблюдается для соединений **53a-e** и **54a-e** в твердом состоянии по сравнению с их раствором в CHCl_3 . Наибольший квантовый выход эмиссии (16.1%) зарегистрирован для соединения **53b**.

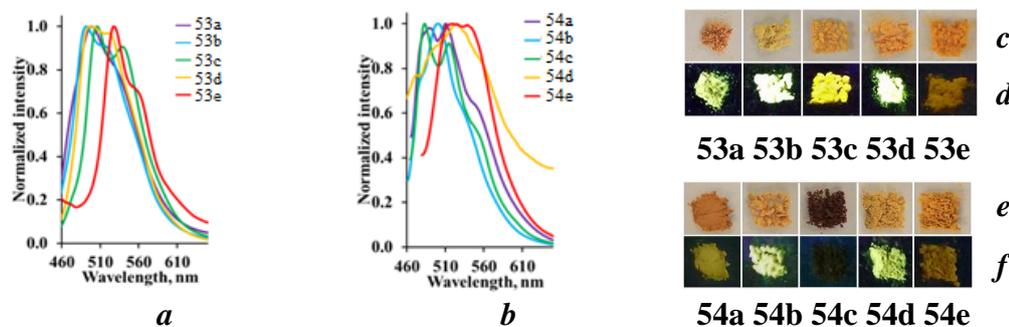


Рисунок 2.18. Нормированные спектры эмиссии **53a-e** (a) и **54a-e** (b) в твердом состоянии.

Фотографии твердых образцов при дневном свете (c, e) и УФ-облучении (d, f).

Таблица 2.9 - Фотофизические свойства **53a-e** и **54a-e** в твердой фазе

Номер	Соединение	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	Сдвиг Стокса, нм/см ⁻¹	Квантовый выход
1	53a	367	506	139/7485	0.05
2	53b	367	491	124/6881	0.16
3	53c	368	499	131/7134	0.02
4	53d	365	497	132/7277	0.11
5	53e	369	528	159/8161	<0.0001
6	54a	370	472	102/5841	<0.01
7	54b	371	472	101/5786	0.05
8	54c	375	498	123/6586	<0.0001
9	54d	368	474	106/6077	0.02
10	54e	371	476	105/5946	<0.0001

Таким образом, по результатам фотофизических исследований можно сделать вывод, что синтезированные полициклические гетероциклы бензимидазоазапуринового ряда являются перспективными для дальнейшего изучения и функционализации с целью поиска структур, обладающих значительными фотофизическими свойствами.

2.8. Биологическая активность производных бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов

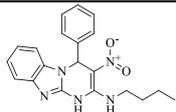
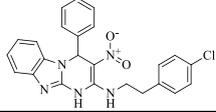
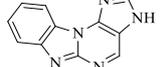
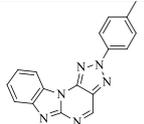
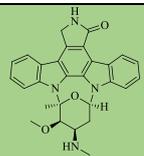
2.8.1. Исследование ингибирующей активности в отношении СК2 киназы

Ежегодно более 6 миллионов человек во всем мире умирают от раковых заболеваний [139]. На сегодняшний день этиология происхождения опухолей до конца не изучена, что вызывает осложнения при лечении онкологических заболеваний. Однако, одним из актуальных направлений в борьбе с онкологическими заболеваниями является ингибирование мишеней, отвечающих за рост и развитие раковых клеток. В этом аспекте перспективной мишенью является казеинкиназа типа 2 (СК2), представляющая собой высокоплейотропную и консервативную серин/треониновую киназу, которая играет ключевую роль в росте, пролиферации и выживании клеток [140].

Было проведено *in vitro* исследование ингибирующей активности синтезированных соединений в отношении СК2 киназы. Исследование проводилось в сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Руководитель НИР, зав. кафедрой фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасов.

Активность СК2 определялась после реакции фосфорилирования казеина по величине АТФ-зависимой люминесценции. Полученные первичные данные и активность СК2 в присутствии 50 мкМ исследованных соединений приведены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Влияние исследуемых соединений на активность СК2 в концентрации 50 мкМ

№	Шифр соед.	Структурная формула	Люминесценция пробы, у.е.		Активность СК2 (m±SD), %	Ингибирование СК2 (m±SD), Δ%
			Проба 1	Проба 2		
1.	37a		28139	28238	114,8±0,4*	-14,8±0,4*
2.	37g		29563	27390	116,2±7,9	-16,2±7,9
3.	51a		29529	26572	114,0±10,7	-14,0±10,7
4.	53b		25972	26205	104,0±0,8	-4,0±0,8
Положительный контроль						
5.	STS		15419	16851	53,0±5,2*	47,0±5,2*

Статистическая значимость относительно отрицательного контроля, U-тест, $p < 0,05$.

Ни одно из исследованных соединений не проявило высокой СК2-ингибирующей активности в концентрации 50 мкМ. Однако, из приведенных данных можно сделать вывод, что наиболее перспективной, с точки зрения дальнейшей модификации и исследования, является бензимидазоазапуриновая гетероциклическая система **53b** (Таблица 2.9, № 4).

2.8.2. Исследование антикоагулянтной активности синтезированных гетероциклов

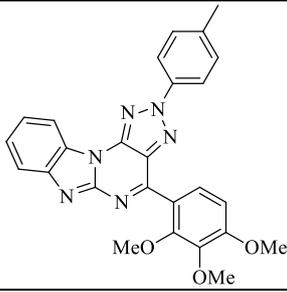
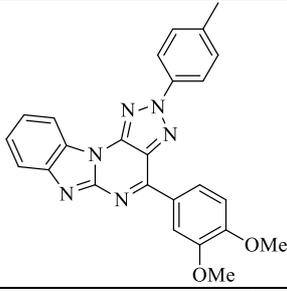
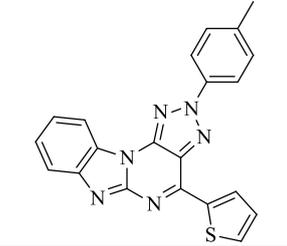
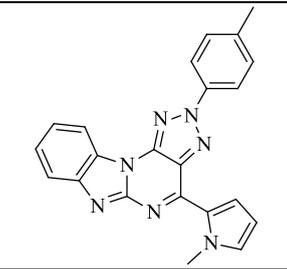
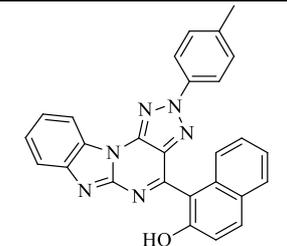
Одним из тяжелых осложнений вирусных, в том числе COVID-19 (SARS-CoV-2) и бактериальных заболеваний является гиперцитокинемия, которая приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и, следовательно, к нарушению всех его защитных функций, а именно снижается выделение оксида азота и PGI₂, которые подавляют активацию и адгезию лейкоцитов. Среди средств для предотвращения тромбозов при данной патологии лидирующее место занимают антикоагулянты. Поэтому в целях снижения тромбогенного потенциала крови важной частью является поиск и изучение новых соединений, влияющих на коагуляционное и тромбоцитарное звено гемостаза. При этом среди малых молекул важную позицию занимают гетероциклические производные азолазинового ряда и их конденсированные производные.

Было проведено исследование на параметры коагулограммы крови кроликов *in vitro* бензимидазопиримидинов и бензимидазопуриновых производных (Таблица 2.11). Исследование проводилось в сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». Руководитель НИР, зав. кафедрой фармакологии и биоинформатики ВолгГМУ, академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Спасов.

Таблица 2.11 - Влияние бензимидазопиримидинов и конденсированных систем на их основе на параметры коагулограммы крови кроликов *in vitro* в концентрации 100 мкМ (M±m) (n=5)

№	Шифр соед.	Тестируемый образец	Параметр коагулограммы		
			АЧТВ,с	ТВ, с	ПТВ, с
-	-	Контроль	47,2 ±0,3	11,7±0,1	14,6±0,1
1		Дабигатран этексилат	79,6±4,6*	69,5±4,5*	16,7±0,2
2		Апиксабан	137,5±2,8*#	14,6±0,1*	67,8±2,5*#
3	31a		63,4±4,0	53,2±9,1*	11,9±0,6

Продолжение таблицы 2.11

4	56a		62,7±8,8	37,0±4,0*	10,8±0,7
5	56b		63,7±2,0	35,6±1,2*	10,8±0,5
6	56c		53,1±1,6	41,6±1,9*	10,3±0,4
7	56d		58,1±1,0	40,5±3,6*	10,2±0,1
8	56e		51,8±2,9	39,3±1,7*	11,5±0,6

Протестированные объекты достоверно относительно контроля удлиняли тромбиновое время, при этом уступая препарату сравнения. Но ни одно из исследованных соединений не влияло на протромбиновое время в отличие от аписабана, для которого характерно удлинение данного показателя.

2.8.3. Противовирусная активность бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов

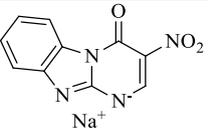
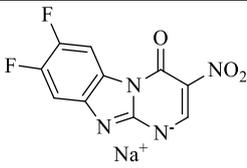
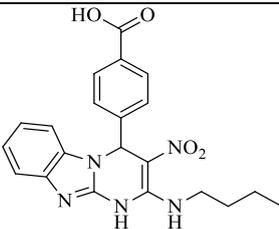
Актуальность поиска новых соединений для борьбы с опасными вирусным заболеваниями обусловлена активным совместным и постоянным действием таких важнейших социальных и экологических факторов современной цивилизации, как многообразный близкий контакт людей в современном обществе, быстрый перенос вирусных заболеваний из традиционно

неблагоприятных инфекционных районов, способствующий быстрому расширению ареалов заболеваний.

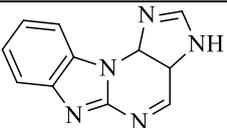
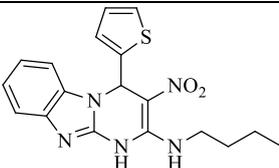
В настоящее время существует несколько самостоятельных подходов к получению противовирусных средств, каждому из которых соответствуют определенные ряды органических соединений. Эти подходы обусловлены особенностями циклов вирусного инфицирования клеток. Цикл вирусного инфицирования включает несколько стадий, однако ключевой стадией вирусного инфицирования является «сращивание» ДНК клетки-«хозяина» с «вирусной» НК с помощью вирусных ферментов. Для РНК-содержащих (ретровирус) эта стадия включает два процесса: создание ДНК-матрицы с вирусной рибонуклеиновой кислоты при участии фермента – обратной транскриптазы и присоединение ДНК-матрицы к клеточной ДНК, катализируемое лигазой. Ингибирование каждой из этих стадий приводит к прекращению инфекционного процесса. К наиболее эффективным ингибиторам ферментов каждой из стадий относятся азотистые гетероциклы – структурные аналоги пуринов. В этом аспекте перспективным представляется исследование бензаннелированных систем азолазиновго и азолопуринового ряда в отношении вирусных инфекций.

Было проведено исследование на определение цитотоксического и вирус ингибирующих свойств *in vitro* бензимидазопиримидинов и бензимидазопуриновых производных (Таблица 2.12). Исследование проводилось в сотрудничестве с ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Под руководством старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной вирусологии, д.б.н. Зарубаева В.В

Таблица 2.12 - Цитотоксические и вирусные ингибирующие свойства бензимидазопиримидинов и бензимидазопуринов в клетках MDCK против гриппа А / PuertoRico / 8/34 (H1N1) (анализ ингибирования цитодеструкции)

№	Шифр соед.	Структурная формула	CC ₅₀ ^a , мкг/мл	IC ₅₀ ^b , мкг/мл	SI ^c
1	31a		>300	96,4	3
2	31b		>300	19	16
3	37m		>300	60,3	5

Продолжение таблицы 2.12

4	51a		>300	210	1
5	37n		180	35,9	5
6	Контроль	Римантадин	66	13	5
7	Контроль	Осельтамивир	>200	0.3	>600

^a50% цитотоксическая концентрация, при которой 50% клеток в неинфицированном монослое разрушаются
^b50% ингибирующая концентрация, при которой 50% клеток в инфицированном монослое (*moi*0.01) защищены.
^cИндекс селективности, соотношение CC_{50}/IC_{50}

По представленным данным можно сделать вывод, что исследованные производные обладают достаточно низкой цитотоксичностью ($CC_{50} > 300$) в отличие от соединения **37n**, содержащего тиафеновый фрагмент. Наиболее перспективным соединением из исследованного ряда оказалось производное **31b**, показавшее наиболее высокой индекс селективности ($SI = 16$). С этой точки зрения перспективным представляется дальнейшая модификация структуры **31b**, с целью улучшения противовирусных свойств.

Глава 3. Экспериментальная часть

Одномерные и двумерные Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , и ^{19}F записаны на приборе Bruker Avance II spectrometer (400, 101 и 376.5 МГц соответственно) и Bruker Avance NEO 600 instrument (600, 151, 565 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), дт (дублет триплетов), 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.

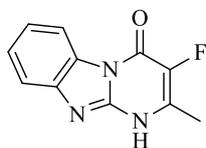
ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО из ZnSe. Частоты поглощения приведены в cm^{-1} .

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

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 UV-Vis (Киото, Япония). Флуоресценцию растворов образцов измеряли на спектрофотометре Hitachi F-7000 (Токио, Япония). Спектры поглощения и излучения регистрировали в толуоле, 1,4-диоксане, ТГФ, CHCl_3 , ДМФА, ацетоннитриле и ДМСО с использованием кварцевых кювет 10.00 мм. Длина волны возбуждения определялась по максимумам поглощения. Атмосферный кислород, содержащийся в растворах, не удалялся. Концентрации соединений в растворе составляли $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ для измерений поглощения и $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ для измерений флуоресценции. Абсолютные квантовые выходы для растворов и твердотельных исследований с временным разрешением регистрировали с помощью спектрофлуориметра Horiba FluoroMax 4 (Киото, Япония) с интегрирующей сферой Quanta-φ с использованием программного обеспечения FluorEssence 3.5.

2-Метил-3-фторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-оны 5a,b. К раствору 0.01 моль 2-амино-1H-бензимидазола **1a,b** в 10 мл пиридина добавляют 1.25 мл (0.01 моль) 2-фторацетоуксусного эфира (**3**). Смесь доводят до кипения и кипятят в течение 6 ч (в процессе кипения начинает формироваться осадок). Реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

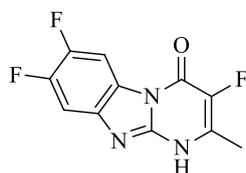
2-Метил-3-фторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он 5a. Выход 78%. Белый



кристаллический порошок, т. пл. $>300 \text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1692 (C=O), 3052 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, д, $J = 3.7$, CH_3); 7.28–7.32 (1H, м, H-9); 7.44–7.49 (2H, м, H-7,8); 8.37 (1H, д, $J = 8.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 17.4 (д, $J = 4.0$, CH_3), 111.3 (C-6), 115.4

(C-8), 121.5 (C-9), 126.2 (д, $J = 26.0$, C-2), 126.3 (C-7), 131.5 (C-5a), 139.9 (д, $J = 228.8$, C-3), 145.0 (C-9a), 147.5 (C-10a), 151.9 (д, $J = 28.1$, C-4). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6) δ , м. д.: -168.2 . Найдено, %: C 60.79; H 3.73; N 19.37. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 60.83; H 3.71; N 19.35.

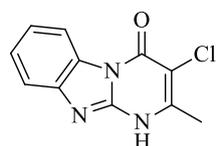
3,7,8-трифтор-2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он 5b. Выход 71%. Белый



кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1690 (C=O), 3052 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, д, $J = 3.6$, CH_3), 7.45–7.49 (1H, м, H-9), 8.29–8.33 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C

(101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 17.4 (д, $J = 4.0$, CH_3), 111.3 (C-6), 114.2–116.4 (м, C-8), 119.5–120.9 (м, C-9), 125.7 (д, $J = 26.0$, C-2), 124.2–128.1 (м, C-7), 131.5 (C-5a), 139.2 (д, $J = 228.8$, C-3), 143.6–147.2 (м, C-9a), 147.5 (C-10a), 152.1 (д, $J = 28.1$, C-4). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): -140.5 (д, $J = 17.3$), -145.1 (д, $J = 21.9$), -168.2 . Найдено, %: C 52.22; H 2.42; N 16.55. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 52.18; H 2.39; N 16.60.

2-Метил-3-хлорбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (6a). К суспензии 0.40 г (2.0 ммоль)

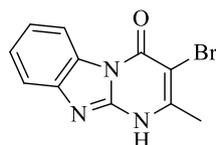


соединения **4a** в 1.6 мл конц. HCl, нагретой до 50 °С, по каплям добавляют раствор 0.17 г (1.4 ммоль) KClO_3 (реакция протекает очень бурно). Полученный раствор выдерживают при 50 °С в течение 2 ч, после чего охлаждают до

комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 59%. Желтый кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1695 (C=O), 3100 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.43 (3H, с, CH_3), 7.34–7.39 (1H, м, H-9), 7.49–7.53 (2H, м, H-7,8), 8.38 (1H, д, $J = 8.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 23.6 (CH_3), 106.8 (C-3), 110.5 (C-6), 116.5 (C-8), 122.9 (C-7), 125.3 (C-10a), 126.8 (C-9), 130.2 (C-2), 130.3 (C-5a), 156.0 (C-9a), 160.7 (C-4). Найдено, %: C 56.60; H 3.41; N 17.97. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 56.55; H 3.45; N 17.98.

3-Бром-2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-оны 7a,b. К раствору 2 ммоль соединения **4a,b** в 5 мл CF_3COOH порциями добавляют раствор 0.1 мл (2 ммоль) Br_2 в 2 мл CF_3COOH . Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

3-Бром-2-метилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он 7a. Выход 75%. Желтый



кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1697 (C=O), 3106 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, с, CH_3), 7.34–7.38 (1H, м, H-9), 7.48–7.52 (2H, м, H-7,8), 8.38 (1H, д, $J = 8.1$, H-6).

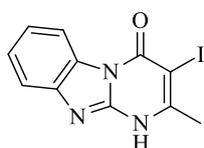
Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 25.9 (CH_3), 89.7 (C-3), 114.7 (C-6), 115.3 (C-9), 117.8 (C-8), 123.6 (C-7), 128.2 (C-5a), 129.2 (C-2), 142.8 (C-10a), 156.7 (C-9a), 161.3 (C-4). Найдено, %: C 47.45; H 2.97; N 15.10. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 47.51; H 2.90; N 15.11.

3-Бром-7,8-дифтор-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он 7b. Выход 72%. Желтый



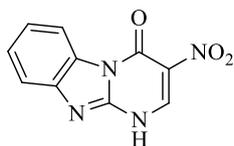
кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1696 (C=O), 3105 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (3H, с, CH₃), 7.47–7.51 (1H, м, H-9), 8.31–8.35 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (CH₃), 90.2 (C-3), 111.3 (C-6), 114.1–115.9 (м, C-8), 119.8–121.2 (м, C-9), 125.7 (C-2), 124.5–128.7 (м, C-7), 131.5 (C-5a), 143.2–146.9 (м, C-9a), 147.5 (C-10a), 152.2 (д, *J* = 28.1, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): –140.3 (д, *J* = 17.3), –145.0 (д, *J* = 21.9). Найдено, %: С 42.13; Н 1.99; N 13.44. С₁₁Н₆BrF₂N₃O. Вычислено, %: С 42.07; Н 1.93; N 13.38.

3-Иод-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (8a). К раствору 0.65 г (4 ммоль) IС1 в 5



мл Н₂O добавляют 0.40 г (2 ммоль) соединения **4a** и доводят полученный раствор до кипения. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч, охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 69%. Желтый кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1704 (C=O), 3097 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.57 (3H, с, CH₃), 7.35–7.38 (1H, м, H-9), 7.48–7.52 (2H, м, H-7,8), 8.37 (1H, д, *J* = 7.9, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 29.7 (CH₃), 100.0 (C-6), 112.3 (C-9), 112.4 (C-3), 116.0 (C-8), 122.0 (C-7), 126.7 (C-5a), 132.2 (C-2), 149.0 (C-10a), 157.0 (C-9a), 164.8. (C-4). Найдено, %: С 40.61; Н 2.52; N 12.91. С₁₁Н₈I N₃O. Вычислено, %: С 40.64; Н 2.48; N 12.92.

3-Нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (10a). К 1.33 г (10 ммоль) 2-

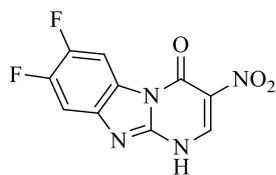


аминобензимидазола (**1a**) добавляют 1.60 мл (10 ммоль) этил-2-нитро-3-этокси-акрилата (**9**). Смесь нагревают при 70 °С (температура бани) в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 5 мл (10 ммоль) 2 М раствора Na₂CO₃, образовавшуюся суспензию выдерживают при 70 °С в течение 1 ч. Суспензию охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают. Полученный осадок суспендируют в 10 мл Н₂O, добавляют 0.83 мл (10 ммоль) конц. HCl и перемешивают смесь в течение 10 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 1.68 г (73%), желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1706 (C=O), 1533, 1314 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.46 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 7.3, H-7), 7.55–7.61 (2H, м, H-6,8), 8.46 (1H, д, *J* = 8.1, H-9), 9.11 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 112.3 (C-6), 116.2 (C-9), 123.7 (C-7), 126.3 (C-5a), 126.8 (C-3), 127.0 (C-8), 130.5 (C-9a), 150.3 (C-10a), 151.7 (C-4), 155.8 (C-2). Найдено, %: С 51.98; Н 2.71; N 24.18. С₁₀Н₆N₄O₃. Вычислено, %: С 52.18; Н 2.63; N 24.34.

Синтез 3-нитробензимидазо[1,2-а] пиримидин-4(1H)-онов 10b,с. К суспензии 10 ммоль 2-аминобензимидазола **1b,с** в 10 мл AcOH добавляют 1.60 мл (10 ммоль) этил-2-нитро-3-

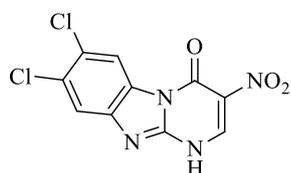
этоксиакрилата (9). Смесь кипятят в течение 4 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают МТБЭ и сушат на воздухе.

3-Нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (10b). Выход 65%, желтый



порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1698 (C=O), 1532, 1337 (NO_2), 1294 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 7.79 (1H, д.д., $J = 10.2$, $J = 7.3$, H-9), 8.41 (1H, д.д., $J = 10.1$, $J = 7.5$, H-6), 9.14 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 102.4 (д, $J = 23.2$, C-9), 104.9 (д, $J = 24.4$, C-6), 122.6 (д, $J = 11.6$, C-5a), 125.6 (C-3), 128.5 (д, $J = 11.2$, C-9a), 146.3 (д.д., $J = 254.6$, $J = 14.5$, C-8), 148.8 (д. д., $J = 259.8$, $J = 14.7$, C-7), 151.2 (C-10a), 151.6 (C-4), 155.1 (C-2). Найдено, %: С 43.53; Н 1.81; N 20.23. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43.65; Н 1.83; N 20.36.

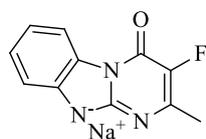
3-Нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (10c). Выход 78%, желтый



порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1709 (C=O), 1529, 1365 (NO_2), 1100 (C–Cl). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 7.89 (1H, с, H-9), 8.54 (1H, с, H-6), 9.16 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 114.8 (C-9), 116.9 (C-6), 125.7 (C-5a), 126.1 (C-3), 126.5 (C-7), 129.4 (C-8), 132.0 (C-9a), 151.0 (C-10a), 151.5 (C-4), 155.4 (C-2). Найдено, %: С 38.02; Н 1.73; N 17.50. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 37.88; Н 1.91; N 17.67.

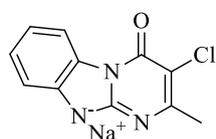
Натриевые соли 3-галоген-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-онов 11a, 12a, 13a,b, 14a (общая методика). К суспензии 2 ммоль соединения 5a, 6a, 7a,b, 8a в 5 мл H_2O добавляют 5 мл 2 М раствора Na_2CO_3 . Смесь нагревают до кипения, кипятят 0.5 ч до образования гомогенного раствора, после чего охлаждают. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Натриевая соль 3-фтор-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-она (11a). Выход 92%,



желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1693 (C=O), 3053 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, д, $J = 3.7$, CH_3), 7.28–7.32 (1H, м, H-9), 7.44–7.49 (2H, м, H-7,8), 8.37 (1H, д, $J = 8.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 17.4 (д, $J = 4.0$, CH_3), 111.3 (C-6), 115.4 (C-8), 121.5 (C-9), 126.2 (д, $J = 26.0$, C-2), 126.3 (C-7), 131.5 (C-5a), 139.9 (д, $J = 228.8$, C-3), 145.0 (C-9a), 147.5 (C-10a), 151.9 (д, $J = 28.1$, C-4). Спектр ЯМР ^{19}F (565 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: –168.9. Найдено, %: С 55.28; Н 2.97; N 17.50. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_3\text{NaO}$. Вычислено, %: С 55.24; Н 2.95; N 17.57.

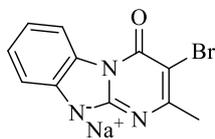
Натриевая соль 3-хлор-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-она (12a). Выход 93%,



желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1696 (C=O), 3103 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (3H, с, CH_3), 7.31–7.35 (1H, м, H-9), 7.46–7.50 (2H, м, H-7,8), 8.39 (1H, д, $J = 8.1$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО-d₆) δ , м. д.: Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 22.7 (CH₃), 111.5 (C-6), 115.5 (C-8), 121.9 (C-7), 125.8 (C-9), 126.4 (C-10a), 127.1 (C-2), 131.3 (C-5a), 147.0 (C-3), 155.0 (C-9a), 159.6 (C-4). Найдено, %: С 55.28; Н 2.97; N 17.50. С₁₁Н₇FN₃NaO. Вычислено, %: С 55.24; Н 2.95; N 17.57.

Натриевая соль 3-бром-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-она (13a). Выход 91%,

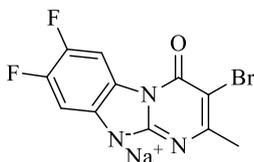


желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1688 (C=O), 3105 (NH).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, CH₃), 6.95–7.00 (1H, м, H-9), 7.24–7.28 (1H, м, H-8), 7.43–7.47 (1H, м, H-7), 8.38 (1H, д, *J* = 7.9, H-6).

Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ , м. д.: Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 25.9 (CH₃), 89.7 (C-3), 114.8 (C-6), 115.2 (C-9), 117.7 (C-8), 123.6 (C-7), 128.2 (C-5a), 130.2 (C-2), 142.8 (C-10a), 156.7 (C-9a), 160.3 (C-4). Найдено, %: С 44.00; Н 2.40; N 13.98. С₁₁Н₇BrN₃NaO. Вычислено, %: С 44.03; Н 2.35; N 14.00.

Натриевая соль 3-бром-7,8-дифтор-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (13b).



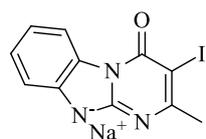
Выход 94%. Желтый кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр,

ν_{\max} (см⁻¹): 1689 (C=O), 3101 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, CH₃), 7.47–7.51 (1H, м, H-9), 8.34–8.38 (1H, м, H-6).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (CH₃), 90.8 (C-3),

111.3 (C-6), 114.1–115.9 (м, C-8), 119.8–121.2 (м, C-9), 125.7 (C-2), 124.5–128.7 (м, C-7), 131.5 (C-5a), 143.2–146.9 (м, C-9a), 147.5 (C-10a), 152.2 (д, *J* = 28.1, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): -140.4 (д, *J* = 17.3); -145.0 (д, *J* = 21.9). Найдено, %: С 39.36; Н 1.57; N 12.57. С₁₁Н₅BrF₂N₃NaO. Вычислено, %: С 39.31; Н 1.50; N 12.50.

Натриевая соль 3-иод-2-метилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (14a). Выход 90%.



Желтый кристаллический порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1690

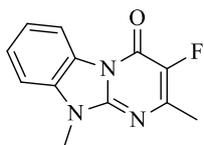
(C=O), 3062 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.57 (3H, с, CH₃), 7.32–7.36 (1H, м, H-9), 7.47–7.51 (2H, уш. с, H-7,8), 8.37 (1H, д, *J* = 8.0, H-6).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 29.8 (CH₃), 100.0 (C-6), 112.3 (C-9), 112.4 (C-3), 116.0 (C-8), 122.0 (C-7), 126.7 (C-5a), 132.2 (C-2), 149.1 (C-10a), 157.0 (C-9a), 164.9. (C-4). Найдено, %: С 38.09; Н 2.05; N 12.05. С₁₁Н₇IN₃NaO. Вычислено, %: С 38.07; Н 2.03; N 12.11.

3-Галоген-2,10-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-оны 15a, 16a, 17a,b, 18a и 3-галоген-1,2-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-оны 19a, 20a, 21a,b, 22a (общая методика). К раствору 3 ммоль соли **11a, 12a, 13a,b, 14a** в 10 мл ДМФА добавляют 0.37 мл (6 ммоль) MeI. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 7 ч. Растворитель упаривают в глубоком вакууме при комнатной температуре, полученный остаток разделяют колоночной хроматографией, выделяя следующие пары региоизомеров (в скобках указан *R_f* каждого изомера в СНCl₃): **15a** (0.62) и **19a** (0.29), **16a** (0.61) и **20a** (0.31), **17a** (0.64) и

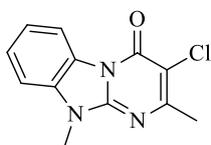
21a (0.28), **17b** (0.63) и **21b** (0.30), **18a** (0.60) и **22a** (0.32).

3-Фтор-2,10-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (15a). Выход 40%. Желтый



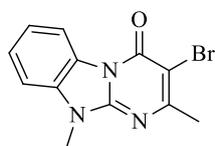
порошок, т. пл. 155–157 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, д, *J* = 3.7, 2-CH₃), 3.79 (3H, с, 10-CH₃), 7.39–7.43 (3H, м, H-7,8,9), 8.64 (1H, д, *J* = 8.1, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (д, *J* = 4.0, 2-CH₃), 47.6 (10-CH₃), 111.3 (C-6), 115.4 (C-8), 121.5 (C-9), 125.0 (д, *J* = 26.0, C-2), 126.3 (C-7), 131.5 (C-5a), 139.4 (д, *J* = 228.8, C-3), 145.0 (C-9a), 148.6 (C-10a), 152.0 (д, *J* = 28.1, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆) δ , м. д.: -167.4. Найдено, %: С 62.38; Н 4.32; N 18.15. С₁₂Н₁₀FN₃O. Вычислено, %: С 62.33; Н 4.36; N 18.17.

3-Хлор-2,10-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (16a). Выход 42%. Желтый



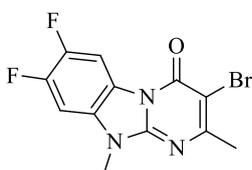
порошок, т. пл. 160-162 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.58 (3H, с, 2-CH₃), 3.82 (3H, с, 10-CH₃), 7.42–7.46 (3H, м, H-7,8,9), 8.65 (1H, д, *J* = 8.1, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 22.7 (2-CH₃), 49.4 (10-CH₃), 111.5 (C-6), 115.5 (C-8), 121.9 (C-7), 126.4 (C-10a), 125.8 (C-9), 127.1 (C-2), 131.3 (C-5a), 147.0 (C-3), 155.0 (C-9a), 159.6 (C-4). Найдено, %: С 58.13; Н 4.11; N 17.00. С₁₂Н₁₀ClN₃O. Вычислено, %: С 58.19; Н 4.07; N 16.97.

3-Бром-2,10-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (17a). Выход 39%. Желтый



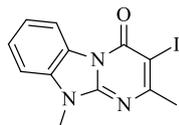
порошок, т. пл. 153-156 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.62 (3H, с, 2-CH₃), 3.81 (3H, с, 10-CH₃), 7.39–7.43 (3H, м, H-7,8,9), 8.62 (1H, д, *J* = 8.0, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 25.9 (2-CH₃), 48.3 (10-CH₃), 89.7 (C-3), 114.8 (C-6), 115.2 (C-9), 117.7 (C-8), 123.6 (C-7), 128.2 (C-5a), 130.2 (C-2), 142.8 (C-10a), 156.7 (C-9a), 160.3 (C-4). Найдено, %: С 49.29; Н 3.43; N 14.45. С₁₂Н₁₀BrN₃O. Вычислено, %: С 49.34; Н 3.45; N 14.38.

3-Бром-7,8-дифтор--2,10-диметилбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (17b). Выход 44%.



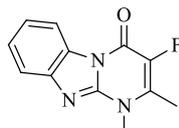
Желтый порошок, т. пл. 155-157 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.62 (3H, с, 2-CH₃), 3.77 (3H, с, 10-CH₃), 7.89–7.93 (1H, м, H-9), 8.36–8.40 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (2-CH₃), 47.0 (10-CH₃), 90.8 (C-3), 111.3 (C-6), 114.5–115.8 (м, C-8), 119.2–121.1 (м, C-9), 125.7 (C-2), 123.9–127.7 (м, C-7), 131.5 (C-5a), 143.4–147.1 (м, C-9a), 147.5 (C-10a), 152.2 (д, *J* = 28.1, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): -141.4 (д, *J* = 17.3), -145.0 (д, *J* = 21.9). Найдено, %: С 43.99; Н 2.52; N 12.88. С₁₂Н₈BrF₂N₃O. Вычислено, %: С 43.93; Н 2.46; N 12.81.

3-Иод-2,10-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (18а). Выход 41%. Желтый



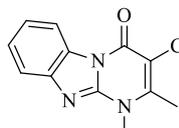
порошок, т. пл. 161-163 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.90 (3H, с, 2-CH₃), 3.83 (3H, с, 10-CH₃), 7.40–7.44 (3H, м, H-7,8,9), 8.61 (1H, д, *J* = 8.1, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 29.8 (2-CH₃), 46.9 (10-CH₃), 100.0 (C-6), 112.3 (C-9), 112.8 (C-3), 116.0 (C-8), 122.0 (C-7), 126.7 (C-5a), 132.2 (C-2), 149.1 (C-10a), 157.0 (C-9a), 164.9. (C-4). Найдено, %: С 42.46; Н 3.03; N 12.37. С₁₂Н₁₀IN₃O. Вычислено, %: С 42.50; Н 2.97; N 12.39.

3-Фтор-1,2-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (19а). Выход 20%. Желтый



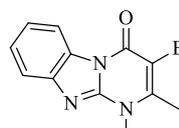
порошок, т. пл. 200-203 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.55 (3H, д, *J* = 3.6, 2-CH₃), 3.93 (3H, с, 1-CH₃), 7.55–7.59 (3H, м, H-7,8,9), 8.52 (1H, д, *J* = 7.9, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (д, *J* = 4.0, 2-CH₃), 49.4 (1-CH₃), 111.3 (C-6), 115.4 (C-8), 121.5 (C-9), 125.7 (д, *J* = 26.0, C-2), 126.3 (C-7), 131.5 (C-5a), 138.2 (д, *J* = 228.8, C-3), 145.0 (C-9a), 147.2 (C-10a), 152.1 (д, *J* = 28.1, C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆) δ , м. д.: –166.7. Найдено, %: С 62.43; Н 4.34; N 18.23. С₁₂Н₁₀FN₃O. Вычислено, %: С 62.33; Н 4.36; N 18.17.

3-Хлор-1,2-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (20а). Выход 17%. Желтый



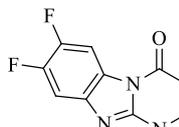
порошок, т. пл. 205-207 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (3H, с, 2-CH₃), 4.00 (3H, с, 1-CH₃), 7.54–7.58 (3H, м, H-7,8,9), 8.49 (1H, д, *J* = 8.1, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 22.7 (2-CH₃), 48.0 (1-CH₃), 111.5 (C-7), 115.5 (C-8), 121.9 (C-7), 125.8 (C-9), 126.4 (C-10a), 127.1 (C-2), 131.3 (C-6), 146.9 (C-3), 155.0 (C-9a), 159.6 (C-4). Найдено, %: С 58.22; Н 4.16; N 17.09. С₁₂Н₁₀ClN₃O. Вычислено, %: С 58.19; Н 4.07; N 16.97.

3-Бром-1,2-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (21а). Выход 23%. Желтый



порошок, т. пл. 201-204 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, 2-CH₃), 4.03 (3H, с, 1-CH₃), 7.52–7.56 (3H, м, H-7,8,9), 8.78 (1H, д, *J* = 8.0, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 25.9 (2-CH₃), 47.9 (1-CH₃), 89.7 (C-3), 114.8 (C-6), 115.2 (C-9), 117.7 (C-8), 123.6 (C-7), 128.2 (C-5a), 130.2 (C-2), 142.8 (C-10a), 156.7 (C-9a), 160.3 (C-4). Найдено, %: С 49.37; Н 3.49; N 14.48. С₁₂Н₁₀BrN₃O. Вычислено, %: С 49.34; Н 3.45; N 14.38.

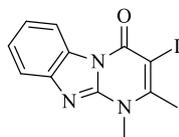
3-Бром-7,8-дифтор--1,2-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (21b). Выход 25%.



Желтый порошок, т. пл. 204-206 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, 2-CH₃), 3.96 (3H, с, 1-CH₃), 7.56–7.60 (1H, м, H-9), 8.09–8.29 (1H, м, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4 (2-CH₃), 49.9 (1-CH₃), 90.8 (C-3), 111.3 (C-6), 113.9–116.1 (м, C-8), 119.6–121.3 (м, C-9), 125.7 (C-2), 124.3–127.9 (м, C-7), 131.5 (C-5a), 143.3–147.1 (м, C-9a), 147.5

(C-10a), 152.2 (д, $J = 28.1$, C-4). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): -140.4 (д, $J = 17.3$), -145.0 (д, $J = 21.9$). Найдено, %: С 44.01; Н 2.55; N 12.92. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 43.93; Н 2.46; N 12.81.

3-Иод-1,2-диметилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (22a). Выход 22%. Желтый

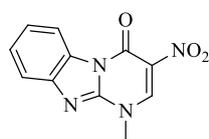


порошок, т. пл. 199-202 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 3.01 (3H, с, 2- CH_3), 3.87 (3H, с, 1- CH_3), 7.45–7.49 (3H, м, H-7,8,9), 8.66 (1H, д, $J = 7.9$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 29.8 (2- CH_3), 48.0 (1- CH_3), 100.0 (C-6), 112.3 (C-9), 113.6 (C-3), 116.0 (C-8), 122.0 (C-7), 126.7 (C-5a), 132.2 (C-2), 149.1 (C-10a), 157.0 (C-9a), 164.9. (C-4). Найдено, %: С 42.56; Н 3.06; N 12.44. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 42.50; Н 2.97; N 12.39.

Алкилирование соединений 10a–с в условиях эксперимента ЯМР ^1H . В ампулу ЯМР объемом 1 мл помещают 0.043 ммоль бензимидазопиримидина 10a–с, добавляют 0.5 мл ДМФА- d_7 , 6.75 мкл (0.043 ммоль, 1 экв.) (*i*-Pr) $_2\text{NEt}$, алкилиодид, и выдерживают реакционную смесь при температуре 40 °С в течение времени, указанного в табл. 1.

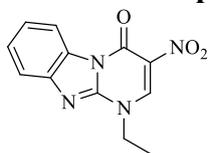
Синтез 1(10)-алкилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидинов 23–30a–с (общая методика). К суспензии 1 ммоль 3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-она 10a–с в 10 мл ДМФА добавляют 0.52 мл (1 ммоль) (*i*-Pr) $_2\text{NEt}$, перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре, затем добавляют 2 ммоль алкилиодида. Реакционную смесь перемешивают при соответствующей температуре в течение времени, приведенного на схеме 7. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 50% водным EtOH. Образовавшийся осадок, представляющий собой смесь двух региоизомеров, отфильтровывают, промывают водой, 50% водным EtOH и сушат на воздухе. Полученную смесь разделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl_3 .

1-Метил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (23a). Выход 36%, желтый порошок,



т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1706 (C=O), 1533, 1314 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 3.99 (3H, с, NCH_3), 7.44 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.3$, H-7), 7.52 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.3$, H-8), 7.79 (1H, д, $J = 7.7$, H-6), 8.40 (1H, д, $J = 7.7$, H-9), 9.66 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 39.5 (NCH_3), 115.5 (C-6), 118.8 (C-9), 122.7 (C-7), 123.3 (C-5a), 125.8 (C-3), 130.4 (C-8), 141.3 (C-9a), 145.6 (C-10a), 148.6 (C-4), 151.5 (C-2). Найдено, %: С 53.97; Н 3.17; N 22.70. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.10; Н 3.30; N 22.94.

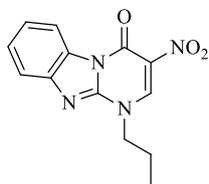
1-Этил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (24a). Выход 33%, желтый порошок, т.



пл. 245-248 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1708 (C=O), 1562, 1317 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.51 (3H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_3), 4.48 (2H, к, $J = 7.1$, NCH_2CH_3), 7.44 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.3$, H-7), 7.50 (1H, д, д, $J =$

8.0, $J = 7.3$, H-8), 7.79 (1H, д, $J = 8.0$, H-6), 8.39 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 9.66 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 13.8 (NCH $_2$ CH $_3$), 47.9 (NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 115.0 (C-6), 118.8 (C-9), 123.1 (C-7), 123.2 (C-5a), 125.8 (C-3), 130.3 (C-8), 141.3 (C-9a), 144.8 (C-10a), 147.4 (C-4), 151.4 (C-2).
Найдено, %: С 54.09; Н 4.20; N 20.79. С $_{12}$ Н $_{10}$ Н $_4$ О $_3$ ·0.5Н $_2$ О. Вычислено, %: С 53.93; Н 4.15; N 20.96.

1-Пропил-3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (25a). Выход 35%, желтый

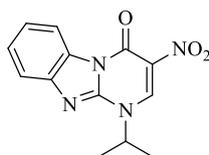


порошок, т. пл. 187–190 °С. ИК спектр, ν_{max} (см $^{-1}$): 1706 (C=O), 1566, 1314 (NO $_2$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.4$, NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.91–2.04 (2H, м, NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 4.41 (2H, т, $J = 7.2$, NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 7.45 (1H, т, $J = 7.4$, H-7), 7.53 (1H, т, $J = 7.3$, H-8), 7.81 (1H, т, $J =$

8.0, H-6), 8.42 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 9.66 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 11.0 (NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 21.2 (NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 54.3 (NCH $_2$ CH $_2$ CH $_3$); 115.5 (C-9), 119.3 (C-6), 123.5 (C-3), 123.8 (C-7), 126.3 (C-8), 130.8 (C-5a), 141.8 (C-9a), 145.5 (C-10a), 148.2 (C-4), 152.0 (C-2).
Найдено, %: С 55.48; Н 4.49; N 19.75. С $_{13}$ Н $_{12}$ Н $_4$ О $_3$ ·0.5Н $_2$ О. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 19.92.

1-Изопропил-3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (26a). Выход 27%, желтый

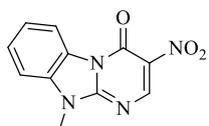


порошок, т. пл. 187–190 °С. ИК спектр, ν_{max} (см $^{-1}$): 1708 (C=O), 1564, 1312 (NO $_2$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (6H, т, $J = 6.8$, NCH(CH $_3$) $_2$), 5.20–5.34 (1H, м, NCH(CH $_3$) $_2$), 7.38–7.46 (1H, м, H-7), 7.50 (1H, д, д,

$J = 7.9$, $J = 1.1$, H-8), 7.77 (1H, д, $J = 8.0$, H-6), 7.39 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 9.41 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 20.3 (NCH(CH $_3$) $_2$), 54.8 (NCH(CH $_3$) $_2$), 115.0 (C-9), 118.8 (C-6), 123.2 (C-3), 123.5 (C-7), 125.8 (C-8), 130.2 (C-5a), 141.2 (C-9a), 144.3 (C-10a), 144.8 (C-4), 151.3 (C-2).
Найдено, %: С 55.39; Н 4.65; N 19.70. С $_{13}$ Н $_{12}$ Н $_4$ О $_3$ ·0.5Н $_2$ О. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 19.92.

10-Метил-3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (27a). Выход 36%, желтый

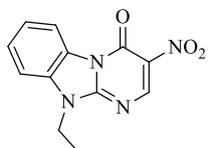


порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (см $^{-1}$): 1709 (C=O), 1562, 1320 (NO $_2$).

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, NCH $_3$), 7.85 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 7.7$, H-7), 7.70 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 7.6$, H-8), 7.87 (1H, д, $J = 8.1$,

H-6), 8.59 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 9.18 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 29.1 (NCH $_3$), 116.1 (C-6), 119.8 (C-9), 120.4 (C-7), 124.3 (C-5a), 125.8 (C-3), 127.0 (C-8), 131.7 (C-9a), 149.4 (C-10a), 151.6 (C-4), 155.5 (C-2).
Найдено, %: С 54.34; Н 3.41; N 22.75. С $_{11}$ Н $_8$ Н $_4$ О $_3$.
Вычислено, %: С 54.10; Н 3.30; N 22.94.

10-Этил-3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (28a). Выход 30%, желтый



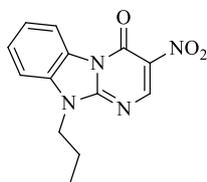
порошок, т. пл. 250–253 °С. ИК спектр, ν_{max} (см $^{-1}$): 1704 (C=O), 1531, 1313 (NO $_2$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.0$, NCH $_2$ CH $_3$), 4.50 (2H, к, $J = 6.9$, NCH $_2$ CH $_3$), 7.56 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.7$, H-7), 7.68

(1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.7$, H-8), 7.95 (1H, д, $J = 8.1$, H-6), 8.56 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 9.20 (1H, с, H-2).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 13.3 (NCH_2CH_3), 37.9 (NCH_2CH_3), 111.4 (C-6), 116.3 (C-9), 124.3 (C-7), 125.9 (C-5a), 126.6 (C-3), 127.0 (C-8), 130.6 (C-9a), 148.8 (C-10a), 151.7 (C-4), 155.7 (C-2). Найдено, %: С 52.30; Н 4.59; N 20.14. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

10-Пропил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (29a). Выход 29%, желтый

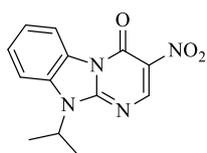


порошок, т. пл. 190–193 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1704 (C=O), 1557, 1314 (NO_2).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.80–1.95 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.43 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.57 (1H, т, $J = 7.7$, H-7), 7.69 (1H, т, $J = 7.8$, H-8), 7.96 (1H, т, $J =$

8.2, H-6), 8.58 (1H, д, $J = 8.1$, H-9), 9.21 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 10.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 44.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 116.2 (C-9), 124.3 (C-7), 126.5 (C-3), 127.0 (C-8), 131.0 (C-9a), 151.3 (C-4), 151.7 (C-10a), 155.8 (C-2). Найдено, %: С 55.45; Н 4.45; N 19.85. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 19.92.

10-Изопропил-3-нитробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (30a). Выход 25%, желтый



порошок, т. пл. 184–189 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1709 (C=O), 1556, 1313 (NO_2).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.65 (6H, т, $J = 7.0$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.32 (1H, д, д, $J = 14.0$, $J = 7.0$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 7.55 (1H, д, д, $J = 11.6$,

$J = 4.2$, H-7); 7.62–7.67 (1H, м, H-8); 8.03 (1H, д, $J = 8.3$, H-6), 8.66 (1H, д, $J = 8.0$, H-9), 9.18 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 19.8 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 48.0 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 112.4 (C-6), 116.4 (C-9), 124.0 (C-7), 126.2 (C-5a), 126.9 (C-3), 129.9 (C-8), 144.2 (C-9a), 148.8 (C-10a), 151.6 (C-4), 155.3 (C-2). Найдено, %: С 55.42; Н 4.65; N 19.90. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.51; Н 4.66; N 19.92.

1-Метил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (23b). Выход 36%,



желтый порошок, т. пл. 294–297 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1698 (C=O), 1532,

1337 (NO_2), 1294 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц):

3.99 (3H, с, NCH_3), 7.96 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.7$, H-9), 8.35 (1H, д, д, $J = 10.1$,

$J = 7.7$, H-6), 9.71 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 30.6 (NCH_3), 103.5 (д, $J = 24.5$, C-9), 107.0 (д, $J = 20.6$, C-6), 122.8 (C-3), 125.7 (д, д, $J = 11.8$, $J = 1.7$, C-5a), 137.4 (д, д, $J = 11.5$, $J = 1.6$, C-9a), 146.2 (д, д, $J = 217.9$, $J = 15.5$, C-8), 146.7 (C-10a), 148.6 (д, д, $J = 242.8$, $J = 15.6$, C-7), 148.8 (C-4), 151.2 (C-2). Найдено, %: С 46.90; Н 2.30; N 19.90. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 47.15; Н 2.16; N 20.00.

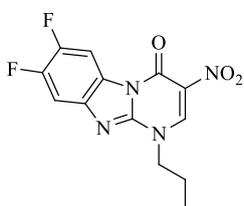
1-Этил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (24b). Выход 29%,



желтый порошок, т. пл. 280-283 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1734 (C=O), 1574, 1338 (NO₂), 1284 (C-F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.50 (3H, т, *J* = 7.1, NCH₂CH₃), 4.47 (2H, к, *J* = 7.1, NCH₂CH₃), 7.96 (1H, д, д, *J* = 10.4, *J* = 7.3, H-9), 8.34 (1H, д, д, *J* = 10.2, *J* = 7.7, H-6), 9.70 (1H, с, H-2).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 14.3 (NCH₂CH₃), 31.1 (NCH₂CH₃), 104.0 (д, *J* = 24.2, C-9), 107.4 (д, *J* = 20.7, C-6), 123.7 (C-3), 126.1 (д, д, *J* = 11.6, *J* = 1.7, C-5a), 137.9 (д, д, *J* = 11.6, *J* = 1.5, C-9a), 146.6 (C-10a), 146.8 (д, д, *J* = 236.5, *J* = 14.8, C-8), 148.3 (C-4), 149.1 (д, д, *J* = 236.6, *J* = 14.9, C-7), 151.7 (C-2). Найдено, %: С 48.87; Н 2.60; N 19.01. С₁₂Н₈Ф₂Н₄О₃. Вычислено, %: С 48.99; Н 2.74; N 19.04.

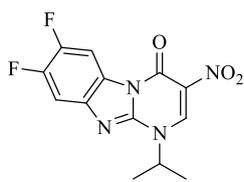
1-Пропил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (25b). Выход 32%,



желтый порошок, т. пл. 209-212 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1708 (C=O), 1567, 1365 (NO₂), 1321 (C-F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.98 (3H, т, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃), 1.93–1.98 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃), 4.39 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 7.95 (1H, д, д, *J* = 10.9, *J* = 7.4, H-9), 8.32 (1H, д, д, *J* = 10.1, *J* = 7.7, H-6), 9.69 (1H, с, H-2).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 10.5 (NCH₂CH₂CH₃), 21.3 (NCH₂CH₂CH₃), 53.9 (NCH₂CH₂CH₃), 103.5 (д, *J* = 24.1, C-9), 107.1 (д, *J* = 20.8, C-6), 123.1 (C-3), 125.6 (д, д, *J* = 11.6, *J* = 1.3, C-5a), 137.4 (д, д, *J* = 11.6, *J* = 1.2, C-9a), 146.2 (C-10a), 146.2 (д, д, *J* = 220.6, *J* = 15.1, C-8), 147.9 (C-4), 148.7 (д, д, *J* = 221.8, *J* = 14.6, C-7), 151.2 (C-2). Найдено, %: С 49.08; Н 3.36; N 17.54. С₁₃Н₁₀Ф₂Н₄О₃·0.5Н₂О. Вычислено, %: С 49.22; Н 3.49; N 17.66.

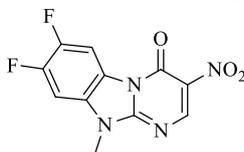
1-Изопропил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (26b). Выход 27%,



желтый порошок, т. пл. 209-212 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1708 (C=O), 1567, 1365 (NO₂), 1321 (C-F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.63 (6H, д, *J* = 6.8, NCH(CH₃)₂), 5.27–5.22 (1H, м, NCH(CH₃)₂), 7.91 (1H, д, д, *J* = 10.9, *J* = 7.4, H-9), 8.29 (1H, д, д, *J* = 10.2, *J* = 7.6, H-6), 9.43 (1H, с, H-2).

Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 20.2 (NCH(CH₃)₂), 53.4 (NCH(CH₃)₂), 103.5 (д, *J* = 24.5, C-9), 106.8 (д, *J* = 20.7, C-6), 123.6 (C-3), 125.5 (д, д, *J* = 11.8, *J* = 1.2, C-5a), 137.3 (д, д, *J* = 11.5, *J* = 1.1, C-9a), 144.3 (C-10a), 145.9 (д, д, *J* = 224.3, *J* = 15.0, C-8), 146.3 (C-4), 148.7 (д, д, *J* = 240.4, *J* = 14.6, C-7), 150.9 (C-2). Найдено, %: С 50.82; Н 3.58; N 17.97. С₁₃Н₁₀Ф₂Н₄О₃. Вычислено, %: С 50.66; Н 3.27; N 18.18.

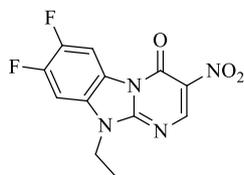
10-Метил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (27b). Выход 34%,



желтый порошок, т. пл. 289-291 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1698 (C=O), 1569, 1346 (NO₂), 1296 (C-F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.90 (3H, с, NCH₃), 8.26 (1H, д, д, *J* = 10.2, *J* = 7.3, H-9), 8.54 (1H, д, д, *J* = 10.0,

$J = 7.4$, Н-6), 9.23 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 29.6 (NCH_3), 101.3 (д, $J = 24.6$, С-9), 105.2 (д, $J = 24.7$, С-6), 121.1 (д.д, $J = 11.6$, $J = 1.7$, С-5а), 126.4 (С-3), 128.2 (д.д, $J = 11.5$, $J = 1.6$, С-9а), 146.5 (д.д, $J = 237.2$, $J = 14.6$, С-8), 148.1 (д.д, $J = 246.0$, $J = 10.8$, С-7), 150.2 (С-10а), 151.3 (С-4), 155.9 (С-2). Найдено, %: С 47.00; Н 2.25; N 19.70. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 47.15; Н 2.16; N 20.00.

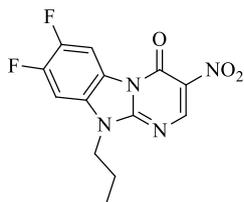
10-Этил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (28b). Выход 28%,



желтый порошок, т. пл. 269-272 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1706 (C=O), 1565, 1366 (NO_2), 1319 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 4.47 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 8.31 (1H, д.д, $J = 10.2$, $J = 7.3$, Н-9), 8.51 (1H, д.д, $J = 10.0$, $J = 7.4$, Н-6), 9.21 (1H, с, Н-2).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 13.2 (NCH_2CH_3), 38.4 (NCH_2CH_3), 101.2 (д, $J = 24.6$, С-9), 105.3 (д, $J = 24.7$, С-6), 121.2 (д.д, $J = 11.6$, $J = 1.7$, С-5а), 126.4 (С-3), 127.3 (д.д, $J = 11.7$, $J = 1.5$, С-9а), 146.5 (д.д, $J = 245.5$, $J = 14.6$, С-8), 149.0 (д.д, $J = 245.6$, $J = 14.5$, С-7), 149.6 (С-10а), 151.3 (С-4), 155.9 (С-2). Найдено, %: С 47.54; Н 2.86; N 18.20. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 47.53; Н 2.99; N 18.48.

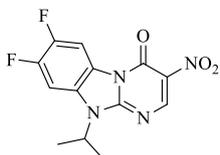
10-Пропил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (29b). Выход 30%,



желтый порошок, т. пл. 217-220 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1712 (C=O), 1523, 1336 (NO_2), 1282 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.84-1.89 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.39 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 8.33 (1H, д.д, $J = 10.3$, $J = 7.3$, Н-9), 8.49 (1H, д.д, $J = 9.7$, $J = 7.5$, Н-6), 9.20 (1H, с, Н-2).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 10.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 44.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 101.3 (д, $J = 24.6$, С-9), 105.3 (д, $J = 24.7$, С-6), 121.2 (д.д, $J = 11.6$, $J = 1.5$, С-5а), 126.5 (С-3), 127.6 (д.д, $J = 11.7$, $J = 1.0$, С-9а), 146.5 (д.д, $J = 243.6$, $J = 14.6$, С-8), 149.1 (д.д, $J = 231.6$, $J = 14.5$, С-7), 149.9 (С-10а), 151.3 (С-4), 155.8 (С-2). Найдено, %: С 50.55; Н 3.23; N 17.97. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 50.66; Н 3.27; N 18.18.

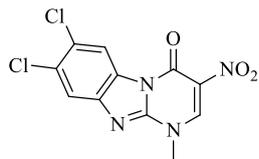
10-Изопропил-3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4(10*H*)-он (30b). Выход



25%, желтый порошок, т. пл. 217-220 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1712 (C=O), 1523, 1336 (NO_2), 1282 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (6H, д, $J = 6.6$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.52-5.57 (1H, м, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 8.54 (1H,

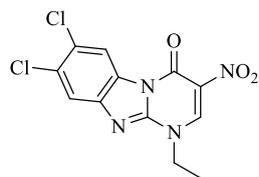
д.д, $J = 10.3$, $J = 7.3$, Н-9), 8.74 (1H, д.д, $J = 8.4$, $J = 7.5$, Н-6), 9.37 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 19.6 (д, $J = 6.6$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 48.7 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 101.9 (д, $J = 24.9$, С-9), 105.4 (д, $J = 24.7$, С-6), 121.7 (д.д, $J = 11.5$, $J = 1.6$, С-5а), 126.5 (д.д, $J = 11.2$, $J = 1.4$, С-9а), 126.6 (С-3), 146.5 (д.д, $J = 248.5$, $J = 14.5$, С-8), 149.0 (д.д, $J = 246.0$, $J = 14.5$, С-7), 149.6 (С-10а), 151.3 (С-4), 155.2 (С-2). Найдено, %: С 50.87; Н 3.43; N 17.90. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 50.66; Н 3.27; N 18.18.

1-Метил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (23с). Выход 38%,



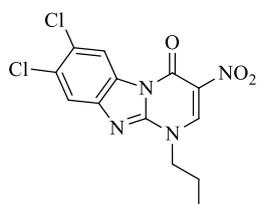
желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1709 (C=O), 1529, 1365 (NO₂), 1100 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.98 (3H, с, NCH₃), 8.04 (1H, с, Н-9), 8.50 (1H, с, Н-6), 9.68 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 30.6 (NCH₃), 116.0 (C-9), 120.1 (C-6), 123.1 (C-5a), 125.5 (C-3), 128.6 (C-7), 129.6 (C-8), 141.0 (C-9a), 147.1 (C-10a), 149.1 (C-4), 151.1 (C-2). Найдено, %: С 40.10; Н 2.30; N 16.88. С₁₁Н₆Cl₂N₄O₃·Н₂O. Вычислено, %: С 39.90; Н 2.44; N 16.92.

1-Этил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (24с). Выход 32%, желтый



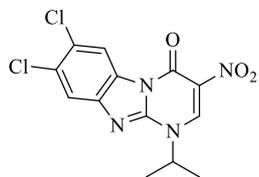
порошок, т. пл. 287-290 °С (с разл.). ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1698 (C=O), 1554, 1330 (NO₂), 1086 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, т, *J* = 5.8, NCH₂CH₃), 4.38 (2H, к, *J* = 5.8, NCH₂CH₃), 8.09 (1H, с, Н-9), 8.45 (1H, с, Н-6), 9.70 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 21.3 (NCH₂CH₃), 53.9 (NCH₂CH₃), 115.9 (C-9), 120.1 (C-6), 123.5 (C-5a), 125.3 (C-3), 128.4 (C-7), 129.5 (C-8), 141.1 (C-9a), 146.7 (C-10a), 148.1 (C-4), 151.1 (C-2). Найдено, %: С 43.89; Н 2.35; N 16.90. С₁₂Н₈Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 44.06; Н 2.47; N 17.13.

1-Пропил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (25с). Выход 34%,



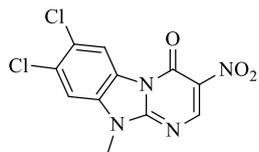
желтый порошок, т. пл. 259-262 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1712 (C=O), 1519, 1342 (NO₂), 1099 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (3H, т, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃), 1.89–1.95 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃), 4.38 (2H, т, *J* = 5.8, NCH₂CH₂CH₃), 8.09 (1H, с, Н-9), 8.45 (1H, с, Н-6), 9.70 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 10.4 (NCH₂CH₂CH₃), 21.3 (NCH₂CH₂CH₃), 53.9 (NCH₂CH₂CH₃), 115.9 (C-9), 120.1 (C-6), 123.5 (C-5a), 125.3 (C-3), 128.4 (C-7), 129.5 (C-8), 141.1 (C-9a), 146.7 (C-10a), 148.1 (C-4), 151.1 (C-2). Найдено, %: С 45.60; Н 3.02; N 16.35. С₁₃Н₁₀Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 45.77; Н 2.95; N 16.42.

1-Изопропил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-он (26с). Выход 31%,



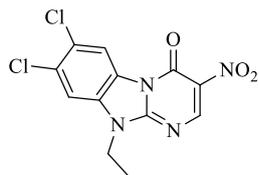
желтый порошок, т. пл. 274–276 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1703 (C=O), 1530, 1344 (NO₂), 1101 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.63 (6H, д, *J* = 6.8, NCH(CH₃)₂), 5.24–5.29 (1H, м, NCH(CH₃)₂), 8.12 (1H, с, Н-9), 8.50 (1H, с, Н-6), 9.49 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 20.3 (NCH(CH₃)₂), 55.4 (NCH(CH₃)₂), 116.1 (C-9), 120.1 (C-6), 124.0 (C-5a), 125.3 (C-3), 128.5 (C-7), 129.5 (C-8), 141.1 (C-9a), 144.7 (C-10a), 146.5 (C-4), 150.9 (C-2). Найдено, %: С 45.63; Н 2.86; N 16.20. С₁₃Н₁₀Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 45.77; Н 2.95; N 16.42.

10-Метил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (27с). Выход 32%,



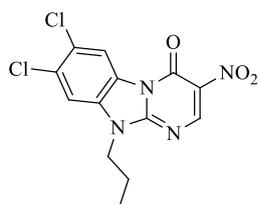
желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1707 (C=O), 1553, 1340 (NO₂), 1094 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.91 (3H, с, NCH₃), 8.33 (1H, с, Н-9), 8.68 (1H, с, Н-6), 9.21 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 29.5 (NCH₃), 113.6 (C-9), 117.1 (C-6), 125.0 (C-5a), 126.5 (C-3), 127.0 (C-7), 129.9 (C-8), 131.6 (C-9a), 150.1 (C-10a), 151.2 (C-4), 156.0 (C-2). Найдено, %: С 42.29; Н 1.90; N 17.91. С₁₁Н₆Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 42.20; Н 1.93; N 17.89.

10-Этил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (28с). Выход 30%,



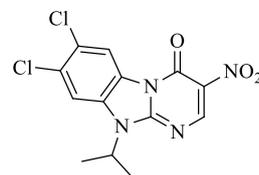
желтый порошок, т. пл. 273-276 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1712 (C=O), 1521, 1348 (NO₂), 1087 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.51 (3H, т, *J* = 7.1, NCH₂CH₃), 4.48 (2H, к, *J* = 7.1, NCH₂CH₃), 8.09 (1H, с, Н-9), 8.45 (1H, с, Н-6), 9.35 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 14.3 (NCH₂CH₃), 48.6 (NCH₂CH₃), 116.4 (C-9), 120.6 (C-6), 123.9 (C-5a), 125.7 (C-3), 128.9 (C-7), 129.9 (C-8), 141.6 (C-9a), 146.9 (C-10a), 148.6 (C-4), 151.6 (C-2). Найдено, %: С 44.29; Н 2.59; N 16.85. С₁₂Н₈Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 44.06; Н 2.47; N 17.13.

10-Пропил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (29с). Выход 29%,



желтый порошок, т. пл. 203–206 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1698 (C=O), 1553, 1340 (NO₂), 1102 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.93 (3H, т, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃), 1.87–1.81 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃), 4.38 (2H, т, *J* = 7.2, NCH₂CH₂CH₃), 8.45 (1H, с, Н-9), 8.63 (1H, с, Н-6), 9.21 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 10.8 (NCH₂CH₂CH₃), 21.2 (NCH₂CH₂CH₃), 44.6 (NCH₂CH₂CH₃), 113.5 (C-9), 117.2 (C-6), 125.1 (C-5a), 126.4 (C-3), 127.0 (C-7), 129.9 (C-8), 131.0 (C-9a), 149.9 (C-10a), 151.4 (C-4), 156.1 (C-2). Найдено, %: С 45.68; Н 3.03; N 16.25. С₁₃Н₁₀Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 45.77; Н 2.95; N 16.42.

10-Изопропил-3-нитро-7,8-дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-он (30с). Выход

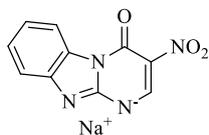


28%, желтый порошок, т. пл. 266–269 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1704 (C=O), 1553, 1340 (NO₂), 1082 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (6H, д, *J* = 6.9, NCH(CH₃)₂), 5.27–5.32 (1H, м, NCH(CH₃)₂), 8.45 (1H, с, Н-9), 8.68 (1H, с, Н-6), 9.21 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 19.6 (NCH(CH₃)₂), 48.7 (NCH(CH₃)₂), 114.0 (C-9), 117.3 (C-6), 125.5 (C-5a), 126.4 (C-3), 126.9 (C-7), 129.8 (C-8), 130.0 (C-9a), 149.5 (C-10a), 151.4 (C-4), 155.7 (C-2). Найдено, %: С 45.63; Н 2.86; N 16.20. С₁₃Н₁₀Cl₂N₄O₃. Вычислено, %: С 45.77; Н 2.95; N 16.42.

Натриевые соли 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидинов 31a,b. К раствору 0.20 г (0.005 моль) NaOH в 20 мл H₂O прибавляют (0.005 моль) соответствующего 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидина **10a,b**. Полученную суспензию кипятят 10 минут до образования раствора,

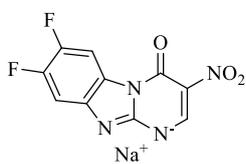
охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из H₂O.

Натриевая соль 3-нитробензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(1H)-она (31a). Выход 80%, желтый



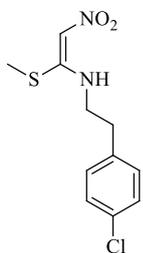
порошок, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 3109, 1692, 1611, 1547, 1450, 1297. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.23 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, Н-7), 7.35 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Н-8), 7.61 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-6), 8.42 (т, *J* = 8.1 Гц, 1H, Н-9), 9.05 (с, 1H, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 115.2, 118.0, 120.8, 120.9, 124.2, 129.8, 143.5, 154.2, 154.35, 154.43. Найдено, %: С 47.65, Н 1.98, N 22.19. С₁₀H₅N₄NaO₃ Вычислено, %: С 47.63, Н 2.00, N 22.22.

Натриевая соль 3-нитро-7,8-дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4(10H)-она (31b). Выход



72%, бежевый порошок, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 3120, 1698, 1608, 1532, 1337, 1294. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.82 (1H, д.д, *J* = 10.3, *J* = 7.4, Н-9), 8.45 (1H, д.д, *J* = 10.3, *J* = 7.5, Н-6), 9.18 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 103.4 (д, *J* = 22.2), 105.0 (д, *J* = 21.9), 124.7 (д, *J* = 11.6), 125.6, 128.5 (д, *J* = 11.4), 147.3 (д.д, *J* = 258.6, *J* = 14.2), 148.8 (д. д, *J* = 259.8, *J* = 14.3), 151.2, 151.6, 154.1. Найдено, %: С 41.72; Н 1.07; N 19.40. С₁₀H₃F₂N₄NaO₃. Вычислено, %: С 41.68; Н 1.05; N 19.44.

N-(4-Хлорфенилэтил)-1-(метилтио)-2-нитроэтилен-1-амин (35b). К перемешиваемому



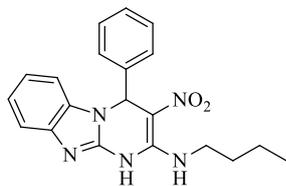
раствору 1,1-бис (метилтио)-2-нитроэтилена (1.65 г, 10.0 ммоль, 1 экв.) **33** в CH₃CN (30 мл) добавляли 2- (4-хлорфенил)этиламин (1.40 мл, 10.0 ммоль, 1 экв.) И смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. CH₃CN отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали перекристаллизацией из 15 мл EtOAc:гексан (1:1 об.%) с получением **35b** в виде бежевого порошка. Выход 85%, бежевый порошок, т. пл. 111–113 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 3138 (NH), 1562 (NO₂), 1339 (NO₂), 756 (C–Cl), 681 (SMe). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH₃), 2.93 (2 H, т, *J* = 7.1, NHCH₂CH₂), 3.63 (2H, т.д, *J* = 7.1, 5.9, NHCH₂CH₂), 6.53 (1H, с, =CH), 7.14 (2H, д, *J* = 8.4, Н-2, Н-6), 7.28 (2 H, д, *J* = 8.4, Н-3, Н-5), 10.50 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 14.4 (CH₃), 34.9 (NHCH₂CH₂), 45.8 (NHCH₂CH₂), 106.5 (=CH), 129.1 (C-3, C-5), 130.2 (C-2, C-6), 132.9 (C-1), 135.8 (C-4), 164.7 (S(NH)C=). Найдено, %: С 48.44; Н 4.80; N 10.27; Cl 13.00. С₁₁H₁₃ClN₂O₂S. Вычислено, %: С 48.44; Н 4.59; N 10.11; Cl 13.19.

Дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидины 37a–n общая методика.

Смесь соответствующего аминокбензимидазола **1a–c** (2 ммоль, 1 экв.), бензальдегида **36a-d** (2 ммоль, 1 экв.), *N*-алкил-1- (метилтио)-2-нитроэтиленамина **35a,b** (2 ммоль, 1 экв.) и [BMIM][BF₄] (10 мол.%) в *n*-BuOH перемешивали при кипячении с обратным холодильником. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (элюент EtOAc). Затем реакционную смесь охлаждали до

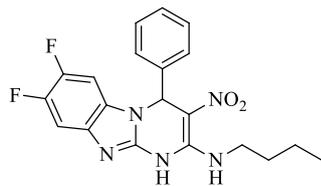
комнатной температуры, полученное твердое вещество фильтровали и тщательно промывали EtOH с получением ожидаемого продукта.

N-Бутил-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-амин (37a). Выход



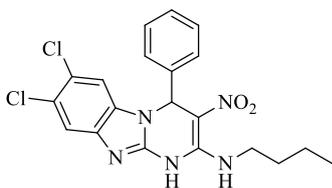
70%, желтый порошок, т. пл. 284–286 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 3061 (NH), 1575 (NO₂), 1371 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35 (2H, к, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.59 (2H, *J* = 7.4, т, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.44–3.68 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.59 (1H, с, Н-4), 7.06 (1H, т, *J* = 7.8, Н-7), 7.12 (1H, т, *J* = 7.7, Н-8), 7.15–7.30 (5H, м, Н-6, Н-9, Н-2', Н-4', Н-6'), 7.36 (2H, д, *J* = 7.6, Н-3', Н-5'), 10.66 (1H, т, *J* = 5.8, NHCH₂), 12.87 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 14.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 20.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 55.9 (C-4), 106.5 (C-3), 111.2 (C-6), 111.5 (C-9), 123.1 (C-7), 124.0 (C-8), 128.0 (2 C, C-3', C-5'), 128.5 (C-4'), 128.8 (2 C, C-2', C-6'), 129.3 (C-5a), 129.9 (C-9a), 140.2 (C-1'), 150.7 (C-2), 157.2 (C-10a). Найдено, %: С 66.12; Н 5.87; N 19.10. С₂₀Н₂₁Н₅О₂. Вычислено, %: С 66.10; Н 5.82; N 19.27.

N-Бутил-7,8-дифтор-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-амин



(37b). Выход 68%, желтый порошок, т. пл. 297–299 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1575 (NO₂), 1334 (NO₂), 1077 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33–1.44 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.62 (2H, п, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.52–3.67 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.64 (1H, с, Н-4), 7.23 (1H, т, *J* = 7.4, Н-4'), 7.29 (2H, т, *J* = 7.5, Н-3', Н-5'), 7.37 (1H, дд, *J* = 10.0, 6.9, Н-6), 7.42 (2H, д, *J* = 7.2, Н-2', Н-6'), 7.55 (1H, дд, *J* = 10.0, 6.9, Н-9), 10.66 (1H, т, *J* = 5.8, NHCH₂), 12.87 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 13.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 19.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 55.5 (C-4), 100.3 (д, *J* = 24.3, C-6), 100.3 (д, *J* = 24.3, C-9), 105.8 (C-3), 124.7 (д, *J* = 10.0, C-5a), 125.6 (д, *J* = 10.0, C-9a), 127.5 (2 C, C-2', C-6'), 128.3 (C-4'), 128.5 (2 C, C-3', C-5'), 139.4 (C-1'), 145.6 (дд, *J* = 109.0, 14.30, C-7), 147.2 (дд, *J* = 109.0, 14.30, C-8), 151.5 (C-1'), 156.51 (C-2), 162.4 (C-10a). Спектр ЯМР ¹⁹F (565 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: –143.76–143.54 (м), –142.99–142.77 (м). Найдено, %: С 60.10; Н 4.76; N 17.44 F, 9.45. С₂₀Н₁₉Н₂Н₅О₂. Вычислено, %: С 60.14; Н 4.79; N 17.53, F 9.51.

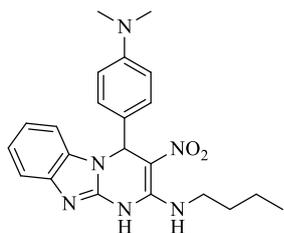
N-Бутил-7,8-дихлор-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-амин



(37c). Выход 71%, желтый порошок, т. пл. 282–284 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1576 (NO₂), 1336 (NO₂), 1078 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.38 (2H, к, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.62 (2H, п, *J* = 7.1, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.50–3.70 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.68 (1H, с, Н-4), 7.23 (1H, д.д, *J* = 8.5, 6.0, Н-4'), 7.30 (2H, т, *J*

= 7.5, H-3', H-5'), 7.42 (2H, д, $J = 7.2$, H-2', H-6'), 7.45 (1H, с, H-6), 7.62 (1H, с, H-9), 10.71 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH₂), 13.17 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 13.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 19.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 55.4 (C-4), 105.8, (C-3), 112.1 (C-9), 112.5 (C-6), 125.8 (C-7), 127.5 (C-8), 127.5 (2 C, C-2', C-6'), 128.2 (C-4'), 128.4 (C-3', C-5'), 128.6 (C-5a), 128.7 (C-9a), 139.2 (C-1'), 151.2 (C-10a), 156.4 (C-2). Найдено, %: C 55.36; H 4.30; N 16.45; Cl 16.40. C₂₀H₁₉Cl₂N₅O₂. Вычислено, %: C 55.57; H 4.43; N 16.45; Cl 16.26.

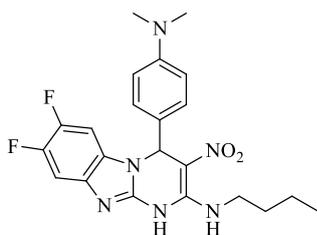
N-Бутил-4-(4-(диметиламино)фенил)-3-нитро-1,4-дигдробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-



амин (37d). Выход 73%, желтый порошок, т. пл. 285–287 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1569 (NO₂), 1326 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41 (2H, к, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.64 (2H, п, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.81 (6H, с, (CH₃)₂N), 3.54–3.67 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.51 (1H, с, H-4), 6.58 (2H, д,

$J = 8.3$, H-3', H-5'), 7.06–7.21 (4 H, м, H-7, H-8, H-2', H-6'), 7.24 (1H, д, $J = 7.8$, H-6), 7.29 (1H, д, $J = 7.8$, H-9), 10.72 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH₂), 12.68 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 13.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 19.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.9 (2C, (CH₃)₂N), 40.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 55.0 (C-4), 106.2 (C-3), 110.5 (C-9), 110.7 (C-6), 111.7 (2 C, C-3', C-5'), 122.3 (C-7), 123.1 (C-8), 127.0 (C-5a), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (C-9a), 129.4 (C-1'), 149.9 (C-4'), 150.1 (C-10a), 156.8 (C-2). Найдено, %: C 64.83; H 6.50; N 20.48. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: C 65.01; H 6.45; N 20.68.

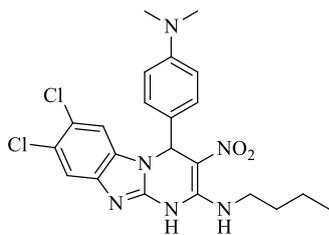
N-Бутил-7,8-дифтор-4-(4-(диметиламино)фенил)-3-нитро-1,4-дигдробензимидазо[1,2-



а]пиримидин-2-амин (37e). Выход 65%, желтый порошок, т. пл. 293–295 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1577 (NO₂), 1358 (NO₂), 1082 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.4$, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.32–1.49 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.57–1.71 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.83 (6H, с, (CH₃)₂N), 3.51–3.70 (2H, м,

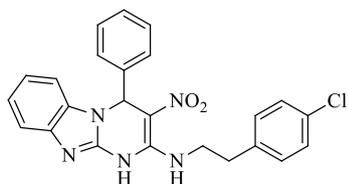
CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.52 (1H, с, H-4), 6.60 (2H, д, $J = 8.3$, H-3', H-5'), 7.21 (2H, д, $J = 8.3$, H-2', H-6'), 7.32 (1H, дд, $J = 10.3$, 6.6, H-6), 7.50 (1H, дд, $J = 10.3$, 6.6, H-9), 10.71 (1H, т, $J = 5.9$, NHCH₂), 12.87 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 13.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 19.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.7 (2C, (CH₃)₂N), 40.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 55.0 (C-4), 100.0 (д, $J = 8.6$, C-6), 100.2 (д, $J = 8.6$, C-9), 105.9 (C-3), 111.7 (2C, C-3', C-5'), 124.7 (д, $J = 9.5$, C-5a), 125.5 (д, $J = 9.5$, C-9a), 126.65 (C-1'), 127.9 (2 C, C-2', C-6'), 145.4 (дд, $J = 103.0$, 14.30, C-7), 147.0 (дд, $J = 103.0$, 14.30, C-8), 149.9 (C-4'), 151.2 (C-10a), 156.4 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F (565 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: –143.90–142.91 (м), Найдено, %: C 59.85; H 5.36; N 19.10; F 8.45. C₂₂H₂₄F₂N₆O₂. Вычислено, %: C 59.72; H 5.47; N 18.99, F 8.59.

N-Бутил-7,8-дихлор-4-[4-(диметиламино)фенил]-3-нитро-1,4-дигдробензимидазо[1,2-



a]пириимидин-2-амин (37f). Выход 69%, желтый порошок, т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1576 (NO_2), 1351 (NO_2), 1074 ($\text{C}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40 (2H, к, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63 (2H, п, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.82 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 3.61 (2H, дт, $J = 12.1$, 6.7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.55 (1H, с, H-4), 6.55 (1H, с, H-4), 6.59 (2H, д, $J = 8.3$, H-3', H-5'), 7.20 (2H, д, $J = 8.2$, H-2', H-6'), 7.41 (1H, с, H-6), 7.57 (1H, с, H-6), 10.74 (1H, т, $J = 5.7$, NHCH_2), 12.90 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д.: 13.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.7 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 39.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 54.9 (C-4), 106.0 (C-3), 111.7 (2C, C-3', C-5'), 112.0 (C-9), 112.1, (C-6), 124.6 (C-7), 125.6 (C-8), 126.5 (C-5a), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 128.8 (C-9a), 129.7 (C-1'), 149.9 (C-4'), 151.0 (C-10a), 156.4 (C-2). Найдено, %: С 55.63; Н 5.20; N 17.79; Cl 15.11. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.59; Н 5.09; N 17.68; Cl 14.91.

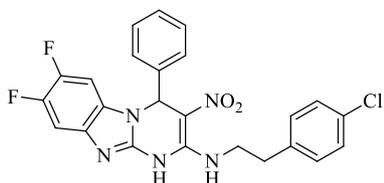
N--(4-Хлорфенилэтил)-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-a]пириимидин-2-амин



(37g). Выход 68%, желтый порошок, т. пл. 279–281 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1573 (NO_2), 1332 (NO_2), 1084 ($\text{C}-\text{Cl}$). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.92–3.03 (2H, м, NHCH_2CH_2), 3.78–3.93 (2H, м, NHCH_2CH_2), 6.61 (1H, с, H-4), 7.10 (1H, тд, $J = 7.7$, 1.2, H-8), 7.16

(1H, тд, $J = 7.7$, 1.2, H-7), 7.19–7.24 (1H, м, H-4'), 7.24–7.40 (10H, м, H-6, H-9, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 10.64 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH_2CH_2), 12.91 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д.: 34.9 (NHCH_2CH_2), 42.0 (NHCH_2CH_2), 55.9 (C-4), 106.5, (C-3), 111.2 (C-9), 111.6 (C-6), 123.1 (C-7), 124.0 (C-8), 128.1 (2C, C-2', C-6'), 128.5 (C-4'), 128.8 (2C, C-3', C-5'), 128.8 (2C, C-3'', C-5''), 129.3 (C-5a), 129.9 (C-9a), 131.2 (2C, C-2'', C-6''), 131.4 (C-4''), 138.6 (C-1''), 140.2 (C-1'), 150.6 (C-10a), 157.2 (C-2). Найдено, %: С 67.78; Н 4.38; N 15.81; Cl 7.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.65; Н 4.52; N 15.71; Cl 7.95.

N--(4-Хлорфенилэтил)-7,8-дифтор-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-

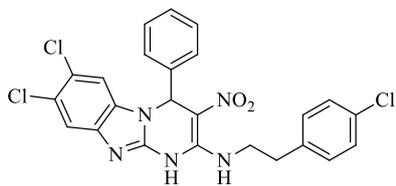


a]пириимидин-2-амин (37h). Выход 67%, желтый порошок, т. пл. 283–285 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3490 (NH), 1579 (NO_2), 1299 (NO_2), 1084 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.91–3.03 (2H, м, NHCH_2CH_2), 3.78–3.92 (2H, м, NHCH_2CH_2),

6.62 (1H, с, H-4), 7.23 (1H, т, $J = 7.4$, H-4'), 7.29 (2H, т, $J = 7.5$, H-3', H-5'), 7.33 (2H, д, $J = 8.3$, C-2'', C-6''), 7.35–7.42 (5H, м, H-6, H-2', H-6', H-3'', H-5''), 7.56 (1H, дд, $J = 10.2$, 6.8, H-9), 10.63 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH_2CH_2), 13.11 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 34.4 (NHCH_2CH_2), 41.6 (NHCH_2CH_2), 55.4 (C-4), 100.3 (д, $J = 24.1$, C-6), 100.6 (д, $J = 24.1$, C-9), 105.8, (C-3), 124.7 (д, $J = 11.1$, C-5a), 125.5 (д, $J = 11.1$, C-9a), 127.5 (2C, C-2', C-6'), 128.3 (C-4'), 128.3

(2С, С-3', С-5'), 128.4 (2С, С-3'', С-5''), 130.7 (2С, С-2'', С-6''), 130.9 (С-9а), 138.1 (С-1''), 139.3 (С-1'), 145.6 (дд, $J = 108.7, 14.3$, С-7), 147.2 (дд, $J = 108.7, 14.3$, С-8), 151.3 (С-2), 156.5 (С-10а). Спектр ЯМР ^{19}F (565 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: -143.74 -143.42 (м), -142.63 -142.98 (м). Найдено, %: С 59.65; Н 3.80; N 14.35; Cl 7.21; F 7.67. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.82; Н 3.77; N 14.53; Cl 7.36; F 7.88.

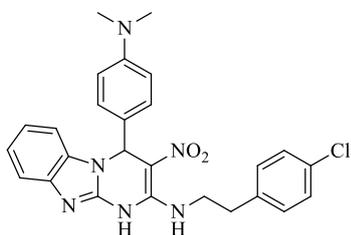
***N*--(4-Хлорфенилэтил)-7,8-дихлор-3-нитро-4-фенил-1,4-дигдробензимидазо[1,2-**



***a*]пириимидин-2-амин (37i).** Выход 71%, желтый порошок, т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1579 (NO_2), 1282 (NO_2), 1081 (С-Cl). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.90–3.03 (2H, м, NHCH_2CH_2), 3.77–3.93 (2H, м, NHCH_2CH_2), 6.65 (1H,

с, Н-4), 7.21–7.26 (1H, м, Н-4'), 7.27–7.34 (4H, м, С-2', С-3', С-5', С-6'), 7.34–7.41 (4H, м, С-2'', С-3'', С-5'', С-6''), 7.46 (1H, с, Н-6), 7.62 (1H, с, Н-9), 10.65 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH_2CH_2), 13.17 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 34.5 (NHCH_2CH_2), 41.7 (NHCH_2CH_2), 55.4 (С-4), 105.8 (С-3), 112.1 (С-9), 112.5 (С-6), 124.8 (С-7), 125.9 (С-8), 127.6 (2С, С-2', С-6'), 128.3 (С-4'), 128.3 (2С, С-3', С-5'), 128.4 (2С, С-3'', С-5''), 128.7 (2С, С-2'', С-6''), 129.7 (С-5а), 130.7 (С-9а), 130.9 (С-4''), 138.0 (С-1''), 139.3 (С-1'), 151.1 (С-10а), 156.5 (С-2). Найдено, %: С 55.94; Н 3.42; N 13.78; Cl 20.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.00; Н 3.52; N 13.60; Cl 20.66.

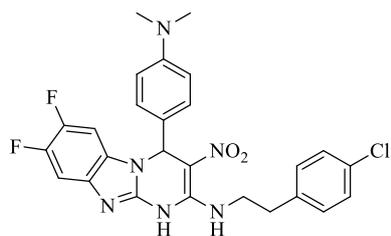
***N*--(4-Хлорфенилэтил)--4-(4-(диметиламино)фенил)-3-нитро-4-фенил-1,4-**



дигдробензимидазо[1,2-*a*]пириимидин-2-амин (37j). Выход 72%, желтый порошок, т. пл. 293–295 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1580 (NO_2), 1332 (NO_2), 1080 (С-Cl). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. (J , Гц): 2.80 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 2.92–3.09 (2H, м, NHCH_2CH_2), 3.73–3.99 (2H, м, NHCH_2CH_2), 6.48 (1H, с, Н-4), 6.57 (2H, л, $J = 8.4$, Н-3', Н-5'), 7.02–7.18 (4H, м, Н-2', Н-6', Н-7, Н-8), 7.25 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6), 7.30–7.35 (3H, м, Н-9, Н-2'', Н-6''), 7.37 (2H, д, $J = 8.1$, Н-3'', Н-5''), 10.67 (1H, т, $J = 5.9$, NHCH_2CH_2), 12.82 (1H, с, Н-1).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 34.5 (NHCH_2CH_2), 39.9 (2С, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 41.5 (NHCH_2CH_2), 55.0 (С-4), 106.4 (С-3), 110.8 (С-9), 110.9 (С-6), 111.8 (2С, С-3', С-5'), 122.5 (С-7), 123.4 (С-8), 127.2 (С-5а), 128.2 (2С, С-2', С-6'), 128.3 (2С, С-3'', С-5''), 128.89 (С-1'), 129.53 (С-9а), 130.70 (2С, С-2'', С-6''), 130.9 (С-4''), 138.2 (С-1''), 149.9 (С-4'), 150.1 (С-10а), 156.8 (С-2). Найдено, %: С 63.96; Н 4.99; N 17.25; Cl 7.35. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.68; Н 5.15; N 17.19; Cl 7.25.

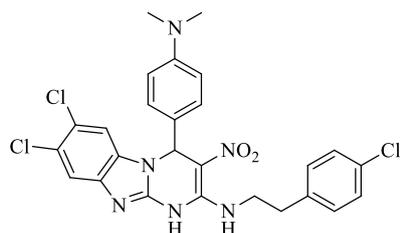
***N*--(4-Хлорфенилэтил)--4-(4-(диметиламино)фенил)-7,8-дифтор-3-нитро-4-фенил-1,4-**



дигдробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин (37k). Выход 66%, желтый порошок, т. пл. 296–298 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1583 (NO₂), 1359 (NO₂), 1079 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.83 (6H, с, (CH₃)₂N), 2.92–3.05 (2H, м, NHCH₂CH₂), 3.75–3.98 (2H, м, NHCH₂CH₂), 6.50 (1H, с, H-4), 6.59

(2H, д, *J* = 8.4, H-3', H-5'), 7.15 (2H, д, *J* = 8.4, H-2', H-6'), 7.29-7.42(5H, м, H-6, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.51 (1H, дд, *J* = 10.3, 6.9, H-9), 10.65 (1H, т, *J* = 5.9, NHCH₂CH₂), 12.85 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 34.34 (NHCH₂CH₂), 39.68 (2 C, (CH₃)₂N), 41.3 (NHCH₂CH₂), 54.9 (C-4), 100.0 (д, *J* = 16.4, C-6), 100.2 (д, *J* = 16.4, C-9), 105.9 (C-3), 111.6 (2C, C-3', C-5'), 124.7 (д, *J* = 9.5, C-5a), 125.5 (д, *J* = 9.5, C-9a), 126.6 (C-1'), 127.9 (2C, C-2', C-6'), 128.1 (2C, C-3'', C-5''), 130.4 (2C, C-2'', C-6''), 130.7 (C-4''), 137.9 (C-1''), 145.7 (дд, *J* = 240.20, 13.80, C-7), 147.8 (дд, *J* = 240.20, 13.80, C-8), 149.9 (C-4'), 151.1 (C-10a), 156.4 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F (367 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: -146.84 –139.75 (м). Найдено, %: С 59.35; Н 4.57; N 16.28; Cl 6.63; F 7.35. С₂₆H₂₃ClF₂N₆O₂. Вычислено, %: С 59.49; Н 4.42; N 16.01; Cl 6.75; F 7.24.

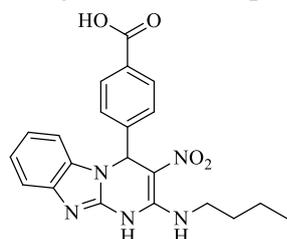
***N*--(4-Хлорфенилэтил)--4-(4-(диметиламино)фенил)-7,8-дихлор-3-нитро-4-фенил-1,4-**



дигдробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин (37l). Выход 68%, желтый порошок, т. пл. 267–269 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3488 (NH), 1584 (NO₂), 1336 (NO₂), 1075 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.82 (6H, с, (CH₃)₂N), 2.91–3.02 (2H, м, NHCH₂CH₂), 3.75–3.95 (2H, м, NHCH₂CH₂), 6.52 (1H, с, H-

4), 6.58 (2H, д, *J* = 8.4, H-3', H-5'), 7.14 (2H, д, *J* = 8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.32 (2H, д, *J* = 8.4, H-2'', H-6''), 7.37 (2H, д, *J* = 8.4 Hz, H-3'', H-5''), 7.45 (1H, с, H-6), 7.64 (1H, с, H-9), 10.68 (1H, т, *J* = 5.9, NHCH₂CH₂), 13.06 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 34.5 (NHCH₂CH₂), 39.1 (2C, (CH₃)₂N), 41.6 (NHCH₂CH₂), 54.9 (C-4), 106.22 (C-3), 111.8 (2 C, C-3', C-5'), 112.3 (C-9), 112.4 (C-6), 124.7 (C-7), 125.7 (C-8), 126.7 (C-5a), 128.2 (2C, C-2', C-6'), 128.3 (2C, C-3'', C-5''), 128.9 (C-1'), 129.7 (C-9a), 130.7 (2C, C-2'', C-6''), 130.9 (C-4''), 138.1 (C-1''), 150.1 (C-4'), 151.1 (C-10a), 156.5 (C-2). Найдено, %: С 55.94; Н 3.27; N 14.83; Cl 19.06. С₂₆H₂₃Cl₃N₆O₂. Вычислено, %: С 55.98; Н 4.16; N 15.07; Cl 19.06.

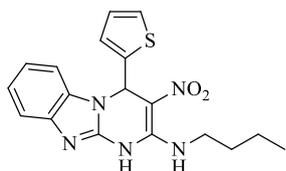
***N*-Бутил-4-[4-(карбоксо)фенил]-3-нитро-1,4-дигдробензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-амин**



(4-(2-(бутиламино)-3-нитро-[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-ил)бензойная кислота (37m). Выход 65%, желтый порошок, т. пл. 265–268 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3482 (NH), 1704 (C=O), 1592 (NO₂), 1338 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, *J* = 7.5, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (2H, к, *J* = 7.5 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.68 (2H, п,

$J=7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.56–3.66 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.67 (1H, с, Н-4), 7.12–7.31 (2H, м, Н-7, Н-8), 7.24 (1H, д, $J=7.7$, Н-6), 7.29 (1H, д, $J=7.7$, Н-9), 7.50 (2H, д, $J=8.2$, Н-2', Н-6'), 7.85 (2H, д, $J=8.3$, Н-3', Н-5'), 10.65 (1H, т, $J=5.8$, NHCH_2), 12.76 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д.: 13.3, 18.5, 31.2, 41.5, 55.0, 106.2, 103.0, 112.3, 117.2, 122.9, 123.6, 127.0 (2C), 129.6, 130.4 (2C), 133.3, 141.4, 143.1, 145.5, 150.1, 168.3. Найдено, %: С 61.98; Н 5.36; N 17.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.91; Н 5.20; N 17.19.

N-Бутил-4-(тиофен-2-ил)-3-нитро-1,4-дигидробензимидазо[1,2-а]пиримидин-2-амин (37n).

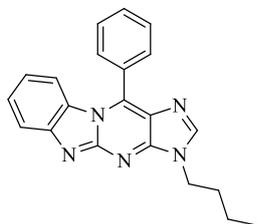


Выход 67%, желтый порошок, т. пл. 258–261 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 3485 (NH), 1595 (NO_2), 1329 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, т, $J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45 (2H, к, $J=7.5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.68 (2H, п, $J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.60 (2H, п, $J=6.9$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.85 (1H, т, $J=4.3$, Н-4'), 7.04 (1H, с, Н-4), 7.08–7.31 (5H, м, Н-7, Н-8, Н-10, Н-3', Н-5'), 7.45 (1H, д, $J=7.5$, Н-9), 10.55 (1H, т, $J=5.7$, NHCH_2), 12.73 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6) δ , м. д.: 14.3, 20.4, 30.3, 42.7, 53.8, 107.3, 112.3, 117.5, 123.8, 124.1, 126.1, 126.9, 127.4, 133.6, 141.2, 142.1, 145.6, 149.8. Найдено, %: С 58.34, Н 5.23, N 18.77. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.52, Н 5.18, N 18.96.

Бензимидазо[1,2-а]пурины 38a–l общая методика. К суспензии соответствующего производного **37a–l** (1 ммоль, 1 экв.) в AcOH (10 мл) и $(\text{EtO})_3\text{CH}$ (0,85 мл, 5 ммоль, 5 экв.) добавляли пыль Fe или Zn (10,0 ммоль, 10 экв.) При комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов. За ходом реакции следили по ТСХ. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали EtOAc и органический слой концентрировали. при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле используя EtOAc в качестве элюента получая соответствующие производные **38a–l**.

3-Бутил-11-фенил-3H-бензимидазо[1,2-а]пурин (38a). Выход 85%, желтый порошок, т. пл.

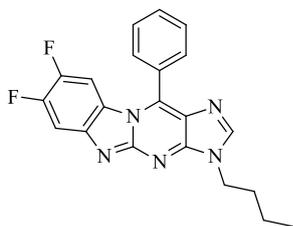


142–145 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1713, 1638, 1578, 1538, 1511, 1451, 1396, 1353, 854, 739. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, т, $J=7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38–1.49 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.92–2.03 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.27 (2H, т, $J=7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.81 (1H, д, $J=8.3$, Н-6), 6.98 (1H, м, Н-8), 7.44 (1H, м, Н-7), 7.68–7.77 (5H, м, Н-2', Н-3' Н-4', Н-5', Н-6'), 7.92 (1H, д, $J=8.3$, Н-9), 8.03 (1H, с, Н-2).

Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 114.6 (C-6), 119.4 (C-9), 119.9 (C-8), 125.9 (C-7), 126.0 (C-11a), 127.6 (C-9a), 128.6 (C-1'), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 129.6 (2C, C-2', C-6'), 131.6 (C-4'), 141.4 (C-11), 145.2 (C-5a), 149.2 (C-2), 151.6 (C-4a),

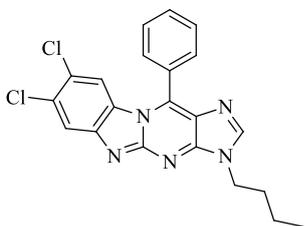
153.3 (C-3a). Найдено, %: С 73.75; Н 5.73; N 20.46. C₂₁H₁₉N₅. Вычислено, %: С 73.88; Н 5.61; N 20.51.

3-Бутил-7,8-дифтор-11-фенил-3H-бензимидазо[1,2-a]пурин (38b). Выход 81%, желтый



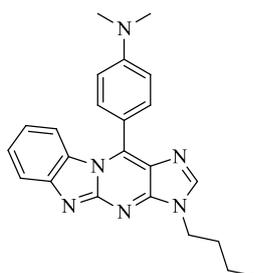
порошок, т. пл. 283-285 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 2960, 2929, 2872, 1756, 1583, 1513, 1375, 1319, 1170, 880. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.99 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41–1.47 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.92–2.00 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.27 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.59 (1H, дд, 10.8, 7.3, H-9), 7.62 (1H, дд, *J* = 10.8, 7.3, H-6), 7.70–7.81 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 8.03 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 13.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 20.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 43.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 102.9 (д, *J* = 24.4, C-9), 106.3 (д, *J* = 24.4, C-6), 122.3 (д, *J* = 11.1, C-5a), 126.3 (C-11a), 127.9 (C-1'), 129.2 (2C, C-2', C-6'), 129.9 (2C, C-3', C-5'), 131.9 (C-4'), 140.88 (C-11), 141.6 (д, *J* = 11.1, C-9a), 145.3 (дд, *J* = 246.9, 15.3, C-8), 149.5 (C-2), 149.8 (дд, *J* = 246.9, 15.3, C-7), 152.6 (C-4a), 153.3 (C-3a). Спектр ЯМР ¹⁹F (367 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: -143.64 –143.52 (м), -137.60 –137.47 (м). Найдено, %: С 73.75; Н 5.73; N 20.46 C₂₁H₁₇F₂N₅. Вычислено, %: С 66.83; Н 4.54; N 18.56; F, 10.07. C₂₁H₁₇F₂N₅. С 66.77; Н 4.39; N 18.48; F, 9.89.

3-Бутил-7,8-дихлор-11-фенил-3H-бензимидазо[1,2-a]пурин (38c). Выход 83%, желтый



порошок, т. пл. 227-229 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1573, 1489, 1420, 1369, 1331, 1223, 1083, 892, 794, 744. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.99 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.38–1.48 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.89–2.00 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.25 (2H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.86 (1H, с, H-6), 7.70–7.81 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.91 (1H, с, H-9), 8.03 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 13.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 20.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 43.8 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 115.8 (C-6), 120.1 (C-9), 123.1 (C-8), 126.5 (C-7), 126.5 (C-11a), 127.8 (C-9a), 129.1 (C-1'), 129.9 (2C, C-3', C-5'), 129.9 (2C, C-2', C-6'), 132.1 (C-4'), 141.4 (C-11), 144.7 (C-5a), 149.6 (C-2), 152.7 (C-4a), 153.8 (C-3a). Найдено, %: С 73.75; Н 5.73; N 20.46 C₂₁H₁₇Cl₂N₅. Вычислено, %: С 61.47; Н 4.18; N 17.07; Cl 17.28. C₂₁H₁₇Cl₂N₅. С 61.37; Н 4.21; N 17.29; Cl, 17.32.

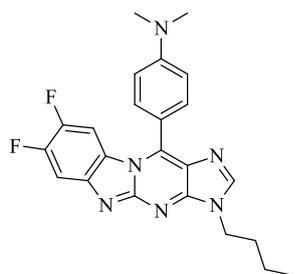
3-Бутил-11-(4-N,N-диметиламино)-3H-бензимидазо[1,2-a]пурин (38d). Выход 85%, желтый



порошок, т. пл. 202-204 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 2945, 2865, 2806, 1681, 1610, 1526, 1230, 1065, 943, 740. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 0.98 (3H, т, *J* = 8.1, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.38–1.47 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.89–2.00 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.12 (6H, с, (CH₃)₂N), 4.24 (2H, т, *J* = 8.2, CH₂CH₂CH₂CH₃), 6.91 (2H, д, *J* = 7.0, H-3', H-5'), 7.01 (1H, дд, *J* = 8.4, 1.4, H-8), 7.31 (1H, д, *J* = 8.4, H-6), 7.44 (1H, дд, *J* = 8.4, 1.4, H-7), 7.68 (2H, д, *J* = 7.0,

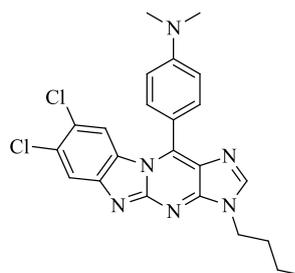
H-2', H-6'), 7.88 (1H, д, $J = 8.4$, H-9), 7.96 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.3 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 43.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111.9 (2 C, C-3', C-5'), 114.9 (C-6), 115.0 (C-1'), 119.1 (C-9), 119.2 (C-8), 125.5 (C-7), 125.9 (C-11a), 128.1 (C-9a), 130.7 (2C, C-2', C-6'), 143.0 (C-11), 145.7 (C-5a), 148.1 (C-2), 152.3 (C-4a), 152.4 (C-4'), 153.1 (C-3a). Найдено, %: C 71.79; H 6.27; N 27.73. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 71.85; H 6.29; N 21.86.

3-Бутил-7,8-дифтор-11-(4-*N,N*-диметиламино)-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38e). Выход



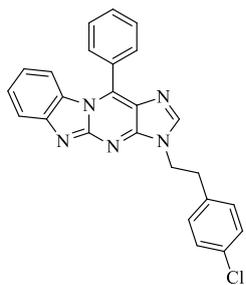
78%, оранжевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 1638, 1528, 1470, 1360, 1251, 1231, 1193, 1089, 1018, 983. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38–1.47 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90–1.99 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.14 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 4.24 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.92 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5'), 7.15 (1H, дд, $J = 11.1, 7.5$, H-9), 7.58–7.66 (3H, м, H-6, H-2', H-6'), 7.93 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.3 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 43.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 103.4 (д, $J = 24.3$, C-9), 105.9 (д, $J = 24.3$, C-6), 111.9 (2C, C-3', C-5'), 113.9 (C-1'), 122.7 (д, $J = 10.8$, C-5a), 126.0 (C-11a), 130.6 (2C, C-2', C-6'), 141.7 (д, $J = 11.1$, C-9a), 142.6 (C-11), 144.9 (дд, $J = 239.3, 15.3$, C-8), 148.4 (C-2), 149.7 (дд, $J = 239.3, 15.3$, C-7), 153.1 (C-4a), 153.3 (C-3a). Спектр ЯМР ^{19}F (367 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: –144.73 –144.60 (м), –138.41 –138.27 (м). Найдено, %: C 65.63; H 5.21; N 19.79; F 8.89. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6$. Вычислено, %: C 65.70; H 5.27; N 19.99; F 9.04.

3-Бутил-7,8-дихлор-11-(4-*N,N*-диметиламино)-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38f). Выход



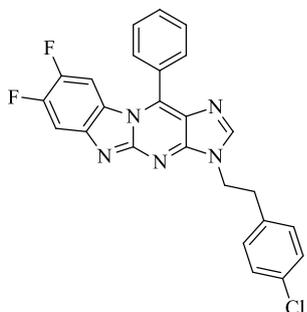
76%, оранжевый порошок, т. пл. 297–299 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 2958, 2920, 2852, 1686, 1581, 1497, 1230, 1196, 942, 858. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36–1.47 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.88–1.99 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.13 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 4.22 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.92 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5'), 7.46 (1H, с, H-6), 7.67 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6'), 7.91 (1H, с, H-9), 7.98 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.3 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 43.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 111.9 (2C, C-3', C-5'), 113.7 (C-1'), 116.2 (C-6), 119.8 (C-9), 122.3 (C-8), 126.1 (C-7), 127.0 (C-11a), 129.5 (C-9a), 130.7 (2C, C-2', C-6'), 143.2 (C-11), 144.9 (C-5a), 148.5 (C-2), 152.7 (C-4a), 153.5 (C-4'), 153.5 (C-3a). Найдено, %: C 60.77; H 5.06; N 18.47; Cl 15.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6$. Вычислено, %: C 60.93; H 4.89; N 18.54; Cl 15.64.

3-(4-Хлорфенилэтил)-11-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38g). Выход 80%, оранжевый



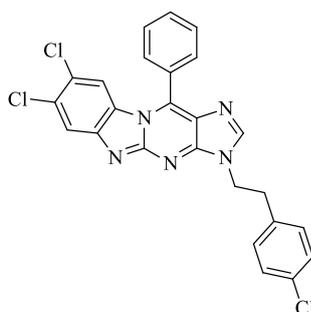
порошок, т. пл. 217–219 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3032, 1712, 1601, 1512, 1371, 1357, 1087, 1011, 967, 738. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3.19 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 4.41 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 6.77 (1H, д, $J = 8.5$, H-6), 6.90–6.96 (1H, м, H-8), 7.03 (2H, д, $J = 8.4$, H-2'', H-6''), 7.18 (2H, л, $J = 8.4$, H-3'', H-5''), 7.36–7.42 (1H, м, H-7), 7.58 (1H, с, H-2), 7.60–7.69 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.85 (1H, д, $J = 8.5$, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 34.6 (CH_2CH_2), 45.3 (CH_2CH_2), 114.7 (C-6), 119.5 (C-9), 119.9 (C-8), 125.9 (C-11a), 125.9 (C-7), 127.6 (C-9a), 128.5 (C-1'), 129.2 (2C, C-3'', C-5''), 129.3 (2C, C-2', C-6'), 129.6 (2C, C-3', C-5'), 130.3 (2C, C-2'', C-6''), 131.6 (C-4'), 133.2 (C-4''), 135.9 (C-1''), 141.7 (C-11), 145.4 (C-5a), 148.9 (C-2), 151.6 (C-4a), 153.0 (C-3a). Найдено, %: С 70.76; Н 4.16; N 16.47; Cl 8.24. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$. Вычислено, %: С 70.84; Н 4.28; N 16.52; Cl 8.36.

3-(4-Хлорфенилэтил)-7,8-дифтор-11-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38h). Выход 85%,



желтый порошок, т. пл. 297–299 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1644, 1583, 1541, 1470, 1398, 1257, 1184, 1092, 1014, 794. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3.20 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 4.41 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 6.56 (1H, дд, $J = 10.8, 7.3$, H-9), 7.03 (2H, д, $J = 8.3$, H-2'', H-6''), 7.20 (2H, д, $J = 8.3$, H-3'', H-5''), 7.58 (1H, дд, $J = 10.6, 7.5$, H-6), 7.60 (1H, с, H-2), 7.64–7.71 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 34.9 (CH_2CH_2), 45.3 (CH_2CH_2), 103.0 (д, $J = 24.8$, C-9), 106.4 (д, $J = 24.8$, C-6), 122.3 (д, $J = 10.8$, C-5a), 126.1 (C-11a), 127.7 (C-1'), 129.2 (2C, C-3'', C-5''), 129.3 (2C, C-2', C-6'), 129.9 (2C, C-3', C-5'), 130.3 (2C, C-2'', C-6''), 132.4 (C-4'), 133.3 (C-4''), 135.8 (C-1''), 141.1 (C-11), 141.6 (д, $J = 11.1$, C-9a), 145.4 (дд, $J = 240.9, 15.2$, H-8), 149.3 (C-2), 149.9 (дд, $J = 240.9, 15.2$, C-7), 152.5 (C-4a), 153.0 (C-3a). Спектр ЯМР ^{19}F (367 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: -143.31 – 143.19 (м), -137.32 – 137.21 (м). Найдено, %: С 65.15; Н 3.39; N 15.20; Cl 7.76; F 8.17. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_5$. Вычислено, %: С 65.29; Н 3.51; N 15.23; Cl 7.71; F 8.26.

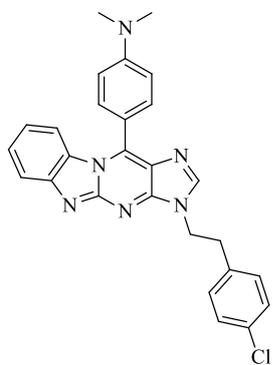
3-(4-Хлорфенилэтил)-7,8-дихлор-11-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38i). Выход 82%,



желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1573, 1489, 1420, 1369, 1331, 1282, 1083, 1014, 892, 794. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 3.18 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 4.41 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2CH_2), 6.84 (1H, с, H-6), 7.03 (2H, д, $J = 8.2$, H-2'', H-6''), 7.20 (2H, д, $J = 8.2$, H-3'', H-5''), 7.60 (1H, с, H-2), 7.66–7.74 (5H, м, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.88 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 34.9 (CH_2CH_2), 45.3 (CH_2CH_2), 115.9 (C-6), 120.3 (C-9), 123.3 (C-8), 126.3 (C-7), 126.6 (C-11a), 127.7 (C-9a), 129.2 (2C, C-3', C-5'), 129.3 (2C, C-3'', C-5''), 129.9 (2C, C-2', C-6'), 130.1 (C-1'), 130.3

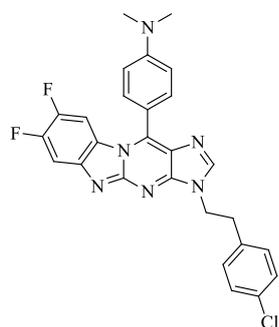
(2C, C-2'', C-6''), 132.2 (C-4'), 133.3 (C-4''), 135.7 (C-1''), 141.7 (C-11), 144.8 (C-5a), 149.4 (C-2), 152.7 (C-4a), 153.5 (C-3a). Найдено, %: C 60.80; H 3.10; N 14.12; Cl 21.37 C₂₅H₁₆Cl₃N₅. Вычислено, %: C 60.93; H 3.27; N 14.21; Cl 21.58.

3-(4-Хлорфенилэтил)-11-(4-*N,N*-диметиламин)-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-*a*]пурин (38g).



Выход 75%, оранжевый порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1863, 1697, 1632, 1603, 1489, 1362, 1296, 1191, 942, 720. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.12 (6H, с, (CH₃)₂N), 3.24 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂CH₂), 4.45 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂CH₂), 6.90 (2H, д, *J* = 8.7, H-3', H-5'), 7.04 (1H, т, *J* = 8.3, H-8), 7.09 (2H, д, *J* = 8.2, H-3'', H-5''), 7.25 (2H, д, *J* = 8.2, H-2'', H-6''), 7.35 (1H, д, *J* = 8.4, H-6), 7.46 (1H, т, *J* = 8.3, H-7), 7.62 (1H, с, H-2), 7.68 (2H, д, *J* = 8.7, H-2', H-6'), 7.93 (1H, д, *J* = 8.1, H-9). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 34.9 (CH₂CH₂), 40.3 (2C, (CH₃)₂N), 45.2 (CH₂CH₂), 111.8 (2C, C-3', C-5'), 114.6 (C-1'), 115.1 (C-6), 119.0 (C-9), 119.5 (C-8), 125.7 (C-7), 125.9 (C-11a), 127.9 (C-9a), 129.2 (2C, C-2'', C-6''), 130.3 (2 C, C-3'', C-5''), 130.8 (2C, C-2', C-6'), 133.1 (C-4''), 136.0 (C-1''), 143.4 (C-11), 144.9 (C-5a), 148.0 (C-2), 152.1 (C-4a), 152.5 (C-4'), 152.8 (C-3a). Найдено, %: C 69.50; H 4.83; N 18.12; Cl 7.49. C₂₇H₂₃ClN₆. Вычислено, %: C 69.45; H 4.96; N 18.00; Cl 7.59.

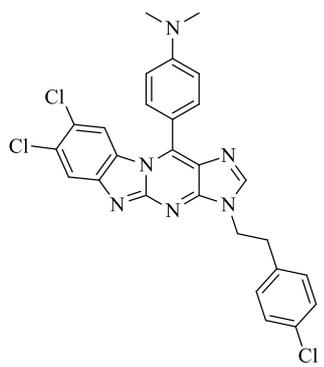
7,8-Дифтор-3-(4-хлорфенилэтил)-11-(4-*N,N*-диметиламин)-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-



a]пурин (38k). Выход 76%, оранжевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 2900, 2813, 1691, 1607, 1529, 1469, 1233, 1080, 1012, 807. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.14 (6H, с, (CH₃)₂N), 3.25 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂CH₂), 4.46 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂CH₂), 6.92 (2H, д, *J* = 8.9, H-3', H-5'), 7.08 (2H, д, *J* = 8.1, H-3'', H-5''), 7.19 (1H, дд, *J* = 7.4, 11.1, H-6), 7.26 (2H, д, *J* = 8.3, H-2'', H-6''), 7.60 (1H, с, H-2), 7.62–7.69 (3H, м, H-9, H-2', H-6'). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 34.9 (CH₂CH₂), 40.3 (2C, (CH₃)₂N), 45.3 (CH₂CH₂), 103.5 (д, *J* = 24.7, C-9), 106.0 (д, *J* = 24.7, C-6), 111.9 (2C, C-3', C-5'), 113.7 (C-1'), 122.8 (д, *J* = 11.1, C-5a), 125.9 (C-11a), 129.2 (2C, C-2'', C-6''), 130.3 (2C, H-3'', H-5''), 130.7 (2C, C-2', C-6'), 133.2 (C-4''), 135.9 (C-1''), 141.7 (д, *J* = 11.1, C-9a), 142.9 (C-11), 144.9 (дд, *J* = 240.4, 24.8, H-8), 148.2 (C-2), 149.8 (дд, *J* = 240.4, 24.8, C-7), 152.6 (C-4a), 152.8 (C-4'), 153.3 (C-3a). Спектр ЯМР ¹⁹F (367 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): -144.34 (1F, д, *J* = 21.5), -138.09 (1F, д, *J* = 21.5). Найдено, %: C 64.32; H 4.09; N 16.55; Cl 6.82; F 7.40. C₂₇H₂₁ClF₂N₆. Вычислено, %: C 64.48; H 4.21; N 16.71; Cl 7.05; F 7.55.

7,8-Дихлор-3-(4-хлорфенилэтил)-11-(4-*N,N*-диметиламин)-фенил-3*H*-бензимидазо[1,2-

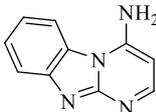
a]пурин (38l). Выход 76%, оранжевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 2922, 1897, 1746, 1656, 1629, 1602, 1525, 1440, 1187, 1119. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.14 (6H, с, (CH₃)₂N), 3.24 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂CH₂), 4.45 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂CH₂), 6.92 (2H, д, *J*



= 8.5, H-3', H-5'), 7.09 (2H, д, $J = 8.1$, H-3'', H-5''), 7.26 (2H, д, $J = 8.2$, H-2'', H-6''), 7.51 (1H, с, H-6), 7.60 (1H, с, H-2), 7.68 (2H, д, $J = 8.5$, H-2', H-6'), 7.96 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 34.9 (CH_2CH_2), 40.3 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 45.3 (CH_2CH_2), 111.9 (2C, C-3', C-5'), 113.6 (C-1'), 116.3 (C-6), 119.9 (C-9), 119.5 (C-8), 122.6 (C-8), 125.9 (C-7), 127.1 (C-11a), 129.3 (2C, C-2'', C-6''), 129.8 (C-9a), 130.3 (2C, H-3'', H-5''), 130.8 (2C, C-2', C-6'), 133.2 (C-4''), 135.9 (C-1''), 143.5 (C-11), 145.0 (C-5a), 148.3 (C-2), 152.8 (C-4a), 153.3 (C-4'), 153.5 (C-3a). Найдено, %: C 60.35; H 3.86; N 15.46; Cl 19.89. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_6$. Вычислено, %: C 60.52; H 3.95; N 15.68; Cl 19.85.

Бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амины 43а-с общая методика. К раствору соответствующего 2-аминобензимидазола **1а-с** (0.01 моль) в 4,4 мл пиридина и 3,0 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 1.38 г (0.01 моль) 3-морфолиноакрилонитрила (**42**). После смешения реагентов реакцию кипятили при температуре 140 °С в течение 4 ч. По истечению 4-х часов смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством EtOH (10 мл) и сушили, получая соответствующий продукт.

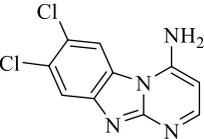
Бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (43а). Выход 74%, желтый порошок, т. пл. 288-291 °С.

 ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 3194, 3225 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 6.23 (1H, д, $J = 5.0$, H-3); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-8); 7.48 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.91 (2H, с, $-\text{NH}_2$); 8.25 (1H, д, $J = 5.0$, H-2); 8.41 (1H, д, $J = 8.2$, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д.: 89.1 (C-3); 111.3 (C-9a); 114.4 (C-9); 117.6 (C-6); 119.1 (C-8); 125.0 (C-7); 125.9 (C-4); 144.1 (C-5a); 152.2 (C-10a); 153.9 (C-2). Найдено, %: C 64.98; H 4.38; N 30.66. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: C 65.21; H 4.38; N 30.42.

7,8-Дифторбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (43б). Выход 61%, оранжевый порошок, т.

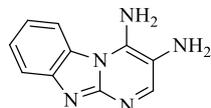
 пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1182 (C-F), 3284, 3294 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 6.22 (1H, д, $J = 5.2$, H-3); 7.67 (1H, д, $J = 11.3$, $J = 7.7$, H-6); 7.91 (2H, с, $-\text{NH}_2$); 8.24 (1H, д, $J = 5.2$, H-2); 8.57 (1H, д, $J = 11.5$, $J = 7.4$, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д.: 89.6 (C-3); 103.5 (C-9); 104.6 (C-6); 120.9 (C-9a); 140.7 (C-8); 143.1 (C-7); 147.2 (C-5a); 151.9 (C-4); 153.9 (C-10a); 154.7 (C-2). Найдено, %: C 54.29; H 2.72; F 16.99; N 25.69. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_4$. Вычислено, %: C 54.55; H 2.75; F 17.26; N 25.45.

7,8-Дихлорбензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (43с). Выход 56%, коричневый порошок, т.

 пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 778 (C-Cl), 3278, 3293 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 6.25 (1H, д, $J = 5.0$, H-3); 7.94 (1H, с, H-6); 8.13 (2H, с, $-\text{NH}_2$); 8.27 (1H, с, H-2); 8.76 (1H, д, $J = 8.2$, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д.: 90.5 (C-3); 116.2 (C-9); 118.0 (C-6); 121.2 (C-9a); 125.3 (C-7); 128.3

(C-5a); 128.5 (C-8); 151.9 (C-4); 152.8 (C-10a); 154.7 (C-2). Найдено, %: С 47.26; Н 2.37; Cl 28.15; N 22.21. C₁₀H₆Cl₂N₄. Вычислено, %: С 47.46; Н 2.39; Cl 28.02; N 22.14.

Бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3,4-диамин (48). К суспензии 3-(фенилазо)бензимидазо[1,2-

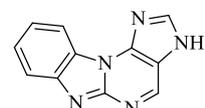


a]пиримидин-4-амина 1.44 г (0.005 моль) в 50 мл ДМФА добавляют 10% (по массе) Pd/C (5 мас. %). Полученную смесь гидрируют в автоклаве при 100 °С и давлении водорода 3–5 бар в течение 10 часов. Полученную суспензию

нагревают до полного растворения осадка, отфильтровывают от Pd/C, растворитель удаляют в вакууме, осадок промывают СНCl₃, фильтруют и сушат на воздухе. Выход 80%, коричневый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3338, 3188, 3066, 1642, 1605, 1569. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 7.24-7.21 (1H, м), 7.46-7.43 (1H, м), 7.60 (1H, д, *J* = 8.2), 7.96 (1H, с), 8.50 (1H, д, *J* = 8.3). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д.: 114.8, 115.1, 116.1, 118.7, 125.2, 126.2, 142.1, 148.0. Найдено, %: С 60.41; Н 4.63; N 34.90. C₁₀H₉N₅. Вычислено, %: С 60.29; Н 4.55; N 35.16.

2-*R*-3-*H*-Бензимидазо[2,1-*b*]пурины (51а-с) общая методика. К раствору 0.199 г (0.001 моль) бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-3,4-диамина (48) в 5 мл уксусной кислоты прибавляют (0.003 моль) соответствующего ортоэфира **41**, **50а,б**. Полученный раствор нагревают в течение 4 часов при 100 °С. Растворитель удаляют в вакууме, осадок промывают СНCl₃, фильтруют и сушат на воздухе.

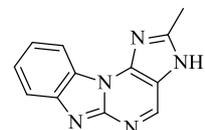
3-*H*-Бензимидазо[2,1-*b*]пурин (51а). Выход 81%, бежевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр,



ν, см⁻¹: 2978, 2463, 1624, 1590, 1483, 1223. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 7.33 (1H, т, *J* = 7.5), 7.44 (1H, т, *J* = 7.4), 7.75 (1H, д, *J* = 8.1), 8.48 (1H, д, *J* = 8.0), 8.84 (1H, с). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д.: 111.9,

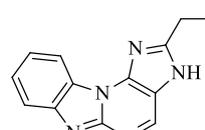
118.4, 121.2, 125.4, 126.2, 131.4, 138.1, 140.3, 141.0, 144.6, 153.4. Найдено, %: С 63.28; Н 3.27; N 33.62. C₁₁H₇N₅. Вычислено, %: С 63.15; Н 3.37; N 33.48.

2-Метил-3-*H*-Бензимидазо[2,1-*b*]пурин (51б). Выход 75%, бежевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК



спектр, ν, см⁻¹: 3077, 2705, 2513, 1626, 1461, 1346. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 2.66 (3H, с), 7.44 (1H, т, *J* = 7.7), 7.53 (1H, т, *J* = 7.7), 7.85 (1H, д, *J* = 8.2), 8.48 (1H, д, *J* = 8.0), 9.00 (1H, с). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц,

ДМСO-d₆) δ, м. д.: 14.1, 112.3, 118.2, 122.6, 124.9, 126.2, 131.5, 141.0, 141.8, 144.7, 151.1, 153.9. Найдено, %: С 64.45; Н 4.07; N 31.46. C₁₁H₇N₅. Вычислено, %: С 64.56; Н 4.06; N 31.37.



2-Этил-3-*H*-Бензимидазо[2,1-*b*]пурин (51с). Выход 76%, коричневый

порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2980, 2847, 2483, 1624, 1532, 1313.

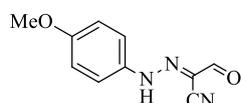
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, *J* = 7.7), 3.00

(2H, к, *J* = 7.6), 7.43 (1H, т, *J* = 7.7), 7.52 (1H, т, *J* = 7.6), 7.85 (1H, д, *J* = 8.3), 8.49 (1H, д, *J* = 8.0), 8.99 (1H, с). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСO-d₆) δ, м. д.: 10.7, 22.4, 112.2, 118.3, 121.9, 124.6,

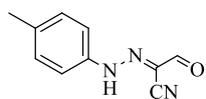
126.1, 132.2, 141.1, 143.0, 144.7, 154.0, 156.5. Найдено, %: С 65.73; Н 4.58; N 29.63. C₁₁H₇N₅. Вычислено, %: С 65.81; Н 4.67; N 29.52.

3-Оксо-2-фенилгидразонопропионитрилы 45а-е общая методика. Раствор соответствующей арилдиазониевой соли **44** получали добавлением раствора нитрита натрия (0,83 г 0,012 моль, 1,2 экв.) в 10 мл H₂O к охлажденному раствору (0-5 °С) гидрохлорида ариламина (0,01 моль 1 экв.) в 20 мл 50% EtOH и 2,5 мл конц. HCl) при перемешивании. Затем полученный раствор соли арилдиазония порциями добавляли к раствору (0-5 °С) 3-морфолиноакрилонитрила **42** (1,38 г, 0,01 моль, 1 экв.) и ацетата натрия (0,66 г, 0,008 моль, 0,8 экв.) в 20 мл. 50% этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Твердый продукт собирали фильтрованием и перекристаллизовали из этанола.

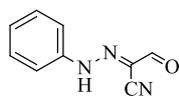
3-Оксо-2-((4-метоксифенил)-пропионитрил (45а). Выход 86%, коричневый порошок, т. пл. 195-198 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 2997, 2203, 1658, 1608, 1548, 1452. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.77 (3H, с, OCH₃), 7.01 (2H, д, *J* = 9.2, H-3,5 C₆H₄), 7.51 (2H, д, *J* = 9.2, H-2,6 C₆H₄), 9.47 (1H, с, CHO), 12.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 55.4, 110.5, 113.2 (2C), 114.7 (2C), 118.1, 135.2, 157.4, 186.3. Найдено, %: С 59.11; Н 4.28; N 20.60. C₁₀H₉N₃O₂. Вычислено, %: С 59.11; Н 4.46; N 20.68.



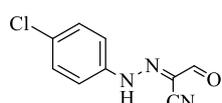
3-Оксо-2-(*p*-толил-гидразоно)-пропионитрил (45b). Выход 78%, оранжевый порошок, т. пл. 195-198 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 2995, 2253, 1662, 1601, 1536, 1453. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃), 7.23 (2H, д, *J* = 8.4, H-3,5 C₆H₄), 7.45 (2H, д, *J* = 8.5, H-2,6 C₆H₄), 9.47 (1H, с, CHO), 12.69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 20.5, 110.4, 113.7, 116.6 (2C), 129.9 (2C), 135.1, 139.4, 186.3. Найдено, %: С 64.15; Н 4.73; N 22.46. C₁₀H₉N₃O. Вычислено, %: С 64.16; Н 4.85; N 22.45.



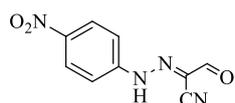
3-оксо-2-фенилгидразонопропионитрил (45с). Выход 83%, оранжевый порошок, т. пл. 174-177 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 2935, 2205, 1655, 1598, 1528, 1459. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.29 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 C₆H₅), 7.44 (2H, т, *J* = 7.8, H-3,5 C₆H₅), 7.56 (2H, д, *J* = 8.0, H-2,6 C₆H₅), 9.50 (1H, с, CHO), 12.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 110.2, 114.3, 116.6 (2C), 125.6, 129.5 (2C), 141.7, 186.3. Найдено, %: С 62.53; Н 3.99; N 24.23. C₉H₇N₃O. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.07; N 24.27.



3-Оксо-2-((4-хлор-фенилгидразоно)-пропионитрил (45d). Выход 83%, оранжевый порошок, т. пл. 163-166 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 3045, 2193, 1670, 1627, 1601, 1427. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.49 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5 C₆H₄), 7.55 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 C₆H₄), 9.49 (1H, с, CHO), 12.77 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, ДМСО-d₆) δ , м. д.: 110.1, 114.8, 118.2 (2C), 129.5 (2C), 140.7, 186.6. Найдено, %: С 51.97; Н 3.07; N 20.15. C₉H₆ClN₃O. Вычислено, %: С 52.07; Н 2.91; N 20.24.



3-Оксо-2-((4-нитро-фенилгидразоно)-пропионитрил (45e). Выход 80%, оранжевый порошок,

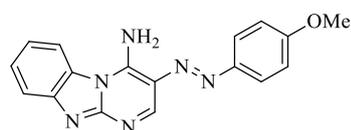


т. пл. 223-226 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3029, 2226, 1682, 1516, 1335, 1240.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д. (J , Гц): 7.71 (2H, д, $J = 8.9$, H-2,6 C_6H_4), 8.30 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 C_6H_4), 9.53 (1H, с, C=O), 12.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д.: 109.8, 116.6 (2C), 117.3, 125.6 (2C), 143.7, 147.1, 186.6. Найдено, %: С 49.38; Н 2.78; N 25.74. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.55; Н 2.77; N 25.68.

3-(Арил)дiazенил)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амины 47а-е, 52а-е общая методика. К перемешиваемому раствору 3-оксо-2-(арилгидразоно)пропионитрила **45а-е** (0,01 моль, 1 экв.) в эквимолярной смеси пиридин/уксусная кислота (30 мл) добавляли соответствующий 2-аминобензимидазол **1а** или **1б** (0,01 моль, 1 экв.) и смесь перемешивали при кипячении (температура масляной бани 145 °С) в течение 5 часов. Полученный осадок отфильтровывали и промывали 10 мл EtOH и 10 мл ацетона с получением аналитически чистого продукта.

3-(4-Метоксифенилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (47а). Выход 80%, оранжевый



порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3286, 3107, 1642, 1563,

1454, 1430. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + 0.1 \text{ ml CF}_3\text{COOD}$) δ , м. д.

д. (J , Гц): 3.99 (3H, с, $-\text{OCH}_3$), 7.12 (2H, д, 9.1, H-3', H-5'), 7.77 (1H, т,

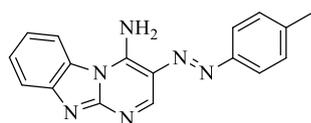
$J = 7.9$, H-7), 7.90 (1H, т, $J = 7.8$, H-8), 7.94 – 8.01 (3H, м, H-6, H-3', H-5'), 8.37 (1H, д, $J = 8.5$, H-

9), 9.20 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3 + 0.1 \text{ ml CF}_3\text{COOD}$) δ , м. д.: 55.6, 115.1,

115.2, 115.5 (2C), 123.4, 124.9, 125.8 (2C), 126.9, 130.5, 134.3, 145.0, 146.2, 147.9, 154.5, 164.0.

Найдено, %: С 63.95; Н 4.55; N 26.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 64.14; Н 4.43; N 26.40.

3-(*n*-Толилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (47б). Выход 85%, оранжевый порошок,



т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3290, 3108, 1642, 1600, 1453, 1427.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + 0.1 \text{ ml CF}_3\text{COOD}$) δ , м. д. (J , Гц): 2.48

(3H, с, $-\text{CH}_3$), 7.39 (2H, д, $J = 8.1$, H-3', H-5'), 7.77 (1H, т, $J = 8.0$, H-7),

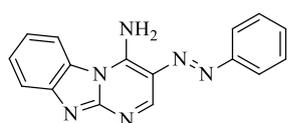
7.82 – 7.94 (3H, м, H-8, H-2', H-6'), 7.98 (1H, д, $J = 8.2$, H-9), 8.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6), 9.24 (1H, с,

H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{CDCl}_3 + 0.1 \text{ ml CF}_3\text{COOD}$) δ , м. д.: 21.5, 115.1, 115.2, 123.3, 123.4

(2C), 125.0, 126.9, 130.5, 130.8 (2C), 131.3, 145.1, 145.6, 147.8, 149.6, 155.7. Найдено, %: С 67.49;

Н 4.73; N 27.72. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6$. Вычислено, %: С 67.54; Н 4.67; N 27.80.

3-(Фенилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (47с). Выход 90%, оранжевый порошок, т.



пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3275, 3132, 1643, 1605, 1456, 1439.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CDCl}_3 + 0.1 \text{ ml CF}_3\text{COOD}$) δ , м. д. (J , Гц): 7.65

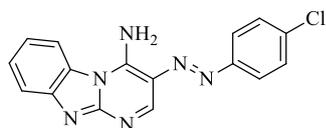
– 7.54 (3H, м, H-7, H-3', H-5'), 7.77 (1H, т, $J = 8.0$, H-8), 7.86 – 8.01 (4H, м,

H-9, H-2', H-4', H-6'), 8.37 (1H, д, $J = 8.6$, H-6), 9.27 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3

+ 0.1 ml CF_3COOD) δ , м. д.: 115.1, 115.2, 123.2, 123.3 (2C), 125.0, 126.9, 130.0 (2C), 130.4, 131.3,

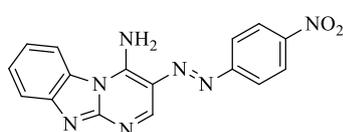
133.8, 145.3, 147.6, 151.5, 156.3. Найдено, %: С 66.52; Н 4.35; N 29.05. С₁₆Н₁₂Н₆. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.20; N 29.15.

3-(4-Хлорфенилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (47d). Выход 82%, оранжевый



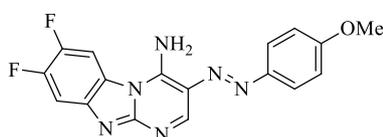
порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3127, 1646, 1606, 1567, 1394, 1262. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.57 (2H, д, *J* = 8.5, Н-3', Н-5'), 7.77 (1H, т, *J* = 7.9, Н-7), 7.86 – 7.95 (3H, м, Н-8, Н-2', Н-6'), 7.97 (1H, д, *J* = 8.4, Н-6), 8.37 (1H, д, *J* = 8.4, Н-9), 9.26 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д.: 115.1, 115.2, 123.2, 124.5 (2С), 125.0, 127.0, 130.39 (2С), 130.42, 131.4, 140.3, 145.4, 147.7, 149.9, 156.4. Найдено, %: С 59.36; Н 3.62; N 25.98. С₁₆Н₁₁СlN₆. Вычислено, %: С 59.54; Н 3.44; N 26.04.

3-(4-Нитрофенилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (47e). Выход 85%, пурпурно-



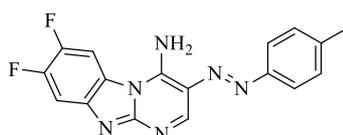
красный порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3292, 3065, 1642, 1605, 1568, 1335. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.79 (1H, т, *J* = 8.0, Н-7), 7.92 (1H, т, *J* = 7.8, Н-8), 7.99 (1H, д, *J* = 8.3, Н-9), 8.14 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2', Н-6'), 8.37 – 8.50 (3H, м, Н-6, Н-3', Н-5'), 9.35 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д.: 115.2, 115.3, 123.5, 124.1 (2С), 125.1, 125.6 (2С), 127.2, 130.3, 131.4, 145.8, 147.4, 149.7, 155.0, 158.1. Найдено, %: С 57.80; Н 3.21; N 29.33. С₁₆Н₁₁Н₇О₂. Вычислено, %: С 57.66; Н 3.33; N 29.42.

7,8-Дифтор-3-(4-метоксифенилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (52a). Выход 80%,



бронзовый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3299, 3114, 1648, 1563, 1479, 1461. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.99 (3H, с, -OCH₃), 7.11 (2H, д, *J* = 9.0, Н-3', Н-5'), 7.82 (1H, дд, *J* = 8.8, 6.3, Н-6), 7.96 (2H, д, *J* = 8.9, Н-2', Н-6'), 8.40 (1H, дд, *J* = 8.8, 6.3, Н-9), 9.17 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 56.1, 104.2 (д, *J* = 24.2), 105.5 (д, *J* = 26.1), 115.5 (2С), 120.3 (д, *J* = 10.0), 123.3, 125.8 (2С), 127.5 (д, *J* = 10.9), 145.8, 146.2, 147.6, 149.3 (дд, *J* = 253.9, 14.8), 152.3 (дд, *J* = 258.7, 14.3), 154.1, 164.1. Найдено, %: С 57.65; Н 3.40; N 23.68. С₁₇Н₁₂Н₂О. Вычислено, %: С 57.63; Н 3.41; N 23.72.

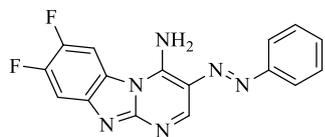
7,8-Дифтор-3-(*n*-толилазо)бензимидазо[1,2-а]пиримидин-4-амин (52b). Выход 88%,



бронзовый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 3295, 3031, 1648, 1562, 1480, 1427. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, -CH₃), 7.40 (2H, д, *J* = 8.1, Н-3', Н-5'), 7.78–7.90 (3H, м, *J* = 9.8, Н-6, Н-2', Н-6'), 8.40 (1H, дд, *J* = 8.9, 6.2, Н-9), 9.21 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 21.5, 104.3 (д, *J* = 25.1), 105.5 (д, *J* = 25.1), 120.3 (д, *J* = 12.3), 123.2, 123.5 (2С), 127.6 (д, *J* = 9.1), 130.8 (2С), 145.8, 145.9,

147.5, 149.4 (дд, $J = 254.0, 14.8$), 149.6, 152.5 (дд, $J = 258.5, 14.7$), 155.2. Найдено, %: С 60.47; Н 3.43; N 24.71. $C_{17}H_{12}F_2N_6$. Вычислено, %: С 60.35; Н 3.58; N 24.84.

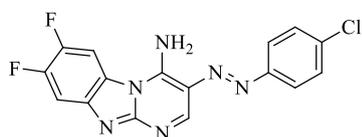
7,8-Дифтор-3-(фенилазо)бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-амин (52с). Выход 84%, бронзовый



порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3289, 3105, 1647, 1562, 1519, 1421. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 7.54–7.67 (3H, м, Н-3', Н-4', Н-5'), 7.83 (1H, дд, $J = 8.5, 6.5$, Н-6), 7.95 (2H, д, $J = 8.2$, Н-2', Н-6'), 8.40 (1H, дд, $J = 8.5, 6.5$, Н-9), 9.25 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 104.3 (д, $J = 25.2$), 105.5 (д, $J = 25.2$), 120.4 (д, $J = 12.7$), 123.2, 123.4 (2С), 127.5 (д, $J = 12.7$), 130.1 (2С), 134.0, 146.1, 147.4, 149.4 (дд, $J = 256.5, 14.9$), 151.4, 152.5 (дд, $J = 256.5, 14.9$), 156.0. Найдено, %: С 59.20; Н 3.15; N 25.86.

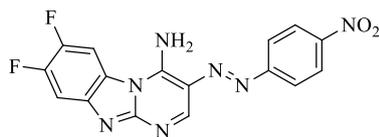
$C_{16}H_{10}F_2N_6$. Вычислено, %: С 59.26; Н 3.11; N 25.92.

7,8-Дифтор-3-(4-хлорфенилазо)бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-амин (52d). Выход 81%,



бронзовый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3290, 3116, 1649, 1566, 1482, 1463. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 7.56 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3', Н-5'), 7.83 (1H, дд, $J = 8.8, 6.2$, Н-6), 7.91 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2', Н-6'), 8.41 (1H, дд, $J = 8.8, 6.2$, Н-9), 9.24 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 104.3 (д, $J = 24.2$), 105.6 (д, $J = 26.1$), 120.3 (д, $J = 12.3$), 123.2, 124.6 (2С), 127.4 (д, $J = 8.9$), 130.4 (2С), 140.4, 146.2, 147.4, 149.4 (дд, $J = 254.3, 14.9$), 149.9, 152.5 (дд, $J = 259.0, 14.6$), 155.9. Найдено, %: С 53.50; Н 2.57; N 23.40. $C_{16}H_{10}F_2N_6$. Вычислено, %: С 53.57; Н 2.53; N 23.43.

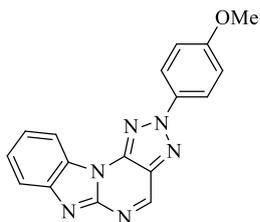
7,8-Дифтор-3-(4-нитрофенилазо)бензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-амин (52е). Выход 83%,



пурпурно-красный порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 3302, 3139, 1647, 1566, 1431, 1342. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 7.84 (1H, дд, $J = 8.8, 6.3$, Н-6), 8.13 (2H, д, $J = 8.9$, Н-2', Н-6'), 8.37–8.51 (3H, м, Н-9, Н-3', Н-5'), 9.34 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 104.4 (д, $J = 24.3$), 105.6 (д, $J = 26.2$), 120.5 (д, $J = 12.3$), 123.5, 124.1 (2С), 125.6 (2С), 127.3 (д, $J = 9.3$), 146.6, 147.0, 149.6 (дд, $J = 254.3, 14.9$), 149.8, 152.6 (дд, $J = 259.0, 14.8$), 154.9, 157.9. Найдено, %: С 51.90; Н 2.59; N 26.48. $C_{16}H_9F_2N_7O_2$. Вычислено, %: С 52.04; Н 2.46; N 26.55.

2-Арил-2H-бензимидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины 53а-е, 54а-е общая методика. К суспензии соответствующего производного **47а-е, 52а-е** (1,5 ммоль, 1 экв.) В пиридине (15 мл) добавляют $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0,746 г, 3,75 ммоль, 2,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4,5 или 6 ч при 100 ° С (температура масляной бани). Затем смесь выливают в воду, продукт отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле 60 используя $CHCl_3$ в качестве элюента с получением ожидаемого чистого продукта.

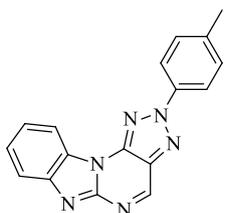
2-(4-Метоксифенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (53a). Выход



78%, желтый порошок, т. пл. 238–241 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1665, 1628, 1603, 1554, 1481, 1441. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.93 (3H, с, OCH₃), 7.11 (2H, д, *J* = 9.1, H-3', H-5'), 7.57–7.64 (2H, м, H-8, H-9), 8.10 (1H, д, *J* = 4.7, H-10), 8.28 (2H, д, *J* = 9.1, H-2', H-6'), 8.39 (1H, д, *J* = 4.7, H-7), 9.41 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 55.9, 113.5,

115.0 (2C), 121.3, 121.8 (2C), 124.5, 125.7, 127.8, 130.7, 133.1, 143.5, 146.0, 148.9, 149.9, 160.9. Найдено, %: С 64.70; Н 3.74; N 26.50. С₁₇Н₁₂N₆O. Вычислено, %: С 64.55; Н 3.82; N 26.57.

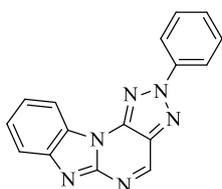
2-(*p*-толил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (53b). Выход 83%,



желтый порошок, т. пл. 228–231 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1634, 1496, 1473, 1444, 1356, 1289. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, -CH₃), 7.40 (2H, д, *J* = 8.4, H-3', H-5'), 7.55–7.66 (2H, м, H-8, H-9), 8.05–8.14 (1H, м, H-10), 8.22 (2H, д, *J* = 8.4, H-2', H-6'), 8.32–8.44 (1H, м, H-7), 9.41 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 21.4, 113.5, 120.1 (2C), 121.4, 124.6, 125.7,

127.8, 130.5 (2C), 130.9, 137.4, 140.3, 143.5, 145.9, 149.0, 149.9. Найдено, %: С 67.80; Н 3.95; N 28.20. С₁₇Н₁₂N₆. Вычислено, %: С 67.99; Н 4.03; N 27.98.

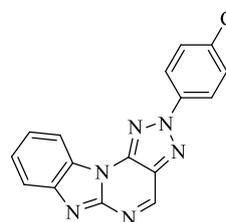
2-Фенил-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (53c). Выход 84%, желтый



порошок, т. пл. 250–253 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1699, 1589, 1555, 1477, 1443, 1356. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.53 (1H, т, *J* = 7.4, H-4'), 7.58–7.64 (4H, м, H-3', H-5', H-8, H-9), 8.10 (1H, с, H-10), 8.35 (2H, д, *J* = 7.6, H-2, H-6), 8.37 (1H, с, H-7), 9.43 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц,

CDCl₃) δ , м. д.: 113.4, 120.2 (2C), 121.4, 124.7, 125.7, 127.8, 129.8, 129.9 (2C), 131.0, 139.6, 143.5, 145.9, 149.1, 149.8. Найдено, %: С 67.15; Н 3.33; N 29.31. С₁₆Н₁₀N₆. Вычислено, %: С 67.12; Н 3.52; N 29.35.

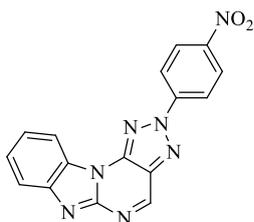
2-(4-Хлорфенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (53d). Выход 73%,



желтый порошок, т. пл. 227–230 °С. ИК спектр, ν_{\max} (см⁻¹): 1630, 1554, 1485, 1443, 1412, 1364. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.56–7.65 (4H, м, H-3', H-5', H-8, H-9), 8.07–8.14 (1H, м, H-10), 8.31 (2H, д, *J* = 8.9, H-2', H-6'), 8.34–8.40 (1H, м, H-7), 9.42 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц,

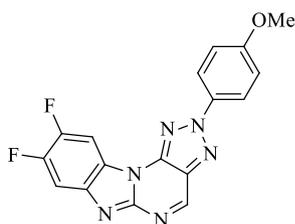
CDCl₃) δ , м. д.: 113.4, 121.4 (2C), 121.5, 124.9, 125.8, 127.8, 130.2 (2C), 131.2, 135.8, 138.0, 143.5, 146.0, 149.0, 149.8. Найдено, %: С 59.84; Н 2.98; N 26.01. С₁₆Н₉ClN₆. Вычислено, %: С 59.92; Н 2.83; N 26.20.

2-(4-Нитрофенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (53e). Выход 79%,



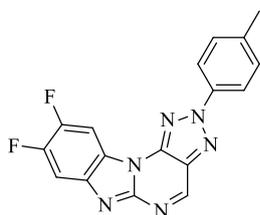
желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1681, 1632, 1588, 1519, 1470, 1440. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.65 (2H, м, Н-8, Н-9), 8.13 (1H, дд, *J* = 5.8, 2.8, Н-10), 8.38 (1H, дд, *J* = 5.8, 2.6, Н-7), 8.51 (2H, д, *J* = 9.2, Н-2', Н-6'), 8.57 (2H, д, *J* = 9.2, Н-3', Н-5'), 9.46 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 113.4, 120.7 (2С), 121.8, 125.4, 125.7 (2С), 126.1, 127.9, 132.0, 143.4, 143.6, 146.3, 147.9, 148.9, 149.7. Найдено, %: С 58.06; Н 2.64; N 29.79. С₁₆Н₉Н₇О₂. Вычислено, %: С 58.01; Н 2.74; N 29.60.

8,9-Дифтор-2-(4-метоксифенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин



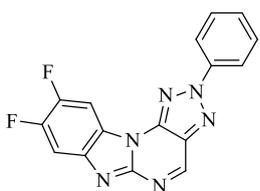
(54a). Выход 80%, желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1643, 1619, 1464, 1387, 1358, 1295. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃+ 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 3.98 (3H, с, OCH₃), 7.19 (2H, д, *J* = 9.1, Н-3', Н-5'), 8.03 (1H, т, *J* = 7.3, Н-10), 8.40 (2H, д, *J* = 9.1, Н-2', Н-6'), 8.45 (1H, т, *J* = 6.8, Н-7), 9.77 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃ + 0.1 ml CF₃COOD) δ , м. д. (*J*, Гц): 56.2, 104.1 (д, *J* = 24.2), 105.1 (д, *J* = 24.1), 115.6 (2С), 120.3 (д, *J* = 14.9), 123.0 (2С), 126.9 (д, *J* = 14.7), 132.1, 132.6, 144.4, 145.3, 150.8 (дд, *J* = 244.4, 11.9), 152.5 (дд, *J* = 245.7, 11.8), 154.9, 162.8. Найдено, %: С 57.71; Н 2.96; N 23.55. С₁₇Н₁₀Ф₂Н₆О. Вычислено, %: С 57.96; Н 2.86; N 23.85.

8,9-Дифтор-2-(*n*-толил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (54b). Выход



76%, желтый порошок, т. пл. 296-299 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1627, 1591, 1463, 1390, 1358, 1202. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (3H, с, -CH₃), 7.42 (2H, д, *J* = 8.1, Н-3', Н-5'), 7.87 (1H, дд, *J* = 8.8, 8.2, Н-10), 8.16-8.27 (3H, м, Н-7, Н-2', Н-6'), 9.42 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 21.5, 101.6 (д, *J* = 23.0), 108.8 (д, *J* = 20.0), 120.2 (2С), 123.0 (д, *J* = 12.3), 130.6 (2С), 130.7, 137.2, 139.3 (д, *J* = 10.5), 140.6, 145.5, 149.1, 148.9 (дд, *J* = 134.6, 15.5), 150.4 (дд, *J* = 130.1, 17.4), 151.0. Найдено, %: С 60.95; Н 2.86; N 24.75. С₁₇Н₁₀Ф₂Н₆. Вычислено, %: С 60.71; Н 3.00; N 24.99.

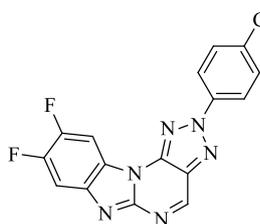
8,9-Дифтор-2-фенил-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (54c). Выход



78%, желтый порошок, т. пл. 289-292 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm⁻¹): 1621, 1591, 1463, 1392, 1356, 1207. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 7.55 (1H, т, *J* = 7.4, Н-4'), 7.59-7.68 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.87 (1H, дд, *J* = 9.8, 7.7, Н-10), 8.18 (1H, дд, *J* = 8.6, 7.3, Н-7), 8.35 (2H, д, *J* = 7.5, Н-2', Н-6'), 9.42 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃) δ , м. д. (*J*, Гц): 101.5 (д, *J* = 9.2), 101.6 (д, *J* = 9.3), 108.9 (д, *J* = 21.3), 120.3 (2С), 123.0 (д, *J* = 12.6), 130.0 (2С), 130.1, 139.4 (д, *J* = 13.0), 139.5, 145.5, 148.84

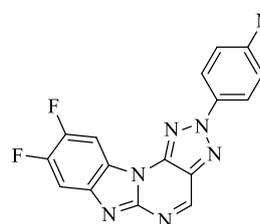
(дд, $J = 127.4, 17.9$), 149.1, 150.5 (дд, $J = 124.1, 17.1$), 150.9. Найдено, %: С 59.52; Н 2.70; N 25.37. $C_{16}H_8F_2N_6$. Вычислено, %: С 59.63; Н 2.50; N 26.08.

8,9-Дифтор-2-(4-хлорфенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (54d).



Выход 81%, желтый порошок, т. пл. 289-292 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1643, 1594, 1460, 1385, 1326, 1254. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$) δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (2H, д, $J = 7.4$, Н-3', Н-5'), 7.88 (1H, дд, $J = 10.0, 7.3$, Н-10), 8.17 (1H, дд, $J = 8.5, 7.3$, Н-7), 8.30 (2H, д, $J = 8.9$, Н-2', Н-6'), 9.42 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, $CDCl_3$) δ , м. д. (J , Гц): 101.5 (д, $J = 22.6$), 109.0 (д, $J = 19.8$), 121.5 (2С), 123.1 (д, $J = 9.8$), 130.3 (2С), 131.1, 136.2, 138.0, 139.4 (д, $J = 9.7$), 145.7, 148.9 (дд, $J = 118.3, 18.2$), 149.0, 150.6 (дд, $J = 128.1, 10.3$), 150.9. Найдено, %: С 53.64; Н 2.17; N 23.45. $C_{16}H_7ClF_2N_6$. Вычислено, %: С 53.87; Н 1.98; N 23.56.

8,9-Дифтор-2-(4-нитрофенил)-2H-бензимидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (54e).

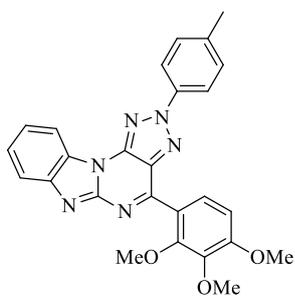


Выход 76%, желтый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 1645, 1626, 1465, 1389, 1344, 1292. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 8.06 (1H, т, $J = 7.5$, Н-7), 8.45 (1H, т, $J = 7.1$, Н-7), 8.59 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2', Н-6'), 8.68 (2H, д, $J = 8.9$, Н-3', Н-5'), 9.85 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3 + 0.1$ ml CF_3COOD) δ , м. д. (J , Гц): 104.0 (д, $J = 24.5$), 105.5 (д, $J = 24.6$), 120.8 (д, $J = 12.3$), 122.2 (2С), 126.1 (2С), 127.2 (д, $J = 12.2$), 133.5, 142.5, 144.6, 146.7, 149.6, 150.8 (дд, $J = 135.9, 15.1$), 153.4 (дд, $J = 136.8, 15.5$), 155.8. Найдено, %: С 52.49; Н 1.87; N 26.75. $C_{16}H_7F_2N_7O_2$. Вычислено, %: С 52.32; Н 1.92; N 26.70.

Синтез 2-(*n*-толил)-4-(R)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидинов 56а-е (общая методика).

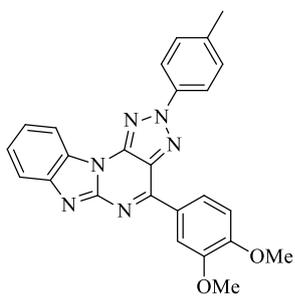
К раствору 0.30 г (0.001 моль) 2-(*n*-толил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидина **53b** в 5 мл CF_3COOH прибавляют 0.001 моль соответствующего нуклеофильного агента **55а-е**. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, реакционную массу концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют 1,4-диоксан 10 мл и затем раствор 0.66 г (0.002 моль) $K_3[Fe(CN)_6]$ и 0.11 г (0.002 моль) КОН в 20 мл H_2O . Полученную суспензию перемешивают в течение 5 часов, экстрагируют $CHCl_3$ (2x20 мл), объединённую органическую фазу сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле 60, используя $CHCl_3$ в качестве элюента, получая соответствующий чистый продукт.

2-(*n*-Толлил)-4-(2,3,4-триметоксифенил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-е]пиримидин (56а). Выход 57%, желтый порошок, т. пл. 226-228°С. ИК спектр, ν_{\max} (cm^{-1}): 2935,



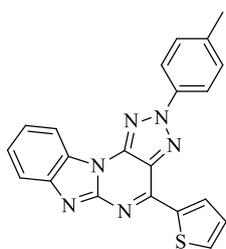
1631, 1593, 1479, 1292, 1094. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (3H, с, CH_3), 3.95 (3H, с, OCH_3), 3.99 (3H, с, OCH_3), 4.13 (3H, с, OCH_3), 6.89 (1H, д, $J = 8.8$, H-5'), 7.34 (2H, д, $J = 8.3$, H-3'', H-5''), 7.54-7.59 (2H, м, H-8, H-9), 7.74 (1H, д, $J = 8.8$, H-6'), 8.02-8.10 (1H, м, H-10), 8.18 (2H, д, $J = 8.2$, H-2'', H-6''), 8.32-8.39 (1H, м, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ (м.д.): 21.3, 56.3, 61.0, 62.4, 107.4, 113.2, 119.9 (2C), 120.9, 122.8, 124.0, 125.3, 126.9, 127.9, 130.3 (2C), 130.9, 137.5, 139.8, 142.7, 144.0, 145.8, 150.3, 153.5, 156.2, 156.7. Найдено, %: С 67.15, Н 4.83, N 17.86. Брутто-формула $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ Вычислено, %: С 66.94, Н 4.75, N 18.02;

2-(*n*-Толлил)-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (56b).



Выход 62%, желтый порошок, т. пл. 257-259 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 2933, 1678, 1631, 1598, 1482, 1271. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (3H, с, CH_3), 3.97 (3H, с, OCH_3), 4.03 (3H, с, OCH_3), 6.97 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'), 7.33 (2H, д, $J = 8.3$, H-3'', H-5''), 7.47-7.55 (2H, м, H-8, H-9), 7.98 (1H, д, $J = 7.7$, H-10), 8.16 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'', H-6''), 8.25 (1H, д, $J = 7.6$, H-7), 8.39 (1H, с, H-2'), 8.66 (1H, д, $J = 8.4$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ (м.д.): 21.3, 56.08, 56.14, 110.6, 111.0, 113.0, 119.5 (2C), 120.4, 123.7, 124.9, 125.3, 127.4, 127.8, 129.5, 130.2 (2C), 137.0, 139.8, 143.7, 146.9, 149.3, 149.9, 153.1, 153.7. Найдено, %: С 68.96, Н 4.63, N 19.12. Брутто-формула $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ Вычислено, %: С 68.80, Н 4.62, N 19.25.

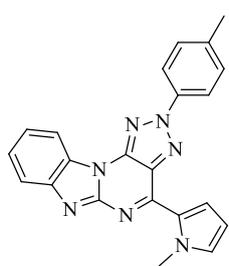
2-(*n*-Толлил)-4-(тиофен-2-ил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (56с).



Выход 65%, оранжевый порошок, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 3045, 1694, 1628, 1539, 1407, 1344. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, CH_3), 7.31 (1H, дд, $J = 5.0, 3.8$, H-3'), 7.39 (2H, д, $J = 8.2$, H-3'', H-5''), 7.50-7.58 (2H, м, H-8, H-9), 7.74 (1H, дд, $J = 5.0, 1.2$, H-4'), 7.99-8.04 (1H, м, H-10), 8.25 (2H, д, $J = 8.4$, H-2'', H-6''), 8.29-8.33 (1H, м, H-7), 8.77 (1H, дд, $J = 3.8, 1.2$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ (м.д.): 21.4, 113.0, 119.8 (2C), 120.8, 123.9, 125.4, 128.1, 128.6, 128.9, 130.3 (2C), 133.5, 134.0, 137.2, 140.0, 140.1, 144.1, 145.9, 149.7, 150.0. Найдено, %: С 65.86, Н 3.63, N 22.05. Брутто-формула $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ Вычислено, %: С 65.95, Н 3.69, N 21.97.

4-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-2-(*n*-толил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидин (56d).

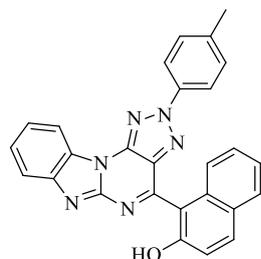
Выход 59%, желтый порошок, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 3080, 1626, 1548, 1437, 1405, 1219. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.46 (3H, с, CH_3), 4.36 (3H, с, NCH_3), 6.36 (1H, дд, $J = 4.0, 2.4$, H-4'), 7.01 (1H, д, $J = 2.4$, H-3'), 7.36 (2H, д, $J = 8.2$,



Н-3'', Н-5''), 7.45-7.54 (2H, м, Н-8, Н-9), 7.94 (1H, д, $J = 7.5$, Н-10), 8.08 (1H, д, $J = 1.7$, Н-5'), 8.21 (2H, д, $J = 8.5$, Н-2'', Н-6''), 8.25 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ (м.д.): 21.3, 39.6, 109.9, 112.8, 119.7 (2С), 120.0, 122.2, 123.4, 125.2, 126.9, 128.0, 129.1, 130.2 (2С), 132.7, 137.3, 139.7, 143.5, 145.7, 148.0, 150.2. Найдено, %: С 69.53, Н 4.59, N 25.76. Брутто-формула

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_7$ Вычислено, %: С 69.64, Н 4.52, N 25.84.

4-(1-Нафталин-2-ол)-2-(*n*-толил)-2H-бенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,2,3]триазоло[4,5-



e]пиримидин (56e). Выход 67%, оранжевый порошок, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν_{max} (cm^{-1}): 3041, 2951, 1623, 1433, 1339, 1274. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, CH_3), 7.20-7.39 (6H, м), 7.47-7.53 (2H, м, Н-8, Н-9), 7.77 (1H, д, $J = 6.9$, Н-10), 7.88 (1H, д, $J = 9.0$, Н-3'), 7.92-8.00 (3H, м), 8.24-8.32 (1H, м, Н-7), 11.79 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

CDCl_3), δ (м.д.): 21.4, 112.3, 113.3, 119.8, 120.0 (2С), 120.8, 124.3, 124.4, 125.8, 126.2, 126.5, 128.0, 128.4, 129.1, 130.3, 130.4 (2С), 132.0, 135.1, 137.2, 140.3, 143.8, 146.2, 148.7, 158.7. Найдено, %: С 73.35, Н 4.16, N 18.82. Брутто-формула $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ Вычислено, %: С 73.29, Н 4.10, N 18.99.

Заключение

При выполнении диссертационной работы получены следующие результаты:

1) Разработаны методы получения 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов. Установлены оптимальные условия протекания процесса с учетом роли заместителей в бензимидазольном фрагменте. Показано, что алкилирование 3-галоген- и 3-нитробензимидазопиримидин-4-онов протекает с образованием двух региоизомеров. Соотношение образующихся региоизомеров определяется природой заместителя в пиримидиновом фрагменте и не зависит от заместителей в других положениях гетероциклической структуры.

2) Разработана синтетическая стратегия получения нового класса поликонденсированных систем – бензимидазопуринов. Принципиально новые гибридные гетероциклы получены последовательными превращениями, включающими мультикомпонентную конденсацию, восстановительную автоароматизацию и аннелирование имидазольного фрагмента.

3) Разработан метод синтеза вицинальных диаминов восстановительной деструкцией полигетероциклических азоаренов. Важным преимуществом разработанного подхода является легкость введения аминогруппы в гетероциклическую систему, что особенно важно для объектов, нетолерантных к нитрованию, которое традиционно применяется для введения нитрогруппы с последующей конвертацией в аминофрагмент. На основе полученных 3,4-диаминобензимидазопиримидинов продемонстрирована возможность образования ангулярных бензимидазопуринов.

4) Разработан высокоэффективный синтетический путь к созданию нового класса поликонденсированных бензимидазоазапуринов по методу окислительной циклизации вицинальных азоаминов. Полученные бензимидазоазапурины продемонстрировали флуоресценцию в растворах и в твердом состоянии с хорошими квантовыми выходами. Установлено, что заместители в гетероциклическом ядре бензимидазоазапуринов не оказывают существенного влияния на фотофизические свойства.

5) Разработаны подходы для дальнейшей структурной модификации бензимидазоазапуринов методом прямой CН-функционализации по методологии нуклеофильного замещения водорода (S_NH) без использования металл-катализируемых процессов.

6) Для синтезированных гетероциклов проведены биологические исследования (ингибирование СК-2 киназы, антикоагулянтная и противовирусная активность). На основании биологических испытаний были выявлены наиболее перспективные структуры для дальнейшей модификации с целью разработки новых лекарственных препаратов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшая разработка темы может быть связана с созданием неприродных нуклеозидов, на основе полученных 3-замещенных бензимидазопиримидинов, с целью создания объектов для биологических исследований. Кроме того, полученные результаты по фотофизическим свойствам и биологической активности полициклических производных пуринов позволяют определить дальнейшие перспективы исследования разработанных систем в области оптоэлектроники, биологии и химии материалов.

Список сокращений и условных обозначений

AcOH	Уксусная кислота
Ar	Арил
CH ₂ Cl ₂	Дихлометан (хлористый метилен)
CH ₃ CN	Ацетонитрил
CHCl ₃	Хлороформ (трихлорметан)
CK ₂	Казеин киназа типа 2
Hal	Галоген
Het	Гетарил
HSQC	Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
HMBC	Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
IC ₅₀	Ингибирующая концентрация
major	Преобладающий продукт реакции (основной)
MB	Микроволновое излучение
minor	Сопутствующий продукт реакции (побочный)
One-pot	Одностадийный
PASE	атом-экономный синтетических подход с минимальным количеством стадий
PIDA	Фенилйодид (III) диацетат
POCl ₃	Хлорокись фосфора (оксихлорид фосфора)
Py	Пиридин
S _N Ar	Нуклеофильное ароматическое замещение
S _N H	Нуклеофильное ароматическое замещение водорода
ВПЗ	Внутренний перенос заряда
DMCO	Диметилсульфоксид
DMFA	Диметилформамид
ИК	Инфракрасный
ПТСК	Паратолуолсульфокислота
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТГФ	Тетрагидрофуран
УФ	Ультрафиолетовый
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

Список литературы

1. Джоуль, Д. Химия гетероциклических соединений / Д. Джоуль, К. Миллс, под ред М. А. Юровской. – Москва : Мир, 2004. –728с.
2. Begunov, R.S. Synthesis of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and other fused imidazole derivatives with a bridgehead nitrogen atom / R.S. Begunov, G.A. Ryzvanovich // Russian Chemical Reviews. – 2013. – Vol. 82. – № 1. – P. 77-97.
3. Achar, K.C.S. *In-vivo* analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives / K.C.S. Achar, K.M. Hosamani, H.R. Seetharamareddy // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – № 5. – P. 2048-2054.
4. Podunavac-Kuzmanovic, S. QSAR modeling of antibacterial activity of some benzimidazole derivatives / S. Podunavac-Kuzmanovic, D. Cvetkovic // Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly. – 2011. – Vol. 17. – № 1. – P. 33-38.
5. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles / M. Andrzejewska et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 37. – № 12. – P. 973-978.
6. LaBarbera, D.V. Synthesis of imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-9-ones, benzimidazole analogues of pyrroloiminoquinone marine natural products / D.V. LaBarbera, E.B. Skibo // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 13. – № 2. – P. 387-395.
7. Agh-Atabay, N.M. Synthesis and investigation of antimicrobial activity of some bisbenzimidazole-derived chelating agents / N.M. Agh-Atabay, B. Dulger, F. Guzin // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 38. – № 10. – P. 875-881.
8. Synthesis, antimicrobial and antiviral activity of substituted benzimidazoles / D. Sharma et al. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 24. – № 5. – P. 1161-1168.
9. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives / S.M. Sondhi et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – Vol. 20. – № 7. – P. 2306-2310.
10. Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles / A.J. Ndakala et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54. – № 13. – P. 4581-4589.
11. Ansari, K.F. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives / K.F. Ansari, C. Lal // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44. – № 10. – P. 4028-4033.
12. Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives / I. Kerimov et al. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 22. – № 6. – P. 696-701.

13. Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-Based Agents Active Against Tuberculosis (TB), Multidrug-Resistant (MDR) TB and Extensively Drug-Resistant (XDR) TB / M. Pieroni et al. // *ChemMedChem*. – 2011. – Vol. 6. – № 2. – P. 334-342.
14. Chou, S. Maribavir Antagonizes the Antiviral Action of Ganciclovir on Human Cytomegalovirus / S. Chou, G.I. Marousek // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50. – № 10. – P. 3470-3472.
15. 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.
16. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines in drug design / K. Oukoloff et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 165. – P. 332-346.
17. 6-Nitrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidines as promising structures for pharmacotherapy of septic conditions / K.V. Savateev et al. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 43. – № 4. – P. 421-428.
18. Synthesis and SAR of [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, a Class of Anticancer Agents with a Unique Mechanism of Tubulin Inhibition / N. Zhang et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 50. – № 2. – P. 319-327.
19. Nitrothiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidines as promising antiglycating agents / K.V. Savateev et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 185. – P. 111808.
20. Manna, S.K. Polycyclic Benzimidazole: Synthesis and Photophysical Properties / S.K. Manna, T. Das, S. Samanta // *ChemistrySelect*. – 2019. – Vol. 4. – № 30. – P. 8781-8790.
21. Facile synthetic approaches for new series of pyrazole-4-carbonitrile derivatives / K.A. Ali et al. // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – Vol. 42. – № 4. – P. 3553-3566.
22. An efficient and green synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines using highly active and stable poly acrylic acid-supported layered double hydroxides / M. Veerananarayana Reddy et al. // *Tetrahedron*. – 2017. – Vol. 73. – № 10. – P. 1317-1323.
23. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Azolopyrimidines and Pyrido-Triazolo-Pyrimidinones Incorporating Pyrazole Moiety: Synthesis of Novel Azolopyrimidines and Pyrido-Triazolo-Pyrimidinones / I.M. Abbas et al. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2017. – Vol. 54. – № 6. – P. 3447-3457.
24. El-Hashash, M.A.E.-A. Utility of Pyrazolylchalcone Synthone to Synthesize Azolopyrimidines under Grindstone Technology / M.A.E.-A. El-Hashash, S.M. Gomha, E.E. El-Arab // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 90-96.
25. Devipriya, D. UV-light intervened synthesis of imidazo fused quinazoline and its solvatochromism, antioxidant, antifungal and luminescence properties / D. Devipriya, S.M.

- Roopan // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2019. – Vol. 190. – P. 42-49.
26. Gao, M. Concise and high-yield synthesis of T808 and T808P for radiosynthesis of [18F]-T808, a PET tau tracer for Alzheimer's disease / M. Gao, M. Wang, Q.-H. Zheng // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 254-257.
27. Патент США WO2015173225 A1. МПК7 С 07 D 401/04. Deuterated heterocyclic compounds and their use as imaging agents / Marik J., Lyssikatos J. P., Williams S. – № US 61/992,717; заявл. 12.05.2015; опубл. 19.11.2015.
28. Патент Китая WO2011119565 A1. МПК7 С 07 D 413/14. Imaging agents for detecting neurological disorders / Cashion D. K., Chen G., Gangadharmath U. B., Kasi D., Kolb H. C., Liu C., Sinha A., Szardenings A. K., Walsh J. C., Wang E.; YU, C., Zhang W. – № US12/661,777; заявл. 23.03.2010; опубл. 29.09.2011.
29. Патент США WO2018102067 A2. МПК7 С 07 D 471/04. Tau-protein targeting protacs and associated methods of use / Berlin M., Crew A. P., Dong H., Flanagan J. J., Ishchenko A. – № US201662415830; заявл. 01.11.2017; опубл. 07.06.2018.
30. Farag, A.M. Synthesis, biological evaluation and DFT calculation of novel pyrazole and pyrimidine derivatives / A.M. Farag, A.M. Fahim // *Journal of Molecular Structure*. – 2019. – Vol. 1179. – P. 304-314.
31. Regiochemistry of cyclocondensation reactions in the synthesis of polyazaheterocycles / P.T. Campos et al. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 13. – P. 257-266.
32. Synthesis and Characterization of Novel Thieno-Fused Bicyclic Compounds through New Enaminone Containing Thieno[2,3-*b*]pyridine Scaffold / Y.N. Mabkhot et al. // *Journal of Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8.
33. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Some New Thiophene-Based Heterocycles as Potential Antimicrobial Agents / Y. Mabkhot et al. // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – № 8. – P. 1036.
34. Ibrahim, H. Synthesis of A New Class of Pyridazin-3-one and 2-Amino-5-arylazopyridine Derivatives and Their Utility in the Synthesis of Fused Azines / H. Ibrahim, H. Behbehani // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – № 2. – P. 2637-2654.
35. Ho, S. Microwave-Assisted Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines from β -Bromo- α,β -unsaturated Aldehydes and 2-Aminobenzimidazoles / S. Ho, P. Dao, C. Cho // *Synlett*. – 2017. – Vol. 28. – № 14. – P. 1811-1815.
36. One-pot synthesis of novel fused pentacyclic chromenopyrimidobenzimidazolones and benzimidazolyl-chromenyl-substituted thiazolidinones / N.M. Drosos et al. // *Tetrahedron*. – 2017. – Vol. 73. – № 1. – P. 1-7.

37. Ibrahim, M.A. Studies on the Chemical Transformations of 6-Methylchromone-3-carbonitrile under Nucleophilic Conditions: 6-Methylchromone-3-carbonitrile / M.A. Ibrahim, N.M. El-Gohary // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2016. – Vol. 53. – № 3. – P. 859-864.
38. Concise Synthesis of 2,3-Diarylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazole Based on Isoflavones / Z.-T. Zhang et al. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – № 2. – P. 225-230.
39. Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4H)-ones and their derivatives / X.-Q. Deng et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 46. – № 7. – P. 2955-2963.
40. Efficient synthesis and preliminary biological evaluations of trifluoromethylated imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and benzimidazo[1,2-*a*]pyrimidines / B. Jismy et al. // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 43. – № 25. – P. 9961-9968.
41. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives *via* Facile Transition-Metal-Free Tandem Process / S. Fang et al. // *ACS Combinatorial Science*. – 2014. – Vol. 16. – № 7. – P. 328-332.
42. Conventional spectroscopic identification of biologically active imidazo-pyrimido fused acridines: *In vitro* anti-bacterial and anti-feedant activity / J. Palaniraja et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – Vol. 230. – P. 634-640.
43. Gnanasekaran, K.K. Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-12-ones and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-ones by a sequential *N*-acylation–SNAr reaction / K.K. Gnanasekaran, N.P. Muddala, R.A. Bunce // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 52. – P. 7180-7183.
44. Патент Китая WO2011119565 A1. МПК7 C 07 D 413/14. Imaging agents for detecting neurological disorders / Yong J. S., Hyun J. S., Min K. D., Kwan L. B., Ill L. H., Hyun L. J., Hyun M. S., Sun Y. E. – № KR102027962; заявл. 23.03.2010; опубл. 29.09.2011.
45. Synthesis of novel galeterone derivatives and evaluation of their *in vitro* activity against prostate cancer cell lines / R. Jorda et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 179. – P. 483-492.
46. A study on the reaction of 16-dehydropregnenolone acetate with 2-aminobenzimidazole / A. Wojtkielewicz et al. // *Steroids*. – 2017. – Vol. 117. – P. 71-76.
47. Synthesis of 2-(polyfluoromethyl)pyrimido-[1,2-*a*]benzimidazole-4-carbaldehyde derivatives / D.V. Belyaev et al. // *Mendeleev Communications*. – 2019. – Vol. 29. – № 3. – P. 249-251.
48. Kong, W. Lewis-acid Promoted Chemoselective Condensation of 2-Aminobenzimidazoles or 3-Aminoindazoles with 3-Ethoxycyclobutanones to Construct Fused Nitrogen

- heterocycles / W. Kong, Y. Zhou, Q. Song // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – Vol. 360. – № 10. – P. 1943-1948.
49. One-step synthesis of alkyl 2-chloropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole-3-carboxylates under catalyst-free: combined experimental and computational studies / Y. Liu et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – № 36. – P. 5071-5075.
50. Microwave assisted synthesis of dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones; synthesis, *in vitro* antimicrobial and anticancer activities of novel coumarin substituted dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones / K.B. Puttaraju et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 69. – P. 316-322.
51. Reactivity of β -Cetoesters Compounds, Synthesis of Nitrogenated Heterocycles (Derivatives of Tetrahydroacridin-9-ones and Pyrimidinone) and Biological Properties of Pyrimidinone Derivatives / Y. Kouadri et al. // *Asian Journal of Chemistry*. – 2015. – V. 27. – № 10. – P. 3675-3680.
52. Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, and DFT calculations of 1,4-dimethyl-2-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole hydrate / Y. El Bakri et al. // *Journal of Molecular Structure*. – 2018. – Vol. 1152. – P. 154-162.
53. Synthesis, *in vitro* antiplatelet activity and molecular modelling studies of 10-substituted 2-(1-piperazinyl)pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-ones / M. Di Braccio et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 62. – P. 564-578.
54. Synthesis and exploration of QSAR model of 2-methyl-3-[2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(3*H*)-one as potential antibacterial agents / P. Sharma et al. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 27. – № 2. – P. 294-301.
55. Modranka, J. Efficient synthesis of phosphorylated ortho-fused azaheterocycles / J. Modranka, T. Janecki // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – № 49. – P. 9595-9601.
56. Regiodirected synthesis of polyfluoro-alkylated pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles / M.V. Goryaeva et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – Vol. 48. – № 2. – P. 372-376.
57. Synthesis of 5-methylsulfonylpyrimidines and their fused derivatives / R.N. Solomyannii et al. // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2017. – Vol. 87. – № 3. – P. 407-413.
58. Catalyst-free tandem Michael addition-cyclization reactions in aqueous media for the synthesis of benzimidazo[1,2-*a*]pyrimidinone derivatives / C. Ren et al. // *Science China Chemistry*. – 2010. – Vol. 53. – № 7. – P. 1492-1496.
59. Efficient synthesis of benzimidazo[1,2-*a*]pyrimidinone derivatives *via* catalyst-free reactions of Baylis–Hillman acetates, alcohols, and amines with 2-aminobenzimidazole / Y. Wang et

- al. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2010. – Vol. 47. – № 2. – P. 373-378.
60. Tandem reaction of Morita–Baylis–Hillman alcohols derived from acrylic nitrile with 2-aminobenzimidazole in ionic liquid [BMIM]Cl/H₂O [Электронный ресурс]. – URL: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/v11-095> (дата обращения: 23.03.2021).
61. Functionalised dihydroazo pyrimidine derivatives from Morita–Baylis–Hillman acetates: synthesis and studies against acetylcholinesterase as its inhibitors / E. Koti Reddy et al. // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 81. – P. 77431-77439.
62. Bondock, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel polyheterocyclic ring systems derived from 2-oxo-2*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazole-3-carbonitrile / S. Bondock // *Research on Chemical Intermediates*. – 2015. – Vol. 41. – № 8. – P. 5451-5462.
63. One-pot microwave assisted synthesis under green chemistry conditions, antioxidant screening, and cytotoxicity assessments of benzimidazole Schiff bases and pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-3(4*H*)-ones / C.G. Neochoritis et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 46. – № 1. – P. 297-306.
64. Heravi, M.M. Sulfamic Acid–Catalyzed, Three-Component, One-Pot Synthesis of [1,2,4]Triazolo/Benzimidazolo Quinazolinone Derivatives / M.M. Heravi, F. Derikvand, L. Ranjbar // *Synthetic Communications*. – 2010. – Vol. 40. – № 5. – P. 677-685.
65. Dam, B. Nano-Fe₃O₄ silica sulfuric acid as a reusable and magnetically separable potent solid acid catalyst in Biginelli-type reaction for the one-pot multicomponent synthesis of fused dihydropyrimidine derivatives: A greener NOSE and SFRC approach / B. Dam, A.K. Pal, A. Gupta // *Synthetic Communications*. – 2016. – Vol. 46. – № 3. – P. 275-286.
66. Fekri, L.Z. Green, effective and chromatography free synthesis of benzoimidazo[1,2-*a*]pyrimidine and tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*d*]quinazolin-1(2*H*)-one and their pyrazolyl moiety using Fe₃O₄SiO₂ -proline reusable catalyst in aqueous media / L.Z. Fekri, M. Nikpassand, S.N. Khakshoor // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2019. – Vol. 894. – P. 18-27.
67. Maleki, A. Synthesis of Benzimidazolo[2,3-*b*]quinazolinone Derivatives *via* a One-pot Multicomponent Reaction Promoted by a Chitosan-based Composite Magnetic Nanocatalyst / A. Maleki, M. Aghaei, N. Ghamari // *Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 44. – № 3. – P. 259-261.
68. Shamsi-Sani, M. Nanostructured γ -Fe₂O₃@Starch- *n*-ButylSO₃H as New Recyclable Magnetic Catalyst for Promoting Multi-Component Reactions / M. Shamsi-Sani, F. Shirini, M. Mohammadi-Zeydi // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. – 2019. – Vol. 19. – № 8. – P. 4503-4511.
69. Tabrizian, E. A new type of SO₃H-functionalized magnetic-titania as a robust magnetically-

- recoverable solid acid nanocatalyst for multi-component reactions / E. Tabrizian, A. Amoozadeh // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – № 99. – P. 96606-96615.
70. Jiang, L. Preparation, characterization, and use of novel Cu@Fe₃O₄ MNPs in the synthesis of tetrahydrobenzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(2*H*)-ones and 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones under solvent-free conditions / L. Jiang, Z. Druzhinin // RSC Advances. – 2019. – Vol. 9. – № 26. – P. 15061-15072.
71. Fast Synthesis and Antibacterial Evaluation of Benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1-ones: Another Successful Application of Newly Prepared SO₃H-Functionalized Ionic Liquids as Catalysts / M. Dehghan et al. // Organic Preparations and Procedures International. – 2017. – Vol. 49. – № 3. – P. 236-248.
72. Патент Китая CN201710521692 8A. МПК7 C 07 D 487/04. A kind of easy catalysis prepares the catalyst and system and method for benzimidazole simultaneously ketone derivatives of [2,1-*b*]quinolone-6-one derivatives / Hua L., Jianzhong S., Zhipei S. – № CN107312008; заявл. 30.06.2017; опубл. 03.11.2017.
73. A simple and convenient synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinone and [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives catalyzed by DABCO-based ionic liquids / N. Seyyedi et al. // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2017. – Vol. 14. – № 9. – P. 1859-1867.
74. Preparation of a new DABCO-based ionic liquid and investigation on its application in the synthesis of benzimidazoquinazolinone and pyrimido[4,5-*b*]-quinoline derivatives / F. Shirini et al. // Journal of Molecular Liquids. – 2017. – Vol. 243. – P. 302-312.
75. Shirini, F. Facile and Efficient Synthesis of Tetrahydrobenzimidazo [2,1-*b*]Quinazolin-1(2*H*)-One Derivatives Using Brønsted Acidic Ionic Liquid Immobilized on Nanoporous Na + -Montmorillonite / F. Shirini, M. Mazloumi, M. Seddighi // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2018. – Vol. 18. – № 2. – P. 1194-1198.
76. Goli-Jolodar, O. Introduction of *O*-sulfonated poly(vinylpyrrolidonium) hydrogen sulfate as an efficient, and reusable solid acid catalyst for some solvent-free multicomponent reactions / O. Goli-Jolodar, F. Shirini, M. Seddighi // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – № 50. – P. 44794-44806.
77. Goli-Jolodar, O. An efficient and practical synthesis of benzazolo[2,1-*b*]quinazolinones and triazolo[2,1-*b*]quinazolinones catalyzed by nano-sized NS-C₄(DABCO-SO₃H)₂4Cl / O. Goli-Jolodar, F. Shirini // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2017. – Vol. 14. – № 11. – P. 2275-2286.
78. Mousavi, M.R. Catalytic systems containing p-toluenesulfonic acid monohydrate catalyzed the synthesis of triazoloquinazolinone and benzimidazoquinazolinone derivatives / M.R.

- Mousavi, M.T. Maghsoodlou // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2014. – Vol. 145. – № 12. – P. 1967-1973.
79. A simple, economical, and environmentally benign protocol for the synthesis of [1,2,4]triazolo[5,1-b]quinazolin-8(4H)-one and hexahydro[4,5]benzimidazo[2,1-b]quinazolinone derivatives / M.R. Mousavi et al. // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2015. – Vol. 12. – № 8. – P. 1419-1424.
80. A catalyst-free, one-pot multicomponent synthesis of spiro-benzimidazoquinazolinones *via* a Knoevenagel–Michael-imine pathway: a microwave assisted approach / P. Maloo et al. // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – № 48. – P. 41897-41906.
81. An Efficient, Green, and Solvent-free Multi-component Synthesis of Benzimidazo/Benzothiazolo Quinazolinone Derivatives Using Sc(OTf)₃ Catalyst Under Controlled Microwave Irradiation: / S. Gajaganti et al. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – Vol. 55. – № 11. – P. 2578-2584.
82. Mahire, V.N. Facile DES-mediated synthesis and antioxidant potency of benzimidazoquinazolinone motifs / V.N. Mahire, V.E. Patel, P.P. Mahulikar // Research on Chemical Intermediates. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 1847-1861.
83. One-pot Combinatorial Synthesis of Benzo[4,5]imidazo-[1,2-*a*]thiopyrano[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one Derivatives / S. Shen et al. // Chinese Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 29. – № 8. – P. 1727-1731.
84. Diab, H. ZnO-Nanoparticles-Catalyzed Synthesis of Poly(tetrahydrobenzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-1(2*H*)-ones) as Novel Multi-armed Molecules / H. Diab, I. Abdelhamid, A. Elwahy // Synlett. – 2018. – Vol. 29. – № 12. – P. 1627-1633.
85. Beerappa, M. Multicomponent reaction of benzyl halides: Synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinones / M. Beerappa, K. Shivashankar // Synthetic Communications. – 2016. – Vol. 46. – № 5. – P. 421-432.
86. R. Karimi, A. Mono- and Bis-Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles: Alum Catalyzed Regioselective Three- or Pseudo Five-Component Reaction of 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde and Malononitrile / A. R. Karimi, F. Bayat // Letters in Organic Chemistry. – 2011. – Vol. 8. – № 9. – P. 631-636.
87. Reddy, M.V. *p*-Toluenesulfonic acid-catalyzed one-pot synthesis of 2-amino-4-substituted-1,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carbonitriles under neat conditions / M.V. Reddy, J. Oh, Y.T. Jeong // Comptes Rendus Chimie. – 2014. – Vol. 17. – № 5. – P. 484-489.
88. 4-Amino-2-Aryl-3-Cyano-1,2-Dihydropyrimido-[1,2-*a*]Benzimidazoles AND their Pyrimidine Analogs as New Anticancer Agents / V.A. Risley et al. // Chemistry of

89. Poly(vinylpyrrolidonium)perchlorate catalyzed one-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives / M. Abedini et al. // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – Vol. 42. – № 7. – P. 6221-6229.
90. Arya, K. Microporous zeolite catalyst system: an eco-approach for regioselective synthesis of pyrimidobenzimidazoles / K. Arya, R. Tomar // *Research on Chemical Intermediates*. – 2015. – Vol. 41. – № 6. – P. 3389-3400.
91. Sheibani, H. Chemoselective synthesis of 4-oxo-2-aryl-4,10-dihydropyrimido [1,2-*a*][1,3]benzimidazol-3-yl cyanides *via* [3+3] atom combination of 2-aminobenzimidazole with ethyl- α -cyanocinnamates / H. Sheibani, F. Hassani // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2011. – Vol. 48. – № 4. – P. 915-920.
92. Sheibani, H. Three-component synthesis of 4-amino-2-aryl-2H-pyrimido-[1,2-*b*][1,3]benzazole-3-carbonitriles and 4*H*-pyrimido-[2,1-*b*][1,3]benzazoles in the presence of magnesium oxide and 12-tungstophosphoric acid as catalysts / H. Sheibani, M. Babaie // *Russian Chemical Bulletin*. – 2013. – Vol. 62. – № 10. – P. 2202-2208.
93. Design, synthesis, and application of 1*H*-imidazol-3-ium trinitromethanide {[HIMI]C(NO₂)₃} as a recyclable nanostructured ionic liquid (NIL) catalyst for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carbonitriles / M. Yarie et al. // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2018. – Vol. 15. – № 10. – P. 2259-2270.
94. Reddy, M.V. Di-*n*-butyl ammonium chlorosulfonate ionic liquids as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of 1,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates under solvent-free ultrasound irradiation / M.V. Reddy, A.V.S. Reddy, Y.T. Jeong // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – Vol. 42. – № 5. – P. 4893-4906.
95. Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones under metal-free and solvent-free conditions for minimizing waste generation / P.H. Tran et al. // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8. – № 63. – P. 36392-36399.
96. Kalita, S.J. Organocatalytic domino Knöevenagel–Michael reaction in water for the regioselective synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-amines / S.J. Kalita, D. Chandra Deka, H. Mecadon // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 94. – P. 91320-91324.
97. Liu, J. Thiamine hydrochloride (VB1): an efficient promoter for the one-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives in water medium / J. Liu, M. Lei, L. Hu // *Green Chemistry*. – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 840.
98. Ecofriendly synthesis and biological evaluation of 4-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-1,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylic acid ethyl ester derivatives as an

- antitubercular agents / P.P. Warekar et al. // *Synthetic Communications*. – 2016. – Vol. 46. – № 24. – P. 2022-2030.
99. *N,N'*-Dichlorobis(2,4,6-trichlorophenyl)urea (CC-2) as a new reagent for the synthesis of pyrimidone and pyrimidine derivatives via Biginelli reaction / G.B.D. Rao et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – Vol. 52. – № 7. – P. 809-812.4
100. One-pot synthesis of tricyclic dihydropyrimidine derivatives and their biological evaluation / N. Kaur et al. // *Tetrahedron*. – 2015. – Vol. 71. – № 2. – P. 332-337.
101. Shaterian, H.R. New applications of phosphoric acid supported on alumina ($H_3PO_4-Al_2O_3$) as a reusable heterogeneous catalyst for preparation of 2,3-dihydroquinazoline-4(1*H*)-ones, 2*H*-indazolo[2,1-*b*]phthalazinetriones, and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines / H.R. Shaterian, N. Fahimi, K. Azizi // *Research on Chemical Intermediates*. – 2014. – Vol. 40. – № 5. – P. 1879-1898.
102. One-Pot Synthesis of Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles under Solvent-Free Conditions / R. Ghorbani-Vaghei et al. // *Helvetica Chimica Acta*. – 2014. – Vol. 97. – № 7. – P. 979-984.
103. Discovery of Potent and Highly Selective A 2B Adenosine Receptor Antagonist Chemotypes / A. El Maatougui et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 59. – № 5. – P. 1967-1983.
104. Regioselective Synthesis of Fused Imidazo[1,2-*a*]pyrimidines via Intramolecular C–N Bond Formation/6- Endo-Dig Cycloisomerization / A. Kumar et al. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – № 15. – P. 6905-6912.
105. Rawat, M. Copper oxide nanoparticle catalysed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives, their optical properties and selective fluorescent sensor towards zinc ion / M. Rawat, D.S. Rawat // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – № 24. – P. 2341-2346.
106. Shinde, V.V. Molybdate sulfuric acid (MSA): an efficient solid acid catalyst for the synthesis of diversely functionalized fused imidazo[1,2-*a*]pyrimidines under solvent-free conditions / V.V. Shinde, Y.T. Jeong // *New Journal of Chemistry*. – 2015. – Vol. 39. – № 6. – P. 4977-4986.
107. Diverse synthesis of pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles and imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles *via* CuI-catalyzed decarboxylic multicomponent reactions of heterocyclic azoles, aldehydes and alkynecarboxylic acids / J. Wu et al. // *Tetrahedron*. – 2019. – Vol. 75. – № 8. – P. 1052-1063.
108. Патент Китая CN10825020 2A. МПК7 С 07 D 487/04. 2,3-disubstituted benzimidazo[1,2-*a*]pyrimidine compound and preparation method and application thereof / Qi Z., Huan L., Jiarong W., Yonghaim C. – № CN108250202; заявл. 30.06.2017; опубл. 03.11.2017.

109. Hassaneen, H.M.E. A Simple, Convenient, One-Pot Synthesis of Dihydroazolopyrimidines, DFT Calculation, and NMR Determination by Using H-Ferrierite Zeolite as Catalyst / H.M.E. Hassaneen, T.A. Farghaly // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2015. – Vol. 52. – № 4. – P. 1154-1161.
110. Prasad, P. Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening / P. Prasad, A.G. Kalola, M.P. Patel // *New Journal of Chemistry*. – 2018. – Vol. 42. – № 15. – P. 12666-12676.
111. Polyethylene glycol methacrylate-grafted dicationic imidazolium-based ionic liquid: Heterogeneous catalyst for the synthesis of aryl-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine amines under solvent-free conditions / M.V. Reddy et al. // *Tetrahedron*. – 2017. – Vol. 73. – № 35. – P. 5289-5296.
112. Application of *p*-TSA in the one pot synthesis of *N*-methyl-3-nitro-aryl-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-amine / A.M. Jadhav et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – Vol. 59. – № 6. – P. 554-557.
113. 6-Nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones as Antidiabetic Agents: 6-Nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones as Antidiabetic Agents / A.A. Spasov et al. // *Archiv der Pharmazie*. – 2017. – Vol. 350. – 6-Nitroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-ones as Antidiabetic Agents. – № 12. – P. 1700226.
114. Патент РФ RU2529487 C1. МПК7 C 07 D 487/04. 5-Метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинид *L*-аргининия моногидрат / Chupakhin O. N., Charushin V. N., Rusinov V. L., Ulomskii E. N., Kotovskaya S. K., Kiselev O. I., Deeva E. G., Savateev K. V., Borisov S. S. – № 2013116765/04; заявл. 15.04.2013; опубл. 27.09.2014.
115. 8-Alkyl[1,2,4]Triazolo[5,1-*b*]Purines / K.V. Savateev et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – Vol. 50. – № 6. – P. 880-887.
116. Replication of N²,3-Ethenoguanine by DNA Polymerases / L. Zhao et al. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – Vol. 51. – № 22. – P. 5466-5469.
117. Патент США WO2005011609 A2. МПК7 C 07 D 487/14. Triazolopurine-based tricyclic compounds and pharmaceutical compositions comprising same / Combs D., Langevine C.M., Qiu Y., Zusi F.C. – № US49117003P; заявл. 30.07.2003; опубл. 10.02.2005.

118. Böhme H. β -Substituierte Enamine, 8. Mitt.: Anellierte Systeme aus 2-Amino-heterocyclen und Derivaten der α -Chlor-acetessigsäure / H. Böhme, K.-H. Weisel // Archiv der Pharmazie. – 1976. – T. 309. – № 12. – C. 959-965.
119. Generation of 500-Member Library of 10-Alkyl-2-R¹,3-R²-4,10-Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones / S. Sirko et al. // Molecules. – 2009. – Vol. 14. – № 12. – P. 5223-5234.
120. Synthesis and antiallergic activity of some acidic derivatives of 4H-pyrimido[2,1-*b*]benzazol-4-ones / J.J. Wade et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1983. – Vol. 26. – № 4. – P. 608-611.
121. Synthesis, *in vitro* antiplatelet activity and molecular modelling studies of 10-substituted 2-(1-piperazinyl)pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10H)-ones / M. Di Braccio et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 62. – P. 564-578.
122. Rao H.S.P. Nitroketene acetal chemistry: efficient synthesis of 2-amino-3-nitro-4H-chromenes / H.S.P. Rao, K. Geetha // Tetrahedron Letters. – 2009. – Vol. 50. – № 27. – P. 3836-3839.
123. Melguizo M. The Use of Formamidine Acetate in the Traube Synthesis of 9-Glycosylpurines / M. Melguizo, M. Nogueras, A. Sánchez // Synthesis. – 1992. – Vol. 1992. – № 05. – P. 491-494.
124. An unusual aromatisation of dihydropyrimidines facilitated by reduction of the nitro group / G.L. Rusinov et al. // Tetrahedron Letters. – 2007. – Vol. 48. – № 33. – P. 5873-5876.
125. Januar L.A. Acremolin from Acremonium strictum is N²,3-Etheno-2'-isopropyl-1-methylguanine, not a 1 H -Azirine. Synthesis and Structural Revision / L.A. Januar, T.F. Molinski // Organic Letters. – 2013. – Vol. 15. – № 10. – P. 2370-2373.
126. Zhang W. Conclusive Remarks / W. Zhang, W.-B. Yi // Pot, Atom, and Step Economy (PASE) Synthesis : SpringerBriefs in Molecular Science. – Cham: Springer International Publishing, 2019. – P. 49.
127. Azoloazines as A_{2a} receptor antagonists. Structure–activity relationship / K.V. Savateev et al. // Russian Chemical Reviews. – 2018. – Vol. 87. – № 7. – P. 636-669.
128. Rene L. A One Pot Synthesis of β -Cyanoenamines / L. Rene, J. Poncet, G. Auzou // Synthesis. – 1986. – Vol. 1986. – № 05. – P. 419-420.
129. Microwave-Assisted Synthesis of Arylazoaminopyrazoles as Disperse Dyes for Textile Printing: Microwave-Assisted Synthesis of Arylazoaminopyrazoles / T.A. Khattab et al. // Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie. – 2016. – Vol. 642. – № 13. – P. 766-772.

130. Tunable protic ionic liquids as solvent-catalysts for improved synthesis of multiply substituted 1,2,4-triazoles from oxadiazoles and organoamines / X. Chen et al. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 24. – P. 4813-4819.
131. 6-(Aryldiazenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as Strategic Intermediates for the Synthesis of Pyrazolo[5,1-*b*]purines / J.-C. Castillo et al. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 81. – № 24. – P. 12364-12373.
132. Synthesis of ticagrelor analogues belonging to 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidines and study of their antiplatelet and antibacterial activity / E. Goffin et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 208. – P. 112767.
133. Giorgi I. 8-Azapurine Nucleus: A Versatile Scaffold for Different Targets / I. Giorgi, V. Scartoni // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 9. № 12. – P. 1367-1378.
134. An effective and facile synthesis of new blue fluorophores on the basis of an 8-azapurine core / A.K. Eltyshev et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16. – № 48. – P. 9420-9429.
135. 2-Aryl-2,4-dihydro-5*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-5-ones as a New Platform for the Design and Synthesis of Biosensors and Chemosensors / A.K. Eltyshev et al. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020. – № 3. – P. 316-329.
136. Wierzchowski J. Excited-State Proton Transfer in 8-Azapurines I: A Kinetic Analysis of 8-Azaxanthine Fluorescence / J. Wierzchowski, B. Smyk // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 12. – P. 2740.
137. Chupakhin O.N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 25. – P. 2665-2672.
138. Chupakhin O.N. Nucleophilic substitution of hydrogen in azines / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas // *Tetrahedron*. – 1988. – Vol. 44. – № 1. – P. 1-34.
139. Stein C.J. Modifiable risk factors for cancer / C.J. Stein, G.A. Colditz // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – № 2. – P. 299-303.
140. Protein kinase CK2: a newcomer in the ‘druggable kinome’ / M.A. Pagano et al. // *Biochemical Society Transactions*. – 2006. – Vol. 34. – № 6. – P. 1303-1306.